

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Afinitor 2,5 mg tablett  
Afinitor 5 mg tablett  
Afinitor 10 mg tablett

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

### Afinitor 2,5 mg tablett

Hver tablett inneholder 2,5 mg everolimus.

### *Hjelpestoff med kjent effekt*

Hver tablett inneholder 74 mg laktose.

### Afinitor 5 mg tablett

Hver tablett inneholder 5 mg everolimus.

### *Hjelpestoff med kjent effekt*

Hver tablett inneholder 149 mg laktose.

### Afinitor 10 mg tablett

Hver tablett inneholder 10 mg everolimus.

### *Hjelpestoff med kjent effekt*

Hver tablett inneholder 297 mg laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

### Afinitor 2,5 mg tablett

Hvite til svakt gule, avlange tablett med skrå kant og uten delestrek, merket med "LCL" på den ene siden og "NVR" på den andre.

### Afinitor 5 mg tablett

Hvite til svakt gule, avlange tablett med skrå kant og uten delestrek, merket med "5" på den ene siden og "NVR" på den andre.

### Afinitor 10 mg tablett

Hvite til svakt gule, avlange tablett med skrå kant og uten delestrek, merket med "UHE" på den ene siden og "NVR" på den andre.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

#### Avansert hormonreseptorpositiv brystkreft

Afinitor er indisert ved behandling av avansert hormonreseptorpositiv, HER2/neu-negativ brystkreft, i kombinasjon med eksemestan, hos postmenopausale kvinner uten symptomatisk visceral sykdom, etter tilbakefall eller progresjon med en ikke-steroid aromatasehemmer.

#### Pankreatiske nevroendokrine tumorer

Afinitor er indisert ved behandling av ikke-opererbare eller metastatiske, veldifferensierte eller moderat differensierte, pankreatiske nevroendokrine tumorer hos voksne med progressiv sykdom.

#### Nevroendokrine tumorer i mage-tarm eller lunge

Afinitor er indisert ved behandling av ikke-opererbare eller metastatiske, veldifferensierte (Grad 1 eller Grad 2) ikke-funksjonelle nevroendokrine tumorer i mage-tarm eller lunge hos voksne med progressiv sykdom (se pkt. 4.4 og 5.1).

#### Nyrecellekarsinom

Afinitor er indisert ved behandling av pasienter med langtkommet nyrecellekarsinom, der sykdommen har progrediert under eller etter VEGF-rettet behandling.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Afinitor bør initieres og følges opp av lege med erfaring i bruk av legemidler til behandling av kreftpasienter.

#### Dosering

Afinitor er tilgjengelige som 2,5 mg, 5 mg og 10 mg tabletter for ulike doseregimer.

Anbefalt dose er 10 mg everolimus én gang daglig. Behandling bør pågå så lenge man ser en klinisk nytte eller til det oppstår uakseptabel toksisitet.

Dersom en dose glemmes skal ikke pasienten ta en ekstra dose, men ta den neste forskrevne dosen som vanlig.

#### *Dosejustering som følge av bivirkninger*

Håndtering av alvorlige og/eller ikke tolererbare mistenkte bivirkninger kan kreve dosereduksjon og/eller midlertidig avbrudd av Afinitor-behandlingen. Dosejustering er vanligvis ikke påkrevd ved bivirkninger av Grad 1. Dersom dosereduksjon er nødvendig, er anbefalt dose 5 mg daglig og dosen må ikke være mindre enn 5 mg daglig.

Tabell 1 oppsummerer dosejusteringene som er anbefalt ved spesifikke bivirkninger (se også pkt. 4.4).

**Tabell 1   Anbefalinger ved dosejustering med Afinitor**

<b>Bivirkning</b>	<b>Alvorlighetsgrad<sup>1</sup></b>	<b>Dosejustering av Afinitor</b>
Ikke-infeksiøs pneumonitt	Grad 2	Vurder å avbryte behandlingen inntil symptomene forbedres til Grad ≤ 1. Start opp igjen behandlingen med 5 mg daglig. Seponer behandlingen ved manglende forbedring innen 4 uker.
	Grad 3	Avbryt behandlingen inntil symptomer forbedres til Grad ≤ 1. Vurder å starte opp igjen behandlingen med 5 mg daglig. Dersom toksisitet av Grad 3 gjenoppstår, vurder seponering.
	Grad 4	Seponer behandlingen.
Stomatitt	Grad 2	Midlertidig doseavbrytning til forbedring til Grad ≤ 1. Start opp igjen behandlingen med samme dose. Hvis stomatitten går tilbake til Grad 2, avbryt dosen til forbedring til Grad ≤ 1. Start opp igjen behandlingen med 5 mg daglig.
	Grad 3	Midlertidig doseavbrytning til forbedring til Grad ≤ 1. Start opp igjen behandlingen med 5 mg daglig.
	Grad 4	Seponer behandlingen.
Andre ikke-hematologiske toksisiteter (unntatt metabolske hendelser)	Grad 2	Hvis toksisiteten er tolererbar, er ingen dosejustering nødvendig. Hvis toksisiteten blir utolerbar, avbryt dosen midlertidig til forbedring til Grad ≤ 1. Start opp igjen behandlingen med samme dose. Hvis toksisiteten går tilbake til Grad 2, avbryt behandlingen til forbedring til Grad ≤ 1. Start opp igjen behandlingen med 5 mg daglig.
	Grad 3	Avbryt dosen midlertidig til forbedring til Grad ≤ 1. Vurder å starte opp igjen behandlingen med 5 mg daglig. Dersom toksisitet av Grad 3 gjenoppstår, må seponering vurderes.
	Grad 4	Seponer behandlingen.
Metabolske hendelser (f.eks. hyperglykemi, dyslipidemi)	Grad 2	Ingen dosejustering er nødvendig.
	Grad 3	Avbryt dosen midlertidig. Start opp igjen behandlingen med 5 mg daglig.
	Grad 4	Seponer behandlingen.
Trombocytopeni	Grad 2 ( $< 75, \geq 50 \times 10^9/l$ )	Avbryt dosen midlertidig til forbedring til Grad ≤ 1 ( $\geq 75 \times 10^9/l$ ). Start opp igjen behandlingen med samme dose.
	Grad 3 & 4 ( $< 50 \times 10^9/l$ )	Avbryt dosen midlertidig til forbedring til Grad ≤ 1 ( $\geq 75 \times 10^9/l$ ). Start opp igjen behandlingen med 5 mg daglig.

Nøytropeni	Grad 2 ( $\geq 1 \times 10^9/l$ )	Ingen dosejustering er nødvendig.
	Grad 3 ( $< 1, \geq 0,5 \times 10^9/l$ )	Avbryt dosen midlertidig til forbedring til Grad $\leq 2$ ( $\geq 1 \times 10^9/l$ ). Start opp igjen behandlingen med samme dose.
	Grad 4 ( $< 0,5 \times 10^9/l$ )	Avbryt dosen midlertidig til forbedring til Grad $\leq 2$ ( $\geq 1 \times 10^9/l$ ). Start opp igjen behandlingen med 5 mg daglig.
Febril nøytropeni	Grad 3	Avbryt dosen midlertidig til forbedring til Grad $\leq 2$ ( $\geq 1,25 \times 10^9/l$ ) og ingen feber. Start opp igjen behandlingen med 5 mg daglig.
	Grad 4	Seponer behandlingen.
<sup>1</sup> Gradering er basert på National Cancer Institute (NCI) sine felleskriterier for terminologi ved uønskede hendelser (CTCAE) v3,0		

### Spesielle pasientgrupper

#### *Eldre ( $\geq 65$ år)*

Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 5.2).

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 5.2).

#### *Nedsatt leverfunksjon*

- Lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A) – anbefalt dose er 7,5 mg daglig.
- Moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B) – anbefalt doser er 5 mg daglig.
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C) – Afinitor anbefales kun dersom ønsket nytteverdi er større enn risikoen. I slike tilfeller skal ikke dosen overskride 2,5 mg.

Dosen skal justeres dersom pasientens levertilstand (Child-Pugh) endres under behandlingen (se også pkt. 4.4. og 5.2).

#### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av Afinitor hos barn i alderen 0 til 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

### Administrasjonsmåte

Afinitor skal tas oralt, én gang daglig, til samme tid hver dag, konsekvent enten med eller uten mat (se pkt. 5.2). Afinitor tablett skal svelges hele med et glass vann. Tablettene skal ikke tygges eller knuses.

## **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet, andre rapamycinderivater eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

#### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

##### Ikke-infeksiøs pneumonitt

Ikke-infeksiøs pneumonitt er en klasseeffekt av rapamycinderivater, inkludert everolimus. Ikke-infeksiøs pneumonitt (inkludert interstitiell lungesykdom) har blitt hyppig rapportert hos pasienter som brukte Afinitor (se pkt. 4.8). Noen tilfeller var alvorlige, og i sjeldne tilfeller har fatalt utfall blitt observert. Diagnosen ikke-infeksiøs pneumonitt bør vurderes hos pasienter med uspesifikke respiratoriske symptomer som hypoksi, pleural effusjon, hoste eller dyspné, og der infeksjoner av neoplastiske eller andre ikke-medisinske årsaker har blitt ekskludert som følge av egnede undersøkelser. I tilfeller der ikke-infeksiøs pneumonitt er en differensialdiagnose bør opportunistiske infeksjoner, som *pneumocystis jiroveci (carinii)* (PJP/PCP), utelukkes (se ”Infeksjoner” nedenfor). Pasienter bør oppfordres til umiddelbart å rapportere nye symptomer eller forverring av eksisterende respiratoriske symptomer.

Pasienter som utvikler radiologiske endringer som tyder på ikke-infeksiøs pneumonitt og har få eller ingen symptomer, kan fortsette behandling med Afinitor uten dosejustering. Dersom symptomene er moderate (Grad 2) eller alvorlige (Grad 3), kan bruk av kortikosteroider være indisert inntil kliniske symptomer forbedres.

Hos pasienter med behov for bruk av kortikosteroider til behandling av ikke-infeksiøs pneumonitt, kan profylakse mot PJP/PCP vurderes.

##### Infeksjoner

Everolimus har immunsuppressive egenskaper og kan predisponere pasienter for bakterie-, sopp-, virus- eller protozoainfeksjoner, inkludert infeksjoner med opportunistiske patogener (se pkt. 4.8). Lokale og systemiske infeksjoner, inkludert pneumoni, andre bakterielle infeksjoner, invasive soppinfeksjoner som aspergillose, candida eller PJP/PCP og virusinfeksjoner inkludert reaktivering av hepatitt B virus, har blitt beskrevet hos pasienter som bruker Afinitor. Noen av disse infeksjonene har vært alvorlige (f.eks. medført sepsis, respirasjonssvikt eller leversvikt) og i noen tilfeller fatale.

Leger og pasienter bør være oppmerksomme på den økte risikoen for infeksjoner ved bruk av Afinitor. Allerede tilstedeværende infeksjoner bør behandles på hensiktsmessig måte og infeksjonen bør være ferdigbehandlet før behandling med Afinitor igangsettes. Under behandling med Afinitor, vær årvåken overfor symptomer og tegn på infeksjon. Dersom en infeksjon diagnostiseres må egnet behandling igangsettes umiddelbart, og pause eller seponering av behandling med Afinitor bør vurderes.

Dersom invasiv systemisk soppinfeksjon diagnostiseres, bør Afinitor-behandlingen umiddelbart stoppes permanent, og pasienten bør gis egnet behandling mot soppinfeksjonen.

Tilfeller av PJP/PCP, noen med fatalt utfall, har blitt rapportert hos pasienter som fikk everolimus. PJP/PCP kan være forbundet med samtidig bruk av kortikosteroider eller andre immunsuppressive midler. Profylakse for PJP/PCP bør vurderes når samtidig bruk av kortikosteroider eller andre immunsuppressive midler er nødvendig.

##### Hypersensitivitetsreaksjoner

Hypersensitivitetsreaksjoner manifestert ved symptomer som omfatter, men ikke er begrenset til, anafylaksi, dyspné, rødme, brystmerter eller angioødem (f.eks. hevelse i luftveiene eller tungen, med eller uten svekket respirasjon) har blitt observert med everolimus (se pkt. 4.3).

##### Samtidig bruk av angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmere

Pasienter som samtidig behandles med ACE-hemmere (f.eks. ramipril) kan ha økt risiko for angioødem (f.eks. opphovning i luftveier eller tunge, med eller uten pustevansker) (se pkt. 4.5).

### Stomatitt

Stomatitt, inkludert munnsår og oral mukositt, er den vanligste rapporterte bivirkningen hos pasienter behandlet med Afinitor (se pkt. 4.8). Stomatitt forekommer som regel innen de første 8 ukene av behandlingen. En enkeltarmet studie hos postmenopausale brystkreftpasienter behandlet med Afinitor og eksemestan antydte at en alkoholfri kortikosteroid mikstur, oppløsning administrert som munnskyll kan redusere forekomsten og alvorlighetsgraden av stomatitt (se pkt. 5.1) de første 8 ukene av behandling. Behandling av stomatitt kan derfor inkludere profylaktisk og/eller terapeutisk bruk av topikal behandling, med en alkoholfri kortikosteroid mikstur, oppløsning som munnskyll. Produkter som inneholder alkohol, hydrogenperoksid, jod og timianderivater bør imidlertid unngås da disse kan forverre tilstanden. Monitorering og behandling av soppinfeksjon er anbefalt, spesielt hos pasienter som behandles med steroider. Midler til behandling av soppinfeksjon bør ikke brukes med mindre en soppinfeksjon har blitt diagnostisert (se pkt. 4.5).

### Tilfeller av nyresvikt

Det har blitt observert tilfeller av nyresvikt (inkludert akutt nyresvikt), noen med fatalt utfall, hos pasienter behandlet med Afinitor (se pkt. 4.8). Nyrefunksjonen bør monitoreres, spesielt hos pasienter med tilleggsfaktorer som øker risikoen for ytterligere nedsatt nyrefunksjon.

### Laboratorietester og monitorering

#### *Nyrefunksjon*

Økning av serumkreatinin, vanligvis svak, og proteinuri har blitt rapportert (se pkt. 4.8). Måling av nyrefunksjon, inkludert måling av blod-urea-nitrogen (BUN), protein i urinen eller serumkreatinin, er anbefalt før man starter behandling med Afinitor, og deretter regelmessig.

#### *Blodglukose*

Hyperglykemi har blitt rapportert (se pkt. 4.8). Måling av fastende serumglukose er anbefalt før man starter behandling med Afinitor, og deretter regelmessig. Hyppigere måling anbefales når Afinitor gis sammen med andre legemidler som kan indusere hyperglykemi. Når det er mulig, bør optimal glykemisk kontroll oppnås før oppstart av Afinitor-behandling.

#### *Blodlipider*

Dyslipidemi (inkludert hyperkolesterolemi og hypertriglyseridemi) har blitt rapportert. Måling av blodkolesterol og triglyserider før oppstart, og deretter regelmessig under behandling med Afinitor, i tillegg til administrasjon av dertil egnet medisinsk behandling, er også anbefalt.

#### *Hematologiske parametere*

Redusert hemoglobin, lymfocytter, nøytrofile granulocytter og blodplater har blitt rapportert i kliniske studier (se pkt. 4.8). Fullstendig blodtelling er anbefalt både før man starter behandling med Afinitor og deretter regelmessig.

### Funksjonelle karsinoide tumorer

I en randomisert, dobbeltblindet, multisenterstudie hos pasienter med funksjonelle karsinoide tumorer ble Afinitor pluss depotinjeksjoner av oktreotid sammenlignet med placebo pluss depotinjeksjoner av oktreotid. Studien nådde ikke primære effektendepunkter (progresjonsfri overlevelse [PFS]) og interimanalysen for total overlevelse (OS) favoriserte, numerisk, armen med placebo pluss depotinjeksjoner av oktreotid. Sikkerhet og effekt av Afinitor hos pasienter med funksjonelle karsinoide tumorer har derfor ikke blitt fastslått.

### Prognostiske faktorer ved nevroendokrine tumorer i mage-tarm eller lunge

En individuell nytte-risikovurdering bør utføres før oppstart av behandling med Afinitor hos pasienter med ikke-funksjonelle nevroendokrine tumorer i mage-tarm eller lunge med gode prognostiske faktorer ved baseline, f.eks ileum som primærtumor og normale kromogranin A-verdier med eller uten spredning til skjelettet. Begrenset dokumentasjon på bedret PFS ble rapportert i undergruppen av pasienter med ileum som primærtumor (se pkt. 5.1).

### Interaksjoner

Samtidig administrering av hemmere og induktorer av CYP3A4 og/eller P-glykoprotein (PgP), efflukspumpen for en rekke legemidler, bør unngås. Dersom samtidig administrering av en moderat CYP3A4- og/eller PGP-hemmer eller induktor ikke kan unngås, kan dosejusteringer av Afinitor vurderes basert på predikert AUC (se pkt. 4.5).

Samtidig behandling med potente CYP3A4-hemmere medfører en dramatisk økning i plasmakonsentrasjonen av everolimus (se pkt 4.5). Det er foreløpig ikke tilstrekkelige data for å gi doseanbefalinger i denne situasjonen. Samtidig behandling med Afinitor og potente hemmere anbefales derfor ikke.

Forsiktighet bør utvises når Afinitor gis samtidig med oralt administrerte CYP3A4-substrater med et smalt terapeutisk vindu på grunn av potensialet for legemiddelinteraksjoner. Dersom Afinitor tas sammen med oralt administrerte CYP3A4-substrater med et smalt terapeutisk vindu (f.eks. pimozid, terfenadin, astemizol, cisaprid, kinidin eller derivater av sekalealkaloider), bør pasienten monitoreres for uønskede hendelser som beskrevet i preparatomtalen til det oralt administrerte CYP3A4-substratet (se pkt. 4.5).

### Nedsatt leverfunksjon

Eksposering for everolimus økte hos pasienter med lett (Child-Pugh A), moderat (Child-Pugh B) og alvorlig (Child-Pugh C) nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Afinitor er kun anbefalt til bruk hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C) dersom den potensielle nytten overgår risikoen (se pkt. 4.2 og 5.2).

Det er for tiden ingen kliniske effekt- eller sikkerhetsdata tilgjengelig for å kunne støtte anbefalinger om dosejustering ved håndtering av bivirkninger hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

### Vaksiner

Bruk av levende vaksiner bør unngås under behandling med Afinitor (se pkt. 4.5).

### Laktose

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

### Komplikasjoner med sårheling

Svekket sårheling er en klasseeffekt av rapamycinderivater, inkludert everolimus. Forsiktighet bør derfor utvises ved bruk av Afinitor i perioden før og etter en operasjon.

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Everolimus er et substrat for CYP3A4 og også et substrat og en moderat hemmer av PgP. Absorpsjon og påfølgende eliminering av everolimus kan derfor bli påvirket av substanser som påvirker CYP3A4 og/eller PgP. *In vitro* er everolimus en kompetitiv hemmer av CYP3A4 og en blandet hemmer av CYP2D6.

Kjente og teoretiske interaksjoner med utvalgte hemmere og induktorer av CYP3A4 og PgP er listet i tabell 2 under.

### CYP3A4- og PgP-hemmere øker konsentrasjonen av everolimus

Substanser som er hemmere av CYP3A4 eller PgP kan øke konsentrasjonen av everolimus i blod ved å redusere metabolismen eller redusere effluks av everolimus fra tarmcellene.



### CYP3A4- og PgP-induktorer reduserer konsentrasjonen av everolimus

Substanser som er induktorer av CYP3A4 eller PgP kan redusere konsentrasjonen av everolimus i blod ved å øke metabolismen eller øke effluks av everolimus fra tarmceller.

**Tabell 2 Effekt av andre virkestoffer på everolimus**

<b>Virkestoff etter interaksjon</b>	<b>Interaksjon – Endring i everolimus AUC/C<sub>max</sub> Geometrisk gjennomsnittsratio (observert variasjonsbredde)</b>	<b>Anbefalinger ved samtidig bruk</b>	
<b>Potente CYP3A4/PgP-hemmere</b>			
<b>Ketokonazol</b>	AUC ↑15,3 ganger (variasjonsbredde 11,2-22,5) C <sub>max</sub> ↑4,1 ganger (variasjonsbredde 2,6-7,0)	Samtidig behandling med Afinitor og potente hemmere anbefales ikke.	
<b>Itrakonazol, posakonazol, vorikonazol</b>	Ikke studert. Stor økning i konsentrasjon av everolimus er forventet.		
<b>Telitromycin, klaritromycin</b>			
<b>Nefazodon</b>			
<b>Ritonavir, atazanavir, sakinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir</b>			
<b>Moderate CYP3A4/PgP-hemmere</b>			
<b>Erytromycin</b>	AUC ↑4,4 ganger variasjonsbredde 2,0-12,6) C <sub>max</sub> ↑2,0 ganger (variasjonsbredde 0,9-3,5)	Vis forsiktighet når samtidig behandling med moderate CYP3A4-hemmere eller PgP-hemmere ikke kan unngås. Dersom samtidig administrering av Afinitor og en moderat CYP3A4-hemmer eller PgP-hemmer er nødvendig, kan dosereduksjon til 5 mg daglig eller 2,5 mg daglig vurderes. Det foreligger imidlertid ingen kliniske data med denne dosejusteringen. På grunn av variasjoner mellom ulike individer vil dosejusteringen ikke være optimal for alle. Nøye monitorering av bivirkninger er derfor anbefalt. Dersom behandling med en moderat hemmer avsluttes, vurder en utvaskingsperiode på minst 2 til 3 dager (gjennomsnittlig elimineringsstid for de vanligst brukte moderate hemmerene) før Afinitor-dosen endres tilbake til det den var før den samtidige administreringen.	
<b>Imatinib</b>	AUC ↑ 3,7 ganger C <sub>max</sub> ↑ 2,2 ganger		
<b>Verapamil</b>	AUC ↑3,5 ganger (variasjonsbredde 2,2-6,3) C <sub>max</sub> ↑2,3 ganger (variasjonsbredde 1,3-3,8)		
<b>Oral ciklosporin</b>	AUC ↑2,7 ganger (variasjonsbredde 1,5-4,7) C <sub>max</sub> ↑1,8 ganger (variasjonsbredde 1,3-2,6)		
<b>Flukonazol</b>	Ikke studert. Økt eksponering er forventet.		
<b>Diltiazem</b>			
<b>Dronedaron</b>	Ikke studert. Økt eksponering er forventet.		
<b>Amprenavir, fosamprenavir</b>	Ikke studert. Økt eksponering er forventet.		
<b>Grapefruktjuice eller annen mat som påvirker CYP3A4/PgP</b>	Ikke studert. Økt eksponering er forventet (effekten varierer mye).		Kombinasjonen bør unngås.

<b>Potente og moderate CYP3A4-induktorer</b>		
<b>Rifampicin</b>	AUC ↓63 % (variasjonsbredde 0-80 %) C <sub>max</sub> ↓58 % (variasjonsbredde 10-70 %)	Unngå samtidig bruk av potente CYP3A4-induktorer. Dersom samtidig administrering av Afinitor og en potent CYP3A4-induktor er nødvendig bør en økning av Afinitor-dosen fra 10 mg daglig opp til 20 mg daglig vurderes med en økning på 5 mg eller mindre av gangen. Økningen bør skje på dag 4 og dag 8 etter oppstart av induktoren. Denne Afinitor-dosen er ventet å justere AUC til det området som er observert uten induktorer. Det er imidlertid ingen kliniske data for denne dosejusteringen. Dersom behandling med induktoren avsluttes, vurder en utvaskingsperiode på minst 3 til 5 dager (rimelig tid for signifikant enzym de-induksjon), før Afinitor-dosen endres tilbake til det den var før den samtidige administreringen.
<b>Deksametason</b>	Ikke studert. Redusert eksponering er forventet.	
<b>Karbamazepin, fenobarbital, fenytoin</b>	Ikke studert. Redusert eksponering er forventet.	
<b>Efavirenz, nevirapin</b>	Ikke studert. Redusert eksponering er forventet.	
<b>Johannesurt (<i>Hypericum perforatum</i>)</b>	Ingen studier. Stor reduksjon i eksponering er forventet.	Urtepreparater som inneholder johannesurt bør ikke brukes under behandling med everolimus.

#### Substanser som kan få endret plasmakonsentrasjon som følge av everolimus

Basert på *in vitro*-resultater er det lite sannsynlig at den systemiske konsentrasjonen som oppnås etter daglig dosering med 10 mg gitt oralt medfører hemming av PgP, CYP3A4 og CYP2D6. Hemming av CYP3A4 og PgP i tarmen kan imidlertid ikke utelukkes. En interaksjonsstudie hos friske frivillige viste at samtidig administrering av en oral dose med midazolam, en sensitiv CYP3A-prøvesubstans, og everolimus resulterte i en 25 % økning av C<sub>max</sub> for midazolam og en 30 % økning av AUC<sub>(0-inf)</sub> for midazolam. Effekten kommer antageligvis av at everolimus hemmer intestinal CYP3A4, og everolimus kan dermed påvirke biotilgjengeligheten av samtidig administrerte orale CYP3A4-substrater. En klinisk relevant effekt på eksponering av systemisk administrerte CYP3A4-substrater forventes imidlertid ikke (se pkt. 4.4).

Samtidig bruk av everolimus og depotinjeksjon av oktreotid økte C<sub>min</sub> for oktreotid med en geometrisk gjennomsnittsratio (everolimus/placebo) på 1,47. En klinisk signifikant påvirkning av effektresponsen på everolimus hos pasienter med langtkomne nevroendokrine tumorer kunne ikke bli fastslått.

Samtidig bruk av everolimus og eksemestan økte C<sub>min</sub> og C<sub>2h</sub> med henholdsvis 45 % og 64 %. Det var imidlertid ingen forskjell i korresponderende østradiolnivåer ved steady-state (4 uker) mellom de to behandlingsarmene. Ingen økt forekomst av bivirkninger relatert til eksemestan ble observert hos pasienter med avansert hormonreseptorpositiv brystkreft behandlet med kombinasjonen. Det er usannsynlig at økningen i eksemestankonsentrasjon vil ha en innvirkning på effekt eller sikkerhet.

#### Samtidig bruk av angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmere

Pasienter som samtidig behandles med ACE-hemmere kan ha økt risiko for angioødem (se pkt. 4.4).

#### Vaksiner

Immunresponsen på vaksinasjon kan bli påvirket og derfor kan vaksinasjon være mindre effektivt under behandling med Afinitor. Bruk av levende vaksiner bør unngås under behandling med Afinitor (se pkt. 4.4). Eksempler på levende vaksiner er: intranasal influensa, meslinger, kuma, røde hunder, oral polio, BCG (Bacillus Calmette-Guérin), gulfeber, vannkopper og TY21a tyfoidfieber.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

### Fertile kvinner/Prevensjon hos menn og kvinner

Fertile kvinner må bruke svært effektiv prevensjon (f.eks. hormonell prevensjonsmetode [oral, injeksjon eller implantat som ikke inneholder østrogen], progesteronbasert prevensjon, hysterektomi, tubektomi, fullstendig avholdenhet, barrieremetoder, spiral [IUD], og/eller kvinnelig/mannlig sterilisering) under behandling med everolimus, samt i inntil 8 uker etter avsluttet behandling. Mannlige pasienter skal ikke nektes å forsøke å gjøre en kvinne gravid.

### Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av everolimus hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter, inkludert embryotoksisitet og føtotoksisitet (se pkt. 5.3). Potensiell risiko for mennesker er ukjent.

Everolimus er ikke anbefalt under graviditet og hos kvinner i fertil alder som ikke bruker prevensjon.

### Amming

Det er ikke kjent om everolimus utskilles i morsmelk hos mennesker. Hos rotter skilles imidlertid everolimus og/eller metabolitter ut i melken (se pkt. 5.3). Kvinner som behandles med everolimus skal derfor ikke amme under behandling og 2 uker etter siste dose.

### Fertilitet

Der er ikke kjent om everolimus har potensiale til å forårsake sterilitet hos menn og kvinner. Amenoré (sekundær amenoré og andre menstruasjonsforstyrrelser) og assosiert ubalanse i luteiniserende hormon (LH)/follikkelstimulerende hormon (FSH) har imidlertid blitt observert hos kvinnelige pasienter. Basert på prekliniske funn kan mannlig og kvinnelig fertilitet bli redusert ved behandling med everolimus (se pkt. 5.3).

## 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Afinitor kan ha en liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør informeres om at de må være forsiktige når de kjører bil eller bruker maskiner dersom de opplever fatigue under behandling med Afinitor.

## 4.8 Bivirkninger

### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerhetsprofilen er basert på samlede data fra 2879 pasienter behandlet med Afinitor i elleve kliniske studier, bestående av fem randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte fase III-studier og seks åpne fase I- og fase II-studier, relatert til de godkjente indikasjonene.

De mest vanlige bivirkningene (forekomst  $\geq 1/10$ ) fra de samlede sikkerhetsdataene var (i synkende orden): stomatitt, utslett, fatigue, diaré, infeksjoner, kvalme, nedsatt appetitt, anemi, dysgeusi, pneumonitt, perifert ødem, hyperglykemi, asteni, pruritus, vektreduksjon, hyperkolesterolemi, epistakse, hoste og hodepine.

De hyppigste bivirkningene av Grad 3-4 (forekomst  $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ) var stomatitt, anemi, hyperglykemi, infeksjoner, fatigue, diaré, pneumonitt, asteni, trombocytopeni, nøytropeni, dyspné, proteinuri, lymfopeni, blødninger, hypofosfatemi, utslett, hypertensjon, pneumoni, økt alaninaminotransferase (ALAT), økt aspartataminotransferase (ASAT) og diabetes mellitus. Gradene fulgte CTCAE versjon 3.0 og 4.03.

### Liste over bivirkninger i tabellform

Tabell 3 presenterer frekvenskategorien av bivirkninger rapportert i den samlede analysen vurdert for sikkerhetssammenstillingen. Alle de inkluderte termene er basert på den høyeste frekvensen som er rapportert i en pivotal studie. Bivirkningene er angitt etter MedDRA standard organklassesystem og frekvens. Følgende frekvensinndeling er brukt: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ); vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ); sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ); svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

**Tabell 3 Bivirkninger rapportert i kliniske studier**

<b>Infeksiøse og parasittære sykdommer</b>	
Svært vanlige	Infeksjoner <sup>a, *</sup>
<b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b>	
Svært vanlige	Anemi
Vanlige	Trombocytopeni, nøytropeni, leukopeni, lymfopeni
Mindre vanlige	Pancytopeni
Sjeldne	Erytroaplasi ("pure red cell aplasia")
<b>Forstyrrelser i immunsystemet</b>	
Mindre vanlige	Hypersensitivitet
<b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b>	
Svært vanlige	Nedsatt appetitt, hyperglykemi, hyperkolesterolemi
Vanlige	Hypertriglyseridemi, hypofosfatemi, diabetes mellitus, hyperlipidemi, hypokalemi, dehydrering, hypokalsemi
<b>Psykiatriske lidelser</b>	
Vanlige	Insomni
<b>Nevrologiske sykdommer</b>	
Svært vanlige	Dysgeusi, hodepine
Mindre vanlige	Ageusi
<b>Øyesykdommer</b>	
Vanlige	Hevelse i øyelokket
Mindre vanlige	Konjunktivitt
<b>Hjertesykdommer</b>	
Mindre vanlige	Kongestiv hjertesvikt
<b>Karsykdommer</b>	
Vanlige	Blødninger <sup>b</sup> , hypertensjon
Mindre Vanlige	Rødme, dyp venetrombose
<b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>	
Svært vanlige	Pneumonitt <sup>c</sup> , epistakse, hoste
Vanlige	Dyspné
Mindre vanlige	Hemoptyse, lungeemboli
Sjeldne	Akutt lungesviktsyndrom
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>	
Svært vanlige	Stomatitt <sup>d</sup> , diaré, kvalme
Vanlige	Oppkast, munntørrhet, magesmerter, inflammasjon i slimhinner, smerter i munnen, dyspepsi, dysfagi
<b>Sykdommer i lever og galleveier</b>	
Vanlige	Økt aspartataminotransferase, økt alaninaminotransferase

<b>Hud- og underhudssykdommer</b>	
Svært vanlige	Utslett, pruritus
Vanlige	Tørr hud, neglsykdommer, mild alopeci, akne, erytem, onychoclasia, hånd-fot-syndrom, hudavskalling, hudlesjoner
Sjeldne	Angioødem*
<b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>	
Vanlige	Artralgi
<b>Sykdommer i nyre og urinveier</b>	
Vanlige	Proteinuri*, økt blodkreatinin, nyresvikt*
Mindre vanlige	Økt urinering på dagtid, akutt nyresvikt*
<b>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</b>	
Vanlige	Menstruasjonsforstyrrelser <sup>e</sup>
Mindre vanlige	Amenoré <sup>e, *</sup>
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b>	
Svært vanlige	Fatigue, asteni, perifert ødem
Vanlige	Pyreksi
Mindre vanlige	Ikke-kardiale brystmerter, svekket sårheling
<b>Undersøkelser</b>	
Svært vanlige	Vektreduksjon
*	Se også nedenfor ”Beskrivelse av utvalgte bivirkninger”
a	Inkluderer alle reaksjoner innen organklassen ‘infeksiøse og parasittære sykdommer’ inkludert (vanlige) pneumoni, urinveisinfeksjon, (mindre vanlige) bronkitt, herpes zoster, sepsis, abscess og isolerte tilfeller av opportunistiske infeksjoner [f.eks. aspergillose, candida, PJP/PCP og hepatitt B (se også pkt. 4.4)] og (sjelden) viral myokarditt
b	Inkluderer ulike blødningshendelser fra forskjellige steder som ikke står oppført enkeltvis
c	Omfatter (svært vanlige) pneumonitt, (vanlige) interstitiell lungesykdom, lungeinfiltrasjon og (sjeldne) pulmonær alveolær blødning, pulmonær toksisitet og alveolitt
d	Omfatter (svært vanlige) stomatitt, (vanlige) aftøs stomatitt, sår i munnen og på tungen og (mindre vanlige) glossodynii, glossitt
e	Frekvens basert på antall kvinner fra 10 til 55 år i de samlede dataene

#### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

I kliniske studier og spontanrapportering etter markedsføring har everolimus blitt forbundet med alvorlige tilfeller av reaktivering av hepatitt B. Tilfeller med fatalt utfall har forekommet. Reaktivering av en infeksjon er en forventet hendelse i løpet av perioder med immunsuppresjon.

I kliniske studier og spontanrapporter etter markedsføring har everolimus blitt assosiert med tilfeller av nyresvikt (inkludert fatalt utfall) og proteinuri. Monitorering av nyrefunksjonen er anbefalt (se pkt. 4.4).

I kliniske studier og spontanrapporter etter markedsføring har everolimus blitt assosiert med tilfeller av amenoré (sekundær amenoré og andre menstruasjonsforstyrrelser).

I kliniske studier og spontanrapporter etter markedsføring har everolimus blitt assosiert med tilfeller av PJP/PCP, noen med fatalt utfall (se pkt. 4.4).

I kliniske studier og spontanrapporter etter markedsføring har angioødem blitt rapportert med eller uten samtidig bruk av ACE-hemmere (se pkt. 4.4).

### Eldre pasienter

I sikkerhetssammenstillingen var 37 % av pasientene behandlet med Afinitor  $\geq 65$  år. Antallet pasienter med en bivirkning som førte til avbrudd i behandlingen var høyere hos pasienter  $\geq 65$  år (20 % vs. 13 %). De mest vanlige bivirkningene som førte til avbrudd var pneumonitt (inkludert interstitiell lungesykdom), stomatitt, fatigue og dyspné.

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

Erfaring med overdose hos mennesker er svært begrenset. Enkelt doser på opp til 70 mg har blitt gitt med akseptabel akutt tolerabilitet. Generelle støttetiltak bør igangsettes ved alle tilfeller av overdose.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, andre antineoplastiske midler, proteinkinasehemmere, ATC-kode: L01X E10

#### Virkningsmekanisme

Everolimus er en selektiv hemmer av mTOR (mammalian target of rapamycin). mTOR er en viktig serin/treonin-kinase og det er kjent at aktiviteten blir oppregulert ved en rekke kreftformer hos mennesker. Everolimus bindes til det intracellulære proteinet FKBP-12 og danner et kompleks som hemmer aktiviteten av mTOR-kompleks-1 (mTORC1). Hemming av signalveien til mTORC1 påvirker translasjonen og syntesen av proteiner ved å redusere aktiviteten til S6 ribosomal proteinkinase (S6K1) og eukaryot elongeringsfaktor 4E-bindingsprotein (4EBP-1) som regulerer proteiner involvert i cellyklus, angiogenese og glykolyse. S6K1 er antatt å fosforilere "activation function domain" 1 på østrogenreseptor, som er ansvarlig for liganduavhengig reseptoraktivering. Everolimus reduserer nivået av vaskulær endotelial vekstfaktor (VEGF) som potenserer angiogeneprosesser i tumoren. Everolimus er en potent hemmer av vekst og proliferasjon av tumorceller, endotelceller, fibroblaster og glatte muskelceller i blodårer og har vist seg å redusere glykolyse i faste tumorer *in vitro* og *in vivo*.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

##### *Avansert hormonreseptorpositiv brystkreft*

BOLERO-2 (studie CRAD001Y2301), en fase-III, multisenter, randomisert, dobbeltblindet studie med Afinitor pluss eksemestan versus placebo pluss eksemestan, ble utført hos postmenopausale kvinner med avansert østrogenreseptorpositiv, HER2/neu-negativ brystkreft med tilbakefall eller progresjon etter tidligere behandling med letrozol eller anastrozol. Randomiseringen ble stratifisert etter kartlagt sensitivitet overfor tidligere hormonbehandling og tilstedeværelse av visceral metastase. Sensitivitet overfor tidligere hormonbehandling ble definert til enten (1) klinisk dokumentert nytte (fullstendig respons [CR], delvis respons [PR], stabil sykdom  $\geq 24$  uker) av minst én tidligere hormonbehandling ved avansert sykdom eller (2) minst 24 måneders adjuvant hormonbehandling før tilbakefall.

Det primære endepunktet for studien var progresjonsfri overlevelse (PFS) vurdert ved RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), basert på utprøvers bedømmelse (lokal radiologi). Støttende PFS-analyser ble basert på en uavhengig sentral radiologisk evaluering.

Sekundære endepunkter inkluderte total overlevelse (OS), objektiv responsrate, klinisk nytterate, sikkerhet, endring i livskvalitet (QoL) og tid til forverring av ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group performance status).

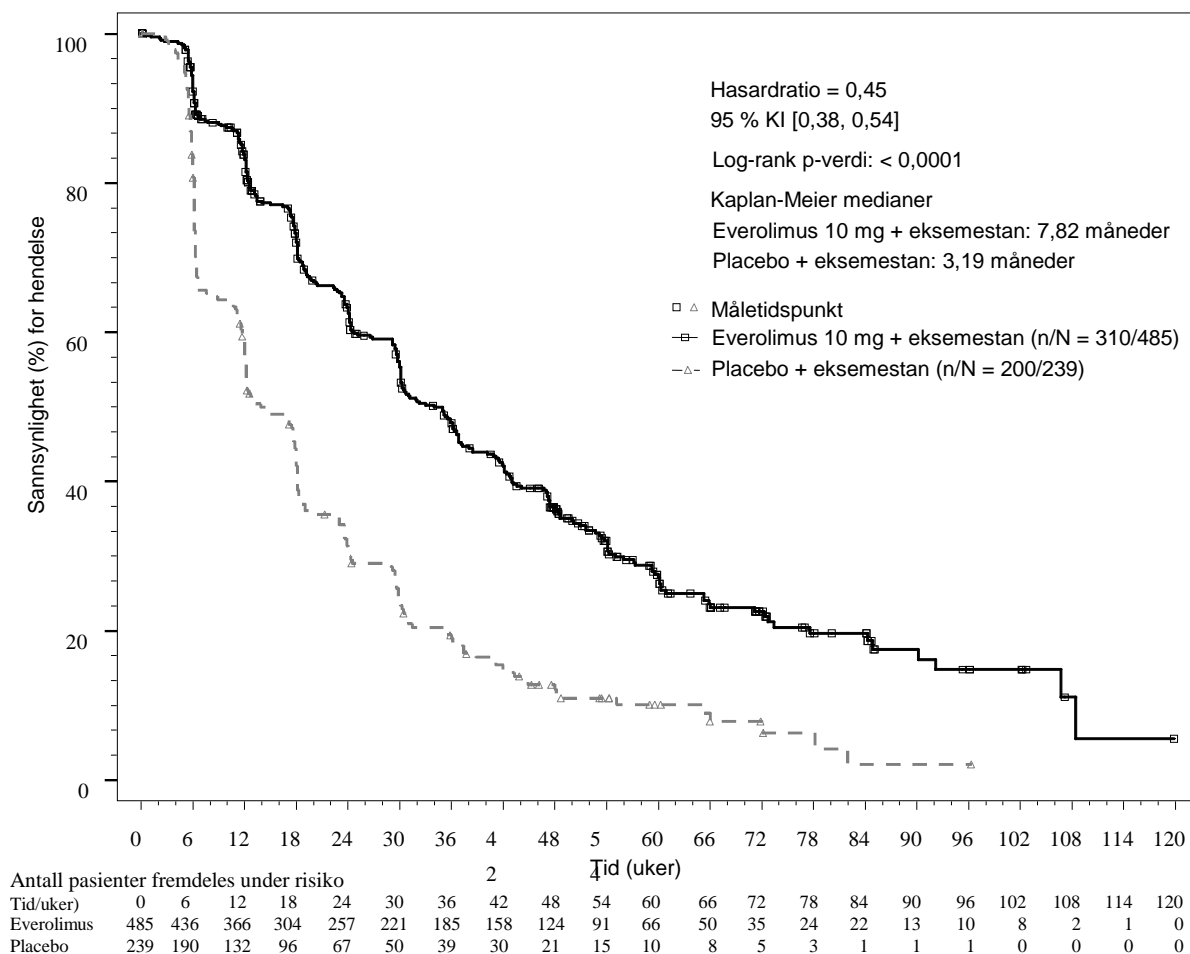
Totalt 724 pasienter ble randomisert 2:1 til å motta kombinasjonen everolimus (10 mg daglig) pluss eksemestan (25 mg daglig) (n=485) eller til placebo pluss eksemestan (25 mg daglig) (n=239). Ved tidspunktet for den endelige analysen av OS var median varighet av everolimusbehandlingen 24,0 uker (variasjonsbredde 1,0-199,1 uker). Median varighet av eksemestanbehandlingen var lenger i everolimus pluss eksemestangruppen med 29,5 uker (1,0-199,1) sammenlignet med 14,1 uker (1,0-156,0) i placebo pluss eksemestangruppen.

Effektresultatene for det primære endepunktet ble innhentet fra de siste PFS-analysene (se tabell 4 og figur 1). Pasienter i placebo pluss eksemestanarmen gikk ikke over til everolimus ved progresjon.

**Tabell 4 BOLERO-2 – Effekresultater**

Analyse	Afinitor <sup>a</sup> n=485	Placebo <sup>a</sup> n=239	Hasardratio	p-verdi
<b>Median progresjonsfri overlevelse (måneder) (95 % KI)</b>				
Utprøver radiologisk oversikt	7,8 (6,9 til 8,5)	3,2 (2,8 til 4,1)	0,45 (0,38 til 0,54)	< 0,0001
Uavhengig radiologisk oversikt	11,0 (9,7 til 15,0)	4,1 (2,9 til 5,6)	0,38 (0,31 til 0,48)	< 0,0001
<b>Median total overlevelse (måneder) (95 % KI)</b>				
Median total overlevelse	31,0 (28,0 – 34,6)	26,6 (22,6 – 33,1)	0,89 (0,73 – 1,10)	0,1426
<b>Beste samlede respons (%) (95 % KI)</b>				
Objektiv responsrate <sup>b</sup>	12,6 % (9,8 til 15,9)	1,7 % (0,5 til 4,2)	n/a <sup>d</sup>	< 0,0001 <sup>e</sup>
Klinisk nytterate <sup>c</sup>	51,3 % (46,8 til 55,9)	26,4 % (20,9 til 32,4)	n/a <sup>d</sup>	< 0,0001 <sup>e</sup>
<sup>a</sup>	Pluss eksemestan			
<sup>b</sup>	Objektiv responsrate = andel pasienter med fullstendig eller delvis respons			
<sup>c</sup>	Klinisk nytterate = andel pasienter med fullstendig eller delvis respons eller stabil sykdom ≥ 24 uker			
<sup>d</sup>	Ikke relevant			
<sup>e</sup>	p-verdi estimeres av den eksakte Cochran-Mantel-Haenszeltesten ved bruk av en stratifisert versjon av Cochran-Armitage permutasjonstesten			

**Figur 1 BOLERO-2 – Kaplan-Meier kurver: Progresjonsfri overlevelse (radiologisk bedømmelse av utprøver)**



Den estimerte PFS-behandlingseffekten ble støttet av planlagt undergruppeanalyse av PFS per utprøvervurdering. Det ble sett en positiv behandlingseffekt hos alle undergruppene (alder, sensitivitet overfor tidligere hormonbehandling, antall berørte organer, status av rene beinlesjoner ved baseline og tilstedeværelse av visceral metastase, og på tvers av hoveddemografiske og prognostiske undergrupper) med everolimus pluss eksemestan med en estimert hasardratio (HR) fra 0,25 til 0,60 versus placebo pluss eksemestan.

Ingen forskjeller i tid til  $\geq 5\%$  forverring i den globale og funksjonelle domenescore for QLQ-C30 ble observert mellom armene.

BOLERO-6 (studie CRAD001Y2201), en fase-II, tre-armet, randomisert, åpen studie med everolimus i kombinasjon med eksemestan versus everolimus alene versus kapecitabin for behandling hos postmenopausale kvinner med østrogenreseptorpositiv, HER2/neu-negativ, lokalavansert, tilbakevendende eller metastatisk brystkreft etter tilbakefall eller progresjon på tidligere letrozol- eller anastrozolbehandling.

Det primære målet for studien var å estimere HR av PFS for everolimus pluss eksemestan versus everolimus alene. Det sentrale sekundære målet var å estimere HR av PFS for everolimus pluss eksemestan versus kapecitabin.

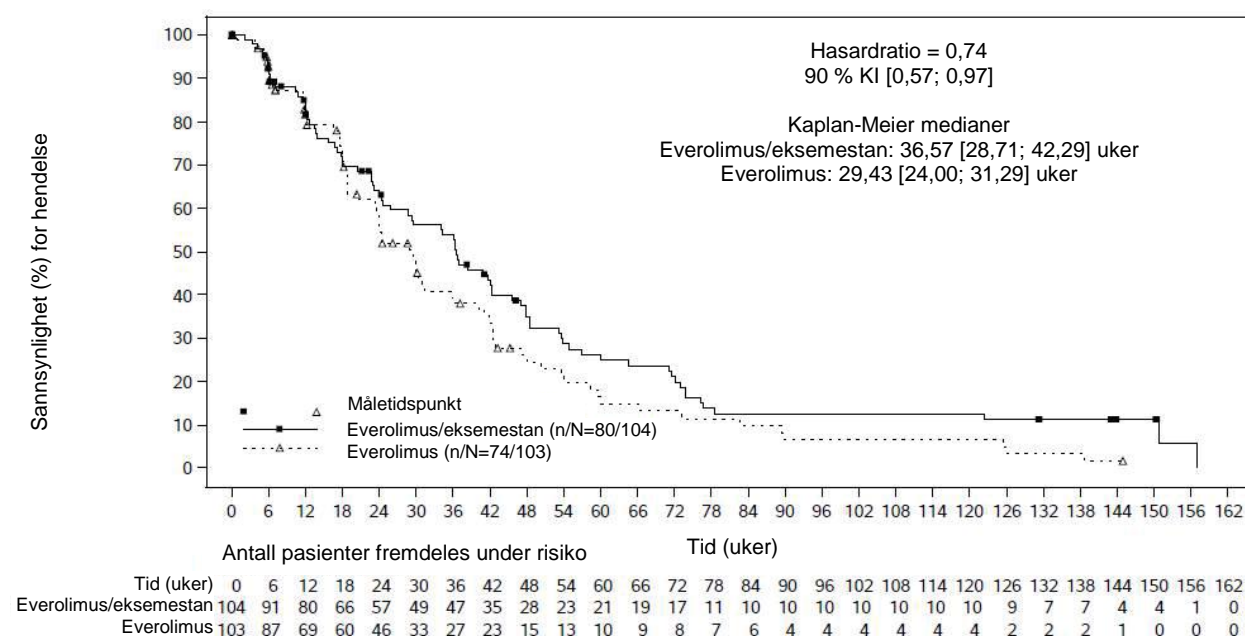


Andre sekundære mål inkluderte evaluering av OS, objektiv responsrate, klinisk nytterate, sikkerhet, tid til forverring av ECOG, tid til QoL-forverring og pasienttilfredshet (TSQM). Det ble ikke planlagt noen formelle statistiske sammenligninger.

Totalt 309 pasienter ble randomisert 1:1:1 til å motta kombinasjonen av everolimus (10 mg daglig) pluss eksemestan (25 mg daglig) (n =104), kun everolimus (10 mg daglig) (n=103), eller kapecitabin (1250 mg/m<sup>2</sup> to ganger daglig i 2 uker etterfulgt av én ukes pause, 3 ukers syklus) (n=102). På tidspunktet for data cut-off var median varighet av behandlingen 27,5 uker (variasjonsbredde 2,0-165,7) i everolimus pluss eksemestanarmen, 20 uker (1,3-145,0) i everolimusarmen og 26,7 uker (1,4-177,1) i kapecitabinarmen.

Resultatet av den endelige PFS-analysen med 154 PFS-hendelser observert basert på utprøvers bedømmelse (lokal radiologi) viste en estimert HR på 0,74 (90 % KI: 0,57, 0,97) til fordel for everolimus pluss eksemestanarmen i forhold til everolimusarmen. Median PFS var henholdsvis 8,4 måneder (90 % KI: 6,6, 9,7) og 6,8 måneder (90 % KI: 5,5, 7,2).

**Figure 2 BOLERO-6 Kaplan-Meier kurver: Progresjonsfri overlevelse (radiologisk bedømmelse av utprøver)**



For det sentrale sekundære endepunktet PFS var HR estimert til 1,26 (90 % KI: 0,96, 1,66) til fordel for kapecitabin over everolimus pluss eksemestan kombinasjonsarmen basert på totalt 148 observerte PFS-hendelser.

Resultatene fra det sekundære endepunktet OS var ikke konsistente med det primære endepunktet PFS, med en observert trend som favoriserer kun everolimusarmen. Estimert HR var 1,27 (90 % KI: 0,95, 1,70) for sammenligning av OS i kun everolimusarmen i forhold til everolimus pluss eksemestanarmen. Estimert HR for sammenligning av OS i everolimus pluss eksemestan kombinasjonsarmen i forhold til kapecitabinarmen var 1,33 (90 % KI: 0,99, 1,79).

#### Langtkomne pankreatiske nevroendokrine tumorer (pNET)

RADIANT-3 (studie CRAD001C2324) var en fase III, multisenter, randomisert, dobbeltblindet studie med Afinitor i tillegg til beste støttebehandling versus placebo i tillegg til beste støttebehandling hos pasienter med langtkommen pNET. Denne studien viste at Afinitor hadde statistisk signifikant større klinisk nytte versus placebo, med en 2,4 ganger forlengelse av median progresjonsfri overlevelse (PFS) (11,04 måneder versus 4,6 måneder) (HR 0,35; 95 % KI, 0,27, 0,45; p < 0,0001) (se tabell 5 og figur 3).

RADIANT-3 involverte pasienter med veldifferensiert og moderat differensiert langtkommen pNET hvor sykdommen hadde progrediert de siste 12 månedene. Behandling med somatostatinanaloger var tillatt som del av beste støttebehandling.

Det primære endepunktet for studien var PFS vurdert ved RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Etter dokumentert radiologisk progresjon ble pasientene avblindet av utprøveren. De som var randomisert til placebo fikk da tilbud om å motta Afinitor (åpen studie).

Sekundære endepunkter inkluderte sikkerhet, objektiv responsrate, responsvarighet og total overlevelse (OS).

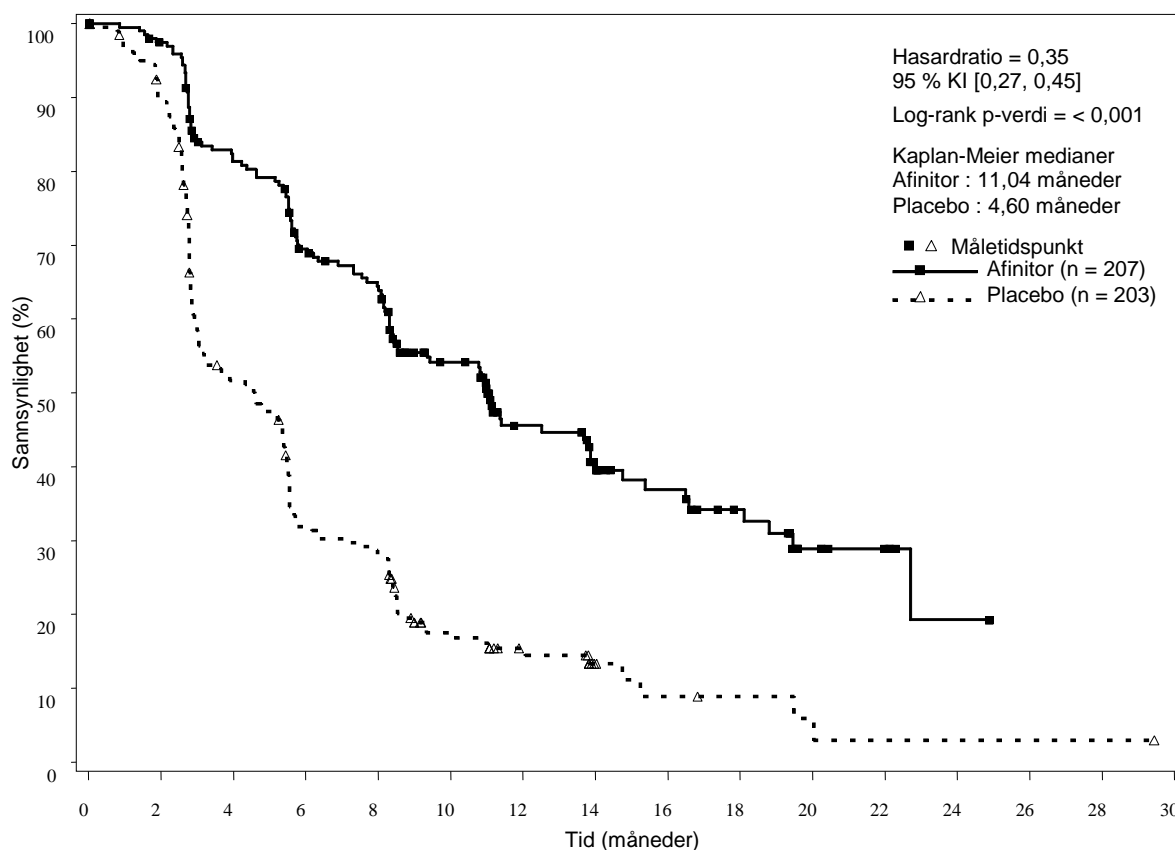
Totalt ble 410 pasienter randomisert 1:1 til å motta enten 10 mg Afinitor daglig (n=207) eller placebo (n=203). Demografien var godt balansert (median alder 58 år, 55 % menn, 78,5 % kaukasisk). Femtiåtte prosent (58 %) av pasientene i begge armene hadde tidligere fått systemisk behandling. Median varighet av blindet studiebehandling var 37,8 uker (variasjonsbredde 1,1-129,9 uker) hos pasienter som fikk everolimus og 16,1 uker (variasjonsbredde 0,4-147,0 uker) hos de som fikk placebo.

Etter sykdomsprogresjon eller studieavblinding gikk 172 av de 203 pasientene (84,7 %) randomisert til placebo ved oppstart over til åpen behandling med Afinitor. Median varighet av åpen behandling var 47,7 uker hos alle pasientene; 67,1 uker for de 53 pasientene randomisert til everolimus som byttet til åpen behandling med everolimus, og 44,1 uker for de 172 pasientene randomisert til placebo som byttet til åpen behandling med everolimus.

**Tabell 5 RADIANT-3 – Effekresultater**

Populasjon	Afinitor n=207	Placebo n=203	Hasardratio (95 % KI)	p-verdi
<b>Median progresjonsfri overlevelse (måneder) (95 % KI)</b>				
Radiologisk vurdering av utprøver	11,04 (8,41, 13,86)	4,60 (3,06, 5,39)	0,35 (0,27, 0,45)	< 0,0001
Uavhengig radiologisk vurdering	13,67 (11,17, 18,79)	5,68 (5,39, 8,31)	0,38 (0,28, 0,51)	< 0,0001
<b>Median total overlevelse (måneder) (95 % KI)</b>				
Median total overlevelse	44,02 (35,61, 51,75)	37,68 (29,14, 45,77)	0,94 (0,73, 1,20)	0,300

**Figur 3 RADIANT-3 – Kaplan-Meier kurver: Progresjonsfri overlevelse (radiologisk vurdering av utprøver)**



Antall pasienter fremdeles under risiko

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

#### *Avanserte neuroendokrine tumorer i mage-tarm eller lunge*

RADIANT-4 (studie CRAD001T2302), en randomisert, dobbeltblindet, multisenter, fase III-studie med Afinitor i tillegg til beste støttebehandling (BSC) versus placebo i tillegg til beste støttebehandling, ble utført hos pasienter med avanserte, veldifferensierte (Grad 1 eller Grad 2) ikke-funksjonelle neuroendokrine tumorer i mage-tarm eller lunge uten en forhistorie med og ingen aktive symptomer på karsinoid syndrom.

Det primære endepunktet for studien var progresjonsfri overlevelse (PFS) vurdert ved RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), basert på uavhengig radiologisk vurdering. Støttende PFS-analyse ble basert på vurdering av en lokal utprøver. Sekundære endepunkter inkluderte total overlevelse (OS), total responsrate, sykdomskontrollrate, sikkerhet, endring i livskvalitet (FACT-G) og tid til forverring av WHO PS (World Health Organisation performance status).

Totalt ble 302 pasienter randomisert 2:1 til å motta enten everolimus (10 mg daglig) (n=205) eller placebo (n=97). Demografi og sykdomskarakteristika var godt balansert (median alder 63 år [variasjonsbredde 22-86], 76 % kaukasisk, samt tidligere bruk av somatostatinanaloger. Median varighet av blindet studiebehandling var 40,4 uker for pasienter som fikk Afinitor og 19,6 uker for de som fikk placebo. Pasientene i armen med placebo byttet ikke til everolimus ved progresjon.

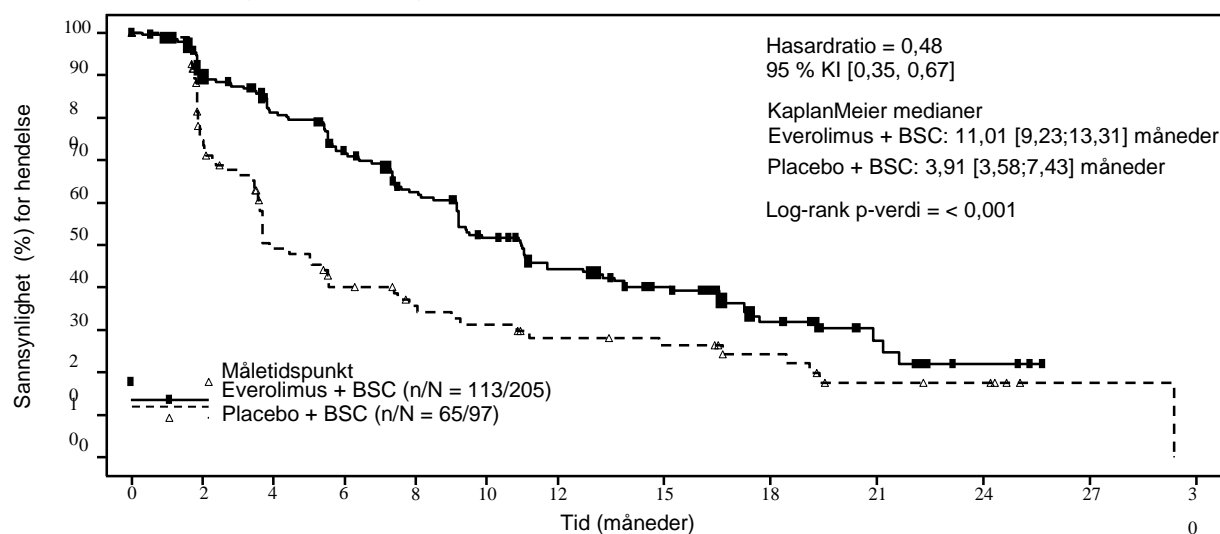
Effektresultatene for det primære endepunktet ble hentet fra den endelige PFS-analysen (se tabell 6 og figur 4).

**Tabell 6 RADIANT-4 – Progresjonsfri overlevelse**

Populasjon	Afinitor n=205	Placebo n=97	Hasardratio (95 % KI)	p-verdi <sup>a</sup>
<b>Median progresjonsfri overlevelse (måneder) (95 % KI)</b>				
Uavhengig radiologisk vurdering	11,01 (9,2, 13,3)	3,91 (3,6, 7,4)	0,48 (0,35, 0,67)	< 0,0001
Radiologisk vurdering av utprøver	13,96 (11,2, 17,7)	5,45 (3,7, 7,4)	0,39 (0,28, 0,54)	< 0,0001

<sup>a</sup> Ensidig p-verdi fra en stratifisert log-rank-test

**Figure 4 RADIANT-4 – Kaplan-Meier kurver: progresjonsfri overlevelse (uavhengig radiologisk vurdering)**

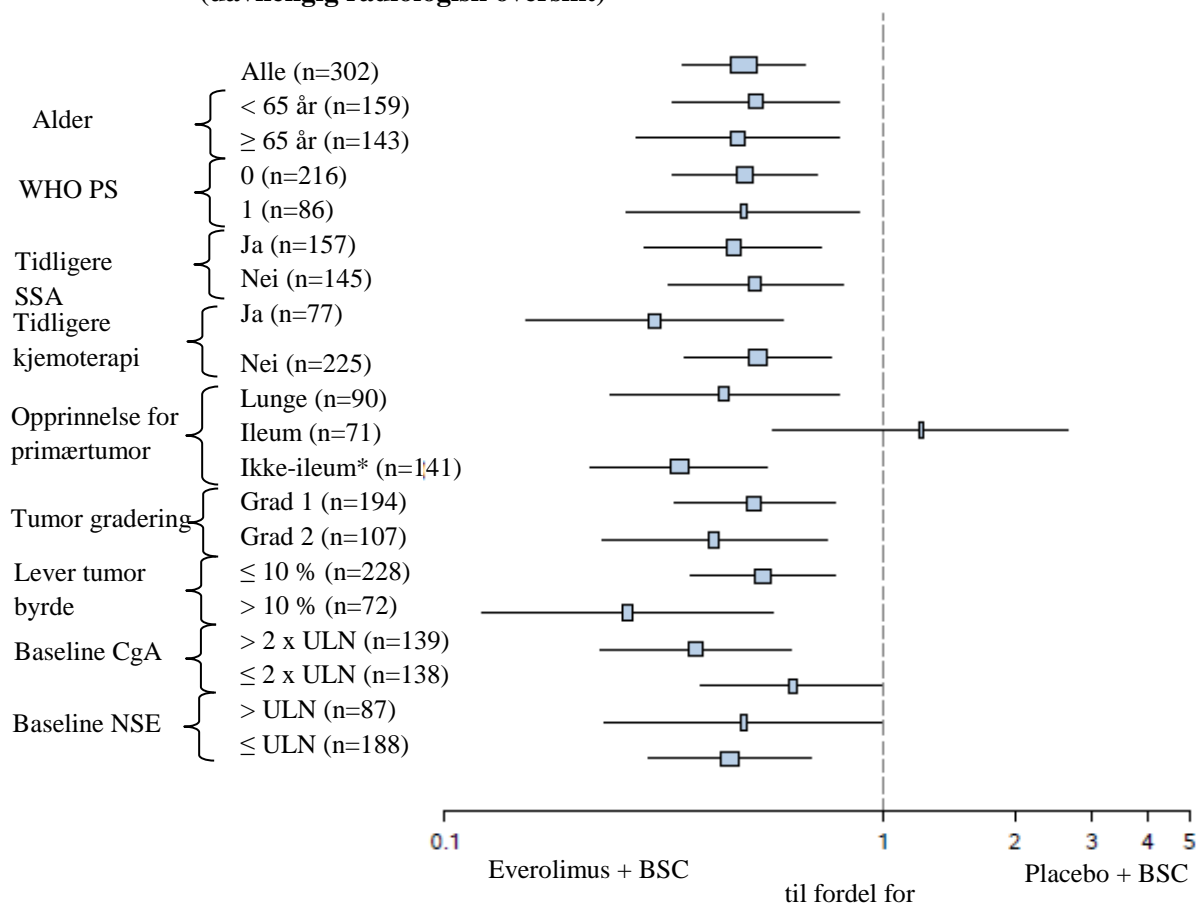


Antall pasienter fremdeles under risiko

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

Positiv behandlingseffekt ble observert i støttende analyser hos alle undergrupper med unntak av undergruppen med ileum som primærtumor (ileum: HR = 1,22 [95 % KI: 0,56-2,65]; ikke-ileum: HR = 0,34 [95 % KI: 0,22-0,54]; lunge: HR = 0,43 [95 % KI: 0,24-0,79]) (se figur 5).

**Figur 5 RADIANT-4 – Progresjonsfri overlevelse for predefinerte undergrupper (uavhengig radiologisk oversikt)**



\*Ikke-ileum: mage, kolon, rektum, appendiks, caecum, duodenum, jejunum, karsinoma av ukjent primær opprinnelse og andre gastrointestinale opprinnelser

ULN: Øvre referansegrense

CgA: Kromogranin A

SSA: Somastatinanaloger

NSE: Nevronspesifikk enolase

Hasardratio (95 % KI) fra stratifisert Cox modell

Den forhåndsplanlagte interimanalysen for OS etter 101 dødsfall (av 191 som kreves for endelig analyse) og 33 måneders oppfølging favoriserte everolimusarmen. Det ble imidlertid ikke observert en statistisk signifikant forskjell i OS (HR = 0,73 [95 % KI: 0,48-1,11, p=0,071]).

Det ble ikke observert forskjell i tid til forverring av WHO PS (≥ 1 punkt) og tid til forverring av livskvalitet (FACT-G total poengsum ≥ 7 poeng) mellom de to armene.

### Langtkommen nyrecellekarsinom

RECORD-1 (studie CRAD001C2240), en internasjonal, multisenter, randomisert, dobbeltblindet fase III-studie sammenlignet 10 mg everolimus daglig og placebo, begge sammen med beste støttebehandling, hos pasienter med metastatisk nyrecellekarsinom som hadde sykdomsprogresjon ved eller etter behandling med VEGFR-TKI (vaskulær endotelial vekstfaktor-reseptortyrosinkinase-hemmer) (sunitinib, sorafenib, eller både sunitinib og sorafenib). Tidligere behandling med bevacizumab og interferon- $\alpha$  var også tillatt. Pasientene var inndelt etter Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) prognostisk faktor (gruppene gunstig vs. middels vs. dårlig risiko) og tidligere kreftbehandling (1 vs. 2 tidligere VEGFR-TKI-behandlinger).

Progresjonsfri overlevelse, dokumentert ved bruk av RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) og vurdert via en blindet, uavhengig sentral vurdering, var det primære endepunktet. Sekundære endepunkter inkluderte sikkerhet, objektiv tumorresponsrate, total overlevelse, sykdomsrelaterte symptomer og livskvalitet. Etter at progresjon var dokumentert radiologisk kunne pasientene avblindes av studielegen, og de som var randomisert til placebo kunne få åpen behandling med 10 mg everolimus daglig. The Independent Data Monitoring Committee anbefalte å avslutte denne studien ved den andre interimanalysen, fordi det primære endepunktet var nådd.

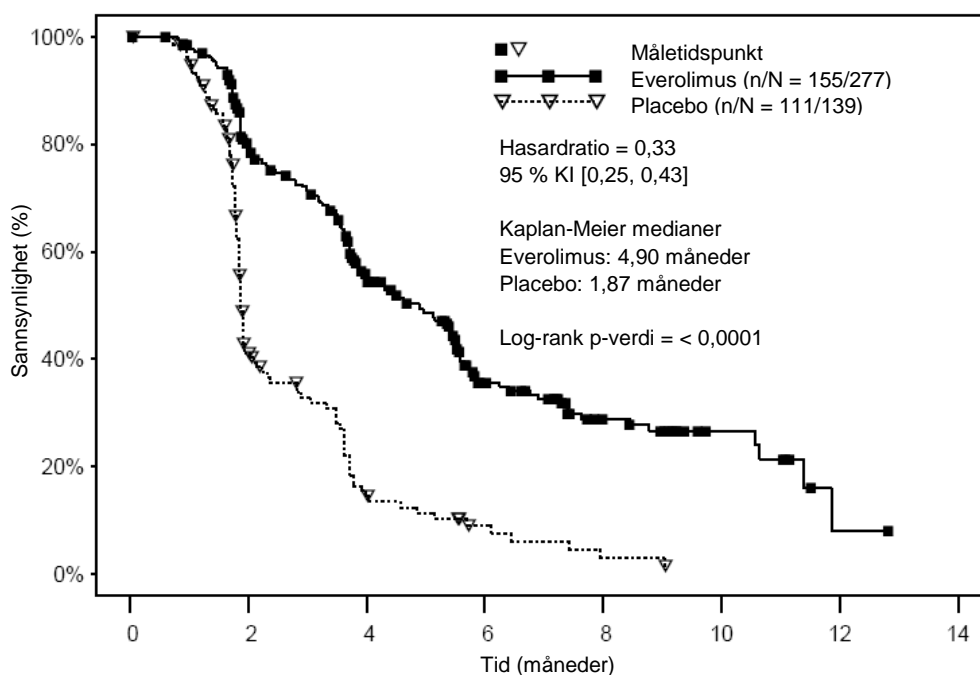
Totalt ble 416 pasienter randomisert 2:1 til behandling med Afinitor (n=277) eller placebo (n=139). Demografi var godt balansert (sammenslått median for alder [61 år; variasjonsbredde 27-85], 78 % menn, 88 % kaukasisk, antall tidligere VEGFR-TKI-behandlinger [1-74 %, 2-26 %]). Median varighet av blindet studiebehandling var 141 dager (variasjonsbredde 19-451 dager) hos pasienter som fikk everolimus og 60 dager (variasjonsbredde 21-295 dager) hos de som fikk placebo.

Med hensyn til det primære endepunktet, progresjonsfri overlevelse, viste Afinitor-gruppen en statistisk signifikant reduksjon i risiko for progresjon eller død på 67 % i forhold til placebogruppen (se tabell 7 og figur 6).

**Tabell 7 RECORD-1 – Progresjonsfri overlevelse**

Populasjon	n	Afinitor n=277	Placebo n=139	Hasardratio (95 % KI)	p-verdi
		<b>Median progresjonsfri overlevelse (måned) (95 % KI)</b>			
<b>Primæranalyse</b>					
Alle (blindet uavhengig sentral vurdering)	416	4,9 (4,0-5,5)	1,9 (1,8-1,9)	0,33 (0,25-0,43)	< 0,0001 <sup>a</sup>
<b>Støttende/sensitivitetsanalyser</b>					
Alle (lokal vurdering av utprøver)	416	5,5 (4,6-5,8)	1,9 (1,8-2,2)	0,32 (0,25-0,41)	< 0,0001 <sup>a</sup>
<i>MSKCC prognostisk faktor (blindet uavhengig sentral gjennomgang)</i>					
Gunstig risiko	120	5,8 (4,0-7,4)	1,9 (1,9-2,8)	0,31 (0,19-0,50)	< 0,0001
Middels risiko	235	4,5 (3,8-5,5)	1,8 (1,8-1,9)	0,32 (0,22-0,44)	< 0,0001
Dårlig risiko	61	3,6 (1,9-4,6)	1,8 (1,8-3,6)	0,44 (0,22-0,85)	0,007
<sup>a</sup> Stratifisert log-rank-test					

**Figur 6 RECORD-1 – Kaplan-Meier kurver: progresjonsfri overlevelse (uavhengig sentral vurdering)**



Antall pasienter fremdeles under risiko								
Tid (måneder)	0	2	4	6	8	10	12	14
Afinitor	277	192	115	51	26	10	1	0
Placebo	139	47	15	6	2	0	0	0

Andel pasienter med PFS etter seks måneder var 36 % ved behandling med Afinitor sammenlignet med 9 % ved placebo.

Bekreftet objektiv tumorrespons ble observert hos 5 pasienter (2 %) etter behandling med Afinitor, men ikke hos noen av pasientene behandlet med placebo. Den progresjonsfrie overlevelsesfordelen reflekterer derfor primært populasjonen med sykdomsstabilisering (tilsvarende 67 % av gruppen behandlet med Afinitor).

Ingen statistisk signifikant behandlingsrelatert forskjell i total overlevelse ble observert (hasardratio 0,87; konfidensintervall 0,65-1,17;  $p = 0,177$ ). Bytte til åpen behandling med Afinitor etter sykdomsprogresjon hos pasienter i placebogruppen gjorde det vanskelig å vurdere behandlingsrelatert forskjell i total overlevelse.

#### *Andre studier*

Stomatitt er den vanligste rapporterte bivirkningen hos pasienter behandlet med Afinitor (se pkt. 4.4 og 4.8). I en enkeltarmet studie etter markedsføring fikk postmenopausale kvinner med avansert brystkreft ( $n=92$ ) topikal behandling med alkoholfri deksametason 0,5 mg/5 ml mikstur, oppløsning. Dette ble administrert som en munnskyll (4 ganger daglig de første 8 ukene) hos pasienter som startet behandling med Afinitor (10 mg/dag) pluss eksemestan (25 mg/dag) for å redusere forekomsten og alvorlighetsgraden av stomatitt. Forekomsten av Grad  $\geq 2$  stomatitt ved 8 uker var 2,4 % ( $n=2/85$  evaluerbare pasienter) som var lavere enn tidligere rapportert. Forekomsten av Grad 1 stomatitt var 18,8 % ( $n=16/85$ ) og ingen tilfeller av Grad 3 eller Grad 4 ble rapportert. Den samlede sikkerhetsprofilen i denne studien var forenlig med det som er fastslått i onkologien og ved tuberøs sklerosekompleks (TSC) med unntak av noe økt forekomst av oral candidiasis som ble rapportert hos 2,2 % ( $n=2/92$ ) av pasientene.

### Pediatriisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Afinitor i alle undergrupper av den pediatriiske populasjonen ved pankreatiske nevroendokrine tumorer, intratorakale nevroendokrine tumorer og nyrecellekarsinom (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatriisk bruk).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon

Hos pasienter med langtkomne solide tumorer er maksimal konsentrasjon av everolimus ( $C_{\max}$ ) nådd etter en mediantid på 1 time etter daglig administrasjon av 5 og 10 mg everolimus i fastende tilstand eller med et lett fett-fritt måltid.  $C_{\max}$  er doseproposjonal mellom 5 og 10 mg. Everolimus er et substrat for og en moderat hemmer av Pgp.

### *Effekter av mat*

Hos friske personer reduserte måltider med høyt fettinnhold systemisk eksponering av 10 mg everolimus (målt som AUC) med 22 % og maksimal plasmakonsentrasjon  $C_{\max}$  med 54 %. Lette fettmåltider reduserte AUC med 32 % og  $C_{\max}$  med 42 %. Mat hadde imidlertid tilsynelatende ingen effekt på postabsorpsjonsfasens konsentrasjon/tid-profil.

### Distribusjon

Forholdet blod/plasma for everolimus, som er konsentrasjonsavhengig i området 5 til 5000 ng/ml, er 17 % til 73 %. Omtrent 20 % av everolimuskonsentrasjonen i blod foreligger i plasma hos kreftpasienter behandlet med 10 mg everolimus daglig. Binding til plasmaproteiner er ca. 74 % både hos friske personer og pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Hos pasienter med langtkomne solide tumorer var  $V_d$  191 liter i det tilsynelatende sentrale kompartiment og 517 liter i det tilsynelatende perifere kompartiment.

### Biotransformasjon

Everolimus er et substrat for CYP3A4 og Pgp. Etter oral administrasjon er everolimus hovedkomponenten som sirkulerer i humant blod. Seks hovedmetabolitter av everolimus er påvist i humant blod, inkludert tre monohydroksylerte metabolitter, to ringåpnede hydrolyse-produkter og et fosfatidylkolinokjugat av everolimus. Disse metabolittene ble også påvist hos dyrearter brukt i toksisitetstudier og hadde ca. 100 ganger lavere aktivitet enn everolimus. Everolimus er derfor antatt å bidra til hovedandelen av den totale farmakologiske aktiviteten.

### Eliminasjon

Gjennomsnittlig oral clearance (CL/F) av everolimus etter daglig dose på 10 mg hos pasienter med langtkomne solide tumorer var 24,5 l/t. Gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid for everolimus er ca. 30 timer.

Ingen spesifikke studier på utskillelse har blitt utført med kreftpasienter. Det er imidlertid data tilgjengelig fra studier med transplanterte pasienter. Etter administrasjon av en enkeltdose radioaktivt merket everolimus til pasienter som også ble behandlet med ciklosporin, ble 80 % av radioaktiviteten gjenfunnet i feces, mens 5 % ble utskilt i urinen. Modersubstansen ble ikke påvist i urin eller feces.

### Steady-state farmakokinetikk

Etter administrasjon av everolimus til pasienter med langtkomne solide tumorer var steady-state  $AUC_{0-\tau}$  doseproposjonal i intervallet 5 til 10 mg daglig dose. Steady-state ble nådd innen 2 uker.  $C_{\max}$  er doseproposjonal mellom 5 mg og 10 mg.  $t_{\max}$  oppnås 1-2 timer etter doseinntak. Det var en signifikant korrelasjon mellom  $AUC_{0-\tau}$  og nullprøvekonsentrasjon ved steady-state.



### Spesielle populasjoner

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Sikkerheten, tolerabiliteten og farmakokinetikken til everolimus ble evaluert i to orale enkeltdosestudier av Afinitor tabletter hos 8 og 34 personer med nedsatt leverfunksjon sammenlignet med personer med normal leverfunksjon.

I den første studien var gjennomsnittlig AUC for everolimus hos 8 personer med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B) doblet i forhold til det som ble sett hos 8 personer med normal leverfunksjon.

I den andre studien ble 34 personer med ulik grad av nedsatt leverfunksjon sammenlignet med normale personer, og det var da en 1,6 ganger, 3,3 ganger og 3,6 ganger økning i eksponering (dvs. AUC<sub>0-inf</sub>) hos individer med henholdsvis lett (Child-Pugh A), moderat (Child-Pugh B) og alvorlig (Child-Pugh C) nedsatt leverfunksjon.

Simuleringer av flerdose farmakokinetikk støtter den anbefalte doseringen hos personer med nedsatt leverfunksjon basert på deres Child-Pugh status.

Basert på resultater fra de to studiene er dosejustering anbefalt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

I en populasjonsfarmakokinetisk analyse av 170 pasienter med langtkomne solide tumorer, ble ingen signifikant påvirkning av kreatininclearance (25-178 ml/min) målt på CL/F for everolimus. Nedsatt nyrefunksjon etter transplantasjon (kreatininclearance fra 11 til 107 ml/min) påvirket ikke farmakokinetikken til everolimus hos transplanterte pasienter.

#### *Eldre*

I en populasjonsfarmakokinetisk vurdering av kreftpasienter, ble det ikke påvist at alder (27-85 år) hadde signifikant påvirkning på oral clearance av everolimus.

#### *Etnisk bakgrunn*

Oral clearance (CL/F) er tilsvarende hos japanske og kaukasiske kreftpasienter med tilsvarende leverfunksjon. Basert på populasjonsfarmakokinetiske analyser er CL/F i gjennomsnitt 20 % høyere hos svarte transplanterte pasienter.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Den prekliniske sikkerhetsprofilen til everolimus ble vurdert hos mus, rotter, minigriser, aper og kaniner. Målorganene var i hovedsak reproduksjonssystemet (degenerasjon av testistubuli, redusert spermieantall i testiklene og atrofi av livmor) hos hanner og hunner for flere arter; lunger (økt antall alveolære makrofager) hos rotter og mus; pankreas (degranulering og vakuolisering av eksokrine celler hos henholdsvis aper og minigriser, og degenerering av øyceller hos aper) og øyne (fortetninger i linsens fremre suturlinje) hos rotter. Mindre endringer i nyre ble sett hos rotter (forverring av aldersrelatert lipofuscin i tubulært epitel, økt hydronefrose) og mus (forverring av tidligere skader). Det var ingen indikasjon på nyretoksisitet hos aper og minigriser.

Everolimus viste seg å spontant forverre bakgrunnssykdommer (kronisk myokarditt hos rotter, coxsackie-virusinfeksjon i plasma og hjerte hos aper, koksidiøse i gastrointestinaltrakten hos minigriser, hudlesjoner hos mus og aper). Disse funnene ble generelt observert ved systemisk eksponering innenfor terapeutisk nivå eller over, med unntak av funnene hos rotter som forekom under terapeutisk nivå på grunn av høy fordeling til vev.

I en fertilitetsstudie med hannrotter ble testiklenes morfologi påvirket ved 0,5 mg/kg og over, og spermimotilitet, antall spermier og plasmanivå av testosteron ble redusert ved 5 mg/kg, som medførte redusert fertilitet hos hannene. Det ble påvist reversibilitet.

I forplantningsstudier på dyr ble ikke fertilitet hos hunner påvirket. Orale doser med everolimus til hunnrotter på  $\geq 0,1$  mg/kg (ca. 4 % av  $AUC_{0-24\text{timer}}$  hos pasienter som får en daglig dose på 10 mg) resulterte imidlertid i en økning i pre-implantasjonstap.

Everolimus krysset placenta og var toksisk for fosteret. Hos rotter forårsaket everolimus embryo/foster-toksisitet ved systemisk eksponering under terapeutisk nivå. Dette ble vist ved mortalitet og redusert fostervekt. Forekomsten av skjelettendringer og malformasjoner (f.eks. spaltet sternum) økte ved 0,3 og 0,9 mg/kg. Hos kaniner ble embryotoksisitet vist ved en økning i sen resorpsjon.

Gentoksisitetsstudier som dekket relevante gentoksisitetsendepunkter, viste ingen tegn på klastogen eller mutagen virkning. Administrasjon av everolimus i opptil 2 år indikerte ikke onkogenet potensiale hos mus og rotter opp til høyeste dose, tilsvarende henholdsvis 3,9 og 0,2 ganger estimert klinisk eksponering.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

Butylhydroksytoluen  
Magnesiumstearat  
Laktosemonohydrat  
Hypromellose  
Krysspovidon, type A  
Laktose, vannfri

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Blisterbrett av aluminium/polyamid/aluminium/PVC som inneholder 10 tabletter.

#### Afinitor 2,5 mg tabletter

Pakninger inneholder 30 eller 90 tabletter.

#### Afinitor 5 mg tabletter

Pakninger inneholder 10, 30 eller 90 tabletter.

#### Afinitor 10 mg tabletter

Pakninger inneholder 10, 30 eller 90 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

### Afinitor 2,5 mg tablett

EU/1/09/538/009

EU/1/09/538/010

### Afinitor 5 mg tablett

EU/1/09/538/001

EU/1/09/538/003

EU/1/09/538/007

### Afinitor 10 mg tablett

EU/1/09/538/004

EU/1/09/538/006

EU/1/09/538/008

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 3. august 2009

Dato for siste fornyelse: 16. mai 2014

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nürnberg  
Tyskland

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**YTTERKARTONG**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Afinitor 2,5 mg tabletter  
everolimus

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 2,5 mg everolimus.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose.  
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 tabletter  
90 tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato



**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/09/538/009      30 tabletter

EU/1/09/538/010      90 tabletter

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Afinitor 2,5 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:

SN:

NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**BLISTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Afinitor 2,5 mg tabletter  
everolimus

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Novartis Europharm Limited

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**YTTERKARTONG**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Afinitor 5 mg tabletter  
everolimus

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 5 mg everolimus.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose.  
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

10 tabletter  
30 tabletter  
90 tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Afinitor 5 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**BLISTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Afinitor 5 mg tabletter  
everolimus

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Novartis Europharm Limited

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**YTTERKARTONG**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Afinitor 10 mg tabletter  
everolimus

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 10 mg everolimus.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose.  
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

10 tabletter  
30 tabletter  
90 tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato



**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Afinitor 10 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:

SN:

NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**BLISTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Afinitor 10 mg tabletter  
everolimus

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Novartis Europharm Limited

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten**

**Afinitor 2,5 mg tabletter**

**Afinitor 5 mg tabletter**

**Afinitor 10 mg tabletter**

everolimus

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Afinitor er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Afinitor
3. Hvordan du bruker Afinitor
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Afinitor
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### **1. Hva Afinitor er og hva det brukes mot**

Afinitor er et legemiddel som brukes til behandling av kreft, og inneholder virkestoffet everolimus. Everolimus reduserer blodtilførselen til svulsten og reduserer veksten og spredningen av kreftceller.

Afinitor brukes til å behandle voksne pasienter med:

- langtkommet hormonreseptorpositiv brystkreft hos kvinner som har passert overgangsalder, der annen behandling (såkalt ”ikke-steroid aromatasehemmere”) ikke lenger holder sykdommen under kontroll. Det gis sammen med et legemiddel kalt eksemestan, en steroid aromatasehemmer, som brukes til hormonell behandling av kreft.
- langtkomne svulster som kalles nevroendokrine svulster som oppstår i mage, tarmer, lunge eller bukspyttkjertelen. Det gis når svulsten ikke kan fjernes ved operasjon og ikke produserer for mye av spesifikke hormoner eller andre naturlige stoffer.
- langtkommet nyrekreft (nyrecellekarsinom) når andre behandlinger (såkalt ”VEGF-rettet behandling”) ikke har hjulpet for å stoppe sykdommen din.

## 2. Hva du må vite før du bruker Afinitor

Afinitor vil bare bli forskrevet til deg av en lege med erfaring i behandling av kreft. Følg alle legens instruksjoner nøye, siden den kan være forskjellig fra den generelle informasjonen i dette pakningsvedlegget. Hvis du har noen spørsmål om Afinitor eller hvorfor det er skrevet ut til deg, spør legen din.

### Bruk ikke Afinitor

- **dersom du er allergisk** overfor everolimus, lignende virkestoff som sirolimus eller temsirolimus, eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Dersom du tror du kan være allergisk, spør legen din om råd.

### Advarsler og forsiktighetsregler

#### Rådfør deg med lege før du bruker Afinitor:

- hvis du har leverproblemer eller hvis du har hatt en sykdom som kan ha påvirket leveren din. I så fall kan det hende at legen din forskriver en annen dose Afinitor.
- hvis du har diabetes (høyt sukkernivå i blodet). Afinitor kan øke blodsukkernivået og forverre diabetes mellitus. Dette kan medføre at du trenger behandling med insulin og/eller tabletter som reduserer blodsukkeret. Si ifra til legen din dersom du er veldig tørst eller må late vannet hyppigere.
- hvis du må ta en vaksine mens du tar Afinitor.
- hvis du har høyt kolesterol. Afinitor kan øke mengden kolesterol og/eller andre fettstoffer i blodet.
- hvis du nylig har hatt en stor operasjon, eller hvis du fremdeles har et sår som ikke har grodd etter en operasjon. Afinitor kan øke risikoen for at såret ikke vil gro.
- hvis du har en infeksjon. Det kan være nødvendig å behandle infeksjonen før du starter behandling med Afinitor.
- Hvis du tidligere har hatt hepatitt B, fordi hepatitt B kan komme tilbake igjen under behandling med Afinitor (se avsnitt 4 "Mulige bivirkninger").

Afinitor kan også:

- svekke immunsystemet ditt. Det kan derfor være risiko for at du får en infeksjon mens du tar Afinitor.
- påvirke nyrefunksjonen din. Legen din vil derfor følge med på nyrefunksjonen din mens du bruker Afinitor.
- forårsake kortpustethet, hoste og feber.
- forårsake munnsår og munnskåld. Legen din må kanskje avbryte behandlingen for en kort periode eller du må slutte helt med Afinitor. Du kan trenge behandling med munnskyll, gel eller andre midler. Noen munnskyll og geléer kan gjøre sår verre, så ikke prøv midler uten å sjekke med legen din først. Legen din vil starte Afinitor-behandlingen igjen med samme dose eller med en lavere dose.

**Si ifra til legen din** dersom du får noen av disse symptomene.

Du må ta regelmessige blodprøver under behandlingen for å kontrollere antallet blodceller (hvite blodceller, røde blodceller og blodplater) i kroppen din. Dette gjøres for å sjekke om Afinitor har en uønsket effekt på disse cellene. Du må også ta blodprøver for å kontrollere nyrefunksjonen din (kreatininnivå), leverfunksjonen din (transaminasenivå) og nivået av blodsukker og kolesterol, siden dette også kan bli påvirket av Afinitor.

### Barn og ungdom

Afinitor skal ikke brukes av barn og ungdom (under 18 år).

## **Andre legemidler og Afinitor**

Afinitor kan påvirke virkningen av andre legemidler. Dersom du tar andre legemidler samtidig som du tar Afinitor, kan det hende at legen din vil endre dosen av Afinitor eller de andre legemidlene.

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Disse kan øke risikoen for bivirkninger med Afinitor:

- ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol eller flukonazol og andre legemidler brukt til behandling av soppinfeksjoner.
- klaritromycin, telitromycin eller erytromycin, antibiotika brukt til behandling av bakterieinfeksjoner.
- ritonavir og andre legemidler brukt til behandling av hiv-infeksjon/aids.
- verapamil eller diltiazem, brukt til behandling av hjertesykdom eller høyt blodtrykk.
- dronedaron, et legemiddel brukt for å regulere hjerterytmen din.
- ciklosporin, et legemiddel brukt for å forhindre at kroppen avstøter transplanterte organer.
- imatinib, brukt for å hemme veksten av unormale celler.
- angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmere (slik som ramipril), brukt til å behandle høyt blodtrykk eller andre hjerte-karproblemer.
- nefazodon, brukt til behandling av depresjon.

Disse kan redusere effekten av Afinitor:

- rifampicin, brukt til behandling av tuberkulose (TB).
- efavirenz eller nevirapin, brukt til behandling av hiv-infeksjon/aids.
- johannesurt (*Hypericum perforatum*), et naturlegemiddel brukt til behandling av depresjon og andre tilstander.
- deksametason, et kortikosteroid brukt til å behandle en rekke ulike tilstander, inkludert betennelsesreaksjoner eller ved immunsykdommer.
- fenytoin, karbamazepin eller fenobarbital og andre legemidler mot epilepsi, brukt for å hindre anfall.

Disse legemidlene bør unngås mens du behandles med Afinitor. Hvis du bruker noen av disse, kan legen din bytte til et annet legemiddel eller endre Afinitor-dosen.

## **Inntak av Afinitor sammen med mat og drikke**

Unngå grapefrukt og grapefruktjuice mens du behandles med Afinitor.

## **Graviditet, amming og fertilitet**

### Graviditet

Afinitor kan skade ditt ufødte barn og er ikke anbefalt under graviditet. Si ifra til legen din hvis du er gravid eller tror at du kan være gravid. Legen din vil diskutere med deg om du skal ta dette legemidlet under graviditeten.

Kvinner som kan bli gravide, skal bruke sikker prevensjon under behandlingen. Hvis du, til tross for disse tiltakene, tror at du kan ha blitt gravid, spør legen din om råd **før** du tar mer Afinitor.

### Amming

Afinitor kan skade ditt barn som ammes. Du bør ikke amme under behandling og 2 uker etter siste dose med Afinitor. Si ifra til legen din dersom du ammer.

### Kvinnelig fertilitet

Fravær av menstruasjonsperioder (amenoré) har blitt observert hos noen kvinnelige pasienter som fikk Afinitor.

Afinitor kan påvirke kvinnelig fertilitet. Snakk med legen din dersom du ønsker å få barn.

### Mannlig fertilitet

Afinitor kan påvirke mannlig fertilitet. Snakk med legen din dersom du senere ønsker å gjøre en kvinne gravid.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Dersom du føler deg kronisk trett (fatigue er en svært vanlig bivirkning), vær spesielt forsiktig ved bilkjøring og bruk av maskiner.

### **Afinitor inneholder laktose**

Afinitor inneholder laktose. Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemiddelet.

## **3. Hvordan du bruker Afinitor**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er 10 mg én gang daglig. Legen din vil fortelle deg hvor mange tabletter med Afinitor du skal ta.

Hvis du har leverproblemer, kan legen din starte behandlingen med en lavere dose Afinitor (2,5, 5 eller 7,5 mg per dag).

Hvis du opplever visse bivirkninger mens du bruker Afinitor (se avsnitt 4), kan legen din redusere dosen eller stoppe behandlingen enten for en kort periode eller permanent.

Ta Afinitor én gang daglig til omtrent samme tid hver dag, konsekvent enten med eller uten mat.

Svelg tablett(e) hele med et glass vann. Ikke tygg eller knus tablettene.

### **Dersom du tar for mye av Afinitor**

- Hvis du har tatt for mye Afinitor, eller hvis noen andre ved et uhell har tatt tablettene dine, kontakt lege eller sykehus umiddelbart. Øyeblikkelig behandling kan være nødvendig.
- Ta med pakningen og dette pakningsvedlegget så legen vet hva som har blitt tatt.

### **Dersom du har glemt å ta Afinitor**

Hvis du glemmer en dose, ta neste dose som planlagt. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for de glemte tablettene.

### **Dersom du avbryter behandling med Afinitor**

Ikke avbryt behandlingen med Afinitor med mindre legen din forteller deg det.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.



#### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

STOPP å ta Afinitor og søk medisinsk hjelp umiddelbart dersom du eller barnet ditt opplever noen av følgende tegn på en allergisk reaksjon:

- vanskeligheter med å puste eller svelge
- opphovning av ansikt, lepper, tunge eller svelg
- kraftig kløe i huden med et rødt utslett eller vabler

#### Alvorlige bivirkninger av Afinitor inkluderer:

##### **Svært vanlige** (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- Feber, frysninger (tegn på infeksjon)
- Feber, hoste, pustevansker, tungpustethet (tegn på infeksjon i lungene, også kjent som lungebetennelse)

##### **Vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Kraftig tørste, høy urinproduksjon, økt appetitt med vekttap, tretthet (symptomer på diabetes)
- Blødning, for eksempel i tarmveggen
- Svært redusert urinmengde (symptom på nyresvikt)

##### **Mindre vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- Feber, hudutslett, smerter og betennelse i ledd, i tillegg til tretthet, nedsatt appetitt, kvalme, gulsott (gulhet i huden), smerter i øvre høyre del av magen, blek avføring, mørk urin (kan være tegn på hepatitt B-reaktivering)
- Kortpustethet, pustevansker når du ligger, hevelse i føtter og legger (symptomer på hjertesvikt)
- Hevelse og/eller smerter i ett av beina, vanligvis i leggen, rødlig eller varm hud i det berørte området (tegn på blokad av en blodåre (vene) i beina forårsaket av blodpropp)
- Plutselige pustevansker, brystsmerter eller opphosting av blod (mulige symptomer på lungeemboli, en tilstand som oppstår når en eller flere arterier i lungene blir blokkert)
- Svært redusert urinmengde, hevelse i beina, forvirring, smerter i ryggen (tegn på plutselig nyresvikt)
- Utslett, kløe, elveblest, puste- eller svelgevansker, svimmelhet (symptomer på alvorlig allergisk reaksjon, også kjent som hypersensitivitet)

##### **Sjeldne** (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)

- Kortpustethet eller rask pust (tegn på akutt lungesviktsyndrom)

**Dersom du får noen av disse bivirkningene, si ifra til legen din umiddelbart da disse kan ha livstruende konsekvenser.**

#### Andre mulige bivirkninger av Afinitor inkluderer:

##### **Svært vanlige** (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- Høyt nivå av sukker i bloder (hyperglykemi)
- Nedsatt appetitt
- Smaksforstyrrelser (dysgeusi)
- Hodepine
- Neseblødning (epistakse)
- Hoste
- Munnsår
- Mageproblemer inkludert kvalme eller diaré
- Hudutslett

- Kløe (pruritus)
- Følelse av svakhet eller tretthet
- Tretthet (fatigue), kortpustethet, svimmelhet, blek hud, lavt nivå av røde blodceller (anemi)
- Hevelse i armer, hender, føtter, ankler eller andre deler av kroppen (tegn på ødem)
- Vekttap
- Høyt nivå av lipider (fettstoffer) i blodet (hyperkolesterolemi)

**Vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Spontane blødninger eller blåmerker, tegn på lave nivåer av blodplater (trombocytopeni)
- Kortpustethet (dyspné)
- Tørste, redusert urinmengde, mørk urin, tørr rød hud, irritabilitet (tegn på dehydrering)
- Søvnvansker (søvnløshet)
- Hodepine, svimmelhet (symptomer på høyt blodtrykk, også kjent som hypertensjon)
- Feber, sår hals, munnsår på grunn av infeksjoner (symptomer på lavt nivå av hvite blodceller, leukopeni, lymfopeni og/eller nøytropeni)
- Feber
- Betennelse i den indre slimhinnen i munnen, magen, tarmen
- Munntørrhet
- Halsbrann (dyspepsi)
- Brekninger (oppkast)
- Svelgevansker (dysfagi)
- Magesmerter
- Akne
- Utslett og smerter på håndflatene eller fotsålene (hånd-fot-syndrom)
- Rødme i huden (erytem)
- Leddsmerter
- Smerter i munnen
- Menstruasjonsforstyrrelser, som uregelmessig menstruasjon
- Høyt nivå av lipider (fettstoffer) i blodet (hyperlipidemi, økte triglyserider)
- Lavt nivå av kalium i blodet (hypokalemi)
- Lavt nivå av fosfat i blodet (hypofosfatemi)
- Lavt nivå av kalsium i blodet (hypokalsemi)
- Tørr hud, hudavskalling, hudlesjoner
- Neglsykdommer, brukne negler
- Mildt hårtap
- Unormale resultater av leverblodprøver (økt alanin og aspartat aminotransferase)
- Unormale resultater av nyreblodprøver (økt kreatinin)
- Rennende øyne med kløe, rødhet og hevelse
- Protein i urinen

**Mindre vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- Svakhet, spontane blødninger eller blåmerker og hyppige infeksjoner med symptomer som feber, frysninger, sår hals eller munnsår (symptomer på lavt nivå av blodceller, også kjent som pancytopeni)
- Tap av smakssans (ageusi)
- Opphosting av blod (hemoptyse)
- Menstruasjonsforstyrrelser, som manglende menstruasjonsperioder (amenoré)
- Hyppig vannlating spesielt på dagtid
- Brystsmerter
- Unormal sårtilheling
- Hetetokter
- Rosa øyne eller røde øyne (konjunktivitt)

**Sjeldne** (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)

- Tretthet, kortpustethet, svimmelhet, blek hud (symptomer på lavt nivå av røde blodceller, trolig på grunn av en type anemi kalt erytroplasi)
- Hevelse i ansiktet, rundt øynene, munnen og inne i munnen og/eller halsen, samt tungen og vanskeligheter med å puste eller svelge (angioødem), kan være tegn på en allergisk reaksjon

**Dersom disse bivirkningene blir alvorlige, fortell det til legen din og/eller apoteket. De fleste bivirkningene er milde til moderate og vil vanligvis forsvinne hvis behandlingen avbrytes i et par dager.**

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Afinitor**

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterbrettet. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.
- Oppbevares ved høyst 25 °C.
- Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.
- Blisteret åpnes rett før tablett tas.
- Bruk ikke dette legemidlet dersom pakningen er ødelagt eller det ser ut som om den kan ha vært åpnet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Afinitor**

- Virkestoff er everolimus.
  - Hver Afinitor 2,5 mg tablett inneholder 2,5 mg everolimus.
  - Hver Afinitor 5 mg tablett inneholder 5 mg everolimus.
  - Hver Afinitor 10 mg tablett inneholder 10 mg everolimus.
- Andre innholdsstoffer er butylhydroksytoluen, magnesiumstearat, laktosemonohydrat, hypromellose, krysspovidon (type A), vannfri laktose.

### **Hvordan Afinitor ser ut og innholdet i pakningen**

Afinitor 2,5 mg tabletter er hvite til svakt gule, avlange tabletter. De er merket med "LCL" på den ene siden og "NVR" på den andre.

Afinitor 5 mg tabletter er hvite til svakt gule, avlange tabletter. De er merket med "5" på den ene siden og "NVR" på den andre.

Afinitor 10 mg tabletter er hvite til svakt gule, avlange tabletter. De er merket med "UHE" på den ene siden og "NVR" på den andre.

Afinitor 2,5 mg er tilgjengelig i blisterpakninger som inneholder 30 eller 90 tabletter.

Afinitor 5 mg og Afinitor 10 mg er tilgjengelig i blisterpakninger som inneholder 10, 30 eller 90 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser eller styrker vil nødvendigvis bli markedsført i ditt land.

**Innehaver av markedsføringstillatelsen**

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

**Tilvirker**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nürnberg  
Tyskland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

**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 26 37 82 555

**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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.