

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Afinitor 2,5 mg töflur
Afinitor 5 mg töflur
Afinitor 10 mg töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Afinitor 2,5 mg töflur

Hver tafla inniheldur 2,5 mg af everolimus.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver tafla inniheldur 74 mg af laktósa.

Afinitor 5 mg töflur

Hver tafla inniheldur 5 mg af everolimus.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver tafla inniheldur 149 mg af laktósa.

Afinitor 10 mg töflur

Hver tafla inniheldur 10 mg af everolimus.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver tafla inniheldur 297 mg af laktósa.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Tafla.

Afinitor 2,5 mg töflur

Hvítar eða fölgular, ílangar töflur u.þ.b. 10,1 mm að lengd og 4,1 mm að breidd, með sniðbrún, án deiliskoru, auðkenndar með „LCL“ á annarri hliðinni og „NVR“ á hinni.

Afinitor 5 mg töflur

Hvítar eða fölgular, ílangar töflur u.þ.b. 12,1 mm að lengd og 4,9 mm að breidd, með sniðbrún, án deiliskoru, auðkenndar með „5“ á annarri hliðinni og „NVR“ á hinni.

Afinitor 10 mg töflur

Hvítar eða fölgular, ílangar töflur u.þ.b. 15,1 mm að lengd og 6,0 mm að breidd, með sniðbrún, án deiliskoru, auðkenndar með „UHE“ á annarri hliðinni og „NVR“ á hinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Langt gengið hormónaviðtaka-jákvætt brjóstakrabbamein

Afinitor er ætlað til meðferðar við langt gengnu hormónaviðtaka-jákvæðu, HER2/neu neikvæðu brjóstakrabbameini, í samsettri meðferð með exemestan, hjá konum eftir tíðahvörf sem ekki eru með sjúkdóm í innri líffærum sem veldur einkennum, eftir bakslag eða versnun að undangenginni meðferð með aromatasahemli sem ekki er steri.

Taugainnkirtlaæxli með uppruna í brisi

Afinitor er ætlað til meðferðar við mjög eða í meðallagi mikið sérhæfðum (differentiated) taugainnkirtlaæxlum með uppruna í brisi, sem eru óskurðtæk eða með meinvörpum, hjá fullorðnum með versnandi sjúkdóm.

Taugainnkirtlaæxli með uppruna í meltingarfærum eða lungum

Afinitor er ætlað til meðferðar við mjög sérhæfðum (well-differentiated) (af stigi 1 eða stigi 2) óvirkum taugainnkirtlaæxlum með uppruna í meltingarfærum eða lungum, sem eru óskurðtæk eða með meinvörpum, hjá fullorðnum með versnandi sjúkdóm (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Nýrnafrumukrabbamein

Afinitor er ætlað til meðferðar hjá sjúklingum með langt gengið nýrnafrumukrabbamein, þegar sjúkdómurinn hefur ágerst meðan á VEGF-miðaðri meðferð hefur staðið eða eftir að henni lauk.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af notkun krabbameinslyfja skal hefja og stýra meðferð með Afinitor.

Skammtar

Afinitor er fáanlegt sem 2,5 mg, 5 mg og 10 mg töflur, fyrir mismunandi skömmtunaráætlanir.

Ráðlagður skammtur er 10 mg af everolimus einu sinni á sólarhring. Meðferð skal halda áfram svo lengi sem klínískur ávinningur af meðferðinni er greinilegur eða þar til óviðunandi eiturverkana verður vart.

Ef skammtur gleymist á sjúklingurinn ekki að taka aukaskammt, heldur taka næsta ávísaðan skammt eins og venjulega.

Aðlögun skammta vegna aukaverkana

Ef grunur leikur á verulegum og/eða óbærilegum aukaverkunum getur þurft að minnka skammta og/eða gera tímabundið hlé á Afinitor meðferðinni. Yfirleitt þarf ekki að breyta skömmtum ef fram koma 1. stigs aukaverkanir. Ef þörf er á að lækka skammta er ráðlagður skammtur 5 mg á sólarhring og má ekki vera lægri en 5 mg á sólarhring.

Í töflu 1 eru teknar saman ráðleggingarnar um breytingar á skömmtum fyrir tilteknar aukaverkanir (sjá einnig kafla 4.4).

Tafla 1 Ráðleggingar varðandi breytingar á skömmtum Afinitor

Aukaverkun	Alvarleiki ¹	Breytingar á skömmtum Afinitor
Lungnabólga án sýkingar	2. stig	Íhuga skal að gera hlé á meðferð þar til einkenni réna þannig að þau verði ≤1. stigs. Hefja skal meðferð að nýju með 5 mg á sólarhring. Stöðva skal meðferð ef enginn bati kemur fram innan 4 vikna.
	3. stig	Gera skal hlé á meðferð þar til einkenni réna þannig að þau verði ≤1. stigs. Íhuga skal að hefja aftur meðferð með 5 mg á sólarhring. Ef eiturverkanir koma aftur fram á 3. stigi skal íhuga að stöðva meðferð.
	4. stig	Stöðva skal meðferð.
Bólga í munnholi	2. stig	Gera skal tímabundið hlé á meðferð þar til einkenni eru ≤1. stigs. Hefja skal meðferð að nýju með sama skammti. Ef aftur kemur fram 2. stigs bólga í munnholi, skal gera hlé á meðferð þar til einkenni eru ≤1. stigs. Hefja skal meðferð að nýju með 5 mg á sólarhring.
	3. stig	Gera skal tímabundið hlé á meðferð þar til einkenni eru ≤1. stigs. Hefja skal meðferð að nýju með 5 mg á sólarhring.
	4. stig	Stöðva skal meðferð.
Aðrar eiturverkanir sem ekki eru á blóð (að undanskildum tilvikum sem tengjast efnaskiptum)	2. stig	Ef eiturverkunin er þolanleg, er ekki þörf á að breyta skömmtum. Ef eiturverkunin verður óbærileg, skal gera tímabundið hlé á meðferð þar til einkenni eru ≤1. stigs. Hefja skal meðferð að nýju með sama skammti. Ef eiturverkunin verður aftur 2. stigs, skal gera hlé á meðferð þar til einkenni eru ≤1. stigs. Hefja skal meðferð að nýju með 5 mg á sólarhring.
	3. stig	Gera skal tímabundið hlé á meðferð þar til einkenni eru ≤1. stigs. Íhuga skal að hefja aftur meðferð með 5 mg á sólarhring. Ef eiturverkanir koma aftur fram á 3. stigi skal íhuga að stöðva meðferð.
	4. stig	Stöðva skal meðferð.
Tilvik sem tengjast efnaskiptum (t.d. blóðsykurs- hækkun, blóðfituröskun)	2. stig	Ekki þarf að breyta skömmtum.
	3. stig	Gera skal tímabundið hlé á meðferð. Hefja skal meðferð að nýju með 5 mg á sólarhring.
	4. stig	Stöðva skal meðferð.
Blóðflagnafæð	2. stig ($<75, \geq 50 \times 10^9/l$)	Gera skal tímabundið hlé á meðferð þar til einkenni eru ≤1. stigs ($\geq 75 \times 10^9/l$). Hefja skal meðferð að nýju með sama skammti.
	3. og 4. stig ($<50 \times 10^9/l$)	Gera skal tímabundið hlé á meðferð þar til einkenni eru ≤1. stigs ($\geq 75 \times 10^9/l$). Hefja skal meðferð að nýju með 5 mg á sólarhring.

Daufkyrningafæð	2. stig ($\geq 1 \times 10^9/l$)	Ekki þarf að breyta skömmtum.
	3. stig ($< 1, \geq 0,5 \times 10^9/l$)	Gera skal tímabundið hlé á meðferð þar til einkenni eru ≤ 2 . stigs ($\geq 1 \times 10^9/l$). Hefja skal meðferð að nýju með sama skammti.
	4. stig ($< 0,5 \times 10^9/l$)	Gera skal tímabundið hlé á meðferð þar til einkenni eru ≤ 2 . stigs ($\geq 1 \times 10^9/l$). Hefja skal meðferð að nýju með 5 mg á sólarhring.
Daufkyrningafæð með hita	3. stig	Gera skal tímabundið hlé á meðferð þar til einkenni eru ≤ 2 . stigs ($\geq 1,25 \times 10^9/l$) og enginn hiti er til staðar. Hefja skal meðferð að nýju með 5 mg á sólarhring.
	4. stig	Stöðva skal meðferð.
¹ Stigun byggist á aukaverkanaviðmiðum bandarísku Krabbameinsstofnunarinnar (National Cancer Institute, NCI) (NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events) (CTCAE) útg. 3,0		

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir sjúklingar (≥ 65 ára)

Engin þörf er á aðlögun skammta (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Engin þörf er á aðlögun skammta (sjá kafla 5.2).

Skert lifrastarfsemi

- Vægt skert lifrastarfsemi (Child-Pugh A) – ráðlagður skammtur er 7,5 mg á sólarhring.
- Í meðallagi mikið skert lifrastarfsemi (Child-Pugh B) – ráðlagður skammtur er 5 mg á sólarhring.
- Verulega skert lifrastarfsemi (Child-Pugh C) – Afinitor er einungis ráðlagt ef sá ávinningur sem óskað er eftir vegur þyngra en áhættan. Í slíkum tilvikum má sólarhringsskammtur ekki vera stærri en 2,5 mg.

Aðlaga skal skammt ef lifrastarfsemi (Child-Pugh flokkun) breytist meðan á meðferð stendur (sjá einnig kafla 4.4 og 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Afinitor hjá börnum á aldrinum 0 til 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Afinitor á að taka inn einu sinni á sólarhring, á sama tíma á hverjum degi, annaðhvort alltaf með mat eða alltaf án matar (sjá kafla 5.2). Afinitor töflur skal gleypa í heilu lagi ásamt fullu glasi af vatni. Töflurnar má ekki tyggja eða mylja.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu, öðrum rapamycin afleiðum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Lungnabólga án sýkingar

Lungnabólga án sýkingar er einkennandi aukaverkun lyfja af flokki rapamycin afleiða, þar með talið everolimus. Oft hefur verið greint frá lungnabólgu án sýkingar (þ. á m. millivefslungnasjúkdómi) hjá sjúklingum sem fengu Afinitor (sjá kafla 4.8). Sum tilvikin voru alvarleg og í mjög sjaldgæfum tilvikum leiddu þau til dauða. Hafa skal lungnabólgu án sýkingar í huga hjá sjúklingum með ósértæk

öndunarfæraeinkenni eins og lága súrefnismettun, fleiðruvökva, hósta eða andþyngsli, þegar sýkingar, æxlisvöxtur eða aðrar mögulegar orsakir öndunarfæraeinkenna hafa verið útilokaðar með viðeigandi rannsóknum. Útiloka skal tækifærissýkingar svo sem lungnabólgu af völdum *pneumocystis jirovecii* (*carinii*) (PJP/PCP) með samanburðargreiningu við lungnabólgu án sýkingar (sjá kaflann „Sýkingar“ hér að neðan). Ráðleggja skal sjúklingum að láta strax vita ef þeir finna fyrir nýjum eða versnandi öndunarfæraeinkennum.

Sjúklingar með myndrænar breytingar sem benda til lungnabólgu án sýkingar og sem hafa fá eða engin einkenni, mega halda áfram á Afinitor meðferð með sömu skömmtum. Ef um meðalmikil (2. stigs) eða veruleg (3. stigs) einkenni er að ræða gæti ábending fyrir notkun barkstera verið til staðar þar til klínísk einkenni hverfa.

Íhuga má fyrirbyggjandi meðferð við PJP/PCP hjá sjúklingum sem þurfa að nota barkstera til meðferðar við lungnabólgu án sýkingar.

Sýkingar

Everolimus hefur ónæmisbælandi eiginleika sem getur útsett sjúklinga fyrir bakteríu-, sveppa-, veiru- eða frumdýrasýkingum, þar með talið tækifærissýkingum (sjá kafla 4.8). Staðbundnum og almennum sýkingum, þ.m.t. lungnabólgu, öðrum bakteríusýkingum, ífarandi sveppasýkingum, svo sem ýrummyglu (aspergillosis), hvítsveppasýkingu (candidiasis) eða PJP/PCP og veirusýkingum, þar með talið endurvirkjun lifrabólgu B veiru, hefur verið lýst hjá sjúklingum sem taka Afinitor. Sumar þessara sýkinga hafa verið alvarlegar (t.d. leitt til sýklasóttar, öndunar- eða lifrabilunar) og í einstaka tilvikum banvænar.

Læknar og sjúklingar skulu hafa þessa auknu hættu á sýkingum vegna Afinitor í huga. Áður en meðferð með Afinitor hefst þarf að vera búid að uppræta virkar sýkingar með viðeigandi meðhöndlun. Meðan á meðferð með Afinitor stendur skal sýna árvekni gagnvart vísbendingum og einkennum um sýkingar, hefja viðeigandi meðferð án tafar ef sýking greinist og íhuga að gera hlé á meðferð með Afinitor eða stöðva hana.

Ef ífarandi almenn sveppasýking greinist, skal stöðva Afinitor meðferðina án tafar og til frambúðar og veita sjúklingnum viðeigandi sveppalyfjameðferð.

Greint hefur verið frá tilvikum PJP/PCP, sumum banvænum, hjá sjúklingum á meðferð með everolimus. PJP/PCP getur tengst samhliðanotkun barkstera eða annarra ónæmisbælandi lyfja. Íhuga skal fyrirbyggjandi meðferð við PJP/PCP þegar nota þarf barkstera eða önnur ónæmisbælandi lyf samhliða.

Ofnæmisviðbrögð

Ofnæmisviðbrögð vegna everolimus eru meðal annars bráðafnæmi, andþyngsli, andlitsroði, brjóstverkur eða ofsabjúgur (t.d. þroti í öndunarvegum eða tungu, með eða án skertrar öndunar) (sjá kafla 4.3).

Samhliðanotkun ACE (angiotensin-converting enzyme) hemla

Sjúklingar sem eru samhliða á meðferð með ACE hemlum (t.d. ramiprili) geta verið í aukinni hættu á að fá ofnæmisjúg (t.d. þrota í öndunarvegi eða tungu, með eða án skertrar öndunar) (sjá kafla 4.5).

Munnbólga

Munnbólga, þ.m.t. sár í munni og slímhúðarbólga í munni er algengasta aukaverkunin sem greint hefur verið frá hjá sjúklingum á meðferð með Afinitor (sjá kafla 4.8). Munnbólga kemur fyrst og fremst fyrir innan fyrstu 8 viknanna á meðferð. Rannsókn með stökum armi hjá konum eftir tíðahvörf með brjóstakrabbamein, sem fengu meðferð með Afinitor ásamt exemestani benti til þess að

barksteramixtúrur án alkóhóls gefnar sem munnskól á fyrstu 8 vikum meðferðar geti minnkað tíðni og alvarleika munnbólgu (sjá kafla 5.1). Meðferð munnbólgu getur því falið í sér fyrirbyggjandi og/eða meðferð með notkun staðbundinnar meðferðar, eins og barksteramixtúru án alkóhóls sem munnskól. Samt sem áður skal forðast vörur sem innihalda alkóhól, hydrógenperoxíð, joð og tímían afleiður þar sem þær geta aukið einkennin. Mælt er með því að fylgjast með og meðhöndla sveppasýkingu, sérstaklega hjá sjúklingum sem fá meðferð með lyfjum sem byggja á sterum. Ekki skal nota sveppalyf nema sveppasýking hafi verið greind (sjá kafla 4.5).

Nýrnabilun

Fram hafa komið tilvik nýrnabilunar (þar með talið bráð nýrnabilun), í sumum tilvikum banvæn, hjá sjúklingum á meðferð með Afinitor (sjá kafla 4.8). Hafa skal eftirlit með nýrnastarfsemi, sérstaklega þegar sjúklingar eru með viðbótaráhættuþætti sem geta skert nýrnastarfsemi enn frekar.

Rannsóknaniðurstöður og eftirlit

Nýrnastarfsemi

Greint hefur verið frá hækkun á kreatíníni í sermi, yfirleitt vægri, og próteinmigu (sjá kafla 4.8). Mælt er með eftirliti með nýrnastarfsemi, þ. á m. mælingum á blóðnitri (BUN), próteini í þvagi og kreatíníni í sermi, áður en meðferð með Afinitor hefst og reglulega eftir það.

Blóðsykur

Greint hefur verið frá blóðsykurshækkun (sjá kafla 4.8). Mælt er með eftirliti með fastandi blóðsykri áður en meðferð með Afinitor hefst og reglulega eftir það. Mælt er með tíðara eftirliti þegar Afinitor er gefið samhliða öðrum lyfjum sem geta valdið blóðsykurshækkun. Sé það mögulegt, skal ná fullnægjandi blóðsykurstjórnun áður en meðferð með Afinitor er hafin.

Blóðfitur

Greint hefur verið frá blóðfituröskun (þ.m.t. kólesterólhækkun og hækkun þriglýseríða í blóði). Mælt með eftirliti með kólesteróli í blóði og þriglýseríðum áður en meðferð með Afinitor hefst og reglubundið eftir það og jafnframt viðeigandi lyfjameðferð.

Blóðmeinafræðileg gildi

Greint hefur verið frá lækkuðum blóðrauða og fækkun eitilfrumna, daufkyrninga og blóðflagna (sjá kafla 4.8). Mælt er með eftirliti með blóðmynd áður en meðferð með Afinitor er hafin og reglulega eftir það.

Virk silfurfrumuæxli (carcinoid tumours)

Í slembiraðaðri, tvíblindri, fjölsetra rannsókn, hjá sjúklingum með virk silfurfrumuæxli, var Afinitor ásamt octreotíð forðalyfi borið saman við lyfleysu ásamt octreotíð forðalyfi. Rannsóknin náði ekki að uppfylla aðalendapunkt verkunar (lifun án sjúkdómsframgangs) og í bráðabirgðagreiningu á heildarlifun hafði hópurinn sem fékk lyfleysu ásamt octreotíð forðalyfi tölulega yfirburði. Því hefur ekki verið sýnt fram á öryggi og verkun Afinitor hjá sjúklingum með virk silfurfrumuæxli.

Forspárþættir taugainnkirtlaæxla með uppruna í meltingarfærum eða lungum

Hjá sjúklingum með óvirk taugainnkirtlaæxli með uppruna í meltingarfærum eða lungum og góða forspárþætti í upphafi, t.d. frumæxli með uppruna í dausgörn og eðlileg gildi chromogranin A eða án beina meinvarpa, skal framkvæma einstaklingsbundið mat á ávinningi-áhættu áður en meðferð með Afinitor er hafin. Greint var frá takmörkuðum vísbendingum um ávinning varðandi lifun án sjúkdómsframgangs hjá undirhóp sjúklinga með frumæxli með uppruna í dausgörn (sjá kafla 5.1).

Milliverkanir

Forðast skal samhliða gjöf lyfja sem hemla eða hvetja CYP3A4 og/eða fjöllyfja P-glýkóprótein (PgP) útflæðisdæluna. Ef ekki er hægt að komast hjá notkun á í meðallagi öflugum CYP3A4 og/eða PgP hemli eða hvata skal fylgjast náið með klínísku ástandi sjúklingsins. Íhuga má að breyta skömmtum Afinitor á grundvelli áætlaðs AUC (sjá kafla 4.5).

Samhliða meðferð með öflugum CYP3A4/PgP-hemlum veldur mjög mikilli hækkun á plasmabéttni everolimus (sjá kafla 4.5). Eins og er, eru ekki til nægjanlegar upplýsingar til að veita ráðleggingar um skammta við þessar aðstæður. Því er ekki mælt með samhliða meðferð með Afinitor og öflugum hemlum.

Gæta skal varúðar þegar Afinitor er notað samhliða CYP3A4 hvarfefnum til inntöku, sem hafa þröngan lækningalegan stuðul, vegna mögulegra milliverkana. Ef Afinitor er notað samhliða CYP3A4 hvarfefnum til inntöku, sem hafa þröngan lækningalegan stuðul (t.d. pímózídi, terfenadíni, astemizólí, cisaprídi, kínídíni eða ergót alkalóíðafleiðum), skal hafa eftirlit með sjúklingnum með tilliti til aukaverkana sem lýst er í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir CYP3A4 hvarfefnin til inntöku (sjá kafla 4.5).

Skert lifrarstarfsemi

Útsetning fyrir everolimus jókst hjá sjúklingum með vægt (Child-Pugh A), í meðallagi mikið (Child-Pugh B) og verulega (Child-Pugh C) skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

Afinitor er einungis ráðlagt til notkunar hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh C) ef hugsanlegur ávinningur vegur þyngra en áhættan (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Engar klínískar upplýsingar um öryggi eða verkun liggja fyrir sem styðja ráðleggingar varðandi breytingar á skömmtum, til að meðhöndla aukaverkanir hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

Bólusetningar

Forðast skal notkun lifandi bóluefna meðan á meðferð með Afinitor stendur (sjá kafla 4.5).

Laktósi

Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Fylgikvillar sem varða græðingu sára

Rapamycin afleiður, þar með talið everolimus, hægja á sáragróanda. Varast skal að nota Afinitor um og eftir skurðaðgerð.

Fylgikvillar geislameðferðar

Greint hefur verið frá alvarlegum og verulegum geislunarviðbrögðum (svo sem geislunarvélindabólgu, geislunarlungnabólgu og geislunarskemmdum á húð), þar með talið banvænum tilvikum, þegar everolimus var notað meðan á geislunarmeðferð stóð eða stuttu á eftir. Því skal gæta varúðar með tilliti til mögnunar eiturvekana af völdum geislameðferðar hjá sjúklingum sem nota everolimus í nánum tímatengslum við geislameðferð.

Auk þess hefur verið greint frá heilkenni endurkomu fylgikvilla geislunar (radiation recall syndrome) hjá sjúklingum á meðferð með everolimus sem hafa áður fengið geislameðferð. Ef um heilkenni endurkomu fylgikvilla geislunar er að ræða skal íhuga að gera hlé á meðferðinni með everolimus eða stöðva hana.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Everolimus er hvarfefni fyrir CYP3A4 og PgP en einnig miðlungs öflugur PgP hemill. Því geta lyf sem hafa áhrif á CYP3A4 og/eða PgP haft áhrif á frásog og brotthvarf everolimus. *In vitro* er everolimus samkeppnishemill á CYP3A4 og blandaður hemill á CYP2D6.

Þekktar og fræðilegar milliverkanir við tiltekna CYP3A4 og PgP hemla og hvata eru tilgreindar í töflu 2 hér á eftir.

CYP3A4-hemlar og PgP-hemlar sem auka þéttni everolimus

Efni sem hamla CYP3A4 eða PgP geta aukið blóðþéttni everolimus með því að draga úr umbrotum eða útflæði everolimus úr frumum í meltingarvegi.

CYP3A4 hvatar og PgP-hvatar sem draga úr þéttni everolimus

Efni sem hvata CYP3A4 eða PgP geta dregið úr blóðþéttni everolimus með því að auka umbrot eða útflæði everolimus úr frumum í meltingarvegi.

Tafla 2 Áhrif annarra virkra efna á everolimus

Flokkun virkra efna eftir milliverkun	Milliverkun - Breyting á AUC/C _{max} fyrir everolimus Miðhlutfallatala (bil)	Ráðleggingar varðandi samhliða notkun
Öflugir CYP3A4/PgP-hemlar		
Ketoconazol	AUC ↑15,3-falt (á bilinu 11,2-22,5) C _{max} ↑4,1-falt (á bilinu 2,6-7,0)	Ekki er mælt með samhliða meðferð með Afinitor og öflugum hemlum.
Itraconazol, posaconazol, voriconazol	Órannsakað. Gert er ráð fyrir mikilli aukningu á þéttni everolimus.	
Telithromycin, clarithromycin		
Nefazodon		
Ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir		
Í meðallagi öflugir CYP3A4/PgP-hemlar		
Erythromycin	AUC ↑4,4-falt (á bilinu 2,0-12,6) C _{max} ↑2,0-falt (á bilinu 0,9-3,5)	Gæta skal varúðar þegar ekki er hægt að komast hjá samhliða meðferð með í meðallagi öflugum CYP3A4-hemlum eða PgP-hemlum. Ef sjúklingar þurfa samhliða meðferð með í meðallagi öflugum CYP3A4-hemli eða PgP-hemli má íhuga að minnka skammtinn í 5 mg á sólarhring eða 2,5 mg á sólarhring. Hins vegar liggja engar klínískar upplýsingar fyrir um þessa skammtaaðlögun. Vegna breytileika milli einstaklinga má vera að ráðlagðar
Imatinib	AUC ↑ 3,7-falt C _{max} ↑ 2,2-falt	
Verapamil	AUC ↑3,5-falt (á bilinu 2,2-6,3) C _{max} ↑2,3-falt (á bilinu 1,3-3,8)	
Ciclosporin til inntöku	AUC ↑2,7-falt (á bilinu 1,5-4,7) C _{max} ↑1,8-falt (á bilinu 1,3-2,6)	

Kannabídíól (PgP hemill)	AUC ↑2,5-falt C _{max} ↑2,5-falt	skammtabreytingar séu ekki ákjósanlegar fyrir alla. Því er ráðlagt að hafa náðið eftirlit með aukaverkunum (sjá kafla 4.2 og 4.4). Ef meðferð með í meðallagi öfluga hemlinum er hætt, skal íhuga útskilnaðartímabil (washout period) í að minnsta kosti 2 til 3 daga (meðalbrothvarfstími flestra algengra í meðallagi öflugra hemla) áður en aftur er notaður sami skammtur af Afinitor og notaður var áður en samhliða meðferðin hófst.
Fluconazol	Órannsakað. Gert er ráð fyrir aukinni útsetningu.	
Diltiazem		
Dronedaron	Órannsakað. Gert er ráð fyrir aukinni útsetningu.	
Amprenavir, fosamprenavir	Órannsakað. Gert er ráð fyrir aukinni útsetningu.	
Greipaldinsafi eða önnur fæða sem hefur áhrif á CYP3A4/PgP	Órannsakað. Gert er ráð fyrir aukinni útsetningu (áhrifin eru mjög breytileg).	Forðast skal þessa samsetningu.
Öflugir og í meðallagi öflugir CYP3A4 hvatar		
Rifampicin	AUC ↓63% (á bilinu 0-80%) C _{max} ↓58% (á bilinu 10-70%)	Forðast skal samhliða gjöf öflugra CYP3A4-hvata. Ef sjúklingar þurfa samhliða gjöf öflugs CYP3A4-hvata, skal íhuga að auka Afinitor skammtinn úr 10 mg/sólarhring í 20 mg/sólarhring, um 5 mg eða minna í einu á 4. og 8. degi eftir að meðferð með hvatanum hefst. Gert er ráð fyrir að þessi skammtur af Afinitor aðlagi AUC að því bili sem það er á þegar hvatar eru ekki notaðir. Hins vegar liggja engar klínískar upplýsingar fyrir um þessa skammtaaðlögun. Ef meðferð með hvatanum er hætt, skal íhuga útskilnaðartímabil (washout period) í að minnsta kosti 3 til 5 daga (hæfilegur tími fyrir hvötun ensíma til að ganga verulega til baka), áður en aftur er notaður sami skammtur af Afinitor og notaður var áður en samhliða meðferðin hófst.
Dexametason	Órannsakað. Gert er ráð fyrir minnkaðri útsetningu.	
Carbamazepin, fenobarbital, fenytoin	Órannsakað. Gert er ráð fyrir minnkaðri útsetningu.	
Efavirenz, nevirapin	Órannsakað. Gert er ráð fyrir minnkaðri útsetningu.	
Jóhannesarjurt (jónsmessurunni, Hypericum Perforatum)	Órannsakað. Gert er ráð fyrir mikið minnkaðri útsetningu.	Ekki skal nota vörur sem innihalda jóhannesarjurt meðan á meðferð með everolimus stendur.

Everolimus getur haft áhrif á plasmabættni annarra lyfja

Samkvæmt *in vitro* niðurstöðum er ólíklegt að hömlun á PgP, CYP3A4 og CYP2D6 eigi sér stað við þá blóðþéttu sem næst eftir 10 mg skammta til inntöku. Hins vegar er ekki hægt að útiloka hömlun á CYP3A4 og PgP í meltingarveginum. Rannsókn á milliverkunum hjá heilbrigðum einstaklingum sýndi að samhliða gjöf midazolams til inntöku, sem er næmur CYP3A hvarfefnisnemi, og everolimus olli 25% aukningu á C_{max} midazolams og 30% aukningu á AUC_(0-inf) midazolams. Líklegt er að áhrifin séu vegna hömlunar everolimus á CYP3A4 í meltingarvegi. Því gæti everolimus haft áhrif á aðgengi CYP3A4 hvarfefna til inntöku. Hinsvegar er ekki búist við klínískt mikilvægum áhrifum á útsetningu fyrir CYP3A4 hvarfefnum sem ekki eru gefin um meltingarveg (sjá kafla 4.4).

Samhliða notkun everolimus og octreotið forðalyfs jök rúmfræðilegt meðalhutfall C_{min} fyrir octreotið (everolimus/lyfleysa) um 1,47. Ekki var hægt að sýna fram á klínískt marktæk áhrif á svörun við verkun everolimus hjá sjúklingum með langt gengin taugainnkirtlaæxli.

Samhliða notkun everolimus og exemestans jök C_{min} og C_{2klst} fyrir exemestan um 45% og 64%, talið í sömu röð. Hins vegar var enginn munur milli meðferðarhópanna á samsvarandi gildum fyrir estradíól við jafnvægi (4 vikur). Engin aukning á aukaverkunum sem tengdust exemestani sást hjá sjúklingum með langt gengið, hormónaviðtaka-jákvætt brjóstakrabbamein, sem meðhöndlaðir voru með þessari samsetningu. Ólíklegt er að aukning á þétni exemestans hafi áhrif á verkun og öryggi.

Samhliðanotkun ACE (angiotensin-converting enzyme) hemla

Sjúklingar sem eru samhliða á meðferð með ACE hemlum (t.d. ramiprili) geta verið í aukinni hættu á að fá ofnæmisbjúg (sjá kafla 4.4).

Bólusetningar

Ónæmissvörun við bólusetningu gæti breyst og því getur bólusetning verið árangursminni á meðan á meðferð með Afinitor stendur. Forðast skal notkun lifandi bóluefna meðan á meðferð með Afinitor stendur (sjá kafla 4.4). Dæmi um lifandi bóluefni eru: bóluefni gegn influensu sem gefið er í nef, bóluefni gegn mislingum, hettusótt og rauðum hundum, mænuveikibóluefni til inntöku, berklabóluefni (BCG), bóluefni gegn mýgulusótt og hlaupabólu og TY21a taugaveikibóluefni.

Geislameðferð

Greint hefur verið frá mögnun eiturvekana af völdum geislameðferðar hjá sjúklingum á meðferð með everolimus (sjá kafla 4.4 og 4.8).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri/Getnaðarvarnir karla og kvenna

Konur á barneignaraldri verða að nota mjög örugga getnaðarvörn (t.d. hormónagetnaðarvarnir, sem ekki innihalda estrógen, til inntöku, inndælingar eða ígræðslu, getnaðarvarnir sem innihalda prógesterón, legnám, ófrjósemisaðgerð þar sem bundið eða klippt er á eggjaleiðara, algert skírlífi, hindrandi getnaðarvörn, getnaðarvörn sem komið er fyrir í legi og/eða ófrjósemisaðgerð hjá konum/körlum) meðan á meðferð með everolimus stendur og í allt að 8 vikur eftir að meðferð lýkur. Ekki skal koma í veg fyrir að karlkynssjúklingar reyni að geta börn.

Meðganga

Engar fullnægjandi upplýsingar liggja fyrir um notkun everolimus á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun, þar með talið eitúraðhrif á fósturvísi og eitúraðhrif á fóstur (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt.

Ekki er mælt með notkun everolimus á meðgöngu eða hjá konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir.

Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort everolimus skilst út í brjóstamjólk hjá mönnum. Hjá rottum hins vegar, berst everolimus og/eða umbrotsefni þess auðveldlega yfir í móðurmjólk (sjá kafla 5.3). Konur sem taka everolimus eiga því ekki að hafa barn á brjósti meðan á meðferð stendur og í 2 vikur frá síðasta skammtinum.

Frjósemi

Möguleikinn á því að everolimus geti valdið ófrjósemi hjá körlum og konum er ekki þekktur, hins vegar hefur komið fram tíðaleysi (síðkomið tíðaleysi og aðrar tíðaraskanir) og ójafnvægi á gulbúsörvandi hormóni (LH)/eggbúsörvandi hormóni (FSH), sem tengist því, hjá konum. Samkvæmt forklínískum upplýsingum, getur everolimus meðferð haft áhrif á frjósemi karla og kvenna (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Afinitor hefur lítil eða væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ráðleggja skal sjúklingum að gæta varúðar við akstur og notkun véla ef þeir finna fyrir þreytu meðan á meðferð með Afinitor stendur.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Upplýsingar um öryggi byggjast á samanteknum upplýsingum frá 2.879 sjúklingum sem fengu meðferð með Afinitor í ellefu klínískum rannsóknum, þar af voru fimm slembaðar, tvíblindar, III. stigs samanburðarrannsóknir með lyfleysu og sex opnar I. stigs og II. stigs rannsóknir, sem tengjast samþykktu ábendingunum.

Algengustu aukaverkanirnar (tíðni $\geq 1/10$) úr samanteknu öryggisupplýsingunum voru (taldar upp eftir lækkandi tíðni): munnbólga, útbrot, þreyta, niðurgangur, sýkingar, ógleði, minnkuð matarlyst, blóðleysi, bragðskynstruflanir, lungnabólga, bjúgur á útlimum, blóðsykurshækkun, þróttleysi, kláði, þyngdartap, kólesterólhækkun, blóðnasir, hósti og höfuðverkur.

Algengustu aukaverkanirnar af gráðu 3-4 (tíðni $\geq 1/100$ til $< 1/10$) voru munnbólga, blóðleysi, blóðsykurshækkun, sýkingar, þreyta, niðurgangur, lungnabólga, þróttleysi, blóðflagnafæð, dauðfyrningafæð, andþyngsli, próteinmiga, eitilfrumnafæð, blæðingar, blóðfosfatlækkun, útbrot, háþrýstingur, lungnabólga, hækkun alanín amínótransferasa (ALT), hækkun aspartat amínótransferasa (AST) og sykursýki. Alvarleikastigun er samkvæmt hefðbundnum viðmiðum um aukaverkanir (CTCAE [Common Terminology Criteria for Adverse Events]) útgáfu 3.0 og 4.03.

Aukaverkanir teknar saman í töflu

Í töflu 3 kemur fram tíðniflokkun aukaverkana sem greint var frá í heildargreiningu sem var gerð til grundvallar heildarsamantekt um öryggi. Aukaverkanir eru taldar upp eftir MedDRA flokkun eftir líffærum og tíðni. Tíðnin er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 3 Aukaverkanir sem greint var frá í klínískum rannsóknum

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	
Mjög algengar	Sýkingar ^{a, *}
Blóð og eitlar	
Mjög algengar	Blóðleysi
Algengar	Blóðflagnafæð, dauftykningafæð, hvítfrumnafæð, eítílfrumnafæð
Sjaldgæfar	Blóðfrumnafæð
Mjög sjaldgæfar	Rauðkornakímfrumnafæð (pure red cell aplasia)
Ónæmiskerfi	
Sjaldgæfar	Ofnæmi
Efnaskipti og næring	
Mjög algengar	Minnkuð matarlyst, blóðsykurshækkun, kólesterólhækkun
Algengar	Hækkun þríglýseríða, blóðfosfatlækkun, sykursýki, blóðfituhækkun, blóðkalíumlækkun, vökvaskortur, blóðkalsíumlækkun
Geðræn vandamál	
Algengar	Svefnleysi
Taugakerfi	
Mjög algengar	Bragðskynstruflanir, höfuðverkur
Sjaldgæfar	Bragðskynsmissir
Augu	
Algengar	Bjúgur á augnlokum
Sjaldgæfar	Tárubólga
Hjarta	
Sjaldgæfar	Hjartabilun
Æðar	
Algengar	Blæðingar ^b , háþrýstingur, vessabjúgur ^c
Mjög sjaldgæfar	Roði í andliti, segamyndun í djúpbláæðum
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
Mjög algengar	Lungnabólga ^c , blóðnasir, hósti
Algengar	Andþyngsli
Sjaldgæfar	Blóðugur uppgangur, lungnablóðrek
Mjög sjaldgæfar	Heilkenni bráðrar öndunarbílunar (acute respiratory distress syndrome)
Meltingarfæri	
Mjög algengar	Munnbólga ^d , niðurgangur, ógleði
Algengar	Uppköst, munnþurrkur, kviðverkir, slímhúðarbólga, verkur í munni, meltingartruflanir, kyngingarerfiðleikar
Lifur og gall	
Algengar	Hækkun aspartat amínótransferasa, hækkun alanín amínótransferasa
Húð og undirhúð	
Mjög algengar	Útbrot, kláði
Algengar	Húðþurrkur, sjúkdómur í nöglum, vægt hárlas, þrymlabólur, roðapöt, brotnar neglur, handa- og fótaheilkenni (palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome), húðflögnun, sáramyndun í húð
Mjög sjaldgæfar	Ofsabjúgur [*]
Stoðkerfi og bandvefur	
Algengar	Liðverkir
Nýru og þvagfæri	
Algengar	Próteinmiga [*] , hækkun kreatíníns í blóði, nýrnabilun [*]
Sjaldgæfar	Aukin þvaglát að degi til, bráð nýrnabilun [*]
Æxlunarfæri og brjóst	
Algengar	Óreglulegar tíðablæðingar ^c
Sjaldgæfar	Tíðateppa ^{c*}

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Mjög algengar	Þreyta, þróttleysi, bjúgur á útlimum
Algengar	Hiti
Sjaldgæfar	Brjóstverkur sem ekki tengist hjarta, sár gróa illa
Rannsóknaniðurstöður	
Mjög algengar	Þyngdartap
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	
Tíðni ekki þekkt ^f	Heilkenni endurkomu fylgikvilla geislunar (radiation recall syndrome), mögnun geislunarviðbragða
* a b c d e f g	Sjá einnig undirkaflann „Lýsing á völdum aukaverkunar“ Felur í sér öll tilvik innan líffæraflokksins „Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra“ þar með talið (algengar) lungnabólgu, þvagfærasýkingu; (sjaldgæfar), berkjubólgu, ristil (herpes zoster), sýklasótt, graftarkýli og einstök tilvik tækifærissýkingar [t.d. ýrumygla (aspergillosis), hvítsveppasýking (candidiasis), PJP/PCP og lifrabólga B (sjá einnig kafla 4.4)] og (mjög sjaldgæfar) hjartavöðvabólga af völdum veirusýkingar Felur í sér mismunandi blæðingartilvik á mismunandi stöðum sem ekki eru tilgreind hvert fyrir sig Felur í sér (mjög algengar) lungnabólgu, (algengar) millivefslungnasjúkdóm, íferð í lungum og (mjög sjaldgæfar) blæðingu í lungnablöðrum, eiturvekanir á lungu og bólgu í lungnablöðrum Felur í sér (mjög algengar) bólgu í munnholi, (algengar) bólgu í munnholi með munnangri, sár í munni og á tungu og (sjaldgæfar) tungusviða (glossodynía), tungubólgu Tíðni byggist á fjölda kvenna á aldrinum 10 til 55 ára í samanteknu niðurstöðunum Aukaverkun sem kom fram eftir markaðssetningu lyfsins Aukaverkun sem var byggð á tilkynningum eftir markaðssetningu. Tíðnin var byggð á safni öryggisupplýsinga úr krabbameinsrannsóknum.

Lýsing á völdum aukaverkunar

Everolimus hefur tengst alvarlegum tilvikum endurvirkjunar lifrabólgu B í klínískum rannsóknum og sjálfsprottum aukaverkanatilkynningum eftir markaðssetningu lyfsins, þar með talið dauðsföllum. Búast má við endurvirkjun sýkingar meðan á ónæmisbælingu stendur.

Í klínískum rannsóknum og aukaverkanatilkynningum eftir markaðssetningu hefur everolimus verið tengt nýrnabilun (þar með talið banvænum tilvikum) og próteinmigu. Ráðlagt er að hafa eftirlit með nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Í klínískum rannsóknum og aukaverkanatilkynningum eftir markaðssetningu hefur everolimus verið tengt tilvikum tíðaleysis (síðkomins tíðaleysis og annarra tíðaraskana).

Í klínískum rannsóknum og aukaverkanatilkynningum eftir markaðssetningu hefur everolimus verið tengt tilvikum PJP/PCP, sumum banvænum (sjá kafla 4.4).

Í klínískum rannsóknum og aukaverkanatilkynningum eftir markaðssetningu hefur verið greint frá ofnæmisbjúg bæði þegar um var að ræða samhliðanotkun með ACE-hemlum og þegar slík notkun var ekki til staðar (sjá kafla 4.4).

Aldraðir

Í heildarupplýsingum um öryggi voru 37% sjúklinganna sem höfðu fengið meðferð með Afinitor ≥ 65 ára. Fjöldi sjúklinga sem höfðu fengið aukaverkun sem leiddi til þess að meðferð með lyfinu var hætt var meiri meðal sjúklinga sem voru ≥ 65 ára (20% á móti 13%). Algengustu aukaverkanirnar sem leiddu til þess að meðferð var hætt voru lungnabólga (þar með talið millivefslungnasjúkdómur), munnbólga, þreyta og andþyngsli.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Reynsla af ofskömmtnun hjá mönnum er mjög takmörkuð. Stakir skammtar, allt að 70 mg, hafa verið gefnir með viðunandi bráðaboli. Veita skal almenna stuðningsmeðferð í öllum tilvikum ofskömmtnunar.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, prótein kinasahemill, ATC-flokkur: L01EG02.

Verkunarháttur

Everolimus er sértækur hemill á mTOR (mammalian target of rapamycin). mTOR er lykil-serin-threonin kínasi, en vitað er að verkun hans er aukin vegna aukinnar tjáningar (upregulated) í fjölda krabbameina hjá mönnum. Everolimus binst innanfrumupróteininu FKBP-12, og myndar fléttu sem hamlar verkun mTORC1 (mTOR complex-1). Hömlun á mTORC1 boðefnaferlinum hefur áhrif á þýðingu (translation) og myndun próteina, með því að draga úr virkni S6K1 (S6 ribosomal protein kinase) og 4EBP-1 (eukaryotic elongation factor 4E-binding protein) sem stjórna próteinum sem taka þátt í frumuhringnum, myndun æða og sykurofi. Talið er að S6K1 tengi fosfór við virkjunarsvæði 1 (activation function domain 1) á estrógenviðtaka, sem veldur bindils-óháðri (ligand independant) viðtakaörvun. Everolimus dregur úr þéttni æðabelsvaxtarþáttar (VEGF) sem hvatar myndun æða í æxlum. Everolimus er öflugur hemill á vöxt og fjölgun æxlisfrumna, innanþekjufrumna, trefjakímfrumna og sléttra vöðvafrumna sem tilheyra blóðæðum og sýnt hefur verið fram á að það dregur úr sykurofi í föstum æxlum *in vitro* og *in vivo*.

Verkun og öryggi

Hormónaviðtaka-jákvætt brjóstakrabbamein

BOLERO-2 rannsóknin (rannsókn CRAD001Y2301, sem var slembuð, tvíblind, fjölsetra III. stigs rannsókn á Afinitor + exemestan samanborið við lyfleysu + exemestan, var gerð hjá konum sem komnar voru yfir tíðahvörf sem voru með estrógenviðtaka-jákvætt, HER2/neu neikvætt langt gengið brjóstakrabbamein með bakslag eða versnun eftir fyrri meðferð með letrozoli eða anastrozoli. Skipting við slembiröðun fór eftir staðfestu næmi fyrir fyrri hormónameðferð og eftir því hvort meinvörp í innri líffærum voru til staðar eða ekki. Næmi fyrir fyrri hormónameðferð var skilgreint sem annaðhvort (1) staðfestur klínískur ávinningur (fullkomin svörun, svörun að hluta til, stöðugur sjúkdómur ≥ 24 vikur) af að minnsta kosti einni fyrri hormónameðferð eftir að sjúkdómur varð langt genginn eða (2) að minnsta kosti 24 mánaða viðbótarmeðferð (adjuvant therapy) með hormónum áður en til bakslags kom.

Aðalendapunktur rannsóknarinnar var lifun án sjúkdómsframgangs, sem var metin með RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) á grundvelli mats rannsóknarlæknis (staðbundin röntgengreining). Greiningar á lifun án sjúkdómsframgangs, sem gerðar voru til stuðnings, grundvölluðust á óháðu miðlægu endurmati á myndgreiningu.

Aukaendapunktur voru heildarlifun, hlutlægt svörunarhlutfall, hlutfall klínískis ávinnings, öryggi, breyting á lífsgæðum og tími fram að minnkaðri færni samkvæmt ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group performance status).

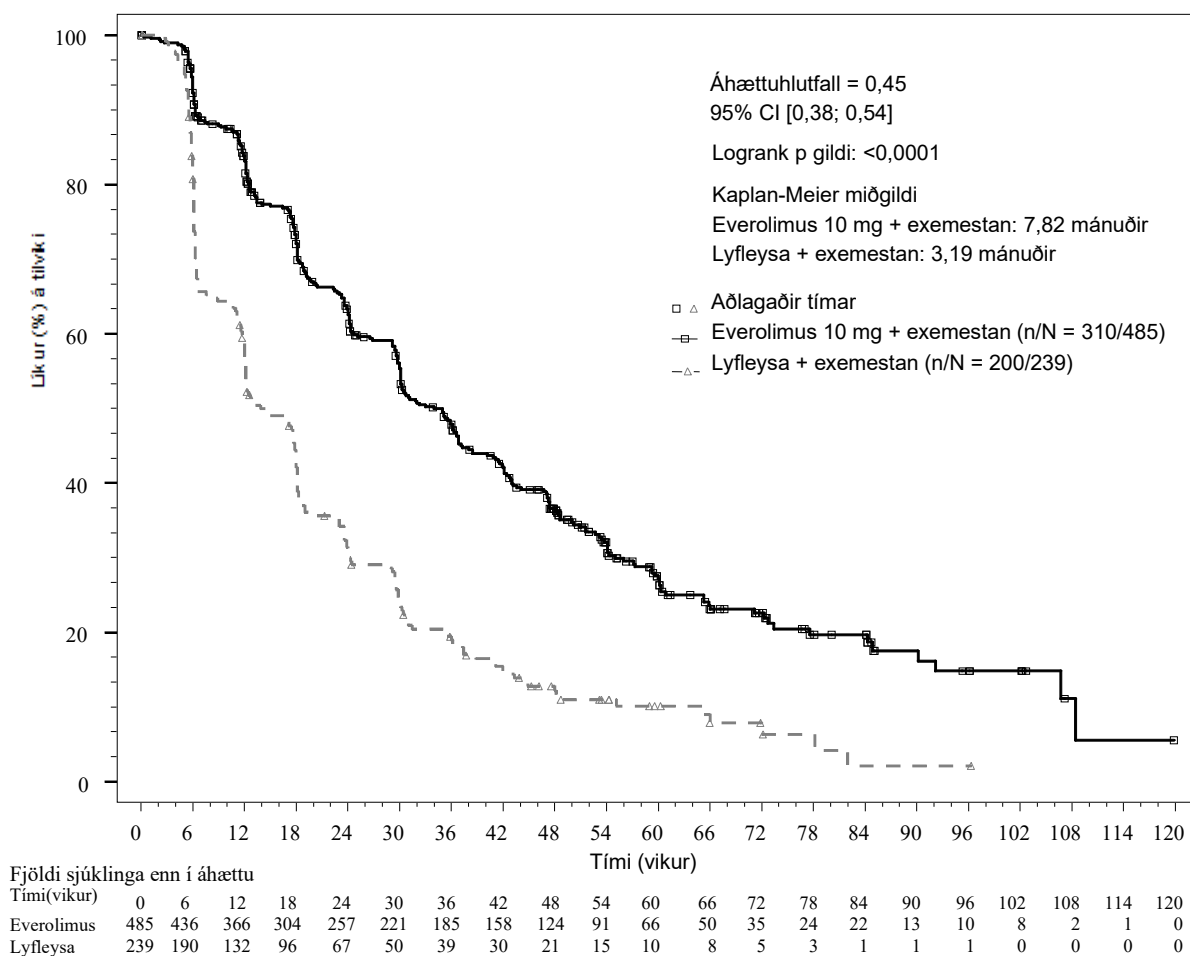
Alls var 724 sjúklingum slembiraðað í hlutfallinu 2:1 í hóp sem fékk everolimus (10 mg daglega) + exemestan (25 mg daglega) (n=485) eða hóp sem fékk lyfleysu + exemestan (25 mg daglega) (n=239). Þegar lokagreiningin á heildarlifun fór fram var miðgildi meðferðartíma með everolimus 24,0 vikur (á bilinu 1,0-199,1 vikur). Miðgildi meðferðartíma með exemestan var lengra hjá everolimus + exemestan hópnum eftir 29,5 vikur (1,0-199,1) samanborið við 14,1 vikur (1,0-156,0) hjá hópnum sem fékk lyfleysu + exemestan.

Niðurstöður varðandi verkun fyrir aðalendapunktinn fengust úr lokagreiningu á lifun án sjúkdómsframgangs (sjá töflu 4 og mynd 1). Sjúklingar sem voru í lyfleysu + exemestan hópnum fóru ekki yfir á everolimus þegar sjúkdómur versnaði.

Tafla 4 BOLERO-2 niðurstöður varðandi verkun

Greining	Afinitor ^a n=485	Lyfleysa ^a n=239	Áhættuhlutfall	p gildi
Miðgildi lifunar án sjúkdómsframgangs (mánuðir) (95% CI)				
Myndgreining, samkvæmt mati rannsakanda	7,8 (6,9 til 8,5)	3,2 (2,8 til 4,1)	0,45 (0,38 til 0,54)	<0,0001
Myndgreining, samkvæmt mati óháðs aðila	11,0 (9,7 til 15,0)	4,1 (2,9 til 5,6)	0,38 (0,31 til 0,48)	<0,0001
Miðgildi heildarlifunar (mánuðir) (95% CI)				
Miðgildi heildarlifunar	31,0 (28,0 – 34,6)	26,6 (22,6 – 33,1)	0,89 (0,73 – 1,10)	0,1426
Besta heildarsvörun (%) (95% CI)				
Hlutlægt svörunarhlutfall ^b	12,6% (9,8 til 15,9)	1,7% (0,5 til 4,2)	n/a ^d	<0,0001 ^e
Hlutfall klínískis ávinnings ^c	51,3% (46,8 til 55,9)	26,4% (20,9 til 32,4)	n/a ^d	<0,0001 ^e
^a	Ásamt exemestan			
^b	Hlutlægt svörunarhlutfall = hlutfall sjúklinga sem svöruðu til fullnustu eða að einhverju leyti			
^c	Hlutfall klínískis ávinnings = hlutfall sjúklinga sem svöruðu til fullnustu eða að einhverju leyti eða voru með stöðugt sjúkdómsástand ≥24 vikur			
^d	Á ekki við			
^e	p gildi fékkst með notkun Cochran-Mantel-Haenszel prófs með notkun lagskiptrar útgáfu af Cochran-Armitage umröðunarprófi (Cochran-Armitage permutation test).			

Mynd 1 BOLERO-2 Kaplan-Meier ferlar fyrir lifun án sjúkdómsframgangs (myndgreining samkvæmt mati rannsakanda)



Áætluð verkun með tilliti til lifunar án sjúkdómsframgangs var studd af áætlaðri greiningu á lifun án sjúkdómsframgangs hjá undirhópum, samkvæmt mati rannsóknarlæknis. Í öllum greiningum á undirhópum (aldur, næmi fyrir fyrri hormónameðferð, fjöldi líffæra sem sjúkdómurinn tók til, sjúkdómsástand eingöngu í beinum við grunnlínu og meinvörp í innri líffærum, og þvert á stærstu undirhópa með tilliti til lýðfræðilegra þátta og forspárþátta) sáust jákvæð áhrif meðferðar með everolimus + exemestan með áætluðu áhættuhlutfalli, miðað við lyfleysu + exemestan, á bilinu 0,25 til 0,60.

Enginn munur kom fram á tíma fram að $\geq 5\%$ versnun, samkvæmt QLQ-C30 mælikvarða, á heildarlífsgæðum og líkamlegri færni, milli hópanna tveggja.

BOLERO-6 (rannsókn CRAD001Y2201) sem var þriggja arma, slembuð, opin, II. stigs rannsókn á everolimus ásamt exemestani samanborið við everolimus eitt sér samanborið við capecitabin við meðferð hjá konum sem komnar voru yfir tíðahvörf sem voru með estrógenviðtaka-jákvætt, HER2/neu neikvætt, staðbundið, langt gengið brjóstakrabbamein með bakslag eða meinvörp eftir bakslag eða versnun á fyrri meðferð með letrozoli eða anastrozoli.

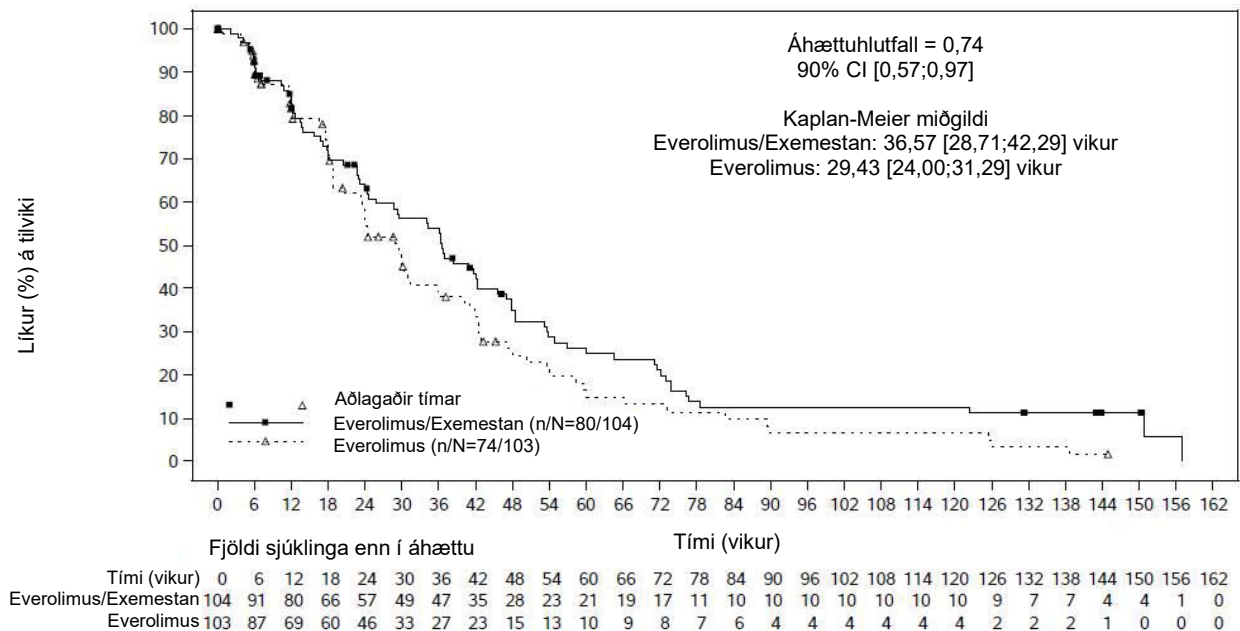
Meginmarkmið rannsóknarinnar var að áætla áhættuhlutfall lifunar án sjúkdómsframgangs fyrir everolimus + exemestan samanborið við everolimus eitt sér. Lykil-undirmarkmið var að áætla áhættuhlutfall lifunar án sjúkdómsframgangs fyrir everolimus + exemestan samanborið við capecitabin.

Önnur undirmarkmið voru m.a. mat á heildarlifun, hlutlægu svörunarhlutfalli, hlutfalli klíníks ávinnings, öryggi, tíma fram að minnkaðri færni samkvæmt ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group performance status), tíma fram að minnkuðum lífsgæðum og heildaránægju sjúklings með lyfjameðferðina samkvæmt TSQM (Treatment. Satisfaction Questionnaire for Medication). Ekki var ráðgert að gera formlegan tölfræðilegan samanburð.

Alls 309 sjúklíngum var slembiraðað í hlutfallinu 1:1:1 þannig að þeir fengu samsetninguna everolimus (10 mg á sólarhring) + exemestan (25 mg á sólarhring) (n=104), everolimus eitt sér (10 mg á sólarhring) (n=103) eða capecitabin (1250 mg/m² skammt tvisvar á sólarhring í 2 vikur og síðan hvíld í eina viku, 3 vikna meðferðarlota) (n=102). Við lok rannsóknarinnar (data cut-off) var miðgildi meðferðarlengdar 27,5 vikur (á bilinu 2,0-165,7) í hópnum sem fékk everolimus + exemestan, 20 vikur (1,3-145,0) í hópnum sem fékk everolimus og 26,7 vikur (1,4-177,1) í hópnum sem fékk capecitabin.

Niðurstöður lokagreiningarinnar á lifun án sjúkdómsframgangs þar sem skoðuð voru 154 tilvik lifunar án sjúkdómsframgangs byggt á staðbundnu mati rannsakanda sýndu áætlað áhættuhlutfall sem var 0,74 (90% öryggisbil: 0,57; 0,97) hópnum sem fékk everolimus + exemestan í vil fram yfir hópinn sem fékk everolimus. Miðgildi lifunar án sjúkdómsframgangs var 8,4 mánuðir (90% öryggisbil: 6,6; 9,7) og 6,8 mánuðir (90% öryggisbil: 5,5; 7,2), tilgreint í sömu röð.

Mynd 2 BOLERO-6 Kaplan-Meier ferlar fyrir lifun án sjúkdómsframgangs (myndgreining samkvæmt mati rannsakanda)



Áætlað áhættuhlutfall fyrir lykil-aukaendapunkturinn lifun án sjúkdómsframgangs var 1,26 (90% öryggisbil: 0,96; 1,66) capecitabini í vil fram yfir hópinn sem fékk samhliðameðferð með everolimus + exemestan samkvæmt samtals 148 tilvikum lifunar án sjúkdómsframgangs sem skoðuð voru.

Ekki var samræmi milli niðurstaðna fyrir aukaendapunkturinn heildarlifun og aðalendapunkturinn lifun án sjúkdómsframgangs, en tilhneiging kom fram sem var meðferð með everolimus einu sér í hag. Áætlaða áhættuhlutfallið var 1,27 (90% öryggisbil: 0,95; 1,70) fyrir samanburð á heildarlifun milli hópsins sem fékk everolimus eitt sér og hópsins sem fékk everolimus + exemestan. Áætlaða áhættuhlutfallið fyrir samanburð á heildarlifun milli hópsins sem fékk samhliðameðferð með everolimus + exemestan og hópsins sem fékk capecitabin var 1,33 (90% öryggisbil: 0,99; 1,79).

Langt gengið taugainnkirtlaæxli með uppruna í brisi (pNET)

Í RADIANT-3 (rannsókn CRAD001C2324), fjölsetra, slembaðri, tvíblindri III. stigs rannsókn þar sem Afinitor ásamt bestu stuðningsmeðferð var borið saman við lyfleysu ásamt bestu stuðningsmeðferð hjá sjúklingum með langt gengið pNET, kom fram tölfræðilega marktækur klíniskur ávinningur af Afinitor borið saman við lyfleysu þar sem miðgildi lifunar án sjúkdómsframgangs lengdist 2,4-falt (11,04 mánuðir á móti 4,6 mánuðum), (HR 0,35; 95% CI: 0,27; 0,45; $p < 0,0001$) (sjá töflu 5 og mynd 3).

Í RADIANT-3 rannsókninni tóku þátt sjúklingar með mjög og í meðallagi mikið sérhæft, langt gengið pNET með versnandi sjúkdóm á síðustu 12 mánuðum fyrir meðferð. Meðferð með somatostatin hliðstæðum var leyfð sem hluti af bestu stuðningsmeðferð.

Aðalendapunktur rannsóknarinnar var lifun án sjúkdómsframgangs, metið með RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Ef versnun var staðfest með myndgreiningu mátti rannsóknaraðili afblinda auðkenni sjúklings. Þeir sem höfðu fengið lyfleysu gátu þá fengið opna meðferð með Afinitor.

Aukaendapunktur voru öryggi, hlutlægt svörunarhlutfall (objective response rate), svörunarlengd og heildarlifun.

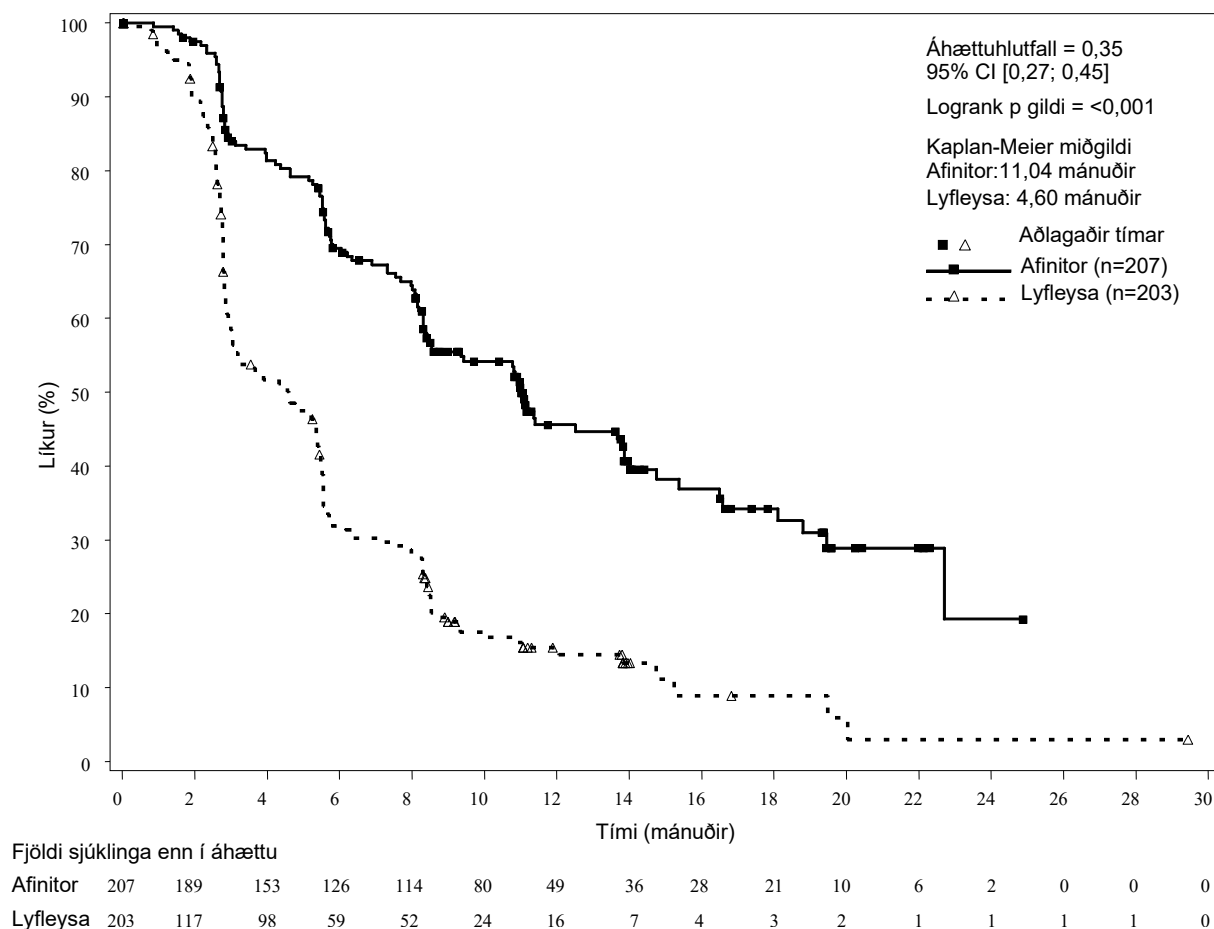
Alls var 410 sjúklingum slembiraðað 1:1, þannig að þeir fengu annaðhvort Afinitor 10 mg/sólarhring (n=207) eða lyfleysu (n=203). Gott jafnvægi var á milli lýðfræðilegra þátta (miðgildi aldurs var 58 ára, 55% karlmenn, 78,5% af hvítum kynstofni). Fimmtíu og átta prósent sjúklinganna í báðum meðferðarörmum fengu áður almenna meðferð (systemic therapy). Miðgildi lengdar blindrar rannsóknarmeðferðar var 37,8 vikur (á bilinu 1,1-129,9 vikur) hjá sjúklingum sem fengu everolimus og 16,1 vika (á bilinu 0,4-147,0 vikur) hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

Eftir að sjúkdómurinn hafði versnað eða eftir að rannsóknin var afblinduð var 172 af þeim 203 sjúklingum (84,7%) sem upphaflega var slembiraðað í hópinn sem fékk lyfleysu víxlað yfir á opna meðferð með Afinitor. Miðgildi lengdar opinna meðferðar var 47,7 vikur hjá öllum sjúklingum, 67,1 vikur hjá þeim 53 sjúklingum sem var slembiraðað á meðferð með everolimus og skiptu yfir á opna meðferð með everolimus og 44,1 vikur hjá þeim 172 sjúklingum sem var slembiraðað á lyfleysu og skiptu yfir á opna meðferð með everolimus.

Tafla 5 RADIANT-3 – Niðurstöður varðandi virkni

Þýði	Afinitor n=207	Lyfleysa n=203	Áhættuhlutfall (95% CI)	p-gildi
Miðgildi lifunar án sjúkdóms-framgangs (mánuðir) (95% CI)				
Myndgreining, samkvæmt mati rannsakanda	11,04 (8,41; 13,86)	4,60 (3,06; 5,39)	0,35 (0,27; 0,45)	<0,0001
Myndgreining, samkvæmt mati óháðs aðila	13,67 (11,17; 18,79)	5,68 (5,39; 8,31)	0,38 (0,28; 0,51)	<0,0001
Miðgildi heildarlifunar (mánuðir) (95% CI)				
Miðgildi heildarlifunar	44,02 (35,61; 51,75)	37,68 (29,14; 45,77)	0,94 (0,73; 1,20)	0,300

Mynd 3 RADIANT-3 – Kaplan-Meier ferlar fyrir lifun án sjúkdómsframgangs (myndgreining, samkvæmt mati rannsakanda)



Langt gengin taugainnkirtlaæxli með uppruna í meltingarfærum eða lungum

RADIANT-4 (rannsókn CRAD001T2302) var slembuð, tvíblind, fjölsetra III stigs rannsókn þar sem gerður var samanburður á Afinitor ásamt stuðningsmeðferð og lyfleysu ásamt stuðningsmeðferð hjá sjúklingum með langt gengin, mjög sérhæfð (differentiated) (af stigi 1 eða stigi 2) óvirk taugainnkirtlaæxli með uppruna í meltingarfærum eða lungum án sögu um og án virkra einkenna sem tengjast heilkenni silfurfrumuæxlis.

Aðalendapunktur rannsóknarinnar var lifun án sjúkdómsframgangs, metin með RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours), samkvæmt myndgreiningu óháðs aðila. Greining á lifun án sjúkdómsframgangs, sem gerð var til stuðnings, grundvallaðist á staðbundinni endurskoðun rannsakanda. Aukaendapunktur voru m.a. heildarlifun, heildarsvörunarhlutfall, tíðni sjúkdómsstjórnunar, öryggi, breyting á lífsgæðum (FACT-G) og tími að sjúkdómsversnun samkvæmt WHO PS (World Health Organisation performance status).

Samtals 302 sjúklingum var slembiraðað í hlutfallinu 2:1 og fengu annaðhvort everolimus (10 mg á sólarhring) (n=205) eða lyfleysu (n=97). Jafnvægi var á milli lýðfræðilegra þátta og sjúkdómseinkenna (miðgildi aldurs var 63 ár [á bilinu 22 til 86], 76% voru af hvítum kynstofni, saga um fyrri notkun somatostatin hliðstæðna). Miðgildi tímalengdar blindaðrar meðferðar var 40,4 vikur hjá sjúklingum sem fengu Afinitor og 19,6 vikur hjá þeim sem fengu lyfleysu. Eftir grundvallargreiningu á lifun án sjúkdómsframgangs skiptu 6 sjúklingar úr lyfleysuhópnum yfir á opna meðferð með everolimus.

Niðurstöður varðandi verkun fyrir aðalendapunktinn lifun án sjúkdómsframgangs (myndgreining, samkvæmt mati óháðs aðila) voru fengnar úr lokagreiningu á lifun án sjúkdómsframgangs (sjá töflu 6

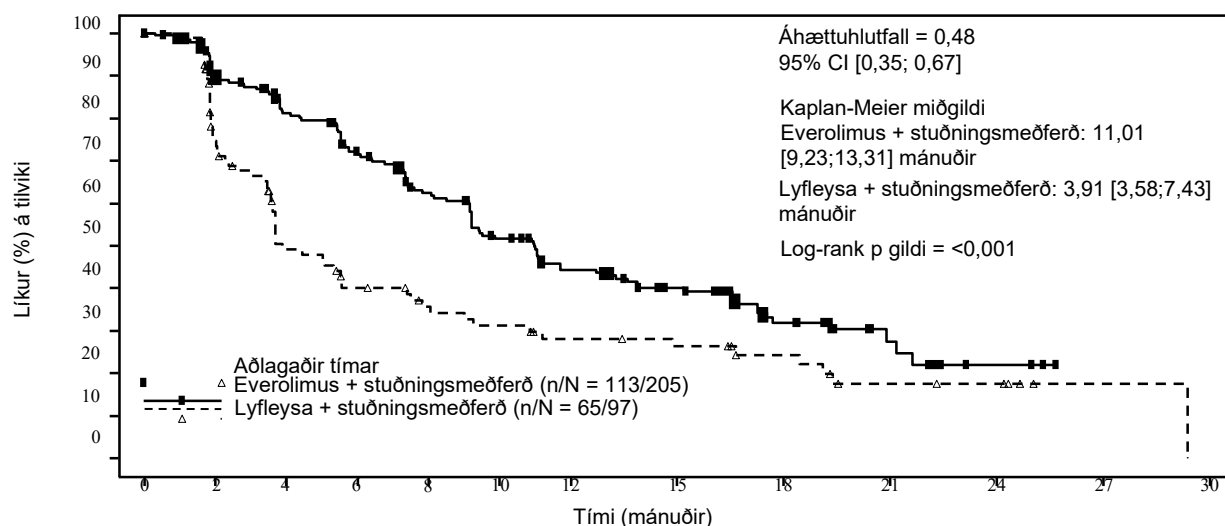
og mynd 4). Niðurstöðurnar varðandi verkun fyrir lifun án sjúkdómsframgangs (myndgreining samkvæmt mati rannsakanda) voru fengnar úr lokagreiningu á heildarlifun (sjá töflu 6).

Tafla 6 RADIANT-4 – Niðurstöður lifunar án sjúkdómsframgangs

Þýði	Afinitor n=205	Lyfleysa n=97	Áhættuhlutfall (95% CI)	p-gildi ^a
Miðgildi lifunar án sjúkdómsframgangs (mánuðir) (95% CI)				
Myndgreining, samkvæmt mati óháðs aðila	11,01 (9,2; 13,3)	3,91 (3,6; 7,4)	0,48 (0,35; 0,67)	<0,001
Myndgreining, samkvæmt mati rannsakanda	14,39 (11,24; 17,97)	5,45 (3,71; 7,39)	0,40 (0,29; 0,55)	<0,001

^a Einhliða p-gildi úr lagskiptu log-rank prófi

Mynd 4 RADIANT-4 – Kaplan-Meier ferlar fyrir lifun án sjúkdómsframgangs (myndgreining, samkvæmt mati óháðs aðila)

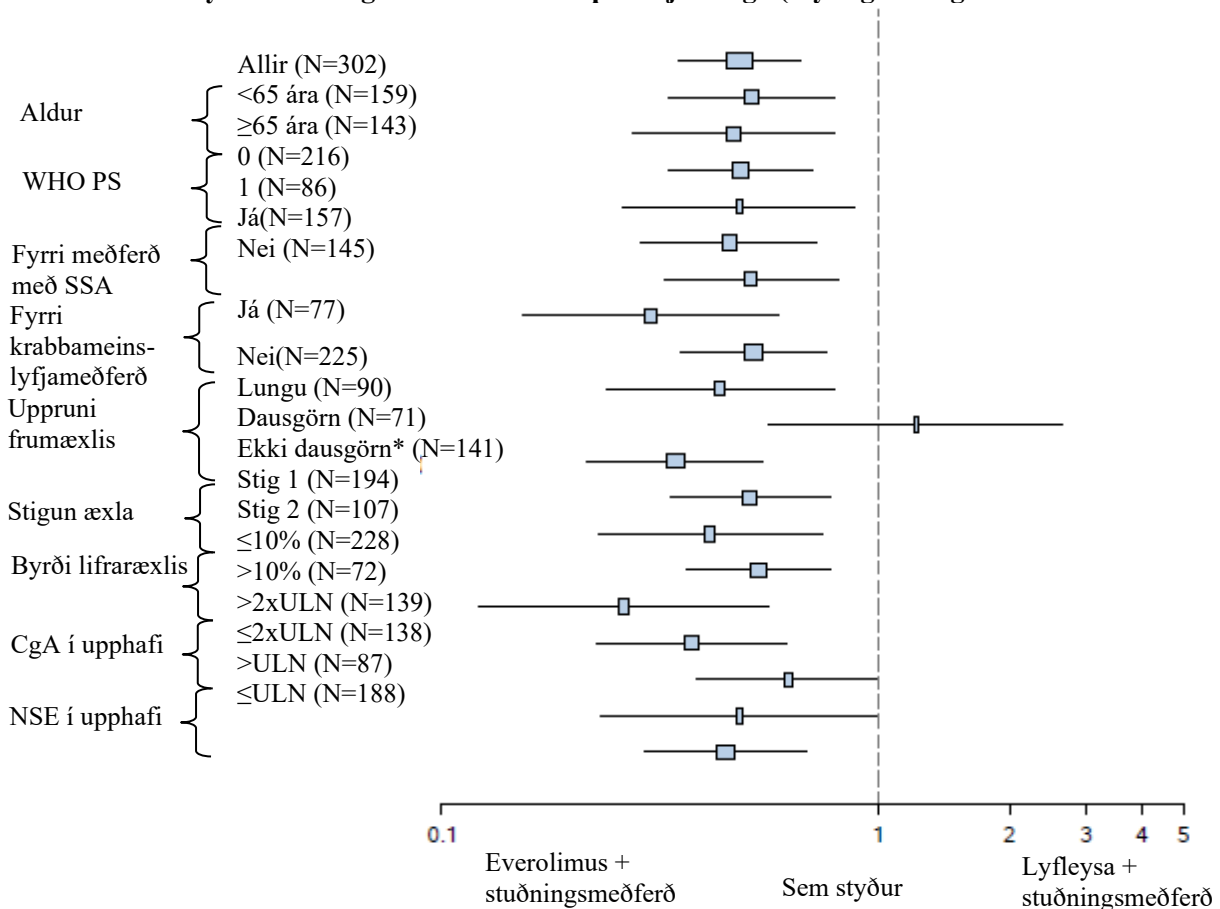


Fjöldi sjúklinga enn í áhættu

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

Í stuðningsgreiningum hafa komið fram jákvæð meðferðaráhrif hjá öllum undirhópum nema undirhóp sjúklinga þar sem frumæxli var í dausgörn (í dausgörn: HR=1,22 [95% CI: 0,56 til 2,65]; ekki í dausgörn: HR=0,34 [95% CI: 0,22 til 0,54]; í lungum: HR=0,43 [95% CI: 0,24 til 0,79]) (sjá mynd 5).

Mynd 5 RADIANT-4 – Niðurstöður lifunar án sjúkdómsframgangs eftir fyrirframskilgreindum undirhópum sjúklinga (myndgreining eftir mat óháðs aðila)



*Ekki dausgörn: magi, ristill, endaparmur, botnlangi, botnristill, skeifugörn, ásgörn, krabbamein af óþekktum uppruna og uppruna annars staðar í meltingarvegi

ULN: Efri mörk eðlilegra gilda

CgA: Chromogranin A

NSE: Neuron specific enolase

Áhættuhlutfall (95% CI) úr lagskiptu Cox líkani.

SSA: Somatostatinhliðstæður

Lokagreiningin á heildarlifun sýndi ekki tölfræðilega marktækan mun milli þeirra sjúklinga sem fengu Afinitor og þeirra sem fengu lyfleysu á blindaða meðferðartímabili rannsóknarinnar (HR=0,90 [95% CI: 0,66 til 1,22]).

Enginn munur var á tíma fram að endanlegri sjúkdómsversnun samkvæmt WHO PS (HR=1,02; [95% CI: 0,65; 1,61]) og tíma fram að endanlegri versnun á lífsgæðum (heildarskor FACT-G HR=0,74; [95% CI: 0,50; 1,10]) hjá meðferðarhópnum tveimur.

Langt gengið nýrnafrumukrabbamein

RECORD-1 (rannsókn CRAD001C2240), tvíblind fjölþjóða, fjölsetra, slembuð III stigs rannsókn þar sem everolimus, 10 mg/sólarhring og lyfleysa ásamt stuðningsmeðferð voru borin saman, hjá sjúklingum með nýrnafrumukrabbamein með meinvörpum, þar sem sjúkdómurinn hafði versnað við eða eftir meðferð með VEGFR-TKI (vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor) (sunitinibi, sorafenibi, eða bæði sunitinibi og sorafenibi). Fyrri meðferð með bevacizumabi og interferon-α var einnig leyfð. Sjúklingum var skipt í áhættuhópa eftir MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) forspárkvarða (hagstæðan, í meðallagi hagstæðan og óhagstæðan) og eftir fyrri krabbameinsmeðferð (1 eða 2 fyrri meðferðir með VEGFR-TKI).

Lifun án sjúkdómsframgangs, skráð samkvæmt RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) og metin með blindaðri, óháðri miðlægi endurskoðun, var fyrsti endapunkturinn. Aukaendapunktur tóku til öryggis, hlutlægi svörun æxlis, heildarlifunar, einkennum sem tengdust sjúkdómnum og lífsgæða. Eftir að framgangurinn hafði verið skráður með myndgreiningu, gat rannsakandinn veitt sjúklingunum upplýsingar um rannsóknina. Þeir sjúklingar sem höfðu fengið lyfleysu samkvæmt slembiröðun gátu fengið everolimus 10 mg/sólarhring og fengið upplýsingar um það. IDMC nefndin (the Independent Data Monitoring Committee) lagði til að rannsókninni yrði hætt þegar kom að síðari áfangagreiningu þar sem fyrsta endapunkti hafði verið náð.

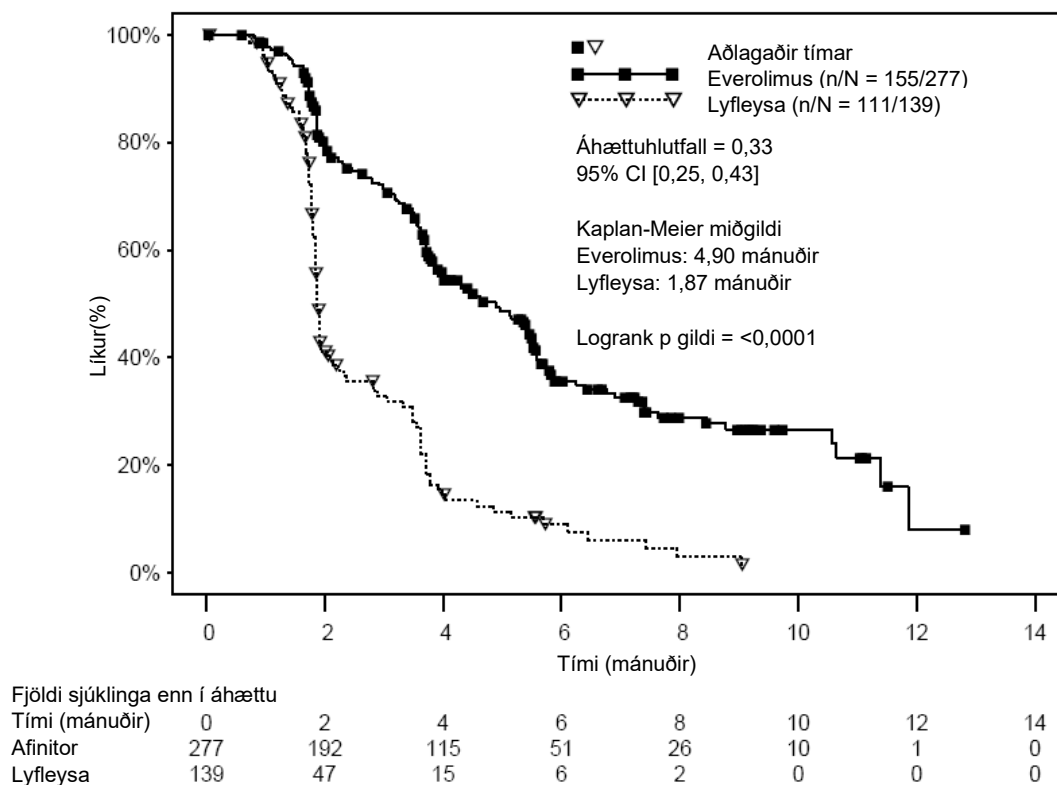
Í heild var 416 sjúklingum slembiraðað í hópa, 2:1, sem fengu Afinitor (n=277) eða lyfleysu (n=139). Lýðfræðilega var jafnvægi í skiptingu í hópa (samantekið miðgildi aldurs [61 ár; á bilinu 27-85], 78% karlmenn, 88% af hvíta kynstofninum, fjöldi fyrri VEGFR-TKI meðferða [1-74%, 2-26%]). Miðgildi lengdar blindaðrar rannsóknarmeðferðar var 141 dagar (á bilinu 19-451 dagar) hjá sjúklingum sem fengu everolimus og 60 dagar (á bilinu 21-295 dagar) hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

Afinitor reyndist hafa yfirburði yfir lyfleysu hvað varðar fyrsta endapunkt lifunar án sjúkdómsframgangs, með tölfræðilega marktækri 67% minnkun á hættu á versnun eða dauða (sjá töflu 7 og mynd 6).

Tafla 7 RECORD-1 - Lifun án sjúkdómsframgangs

Hópur	n	Afinitor n=277	Lyfleysa n=139	Áhættuhlutfall (95%CI)	p-gildi
Miðgildi lifunar án sjúkdómsframgangs (mánuðir) (95% CI)					
Grundvallargreining					
Allir (blinduð óháð miðlæg endurskoðun)	416	4,9 (4,0-5,5)	1,9 (1,8-1,9)	0,33 (0,25-0,43)	<0,0001 ^a
Viðbótar/næmisgreining					
Allir (staðbundin endurskoðun gerð af rannsakanda)	416	5,5 (4,6-5,8)	1,9 (1,8-2,2)	0,32 (0,25-0,41)	<0,0001 ^a
MSKCC horfur (blinduð, óháð miðlæg endurskoðun)					
Hagstæðar	120	5,8 (4,0-7,4)	1,9 (1,9-2,8)	0,31 (0,19-0,50)	<0,0001
Í meðallagi hagstæðar	235	4,5 (3,8-5,5)	1,8 (1,8-1,9)	0,32 (0,22-0,44)	<0,0001
Óhagstæðar	61	3,6 (1,9-4,6)	1,8 (1,8-3,6)	0,44 (0,22-0,85)	0,007
^a Lagskipt log-rank test					

Mynd 6 **RECORD-1 – Kaplan-Meier línurit fyrir lifun án sjúkdómsframgangs (óháð miðlæg endurskoðun)**



Hlutfall lifunar án sjúkdómsframgangs eftir sex mánuði var 36% fyrir meðferð með Afinitor samanborið við 9% fyrir lyfleysu.

Staðfest hlutlæg æxlissvörun kom fram hjá 5 sjúklingum (2%) eftir að þeir fengu Afinitor, en kom ekki fram hjá neinum þeirra sjúklinga sem fengu lyfleysu. Forskotið á lifun án sjúkdómsframgangs endurspeglar því fyrst og fremst þá sjúklinga sem höfðu sjúkdóm í jafnvægi (samsvarar 67% af hópnum sem fékk meðferð með Afinitor).

Enginn tölfraðilega marktækur meðferðartengdur munur kom fram á heildarlifun, (áhættuhlutfall 0,87, öryggisbil: 0,65-1,17; $p=0,177$). Víxlun yfir í opna meðferð með Afinitor í kjölfar versnunar sjúkdómsins hjá sjúklingum sem fengið höfðu lyfleysu kom í veg fyrir að hægt væri að greina meðferðartengdan mun á heildarlifun.

Aðrar rannsóknir

Munnbólga er algengasta aukaverkunin sem tilkynnt hefur verið fyrir sjúklinga á meðferð með Afinitor (sjá kafla 4.4 og 4.8). Í rannsókn með stökum armi, eftir markaðssetningu, hjá konum eftir tíðahvörf með langt gengið brjóstakrabbamein (N=92), var staðbundin meðferð með dexamethasoni 0,5 mg/5 ml mixtúru án alkóhóls, gefin sjúklingum sem munnskol (4 sinnum á dag fyrstu 8 vikur meðferðar) við upphaf meðferðar með Afinitor (10 mg/sólarhring) ásamt exemestani (25 mg/sólarhring) til að minnka tíðni og alvarleika munnbólgu. Tíðni munnbólgu af ≥ 2 stigi eftir 8 vikur var 2,4% (n=2/85 sjúklingum sem hægt var að meta) sem er lægri en greint hefur verið frá áður. Tíðni munnbólgu af 1. stigi var 18,8% (n=16/85) og engin tilvik munnbólgu af 3. eða 4. stigi voru tilkynnt. Heildaröryggisupplýsingar í þessari rannsókn voru í samræmi við það sem staðfest er fyrir everolimus í krabbameinsmeðferð og meðferð við hnjóskahersli (TSC) að undantekinni tíðni hvítveppasýkingar í munni sem var örlítið aukin og var tilkynnt um hjá 2,2% (n=2/92) sjúklinga.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Afinitor hjá öllum undirhópum barna við taugainnkirtlaæxlum með uppruna í brisi, taugainnkirtlaæxlum í brjóstholi og nýrnafrumukrabbameini (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Hjá sjúklingum með langt genginn æxlisvöxt, er miðgildi tíma að hámarksþéttni ($C_{\max}$) everolimus 1 klst., eftir daglega gjöf 5 mg og 10 mg af everolimus á fastandi maga eða með léttum fitusnauðum mat. Hámarksþéttni er skammtaháð milli 5 og 10 mg. Everolimus er hvarfefni og í meðallagi öflugur hemill á PgP.

Áhrif matar

Hjá heilbrigðum einstaklingum drógu fituríkar máltíðir úr almennri útsetningu fyrir 10 mg af everolimus (samkvæmt mælingum á AUC) um 22% og úr hámarksþéttni $C_{\max}$ um 54%. Fitusnauðar máltíðir lækkuðu AUC gildi um 32% og $C_{\max}$ um 42%. Matur hafði hins vegar engin greinileg áhrif á sambandið milli þéttni og tíma, eftir frásög.

Dreifing

Blóð/plasma hlutfall everolimus, sem er þéttniháð á bilinu 5 til 5.000 ng/ml, er 17% til 73%. Um það bil 20% af þéttni everolimus í heilblóði takmarkast við plasma hjá krabbameinssjúklingum sem fá 10 mg af everolimus á sólarhring. Próteinbinding í plasma er um það bil 74% bæði hjá heilbrigðum einstaklingum og hjá sjúklingum með í meðallagi skerta lifrarstarfsemi. Hjá sjúklingum með langt genginn æxlisvöxt, var miðlægt dreifingarrúmmál (V_d) 191 l og hliðlægt dreifingarrúmmál (V_d) 517 l.

Umbrot

Everolimus er hvarfefni fyrir CYP3A4 og PgP. Eftir inntöku er everolimus aðalefnið í blóði. Sex meginumbrotsefni everolimus hafa greinst í blóði hjá mönnum, þ. á m. þrjú mónóhýdroxýleruð umbrotsefni, tvö efni þar sem hringurinn hefur opnast með vatnsrofi og fosfatidýlkólíntengt everolimus. Þessi umbrotsefni greindust einnig hjá dýrum í rannsóknum á eiturverkunum og sýndu um það bil 100 falt minni virkni en everolimus. Því er everolimus talið standa fyrir meirihluta lyfjafræðilegrar heildarvirkni.

Brotthvarf

Meðal úthreinsun eftir inntöku (CL/F) everolimus eftir 10 mg daglegan skammt, hjá sjúklingum með langt genginn æxlisvöxt, var að meðaltali 24,5 l/klst. Helmingunartími brotthvarfs everolimus var að meðaltali um það bil 30 klukkustundir.

Engar sértækar rannsóknir á útskilnaði hafa verið gerðar hjá krabbameinssjúklingum, hins vegar eru fyrirbyggjandi upplýsingar úr rannsóknum hjá sjúklingum sem gengist hafa undir líffæraígræðslu. Eftir gjöf staks skammts af geislamerktu everolimus samhliða ciclosporini, komu 80% af geislavirkninni fram í saur, en 5% í þvagi. Upprunalega lyfið greindist hvorki í þvagi né saur.

Lyfjahvörf við jafnvægi

Eftir að sjúklingar með langt genginn æxlisvöxt fengu everolimus, var $AUC_{0-\tau}$ við jafnvægi skammtaháð þegar daglegur skammtur var á bilinu 5 til 10 mg. Jafnvægi náðist innan 2 vikna. Hámarksþéttni ($C_{\max}$) er skammtaháð á bilinu 5-10 mg. $t_{\max}$ á sér stað 1 til 2 klst. eftir gjöf skammtsins. Marktæk fylgni var á milli $AUC_{0-\tau}$ og lægstu þéttni fyrir skammtagjöf við jafnvægi.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert lifrarstarfsemi

Lagt var mat á öryggi, þolanleika og lyfjahvörf everolimus í tveimur rannsóknum á stökum skammti af Afinitor töflum til inntöku hjá 8 og 34 einstaklingum með skerta lifrarstarfsemi samanborið við einstaklinga með eðlilega lifrarstarfsemi.

Í fyrri rannsókninni var meðaltal AUC fyrir everolimus hjá 8 einstaklingum með í meðallagi mikið skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh B) tvöfalt hærra en hjá 8 einstaklingum með eðlilega lifrarstarfsemi.

Í seinni rannsókninni hjá 34 einstaklingum með mismikla skerðingu á lifrarstarfsemi, samanborið við eðlilega einstaklinga, var 1,6 föld aukning á útsetningu (þ.e. AUC_{0-inf}) hjá einstaklingum með vægt (Child-Pugh A) skerta lifrarstarfsemi, 3,3 föld aukning hjá einstaklingum með í meðallagi mikið (Child-Pugh B) skerta lifrarstarfsemi og 3,6 föld aukning hjá einstaklingum með verulega (Child-Pugh C) skerta lifrarstarfsemi.

Eftirlíkingar af lyfjahvörfum eftir endurtekna skammta styðja skammtaráðleggingar, sem byggjast á Child-Pugh gildi, hjá einstaklingum með skerta lifrarstarfsemi.

Á grundvelli niðurstaðna rannsókna tveggja er ráðlagt að aðlaga skammta hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Skert nýrnastarfsemi

Í greiningu á lyfjahvörfum hjá hópi 170 sjúklinga með langt genginn æxlisvöxt, greindust engin marktæk áhrif kreatínínúthreinsunar (25-178 ml/mín.) á CL/F fyrir everolimus. Skert nýrnastarfsemi eftir líffæraígræðslu (kreatínínúthreinsun á bilinu 11-107 ml/mín.) hafði ekki áhrif á lyfjahvörf everolimus hjá sjúklingum sem höfðu gengist undir líffæraígræðslu.

Aldraðir sjúklingar

Í mati á lyfjahvörfum hjá hópi krabbameinssjúklinga greindust engin marktæk áhrif aldurs (27-85 ára) á úthreinsun everolimus eftir inntöku.

Kynþáttur

Úthreinsun eftir inntöku (oral clearance (CL/F)) er svipuð hjá japönskum krabbameinssjúklingum og krabbameinssjúklingum af hvíta kynstofninum, með svipaða lifrarstarfsemi. Samkvæmt greiningu á lyfjahvörfum hópa er CL/F að meðaltali 20% meiri hjá svörtum sjúklingum sem gengist hafa undir líffæraígræðslu.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Lagt var mat á öryggi everolimus í forklínískum rannsóknum á músum, rottum, smásvinum, öpum og kaninum. Helstu marklíffærin voru kynfæri karlkyns og kvenkyns dýra (hrörnun í eistnapíplum, minnkað sæðisinnihald í eistnalypum og hrörnun legs) hjá mörgum tegundum; lungu (fjölgun átfrumna í lungnablöðrum) hjá rottum og músum; bris (losun smákorna (degranulation) hjá öpum og blöðrumyndun (vacuolation) í umfrymi útkirtilfrumna hjá smásvinum og hrörnun eyjafrumna hjá öpum) og augu (lenticular anterior suture line opacities) hjá rottum eingöngu. Minniháttar breytingar sást í nýrum hjá rottum (aukning á aldurstengdu lipofuscini í pípluþekju, aukning á blöðrunýrum (hydronephrosis)) og músum (versnun undirliggjandi skemmda). Ekkert kom fram sem benti til eiturverkana á nýru hjá öpum eða smásvinum.

Everolimus virtist sjálfkrafa valda versnun á undirliggjandi sjúkdómum (langvinnri hjartavöðvabólgu hjá rottum, coxsackie veirusýkingu í plasma og hjarta hjá öpum, hnýslasótt (coccidian infestation) í meltingarvegi smásvína, áhrifum á húð hjá músum og öpum). Þessar niðurstöður sást yfirleitt við almenna (systemic) þéttni sem var innan ráðlagðrar þéttni eða yfir henni, nema hjá rottum þar sem þær sást við þéttni undir ráðlagðri þéttni vegna mikillar dreifingar í vefi.

Í rannsóknum á frjósemi hjá karlkyns rottum, varð formgerð eistna fyrir áhrifum af 0,5 mg/kg og stærri skömmtum, minnkun varð á hreyfigetu sáðfrumna, sáðfrumum fækkaði og testósteróngildi í plasmu voru lækkuð við 5 mg/kg, sem dró úr frjósemi hjá karlkyns rottum. Niðurstöður bentu til þess að um afturkræfar breytingar gæti verið að ræða.

Í dýrarannsókn á æxlun komu ekki fram áhrif á frjósemi hjá kvendýrum. Hins vegar ollu $\geq 0,1$ mg/kg skammtar af everolimus til inntöku hjá kvenkyns rottum (um það bil 4% af $AUC_{0-24\text{klst.}}$ hjá sjúklingum sem fengu 10 mg skammt á sólarhring) auknu fangláti fyrir hreiðrun.

Everolimus fór yfir fylgi og hafði eiturverkanir á fóstur. Hjá rottum hafði everolimus eiturverkanir á fósturvísu/fóstur við almenna útsetningu sem var minni en af meðferðarskömmtum. Þetta lýsti sér með fósturlátum og minnkuðum fósturþunga. Tíðni frávíka og vanskapana á beinagrind (t.d. skarð í bringubeini) var aukin við 0,3 til 0,9 mg/kg. Hjá kaninum komu eiturverkanir á fósturvísu fram með aukningu á síðbúinni fósturvisnun (resorption).

Rannsóknir á eiturverkunum á erfðaeftni sem tóku til mikilvægra endapunkta varðandi eiturverkanir á erfðaeftni sýndu ekkert sem benti til sundrunaráhrifa eða stökkbreytingaáhrifa. Gjöf everolimus í allt að 2 ár benti ekki til neinna krabbameinsvaldandi áhrifa hjá músum og rottum af allt að stærstu skömmtum, sem samsvarar 3,9 faldri og 0,2 faldri áætlaðri klínískri útsetningu hjá hvorri dýrategund fyrir sig.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Bútýlhýdroxýtólúen
Magnesíumsterat
Laktósaeinhýdrat
Hýprómellósi
Krospóvidón af tegund A
Vatnsfrír laktósi

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

Al/pólýamíð/ál/PVC þynna sem inniheldur 10 töflur.

Afinitor 2,5 mg töflur

Pakkningar innihalda 30 eða 90 töflur.

Afinitor 5 mg töflur

Pakkningar innihalda 10, 30 eða 90 töflur.

Afinitor 10 mg töflur

Pakkningar innihalda 10, 30 eða 90 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Afinitor 2,5 mg töflur

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

Afinitor 5 mg töflur

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

Afinitor 10 mg töflur

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 3. ágúst 2009
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 2. apríl 2019

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Þýskaland

Novartis Pharmaceuticals S.R.L.
Str. Livezeni nr. 7A
540472 Targu Mures
Rúmenía

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Afinitor 2,5 mg töflur
everolimus

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 2,5 mg af everolimus.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 töflur
90 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Afinitor 2,5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNUPAKKNING

1. HEITI LYFS

Afinitor 2,5 mg töflur
everolimus

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Afinitor 5 mg töflur
everolimus

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 5 mg af everolimus.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

10 töflur
30 töflur
90 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Afinitor 5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNUPAKKNING

1. HEITI LYFS

Afinitor 5 mg töflur
everolimus

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Afinitor 10 mg töflur
everolimus

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 10 mg af everolimus.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

10 töflur
30 töflur
90 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Afinitor 10 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNUPAKKNING

1. HEITI LYFS

Afinitor 10 mg töflur
everolimus

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Afinitor 2,5 mg töflur
Afinitor 5 mg töflur
Afinitor 10 mg töflur
everolimus

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Afinitor og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Afinitor
3. Hvernig nota á Afinitor
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Afinitor
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Afinitor og við hverju það er notað

Afinitor er krabbameinslyf og er virkt innihald þess efnið everolimus. Everolimus dregur úr blóðflæði til æxlis og hægir þannig á vexti og dreifingu krabbameinsfrumna.

Afinitor er notað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum við:

- langt gengnu hormónaviðtaka-jákvæðu brjóstakrabbameini hjá konum eftir tíðahvörf, þegar önnur meðferð (svokallaðir „aromatasa-hemlar sem ekki eru sterar“) heldur ekki lengur sjúkdómnum í skefjum. Það er gefið ásamt lyfi sem kallast exemestan, sem er aromatasa-hemill af flokki stera og er notað sem hormónameðferð við krabbameini.
- langt gengnum æxlum sem kallast taugainnkirtlaæxli og eru upprunnin í maga, þörmum, lungum eða brisi. Það er notað ef æxlin eru óskurðtæk og offramleiða ekki ákveðin hormón eða önnur tengd náttúruleg efni.
- langt gengnu nýrnakrabbameini (langt gengnu nýrnafrumukrabbameini) þegar önnur meðferð (svokölluð „VEGF-miðuð meðferð“) hefur ekki borið árangur gegn sjúkdómnum.

2. Áður en byrjað er að nota Afinitor

Afinitor er aðeins ávísað af læknum sem hafa reynslu af meðferð krabbameins. Fylgdu öllum fyrirmælum læknisins vandlega. Þau gætu verið frábrugðin þeim almennu upplýsingum sem eru í þessum fylgiseðli. Ef þú hefur einhverjar spurningar um Afinitor eða hvers vegna því hefur verið ávísað fyrir þig, skaltu leita upplýsinga hjá læknum.

Ekki má nota Afinitor

- **ef um er að ræða ofnæmi** fyrir everolimus, skyldum lyfjum svo sem sirolimus eða temsirolimus, eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Ef þú telur að þú gætir haft ofnæmi skaltu ráðfæra þig við lækinn.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Afinitor er notað:

- ef þú ert með lifrarsjúkdóm eða hefur einhvern tíma fengið einhvern sjúkdóm sem gæti hafa haft áhrif á lifrina. Ef svo er gæti lækinn þurft að ávísar annarri skammtastærð af Afinitor.
- ef þú ert með sykursýki (of mikinn sykur í blóðinu). Afinitor getur aukið magn sykurs í blóði og valdið því að sykursýki versni. Þetta getur leitt til þess að nota þurfi insúlín og/eða sykursýkilyf til inntöku. Segðu læknum frá því ef þú finnur fyrir miklum þorsta eða tíðari þvaglátum.
- ef þú þarft að fá bóluefni á meðan þú ert á meðferð með Afinitor.
- ef þú ert með hátt kólesteról í blóði. Afinitor getur aukið kólesteról og/eða aðrar blóðfitur.
- ef þú hefur nýlega gengist undir stóra skurðaðgerð eða ef þú ert með sár eftir skurðaðgerð sem ekki eru gróin. Afinitor getur aukið hættu á vandamálum við græðingu sára.
- ef þú ert með sýkingu. Það getur verið nauðsynlegt að meðhöndla sýkinguna áður en meðferð með Afinitor hefst.
- ef þú hefur verið með lifrabólgu B, því hún getur tekið sig upp aftur meðan á meðferð með Afinitor stendur (sjá kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“).
- ef þú hefur fengið eða ráðgert er að þú fáið geislameðferð á næstunni.

Afinitor getur einnig:

- veikt ónæmiskerfið. Þú getur því verið í hættu á að fá sýkingu meðan á meðferð með Afinitor stendur. Ef þú færð hita eða önnur einkenni sýkingar skaltu ráðfæra þig við lækinn. Sumar sýkingar geta verið alvarlegar og geta verið banvænar.
- haft áhrif á nýrnastarfsemina. Því mun lækinn fylgjast með nýrnastarfseminni meðan þú ert á meðferð með Afinitor.
- valdið mæði, hósta og hita.
- valdið því að sár eða sárin myndist í munni. Lækinn getur þurft að gera hlé á meðferðinni með Afinitor eða stöðva hana. Þú getur þurft meðferð með munnskoli, hlaupi eða öðrum efnum. Sum munnsköl og hlaup geta valdið því að sár versni svo ekki reyna neitt án þess að ráðfæra þig fyrst við lækinn. Lækinn getur hafið meðferðina með Afinitor að nýju með sama skammti eða með lægri skammti.
- valdið fylgikvillum vegna geislameðferðarinnar. Verulegir fylgikvillar geislameðferðar (svo sem mæði, ógleði, niðurgangur, húðútbrot og sárin í munni, tannholdi og hálsi), þar með talið banvæn tilvik, hafa komið fram hjá sumum sjúklingum sem voru á meðferð með everolimus samtímis geislameðferð eða sem tóku everolimus stuttu eftir geislameðferð. Auk þess hefur verið greint frá svokölluðu heilkenni endurkomu fylgikvilla geislunar (sem felur í sér roða í húð eða lungnabólgu á því svæði sem var geislað) hjá sjúklingum sem höfðu áður fengið geislameðferð. Segðu læknum frá því ef ráðgert er að þú fáið geislameðferð í náninni framtíð eða ef þú hefur fengið geislameðferð áður.

Segðu læknum frá því ef þú finnur fyrir þessum einkennum.

Meðan á meðferðinni stendur verða blóðsýni tekin reglulega hjá þér. Það er til þess að athuga fjölda blóðfrumna (hvítu blóðkorna, rauðra blóðkorna og blóðflagna) í líkamanum til þess að sjá hvort Afinitor hafi óæskileg áhrif á þessar frumur. Blóðrannsóknir verða einnig gerðar til þess að fylgjast með nýrnastarfsemi þinni (kreatínínildri), lifrastarfsemi (transamínasagildum), blóðsykri og kólesteróli í blóði. Það er vegna þess að Afinitor gæti einnig haft áhrif á þetta.

Börn og unglingar

Afinitor er ekki ætlað börnum og unglingum (yngri en 18 ára).

Notkun annarra lyfja samhliða Afinitor

Afinitor getur haft áhrif á verkun sumra lyfja. Ef þú tekur önnur lyf samhliða Afinitor gæti lækinn þurft að breyta skammtinum af Afinitor eða hinum lyfjunum.

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Eftirtalin efni geta aukið hættu á aukaverkunum af Afinitor:

- ketoconazol, itraconazol, voriconazol eða fluconazol og önnur sveppalyf sem notuð eru til meðferðar við sveppasýkingum.
- claritromycin, telitromycin eða erytromycin, sýklalyf sem notuð eru til meðferðar við bakteríusýkingum.
- ritonavir og önnur lyf sem notuð eru til meðferðar við HIV-sýkingu/alnæmi.
- verapamil eða diltiazem, notuð við hjartasjúkdómum eða háum blóðþrýstingi.
- dronedaron, lyf sem notað er til að hjálpa til við að hafa stjórn á hjartslættinum.
- ciclosporin, lyf sem notað er til að koma í veg fyrir höfnun líffæris eftir líffæraflutning.
- imatinib, notað til að hamla vexti óeðlilegra fruma.
- ACE hemlar (svo sem ramipril), notaðir við háum blóðþrýstingi eða öðrum hjarta- og æðasjúkdómum.
- nefazodon, notað við þunglyndi.
- kannabídíól (notað meðal annars til meðferðar á flogum).

Eftirtalin efni geta dregið úr virkni Afinitor:

- Rifampicin, notað til meðferðar við berklum.
- Efavirenz eða nevirapin, notuð til meðferðar við HIV-sýkingu/alnæmi.
- Jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*), jurtalyf sem notað er við þunglyndi og öðrum sjúkdómum.
- Dexametason, barksteri sem notaður er til að meðhöndla ýmsa sjúkdóma, þar með talið bólgu- eða ónæmissjúkdóma.
- Fenytoin, carbamazepin eða fenobarbital og önnur flogaveikilyf sem notuð eru til að koma í veg fyrir krampa eða flog.

Forðast skal notkun þessara lyfja meðan á meðferð með Afinitor stendur. Ef þú ert að taka einhver þeirra gæti lækningin skipt um lyf, eða breytt Afinitor skammtinum.

Notkun Afinitor með mat eða drykk

Forðastu að neyta greipaldins og greipaldinsafa á meðan þú ert á meðferð með Afinitor. Það getur aukið magn Afinitor í blóðinu, hugsanlega hættulega mikið.

Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi

Meðganga

Afinitor getur skaðað ófætt barn og er ekki mælt með notkun þess á meðgöngu. Láttu lækinn vita ef þú ert þunguð eða heldur að þú gætir verið þunguð. Læknirinn ræðir við þig um hvort þú eigir að taka þetta lyf á meðgöngunni.

Konur sem gætu orðið þungaðar eiga að nota mjög örugga getnaðarvörn þegar þær eru á meðferð og í allt að 8 vikur eftir að meðferð lýkur. Ef þú telur, þrátt fyrir þetta, að þú gætir verið orðin þunguð, skaltu ráðfæra þig við lækinn **áður** en þú tekur meira af Afinitor.

Brjóstagjöf

Afinitor getur skaðað barn sem er á brjósti. Þú skalt ekki hafa barn á brjósti meðan á meðferð stendur og í 2 vikur eftir síðasta skammtinn af Afinitor. Láttu lækinn vita ef þú ert með barn á brjósti.

Frjósemi hjá konum

Tíðaleysi hefur komið fyrir hjá sumum konum á meðferð með Afinitor.

Afinitor getur haft áhrif á frjósemi hjá konum. Ráðfærðu þig við lækinn ef þú vilt eignast börn.

Frjósemi hjá körlum

Afinitor getur haft áhrif á frjósemi hjá körlum. Ráðfærðu þig við lækinn ef þú vilt geta barn.

Akstur og notkun véla

Ef þú finnur fyrir óvenjulegri þreytu (þreyta er mjög algeng aukaverkun), skaltu fara sérstaklega varlega við akstur og notkun véla.

Afinitor inniheldur laktósa

Afinitor inniheldur laktósa (mjólkursykur). Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækinn áður en lyfið er tekið inn.

3. Hvernig nota á Afinitor

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur er 10 mg, einu sinni á sólarhring. Læknirinn mun segja þér hve margar töflur af Afinitor þú átt að taka.

Ef þú hefur lifrarsjúkdóma gæti læknirinn látið þig byrja með minni skammt af Afinitor (2,5; 5 eða 7,5 mg á sólarhring).

Ef þú færð ákveðnar aukaverkanir meðan þú ert á meðferð með Afinitor (sjá kafla 4) gæti læknirinn minnkað skammtinn eða stöðvað meðferðina, annaðhvort í stuttan tíma eða til frambúðar.

Taktu Afinitor einu sinni á sólarhring, á um það bil sama tíma á hverjum degi, annaðhvort alltaf með eða alltaf án matar.

Gleyptu töfluna (töflurnar) í heilu lagi með glasi af vatni. Ekki tryggja eða mylja töflurnar.

Ef tekinn er stærri skammtur af Afinitor en mælt er fyrir um

- Ef þú hefur tekið of mikið af Afinitor eða ef einhver annar hefur tekið töflurnar þínar fyrir slysi, skaltu leita til læknis eða fara á sjúkrahús án tafar. Bráðameðferð getur verið nauðsynleg.
- Taktu umbúðirnar og þennan fylgiseðil með þér svo að læknirinn viti hvað hefur verið tekið inn.

Ef gleymist að taka Afinitor

Ef þú gleymir skammti skaltu taka næsta skammt eins og venjulega. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp töflu sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Afinitor

Ekki hætta að taka Afinitor nema læknirinn segi þér að gera það.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

HÆTTU töku Afinitor og leitaðu strax læknishjálpar ef þú færð eitthvert eftirtalinna ofnæmisviðbragða:

- öndunar- eða kyngingarerfiðleika
- þrota í andliti, vörum, tungu eða hálsi
- slæman kláða í húð sem fylgir rauð útbrot eða upphleyptar ójöfnur á húð

Alvarlegar aukaverkanir Afinitor eru:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Hækkaður hiti, kuldaþrollur (einkenni sýkingar)
- Hiti, hósti, öndunarerfiðleikar, hvæsandi öndun (einkenni bólgu í lungum, einnig kallað lungnabólga)

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Mikill þorsti, mikil þvaglát, aukin matarlyst ásamt þyngdartapi, þreyta (einkenni sykursýki)
- Blæðing, til dæmis í vegg meltingarvegna
- Verulega minnkaður þvagútskilnaður (einkenni nýrnabilunar)

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Hiti, útbrot, liðverkir og liðbólga, sem og þreyta, minnkuð matarlyst, ógleði, gula (gulnun húðar), verkir hægra megin í efri hluta kviðar, ljósar hægðir, dökkleitt þvag (geta verið einkenni þess að lifrabólga B hafi tekið sig upp aftur)
- Mæði, öndunarerfiðleikar þegar legið er út af, þroti á fótum eða fótleggjum (einkenni hjartabilunar)
- Þroti og/eða verkir í öðrum fótleggnum, yfirleitt í kálfanum, roði eða hiti í húð á viðkomandi svæði (einkenni stíflu í æð í fótleggnum vegna segamyndunar)
- Skyndileg mæði, brjóstverkur eða blóðugur uppgangur (hugsanleg einkenni lungnablóðreks, ástands sem kemur fram þegar ein eða fleiri slagæðar í lungunum stíflast)
- Verulega minnkaður þvagútskilnaður, þroti á fótleggjum, ringlun, verkir í baki (einkenni bráðrar nýrnabilunar)
- Útbrot, kláði, ofsakláði, öndunar- eða kyngingarerfiðleikar, sundl (einkenni alvarlegra ofnæmisviðbragða, kallast einnig ofnæmi)

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- Mæði eða hraður andardráttur (einkenni bráðs andnauðarheilkennis)

Láttu lækinn tafarlaust vita ef þú færð einhverja þessara aukaverkana þar sem þetta gæti haft lífshættulegar afleiðingar.

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir Afinitor eru:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Hár blóðsykur (blóðsykurshækkun)
- Lystarleysi
- Breytt bragðskyn
- Höfuðverkur
- Blóðnasir
- Hósti
- Sár í munni
- Meltingarópægindi, þar með talið ógleði og niðurgangur
- Útbrot
- Kláði
- Þróttleysi eða þreyta
- Þreyta, mæði, sundl, fölvi, einkenni fækkunar rauðra blóðkorna (blóðleysi)
- Þroti á handleggjum, höndum, fótum, ökkum eða öðrum hlutum líkamans (einkenni bjúgs)
- Þyngdartap
- Mikið magn af fitu í blóði (blóðkólesterólhækkun)

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Blæðingar eða marblettir án augljósrar ástæðu (einkenni sem benda til þess að blóðflögur séu of fáar, einnig kallað blóðflagnafæð)
- Mæði (andþyngsli)
- Þorsti, lítið þvagmagn, dökkleitt þvag, þurr rauðleit húð, erting (einkenni vökvaskorts)
- Erfiðleikar með svefn (svefnleysi)
- Höfuðverkur, sundl (einkenni háþrýstings)
- Þroti á hluta eða öllum handleggnum (þar með talið fingrum) eða fótleggnum (þar með talið tákum), þyngslatilfinning, takmörkuð hreyfigeta, óþægindi (hugsanleg einkenni vessabjúgs)
- Hiti, særindi í hálsi, sár í munni vegna sýkinga (einkenni fækkunar hvítra blóðkorna, hvítfrumnafæð, eítífrumnafæð og/eða dauðkyrningafæð)
- Hiti
- Bólga í slímhúðinni í munninum, maganum og meltingarveginum
- Munnþurrkur
- Brjóstsviði (meltingartruflanir)
- Uppköst
- Kyngingarerfiðleikar
- Kviðverkir
- Þrymlabólur
- Útbrot og verkir í lófum eða iljum (hand-fóta heilkenni)
- Roði í húð
- Liðverkir
- Verkir í munni
- Truflanir á tíðablæðingum svo sem óreglulegar tíðablæðingar
- Mikið magn af fitu í blóði (blóðfituhækkun, aukning þriglýseríða)
- Lítið magn af kalíum í blóði (blóðkalíumlækkun)
- Lítið magn af fosfati í blóði (blóðfosfatlækkun)
- Lítið magn af kalsíum í blóði (blóðkalsíumlækkun)
- Húðþurrkur, húðflögnun, sár á húð
- Sjúkdómur í nögglum, neglur brotna
- Vægt hárlas
- Óeðlilegar niðurstöður úr blóðrannsóknnum á lifrarsarfsemi (aukinn alanín- og aspartatamínótransferasi)
- Óeðlilegar niðurstöður úr blóðrannsóknnum á nýrnarsarfsemi (aukið magn kreatíníns)
- Þroti á augnlokum
- Prótein í þvagi

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Máttleysi, blæðingar eða marblettir án augljósrar ástæðu og tíðar sýkingar með einkennum eins og hita, kuldaþrolli, særindum í hálsi eða sárum í munni (einkenni þess að blóðkornin séu of fá, einnig kallað blóðfrumnafæð)
- Missir bragðskyns
- Hósti með blóðugum uppgangi
- Truflanir á tíðablæðingum svo sem tíðaleysi
- Tíðari þvaglát að degi til
- Brjóstverkur
- Sár gróa illa
- Hitasteypur
- Útferð úr auga ásamt kláða og roða, bleik- eða rauðleit augu (tárubólga)

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- Preyta, mæði, sundl, föl húð (einkenni þess að rauðu blóðkornin séu of fá, hugsanlega vegna ákveðinnar tegundar blóðleysis sem kallast rauðkornakímfrumnafæð)

- Þroti í andliti, umhverfis augu, munn og í munni og/eða hálsi, sem og tungu og öndunar- eða kyngingarerfiðleikar (einnig kallað ofnæmisbjúgur), geta verið einkenni ofnæmisviðbragða

Tíðni ekki þekkt (*ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum*)

- Viðbrögð á svæði þar sem áður hefur verið gefin geislameðferð, t.d. húðroði eða lungnabólga (svokallað heilkenni endurkomu fylgikvilla geislunar)
- Versnun aukaverkana af völdum geislunar

Ef þessar aukaverkanir verða alvarlegar skaltu láta lækinn og/eða lyfjafræðing vita. Flestar aukaverkanirnar eru vægar eða í meðallagi alvarlegar og ganga yfirleitt til baka ef gert er hlé á meðferðinni í nokkra daga.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Afinitor

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnupakkningunni. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Geymið við lægri hita en 25°C.
- Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.
- Opnið þynnuna rétt áður en töflurnar eru teknar inn.
- Ekki skal nota lyfið ef pakkningar hafa skemmst eða bera þess merki að átt hafi verið við þær.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Afinitor inniheldur

- Virka innihaldsefnið er everolimus.
 - Hver tafla af Afinitor 2,5 mg inniheldur 2,5 mg af everolimus.
 - Hver tafla af Afinitor 5 mg inniheldur 5 mg af everolimus.
 - Hver tafla af Afinitor 10 mg inniheldur 10 mg af everolimus.
- Önnur innihaldsefni eru bútýlhýdroxýtólúen, magnesíumsterat, laktósaeinhýdrat, hýprómellósi, krospóvídon gerð A og vatnsfrír laktósi.

Lýsing á útliti Afinitor og pakkningastærðir

Afinitor 2,5 mg töflur eru hvítar eða fölgular, ílangar töflur. Þær eru auðkenndar með „LCL“ á annarri hliðinni og „NVR“ á hinni.

Afinitor 5 mg töflur eru hvítar eða fölgular, ílangar töflur. Þær eru auðkenndar með „5“ á annarri hliðinni og „NVR“ á hinni.

Afinitor 10 mg töflur eru hvítar eða fölgular, ílangar töflur. Þær eru auðkenndar með „UHE“ á annarri hliðinni og „NVR“ á hinni.

Afinitor 2,5 mg er fáanlegt í þynnupakkningum sem innihalda 30 eða 90 töflur.

Afinitor 5 mg og Afinitor 10 mg er fáanlegt í þynnupakkningum sem innihalda 10, 30 eða 90 töflur. Ekki er víst að allar pakkningastærðir eða allir styrkleikar séu markaðssettir í hverju landi.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Þýskaland

Novartis Pharmaceuticals S.R.L.
Str. Livezeni nr. 7A
540472 Targu Mures
Rúmenía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>