

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Afinitor 2,5 mg tabletti
Afinitor 5 mg tabletti
Afinitor 10 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Afinitor 2,5 mg tabletti

Yksi tabletti sisältää 2,5 mg everolimuusia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 74 mg laktoosia.

Afinitor 5 mg tabletti

Yksi tabletti sisältää 5 mg everolimuusia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 149 mg laktoosia.

Afinitor 10 mg tabletti

Yksi tabletti sisältää 10 mg everolimuusia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 297 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Afinitor 2,5 mg tabletti

Valkoinen tai vaaleankeltainen, pitkulainen noin 10,1 mm pitkä ja 4,1 mm leveä tabletti, jossa viistetty reuna, ei jakouurretta, toisella puolella kaiverrus ”LCL” ja toisella puolella kaiverrus ”NVR”.

Afinitor 5 mg tabletti

Valkoinen tai vaaleankeltainen, pitkulainen noin 12,1 mm pitkä ja 4,9 mm leveä tabletti, jossa viistetty reuna, ei jakouurretta, toisella puolella kaiverrus ”5” ja toisella puolella kaiverrus ”NVR”.

Afinitor 10 mg tabletti

Valkoinen tai vaaleankeltainen, pitkulainen noin 15,1 mm pitkä ja 6,0 mm leveä tabletti, jossa viistetty reuna, ei jakouurretta, toisella puolella kaiverrus ”UHE” ja toisella puolella kaiverrus ”NVR”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hormonireseptoriposiitiivinen edennyt rintasyöpä

Afinitor on tarkoitettu hormonireseptoriposiitiivisen, HER-2/neu-negatiivisen, edenneen rintasyövän hoitoon yhdessä eksemestaanin kanssa postmenopausaalisilla naisilla, joilla ei ole oireista viskeraalista sairautta ja joiden tauti uusiutuu tai etenee, kun heitä on hoidettu ei-steroidaalisella aromataasin estäjällä.

Haiman neuroendokriiniset kasvaimet

Afinitor on tarkoitettu leikkaukseen soveltumattomien tai etäpesäkkeisten, hyvin erilaistuneiden tai kohtalaisesti erilaistuneiden haiman neuroendokriinisten kasvainten hoitoon aikuisilla, joilla on etenevä tauti.

Ruoansulatuskanavan tai keuhkojen neuroendokriiniset kasvaimet

Afinitor on tarkoitettu leikkaukseen soveltumattomien tai etäpesäkkeisten, hyvin erilaistuneiden (gradus 1 tai gradus 2), ei-toiminnallisten ruoansulatuskanavan tai keuhkojen neuroendokriinisten kasvainten hoitoon aikuisilla, joilla on etenevä tauti (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Munuaiskarsinooma

Afinitor on tarkoitettu levinneen ja etäpesäkkeisen munuaiskarsinooman hoitoon potilailla, joiden tauti on edennyt VEGF-täsmähoidon aikana tai sen jälkeen.

4.2 Annostus ja antotapa

Afinitor-hoidon aloittavalla ja hoitoa seuraavalla lääkrillä tulee olla kokemusta syövän hoidon toteuttamisesta.

Annostus

Afinitor on saatavissa 2,5 mg, 5 mg ja 10 mg tabletteina eri annoksia varten.

Suositusannos on 10 mg everolimusia kerran vuorokaudessa. Hoitoa tulee jatkaa niin pitkään kuin siitä havaitaan olevan kliinistä hyötyä tai ei hyväksyttävän toksisuuden ilmenemiseen saakka.

Jos annos jää väliin, potilaan ei pidä ottaa ylimääräistä annosta vaan ottaa seuraava annos tavanomaiseen tapaan lääkemääräyksen mukaan.

Annoksen muuttaminen hättävien vaikutusten vuoksi

Vaikeiden ja/tai ei hyväksyttävien epäiltyjen hättävien vaikutusten hoito voi vaatia annoksen pienentämistä ja/tai Afinitor-hoidon tilapäistä keskeyttämistä. Annosta ei yleensä tarvitse muuttaa, jos hättävä vaikutus on vaikeusasteeltaan luokkaa 1. Jos annosta pitää pienentää, suositeltu annos on 5 mg/vrk, eikä se saa olla alle 5 mg vuorokaudessa.

Taulukossa 1 on yhteenveto suositelluista annosmuutoksista tiettyjen hättävien vaikutusten yhteydessä (ks. myös kohta 4.4).

Taulukko 1 Afinitor-hoidon annosmuutoksia koskevat suositukset

Haittatapahtuma	Vaikeusaste¹	Afinitor-annoksen muutos
Ei-infektioosi pneumoniitti	Vaikeusaste 2	Harkitse hoidon keskeyttämistä välikaisesti, kunnes oireet lievittyvät vaikeusasteeseen ≤ 1 . Aloita hoito uudelleen annoksella 5 mg vuorokaudessa. Lopeta hoito, jos paranemista ei tapahdu neljän viikon kuluessa.
	Vaikeusaste 3	Keskeytä hoito väliaikaisesti, kunnes oireet lievittyvät vaikeusasteeseen ≤ 1 . Harkitse hoidon aloittamista uudelleen annoksella 5 mg vuorokaudessa. Jos 3. vaikeusasteen toksisuuksia ilmenee uudelleen, harkitse hoidon lopettamista.
	Vaikeusaste 4	Lopeta hoito.

Suutulehdus	Vaikeusaste 2	Keskeytä annostelu väliaikaisesti, kunnes oireet paranevat vaikeusasteeseen ≤ 1 . Aloita hoito samalla annoksella uudelleen. Jos suutulehdus uusiutuu vaikeusasteeltaan 2:na, keskeytä anto, kunnes oireet paranevat vaikeusasteeseen ≤ 1 . Aloita hoito uudelleen annoksella 5 mg vuorokaudessa.
	Vaikeusaste 3	Keskeytä annostelu väliaikaisesti, kunnes oireet paranevat vaikeusasteeseen ≤ 1 . Aloita hoito uudelleen annoksella 5 mg vuorokaudessa.
	Vaikeusaste 4	Lopeta hoito.
Muut ei-hematologiset toksisuudet (poislukien metaboliset tapahtumat)	Vaikeusaste 2	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos toksisuus on siedettävää. Jos toksisuus muuttuu sietämättömäksi, keskeytä anto väliaikaisesti, kunnes oireet lievittyvät vaikeusasteeseen ≤ 1 . Aloita hoito samalla annoksella uudelleen. Jos toksisuus uusiutuu vaikeusasteeltaan 2:na, keskeytä hoito, kunnes oireet lievittyvät vaikeusasteeseen ≤ 1 . Aloita hoito uudelleen annoksella 5 mg vuorokaudessa.
	Vaikeusaste 3	Keskeytä annostelu väliaikaisesti, kunnes oireet paranevat vaikeusasteeseen ≤ 1 . Harkitse hoidon aloittamista uudelleen annoksella 5 mg vuorokaudessa. Jos 3. vaikeusasteen toksisuuksia ilmenee uudestaan, harkitse hoidon lopettamista.
	Vaikeusaste 4	Lopeta hoito.
Metaboliset tapahtumat (esim. hyperglykemia, dyslipidemia)	Vaikeusaste 2	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
	Vaikeusaste 3	Väliaikainen annon keskeytys. Aloita hoito uudestaan annoksella 5 mg vuorokaudessa.
	Vaikeusaste 4	Lopeta hoito.
Trombosytopenia	Vaikeusaste 2 (< 75 , $\geq 50 \times 10^9/l$)	Keskeytä annostelu väliaikaisesti, kunnes oireet paranevat vaikeusasteeseen ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9/l$). Aloita hoito samalla annoksella uudelleen.
	Vaikeusasteet 3 ja 4 ($< 50 \times 10^9/l$)	Keskeytä annostelu väliaikaisesti, kunnes oireet paranevat vaikeusasteeseen ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9/l$). Aloita hoito uudelleen annoksella 5 mg vuorokaudessa.
Neutropenia	Vaikeusaste 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$)	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
	Vaikeusaste 3 (< 1 , $\geq 0,5 \times 10^9/l$)	Keskeytä annostelu väliaikaisesti, kunnes oireet paranevat vaikeusasteeseen ≤ 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$). Aloita hoito samalla annoksella uudelleen.
	Vaikeusaste 4 ($< 0,5 \times 10^9/l$)	Keskeytä annostelu väliaikaisesti, kunnes oireet paranevat vaikeusasteeseen ≤ 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$). Aloita hoito uudelleen annoksella 5 mg vuorokaudessa.
Kuumainen neutropenia	Vaikeusaste 3	Keskeytä annostelu väliaikaisesti, kunnes oireet paranevat vaikeusasteeseen ≤ 2 ($\geq 1,25 \times 10^9/l$) ja potilaalla ei ole kuumetta. Aloita hoito uudelleen annoksella 5 mg vuorokaudessa.
	Vaikeusaste 4	Lopeta hoito.
¹ Vaikeusasteet perustuvat National Cancer Institutun (NCI:n) Common Terminology Criteria for Adverse Events -luokitukseen (CTCAE) v3.0		

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat (≥ 65 vuotta)

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

- Lievä maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka A) – suositeltava annos on 7,5 mg vuorokaudessa.
- Keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka B) – suositeltava annos on 5 mg vuorokaudessa.
- Vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka C) – Afinitorin käyttöä suositellaan vain, jos käytön odotettavissa olevat hyödyt ovat suuremmat kuin sen riskit. Tällöin annos ei saa olla suurempi kuin 2,5 mg vuorokaudessa.

Jos potilaan maksan vajaatoimintaluokitus (Child–Pugh) muuttuu hoidon aikana, annosta on muutettava (ks. myös kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Afinitorin turvallisuutta ja tehoa 0-18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Afinitor otetaan suun kautta kerran vuorokaudessa samaan aikaan joka päivä, johdonmukaisesti joko ruoan kanssa tai tyhjään mahaan (ks. kohta 5.2). Afinitor-tabletit tulee niellä kokonaisina vesilasillisen kanssa. Niitä ei saa pureskella eikä murskata.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille rapamysiinijohdoksille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ei-infektioperäinen pneumoniitti

Ei-infektioperäinen pneumoniitti on rapamysiinijohdosten kuten everolimuusin luokkavaikutus. Ei-infektioperäistä pneumoniittia (myös interstitiaalista keuhkosairautta) on ilmoitettu usein Afinitor-hoitoa saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Jotkin tapaukset olivat vaikeita, ja harvinaisissa tapauksissa tilanne on johtanut kuolemaan. Ei-infektioperäisen pneumoniitin mahdollisuus tulee ottaa huomioon, jos potilaalla on epäspesifisiä hengitystieoireita ja -löydöksiä kuten hypoksiaa, pleuraeffuusiota, yskää tai hengenahdistusta ja jos infektion, kasvaimen ja muiden lääkehoitoon liittymättömien syiden mahdollisuus on suljettu pois asianmukaisten tutkimusten avulla. Opportunistiset infektiot kuten *pneumocystis jiroveci (carinii)* -keuhkokuume (PJP/PCP) tulee sulkea pois ei-infektioperäisen pneumoniitin erotusdiagnostiikassa (ks. ”Infektiot” alla). Potilaita tulee kehottaa ilmoittamaan viipymättä kaikista uusista hengitystieoireista ja hengitystieoireiden pahenemisesta.

Jos potilaalle kehittyy ei-infektioperäiseen pneumoniittiin viittaavia radiologisia muutoksia, mutta oireita on vähän tai ei lainkaan, hän voi jatkaa Afinitor-hoitoa ilman annosmuutoksia. Jos oireet ovat keskivaikeita (vaikeusaste 2) tai vaikeita (vaikeusaste 3) kortikosteroidien käyttö voi olla aiheellista siihen saakka, kunnes kliiniset oireet ovat parantuneet.

Potilaat, jotka tarvitsevat kortikosteroideja ei-infektioperäiseen pneumoniitin hoitoon, saattavat tarvita PJP-/PCP-keuhkokuumeen estohoitoa.

Infektiot

Everolimuusilla on immunosuppressiivinen vaikutus, ja se saattaa altistaa potilaan bakteeri-, sieni-, virus- tai alkueläininfektioille, myös opportunisti-infektioille (ks. kohta 4.8). Afinitor-hoitoa käyttävillä potilailla on kuvattu paikallisia ja systeemisiä infektioita kuten keuhkokuumetta, muita bakteeri-infektioita, invasiivisia sieni-infektioita kuten aspergilloosia, kandidiaasia tai PJP-/PCP-keuhkokuumetta ja virusinfektioita kuten hepatiitti B viruksen uudelleen aktivoitumista. Jotkin näistä infektioista olivat vaikeita (esim. johtivat verenmyrkytykseen, hengitysvajaukseen tai maksan vajaatoimintaan) ja johtivat joissakin tapauksissa kuolemaan.

Lääkäreiden ja potilaiden tulee olla tietoisia infektorisken suurenemisesta Afinitor-hoidon aikana. Potilaalla entuudestaan olevat infektiot tulee hoitaa asianmukaisesti ja saada paranemaan täysin ennen Afinitor-hoidon aloittamista. Afinitor hoidon aikana tulee seurata tilannetta mahdollisten infektiotilanteiden ja -löydösten varalta: jos infektio-diagnosi tehdään, tulee asianmukainen hoito aloittaa viipymättä ja harkita Afinitor-hoidon keskeyttämistä tai lopettamista.

Jos potilaalla todetaan invasiivinen systeeminen sieni-infektio, Afinitor-hoito tulee lopettaa heti ja pysyvästi ja potilaalle tulee antaa asianmukaista antimykoottista hoitoa.

PJP-/PCP-tapauksia, jotkin kuolemaanjohtavia, on raportoitu everolimuusien saavilla potilailla. PJP/PCP-tapauksiin voi liittyä yhdistelmäkäyttöä kortikosteroidihoitoon tai muuhun immunosuppressiiviseen hoitoon. PJP/PCP estohoitoa on harkittava kun yhdistelmähoitoja kortikosteroidien tai muiden immunosuppressanttien kanssa on tarpeen käyttää.

Yliherkkyysoireet

Everolimuusin käytön yhteydessä on havaittu yliherkkyysoireita, jotka ilmenevät seuraavina oireina (mutta eivät rajoitu niihin): anafylaksia, hengenahdistus, punoitus, rintakipu tai angioödeema (esim. hengitysteiden tai kielen turvotus, johon saattaa liittyä hengitystoiminnan heikkenemistä) (ks. kohta 4.3).

Samanaikainen angiotensiinikonvertaasin estäjien (ACE:n estäjien) käyttö

Samanaikaisesti ACE:n estäjähoitoa (esim. ramipriilia) saavien potilaiden riski angioödeemalle (esim. hengitysteiden tai kielen turvotukselle sekä siihen mahdollisesti liittyville hengitysvaikeuksille) voi olla tavallista suurempi (ks. kohta 4.5).

Suutulehdus

Afinitor-hoitoa saavilla potilailla suutulehdus, mukaan lukien suun haavaumat ja suun limakalvotulehdus, on yleisimmin raportoitu haittavaikutus (ks. kohta 4.8). Suutulehdus ilmenee useimmiten ensimmäisten 8 viikon aikana hoidon aloittamisesta. Yksihaaraisessa tutkimuksessa Afinitoria ja eksemestaania saaneilla postmenopausaalisilla rintasyöpöpotilailla havaittiin, että alkoholiton kortikosteroidia sisältävä oraaliliiuos saattaa vähentää suutulehduksen esiintyvyyttä ja vaikeusastetta, kun sitä käytetään suuvenä ensimmäisten 8 hoitoviikon aikana (ks. kohta 5.1). Suutulehduksen hoitoon voi siten kuulua paikallishoitojen, kuten alkoholittoman kortikosteroidia sisältävän oraaliliuoksen, profylaktinen ja/tai terapeuttinen käyttö. Alkoholista, vetyperoksidia, jodia ja timjamijohdannaisia sisältävien suuhuuhteiden käyttöä tulee kuitenkin välttää, sillä ne saattavat pahentaa tilannetta. Seuranta sieni-infektioiden varalta sekä niiden hoitoa suositellaan erityisesti potilailla, joita hoidetaan kortikosteroidipohjaisilla lääkevalmisteilla. Sienilääkkeitä ei tule käyttää, ellei potilaalla ole todettu sieni-infektiota (ks. kohta 4.5).

Munuaisten vajaatoimintaan liittyvät tapahtumat

Afinitor-hoitoa saaneilla potilailla on todettu munuaisten vajaatoimintatapauksia (munuaisten äkillinen vajaatoiminta mukaan lukien), joista jotkut olivat kuolemaan johtavia (ks. kohta 4.8). Munuaistoimintaa on seurattava erityisesti, jos potilailla on muita riskitekijöitä, jotka saattavat vaikuttaa munuaisten toimintaan.

Laboratoriotutkimukset ja seuranta

Munuaistoiminta

Seerumin kreatiniiniarvojen suurenemista, joka oli yleensä lievää, sekä proteinuriaa on ilmoitettu (ks. kohta 4.8). On suositeltavaa seurata potilaan munuaistoimintaa mm. veren ureatypen, virtsan proteiinin tai seerumin kreatiniinin mittauksin ennen Afinitor-hoidon aloittamista ja säännöllisin välein hoidon aikana.

Veren glukoosiarvot

Hyperglykemiaa on ilmoitettu (ks. kohta 4.8). On suositeltavaa tutkia seerumin paastoglukoosiarvot ennen Afinitor-hoidon aloittamista ja säännöllisin välein sen jälkeen. Potilaita, jotka käyttävät Afinitor-valmisteen kanssa joitakin muita hyperglykemiaa mahdollisesti aiheuttavia lääkevalmisteita, suositellaan seurattavan useammin. Ennen Afinitor-hoidon aloittamista verensokeri tulee saada optimaaliseen hoitotasapainoon, mikäli mahdollista.

Veren lipidiarvot

Dyslipidemiaa (mukaan lukien hyperkolesterolemiaa ja hypertriglyseridemiaa) on ilmoitettu. Veren kolesteroli- ja triglyseridiarvojen seuranta suositellaan ennen Afinitor-hoidon aloittamista ja säännöllisin välein sen jälkeen, kuten myös asianmukaista lääketieteellistä hoitoa.

Hematologiset määrytykset

Hemoglobiini-, lymfosyytti-, neutrofiili- ja trombosyytti-arvojen pienenemistä on ilmoitettu (ks. kohta 4.8). On suositeltavaa tutkia potilaan täydellinen verenkova ennen Afinitor-hoidon aloittamista ja säännöllisin välein hoidon aikana.

Toiminnalliset neuroendokriiniset kasvaimet

Afinitorin ja pitkävaikutteisen oktreotidin yhdistelmää verrattiin lumelääkkeen ja pitkävaikutteisen oktreotidin yhdistelmään satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa potilailla, joilla oli toiminnallisia neuroendokriinisiä kasvaimia. Tutkimuksessa ei saavutettu ensisijaista tehopäätetapahtumaa (etenemismvapaa elossaolo) ja välianalyysi oli kokonaisuudessaan (OS) suhteen numeerisesti parempi ryhmässä, joka sai lumelääkkeen ja depotmuotoisen oktreotidin yhdistelmää. Täten Afinitorin turvallisuutta ja tehoa ei ole todennettu potilailla, joilla on toiminnallisia neuroendokriinisiä kasvaimia.

Ruoansulatuskanavan tai keuhkojen neuroendokriinisten kasvainten ennustetekijät

Potilaille, joilla on ei-toiminnallinen ruoansulatuskanavan tai keuhkojen neuroendokriininen kasvain ja hyvää ennustetta ennakoivia tekijöitä lähtötilanteessa, esim. ileumissa sijaitseva primaarikasvain ja normaalit kromograniniini A -arvot tai ei luustoaffisiota, on tehtävä tapauskohtainen hyöty–riski-arvio ennen Afinitor-hoidon aloittamista. Tieto etenemismvapaan elossaoloajan pidentymisestä on rajallista alaryhmässä, jonka potilailla oli ileumissa sijaitseva primaarikasvain (ks. kohta 5.1).

Yhteisvaikutukset

CYP3A4-entsyymitoimintaa ja/tai monien lääkkeiden ulosvirtauspumpuna toimivan P-glykoproteiinin (P-gp) toimintaa estävien tai indusoivien aineiden samanaikaista käyttöä tulee välttää. Jos kohtalaisen voimakkaan CYP3A4- ja/tai P-gp-estäjän tai -induktorin samanaikainen käyttö on välttämätöntä, voidaan harkita Afinitor-annoksen muuttamista ennalta arvioidun AUC-arvon perusteella (ks. kohta 4.5).

Voimakkaiden CYP3A4-estäjien samanaikainen käyttö suurentaa plasman everolimusipitoisuuksia huomattavasti (ks. kohta 4.5). Nykyiset tiedot eivät riitä kyseistä tilannetta koskevien annostussuosittelusten antamiseen. Näin ollen Afinitorin ja voimakkaiden estäjien samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa.

Mahdollisten yhteisvaikutuksien takia varovaisuutta on noudatettava kun Afinitoria otetaan samanaikaisesti suun kautta annosteltavien CYP3A4-substraattien kanssa, joilla on kapea terapeuttinen indeksi. Jos Afinitoria otetaan samanaikaisesti suun kautta annosteltavien CYP3A4-substraattien kanssa, joilla on kapea terapeuttinen indeksi (esim. pimotsidi, terfenadiini, astemitsoli, sisapridi, kinidiini tai ergotalkaloidijohdannaiset), potilasta tulee seurata suun kautta otettavan CYP3A4-substraatin valmisteyhteenvedossa mainittujen haittavaikutusten varalta (ks. kohta 4.5).

Maksan vajaatoiminta

Everolimuusialtistus oli suurentunut potilailla, joilla oli lievä (Child–Pugh A), keskivaikea (Child-Pugh B) tai vaikea (Child–Pugh C) maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Afinitorin käyttöä potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh C) suositellaan vain, jos hoidon mahdolliset hyödyt ovat sen riskejä suuremmat (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Maksan vajaatoimintapotilaiden osalta ei toistaiseksi ole saatavilla haittavaikutusten hallintaan liittyviä annosmuutossuosituksia tukevia teho- ja turvallisuustietoja.

Rokotukset

Elävien rokotteiden käyttöä tulee välttää Afinitor-hoidon aikana (ks. kohta 4.5).

Laktoosi

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukooši-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Komplikaatiot haavojen paranemisessa

Haavojen huono paraneminen on rapamysiini johdosten, kuten everolimuusin, luokkavaikutus. Afinitorin perioperatiivisessa käytössä tulee siis noudattaa varovaisuutta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Everolimuusi on CYP3A4:n substraatti ja myös P-gp:n substraatti ja kohtalainen estäjä. CYP3A4- ja/tai P-gp-toimintaan vaikuttavat valmisteet saattavat siis vaikuttaa everolimuusin imeytymiseen ja eliminaatioon. Everolimuusi on kilpaileva CYP3A4-estäjä ja osittainen CYP2D6-estäjä *in vitro*.

Tunnettuja ja teoreettisia yhteisvaikutuksia CYP3A4- tai P-gp-estäjien ja induktorien kanssa on lueteltu alla taulukossa 2.

CYP3A4- ja P-gp-estäjät, jotka suurentavat everolimuusipitoisuuksia

CYP3A4- tai P-gp-estäjät voivat suurentaa veren everolimuusipitoisuutta hidastamalla metaboliaa tai everolimuusin ulosvirtausta suoliston soluista.

CYP3A4- ja P-gp-induktorit, jotka pienentävät everolimuusipitoisuuksia

Aineita jotka ovat CYP3A4- tai P-gp-induktoreita voivat pienentää veren everolimuusipitoisuutta voimistamalla metaboliaa tai ulosvirtausta suoliston soluista.

Taulukko 2 Muiden lääkeaineiden vaikutus everolimuusiin

Lääkeaine yhteisvaikutuskohtaisesti	Yhteisvaikutus – everolimuusiin AUC- /C _{max} -arvojen muutos Geometrinen keskiarvo (havaittu alue)	Suosituksukset yhteiskäytölle	
Voimakkaat CYP3A4/P-gp-estäjät			
Ketokonatsoli	AUC ↑15,3-kertaiseksi (vaihteluväli 11,2-22,5) C _{max} ↑4,1-kertaiseksi (vaihteluväli 2,6-7,0)	Afinitorin ja voimakkaiden CYP3A4- tai P-gp-estäjien samanaikaista käyttöä ei suositella.	
Itrakonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli	Ei tutkittu. Everolimuusipitoisuuden suuri nousu on odotettavissa.		
Telitromysiini, klaritromysiini			
Nefatsodoni			
Ritonaviiri, atatsanaviiri, sakinaviiri, darunaviiri, indinaviiri, nelfinaviiri			
Kohtalaisen voimakkaat CYP3A4/P-gp-estäjät			
Erytromysiini	AUC ↑4,4-kertaiseksi (vaihteluväli 2,0-12,6) C _{max} ↑2,0-kertaiseksi (vaihteluväli 0,9-3,5)	Jos kohtalaisen voimakkaiden CYP3A4-estäjien tai P-gp-estäjien käyttö samanaikaisesti Afinitorin kanssa on välttämätöntä, siinä tulee noudattaa varovaisuutta. Jos potilas tarvitsee samanaikaisesti kohtalaisen voimakkaan CYP3A4-estäjän tai P-gp-estäjän, on harkittava annoksen pienentämistä 5 mg:aan vuorokaudessa tai 2,5 mg:aan vuorokaudessa. Tästä annosmuutoksesta ei kuitenkaan ole kliinisiä tietoja. Yksilöllisen vaihtelun vuoksi suositellut annosmuutokset eivät välttämättä ole kaikille potilaille optimaalisia, joten potilasta tulee seurata tarkoin haittavaikutusten varalta. Jos kohtalaisen voimakkaan estäjän käyttö lopetetaan, on harkittava vähintään 2-3 päivän mittaista jaksoa (yleisimmin käytettyjen kohtalaisten estäjien keskimääräinen eliminaatioaika) ennen kuin Afinitor-annos palautetaan samanaikaista käyttöä edeltäneelle tasolle.	
Imatinibi	AUC ↑ 3,7-kertaiseksi C _{max} ↑ 2,2-kertaiseksi		
Verapamiili	AUC ↑3,5-kertaiseksi (vaihteluväli 2,2-6,3) C _{max} ↑2,3-kertaiseksi (vaihteluväli 1,3-3,8)		
Suun kautta otettava siklosporiini	AUC ↑2,7-kertaiseksi (vaihteluväli 1,5-4,7) C _{max} ↑1,8-kertaiseksi (vaihteluväli 1,3-2,6)		
Fluconatsoli	Ei tutkittu. Korkeampi altistus odotettavissa.		
Diltiatseemi			
Dronedaroni			
Amprenaviiri, fosamprenaviiri	Ei tutkittu. Korkeampi altistus odotettavissa.		
Greippimehu tai muut elintarvikkeet jotka vaikuttavat CYP3A4/P-gp-toimintaan	Ei tutkittu. Korkeampi altistus odotettavissa (teho vaihtelee laajasti).		Yhteiskäyttöä tulee välttää.

Voimakkaat ja kohtalaiset CYP3A4/P-gp-induktorit		
Rifampisiini	AUC ↓63 % (vaihteluväli 0–80 %) C _{max} ↓58 % (vaihteluväli 10–70 %)	Voimakkaiden CYP3A4- tai P-gp-induktorien samanaikaista käyttöä tulee välttää. Jos potilas tarvitsee voimakasta CYP3A4-induktorin samanaikaista käyttöä, on harkittava 10 mg Afinitor-päiväannoksen nostamista 20 mg päiväannokseen asti, nostaen 5 mg tai vähemmän kerrallaan 4. ja 8. päivänä induktorin käytön aloittamisen jälkeen. Tämän Afinitor-annoksen pitäisi säätää AUC-arvot induktorien käyttöä edeltävälle tasolle. Tästä annoksen säätämisestä ei kuitenkaan ole mitään kliinistä näyttöä. Mikäli induktorihoito lopetetaan, on harkittava vähintään 3-5 päivän mittaista jaksoa (kohtuullinen aika entsyymitoiminnan normalisoitumiseen) ennen kuin Afinitor-annos palautetaan samanaikaista käyttöä edeltäneelle tasolle.
Deksametasoni	Ei tutkittu. Matalampi altistus odotettavissa.	
Karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini	Ei tutkittu. Matalampi altistus odotettavissa.	
Efavirentsi, nevirapiini	Ei tutkittu. Matalampi altistus odotettavissa.	
Mäkikuisma (<i>Hypericum perforatum</i>)	Ei tutkittu. Huomattavasti matalampi altistus odotettavissa.	Mäkikuismaa sisältäviä valmisteita ei pidä käyttää everolimuusihoitoaikana.

Aineet joiden plasmapitoisuutta everolimuusi saattaa muuttaa

In vitro -tulosten perusteella 10 mg oraalisen annoksen jälkeiset systeemiset pitoisuudet ovat sitä luokkaa että P-gp:n, CYP3A4:n ja CYP2D6:n esto on epätodennäköinen. CYP3A4:n ja P-gp:n estoa suolessa ei voida kuitenkaan poissulkea. Yhteisvaikutustutkimus terveillä tutkimushenkilöillä osoitti, että samanaikaisesti everolimuusin kanssa suun kautta otettu annos midatsolaamia, joka on herkkä CYP3A-substraatin tunnistin, nosti midatsolaamin C_{max}-pitoisuutta 25 % ja midatsolaamin AUC_(0-inf)-pitoisuutta 30 %. Tämä vaikutus johtuu todennäköisesti everolimuusin aiheuttamasta, suolistossa olevan CYP3A4:n estosta, joten everolimuusi saattaa vaikuttaa samanaikaisesti suun kautta annettavien CYP3A4-substraattien hyötyosuuteen. Kliinisesti merkittävä vaikutus systeemisesti annettaville CYP3A4-substraateille ei ole odotettavissa (ks. kohta 4.4).

Everolimuusin ja pitkävaikutteisen oktreotidin samanaikainen käyttö suurensi oktreotidin C_{min}-arvoa; geometrinen keskiarvojen suhde (everolimuusi/lumelääke) oli 1,47. Ei pystytty todentamaan, että ilmiö vaikuttaisi kliinisesti merkitsevästi everolimuusin tehoon potilailla, joilla on edenneitä neuroendokriinisiä kasvaimia.

Everolimuusin ja eksemestaenin samanaikainen käyttö suurensi eksemestaenin C_{min}-arvoa 45 % ja C_{2h}-arvoa 64 %. Vastaavissa vakaan tilan (4 viikkoa) estradiolipitoisuuksissa ei kuitenkaan todettu eroa kahden hoitoryhmän välillä. Eksemestaaniin liittyvien haittavaikutusten määrä ei suurentunut hormonireseptoripositiivista edennyttä rintasyöpää sairastavilla potilailla, jotka saivat tätä yhdistelmää. Suurentuneet eksemestaenin pitoisuudet eivät todennäköisesti vaikuta lääkkeen tehoon tai turvallisuuteen.

Samanaikainen angiotensiinikonvertaasin estäjien (ACE:n estäjien) käyttö

Samanaikaisesti ACE:n estäjähoitoa (esim. ramipriilia) saavien potilaiden riski angioedeemalle voi olla tavallista suurempi (ks. kohta 4.4).

Rokotukset

Rokotuksella aikaansaatu immuunivaste saattaa heikentyä, joten rokotusten teho voi olla tavanomaista huonompi Afinitor-hoidon aikana. Elävien rokotteiden käyttöä tulee välttää Afinitor-hoidon aikana (ks. kohta 4.4). Eläviä rokotteita ovat esimerkiksi nenään annettava influenssarokote, tuhkarokko-, sikotauti- ja vihurirokkorokotteet, peroraalinen poliorokote, BCG-rokote (Bacillus Calmette-Guérin) sekä keltakuume-, vesirokko- ja TY21a-lavantautirokotteet.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset / Ehkäisy miehille ja naisille

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä erittäin tehokasta ehkäisyä [esim. oraalinen, injisoitava tai implantoitu hormonaalinen ehkäisy ilman estrogeenia, progesteronipohjainen ehkäisy, hysterektomia, munatorviklipsit, täydellinen pidätyväisyys, estomenetelmät, kohdunsisäiset ehkäisyvälineet (IUD) ja/tai naisen/miehen sterilisaatio] everolimuusihoidon aikana ja 8 viikon ajan hoidon lopettamisesta. Miespuolisia potilaita ei pidä kieltää yrittämästä isäksi tuloa.

Raskaus

Everolimuusin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole riittävästi tietoa. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta mukaan lukien alkio- ja sikiötoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista ihmisille aiheutuvaa riskiä ei tunneta.

Everolimuusin käyttö ei ole suositeltavaa raskauden aikana eikä naisilla, jotka voivat saada lapsia mutta eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö everolimuusi ihmisen rintamaitoon. Rotalla everolimuusi ja/tai sen metaboliitit erittyvät kuitenkin herkästi maitoon (ks. kohta 5.3). Näin ollen everolimuusia käyttävien naisten ei pidä imettää hoidon aikana, eikä 2 viikon kuluessa viimeisestä otetusta annoksesta.

Hedelmällisyys

Ei tiedetä, onko everolimuusilla nais- ja miespuolisille potilaille hedelmättömyyttä aiheuttavia ominaisuuksia, mutta naispuolisilla potilailla on havaittu amenorreaa (sekundaarista amenorreaa ja muita kuukautisiin liittyviä epäsäännöllisyyksiä) ja siihen liittyvää epätasapainoa luteinisoivan hormonin (LH) ja follikkelia stimuloivan hormonin (FSH) määrien suhteessa. Ei-kliinisten löydösten perusteella everolimuusi saattaa heikentää miehen ja naisen hedelmällisyyttä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Afinitor-valmisteella on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilaille tulee kertoa, että varovaisuutta on noudatettava ajaessa tai koneita käytettäessä, jos Afinitor-hoidon aikana esiintyy uupumusta.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Turvallisuusprofiili perustuu yhdistettyihin tietoihin yhdestätoista kliinisestä tutkimuksesta, joihin on osallistunut 2 879 Afinitor-valmisteella hoidettua potilasta. Tutkimuksista viisi oli satunnaistettua, kaksoissokkoutettua, lumekontrolloitua vaiheen III ja kuusi avointa vaiheen I ja II hyväksytyihin käyttöaiheisiin liittyvää tutkimusta.

Yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset (esiintyvyys $\geq 1/10$) yhdistetyistä turvallisuustiedoista olivat (vähenevässä järjestyksessä): suutulehdus, ihottuma, väsymys, ripuli, infektiot, pahoinvointi, vähentynyt ruokahalu, anemia, makuhäiriö, pneumoniitti, ääreisosien turvotus, hyperglykemia, heikkouden tunne, kutina, painon lasku, hyperkolesterolemia, nenäverenvuoto, yskä ja päänsärky.

Yleisimpiä asteen 3-4 haittavaikutuksia (ilmaantuvuus $\geq 1/100$ to $< 1/10$) olivat suutulehdus, anemia, hyperglykemia, infektiot, väsymys, ripuli, pneumoniitti, heikkouden tunne, trombositopenia, neutropenia, hengenahdistus, proteinuria, lymfopenia, verenvuoto, hypofosfatemia, ihottuma, kohonnut verenpaine, keuhkokuume, alaniiniaminotransferaasiarvojen (ALAT) suureneminen, aspartaattiaminotransferaasi (ASAT) -arvojen suureneminen ja diabetes. Vaikeusasteet ovat CTCAE versioiden 3.0 ja 4.03 mukaisia.

Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Taulukossa 3 on kuvattu yhdistettyjen turvallisuustietojen analyysiin mukaan otettujen ilmoitettujen haittavaikutusten esiintymistiheydet. Haittavaikutukset on luokiteltu MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen ja -yleisyysluokituksen mukaisesti. Yleisyysluokat on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 3 Kliinisissä tutkimuksissa haittavaikutukset

Infektiot	
Hyvin yleiset	Infektiot ^{a, *}
Veri ja imukudos	
Hyvin yleiset	Anemia
Yleiset	Trombositopenia, neutropenia, leukopenia, lymfopenia
Melko harvinaiset	Pansytopenia
Harvinaiset	Puhdas punasoluaplasia
Immuunijärjestelmä	
Melko harvinaiset	Yliherkkyys
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hyvin yleiset	Heikentynyt ruokahalu, hyperglykemia, hyperkolesterolemia
Yleiset	Hypertriglyseridemia, hypofosfatemia, diabetes, hyperlipidemia, hypokalemia, nestehukka, hypokalsemia
Psyykkiset häiriöt	
Yleiset	Unettomuus
Hermosto	
Hyvin yleiset	Makuhäiriö, päänsärky
Melko harvinaiset	Makuaistin puute
Silmät	
Yleiset	Silmäluomien turvotus
Melko harvinaiset	Konjunktiviitti
Sydän	
Melko harvinaiset	Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta
Verisuonisto	
Yleiset	Verenvuoto ^b , hypertensio
Melko harvinaiset	Kuumat aallot, syvä laskimotromboosi
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Hyvin yleiset	Pneumoniitti ^c , nenäverenvuodot, yskä
Yleiset	Hengenahdistus
Melko harvinaiset	Veriyskökset, keuhkoembolia
Harvinaiset	Akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleiset	Suutulehdus ^d , ripuli, pahoinvointi
Yleiset	Oksentelu, suun kuivuminen, vatsakipu, limakalvotulehdus, suukipu, dyspepsia, dysfagia
Maksa ja sappi	
Yleiset	ASAT-arvojen suureneminen, ALAT-arvojen suureneminen

Iho ja ihonalainen kudος	
Hyvin yleiset	Ihottuma, kutina
Yleiset	Ihon kuivuus, kynsimuutokset, lievä hiustenlähtö, akne, punoitus, kynsien murtuminen, palmoplantaarinen erytrodysestesia, ihon kesiminen, ihomuutokset
Harvinaiset	Angioödeema*
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Yleiset	Nivelkipu
Munuaiset ja virtsatiet	
Yleiset	Proteinuria*, veren kreatiniiniarvojen suureneminen, munuaisten vajaatoiminta*
Melko harvinaiset	Lisääntynyt päiväsaikainen virtsaaminen, akuutti munuaisten vajaatoiminta*
Sukupuolielimet ja rinnat	
Yleiset	Epäsäännölliset kuukautiset ^e
Melko harvinaiset	Amenorrea ^{e*}
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleiset	Väsymys, astenia, ääreisosien turvotus
Yleiset	Kuume
Melko harvinaiset	Ei-sydänperäinen rintakipu, haavojen huono paraneminen
Tutkimukset	
Hyvin yleiset	Painon lasku
* a b c d e	Ks. myös alakohta ”Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus” Kattaa kaikki Infektiot-elinjärjestelmäluokan reaktiot kuten (yleinen) keuhkokuume, virtsatieinfektio; (melko harvinainen) keuhkoputkitulehdus, vyöruusu, sepsis, paise ja yksittäiset opportunisti-infektiotapaukset [esim. aspergilloosi, kandidiaasi, PJP/PCP ja B-hepatiitti (ks. myös kohta 4.4)] ja (harvinainen) virusmyokardiitti Kattaa erilaiset eri alueiden verenvuototapahtumat, joita ei ole luetteloitu erikseen Kattaa (hyvin yleinen) pneumoniitin, (yleinen) interstitiaalisen keuhkosairauden, keuhkoinfiltraatit ja (harvinainen) alveolien verenvuodon, keuhkotoksisuuden ja alveoliitin Kattaa (hyvin yleinen) suutulehduksen, (yleinen) haavaisen suutulehduksen, suun ja kielen haavaumat sekä (melko harvinainen) kielikipu ja kielitulehdus Yleisyysluokittelu perustuu 10-55 –vuotiaista naisista saatuihin yhdistettyihin tietoihin.

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisissä spontaaneissa raporteissa everolimuusi on yhdistetty vakaviin tapauksiin, joissa hepatiitti B on aktivoitunut uudelleen, myös sellaisiin joissa seurauksena on ollut kuolema. Immunosuppression aikana infektion uudelleen aktivoituminen on odotettu tapahtuma.

Sekä kliinisissä tutkimuksissa että spontaaneissa haittatapahtumaraporteissa everolimuusi on yhdistetty munuaisten vajaatoimintatapauksiin (kuolemaan johtavia tapauksia mukaan lukien) ja proteinuriaan. Munuaistoiminnan seuraamista on suositeltavaa (ks. kohta 4.4).

Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisissä spontaaneissa haittavaikutusraporteissa everolimuusin käyttöön on liittynyt amenorreatapauksia (sekundaarista amenorreaa ja muita kuukautisiin liittyviä epäsäännöllisyyksiä).

Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisissä spontaaneissa haittavaikutusraporteissa everolimuusin käyttöön on liittynyt PJP-/PCP-tapauksia, jotkin kuolemaanjohtavia (ks. kohta 4.4).

Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisissä spontaaneissa haittavaikutusraporteissa, angioedeema on raportoitu sekä ACE-estäjien yhteiskäytössä että yksinään (ks. kohta 4.4).

Läkkäät potilaat

Onkologian yhdistettyjen turvallisuustietojen mukaan 37 % Afinitor-valmisteella hoidetuista potilaista oli ≥ 65 -vuotiaita. Niiden potilaiden lukumäärä, jotka keskeyttivät lääkehoidon haittavaikutusten vuoksi oli suurempi potilailla, jotka olivat ≥ 65 -vuotiaita (20 % vs 13 %). Yleisimmät hoidon keskeytymiseen johtaneet haittavaikutukset olivat pneumoniitti (myös interstitiaalinen keuhkosairaus), suutulehdus, väsymys ja hengenahdistus.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Ihmisillä ilmoitetut yliannostuskokemukset ovat hyvin rajallisia. Akuutti siedettävyys on ollut hyväksyttävää enintään 70 mg kerta-annoksia annettaessa. Kaikissa yliannostustapauksissa tulee ryhtyä yleisluntoonisiin tukitoimiin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Solunsalpaajat, muut syöpälääkkeet, proteiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01XE10

Vaikutusmekanismi

Everolimuusi on selektiivinen mTOR-estäjä (nisäkkään rapamysiinin kohde). mTOR on solun toiminnan kannalta keskeinen seriini-treoniini-kinaasi, jonka toiminnan tiedetään olevan yliaktiivista monissa ihmisen syövässä. Everolimuusi sitoutuu solunsisäiseen FKBP-12-proteiiniin ja muodostaa mTOR 1:n toimintaa estävän kompleksin (mTORC1:n). mTORC1-signalointireitin estyminen häiritsee translaatiota ja proteiinisynteesiä vähentämällä ribosomaalisen S6-proteiinikinaasin (S6K1) ja eukaryoottien elongaatiotekijä 4E:tä sitovan proteiinin (4EBP-1) toimintaa. Molemmat proteiinit säätelevät solusykliin, angiogeneesiin ja glykolyysiin osallistuvien proteiinien toimintaa. S6K1:n arvellaan fosforyloivan estrogeenireseptorin toiminnallista vaikutuskohtaa 1, joka aiheuttaa ligandista riippumattoman reseptorin aktivaation. Everolimuusi pienentää kasvaimen angiogeneesiä (uudisverisuonitusta) tehostavan verisuoniendoteelin kasvutekijän (VEGF) pitoisuuksia. Everolimuusi estää tehokkaasti kasvainsolujen, endoteelisolujen, fibroblastien ja verisuonten sileiden lihassolujen kasvua ja jakautumista, ja sen on osoitettu vähentävän kiinteissä kasvaimissa tapahtuvaa glykolyysiä *in vitro* ja *in vivo*.

Kliininen teho ja turvallisuus

Edennyt hormonireseptoriposiitivinen rintasyöpä

Satunnaistetussa, kaksoisokkoutetussa vaiheen III BOLERO-2 (CRAD001Y2301) monikeskustutkimuksessa verrattiin Afinitorin ja eksemestaatin yhdistelmää lumelääkkeen ja eksemestaatin yhdistelmään postmenopausaalisilla naisilla, joilla oli estrogeenireseptoriposiitivinen, HER2/neu-negatiivinen, edennyt rintasyöpä, joka oli uusiutunut tai edennyt aiemmin annetun letrotsoli- tai anastrotsolihoiton jälkeen. Satunnaistamisen ositus tapahtui aiemmalle hormoniterapialle todetun dokumentoidun herkkyuden ja todettujen viskeraalisten etäpesäkkeiden perusteella. Herkkyys aiemmalle hormonihoidolle määriteltiin tarkoittamaan joko (1) vähintään yhdestä aiemmasta hormonihoidosta saatua dokumentoitua kliinistä hyötyä (täydellinen vaste [CR], osittainen vaste [PR], vakaa tauti ≥ 24 viikkoa) edennyttä tautia sairastavalla tai (2) vähintään 24 kuukauden ajan saatua liittännäishormonihoitoa ennen taudin uusiutumista.

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli etenemisvapaa elossaolo, jonka tutkijalääkäri (paikallinen radiologi) arvioi RECIST-kriteerien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) perusteella. Etenemisvapaa elossaoloa koskevia tuloksia tukevat analyysit perustuivat riippumattoman radiologin keskitetysti tekemään arvioon.

Toissijaisia päätetapahtumia olivat kokonaiselossaolo (OS), objektiivinen vasteprocentti, kliininen hyöty, turvallisuus, elämänlaadun muutos ja aika toimintakykyluokituksen (Eastern Cooperative Oncology Group performance status, ECOG PS) heikkenemiseen.

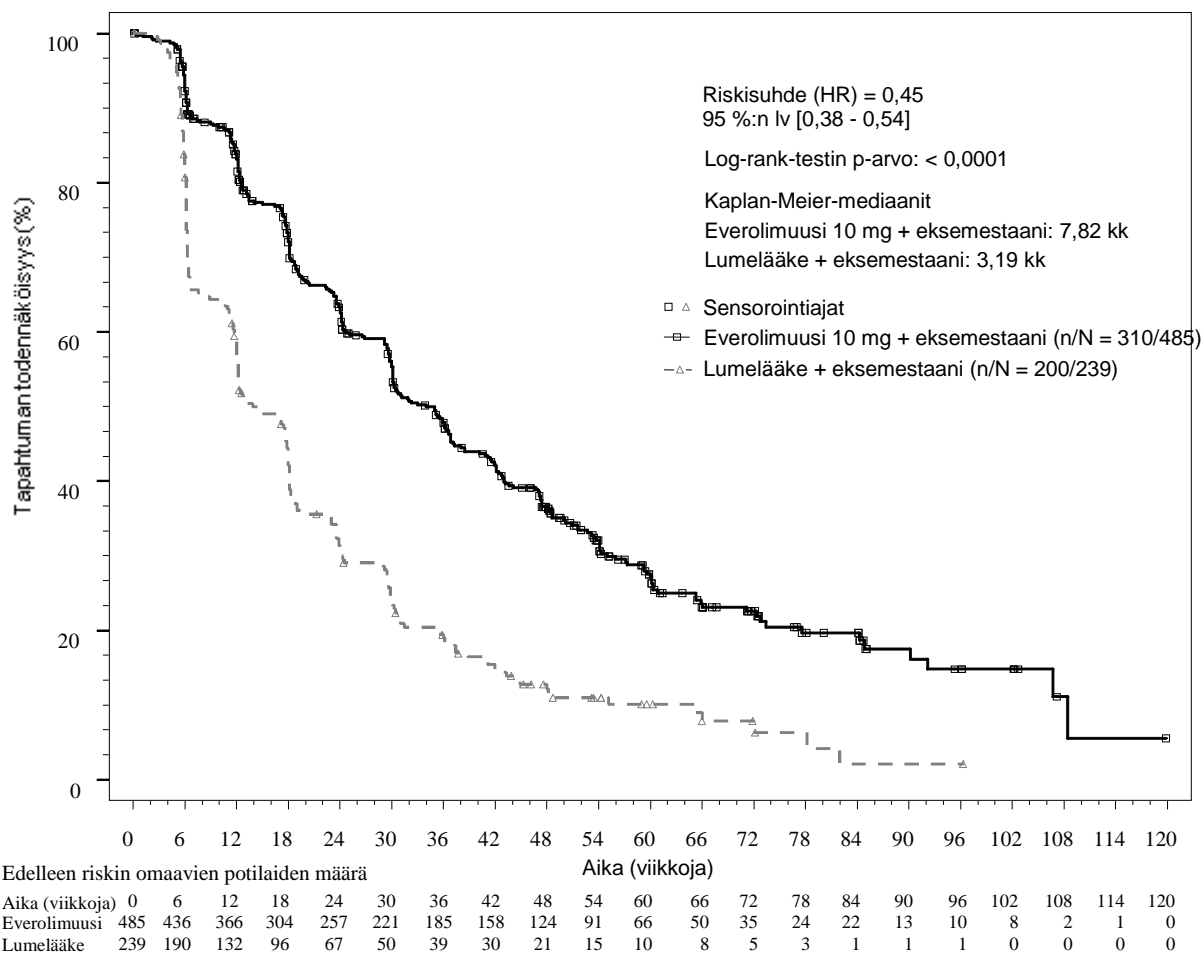
Yhteensä 724 potilasta satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan everolimuuksin (10 mg/vrk) ja eksemestaaniin (25 mg/vrk) yhdistelmää (n = 485) tai lumelääkkeen ja eksemestaaniin yhdistelmää (25 mg/vrk) (n = 239). Lopullisen OS-analyysin ajankohtana everolimuuksihoidon keston mediaani oli 24,0 viikkoa (vaihteluväli 1,0-199,1 viikkoa). Eksemestaanihoidon keston mediaani oli pidempi everolimuuksin ja eksemestaaniin yhdistelmää saaneiden ryhmässä, jossa hoidon kesto oli 29,5 viikkoa (1,0-199,1) kuin lumelääkettä ja eksemestaania saaneiden ryhmässä, jossa hoidon kesto oli 14,1 viikkoa (1,0-156,0).

Ensisijaisen päätetapahtuman tehoa koskevat tulokset saatiin lopullisesta etenemisvapaa elossaoloa koskeneesta analyysistä (ks. taulukko 4 ja kuva 1). Lumelääkkeen ja eksemestaaniin yhdistelmää saaneiden ryhmässä potilaat eivät vaihtaneet käyttämään everolimuuksia taudin etenemisen hetkellä.

Taulukko 4 BOLERO-2, tehoa koskevat tulokset

Analyyysi	Afinitor ^a n = 485	Lumelääke ^a n = 239	Riskisuhde	p-arvo
Etenemisvapaan elossaoloajan mediaani (kk) (95 % lv)				
Tutkijan radiologinen arvio	7,8 (6,9-8,5)	3,2 (2,8-4,1)	0,45 (0,38-0,54)	< 0,0001
Riippumaton radiologinen arvio	11,0 (9,7-15,0)	4,1 (2,9-5,6)	0,38 (0,31-0,48)	< 0,0001
Kokonaiselossaolon mediaani (kk) (95 % lv)				
Kokonaiselossaolon mediaani	31,0 (28,0-34,6)	26,6 (22,6-33,1)	0,89 (0,73-1,10)	0,1426
Paras kokonaisvaste (%) (95 % lv)				
Objektiivinen vasteluku ^b	12,6 % (9,8-15,9)	1,7 % (0,5-4,2)	n/a ^d	< 0,0001 ^e
Kliininen hyöty ^c	51,3 % (46,8-55,9)	26,4 % (20,9-32,4)	n/a ^d	< 0,0001 ^e
^a	Yhdessä eksemestaaniin kanssa			
^b	Objektiivinen vasteluku = niiden potilaiden osuus, jotka saivat täydellisen tai osittaisen vasteen			
^c	Kliininen hyöty = niiden potilaiden osuus, jotka saivat täydellisen tai osittaisen vasteen tai joiden tauti oli vakaa \geq 24 viikon ajan			
^d	Ei sovellettavissa			
^e	p-arvo lasketaan tarkasta Cochran-Mantel-Haenszel-testistä käyttäen Cochran-Armitage permutaatiotestin ositettua versiota			

Kuva 1 BOLERO-2 Etenemisvapaa elossaolo: Kaplan–Meier-käyrät (tutkijan radiologinen arvio)



Tutkijan arviota tukeva etenemisvapaa elossaolon suunniteltu alaryhmäanalyysi tuki arviota hoidon vaikutuksesta etenemisvapaaseen elossaoloon. Everolimuusin ja eksemestaani yhdistelmää saaneiden hoitoryhmässä todettiin kaikkien analysoitujen alaryhmien (ikä, herkkyys aiemmalle hormonaaliselle hoidolle, syöpäsairaiden elinten lukumäärä, pelkkien luuleesioiden olemassaolo lähtötilanteessa sekä viskeraalisten metastaasien olemassaolo, ja analyysit tärkeimmistä demografisista ja prognostisista alaryhmistä) osalta positiivinen hoitovaikutus verrattuna lumelääkkeen ja eksemestaani yhdistelmään, riskisuhde oli 0,25-0,60.

Kahden hoitoryhmän välillä ei todettu eroa ajassa yleisen elämänlaadun ja toimintakyvyn QLQ-C30-pisteiden heikkenemiseen $\geq 5\%$:lla.

Kolmiryhmäisessä, satunnaistetussa, avoimessa vaiheen II BOLERO-6-tutkimuksessa (CRAD001Y2201) verrattiin everolimuusin ja eksemestaani yhdistelmää pelkkään everolimuusiin ja kapesitabiiniin postmenopausaalisilla naisilla, joilla oli estrogeenireseptoripositivinen, HER2/neu-negatiivinen paikallisesti edennyt, uusiutunut tai metastasoitunut rintasyöpä, joka oli uusiutunut tai edennyt aiemmin annetun letrotsoli- tai anastrotsolihoiton jälkeen.

Tutkimuksen ensisijaisena tavoitteena oli arvioida etenemisvapaa elossaolon riskisuhdetta everolimuusin ja eksemestaani yhdistelmän käytössä pelkkään everolimuusiin verrattuna.

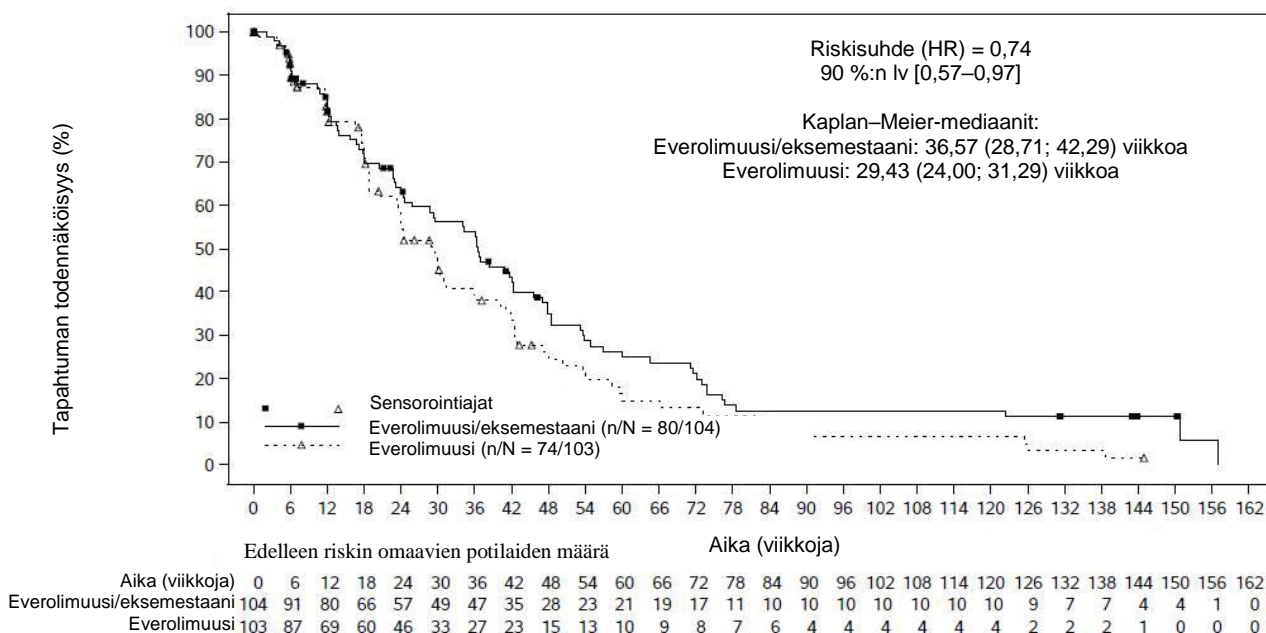
Tärkeimpänä toissijaisena tavoitteena oli arvioida etenemisvapaa elossaolon riskisuhdetta everolimuusin ja eksemestaani yhdistelmän käytössä kapesitabiiniin verrattuna.

Muita toissijaisia tavoitteita olivat kokonaiselossaolon, objektiivisen vasteprosentin, kliinisen hyötyprosentin, turvallisuuden, ECOG-toimintakykyluokan heikkenemiseen kuluva ajan, elämänlaadun heikkenemiseen kuluva ajan ja hoitotytyväisyyden arviointi. Muodollisia tilastollisia vertailuja ei suunniteltu.

Yhteensä 309 potilaista satunnaistettiin suhteessa 1:1:1 saamaan everolimuusin (10 mg/vrk) + eksemestaaniin (25 mg/vrk) yhdistelmää (n = 104), pelkkää everolimuusia (10 mg/vrk) (n = 103) tai kapesitabiinia (1 250 mg/m² annos kahdesti vuorokaudessa 2 viikon ajan ja sen jälkeen viikon tauko; 3 viikon hoitajakso) (n = 102). Tiedonkeruun katkaisuhetkenä hoidon keston mediaani oli 27,5 viikkoa (vaihteluväli 2,0–165,7) everolimuusin ja eksemestaaniin yhdistelmää saaneiden ryhmässä, 20 viikkoa (1,3–145,0) everolimuusiryhmässä ja 26,7 viikkoa (1,4–177,1) kapesitabiiniryhmässä.

Lopullinen etenemisvapaata elossaoloa koskenut analyysi perustui 154:ään havaittuun etenemisvapaan elossaolon tapahtumaan, jotka paikallinen tutkija oli arvioinut. Tulosten perusteella arvioitu riskisuhde oli 0,74 (90 % lv: 0,57–0,97), everolimuusin ja eksemestaaniin yhdistelmää saaneiden ryhmän eduksi suhteessa everolimuusiryhmään. Etenemisvapaan elossaolon mediaani yhdistelmähoitoryhmässä oli 8,4 kk (90 % lv: 6,6–9,7) ja everolimuusiryhmässä 6,8 kk (90 % lv: 5,5–7,2).

Kuva 2 BOLERO-6 Etenemisvapaata elossaolo: Kaplan–Meier-käyrät (tutkijan radiologinen arvio)



Tärkeimmässä toissijaisessa päätetapahtumassa eli etenemisvapaassa elossaolossa arvioitu riskisuhde oli 1,26 (90 % lv: 0,96–1,66) kapesitabiiniryhmän eduksi suhteessa everolimuusin ja eksemestaaniin yhdistelmää saaneiden ryhmään, perustuen yhteensä 148 havaittuun etenemisvapaan elossaolon tapahtumaan.

Kokonaiselossaoloa koskevan toissijaisen päätetapahtuman tulokset eivät olleet yhdenmukaisia etenemisvapaata elossaoloa koskevan ensisijaisen päätetapahtuman kanssa; havaitun trendin perusteella tulokset olivat paremmat pelkkää everolimuusia saaneiden ryhmässä. Kokonaiselossaolon arvioitu riskisuhde oli 1,27 (90 % lv: 0,95–1,70) pelkkää everolimuusia saaneiden ryhmässä verrattaessa everolimuusin ja eksemestaaniin yhdistelmää saaneiden ryhmään. Everolimuusin ja eksemestaaniin yhdistelmää saaneiden ryhmän kokonaiselossaolon arvioitu riskisuhde oli 1,33 (90 % lv: 0,99–1,79) verrattaessa kapesitabiiniryhmään.

Edenneet haiman neuroendokriiniset kasvaimet

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa vaiheen III RADIANT-3- monikeskustutkimuksessa (CRAD001C2324-tutkimus) verrattiin Afinitorin ja parhaan mahdollisen tukihoidon yhdistelmää lumelääkkeen ja parhaan mahdollisen tukihoidon yhdistelmään potilailla, joilla oli edenneitä haiman neuroendokriinisiä kasvaimia. Afinitor-hoidolla todettiin olevan tilastollisesti merkitseviä kliinisiä etuja lumelääkkeeseen verrattuna, sillä se pidensi etenemismuuttamaan elossaolon mediaanin 2,4-kertaiseksi (11,04 kk vs 4,6 kk), (riskisuhde 0,35; 95 % lv 0,27-0,45; $p < 0,0001$) (ks. taulukko 5 ja kuva 3).

RADIANT-3-tutkimukseen osallistui potilaita, joilla oli hyvin erilaistuneita tai kohtalaisesti erilaistuneita, edenneitä haiman neuroendokriinisiä kasvaimia ja joiden tauti oli edennyt edeltävien 12 kk aikana. Somatostatiinianalogien käyttö sallittiin osana parasta mahdollista tukihoidoa.

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli etenemismuuttamaan elossaolo, joka arvioitiin RECIST-kriteerien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) perusteella. Jos taudin todettiin edenneen dokumentoitujen radiologisten löydösten perusteella, tutkija saattoi purkaa potilaan sokkoutuksen. Tällöin myös lumeryhmään satunnaistetut potilaat saivat mahdollisuuden saada Afinitor-hoitoa avoimesti.

Toissijaisia päätetapahtumia olivat turvallisuus, objektiivinen vasteprosentti, vasteen kesto ja kokonaiselossaolo (OS).

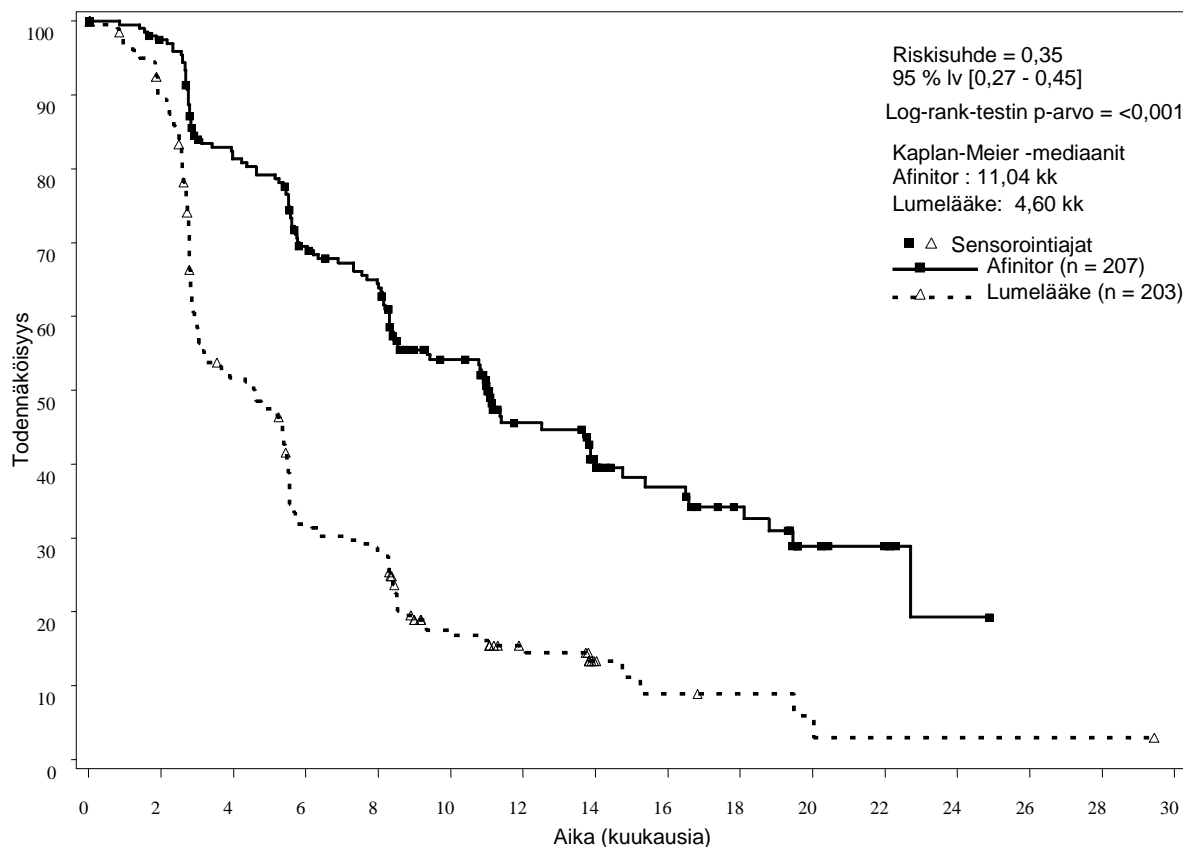
Yhteensä 410 potilasta satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko Afinitor-hoitoa 10 mg/vrk ($n = 207$) tai lumehoitoa ($n = 203$). Demografiset tiedot olivat molemmissa ryhmissä samaa luokkaa (mediaani-ikä 58 v, 55 % miehiä, 78,5 % valkoihoisia). Molemmissa ryhmissä 58 % potilaista oli saanut aiempaa systeemistä hoitoa. Sokkoutetun tutkimushoidon mediaanikesto oli 37,8 viikkoa (vaihteluväli 1,1-129,9 viikkoa) everolimuuksia saaneilla potilailla ja 16,1 viikkoa (vaihteluväli 0,4-147,0 viikkoa) lumelääkettä saaneilla potilailla.

Alunperin lumeryhmään satunnaistetuista potilaista 172 potilasta 203:sta (84,7 %) siirtyi taudin etenemisen tai tutkimuskoodin avaamisen jälkeen avoimeen Afinitor-hoitoon. Kaikkien tutkimukseen osallistuneiden potilaiden avoimen hoidon mediaanikesto oli 47,7 viikkoa. Mediaanikesto oli 67,1 viikkoa niillä 53 potilaalla, jotka alun alkaen oli satunnaistettu everolimuuksiryhmään ja jotka jatkoivat hoitoaan avoimen everolimuuksin käytöllä, sekä 44,1 viikkoa niillä 172 potilaalla, jotka alun alkaen oli satunnaistettu lumelääkeryhmään ja jotka siirtyivät käyttämään avointa everolimuuksia.

Taulukko 5 RADIANT-3 – tehoa koskevat tulokset

Populaatio	Afinitor n = 207	Lume n = 203	Riskisuhde (95 % lv)	p-arvo
Etenemismuuttamaan elinajan mediaani (kk) (95 % lv)				
Tutkijan radiologinen arvio	11,04 (8,41, 13,86)	4,60 (3,06, 5,39)	0,35 (0,27, 0,45)	< 0,0001
Riippumaton radiologinen arvio	13,67 (11,17, 18,79)	5,68 (5,39, 8,31)	0,38 (0,28, 0,51)	< 0,0001
Kokonaiselossaolon mediaani (kk) (95 % lv)				
Kokonaiselossaolon mediaani	44,02 (35,61, 51,75)	37,68 (29,14, 45,77)	0,94 (0,73, 1,20)	0,300

Kuva 3 RADIANT-3 – Etenemisvapaa elossaolo: Kaplan–Meier-käyrät (tutkijoiden radiologisten arviointien perusteella)



Edelleen riskin omaavien potilaiden määrä

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

Edenneet ruoansulatuskanavan tai keuhkojen neuroendokriiniset kasvaimet

RADIANT-4 (tutkimus CRAD001T2302) oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu vaiheen III monikeskustutkimus, jossa Afinitorin ja parhaan mahdollisen tukihoidon yhdistelmää verrattiin lumelääkkeen ja parhaan mahdollisen tukihoidon yhdistelmään potilailla, joilla oli edenneitä, hyvin erilaistuneita (gradus 1 tai gradus 2), ei-toiminnallisia ruoansulatuskanavan tai keuhkojen neuroendokriinisiä kasvaimia ja joilla ei ollut anamneesissa karsinoidioireyhtymää eikä aktiivisia karsinoidioireyhtymään liittyviä oireita.

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli etenemisvapaa elossaolo, joka arvioitiin RECIST-kriteerein ja perustui riippumattomaan radiologiseen arvioon. Etenemisvapaata elossaoloa tutkittiin myös lisäanalyysissä, joka perustui paikallisen tutkijan arvioon. Toissijaisia päätetapahtumia olivat kokonaisesossaolo, kokonaisvasteprocentti, taudin hallintaprocentti, turvallisuus, elämänlaadun muutos (FACT-G) ja aika Maailman terveysjärjestön (WHO) toimintakykyluokan heikkenemiseen.

Yhteensä 302 potilasta satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan joko everolimuusia (10 mg vuorokaudessa) (n = 205) tai lumelääkettä (n = 97). Ryhmät olivat yleisesti ottaen tasapainossa demografisten tietojen ja taudin piirteiden suhteen (mediaani-ikä 63 v [vaihteluväli 22–86], 76 % valkoihoisia, somatostatiinianalogien [SSA] käyttöanamneesi). Sokkoutetun hoidon mediaanikesto oli Afinitor-ryhmässä 40,4 viikkoa ja lumeryhmässä 19,6 viikkoa. Lumeryhmän potilaat eivät siirtyneet everolimuusiryhmään taudin edetessä.

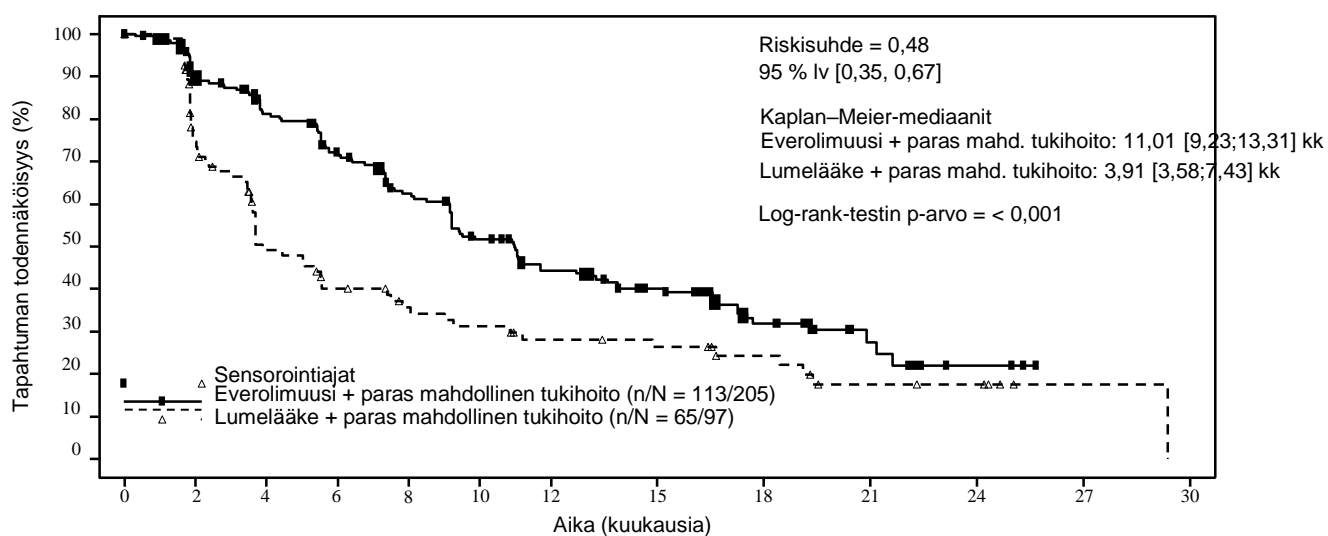
Ensisijaista päätetapahtumaa koskevat tehotulokset perustuivat etenemisvapaan elossaolon lopulliseen analyysiin (ks. taulukko 6 ja kuva 4).

Taulukko 6 RADIANT-4 – etenemisvapaata elossaoloa koskevat tulokset

Populaatio	Afinitor n = 205	Lumelääke n = 97	Riskisuhde (95 % lv)	p-arvo ^a
Etenemisvapaan elinajan mediaani (kk) (95 % lv)				
Riippumaton radiologinen arvio	11,01 (9,2, 13,3)	3,91 (3,6, 7,4)	0,48 (0,35, 0,67)	< 0,0001
Tutkijan radiologinen arvio	13,96 (11,2, 17,7)	5,45 (3,7, 7,4)	0,39 (0,28, 0,54)	< 0,0001

^a Yksitahoinen p-arvo, perustuu stratifioituun log-rank-testiin

Kuva 4 RADIANT-4 – Etenemisvapaa elossaolo: Kaplan–Meier-käyrät (riippumaton radiologinen arvio)

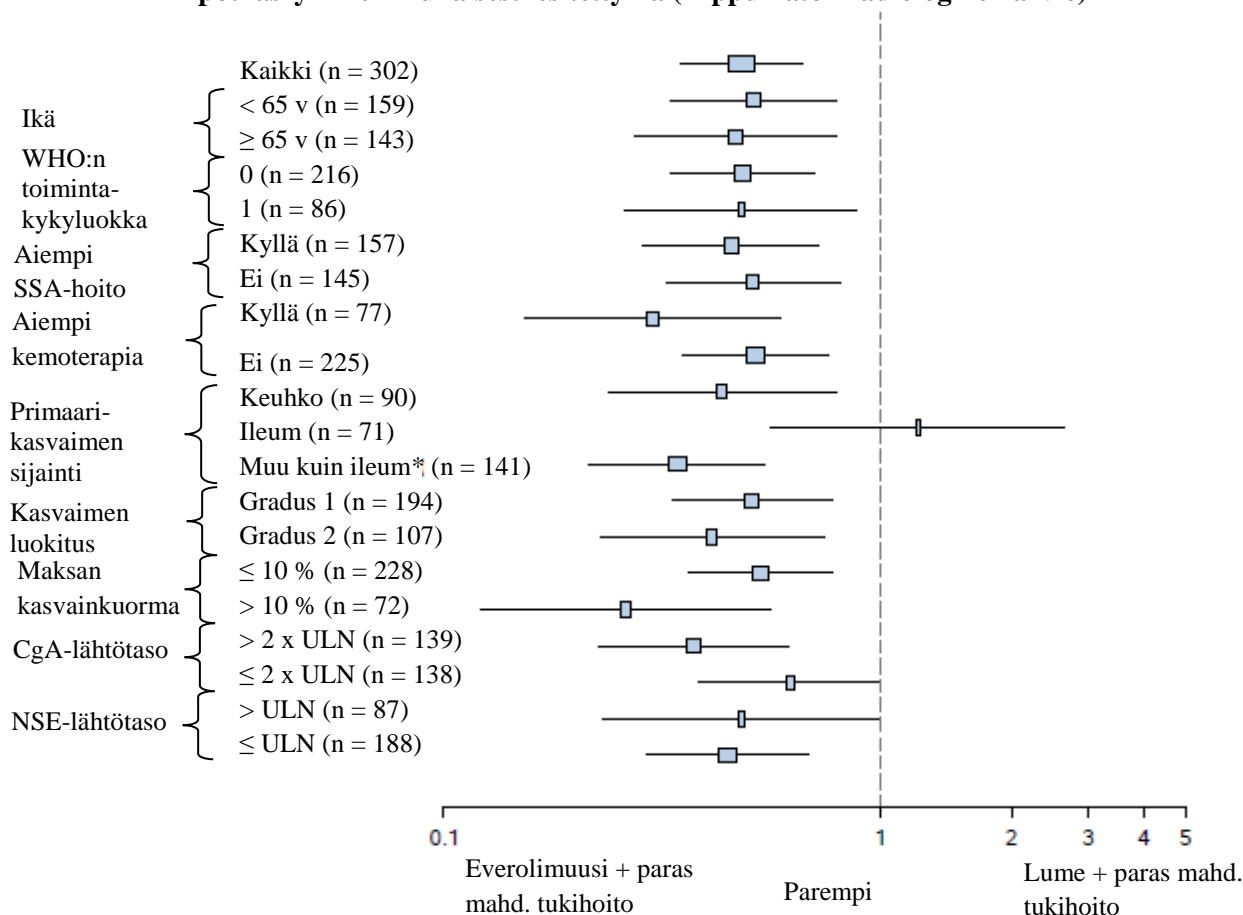


Edelleen riskin omaavien potilaiden määrä

Aika (kk)	0	2	4	6	8	10	12	15	18	21	24	27	30
Everolimuusi	205	168	145	124	101	81	65	52	26	10	3	0	0
Lumelääke	97	65	39	30	24	21	17	15	11	6	5	1	0

Lisäanalyysissä on todettu positiivinen hoitovaikutus kaikissa alaryhmissä lukuun ottamatta alaryhmää, jonka potilaiden primaarikasvain sijaitsi ileumissa (ileum: HR = 1,22 [95 % lv 0,56–2,65]; muu kuin ileum: HR = 0,34 [95 % lv 0,22–0,54]; keuhko: HR = 0,43 [95 % lv 0,24–0,79]) (ks. kuva 5).

Kuva 5 RADIANT-4 – Etenemisvapaan elossaolon tulokset ennalta määriteltyjen potilasryhmien mukaisesti esitettyinä (riippumaton radiologinen arvio)



* Muu kuin ileum: mahalaukku, paksusuoli, peräsuoli, umpilisäke, umpisuoli, pohjukaissuoli, jejunum, karsinooman primaarisijainti tuntematon tai lähtökohta muualla ruoansulatuskanavan alueella
 ULN: viitearvojen yläraja
 CgA: kromograniniini A
 NSE: neuronispesifinen enolaasi
 Riskisuhde (95 % lv) perustuu stratifioituun Coxin malliin.

Ennalta suunniteltu kokonaiselinajan välianalyysi 101 kuolemantapauksen (lopulliseen analyysiin vaadituista 191 kuolemantapauksesta) ja 33 kuukauden seuranta-ajan jälkeen suosi everolimusiryhmää. Kokonaiselinajassa ei kuitenkaan todettu tilastollisesti merkitsevää eroa (HR = 0,73 [95 % lv 0,48–1,11; p = 0,071]).

Ryhmien välillä ei todettu eroa WHO:n toimintakykyluokan selvään heikkenemiseen (≥ 1 pisteen verran) kuluneessa ajassa eikä ajassa, joka kului elämänlaadun selvään heikkenemiseen (FACT-G-kokonaispisteiden pienenemiseen ≥ 7 pisteen verran).

Edennyt munuaiskarsinooma

Everolimuusia (10 mg/vrk) ja lumelääkettä, joita käytettiin yhdessä parhaan mahdollisen tukihoidon kanssa, vertailtiin vaiheen III kansainvälisessä, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa RECORD-1-monikeskustutkimuksessa (CRAD001C2240-tutkimus) potilailla, joiden etäpesäkkeinen munuaiskarsinooma oli edennyt aiemman VEGFR-tyrosiinikinaasinestäjähoiton aikana tai sen jälkeen (kyseessä joko sunitinibi, sorafenibi tai molemmat). Myös aiempi bevasitsumabi- ja alfainterferonihoito sallittiin. Potilaat stratifioitiin Memorial Sloan-Kettering Cancer Center- eli MSKCC-keskuksen ennustepisteiden (hyvän, kohtalaisen ja huonon ennusteen ryhmät) ja aiempien syöpähoitojen määrän (1 tai 2 aiempaa VEGFR-tyrosiinikinaasin estäjähoitoa) perusteella.

Ensisijainen päätetapahtuma oli etenemisvapaa elinaika. Se dokumentoitiin RECIST-kriteerien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) perusteella ja arvioitiin sokkoutetun, riippumattoman keskitetyn arvioinnin avulla. Toissijaisia päätetapahtumia olivat siedettävyys, objektiivinen kasvainhoitovaste, kokonaiselossaoloaika, tautiin liittyvät oireet ja elämänlaatu. Jos dokumentoitujen radiologisten löydösten perusteella todettiin taudin edenneen, tutkija saattoi purkaa potilaan sokkoutuksen, jolloin lumeryhmään satunnaistetut henkilöt saivat mahdollisuuden käyttää avointa everolimuusihoitoa 10 mg vuorokausiannoksilla. Riippumaton tietojen seurantarayhmä (Independent Data Monitoring Committee) suosittelee toisen välianalyysin yhteydessä, että tutkimus lopetettaisiin, sillä ensisijainen päätetapahtuma oli saavutettu.

Yhteensä 416 potilasta satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan Afinitor-hoitoa (n = 277) tai lumehoitoa (n = 139). Demografiset tiedot olivat molemmissa ryhmissä samaa luokkaa (poolattujen tietojen mukaan mediaani-ikä oli 61 v [vaihteluväli 27-85], 78 % oli miehiä, 88 % valkoihoisia, 74 % oli saanut yhtä aiempaa VEGFR-tyrosiinikinaasin estäjähoitoa ja 26 % taas kahta tällaista hoitoa). Sokkoutetun tutkimushoidon mediaanikesto oli 141 päivää (vaihteluväli 19-451 päivää) everolimuusia saaneilla potilailla ja 60 päivää (vaihteluväli 21-295 päivää) lumelääkettä saaneilla potilailla.

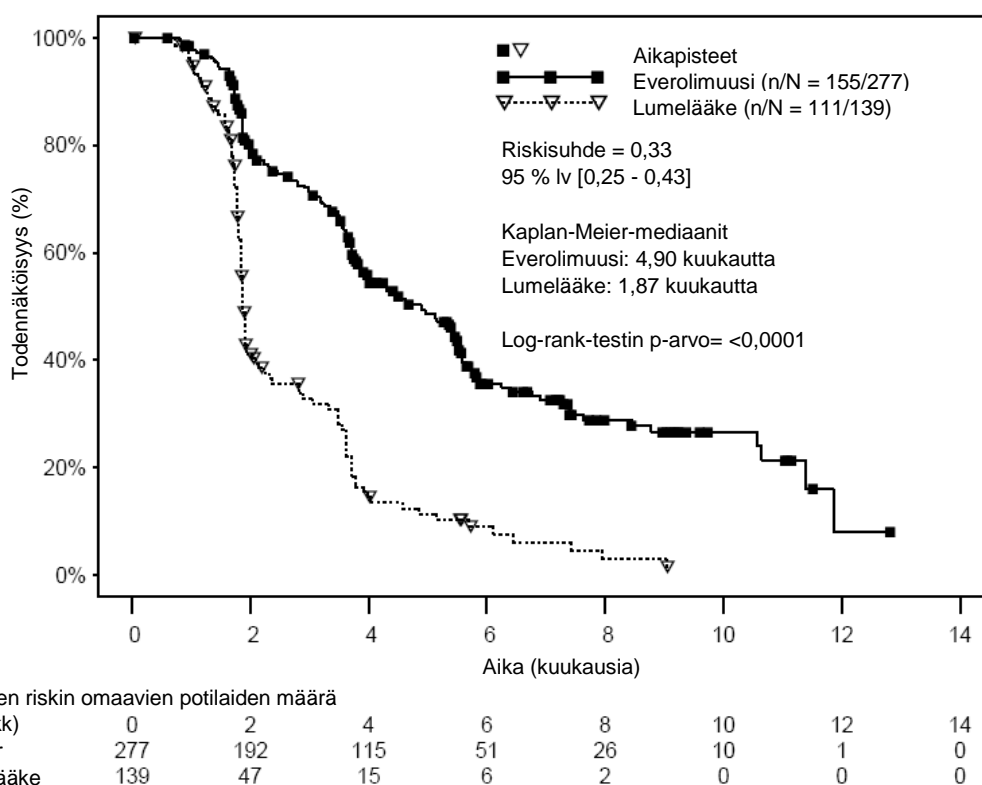
Afinitor oli tilastollisesti merkittävässä määrin tehokkaampi kuin lumehoito ensisijaisen etenemisvapaa elinajan -pätetapahtuman suhteen. Afinitor pienensi taudin etenemisen tai kuoleman riskiä 67 % (ks. taulukko 7 ja kuva 6).

Taulukko 7 RECORD-1 – Tulokset: taudin etenemisvapaa elinaika

Populaatio	n	Afinitor n = 277	Lumelääke n = 139	Riskisuhde (95 % luottamusväli)	p-arvo
		Mediaani taudin etenemisvapaa elinaika (kk) (95 % lv)			
Ensisijainen analyysi					
Kaikki (sokkoutettu, riippumaton keskitetty arviointi)	416	4,9 (4,0-5,5)	1,9 (1,8-1,9)	0,33 (0,25-0,43)	< 0,0001 ^a
Supportiiviset/herkkyysanalyysit					
Kaikki (tutkijan paikallinen arviointi)	416	5,5 (4,6-5,8)	1,9 (1,8-2,2)	0,32 (0,25-0,41)	< 0,0001 ^a
<i>MSKCC-ennustepisteet (sokkoutettu, riippumaton keskitetty arviointi)</i>					
Hyvä ennuste	120	5,8 (4,0-7,4)	1,9 (1,9-2,8)	0,31 (0,19-0,50)	< 0,0001
Kohtalainen ennuste	235	4,5 (3,8-5,5)	1,8 (1,8-1,9)	0,32 (0,22-0,44)	< 0,0001
Huono ennuste	61	3,6 (1,9-4,6)	1,8 (1,8-3,6)	0,44 (0,22-0,85)	0,007
^a Stratifioitu log-rank-testi					

Kuva 6

RECORD-1 – Etenemisvapaa elinaika: Kaplan–Meier-käyrät (riippumaton keskitetty arviointi)



Afinitor-ryhmässä etenemisvapaa elinaikaprosentti oli 6 kk kohdalla 36 % ja lumeryhmässä 9 %.

Afinitor-ryhmässä 5 potilaalla (2 %) todettiin vahvistettu osittainen kasvaimen hoitovaste, lumeryhmässä taas ei kenelläkään. Etenemisvapaa elinaika parani lähinnä populaatiossa, jossa taudin eteneminen pysähtyi (vastaten 67 prosenttia Afinitor-hoitoryhmästä).

Kokonaiselossaolossa ei todettu tilastollisesti merkitsevää hoitoon liittyvää eroa (riskisuhde 0,87, luottamusväli 0,65-1,17, $p = 0,177$). Lumeryhmään satunnaistettujen potilaiden siirtyminen taudin etenemisen jälkeen avoimeen Afinitor-hoitoon vaikeutti hoitoon liittyvien erojen havaitsemista kokonaiselossaolon kohdalla.

Muut tutkimukset

Afinitor-hoitoa saavilla potilailla suutulehdus on yleisimmin raportoitu haittavaikutus (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä, yksihaaraisessa tutkimuksessa postmenopausaalille, edennyttä rintasyöpää sairastaville potilaille (N=92) annettiin paikallishoitona alkoholitonta deksametasoni-oraaliliuosta 0,5 mg/5 ml suuvenä (4 kertaa päivässä ensimmäisten 8 hoitoviikon aikana) vähentämään suutulehduksen esiintyvyyttä ja vaikeusastetta. Samanaikaisesti potilaille aloitettiin Afinitor-hoito (10 mg/vrk) yhdessä eksemestaanin (25 mg/vrk) kanssa. Vaikeusasteen ≥ 2 suutulehduksen esiintyvyys oli viikon 8 kohdalla 2,4 % (n=2/85 arvioitavista potilaista), joka on vähemmän kuin historiallisesti on raportoitu. Vaikeusasteen 1 suutulehduksen esiintyvyys oli 18,8 % (n=16/85), eikä vaikeusasteen 3 tai 4 suutulehduksia raportoitu. Kokonaisuudessaan tutkimuksen turvallisuusprofiili oli yhdenmukainen everolimuusin aikaisemmin havaitun turvallisuustiedon kanssa (ml. onkologiset ja tuberoosiskleroosiin liittyvät indikaatiot). Poikkeuksena oli suun kandidiaasi, jonka esiintyvyys oli hieman korkeampi ja jota raportoitiin 2,2% (n=2/92) potilaista.

Pediatriiset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Afinitor-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa käyttöaiheissa haiman neuroendokriiniset kasvaimet, rintakehän alueen neuroendokriiniset kasvaimet ja munuaiskarsinoma (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Potilailla, joilla oli edenneitä kiinteitä kasvaimia, everolimuusin huippupitoisuuksien (C_{max}) saavuttamiseen kulunut mediaaniaika oli 1 tunti, kun 5 mg tai 10 mg everolimuusiannos otettiin kerran vuorokaudessa joko tyhjään mahaan tai pienen rasvattoman välipalan yhteydessä. C_{max} on suhteessa annokseen 5-10 mg annoksia käytettäessä. Everolimuusi on P-gp:n substraatti ja estää kohtalaisessa määrin P-gp-toimintaa.

Ruoan vaikutus

Terveillä henkilöillä runsasrasvaiset ateriat pienensivät 10 mg:n everolimuusiannoksilla saavutettua systeemistä altistusta (AUC-arvoilla mitattuna) 22 %, ja huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) pieneni 54 %. Vähärasvainen ateria pienensi AUC-arvoa 32 % ja C_{max} -arvoa 42 %. Vaikuttaa kuitenkin siltä, että ruoka ei vaikuttanut elimistöön imeytyneen lääkkeen pitoisuus-aikaprofiiliin.

Jakautuminen

Veren ja plasman everolimuusipitoisuuksien suhde riippuu lääkkeen pitoisuuksista ja on 17-73 %, kun pitoisuus on 5-5 000 ng/ml. Syöpäpotilailla, jotka käyttävät 10 mg:n everolimuusiannoksia vuorokaudessa, noin 20 % kokoveren everolimuusista on plasmassa. Sitoutuminen plasman proteiineihin on noin 74-prosenttista sekä terveillä henkilöillä että potilailla, joilla on keskivaikea maksan vajaatoiminta. Potilailla, joilla oli edenneitä kiinteitä kasvaimia, näennäisen sentraalisen tilan jakautumistilavuus (V_d) oli 191 l ja näennäisen perifeerisen tilan jakautumistilavuus 517 l.

Biotransformaatio

Everolimuusi on CYP3A4:n ja P-gp:n substraatti. Kun lääke otetaan suun kautta, tärkein ihmisen verenkierrossa havaittava komponentti on everolimuusi. Ihmisveressä on havaittu kuusi everolimuusin päämetaboliittia, joista kolme on monohydroksyloituneita metaboliitteja, kaksi taas rengasrakenteen hydrolyysin kautta muodostuvia metaboliitteja ja yksi everolimuusin fosfatidyylikoliinikonjugaatti. Näitä metaboliitteja havaittiin myös eläimillä tehdyissä toksisuustutkimuksissa, ja niiden aktiviteetti vaikutti olevan noin 100 kertaa pienempi kuin kanta-aineen. Näin ollen everolimuusin katsotaan aikaansaavan valtaosan farmakologisesta kokonaisvaikutuksesta.

Eliminaatio

10 mg/vrk everolimuusiannosten oraalisen puhdistuman (Cl/F) keskiarvo oli 24,5 l/h potilailla, joilla oli edenneitä kiinteitä kasvaimia. Everolimuusin eliminaation puoliintumisaika on keskimäärin noin 30 tuntia.

Syöpäpotilailla ei ole tehty spesifisiä eliminaatiotutkimuksia, mutta käytettävissä on elinsiirtopotilailla tehdyistä tutkimuksista saatuja tietoja. Kun kerta-annos radioaktiivisesti leimattua everolimuusiä otettiin yhdessä siklosporiinin kanssa, 80 % radioaktiivisuudesta erittyi ulosteeseen ja 5 % virtsaan. Kanta-ainetta ei havaittu sen paremmin virtsassa kuin ulosteessakaan.

Vakaan tilan farmakokinetiikka

Kun everolimuusiä annettiin potilaille, joilla oli edenneitä kiinteitä kasvaimia, vakaan tilan $AUC_{0-\tau}$ oli suhteessa annokseen 5-10 mg vuorokausiannoksia käytettäessä. Vakaa tila saavutettiin kahdessa viikossa. C_{max} on suhteessa annokseen 5-10 mg annoksia käytettäessä. t_{max} on 1-2 tuntia annoksen jälkeen. Vakaassa tilassa $AUC_{0-\tau}$ -arvon ja annosta edeltävien minimipitoisuuksien välillä oli merkitsevä korrelaatio.

Erityisryhmät

Maksan vajaatoiminta

Everolimuusin turvallisuutta, siedettävyyttä ja farmakokinetiikkaa arvioitiin kahdessa tutkimuksessa, joissa 8 ja 34 tutkittavalle, joilla maksan toiminta oli heikentynyt, annettiin suun kautta kerta-annos Afinitor-tabletteja ja heitä verrattiin potilaisiin, joiden maksan toiminta oli normaali.

Ensimmäisessä tutkimuksessa everolimuusin AUC-keskiarvo 8 potilaalla, joilla oli keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka B), oli kaksinkertainen verrattuna 8 potilaaseen, joiden maksan toiminta oli normaali.

Toiseen tutkimukseen osallistui 34 potilasta, joilla oli eriasteista maksan vajaatoimintaa. Normaaleihin henkilöihin verrattuna altistus (AUC_{0-inf}) suureni 1,6-kertaiseksi kun maksan vajaatoiminta oli lievää (Child–Pugh-luokka A), 3,3-kertaiseksi kun maksan vajaatoiminta oli keskivaikeaa (Child–Pugh-luokka B) ja 3,6-kertaiseksi kun maksan vajaatoiminta oli vaikeaa (Child–Pugh-luokka C).

Toistuvien annosten farmakokinetiikan simulaatiot tukevat Child–Pugh-luokitukseen perustuvien annossuositusten käyttöä maksan vajaatoimintapotilailla.

Näiden kahden tutkimuksen tulosten perusteella annoksen muuttamista suositellaan potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Kun populaatiofarmakokinetiikan analyysissä tutkittiin 170 potilasta, joilla oli edenneitä kiinteitä kasvaimia, kreatiniinipuhdistuman (25-178 ml/min) ei havaittu vaikuttavan merkittävässä määrin everolimuusin oraaliseen puhdistumaan. Elinsiirron jälkeinen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuman vaihteluväli 11-107 ml/min) ei vaikuttanut everolimuusin farmakokinetiikkaan elinsiirtopotilailla.

Iäkkäät potilaat

Syöpäpotilailla tehdyssä populaatiofarmakokinetiikan analyysissä ei havaittu, että ikä (27-85 v) olisi vaikuttanut merkittävässä määrin everolimuusin oraaliseen puhdistumaan.

Etninen tausta

Oraalinen puhdistuma (Cl/F) on samaa luokkaa japanilaisilla ja valkoihoisilla syöpäpotilailla, joiden maksan toiminta on samanlaista. Populaatiofarmakokinetiikan analyysin perusteella Cl/F on mustilla elinsiirtopotilailla keskimäärin 20 % suurempi.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Everolimuusin turvallisuusprofiilia arvioitiin prekliinisesti hiirellä, rotalla, kääpiösiialla, apinalla ja kanilla. Tärkeimmät kohde-elimet olivat molempien sukupuolten sukuelimet (kivesten siemennestien degeneraatio, siittiöiden määrän pieneneminen lisäkiveksissä ja kohdun atrofia) useilla lajeilla, keuhkot (alveolien makrofagimäärän suureneminen) rotalla ja hiirellä, haima (eksokriinisten solujen degranulaatio ja vakuolisaatio apinoissa ja miniporsaissa vastaavasti, ja saarekesolujen degeneroituminen apinoissa) ja silmät (mykiön etusauman sameus) ainoastaan rotalla. Vähäisiä munuaismuutoksia havaittiin rotalla (ikään liittyvän lipofuskiinikertymän pieneneminen munuaistubulusten epiteelissä, hydronefroosin lisääntyminen) ja hiirellä (taustamuutosten pieneneminen). Apinalla ja kääpiösiialla ei havaittu viitteitä munuaistoksisuudesta.

Everolimuusi vaikutti pahentavan spontaanisti eläinten perussairauksia (krooninen myokardiitti rotalla, plasman ja sydämen coxsackievirusinfektiot apinalla, ruoansulatuskanavan kokkidi-infektiot kääpiösiialla, ihomuutokset hiirellä ja apinalla). Näitä löydöksiä havaittiin yleensä terapeuttisen altistuksen luokkaa olevilla tai sitä suuremmilla systeemisillä altistustasoilla. Rotalla havaitut löydökset todettiin kuitenkin terapeuttista altistusta pienempien pitoisuuksien yhteydessä, sillä aine jakautuu voimakkaasti kudoksiin.

Rotalla tehdyssä urosten hedelmällisyyttä koskeneessa tutkimuksessa kivesten morfologiassa esiintyi muutoksia vähintään 0,5 mg/kg pitoisuuksien yhteydessä, ja 5 mg/kg pitoisuuksien yhteydessä havaittiin siittiöiden liikkuvuuden ja määrän ja plasman testosteronipitoisuuksien pienenemistä. Nämä pitoisuudet heikensivät urosten hedelmällisyyttä. Muutosten korjautuvuudesta saatiin näyttöä.

Eläimillä tehdyissä lisääntymistutkimuksissa valmiste ei vaikuttanut naaraiden hedelmällisyyteen. Kun naarasrotille annettiin suun kautta $\geq 0,1$ mg/kg everolimuusiannoksia (noin 4 % AUC_{0-24h}-arvosta potilailla, joiden vuorokausiannos on 10 mg), implantaatiota edeltävät alkiokuolemat kuitenkin lisääntyivät.

Everolimuusi läpäisi istukan ja oli toksista sikiölle. Rotalla everolimuusi aiheutti alkio-/sikiötoksisuutta terapeuttista altistusta pienemmän systeemisen altistuksen yhteydessä. Seurauksina olivat kuolleisuuden lisääntyminen ja sikiöiden painon pieneneminen. Luustomuutosten ja epämuodostumien (esim. rintalastahalkioiden) esiintyvyys suureni 0,3 ja 0,9 mg/kg annoksilla. Kanilla havaittiin selvää alkiotoksisuutta, joka ilmeni myöhäisten resorptioiden yleistymisenä.

Geenitoksisuustutkimuksessa, joissa tarkasteltiin relevantteja geenitoksisuuden päätetapahtumia, ei saatu näyttöä klastogeenisuudesta eikä mutageenisuudesta. Kun everolimuusia annettiin hiirelle ja rotalle enintään 2 vuoden ajan, ei havaittu mitään onkogeenisia vaikutuksia edes suurimmilla annoksilla, jotka vastasivat 3,9 kertaa (hiiri) ja 0,2 kertaa (rotta) arvioitua kliinistä altistusta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Butyylihydroksitolueeni
Magnesiumstearaatti
Laktoosimonohydraatti
Hypromelloosi
Krospovidoni (tyyppi A)
Vedetön laktoosi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Al/polyamidi/Al/PVC-läpipainopakkaus, jossa 10 tablettia.

Afinitor 2,5 mg tabletti

Pakkauksissa on 30 tai 90 tablettia.

Afinitor 5 mg tabletti

Pakkauksissa on 10, 30 tai 90 tablettia.

Afinitor 10 mg tabletti

Pakkauksissa on 10, 30 tai 90 tablettia.

Kaikkia pakkaukokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Afinitor 2,5 mg tabletti

EU/1/09/538/009

EU/1/09/538/010

Afinitor 5 mg tabletti

EU/1/09/538/001

EU/1/09/538/003

EU/1/09/538/007

Afinitor 10 mg tabletti

EU/1/09/538/004

EU/1/09/538/006

EU/1/09/538/008

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 03. elokuuta 2009

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 02. huhtikuuta 2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Novartis Farmacéutica SA
Ronda de Santa Maria 158
08210 Barberà del Vallès, Barcelona
Espanja

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Saksa

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Afinitor 2,5 mg tabletti
everolimuusi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 2,5 mg everolimuusia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 tablettia
90 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25°C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Afinitor 2,5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Afinitor 2,5 mg tabletti
everolimuusi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Afinitor 5 mg tabletti
everolimuusi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 5 mg everolimuusua.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

10 tablettia
30 tablettia
90 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25°C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Afinitor 5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Afinitor 5 mg tabletti
everolimuusi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Afinitor 10 mg tabletti
everolimuusi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 10 mg everolimuusia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

10 tablettia
30 tablettia
90 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25°C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Afinitor 10 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Afinitor 10 mg tabletti
everolimuusi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Afinitor 2,5 mg tabletti

Afinitor 5 mg tabletti

Afinitor 10 mg tabletti

everolimuusi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Afinitor on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Afinitoria
3. Miten Afinitoria käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Afinitorin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Afinitor on ja mihin sitä käytetään

Afinitor on syöpälääke, jonka vaikuttava aine on everolimuusi. Everolimuusi vähentää kasvaimen verensaantia ja hidastaa siten kasvainsolujen kasvua ja leviämistä.

Afinitoria käytetään aikuispotilaiden hoitoon seuraavissa tilanteissa:

- hormonireseptoriposiitiivisen, edenneen rintasyövän hoitoon postmenopausaalisilla naisilla, joiden kohdalla muut hoidot (nk. ”ei-steroidaaliset aromataasin estäjät”) eivät enää pysty pitämään tautia hallinnassa. Valmistetta annetaan yhdessä syövän hormonihoitoon käytettävän, eksemestaaniksi kutsutun, steroidaalisiin aromataasin estäjiin kuuluvan lääkkeen kanssa.
- edenneiden mahalaukusta, suolistosta, keuhkoista tai haimasta lähtöisin olevien neuroendokriinisten kasvaimien hoitoon. Valmistetta annetaan tilanteissa, joissa kasvaimia ei voida leikata eivätkä ne tuota liiallisia määriä tiettyjä hormoneja eivätkä muita samankaltaisia luontaisia aineita.
- levinneen ja etäpesäkkeisen munuaissyövän hoitoon, jos muut hoidot (nk. ”VEGF-täsmähoidot”) eivät ole pysäyttäneet taudin etenemistä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Afinitoria

Afinitor-hoitoa voi määrätä vain lääkäri, jolla on kokemusta syövän hoitamisesta. Noudata kaikkia lääkärin antamia ohjeita huolellisesti. Ne saattavat erota tässä selosteessa annettavista yleisohjeista. Käänny lääkärin puoleen, jos sinulla on kysyttävää Afinitorista tai siitä, miksi sinulle on määrätty tätä lääkettä.

Älä käytä Afinitoria

- jos olet **allerginen** everolimuusille, sen kaltaisille aineille kuten sirolimuusille tai temsirolimuusille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). Jos epäilet olevasi allerginen, kysy neuvoa lääkäriltä.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät Afinitoria:

- jos sinulla on maksavaivoja tai jokin sairastamasi sairaus on saattanut vaikuttaa maksaasi. Siinä tapauksessa lääkärin on ehkä muutettava Afinitor-annostasi.
- jos sinulla on diabetes (sokeritauti). Afinitor saattaa nostaa veren sokeriarvoja ja pahentaa diabetes mellitusta. Tämä voi johtaa insuliinin ja/tai oraalisen diabeteslääkkeen hoitotarpeeseen. Kerro lääkärille jos huomaat ylimääräistä janon tunnetta tai lisääntyntä virtsaamistarvetta.
- jos sinun on otettava rokote Afinitor-hoidon aikana.
- jos kolesteroliarvosasi ovat korkeat. Afinitor saattaa suurentaa kolesteroliarvoja ja/tai muita veren rasva-arvoja.
- jos sinulle on äskettäin tehty suuri leikkaus tai leikkaushaavasi eivät ole vielä parantuneet. Afinitor saattaa suurentaa haavan paranemiseen liittyvien ongelmien riskiä.
- jos sinulla on tulehdus. Voi olla että tulehduksesi pitää hoitaa ennen Afinitor-hoidon aloittamista.
- jos olet sairastanut aikaisemmin hepatiitti B:tä, koska se saattaa uudelleen aktivoitua Afinitor-hoidon aikana (ks. kohta 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset”).

Afinitor saattaa myös:

- heikentää immuunipuolustusta. Siksi saatat olla alttiimpi infektioille kun saat Afinitor-hoitoa. Jos sinulla on kuumetta tai muita tulehduksen merkkejä, keskustele lääkärisi kanssa. Osa infektioista saattaa olla vakavia ja kuolemaan johtavia.
- vaikuttaa munuaistesi toimintaan. Siksi lääkäri tulee valvomaan munuaistesi toimintaa Afinitor-hoidon aikana.
- aiheuttaa hengenahdistusta, yskää ja kuumetta.
- aiheuttaa suun haavaumia. Lääkäri saattaa tauottaa tai lopettaa Afinitor-hoidon. Saatat tarvita hoidoksi suuvettä, geeliä tai muita valmisteita. Osa suuvesistä ja geeleistä voi pahentaa haavaumia, joten älä kokeile mitään valmistetta kysymättä ensin lääkäriltä. Lääkäri saattaa aloittaa Afinitor-hoidon uudelleen samalla tai pienemmällä annoksella.

Kerro lääkärille jos saat yllämainittuja oireita.

Hoidon aikana tehdään säännöllisesti verikokeita. Niiden avulla seurataan eri veriarvoja (valkosolu-, punasolu- ja verihiutalearvoja). Näin voidaan selvittää, vaikuttaako Afinitor haitallisesti kyseisiin soluihin. Verikokeiden avulla seurataan myös munuaisten ja maksan toimintaa (kreatiniini- ja transaminaasiarvoja) ja verensokeriarvoja sekä kolesteroliarvoja. Afinitor voi vaikuttaa myös niihin.

Lapset ja nuoret

Afinitoria ei saa antaa lapsille eikä nuorille (alle 18-vuotiaille).

Muut lääkevalmisteet ja Afinitor

Afinitor voi vaikuttaa muiden lääkkeiden toimintaan. Jos käytät muita lääkkeitä Afinitor-hoidon aikana, lääkärin on ehkä muutettava Afinitor-annosta tai muiden lääkkeidesi annostusta.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Seuraavat aineet saattavat suurentaa Afinitor-hoidon haittavaikutusriskiä:

- ketokonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli tai flukonatsoli ja muut sieni-infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet.
- klaritromysiini, telitromysiini tai erytromysiini (bakteeri-infektioiden hoitoon käytettäviä antibiootteja).
- ritonaviiri ja muut HIV-/AIDS-lääkkeet.
- verapamiili tai diltiatseemi (sydän- ja verenpainelääkkeitä).
- dronedaroni, jota käytetään sydämen sykkeen säätelyyn.
- siklosporiini, jota käytetään elinsiirron jälkeen hylkimisen estolääkkeenä.
- imatinibi, jota käytetään estämään epänormaalien solujen kasvua.
- angiotensiiniä konvertoivan entsyymin (ACE) estäjät (kuten ramipriili), joita käytetään kohonneen verenpaineen tai muiden sydän- ja verisuonitautien hoitoon.
- nefatsodoni (masennuslääke).

Seuraavat aineet saattavat heikentää Afinitorin tehoa:

- rifampisiini (tuberkuloosilääke).
- efavirensi tai nevirapiini (HIV-/AIDS-lääkkeitä).
- mäkikuisma (*Hypericum perforatum*, mm. masennuksen hoitoon käytettävä rohdosvalmiste).
- deksametasoni, joka on monien eri sairaustilojen, mukaan lukien tulehdukselliset ja immuunijärjestelmään liittyvät häiriöt, hoitoon käytettävä kortikosteroidi.
- fenytoiini, karbamatsipiini tai fenobarbitaali ja muut epilepsialääkkeet.

Näitä lääkkeitä tulee välttää Afinitor-hoidon aikana. Jos käytät jotakin näistä, lääkäri saattaa vaihtaa tilalle jonkin toisen lääkkeen tai muuttaa Afinitor-annosta.

Afinitor ruuan ja juoman kanssa

Vältä greippiä ja greippimehua Afinitor-hoidon aikana.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Raskaus

Afinitor saattaa aiheuttaa haittaa syntymättömälle lapsellesi, joten lääkkeen käyttöä ei suositella raskauden aikana. Kerro lääkärille, jos olet tai epäilet olevasi raskaana. Lääkäri keskustele kanssasi siitä, kannattaako sinun käyttää tätä lääkettä raskauden aikana.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, tulee käyttää erittäin luotettavaa ehkäisyä hoidon aikana ja 8 viikon ajan hoidon lopettamisesta. Jos, näistä toimenpiteistä huolimatta, epäilet tullesasi raskaaksi, kysy lääkäriltä neuvoa **ennen** Afinitor-hoidon jatkamista.

Imetys

Afinitor saattaa aiheuttaa haittaa imetetävälle lapsellesi. Älä imetä hoidon aikana tai 2 viikon kuluessa viimeisestä Afinitor-annoksesta. Kerro lääkärille, jos imetat.

Naisten hedelmällisyys

Kuukautisten poisjäämistä (amenorreaa) on havaittu joillakin Afinitor-hoitoa saaneilla naispuolisilla potilailla.

Afinitor voi vaikuttaa naisten hedelmällisyyteen. Keskustele lääkärin kanssa, jos toivot saavasi lapsia.

Miesten hedelmällisyys

Afinitor saattaa vaikuttaa miesten hedelmällisyyteen. Kerro lääkärillesi, jos haluat saada lapsia.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Jos tunnet olosi epätavallisen väsyneeksi (uupumus on hyvin yleinen haittavaikutus), ole erityisen varovainen ajaessasi ja käyttäessäsi koneita.

Afinitor sisältää laktoosia

Afinitor sisältää laktoosia (maitosokeria). Jos lääkärisi on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

3. Miten Afinitoria käytetään

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäritä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suosittelun annos on 10 mg kerran vuorokaudessa. Lääkäri neuvoo, montako Afinitor-tablettia sinun tulee ottaa.

Jos sinulla on maksavaivoja, lääkäri voi määrätä aluksi pienemmän Afinitor-annoksen (2,5, 5 tai 7,5 mg vuorokaudessa).

Jos sinulla esiintyy tiettyjä haittavaikutuksia Afinitor-hoidon aikana (ks. kohta 4), lääkäri saattaa vähentää annostasi tai lopettaa hoitosi, joko tilapäisesti tai kokonaan.

Ota Afinitor kerran vuorokaudessa suunnilleen samaan aikaan joka päivä, johdonmukaisesti joko ruuan kera tai tyhjään mahaan.

Niele tabletti (tabletit) kokonaisina vesilasillisen kera. Tabletteja ei saa pureskella eikä murskata.

Jos otat enemmän Afinitoria kuin sinun pitäisi

- Jos olet ottanut liian paljon Afinitoria tai jos joku toinen ottaa vahingossa tablettejasi, mene välittömästi lääkäriin tai sairaalaan. Kiireellinen lääkärinhoito voi olla tarpeen.
- Ota tablettipakkaus ja tämä pakkausseloste mukaasi, jotta lääkäri tietää, mistä lääkkeestä on kyse.

Jos unohdat ottaa Afinitoria

Jos unohdat ottaa annoksen, ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi tabletit.

Jos lopetat Afinitorin käytön

Älä lopeta Afinitorin käyttöä, ellei lääkäri kehota sinua tekemään niin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

LOPETA Afinitor-valmisteen käyttö ja ota välittömästi yhteys lääkäriin jos saat joitakin seuraavista allergisen reaktion merkeistä:

- hengitys- tai nielemisvaikeuksia
- kasvojen, huulten, kielen tai kurkun turpoamista
- ihon vaikeaa kutinaa, johon liittyy punoittavaa ihottumaa tai paukamia

Afinitor-valmisteen vakaviin haittavaikutuksiin kuuluu:

Hyvin yleiset (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä)

- Kohonnut ruumiinlämpö, vilun väritykset (merkkejä infektiosta)
- Kuume, yskä, hengitysvaikeus, hengityksen vinkuminen, (merkkejä keuhkotulehduksesta, eli pneumoniitista)

Yleiset (voi esiintyä yhdellä potilaalla 10:stä)

- Liiallinen janon tunne, virtsan määrän kasvu, painonlaskuun liittyvä ruokahalun kasvu, väsymys (merkkejä diabeteksesta)
- Verenvuoto, esimerkiksi suolistossa
- Huomattavasti vähentynyt virtsanmäärä (merkki munuaisten vajaatoiminnasta)

Melko harvinaiset (voi esiintyä yhdellä potilaalla 100:sta)

- Kuume, ihottuma, nivelkipu ja –tulehdus, väsymys, ruokahaluttomuus, pahoinvointi, keltaisuus, kipu vatsan yläosalla puolella, vaaleat ulosteet, tummavirtsaisuus (voivat olla merkkejä B-hepatiitin uudelleen aktivoitumisesta)
- Hengästyneisyys, hengitysvaikeudet makuuasennossa, jalkojen ja jalkaterien turvotus (merkkejä sydämen vajaatoiminnasta)
- Toisen jalan, yleensä pohkeen, turpoaminen ja/tai kipu, ihon punoitus tai lämpö tässä kohdassa (merkkejä jalan verisuonen (laskimon) tukkeutumisesta, joka johtuu veren hyytymisestä)
- Äkilliset hengitysvaikeudet, rintakipu ja veriyskökset (mahdollisia merkkejä keuhkoemboliasta eli tilasta, joka on seurausta yhden tai useamman keuhkoverisuonen tukkeutumisesta)
- Merkittävästi vähentynyt virtsan määrä, jalkojen turvotus, sekavuus ja selkäkipu (merkkejä äkillisestä munuaisten vajaatoiminnasta)
- Ihottuma, kutina, nokkosrokko, hengitys- ja nielemisvaikeudet, huimaus (merkkejä vakavasta allergisesta reaktiosta, eli yliherkkyydestä)

Harvinaiset (voi esiintyä yhdellä potilaalla 1000:sta)

- Hengästyneisyys tai nopeutunut hengitys (merkkejä akuutista hengitysvajausoireyhtymästä)

Jos sinulla esiintyy jokin näistä haittavaikutuksista, kerro välittömästi lääkärillesi, sillä näillä voi olla henkeä uhkaavia seurauksia.

Muut mahdolliset Afinitor-valmisteen haittavaikutukset ovat:

Hyvin yleiset (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä)

- Korkea verensokeri (hyperglykemia)
- Ruokahaluttomuus
- Makuhäiriöt (dysgeusia)
- Päänsärky
- Nenäverenvuoto (epistaksis)
- Yskä
- Suun haavaumat
- Vatsavaivat mukaan lukien huonovointisuus tai ripuli
- Ihottuma
- Kutina
- Heikkouden tai väsymyksen tunne
- Väsymys, hengästyneisyys, heitehuimaus, kalpea iho, punasolujen vähyys veressä (anemia)
- Käsivarsien, käsien, jalkojen, nilkkojen tai muiden ruumiin osien turvotus (merkkejä ödeemasta)
- Painon lasku
- Kohonneet veren lipidi- eli rasva-arvot (hyperkolesterolemia)

Yleiset (voi esiintyä yhdellä potilaalla 10:stä)

- Spontaanit verenvuodot ja mustelmien saaminen (merkkejä vähäisestä verihitulemäärästä eli trombosytopeniasta)
- Hengästyneisyys (dyspnea)
- Jano, vähäinen virtsan määrä, tumma virtsa, kuiva, punoittava iho, ärtyneisyys (merkkejä nestehukasta)
- Univaikeudet (unettomuus)
- Päänsärky, heitehuimaus (merkkejä korkeasta verenpaineesta, eli hypertensiosta)
- Kuume, infektiosta johtuva kurkkukipu tai haavaumat suussa (merkkejä valkosolujen vähydestä veressä, leukopenia, lymfopenia ja/tai neutropenia)
- Kuume
- Tulehdus suun sisällä, vatsassa, suolistossa
- Suun kuivuus
- Närästys (dyspepsia)
- Pahoinvointi (oksentelu)
- Nielemisvaikeudet (dysphagia)
- Vatsakipu
- Akne
- Ihottuma ja kipu kämmenissä ja jalkapohjissa (käsi-jalkaoireyhtymä)
- Ihon punoitus (eryteema)
- Nivelkipu
- Suukipu
- Kuukautishäiriöt, kuten epäsäännölliset kuukautiset
- Kohonneet veren lipidi- eli rasva-arvot (hyperlipidemia, kohonneet triglyseridit)
- Matala kaliumpitoisuus veressä (hypokalemia)
- Matala fosfaattipitoisuus veressä (hypofosfatemia)
- Matala kalsiumpitoisuus veressä (hypokalsemia)
- Ihon kuivuus, ihon hilseily, ihovaurio
- Kynsivauriot, kynsien murtuminen
- Vähäinen hiusten lähtö
- Normaalista poikkeavat tulokset maksan toimintakokeista (alaniinin ja aspartaattiaminotransferaasin määrän kohoaminen)
- Normaalista poikkeavat tulokset munuaisten toimintakokeista (kreatiniinin määrän kohoaminen)
- Silmäluomien turvotus
- Proteiinia virtsassa

Melko harvinaiset (voi esiintyä yhdellä potilaalla 100:sta)

- Heikkouden tunne, spontaanit verenvuodot ja mustelmien saaminen sekä toistuvat infektiot, joihin liittyy oireita kuten kuume, vilunväreet, kurkkukipu tai haavaumat suussa (merkkejä vähäisestä verisolujen määrästä eli pansytopeniasta)
- Makuaistin katoaminen (augesia)
- Veren yskiminen (hemoptyyysi)
- Kuukautishäiriöt, kuten kuukautisten poisjääminen (amenorrea)
- Virtsaaminen normaalia useammin päivän aikana
- Rintakipu
- Normaalista poikkeava haavojen parantuminen
- Kuumat aallot
- Silmien vuotaminen, kutiaminen ja punoitus, silmien punerrus tai punaisuus (silman sidekalvotulehdus)

Harvinaiset (voi esiintyä yhdellä potilaalla 1000:sta)

- Väsymys, hengästyneisyys, heitehuimaus, kalpea iho (merkkejä veren vähäisestä punasolumäärästä, joka mahdollisesti johtuu puhtas punasoluplasia-tyyppisestä anemiasta)
- Kasvojen turpoaminen silmien ja suun ympäriltä, suun sisäosista ja/tai kurkusta sekä kielestä, hengitys- ja nielemisvaikeudet (angioödeema), nämä voivat olla merkkejä allergisesta reaktiosta.

Jos nämä haittavaikutukset muuttuvat vaikeiksi, kerro lääkärille ja/tai apteekin henkilökunnalle. Useimmat haittavaikutukset ovat lieviä tai keskivaikeita ja yleensä häviävät kun hoito keskeytetään muutamaksi päiväksi.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Afinitorin säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Säilytä alle 25°C.
- Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.
- Avaa läpipainolevy vasta juuri ennen tablettien ottamista.
- Älä käytä tätä lääkettä, jos pakkaus on vahingoittunut tai avattu.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Afinitor sisältää

- Vaikuttava aine on everolimuusi.
 - Yksi Afinitor 2,5 mg tabletti sisältää 2,5 mg everolimuusia.
 - Yksi Afinitor 5 mg tabletti sisältää 5 mg everolimuusia.
 - Yksi Afinitor 10 mg tabletti sisältää 10 mg everolimuusia.
- Muut aineet ovat butyylihydroksitolueeni, magnesiumstearaatti, laktoosimonohydraatti, hypromelloosi, krospovidoni (tyyppi A) ja vedetön laktoosi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoost

Afinitor 2,5 mg tabletit ovat valkoisia tai hieman kellertäviä, pitkänomaisia tabletteja. Toisella puolella on painanteena merkintä ”LCL” ja toisella ”NVR”.

Afinitor 5 mg tabletit ovat valkoisia tai hieman kellertäviä, pitkänomaisia tabletteja. Toisella puolella on painanteena merkintä ”5” ja toisella ”NVR”.

Afinitor 10 mg tabletit ovat valkoisia tai hieman kellertäviä, pitkänomaisia tabletteja. Toisella puolella on painanteena merkintä ”UHE” ja toisella ”NVR”.

Afinitor 2,5 mg on saatavissa läpipainopakkauksissa 30 tai 90 tabletin pakkauksissa.

Afinitor 5 mg ja Afinitor 10 mg ovat saatavilla läpipainopakkauksissa 10, 30 tai 90 tabletin pakkauksissa.

Kaikkia pakkauskoostia ei välttämättä ole myynnissä.

Мyyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Novartis Farmacéutica SA
Ronda de Santa Maria 158
08210 Barberà del Vallès, Barcelona
Espanja

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

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

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

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.