

**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).

#### Munuaiskarsinoma

Afinitor on tarkoitettu levinneen ja etäpesäkkeisen munuaiskarsinoman 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 haittavaikutusten vuoksi

Vaikeiden ja/tai ei hyväksyttävien epäiltyjen haittavaikutusten hoito voi vaatia annoksen pienentämistä ja/tai Afinitor-hoidon tilapäistä keskeyttämistä. Annosta ei yleensä tarvitse muuttaa, jos haittavaikutus 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 haittavaikutusten yhteydessä (ks. myös kohta 4.4).

**Taulukko 1 Afinitor-hoidon annosmuutoksia koskevat suositukset**

<b>Haittatapahtuma</b>	<b>Vaikeusaste<sup>1</sup></b>	<b>Afinitor-annoksen muutos</b>
Ei-infektioosi pneumoniitti	Vaikeusaste 2	Harkitse hoidon keskeyttämistä väliaikaisesti, kunnes oireet lievittyvät vaikeusasteeseen $\leq 1$ . 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 $\leq 1$ . 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 $\leq 1$ . Aloita hoito samalla annoksella uudelleen. Jos suutulehdus uusiutuu vaikeusasteeltaan 2:na, keskeytä anto, kunnes oireet paranevat vaikeusasteeseen $\leq 1$ . Aloita hoito uudelleen annoksella 5 mg vuorokaudessa.
	Vaikeusaste 3	Keskeytä annostelu väliaikaisesti, kunnes oireet paranevat vaikeusasteeseen $\leq 1$ . Aloita hoito uudelleen annoksella 5 mg vuorokaudessa.
	Vaikeusaste 4	Lopeta hoito.
Muut ei-hematologiset toksisuudet (pois lukien metaboliset tapahtumat)	Vaikeusaste 2	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos toksisuus on siedettävää. Jos toksisuus muuttuu sietämättömäksi, keskeytä anto väliaikaisesti, kunnes oireet lievittyvät vaikeusasteeseen $\leq 1$ . Aloita hoito samalla annoksella uudelleen. Jos toksisuus uusiutuu vaikeusasteeltaan 2:na, keskeytä hoito, kunnes oireet lievittyvät vaikeusasteeseen $\leq 1$ . Aloita hoito uudelleen annoksella 5 mg vuorokaudessa.
	Vaikeusaste 3	Keskeytä annostelu väliaikaisesti, kunnes oireet paranevat vaikeusasteeseen $\leq 1$ . 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 $\leq 1$ ( $\geq 75 \times 10^9/l$ ). Aloita hoito samalla annoksella uudelleen.
	Vaikeusasteet 3 ja 4 ( $< 50 \times 10^9/l$ )	Keskeytä annostelu väliaikaisesti, kunnes oireet paranevat vaikeusasteeseen $\leq 1$ ( $\geq 75 \times 10^9/l$ ). 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 $\leq 2$ ( $\geq 1 \times 10^9/l$ ). Aloita hoito samalla annoksella uudelleen.
	Vaikeusaste 4 ( $< 0,5 \times 10^9/l$ )	Keskeytä annostelu väliaikaisesti, kunnes oireet paranevat vaikeusasteeseen $\leq 2$ ( $\geq 1 \times 10^9/l$ ). Aloita hoito uudelleen annoksella 5 mg vuorokaudessa.
Kuumeinen neutropenia	Vaikeusaste 3	Keskeytä annostelu väliaikaisesti, kunnes oireet paranevat vaikeusasteeseen $\leq 2$ ( $\geq 1,25 \times 10^9/l$ ) ja potilaalla ei ole kuumetta. Aloita hoito uudelleen annoksella 5 mg vuorokaudessa.
	Vaikeusaste 4	Lopeta hoito.
<sup>1</sup> Vaikeusasteet perustuvat National Cancer Instituten (NCI:n) Common Terminology Criteria for Adverse Events -luokitukseen (CTCAE) v3.0		

#### *Erityisryhmät*

##### *Iäkkäät potilaat ( $\geq 65$ 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.
- Keskipaikea 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 rapamysiini johdoksille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

## 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

### Ei-infektioperäinen pneumoniitti

Ei-infektioperäinen pneumoniitti on rapamysiini johdosten 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 jirovecii* (*carinii*) -keuhkokuume (PJP/PCP) tulee sulkea pois ei-infektioperäisen pneumoniitin erotusdiagnoosissa (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 käytävillä 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 infektioriskin 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 infektiotieoireiden ja -löydösten varalta: jos infektiodiagnoosi 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 everolimuusia 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.

### Yliherkkysoireet

Everolimuusin käytön yhteydessä on havaittu yliherkkyysreaktioita, 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 angioedeemalle (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 rintasyöpäpotilailla havaittiin, että alkoholin kortikosteroidia sisältävä oraaliliiuos saattaa vähentää suutulehduksen esiintyvyyttä ja vaikeusastetta, kun sitä käytetään suuvenenä ensimmäisten 8 hoitoviikon aikana (ks. kohta 5.1). Suutulehduksen hoitoon voi siten kuulua paikallishoitojen, kuten alkoholittoman kortikosteroidia sisältävän oraaliliuoksen, profylaktinen ja/tai terapeuttinen käyttö. Alkoholia, vetyperoksidia, jodia ja timjamijohdannaisia sisältävien suuhuhteiden käyttöä tulee kuitenkin välttää, sillä ne saattavat pahentaa tilannetta. Seurantaa 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 määritykset

Hemoglobiini-, lymfosyytti-, neutrofiili- ja trombosyytti- arvojen pienenemistä on ilmoitettu (ks. kohta 4.8). On suositeltavaa tutkia potilaan täydellinen verenkuva 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 (etenemistä elossaolo) ja välianalyysi oli kokonaisuudessaan (OS) suhteellisesti 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 luustoaffiisioita, on tehtävä tapauskohtainen hyöty–riski-arvio ennen Afinitor-hoidon aloittamista. Tieto etenemistä 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 pitää välttää. Jos kohtalaisen voimakkaan CYP3A4- ja/tai P-gp-estäjän tai -induktorin samanaikainen käyttö on välttämätöntä, potilaan kliinistä tilaa on seurattava tarkasti. Afinitor-annoksen muutokset voidaan ottaa huomioon ennakoitun AUC-arvon perusteella (ks. kohta 4.5).

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

Mahdollisten yhteisvaikutusten takia varovaisuutta on noudatettava, kun Afinitoria otetaan samanaikaisesti suun kautta annosteltavien CYP3A4-substraattien kanssa, joilla on kapea terapeutinen indeksi. Jos Afinitoria otetaan samanaikaisesti suun kautta annosteltavien CYP3A4-substraattien kanssa, joilla on kapea terapeutinen 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 glukoosi-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.

## Sädehoitoon liittyvät komplikaatiot

Vakavia ja vaikeita sädereaktioita (kuten säde-esofagiitti, sädepneumoniitti ja ihon sädevauriot), myös kuolemaan johtaneita tapauksia, on ilmoitettu käytettäessä everolimuusia sädehoidon aikana tai pian sen jälkeen. Sädehoidon toksisuutta voimistavan vaikutuksen vuoksi varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, jotka käyttävät everolimuusia lyhyen ajan sisällä sädehoidosta.

Sädereaktion uusiutumisoireyhtymää on myös ilmoitettu sädehoitoa aiemmin saaneilla everolimuusin käyttäjillä. Uusiutumisoireyhtymätapauksissa on harkittava everolimuusihoidon keskeyttämistä tai lopettamista.

## **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

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

**Taulukko 2 Muiden lääkeaineiden vaikutukset everolimuusiin**

Lääkeaine yhteisvaikutuskohtaisesti	Yhteisvaikutus – everolimuusin AUC- /C <sub>max</sub> -arvojen muutos Geometrinen keskiarvo (havaittu alue)	Suositukset yhteiskäytölle
<b>Voimakkaat CYP3A4/P-gp-estäjät</b>		
<b>Ketokonatsoli</b>	AUC ↑15,3-kertaiseksi (vaihteluväli 11,2-22,5) C <sub>max</sub> ↑4,1-kertaiseksi (vaihteluväli 2,6-7,0)	Afinitorin ja voimakkaiden CYP3A4- tai P-gp-estäjien samanaikaista käyttöä ei suositella.
<b>Itrakonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli</b>	Ei tutkittu. Everolimuusipitoisuuden suuri nousu on odotettavissa.	
<b>Telitromysiini, klaritromysiini</b>		
<b>Nefatsodoni</b>		
<b>Ritonaviiri, atatsanaviiri, sakinaviiri, darunaviiri, indinaviiri, nelfinaviiri</b>		
<b>Kohtalaisen voimakkaat CYP3A4/P-gp-estäjät</b>		
<b>Erytromysiini</b>	AUC ↑4,4-kertaiseksi (vaihteluväli 2,0-12,6) C <sub>max</sub> ↑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 hättävaiikutusten varalta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). 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.
<b>Imatinibi</b>	AUC ↑ 3,7-kertaiseksi C <sub>max</sub> ↑ 2,2-kertaiseksi	
<b>Verapamiili</b>	AUC ↑3,5-kertaiseksi (vaihteluväli 2,2-6,3) C <sub>max</sub> ↑2,3-kertaiseksi (vaihteluväli 1,3-3,8)	
<b>Suun kautta otettava siklosporiini</b>	AUC ↑2,7-kertaiseksi (vaihteluväli 1,5-4,7) C <sub>max</sub> ↑1,8-kertaiseksi (vaihteluväli 1,3-2,6)	
<b>Kannabidioli (P-gp-estäjä)</b>	AUC ↑ 2,5-kertainen C <sub>max</sub> ↑ 2,5-kertainen	
<b>Flukonatsoli</b>	Ei tutkittu. Korkeampi altistus odotettavissa.	
<b>Diltiatseemi</b>		
<b>Dronedaroni</b>	Ei tutkittu. Korkeampi altistus odotettavissa.	
<b>Amprenaviiri, fosamprenaviiri</b>	Ei tutkittu. Korkeampi altistus odotettavissa.	
<b>Greippimehu tai muut elintarvikkeet, jotka vaikuttavat CYP3A4/P-gp-toimintaan</b>	Ei tutkittu. Korkeampi altistus odotettavissa (teho vaihtelee laajasti).	

<b>Voimakkaat ja kohtalaiset CYP3A4/P-gp-induktorit</b>		
<b>Rifampisiini</b>	AUC ↓63 % (vaihteluväli 0–80 %) C <sub>max</sub> ↓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.
<b>Deksametasoni</b>	Ei tutkittu. Matalampi altistus odotettavissa.	
<b>Karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini</b>	Ei tutkittu. Matalampi altistus odotettavissa.	
<b>Efavirentsi, nevirapiini</b>	Ei tutkittu. Matalampi altistus odotettavissa.	
<b>Mäkikuisma (<i>Hypericum perforatum</i>)</b>	Ei tutkittu. Huomattavasti matalampi altistus odotettavissa.	Mäkikuismaa sisältäviä valmisteita ei pidä käyttää everolimuusihoidon aikana.

#### 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<sub>max</sub>-pitoisuutta 25 % ja midatsolaamin AUC<sub>(0-inf)</sub>-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<sub>min</sub>-arvoa; geometrinen keskiarvojen suhde (everolimuusi/lumelääke) oli 1,47. Ei pystytty todentamaan, että ilmiö vaikuttaisi kliinisesti merkittävästi everolimuusin tehoon potilailla, joilla on edenneitä neuroendokriinisiä kasvaimia.

Everolimuusin ja eksemestaenin samanaikainen käyttö suurensi eksemestaenin C<sub>min</sub>-arvoa 45 % ja C<sub>2h</sub>-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 aikaansaattava 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.

## Sädehoito

Everolimuusia käyttävillä potilailla on raportoitu sädehoidon toksisuuden voimistumista (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

## **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 pidättyväisyys, 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

Ei ole olemassa riittävästi tietoja everolimuusin käytöstä raskaana oleville naisille. 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 koneidenkäyttökykyyn**

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

## 4.8 Haittavaikutukset

### Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

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  $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ) olivat suutulehdus, anemia, hyperglykemia, infektiot, väsymys, ripuli, pneumoniitti, heikkouden tunne, trombosytopenia, 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 -yleisyyoluokituksen mukaisesti. Yleisyyoluokat 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 ( $< 1/10\,000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyyoluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

### **Taulukko 3 Kliinisissä tutkimuksissa haittavaikutukset**

<b>Infektiot</b>	
Hyvin yleiset	Infektiot <sup>a, *</sup>
<b>Veri ja imukudos</b>	
Hyvin yleiset	Anemia
Yleiset	Trombosytopenia, neutropenia, leukopenia, lymfopenia
Melko harvinaiset	Pansytopenia
Harvinaiset	Puhdas punasoluaplusia
<b>Immuunijärjestelmä</b>	
Melko harvinaiset	Yliherkkyys
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	
Hyvin yleiset	Heikentynyt ruokahalu, hyperglykemia, hyperkolesterolemia
Yleiset	Hypertriglyseridemia, hypofosfatemia, diabetes, hyperlipidemia, hypokalemia, nestehukka, hypokalsemia
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	
Yleiset	Unettomuus
<b>Hermosto</b>	
Hyvin yleiset	Makuhäiriö, päänsärky
Melko harvinaiset	Makuaistin puute
<b>Silmät</b>	
Yleiset	Silmäluomien turvotus
Melko harvinaiset	Konjunktiviitti
<b>Sydän</b>	
Melko harvinaiset	Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta

<b>Verisuonisto</b>	
Yleiset	Verenvuoto <sup>b</sup> , hypertensio, lymfedeema <sup>g</sup>
Melko harvinaiset	Kuumat aallot, syvä laskimotromboosi
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	
Hyvin yleiset	Pneumoniitti <sup>c</sup> , nenäverenvuodot, yskä
Yleiset	Hengenahdistus
Melko harvinaiset	Veriyskökset, keuhkoembolia
Harvinaiset	Akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
Hyvin yleiset	Suutulehdus <sup>d</sup> , ripuli, pahoinvointi
Yleiset	Oksentelu, suun kuivuminen, vatsakipu, limakalvotulehdus, suukipu, dyspepsia, dysfagia
<b>Maksa ja sappi</b>	
Yleiset	ASAT-arvojen suureneminen, ALAT-arvojen suureneminen
<b>Iho ja ihonalainen kudus</b>	
Hyvin yleiset	Ihottuma, kutina
Yleiset	Ihon kuivuus, kynsimuutokset, lievä hiustenlähtö, akne, punoitus, kynsien murtuminen, palmoplantaarinen erytrodysestesia, ihon kesiminen, ihomuutokset
Harvinaiset	Angioödeema*
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	
Yleiset	Nivelkipu
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>	
Yleiset	Proteinuria*, veren kreatiniiniarvojen suureneminen, munuaisten vajaatoiminta*
Melko harvinaiset	Lisääntynyt päiväsaikainen virtsaaminen, akuutti munuaisten vajaatoiminta*
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	
Yleiset	Epäsäännölliset kuukautiset <sup>e</sup>
Melko harvinaiset	Amenorrea <sup>e*</sup>
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
Hyvin yleiset	Väsymys, astenia, ääreisosien turvotus
Yleiset	Kuume
Melko harvinaiset	Ei-sydänperäinen rintakipu, haavojen huono paraneminen
<b>Tutkimukset</b>	
Hyvin yleiset	Painon lasku
<b>Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot</b>	
Tuntematon <sup>f</sup>	Sädereaktion uusiutumisoireyhtymä, sädereaktion voimistuminen
*	Ks. myös alakohta ”Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus”
a	Kattaa kaikki Infektiot-elinjärjestelmäluokan reaktiot kuten (yleinen) keuhkokuume, virtsatieinfektio; (melko harvinaiset) keuhkoputkitulehdus, vyöruusu, sepsis, paise ja yksittäiset opportunisti-infektiotapaukset [esim. aspergilloosi, kandidiaasi, PJP/PCP ja B-hepatiitti (ks. myös kohta 4.4)] ja (harvinaiset) virusmyokardiitti
b	Kattaa erilaiset eri alueiden verenvuototapahtumat, joita ei ole luettelointi erikseen
c	Kattaa (hyvin yleinen) pneumoniitin, (yleinen) interstitiaalisen keuhkosairauden, keuhkoinfiltraatit ja (harvinaiset) alveolien verenvuodon, keuhkotoksisuuden ja alveoliitin
d	Kattaa (hyvin yleinen) suutulehduksen, (yleinen) haavaisten suutulehduksen, suun ja kielen haavaumat sekä (melko harvinaiset) kielikipu ja kielitulehdus
e	Yleisyysluokittelu perustuu 10-55 –vuotiaista naisista saatuihin yhdistettyihin tietoihin
f	Haittavaikutus havaittu markkinoille tulon jälkeen.
g	Haittavaikutus määritettiin markkinoille tulon jälkeisten raporttien perusteella. Yleisyys määritettiin syöpätutkimusten yhdistettyjen turvallisuustietojen perusteella.

## 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).

## lääkkäät potilaat

Onkologian yhdistettyjen turvallisuustietojen mukaan 37 % Afinitor-valmisteella hoidetuista potilaista oli  $\geq 65$ -vuotiaita. Niiden potilaiden lukumäärä, jotka keskeyttivät lääkehoidon haittavaikutusten vuoksi oli suurempi potilailla, jotka olivat  $\geq 65$ -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 lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

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

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: solunsalpaajat, proteiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01EG02

#### 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 solunsäiseen 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 hormonireseptoripositiivinen rintasyöpä

Satunnaistetussa, kaksoisokkoutetussa vaiheen III BOLERO-2 (CRAD001Y2301) monikeskustutkimuksessa verrattiin Afinitorin ja eksemestaanin yhdistelmää lumelääkkeen ja eksemestaanin yhdistelmään postmenopausaalisilla naisilla, joilla oli estrogeenireseptoripositiivinen, HER2/neu-negatiivinen, edennyt rintasyöpä, joka oli uusiutunut tai edennyt aiemmin annetun letrotsoli- tai anastrotsolihoidon jälkeen. Satunnaistamisen ositus tapahtui aiemmalle hormoniterapialle todetun dokumentoidun herkkyyden 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  $\geq 24$  viikkoa) edennyttä tautia sairastavalla tai (2) vähintään 24 kuukauden ajan saatua liitännäishormonihoitoa ennen taudin uusiutumista.

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

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

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

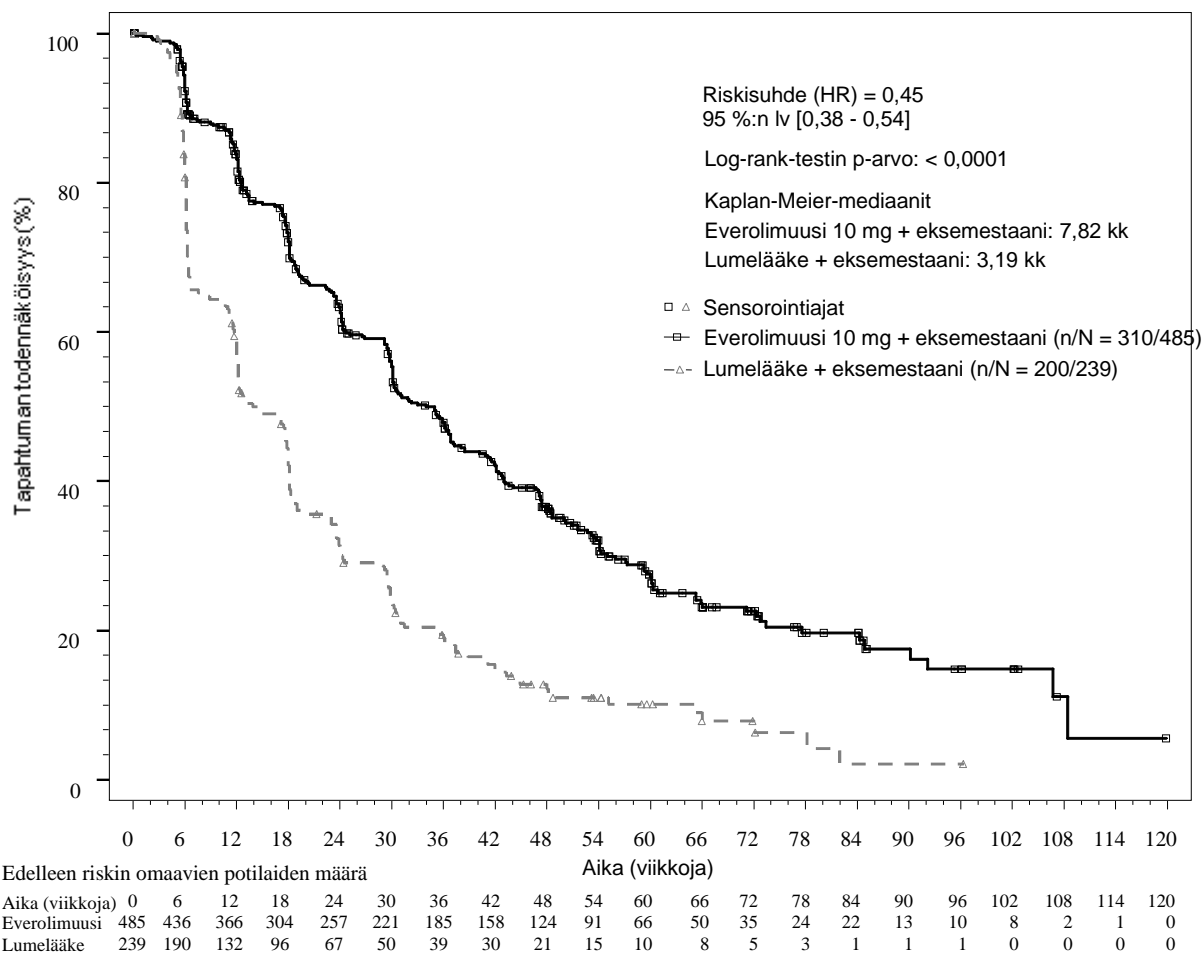
Ensisijaisen päätetapahtuman tehoa koskevat tulokset saatiin lopullisesta etenemisvapaata elossaoloa koskeneesta analyysistä (ks. taulukko 4 ja kuva 1). Lumelääkkeen ja eksemestaanin yhdistelmää saaneiden ryhmässä potilaat eivät vaihtaneet käyttämään everolimuusia taudin etenemisen hetkellä.



**Taulukko 4 BOLERO-2, tehoa koskevat tulokset**

<b>Analyysi</b>	<b>Afinitor<sup>a</sup> n = 485</b>	<b>Lumelääke<sup>a</sup> n = 239</b>	<b>Riskisuhde</b>	<b>p-arvo</b>
<b>Etenemisvapaan elossaoloajan mediaani (kk) (95 % lv)</b>				
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
<b>Kokonaiselossaolon mediaani (kk) (95 % lv)</b>				
Kokonaiselossaolon mediaani	31,0 (28,0-34,6)	26,6 (22,6-33,1)	0,89 (0,73-1,10)	0,1426
<b>Paras kokonaisvaste (%) (95 % lv)</b>				
Objektiivinen vasteluku <sup>b</sup>	12,6 % (9,8-15,9)	1,7 % (0,5-4,2)	n/a <sup>d</sup>	< 0,0001 <sup>e</sup>
Kliininen hyöty <sup>c</sup>	51,3 % (46,8-55,9)	26,4 % (20,9-32,4)	n/a <sup>d</sup>	< 0,0001 <sup>e</sup>
<sup>a</sup> Yhdessä eksemestaatin kanssa <sup>b</sup> Objektiivinen vasteluku = niiden potilaiden osuus, jotka saivat täydellisen tai osittaisen vasteen <sup>c</sup> Kliininen hyöty = niiden potilaiden osuus, jotka saivat täydellisen tai osittaisen vasteen tai joiden tauti oli vakaa $\geq$ 24 viikon ajan <sup>d</sup> Ei sovellettavissa <sup>e</sup> 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 perustuneen 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 estrogeenireseptoriposiitivinen, 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.

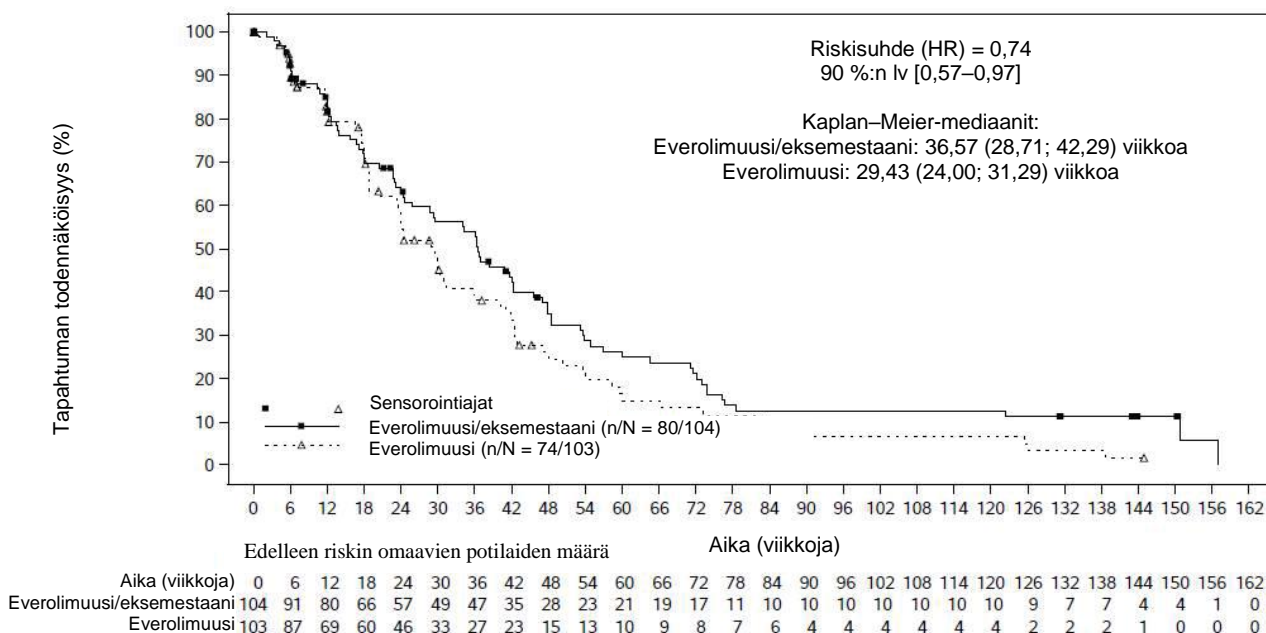
Tärkeimpänä toissijaisena tavoitteena oli arvioida etenemisvapaa elossaolon riskisuhdetta everolimuusin ja eksemestaani yhdistelmän käytössä kapesitabiiniin verrattuna.

Muita toissijaisia tavoitteita olivat kokonaiselossaolon, objektiivisen vasteprosentin, kliinisen hyötyprosentin, turvallisuuden, ECOG-toimintakykyluokan heikkenemiseen kuluvan ajan, elämänlaadun heikkenemiseen kuluvan 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/m<sup>2</sup> 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 etenemismatkaa elossaolon mediaaniin 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 etenemismatkaa 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 vasteprocentti, vasteen kesto ja kokonaiselossaolo (OS).

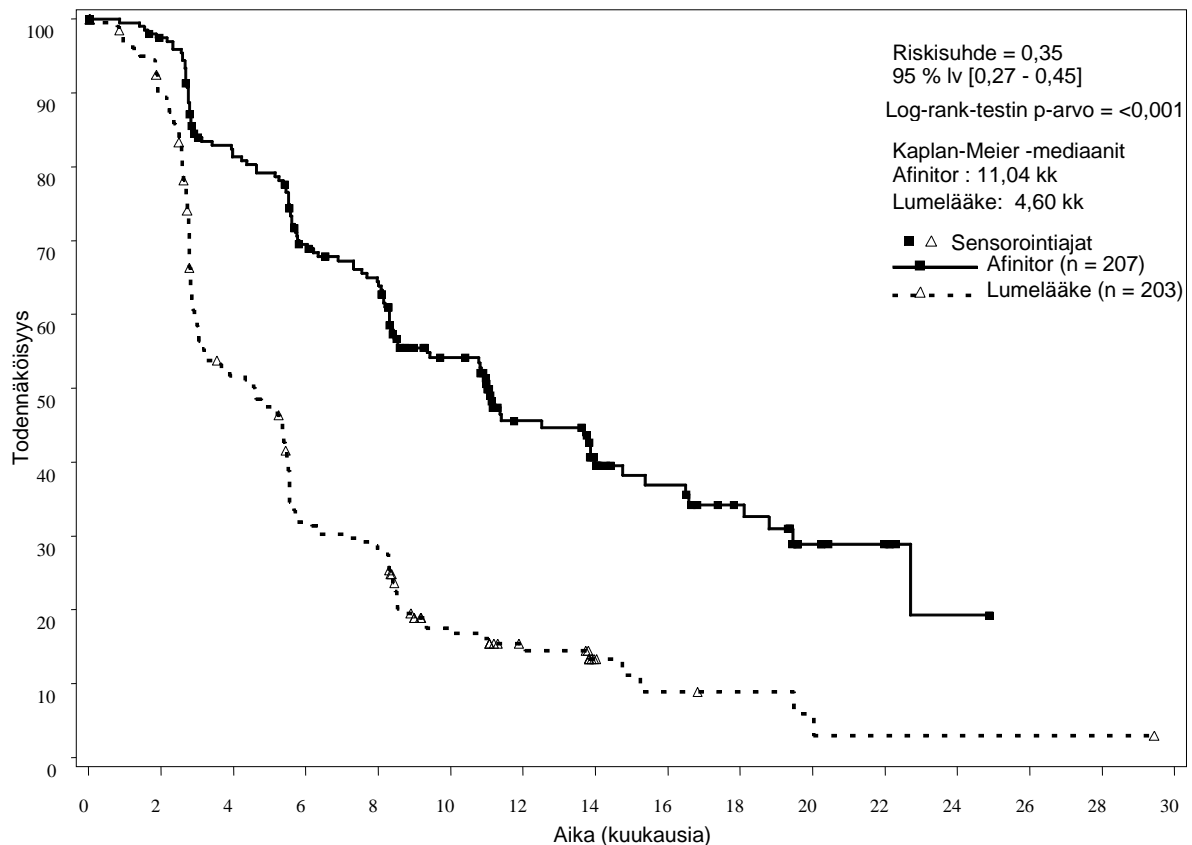
Yhteensä 410 potilasta satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko Afinitor-hoitoa 10 mg/vrk ( $n = 207$ ) tai lumehoitoa ( $n = 203$ ). Demografiset tiedot olivat molemmissa ryhmissä samaa luokkaa (mediaani-ikä 58 v, 55 % miehiä, 78,5 % valkoihoisia). Molemmissa ryhmissä 58 % potilaista oli saanut aiempaa 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.

Alun perin 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
<b>Etenemismatkaa elinajan mediaani (kk) (95 % lv)</b>				
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
<b>Kokonaiselossaolon mediaani (kk) (95 % lv)</b>				
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 kokonaisalossaolo, 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 % valkoihaisia, somatostatiinianalogien [SSA] käyttöanamneesi). Sokkoutetun hoidon mediaanikesto oli Afinitor-ryhmässä 40,4 viikkoa ja lumeryhmässä 19,6 viikkoa. Etenemisvapaan elossaolon ensisijaisen analyysin jälkeen 6 potilasta siirtyi lumelääkeryhmästä avoimeen everolimuusihoitoon.

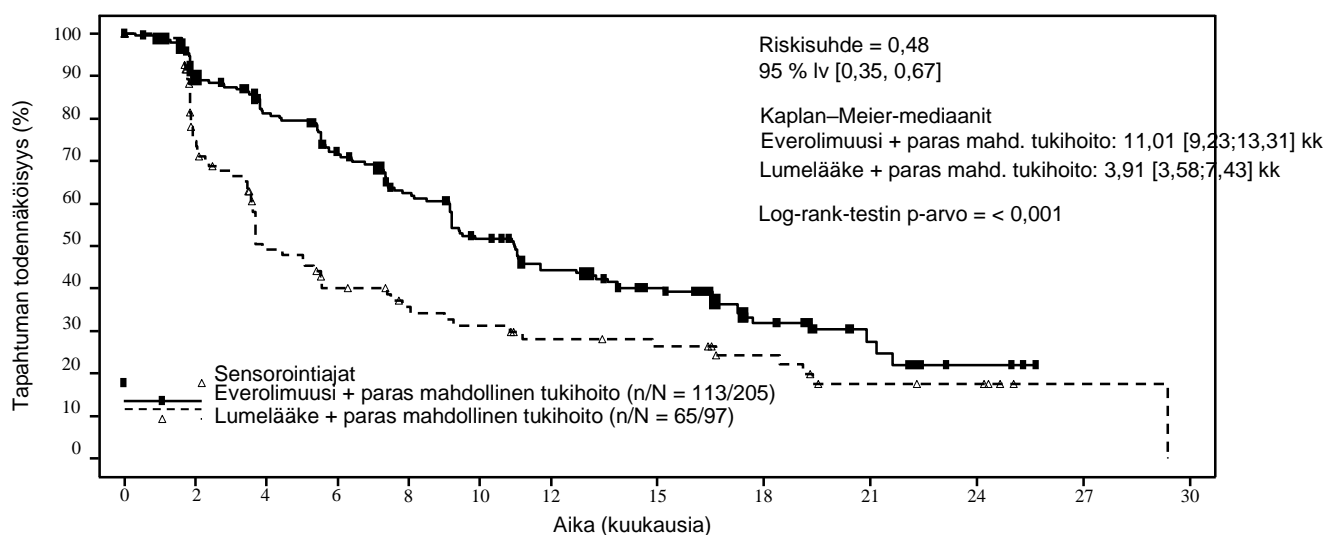
Ensisijaista päätapahtumaa, etenemisvapaata elossaoloa (riippumaton radiologinen arvio), koskevat tehotulokset perustuivat etenemisvapaan elossaolon lopulliseen analyysiin (ks. taulukko 6 ja kuva 4). Etenemisvapaata elossaoloa (tutkijan radiologinen arvio) koskevat tehotulokset saatiin lopullisesta kokonaiselinajan analyysistä (ks. taulukko 6).

**Taulukko 6 RADIANT-4 – etenemisvapaata elossaoloa koskevat tulokset**

Populaatio	Afinitor n = 205	Lumelääke n = 97	Riskisuhde (95 % lv)	p-arvo <sup>a</sup>
<b>Etenemisvapaan elinajan mediaani (kk) (95 % lv)</b>				
Riippumaton radiologinen arvio	11,01 (9,2, 13,3)	3,91 (3,6, 7,4)	0,48 (0,35, 0,67)	< 0,001
Tutkijan radiologinen arvio	14,39 (11,24, 17,97)	5,45 (3,71, 7,39)	0,40 (0,29, 0,55)	< 0,001

<sup>a</sup> Yksitahoinen p-arvo, perustuu stratifioituun log-rank-testiin

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

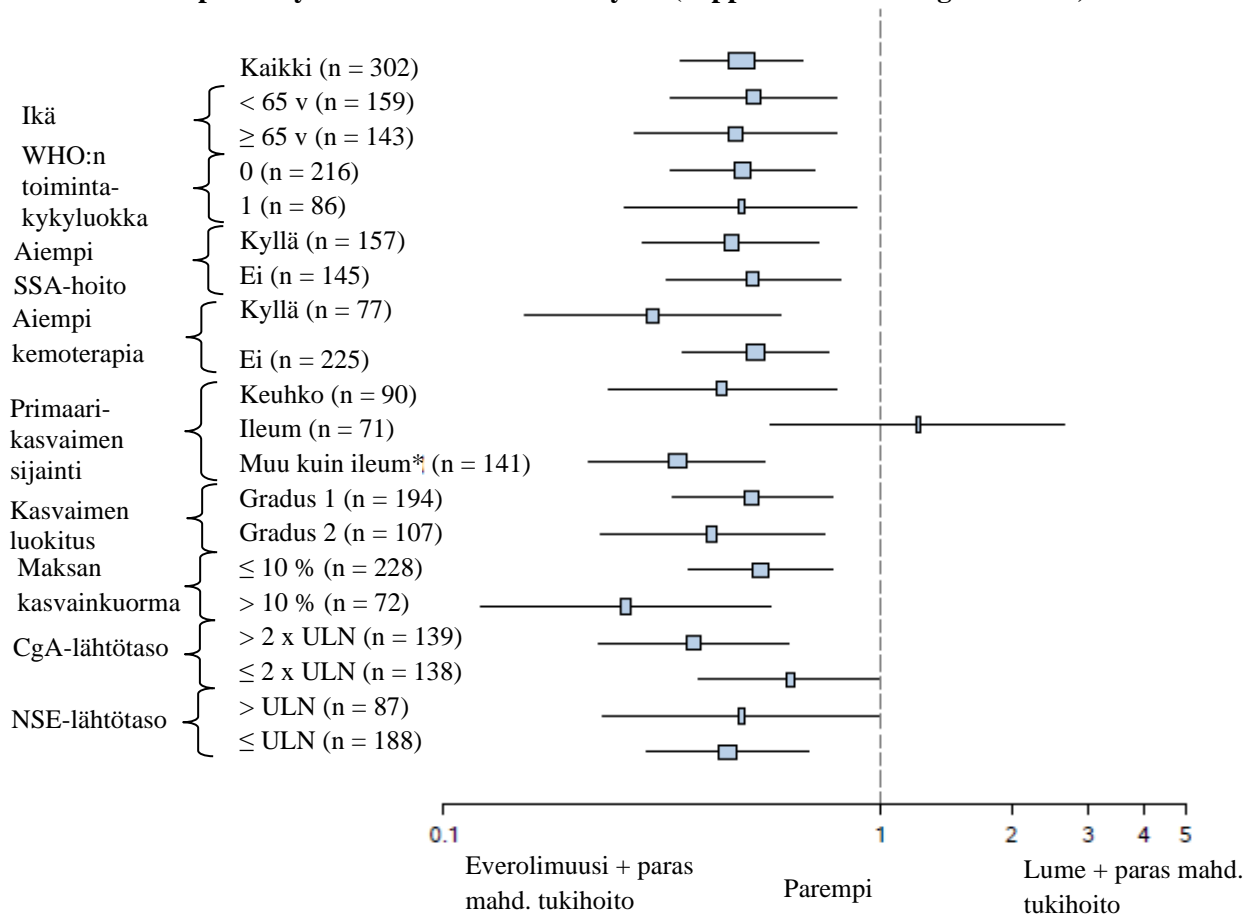


Edelleen riskin omaavien potilaiden määrä

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.

Kokonaiselinajan lopullinen analyysi ei osoittanut tilastollisesti merkitsevää eroa Afinitoria tai lumelääkettä saaneiden potilaiden välillä tutkimuksen sokkoutetun vaiheen aikana (HR = 0,90 [95 % lv: 0,66-1,22]).

Ryhmien välillä ei todettu eroa WHO:n toimintakykyluokan selvään heikkenemiseen (HR = 1,02; [95 % lv: 0,65-1,61]) kuluneessa ajassa eikä ajassa, joka kului elämänlaadun selvään heikkenemiseen (FACT-G-kokonaispisteiden HR = 0,74; [95 % lv: 0,50-1,10]).

### 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).

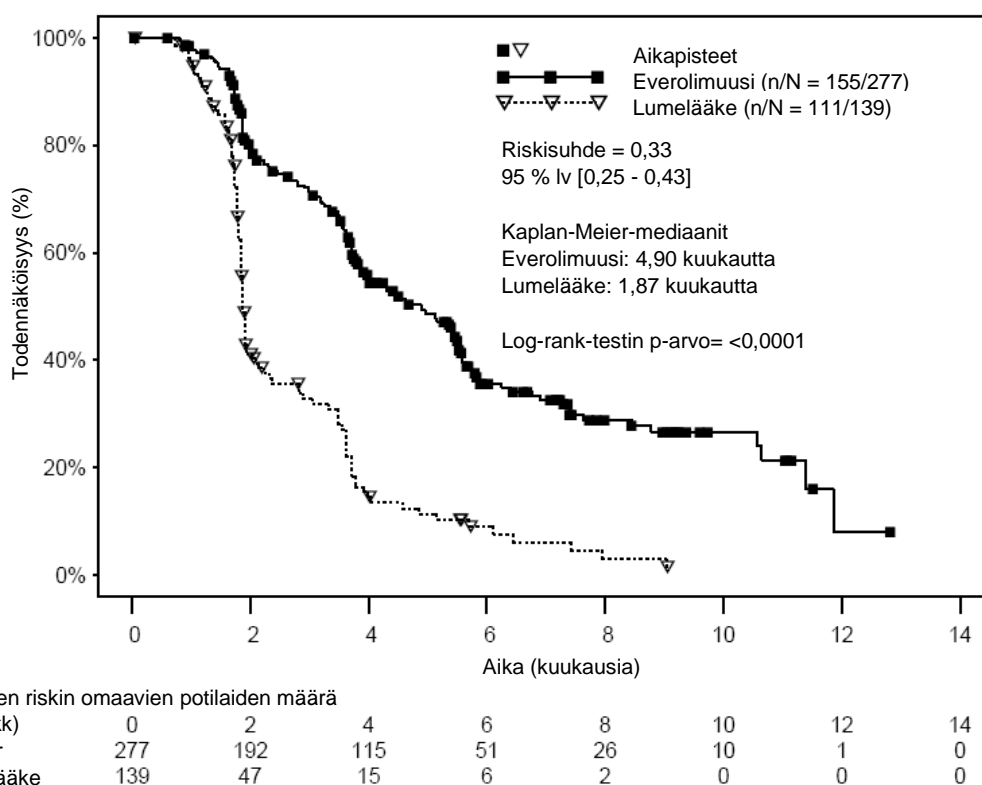
**Taulukko 7 RECORD-1 – Tulokset: taudin etenemisvapaa elinaika**

Populaatio	n	Afinitor n = 277	Lumelääke n = 139	Riskisuhde (95 % luottamusväli)	p-arvo
		<b>Mediaani taudin etenemisvapaa elinaika (kk) (95 % lv)</b>			
<b>Ensisijainen analyysi</b>					
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 <sup>a</sup>
<b>Supportiiviset/herkkyysanalyysit</b>					
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 <sup>a</sup>
<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
<sup>a</sup> Stratifioitu log-rank-testi					



Kuva 6

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



Afinitor-ryhmässä etenemisvapaa elinaikaprocentti 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 postmenopausaalisille, edennyttä rintasyöpää sairastaville potilaille (N=92) annettiin paikallishoitona alkoholiton deksametasoni-oraliliuosta 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  $\geq 2$  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.

## Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset Afinitor-valmisteen käytöstä haiman neuroendokriinisten kasvainten, rintakehän neuroendokriinisten kasvainten ja munuaissolukarsinooman hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 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 verenkierrassa 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 aktiiviteetti 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 everolimuusia 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-luokituksen perustuvien annossuosittelujen 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 merkitsevässä 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 merkitsevässä määrin everolimuusin oraaliseen puhdistumaan.

### Etninen tausta

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

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Everolimuusin turvallisuusprofiilia arvioitiin prekliinisesti hiirellä, rotalla, kääpiösialla, apinalla ja kanilla. Tärkeimmät kohde-elimet olivat molempien sukupuolten sukuelimet (kivesten siementiehyyden 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 kääpiösialla ei havaittu viitteitä munuaistoksisuudesta.

Everolimuusi vaikutti pahentavan spontaanisti eläinten perussairauksia (krooninen myokardiitti rotalla, plasman ja sydämen coxsackievirusinfektiot apinalla, ruoansulatuskanavan kokkidi-infektiot kääpiösialla, ihomuutokset hiirellä ja apinalla). Näitä löydöksiä havaittiin yleensä terapeuttien altistuksen luokkaa olevilla tai sitä suuremmilla systeemisillä altistustasoilla. Rotalla havaitut löydökset todettiin kuitenkin terapeutista 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 terapeutista 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 päätapahtumia, ei saatu näyttöä klastogeenisuudesta eikä mutageenisuudesta. Kun everolimuusia annettiin hiirelle ja rotalle enintään 2 vuoden ajan, ei havaittu mitään onkogeenisiä 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 pakkauskoko (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 pakkauskokoja 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(T) VALMISTAJA(T)**
- 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(T) VALMISTAJA(T)**

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nürnberg  
Saksa

Lääkevalmisteiden painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvun 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 lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

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

### **• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää 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-VIIIVAKOODI**

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 PISTEKIRJOITUKSELLA**

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 tämän 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 pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. 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 kolesteroliarvosi 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”).
- jos olet saanut tai olet saamassa sädehoitoa.

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.
- aiheuttaa sädehoitoon liittyviä haittoja. Vaikeita sädehoitoon liittyviä haittoja (kuten hengenahdistusta, pahoinvointia, ripulia, ihottumaa sekä suun, ienten ja nielun arkuutta), mukaan lukien kuolemaan johtaneita tapauksia, on havaittu osalla potilaista, jotka ovat käyttäneet everolimuusia sädehoidon aikaan tai pian sen jälkeen. Lisäksi niin kutsuttua sädereaktion uusiutumisoireyhtymää (johon kuuluu ihon punoitusta tai keuhkotulehdus sädehoidetulla alueella) on ilmoitettu sädehoitoa aikaisemmin saaneilla potilailla. Kerro lääkärille, jos olet saamassa sädehoitoa lähiaikoina tai jos olet joskus saanut sädehoitoa.

**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, 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 sääntelyyn.
- 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).
- kannabidioli (käytetään muun muassa kohtausten hoidossa).

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. Ne voivat suurentaa Afinitor-valmisteen pitoisuutta veressä, jopa haitalliselle tasolle.

### **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 keskustelee 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 imetettävälle 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 lääkäri 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 lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suositteltu 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 lääkärihoito 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 paukumia



## **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 verihiutalemäärästä 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)
- Käsivarren osan tai koko käsivarren (mukaan lukien sormet) tai jalan (mukaan lukien varpaat) turvotus, painon tunne, liikkeen rajoittuminen, epämiellyttävä olo (mahdollisia imunestekierron häiriön oireita)
- 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 (dysfalgia)
- 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 (hemoptyysi)
- 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 (silmän 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.

### **Tuntematon** (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- Reaktio aiemmin sädehoidetulla alueella, esim. ihon punoitus tai keuhkotulehdus (niin kutsuttu sädereaktion uusiutumisoireyhtymä)
- Sädehoidon hättävaiikutusten paheneminen

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

### **Hättävaiikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset hättävaiikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia hättävaiikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa hättävaiikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla hättävaiikutuksista 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 pidä 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, krospondoni (tyyppi A) ja vedetön laktoosi.

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

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 pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **Myyntiluvan haltija**

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

### **Valmistaja**

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

### **Lietuva**

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

### **България**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

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

### **Danmark**

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

### **Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

### **Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

### **Nederland**

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

### **Eesti**

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

### **Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

### **Ελλάδα**

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

### **Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

### **España**

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

### **Polska**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

**Muut tiedonlähteet**

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