

הנדון: Afinitor 2.5, 5, 10 mg, tablets  
אפיניטור 2.5, 5, 10 מ"ג, טבליות

אנו שמחים לבשרכם על רישום של התוויות נוספות למינונים הקיימים (5 ו-10 מ"ג) וכן על רישום של מינון נוסף של 2.5 מ"ג עבור ההתוויות החדשות. השינויים מודגשים בשחור.

**Afinitor 2.5, 5 & 10mg are indicated for the:**

**1. Treatment of patients with SEGA associated with tuberous sclerosis (TS) who require therapeutic intervention but are not candidates for curative surgical resection.**

**The effectiveness of AFINITOR is based on an analysis of change in SEGA volume. Clinical benefit such as improvement in disease-related symptoms or increase in overall survival has not been demonstrated.**

**2. Treatment of progressive neuroendocrine tumors of pancreatic origin (PNET) in patients with unresectable, locally advanced or metastatic disease. The safety and effectiveness of AFINITOR® in the treatment of patients with carcinoid tumors have not been established.**

**Afinitor 5 and 10 mg only are indicated for the:**

Treatment of patients with advanced renal cell carcinoma after failure of treatment with sunitinib or sorafenib.

המרכיב הפעיל: Everolimus 2.5mg (Afinitor 2.5 mg); Everolimus 5mg (Afinitor 5mg); Everolimus 10mg (Afinitor 10mg).

בנובמבר 2011 אושרו עדכונים בעלונים לצרכן ולרופא של התכשירים שבנדון, כפי שמפורטים להלן: (קו תחתי משמעו תוספת טקסט, קו חוצה משמעו מחיקת טקסט)

**עלון לרופא**

**AFINITOR®  
(everolimus)**

**2.5 mg, 5 mg and 10 mg tablets**

**Prescribing information**

**1 Name of the medicinal product**

**2.5 mg tablets**

Afinitor 2.5 mg tablets

**5 mg tablets**

Afinitor 5 mg tablets.

**10 mg tablets**

Afinitor 10 mg tablets.

**Novartis Pharma Services AG**

**Israeli branch**

36 Shacham St., Ramat Siv, Petach-Tikva

P.O.B 7759, Petach Tikva 49250, Israel

Tel: 972-3-9201123 Fax: 972-3-9229331

**נוברטיס פארמה סרוויסס איי ג'י**

**סניף ישראל**

רח' שחם 36, רמת סיב, פתח-תקוה

ת.ד. 7759 פתח-תקוה 49250

טלפון: 03-9201123 פקס: 03-9229331

## 2 Description and Composition

### Pharmaceutical form

Tablet.

White to slightly yellow, elongated tablets with a bevelled edge and no score.

2.5 mg: The tablets are engraved with "LCL" on one side and "NVR" on the other.

5 mg: The tablets are engraved with "5" on one side and "NVR" on the other.

10 mg: The tablets are engraved with "UHE" on one side and "NVR" on the other.

### Active substance

#### 2.5 mg tablets

Each tablet contains 2.5 mg everolimus.

#### **5 mg tablets**

Each tablet contains 5 mg everolimus.

#### **10 mg tablets**

Each tablet contains 10 mg everolimus.

### Excipients

Butylated hydroxytoluene (E321), magnesium stearate, lactose monohydrate, hypromellose, crospovidone, lactose anhydrous.

## 3 Indications

Afinitor 2.5, 5 & 10mg are is-indicated for the:

- ~~• Afinitor is indicated for the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma after failure of treatment with sunitinib or sorafenib.~~
- ~~• For the treatment of patients with SEGA associated with tuberous sclerosis (TS) who require therapeutic intervention but are not candidates for curative surgical resection.~~  
The effectiveness of AFINITOR is based on an analysis of change in SEGA volume. Clinical benefit such as improvement in disease-related symptoms or increase in overall survival has not been demonstrated.
- Treatment of progressive neuroendocrine tumors of pancreatic origin (PNET) in patients with unresectable, locally advanced or metastatic disease.  
The safety and effectiveness of AFINITOR® in the treatment of patients with carcinoid tumors have not been established.

Afinitor 2.5 and 10 mg only isare indicated for the:

- ~~— For the treatment of patients with SEGA associated with tuberous sclerosis (TS) who require therapeutic intervention but are not candidates for curative surgical resection.~~  
The effectiveness of AFINITOR is based on an analysis of change in SEGA volume. Clinical benefit such as improvement in disease-related symptoms or increase in overall survival has not been demonstrated.  
Treatment of patients with advanced renal cell carcinoma after failure of treatment with sunitinib or sorafenib.

## 4 Dosage and administration

~~Treatment with Afinitor should be initiated by a physician experienced in the use of anticancer therapies.~~

Afinitor should be administered orally once daily at the same time every day, either consistently -with or consistently without food (see section 12 Clinical ~~Pharmacology~~pharmacology).

**Novartis Pharma Services AG**

**Israeli branch**

36 Shacham St., Ramat Siv, Petach-Tikva

P.O.B 7759, Petach Tikva 49250, Israel

Tel: 972-3-9201123 Fax: 972-3-9229331

**נוברטיס פארמה סרוויסס איי ג'י**

**סניף ישראל**

רח' שחם 36, רמת סיב, פתח-תקוה

ת.ד. 7759 פתח-תקוה 49250

טלפון: 03-9201123 פקס: 03-9229331

Afinitor tablets should be swallowed whole with a glass of water. The tablets should not be chewed or crushed. For patients unable to swallow tablets, Afinitor tablet(s) should be dispersed completely in a glass of water (containing approximately 30 mL) by gently stirring, immediately prior to drinking. The glass should be rinsed with the same volume of water and the rinse completely swallowed to ensure the entire dose is administered (see section 12 Clinical pharmacology).

Treatment should continue as long as clinical benefit is observed or until unacceptable toxicity occurs.

### **General target population:**

#### **Adults**

##### **• Dosing in advanced neuroendocrine tumors of pancreatic origin and advanced renal cell carcinoma:**

Treatment with Afinitor should be initiated by a physician experienced in the use of anticancer therapies.

The recommended dose of Afinitor ~~for treatment of advanced renal cell carcinoma~~ is 10 mg, to be taken once daily.

Management of severe and/or intolerable suspected adverse reactions may require temporary dose reduction and/or interruption of Afinitor therapy. If dose reduction is required, the suggested dose is 5 mg daily (see section 6 Warnings and precautions).

Avoid the use of strong CYP3A4 inhibitors (e.g., ketoconazole, itraconazole, clarithromycin, atazanavir, nefazodone, saquinavir, telithromycin, ritonavir, indinavir, nelfinavir, voriconazole) (see section 6 Warnings and precautions and section 8 Interactions).

*Moderate CYP3A4 or PgP inhibitors:* Use caution when administered in combination with moderate CYP3A4 inhibitors or PgP inhibitors. If patients require co-administration of a moderate CYP3A4 or PgP inhibitor, reduce the dose to 5-2.5 mg daily. Further dose reduction to 5 mg every other day may be required to manage adverse reactions (see section 6 Warnings and Precautions and section 8 Interactions).

The reduced dose of AFINITOR is predicted to adjust the area under the curve (AUC) to the range observed without inhibitors. An AFINITOR dose increase from 2.5 mg to 5 mg may be considered based on patient tolerance. If the moderate inhibitor is discontinued, a washout period of approximately 2 to 3 days should be allowed before the AFINITOR dose is increased. If the moderate inhibitor is discontinued, the AFINITOR dose should be returned to the dose used prior to initiation of the moderate CYP3A4 and/or PgP inhibitor.

*Strong CYP3A4 inducers:* Avoid the use of concomitant strong CYP3A4 inducers. If patients require co-administration of a strong CYP3A4 inducer, an Afinitor dose increase from 10 mg daily up to 20 mg daily should be considered (based on pharmacokinetic data), using 5 mg increments. This dose of Afinitor is predicted to adjust the AUC to the range observed without inducers. However, there are no clinical data with this dose adjustment in patients receiving strong CYP3A4 inducers. If the strong inducer is discontinued the Afinitor dose should be returned to the dose used prior to initiation of the strong CYP3A4 inducer (see section 6 Warnings and Precautions and section 8 Interactions).

Grapefruit, grapefruit juice and other foods that are known to inhibit cytochrome P450 and PgP activity may increase everolimus exposures and should be avoided during treatment. St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) may decrease everolimus exposure unpredictably and should be avoided.

##### **• Dosing in subependymal giant cell astrocytoma (SEGA) associated with tuberous sclerosis (TS):**

Treatment with Afinitor should be initiated by a physician experienced in the treatment of patients with TS and with access to everolimus therapeutic drug monitoring services.

Therapeutic drug monitoring of everolimus blood concentrations is required for patients treated for SEGA (see "Therapeutic Drug Monitoring" in the text below).

Titration may be required to obtain the optimal therapeutic effect. Doses that are tolerated and effective vary between patients. Concomitant antiepileptic therapy may affect the metabolism of everolimus and may contribute to this variance (see section 8 Interactions). The recommended starting dose of Afinitor for treatment of patients with SEGA is according to Table 4-1:

**Table 4-1 Recommended starting dose of Afinitor for treatment of patients with SEGA**

<b>Body Surface Area (BSA)</b>	<b>Starting daily dose</b>
0.5 m <sup>2</sup> ≤ to 1.2 m <sup>2</sup>	2.5 mg
1.3 m <sup>2</sup> to 2.1 m <sup>2</sup>	5 mg
≥2.2 m <sup>2</sup>	7.5 mg

Everolimus whole blood trough concentrations should be assessed approximately 2 weeks after commencing treatment. Dosing should be titrated to attain trough concentrations of 5 to 10 ng/mL.

If concentrations are below 5 ng/mL, the daily dose may be increased by 2.5 mg every 2 weeks, subject to tolerability (see section 12 Clinical pharmacology). SEGA volume should be evaluated approximately 3 months after commencing Afinitor therapy, with subsequent dose adjustments taking into consideration changes in SEGA volume, corresponding trough concentration, and tolerability (see section 12 Clinical pharmacology). Responses have been observed at trough concentrations as low as 3 ng/mL; as such, once acceptable efficacy has been achieved, additional dose increase may not be necessary.

AFINITOR has not been studied in patients with SEGA < 3 years of age or with BSA < 0.58 m<sup>2</sup>.

The optimal duration of therapy for patients with SEGA is unknown.

Management of severe or intolerable adverse reactions may require temporary dose reduction and/or interruption of therapy (see section 6 Warnings and precautions). If dose reduction is required for patients receiving 2.5 mg daily, alternate day dosing should be considered.

Avoid the use of strong CYP3A4 inhibitors (e.g., ketoconazole, itraconazole, clarithromycin, atazanavir, nefazodone, saquinavir, telithromycin, ritonavir, indinavir, nelfinavir, voriconazole) (see section 6 Warnings and precautions and section 8 Interactions).

Moderate CYP3A4 or PgP inhibitors: Use caution when administered in combination with moderate CYP3A4 inhibitors or PgP inhibitors. If patients require co-administration of a moderate CYP3A4 or PgP inhibitor, reduce the daily dose by approximately 50% to maintain trough concentrations of 5 to 10 ng/mL. If dose reduction is required for patients receiving 2.5 mg daily, consider alternate day dosing. Further dose reduction may be required to manage adverse reactions (see section 6 Warnings and precautions and section 8 Interactions). Everolimus trough concentrations should be assessed approximately 2 weeks after the addition of a moderate CYP3A4 or PgP inhibitor. If the moderate inhibitor is discontinued the Afinitor dose should be returned to the dose used prior to initiation of the moderate CYP3A4 or PgP inhibitor and the everolimus trough concentration should be re-assessed approximately 2 weeks later (see section 6 Warnings and precautions and section 8 Interactions).

Strong CYP3A4 inducers: Avoid the use of concomitant strong CYP3A4 inducers. For patient receiving concomitant strong CYP3A4 inducers (e.g., enzyme inducing antiepileptic drug) double the AFINITOR dose. Subsequent dosing should be individualized based on therapeutic drug monitoring.

If the strong inducer is discontinued the Afinitor dose should be returned to the dose used prior to initiation of the strong CYP3A4 inducer and the everolimus trough concentrations should be assessed approximately 2 weeks later (see section 6 Warnings and precautions and section 8 Interactions).

Grapefruit, grapefruit juice and other foods that are known to inhibit cytochrome P450 and PgP activity may increase everolimus exposures and should be avoided during treatment. St. Johns Wort (*Hypericum perforatum*) may decrease everolimus exposure unpredictably and should be avoided.

### **Therapeutic drug monitoring for patients treated for SEGA**

Therapeutic drug monitoring of everolimus blood concentrations is required for patients treated for SEGA using a validated bioanalytical LC/MS method. Trough concentrations should be assessed approximately 2 weeks after the initial dose, after any change in dose, or after an initiation or change in co-administration of CYP3A4 inducers or inhibitors (see section 6 Warnings and precautions and section 8 Interactions), or after any change in hepatic status (Child-Pugh) (see section 4 Dosage and administration and section 11 Clinical Pharmacology). Dosing should be titrated with the objective of attaining everolimus trough concentrations of 5 to 10 ng/mL, subject to tolerability (see section 11 Clinical pharmacology).

**Novartis Pharma Services AG**

**Israeli branch**

36 Shacham St., Ramat Siv, Petach-Tikva

P.O.B 7759, Petach Tikva 49250, Israel

Tel: 972-3-9201123 Fax: 972-3-9229331

**נוברטיס פארמה סרוויסס איי ג'י**

**סניף ישראל**

רח' שחם 36, רמת סיב, פתח-תקוה

ת.ד. 7759 פתח-תקוה 49250

טלפון: 03-9201123 פקס: 03-9229331

There is limited safety experience with patients having trough concentrations > 10 ng/mL. If concentrations are between 10 to 15 ng/mL, and the patient has demonstrated adequate tolerability and tumor response, no dose reductions are needed. The dose of AFINITOR should be reduced if trough concentrations > 15 ng/mL are observed.

If concentrations are < 5 ng/mL, the daily dose may be increased by 2.5 mg every 2 weeks, subject to tolerability. Daily dose may be reduced by 2.5 mg every 2 weeks to attain a target of 5 to 10 ng/mL. If dose reduction is required for patients receiving 2.5 mg daily, alternate day dosing should be used.

## **Dosing in special populations:**

### **Paediatric population**

- Afinitor is not recommended for use in paediatric cancer patients.
- Dosing recommendations for paediatric patients with SEGA are consistent with those for the adult SEGA population. Afinitor has not been studied in paediatric SEGA patients < 3 years of age and is currently not recommended for use in this age group.

### **Elderly patients (≥ 65 years)**

No dosage adjustment is required (see section 12 Clinical ~~Pharmacology~~pharmacology).

### **Patients with renal impairment**

No dosage adjustment is required (see section 12 Clinical ~~Pharmacology~~pharmacology).

### **Patients with hepatic impairment**

~~For patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh class B);~~

**Advanced neuroendocrine tumors of pancreatic origin and advanced renal cell carcinoma:** ~~the dose should be reduced to 5 mg daily.~~

- Mild hepatic impairment (Child-Pugh A) – the recommended dose is 7.5 mg daily
- 4. • Moderate hepatic impairment (Child-Pugh B) – the recommended dose is 5 mg daily
- Severe hepatic impairment (Child-Pugh class C) – not recommended.

~~Everolimus has not been evaluated in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C) and is not recommended for use in this patient population (see section 6 Warnings and precautions and section 12 Clinical Pharmacology).~~

- Dose adjustments should be made if a patient's hepatic (Child-Pugh) status changes during treatment.

### **Subependymal giant cell astrocytoma (SEGA) associated with tuberous sclerosis (TS)**

The recommended starting dose for patients with SEGA who have hepatic impairment is according to Table 4-2.

Afinitor is not recommended for use in patients with SEGA who have severe hepatic impairment (Child-Pugh C).

**Table 4-2 Recommended starting dose of everolimus for treatment of patients with SEGA and hepatic impairment**

<b>Body Surface Area (BSA)</b>	<b>Mild Hepatic Impairment (Child-Pugh A)</b>	<b>Moderate Hepatic Impairment (Child-Pugh B)</b>
<u>≤1.2 m<sup>2</sup></u>	<u>2.5 mg every other day</u>	<u>Not recommended</u>
<u>1.3 m<sup>2</sup> to 2.1 m<sup>2</sup></u>	<u>2.5 mg daily</u>	<u>2.5 mg every other day</u>
<u>≥2.2 m<sup>2</sup></u>	<u>5 mg daily</u>	<u>2.5 mg daily</u>

Everolimus whole blood trough concentrations should be assessed approximately 2 weeks after commencing treatment or after any change in hepatic status (Child-Pugh). Dosing should be titrated to attain trough concentrations of 5 to 15 ng/mL. If concentrations are below 5 ng/mL, the daily dose may be increased by 2.5 mg every 2 weeks, subject to tolerability (see section 11 Clinical pharmacology).

## 5 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance, to other rapamycin derivatives, or to any of the excipients (see section 6 Warnings and precautions).

## 6 Warnings and precautions

### Non-infectious pneumonitis

Non-infectious pneumonitis is a class effect of rapamycin derivatives. Cases of non-infectious pneumonitis (including interstitial lung disease) have also been described in patients taking Afinitor (see section 7 Adverse drug reactions). Some of these have been severe and on rare occasions, a fatal outcome was observed.

A diagnosis of non-infectious pneumonitis should be considered in patients presenting with non-specific respiratory signs and symptoms such as hypoxia, pleural effusion, cough or dyspnoea, and in whom infectious, neoplastic and other non-medicinal causes have been excluded by means of appropriate investigations. Patients should be advised to report promptly any new or worsening respiratory symptoms.

Patients who develop radiological changes suggestive of non-infectious pneumonitis and have few or no symptoms may continue Afinitor therapy without dose alteration.

If symptoms are moderate, consideration should be given to interruption of therapy until symptoms improve. The use of corticosteroids may be indicated.

- In patients with advanced neuroendocrine tumors of pancreatic origin or advanced renal cell carcinoma Afinitor may be reintroduced at 5 mg daily.
- In patients with SEGA, Afinitor may be reintroduced at a daily dose approximately 50% lower than the dose previously administered.

For cases where symptoms of non-infectious pneumonitis are severe, Afinitor therapy should be discontinued and the use of corticosteroids may be indicated until clinical symptoms resolve.

- In patients with advanced neuroendocrine tumors of pancreatic origin or advanced renal cell carcinoma, Therapy with Afinitor may be re-initiated at a reduced dose of 5 mg daily depending on the individual clinical circumstances. The development of pneumonitis has been reported even at a reduced dose.
- In patients with SEGA, therapy with Afinitor may be re-initiated at a daily dose approximately 50% lower than the dose previously administered depending on the individual clinical circumstances.

### Infections

Afinitor has immunosuppressive properties and may predispose patients to bacterial, fungal, viral or protozoan infections, including infections with opportunistic pathogens (see section 7 Adverse drug reactions). Localised and systemic infections, including pneumonia, other bacterial infections, invasive fungal infections, such as aspergillosis or candidiasis and viral infections including reactivation of hepatitis B virus, have been described in patients taking Afinitor. Some of these infections have been severe (e.g. leading to respiratory or hepatic failure) and occasionally have had a fatal outcome.

Physicians and patients should be aware of the increased risk of infection with Afinitor. Treat pre-existing infections prior to starting treatment with Afinitor. While taking Afinitor, be vigilant for symptoms and signs of infection; if a diagnosis of infection is made, institute appropriate treatment promptly and consider interruption or discontinuation of Afinitor.

If a diagnosis of invasive systemic fungal infection is made, discontinue Afinitor and treat with appropriate antifungal therapy.

### Hypersensitivity reactions

Hypersensitivity reactions manifested by symptoms including, but not limited to, anaphylaxis, dyspnoea, flushing, chest

**Novartis Pharma Services AG**

**Israeli branch**

36 Shacham St., Ramat Siv, Petach-Tikva

P.O.B 7759, Petach Tikva 49250, Israel

Tel: 972-3-9201123 Fax: 972-3-9229331

**נוברטיס פארמה סרוויסס איי ג'י**

**סניף ישראל**

רח' שחם 36, רמת סיב, פתח-תקוה

ת.ד. 7759 פתח-תקוה 49250

טלפון: 03-9201123 פקס: 03-9229331



pain or angioedema (e.g. swelling of the airways or tongue, with or without respiratory impairment) have been observed with everolimus (see section 5 Contraindications).

### **Oral ulceration**

Mouth ulcers, stomatitis and oral mucositis have been seen in patients treated with Afinitor (see section 7 Adverse drug reactions). In such cases topical treatments are recommended, but alcohol- or peroxide-containing mouthwashes should be avoided as they may exacerbate the condition. Antifungal agents should not be used unless fungal infection has been diagnosed (see section 8 Interactions).

### **Renal failure events**

Cases of renal failure (including acute renal failure), some with a fatal outcome, have been observed in patients treated with Afinitor (see section 7 Adverse drug reactions, see also Laboratory tests and monitoring).

## **Laboratory tests and monitoring**

### **Renal function**

Elevations of serum creatinine, usually mild, and proteinuria have been reported in clinical trials (see section 7 Adverse drug reactions). Monitoring of renal function, including measurement of blood urea nitrogen (BUN), urinary protein , or serum creatinine, is recommended prior to the start of Afinitor therapy and periodically thereafter.

### **Blood glucose and lipids**

Hyperglycaemia , hyperlipidaemia and hypertriglyceridaemia have been reported in clinical trials (see section 7 Adverse drug reactions). ~~The majority of cases of hyperglycaemia occurred in patients who had an abnormal fasting glucose level before taking Afinitor.~~ Monitoring of fasting serum glucose and lipid profile is recommended prior to the start of Afinitor therapy and periodically thereafter. Optimal glycaemic and lipid control should be achieved before starting a patient on Afinitor.

### **Haematological parameters**

Decreased haemoglobin, lymphocytes, platelets and neutrophils have been reported in clinical trials (see section 7 Adverse drug reactions). Monitoring of complete blood count is recommended prior to the start of Afinitor therapy and periodically thereafter.

### **Drug-Drug-drug Interactions**

Co-administration with strong inhibitors of CYP3A4 or P-glycoprotein (PgP) should be avoided (see section 8 Interactions).

Use caution when administered in combination with moderate CYP3A4 inhibitors or PgP inhibitors. If Afinitor must be co-administered with a moderate CYP3A4 or PgP inhibitor, the patient should be carefully monitored for undesirable effects and the dose reduced if necessary (see section 4 Dosage and ~~Administration~~ administration and section 8 Interactions).

Co-administration with strong inducers of CYP3A4 or PgP should be avoided (see section 8 Interactions). If Afinitor must be co-administered with a strong CYP3A4 or PgP inducer, the patient should be carefully monitored for clinical response. Consider a dose increase of Afinitor when co-administered with strong inducers of CYP3A4 or PgP if alternative treatment is not possible (see Section 4 Dosage and ~~Administration~~ administration and section 8 Interactions).

Exercise caution when Afinitor is taken in combination with orally administered CYP3A4 substrates with a narrow therapeutic index due to the potential for drug interactions. If Afinitor is taken with orally administered CYP3A4 substrates with a narrow therapeutic index, the patient should be monitored for undesirable effects described in the product information of the orally administered CYP3A4 substrate (see section 8 Interactions).

**Novartis Pharma Services AG**

**Israeli branch**

36 Shacham St., Ramat Siv, Petach-Tikva

P.O.B 7759, Petach Tikva 49250, Israel

Tel: 972-3-9201123 Fax: 972-3-9229331

**נוברטיס פארמה סרוויסס איי ג'י**

**סניף ישראל**

רח' שחם 36, רמת סיב, פתח-תקוה

ת.ד. 7759 פתח-תקוה 49250

טלפון : 03-9201123 פקס : 03-9229331

## Hepatic impairment

Exposure to everolimus was increased. Afinitor is not recommended in patients with mild (Child-Pugh A), moderate (Child-Pugh B), and severe hepatic impairment, (Child-Pugh class C) hepatic impairment (see section 4 Dosage and administration and section 12 Clinical pharmacology).

Everolimus is not recommended for use in patients with advanced neuroendocrine tumors of pancreatic origin or advanced renal cell carcinoma with severe hepatic impairment (Child-Pugh C) unless the potential benefit outweighs the risk (see section 4 Dosage and administration and section 12 Clinical pharmacology).

Everolimus is not recommended for use in patients with SEGA who have severe hepatic impairment (Child-Pugh C) (see section 4 Dosage and administration and section 12 Clinical pharmacology).

## Vaccinations

The use of live vaccines and close contact with those who have received live vaccines should be avoided during treatment with Afinitor (see section 8 Interactions).

Examples of live vaccines are: intranasal influenza, measles, mumps, rubella, oral polio, BCG, yellow fever, varicella, and TY21a typhoid vaccines.

The timing of routine vaccinations in pediatric patients with SEGA should be considered prior to the start of everolimus therapy.

## Lactose

Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.

## Wound healing complications

Impaired wound healing is a class effect of rapamycin derivatives, including Afinitor. Caution should therefore be exercised with the use of Afinitor in the peri-surgical period.

## 7 Adverse drug reactions

### **Advanced neuroendocrine tumors of pancreatic origin and advanced renal cell carcinoma**

The data described below reflect exposure to Afinitor (n=274) and placebo (n=137) in a randomised phase III study for the treatment of metastatic renal cell carcinoma. In total, 165 patients were exposed to Afinitor 10 mg/day for  $\geq 4$  months. The median age of patients was 61 years (range 27 to 85)

Information about adverse drug reactions (ADRs) is mainly based on data from three randomized, double-blind, placebo-controlled pivotal trials:

- RADIANT-3 (CRAD001C2324): Afinitor plus best supportive care in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors. Median duration of blinded study treatment was 37.8 weeks for patients receiving Afinitor and 16.1 weeks for those receiving placebo.
- RADIANT-2 (CRAD001C2325): Afinitor plus octreotide depot in patients with advanced neuroendocrine tumors (carcinoid tumors) primarily of gastrointestinal or lung origin. Median duration of blinded study treatment was 37.0 weeks for patients receiving Afinitor and 36.6 weeks for those receiving placebo.
- RECORD-1 (CRAD001C2240): Afinitor plus best supportive care in patients with advanced renal cell carcinoma. Median duration of blinded study treatment was 141 days for patients receiving Afinitor and 60 days for those receiving placebo.

The most common ADRs (incidence  $\geq 10\%$  in at least one pivotal trial and suspected to be related to treatment by the investigator) were (in decreasing order): stomatitis, rash, diarrhoea, fatigue, infections, asthenia, nausea, peripheral oedema, decreased appetite, headache, pneumonitis, dysgeusia, epistaxis, mucosal inflammation, weight decreased, vomiting, pruritus, cough, dyspnoea, dry skin, nail disorder, and pyrexia.

**Novartis Pharma Services AG**

**Israeli branch**

36 Shacham St., Ramat Siv, Petach-Tikva

P.O.B 7759, Petach Tikva 49250, Israel

Tel: 972-3-9201123 Fax: 972-3-9229331

**נוברטיס פארמה סרוויסס איי ג'י**

**סניף ישראל**

רח' שחם 36, רמת סיב, פתח-תקוה

ת.ד. 7759 פתח-תקוה 49250

טלפון: 03-9201123 פקס: 03-9229331



The most frequent grade 3-4 adverse reactions (incidence  $\geq 2\%$  in at least one pivotal trial) were lymphocytes decreased, glucose increased, haemoglobin decreased, phosphate decreased, cholesterol increased, ~~infections~~, stomatitis, fatigue, ~~diarrhea, infections, and pneumonitis and diabetes mellitus~~.

The median duration of blinded study treatment was 141 days (range 19-451) for patients receiving Afinitor and 60 days (range 21-295) for those receiving placebo. The rates of adverse reactions resulting in permanent discontinuation were 7% and 0% for the Afinitor and placebo treatment groups, respectively. Most adverse reactions were grade 1 or 2 in severity.

Table 7-1 shows the incidence of adverse reactions reported for patients receiving everolimus 10 mg/day in at least one of the pivotal trials; all terms included are based on the highest percentage reported in a pivotal trial. Adverse reactions in Table 2-7-1 are listed according to MedDRA system organ class and frequency category. Frequency categories are defined using the following convention: very common ( $\geq 1/10$ ); common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ); uncommon ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ); very rare ( $< 1/10,000$ ); not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

**Table 7-1**

**Adverse reactions**

<b>Infections and infestations</b>	
Very common	Infections <sup>a</sup>
<b>Blood and lymphatic system disorders</b>	
Very common	Lymphocytes decreased <sup>b</sup> , haemoglobin decreased <sup>b</sup> , platelets decreased <sup>b</sup> , neutrophils decreased <sup>b</sup>
Uncommon	Pure red cell aplasia
<b>Immune system disorders</b>	
Not known	Hypersensitivity
<b>Metabolism and nutrition disorders</b>	
Very common	Glucose increased <sup>b</sup> , cholesterol increased <sup>b</sup> , triglycerides increased <sup>b</sup> , phosphate decreased <sup>b</sup> , <del>anorexia-decreased appetite</del>
Common	Dehydration, diabetes mellitus, exacerbation of pre-existing diabetes mellitus
Uncommon	New-onset diabetes mellitus
<b>Vascular disorders</b>	
Common	Hypertension, haemorrhage (mostly grade 1 at various locations)
Uncommon	Deep vein thrombosis
<b>Psychiatric disorders</b>	
Common	Insomnia
<b>Nervous system disorders</b>	
Very common	Dysgeusia (Abnormal taste), headache
Common	Headache
Uncommon	ageusia
<b>Eye disorders</b>	
Common	Conjunctivitis, eyelid oedema
<b>Cardiac disorders</b>	
Uncommon	Congestive cardiac failure
<b>Vascular disorders</b>	
Common	Hypertension
Not known	Haemorrhage

**Novartis Pharma Services AG**

**Israeli branch**

36 Shacham St., Ramat Siv, Petach-Tikva

P.O.B 7759, Petach Tikva 49250, Israel

Tel: 972-3-9201123 Fax: 972-3-9229331

**נוברטיס פארמה סרוויסס איי ג'י**

**סניף ישראל**

רח' שחם 36, רמת סיב, פתח-תקוה

ת.ד. 7759 פתח-תקוה 49250

טלפון: 03-9201123 פקס: 03-9229331

<b>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</b>	
Very common	Pneumonitis <sup>c</sup> , dyspnoea, epistaxis, cough
Common	<u>Pulmonary embolism, Haemoptysis</u>
Uncommon	<u>Acute respiratory distress syndrome</u>
<b>Gastrointestinal disorders</b>	
Very common	Stomatitis <sup>d</sup> , diarrhoea, mucosal inflammation, vomiting, nausea
Common	Dry mouth, <u>oral pain</u> , abdominal pain, dysphagia, dyspepsia
<b>Hepatobiliary disorders</b>	
Very common	Alanine aminotransferase increased <sup>b</sup> , aspartate aminotransferase increased <sup>b</sup>
Common	Bilirubin increased <sup>b</sup>
<b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>	
Very common	Rash, dry skin, pruritus, <u>nail disorder</u>
Common	Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome, erythema, skin exfoliation, nail disorder, acneiform dermatitis, onychoclasia, <u>acne</u>
Uncommon	Angioedema
<b>Musculoskeletal and connective tissue disorder</b>	
Common	<u>arthralgia</u>
<b>Renal and urinary disorders</b>	
Very common	Creatinine increased <sup>b</sup>
Common	<u>Proteinuria, Renal failure, including acute renal failure, increased day-time urination</u>
<b>General disorders and administration site conditions</b>	
Very common	Fatigue, asthenia, <u>mucosal inflammation</u> , peripheral oedema, <u>pyrexia</u>
Common	Chest pain, <u>pyrexia</u>
Uncommon	Impaired wound healing
<b>Investigations</b>	
Very common	Weight decreased
<sup>a</sup> Includes all events within the 'infections and infestations' system organ class (such as pneumonia, sepsis, and <u>isolated cases of opportunistic infections</u> [e.g. aspergillosis, <del>and</del> candidiasis <u>and Hepatitis B</u> (see also section 4.4)]) <sup>b</sup> Frequency based on determination of abnormal laboratory value (as part of routine laboratory assessment) <sup>c</sup> Includes pneumonitis, interstitial lung disease, lung infiltration, pulmonary alveolar haemorrhage, pulmonary toxicity, and alveolitis <sup>d</sup> Includes stomatitis and aphthous stomatitis, and mouth and tongue ulceration	

Key ~~treatment emergent~~ observed laboratory abnormalities are presented in Table 7-2 reported in at least one pivotal trial at a higher rate in the Afinitor arm than in the placebo arm.

In all three pivotal trials, the majority of observed key laboratory abnormalities were reported with an incidence of ≥10% (listed in decreasing frequency):

Decreased hematology parameters include hemoglobin, lymphocytes, platelets, and neutrophils (or collectively as pancytopenia). Increased clinical chemistry parameters include cholesterol, triglycerides, glucose, aspartate transaminases, creatinine, alanine transaminases, and bilirubin. Decreased clinical chemistry parameters include phosphate and potassium.

Most of observed abnormalities were mild (grade 1) or moderate (grade 2). Grade 4 abnormalities were only observed with an incidence of ≤2.2% and include increases in creatinine (1%), ASLT, bilirubin, and glucose (each <1%) and reductions in lymphocytes (2.2%), hemoglobin (2%), neutrophils, platelets, and phosphate (each <1%). Decreased

**Novartis Pharma Services AG**

**Israeli branch**

36 Shacham St., Ramat Siv, Petach-Tikva

P.O.B 7759, Petach Tikva 49250, Israel

Tel: 972-3-9201123 Fax: 972-3-9229331

**נוברטיס פארמה סרוויסס איי ג'י**

**סניף ישראל**

רח' שחם 36, רמת סיב, פתח-תקוה

ת.ד. 7759 פתח-תקוה 49250

טלפון: 03-9201123 פקס: 03-9229331

potassium, Grade 4, occurred only in patients with advanced NET (carcinoid tumor) primarily of gastrointestinal or lung origin with an incidence of 2%.

**Table 2 Key laboratory abnormalities reported at a higher rate in the Afinitor arm than in the placebo arm**

Laboratory parameter	Afinitor 10 mg/day N=274			Placebo N=137		
	All grades %	Grade 3 %	Grade 4 %	All grades %	Grade 3 %	Grade 4 %
<b>Haematology<sup>a)</sup></b>						
Haemoglobin decreased	92	12	1.1	79	5.1	<1
Lymphocytes decreased	51	16	2.2	28	5.1	0
Platelets decreased	23	1.1	0	2.2	0	<1
Neutrophils decreased	14	0	<1	3.6	0	0
<b>Clinical chemistry</b>						
Cholesterol increased	77	4.4	0	35	0	0
Triglycerides increased	73	<1	0	34	0	0
Glucose increased	57	15	<1	25	1.5	0
Creatinine increased	50	1.5	0	34	0	0
Phosphate decreased	37	6.2	0	8.0	0	0
Aspartate transaminase (AST) increased	25	<1	<1	6.6	0	0
Alanine transaminase (ALT) increased	21	1.1	0	3.6	0	0
Bilirubin increased	2.9	<1	<1	2.2	0	0

CTCAE Version 3.0

<sup>a)</sup> Includes reports of anaemia, leucopenia, lymphopenia, neutropenia, pancytopenia, thrombocytopenia

## SEGA

The data described below reflect exposure to Afinitor (n=28) in a phase II study for the treatment of SEGA. In total, 16 of the 28 patients were exposed to Afinitor for  $\geq 21$  months. Total exposure was 49.0 patient-years. The median age of patients was 11 years (range 3 to 34).

The most common adverse reactions (incidence  $\geq 10\%$  and suspected to be related to treatment by the investigator) were infections, stomatitis, pyrexia, acneiform dermatitis, diarrhoea, acne, cough, hypertriglyceridaemia, and decreased white blood cell count. The only grade 3 adverse reactions were infections (single cases of sinusitis, pneumonia, tooth infection, and viral bronchitis), and single cases of stomatitis and decreased white blood cell count. No grade 4 adverse reactions were reported.

Table 7-2 summarises the incidence of treatment-emergent adverse reactions reported with an incidence of  $\geq 5\%$ . Adverse reactions are listed according to MedDRA system organ class. Within each system organ class, the adverse reactions are ranked by frequency, with the most frequent reactions first.

**Table 7-2 Adverse reactions reported in at least 5% of patients**

	<u>Frequency</u>	<u>Afinitor</u>		
		<u>N=28</u>		
		<u>All grades</u>	<u>Grade 3</u>	<u>Grade 4</u>
		<u>%</u>	<u>%</u>	<u>%</u>
<b><u>Any adverse reaction</u></b>		<b><u>100</u></b>	<b><u>18</u></b>	<b><u>0</u></b>
<b><u>Infections and infestations</u></b>				
<u>Infections<sup>a</sup></u>	<u>Very common</u>	<u>89</u>	<u>14</u>	<u>0</u>
<b><u>Metabolism and nutrition disorders</u></b>				
<u>Hypertriglyceridaemia<sup>b</sup></u>	<u>Very common</u>	<u>11</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
<b><u>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</u></b>				
<u>Cough</u>	<u>Very common</u>	<u>11</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
<u>Pharyngeal inflammation</u>	<u>Common</u>	<u>7.1</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
<b><u>Gastrointestinal disorders</u></b>				
<u>Stomatitis</u>	<u>Very common</u>	<u>79</u>	<u>3.6</u>	<u>0</u>
<u>Diarrhoea</u>	<u>Very common</u>	<u>21</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
<u>Gastritis</u>	<u>Common</u>	<u>7.1</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
<u>Vomiting</u>	<u>Common</u>	<u>7.1</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
<b><u>Skin and subcutaneous tissue disorders</u></b>				
<u>Dermatitis acneiform</u>	<u>Very common</u>	<u>25</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
<u>Acne</u>	<u>Very common</u>	<u>11</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
<b><u>General disorders and administration site conditions</u></b>				
<u>Pyrexia</u>	<u>Very common</u>	<u>29</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
<u>Mucosal inflammation</u>	<u>Common</u>	<u>7.1</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
<b><u>Investigations</u></b>				
<u>White blood cell count decreased<sup>c</sup></u>	<u>Very common</u>	<u>11</u>	<u>3.6</u>	<u>0</u>
<u>Blood triglycerides increased<sup>b</sup></u>	<u>Common</u>	<u>7.1</u>	<u>0</u>	<u>0</u>

CTCAE Version 3.0

<sup>a</sup> All infections reported; the protocol mandated that all infections be classified as adverse drug reactions (infections reported include upper respiratory tract infections, sinusitis and otitis media)

<sup>b</sup> Reported as a laboratory abnormality in 43% of patients

<sup>c</sup> Reported as a laboratory abnormality in 54% of patients

Other notable adverse reactions (with an incidence of < 5%) include:

**Psychiatric disorders**

Common: anxiety (3.6%)

**Nervous system disorders**

Common: somnolence (3.6%)

**Vascular disorders**

Common: hypertension (3.6%)

**Respiratory, thoracic and mediastinal disorders**

Common: respiratory disorder (3.6%)

**Skin and subcutaneous tissue disorders**

Common: dry skin (3.6%), pityriasis rosea (3.6%)

Novartis Pharma Services AG

Israeli branch

36 Shacham St., Ramat Siv, Petach-Tikva

P.O.B 7759, Petach Tikva 49250, Israel

Tel: 972-3-9201123 Fax: 972-3-9229331

נוברטיס פארמה סרוויסס איי ג'י

סניף ישראל

רח' שחם 36, רמת סיב, פתח-תקוה

49250 פתח-תקוה

טלפון: 03-9201123 פקס: 03-9229331

**Renal and urinary disorders**

Common: proteinuria (3.6%)

**General disorders and administration site conditions**

Common: fatigue (3.6%), peripheral oedema (3.6%)

**Eye disorders**

Common: ocular hyperaemia (3.6%)

**Investigations**

Common: blood immunoglobulin G decreased (3.6%)

Single grade 1 reactions are not included.

**Key laboratory abnormalities not reported as adverse drug reactions**

Single cases of grade 3 elevated aspartate transaminase (AST) concentrations and low absolute neutrophil count (ANC) were reported. No grade 4 laboratory abnormalities were noted. Laboratory abnormalities observed in > 1 patient (and listed in decreasing order of frequency) included elevations in AST concentrations (89%), total cholesterol (64%), alanine transaminase (ALT) (43%), glucose (25%), and creatinine (11%), and reductions haemoglobin (39%), glucose (29%), and platelet counts (21%). Most of these laboratory abnormalities were mild (grade 1).

**Information from further clinical trials**

In clinical trials, everolimus has been associated with serious cases of hepatitis B reactivation, including fatal outcome. Reactivation of infections is an expected event during periods of immunosuppression.

**Adverse Reactions of special interest**

In clinical trials, everolimus has been associated with serious cases of hepatitis B reactivation, including fatal outcome. Reactivation of infections is an expected event during periods of immunosuppression.

In clinical trials and post-marketing spontaneous reports, everolimus has been associated with renal failure events (including fatal ones) and proteinuria. Monitoring of renal function is recommended (see section 6 Warnings and precautions).

## **8 Interactions**

Everolimus is a substrate of CYP3A4, and also a substrate and moderate inhibitor of the multidrug efflux pump P-glycoprotein (PgP). Therefore, absorption and subsequent elimination of everolimus may be influenced by products that affect CYP3A4 and/or PgP.

*In vitro*, everolimus is a competitive inhibitor of CYP3A4 and a mixed inhibitor of CYP2D6.

**Agents that may increase everolimus blood concentrations:**

Everolimus blood concentrations may be increased by substances that inhibit CYP3A4 activity and thus decrease everolimus metabolism.

Everolimus blood concentrations may be increased by inhibitors of PgP that may decrease the efflux of everolimus from intestinal cells.

Concurrent treatment with strong inhibitors of CYP3A4 or PgP (including but not limited to ketoconazole, itraconazole, voriconazole, ritonavir, clarithromycin and telithromycin) should be avoided.

There was a significant increase in exposure to everolimus ( $C_{max}$  and AUC increased by 3.9- and 15.0-fold, respectively) in healthy subjects when everolimus was co-administered with ketoconazole (a strong CYP3A4 inhibitor and PgP inhibitor).

Concomitant treatment with moderate inhibitors of CYP3A4 including but not limited to erythromycin, verapamil, ciclosporin, fluconazole, diltiazem, amprenavir, fosamprenavir, or aprepitant) and PgP inhibitors requires caution. Reduce the Afinitor dose if co-administered with moderate CYP3A4/PgP inhibitors (see section 4 Dosage and

**Novartis Pharma Services AG**

**Israeli branch**

36 Shacham St., Ramat Siv, Petach-Tikva

P.O.B 7759, Petach Tikva 49250, Israel

Tel: 972-3-9201123 Fax: 972-3-9229331

**נוברטיס פארמה סרוויסס איי ג'י**

**סניף ישראל**

רח' שחם 36, רמת סיב, פתח-תקוה

ת.ד. 7759 פתח-תקוה 49250

טלפון: 03-9201123 פקס: 03-9229331

Administration and section 6 Warnings and Precautions).

There was an increase in exposure to everolimus in healthy subjects when everolimus was co-administered with:

- erythromycin (a moderate CYP3A4 inhibitor and a Pgp inhibitor;  $C_{max}$  and AUC increased by 2.0- and 4.4-fold, respectively).
- verapamil (a moderate CYP3A4 inhibitor and a Pgp inhibitor;  $C_{max}$  and AUC increased by 2.3- and 3.5-fold, respectively).
- ciclosporin (a CYP3A4 substrate and a Pgp inhibitor;  $C_{max}$  and AUC increased by 1.8- and 2.7-fold, respectively).

Other moderate inhibitors of CYP3A4 and Pgp that may increase everolimus blood concentrations include certain antifungal agents (e.g. fluconazole) and calcium channel blockers (e.g. diltiazem).

Grapefruit, grapefruit juice, star fruit, seville oranges<sup>5</sup> and other foods that are known to affect cytochrome P450 and Pgp activity should be avoided during treatment.

No difference in everolimus  $C_{min}$  was apparent when administered in the presence or absence of substrates of CYP3A4 and/or Pgp following treatment with the 10-mg or 5-mg daily dose.

Co-administration of weak inhibitors of CYP3A4 with or without Pgp inhibitors had no apparent impact on everolimus  $C_{min}$  following treatment with the 10-mg or 5-mg daily dose regimen.

#### **Agents that may decrease everolimus blood concentrations:**

Substances that are inducers of CYP3A4 or Pgp may decrease everolimus blood concentrations by increasing metabolism or the efflux of everolimus from intestinal cells.

Concurrent treatment with strong inducers of CYP3A4 or Pgp should be avoided. If Afinitor must be co-administered with a strong CYP3A4 or Pgp inducer (e.g. rifampicin and rifabutin), it may be necessary to adjust the dose (see section 4 Dosage and Administration and section 6 Warnings and Precautions).

Pre-treatment of healthy subjects with multiple doses of rifampicin (a CYP3A4 and Pgp inducer) 600 mg daily for 8 days followed by a single dose of everolimus, increased everolimus oral-dose clearance nearly 3-fold and decreased  $C_{max}$  by 58% and AUC by 63%.

Other strong inducers of CYP3A4 that may increase the metabolism of everolimus and decrease everolimus blood levels include St. John's wort (*Hypericum perforatum*), corticosteroids (e.g. dexamethasone, prednisone, prednisolone), anticonvulsants (e.g. carbamazepine, phenobarbital, phenytoin,) and anti HIV agents (e.g. efavirenz, nevirapine).

#### **Agents whose plasma concentration may be altered by everolimus:**

Studies in healthy subjects indicate that there are no clinically significant pharmacokinetic interactions between Afinitor and the HMG-CoA reductase inhibitors atorvastatin (a CYP3A4 substrate) and pravastatin (a non-CYP3A4 substrate) and population pharmacokinetic analyses also detected no influence of simvastatin (a CYP3A4 substrate) on the clearance of Afinitor.

*In vitro*, everolimus competitively inhibited the metabolism of the CYP3A4 substrate ciclosporin and was a mixed inhibitor of the CYP2D6 substrate dextromethorphan. The mean steady-state of everolimus  $C_{max}$  with an oral dose of 10 mg daily or 70 mg weekly is more than 12- to 36-fold below the  $K_i$ -values of the *in vitro* inhibition. An effect of everolimus on the metabolism of CYP3A4 and CYP2D6 substrates ~~is~~ was therefore considered to be unlikely.

A study in healthy subjects demonstrated that co-administration of an oral dose of midazolam with everolimus resulted in a 25% increase in midazolam  $C_{max}$  and a 30% increase in midazolam  $AUC_{(0-inf)}$ , whereas the metabolic  $AUC_{(0-inf)}$  ratio (1-hydroxy-midazolam/midazolam) and the terminal  $t_{1/2}$  of midazolam were not affected. This suggests that increased exposure to midazolam is due to effects of everolimus in the gastrointestinal system when both drugs are taken at the same time. Therefore, everolimus may affect the bioavailability of orally co-administered drugs which are CYP3A4 substrates. Everolimus is unlikely to affect the exposure of other CYP3A4 substrate drugs which are administered by non-oral routes such as intravenous, subcutaneous, and transdermal administrations. (see section 6 Warnings and precautions).

Coadministration of everolimus and depot octreotide increased octreotide  $C_{min}$  with a geometric mean ratio (everolimus/placebo) of 1.47 (90% CI: 1.32 to 1.64) which was unlikely to have clinically significant effects on the efficacy response to everolimus in patients with advanced neuroendocrine tumors.

**Novartis Pharma Services AG**

**Israeli branch**

36 Shacham St., Ramat Siv, Petach-Tikva

P.O.B 7759, Petach Tikva 49250, Israel

Tel: 972-3-9201123 Fax: 972-3-9229331

**נוברטיס פארמה סרוויסס איי ג'י**

**סניף ישראל**

רח' שחם 36, רמת סיב, פתח-תקוה

ת.ד. 7759 פתח-תקוה 49250

טלפון: 03-9201123 פקס: 03-9229331



## Vaccinations

Immunosuppressants may affect the response to vaccination and vaccination during treatment with Afinitor may therefore be less effective. The use of live vaccines should be avoided during treatment with Afinitor (see section 6 Warnings and precautions). Examples of live vaccines are: intranasal influenza, measles, mumps, rubella, oral polio, BCG, yellow fever, varicella, and TY21a typhoid vaccines.

## 9 Pregnancy and ~~Breast~~breast-feeding

### Pregnancy

There are no adequate data from the use of Afinitor in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity effects including embryotoxicity and foetotoxicity (see section 14 Non-clinical safety data). The potential risk for humans is unknown. Afinitor should not be given to pregnant women unless the potential benefit outweighs the potential risk to the foetus.

### Breast-feeding

It is not known whether everolimus is excreted in breast milk. However, in animal studies everolimus and/or its metabolites readily passed into the milk of lactating rats. Women taking Afinitor should therefore not breast-feed.

### Women of childbearing potential

Women of childbearing potential should be advised to use an effective method of contraception while receiving Afinitor, and for up to 8 weeks after ending treatment.

### Fertility

Based on non-clinical findings, male fertility may be compromised by treatment with Afinitor (see section 14 Non-clinical safety data).

## 10 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed. Patients should be advised to be cautious when driving or using machines if they experience fatigue during treatment with Afinitor.

## 11 Overdosage

In animal studies, everolimus showed a low acute toxic potential. No lethality or severe toxicity ~~were~~was observed in either mice or rats given single oral doses of 2,000 mg/kg (limit test).

Reported experience with overdose in humans is very limited. Single doses of up to 70 mg have been given with acceptable acute tolerability.

General supportive measures should be initiated in all cases of overdose.

## 12 Clinical pharmacology

### ATC code

Pharmacotherapeutic group: Protein kinase inhibitors, ATC code: L01XE10.

### Mechanism of action

Everolimus is a signal transduction inhibitor targeting mTOR (mammalian target of rapamycin), or more specifically, mTORC1 (mammalian 'target of rapamycin' complex 1). mTOR is a key serine-threonine kinase playing a central role in the regulation of cell growth, proliferation and survival. The regulation of mTORC1 signalling is complex, being modulated by mitogens, growth factors, energy and nutrient availability. mTORC1 is an essential regulator of global

**Novartis Pharma Services AG**

**Israeli branch**

36 Shacham St., Ramat Siv, Petach-Tikva

P.O.B 7759, Petach Tikva 49250, Israel

Tel: 972-3-9201123 Fax: 972-3-9229331

**נוברטיס פארמה סרוויסס איי ג'י**

**סניף ישראל**

רח' שחם 36, רמת סיב, פתח-תקוה

ת.ד. 7759 פתח-תקוה 49250

טלפון : 03-9201123 פקס : 03-9229331

protein synthesis downstream on the PI3K/AKT pathway, which is dysregulated in the majority of human cancers. Consistent with the known activity of mTORC1, its inhibition by everolimus has been shown to reduce cell proliferation, glycolysis and angiogenesis in solid tumours in vivo, both through direct antitumour cell activity and inhibition of the tumour stromal compartment.

Two primary regulators of mTORC1 signaling are the oncogene suppressors tuberlin-sclerosis complexes 1 & 2 (TSC1, TSC2). Loss or inactivation of either TSC1 or TSC2 leads to elevated rheb-GTP levels, a ras family GTPase, which interacts with the mTORC1 complex to cause its activation. mTORC1 activation leads to a downstream kinase signaling cascade, including activation of the S6K1. In tuberous sclerosis syndrome, a genetic disorder, inactivating mutations in either the TSC1 or the TSC2 gene lead to hamartoma formation throughout the body.

### **Pharmacodynamic properties**

Everolimus is a selective mTOR (mammalian target of rapamycin) inhibitor, specifically targeting the mTOR-raptor signal transduction complex (mTORC1). mTOR is a key serine-threonine kinase in the PI3K /AKT signalling cascade, a pathway known to be dysregulated in the majority of human cancers. Everolimus exerts its activity through high affinity interaction with the intracellular receptor protein FKBP12. The FKBP12/everolimus complex binds to mTORC1, inhibiting its signalling capacity. mTORC1 signalling is effected through modulation of the phosphorylation of downstream effectors, the best characterised of which are the translational regulators S6 ribosomal protein kinase (S6K1) and eukaryotic elongation factor 4E-binding protein (4E-BP). Disruption of S6K1 and 4E-BP1 function, as a consequence of mTORC1 inhibition, interferes with the translation of mRNAs encoding pivotal proteins involved in cell cycle regulation, glycolysis and adaptation to low oxygen conditions (hypoxia). This inhibits tumour growth and expression of hypoxia-inducible factors (e.g. HIF-1 transcription factors); the latter resulting in reduced expression of factors involved in the potentiation of tumour angiogenic processes (e.g. the vascular endothelial growth factor VEGF). Everolimus is a potent inhibitor of the growth and proliferation of tumour cells, endothelial cells, fibroblasts and blood vessel-associated smooth muscle cells. Consistent with the central regulatory role of mTORC1, everolimus has been shown to reduce tumour cell proliferation, glycolysis and angiogenesis in solid tumours in vivo, and thus provides two independent mechanisms for inhibiting tumour growth: direct antitumour cell activity and inhibition of the tumour stromal compartment.

In a mouse neuronal model of TSC in which TSC1 is ablated in most neurons during cortical development, everolimus improved median survival from 33 days to more than 100 days, and behavior, phenotype, and weight gain all also markedly improved. There was brain penetration, with accumulation over time with repetitive treatment, and effective reduction of levels of phospho-S6, a downstream marker of mTORC1. Neurofilament abnormalities, myelination, and cell enlargement were all improved by the treatment, although dysplastic neuronal features persisted, and there were only modest changes in dendritic spine density and length. Mice treated with everolimus for 23 days only (postnatal days 7–30) displayed a persistent improvement in phenotype, with median survival of 78 days. In summary, everolimus is a highly active in this neuronal model of TSC, with benefit apparently attributable to effects on mTORC1 and Akt signaling and, consequently, cell size and myelination.

### **Pharmacokinetic properties**

#### **Absorption**

In patients with advanced solid tumours, peak everolimus concentrations are reached 1 to 2 hours after administration of an oral dose of 5 to 70 mg everolimus under fasting conditions or with a light fat-free snack.  $C_{max}$  is dose-proportional between 5 and 10 mg in the daily and weekly regimens. At doses of 20 mg/week and higher, the increase in  $C_{max}$  is less than dose-proportional, however AUC shows dose-proportionality over the 5 to 70 mg dose range.

#### **Food effect:**

In healthy subjects, high fat meals reduced systemic exposure to Afinitor 10 mg (as measured by AUC) by 22% and the peak plasma concentration  $C_{max}$  by 54%. Light fat meals reduced AUC by 32% and  $C_{max}$  by 42%. Food, however, had no apparent effect on the post absorption phase concentration-time profile.

#### **Distribution**

The blood-to-plasma ratio of everolimus, which is concentration-dependent over the range of 5 to 5,000 ng/mL, is 17% to 73%. The amount of everolimus confined to the plasma is approximately 20% at blood concentrations observed in

**Novartis Pharma Services AG**

**Israeli branch**

36 Shacham St., Ramat Siv, Petach-Tikva

P.O.B 7759, Petach Tikva 49250, Israel

Tel: 972-3-9201123 Fax: 972-3-9229331

**נוברטיס פארמה סרוויסס איי ג'י**

**סניף ישראל**

רח' שחם 36, רמת סיב, פתח-תקוה

ת.ד. 7759 פתח-תקוה 49250

טלפון: 03-9201123 פקס: 03-9229331

cancer patients given Afinitor 10 mg/day. Plasma protein binding is approximately 74% both in healthy subjects and in patients with moderate hepatic impairment.

Following intravenous administration in a rat model, everolimus was shown to cross the blood-brain barrier in a non-linear dose-dependent manner, suggesting saturation of an efflux pump at the blood-brain barrier. Brain penetration of everolimus has also been demonstrated in rats receiving oral doses of everolimus.

## Metabolism

Everolimus is a substrate of CYP3A4 and Pgp. Following oral administration, it is the main circulating component in human blood. Six main metabolites of everolimus have been detected in human blood, including three monohydroxylated metabolites, two hydrolytic ring-opened products, and a phosphatidylcholine conjugate of everolimus. These metabolites were also identified in animal species used in toxicity studies, and showed approximately 100-times less activity than everolimus itself. Hence, the parent substance is considered to contribute the majority of the overall pharmacological activity of everolimus.

## Excretion

No specific excretion studies have been undertaken in cancer patients; however, data are available from the transplantation setting. Following the administration of a single dose of radiolabelled everolimus in conjunction with ciclosporin, 80% of the radioactivity was recovered from the faeces, while 5% was excreted in the urine. The parent substance was not detected in urine or faeces.

## Steady-state pharmacokinetics

After daily or weekly administration of everolimus in patients with advanced solid tumours, steady-state  $AUC_{0-\tau}$  was dose-proportional over the range of 5 to 10 mg in the daily dosing regimen and 5 to 70 mg on the weekly regimen. Steady-state was achieved within two weeks with the daily dosing regimen.  $C_{max}$  is dose-proportional between 5 and 10 mg on the daily and weekly regimens. At doses of 20 mg/week and higher, the increase in  $C_{max}$  is less than dose-proportional.  $t_{max}$  occurs at 1 to 2 hours post-dose. There was a significant correlation between  $AUC_{0-\tau}$  and pre-dose trough concentration at steady-state on the daily regimen. The mean elimination half-life of everolimus is approximately 30 hours.

## Patients with hepatic impairment

The safety, tolerability and pharmacokinetics of Afinitor were evaluated in a single oral dose study of everolimus in 34 subjects with impaired hepatic function relative to subjects with normal hepatic function. Compared to normal subjects, there was a 1.6-fold, 3.3-fold, and 3.6-fold increase in exposure (i.e.  $AUC_{(0-inf)}$ ) for subjects with mild (Child-Pugh A), moderate (Child-Pugh B), and severe (Child-Pugh C) hepatic impairment, respectively. Simulations of multiple dose pharmacokinetics support the dosing recommendations in hepatic impaired subjects based on their Child Pugh status. Dose adjustment is recommended for patients with hepatic impairment (see section 6 Warnings and precautions and section 4 Dosage and administration).

~~The average AUC of everolimus in 8 subjects with moderate hepatic impairment (Child Pugh class B) was twice that found in 8 subjects with normal hepatic function. AUC was positively correlated with serum bilirubin concentration and with prolongation of prothrombin time and negatively correlated with serum albumin concentration. The impact of severe hepatic impairment (Child Pugh class C) has not been assessed (see section 4 Dosage and administration and section 6 Warnings and precautions).~~

## Patients with renal impairment

In a population pharmacokinetic analysis of 170 patients with advanced cancer, no significant influence of creatinine clearance (25 to 178 mL/min) was detected on CL/F of everolimus. Post-transplant renal impairment (creatinine clearance range 11 to 107 mL/min) did not affect the pharmacokinetics of everolimus in transplant patients.

## Paediatric patients

- There is no indication for use of Afinitor in the paediatric cancer population (see section 4 Dosage and administration).

**Novartis Pharma Services AG**  
**Israeli branch**  
36 Shacham St., Ramat Siv, Petach-Tikva  
P.O.B 7759, Petach Tikva 49250, Israel  
Tel: 972-3-9201123 Fax: 972-3-9229331

**נוברטיס פארמה סרוויסס איי ג'י**  
**סניף ישראל**  
רח' שחם 36, רמת סיב, פתח-תקוה  
ת.ד. 7759 פתח-תקוה 49250  
טלפון: 03-9201123 פקס: 03-9229331

- In patients with SEGA, intra-patient steady-state trough concentrations were dose-proportional at daily doses of 1.5 to 14.6 mg/m<sup>2</sup> (see section 4 Dosage and administration).

### **Elderly patients**

In a population pharmacokinetic evaluation in cancer patients, no significant influence of age (27 to 85 years) on oral clearance (CL/F: range 4.8 to 54.5 litres/hour) of everolimus was detected.

### **Ethnicity**

Oral clearance (CL/F) is similar in Japanese and Caucasian cancer patients with similar liver functions.

Based on analysis of population pharmacokinetics, oral clearance (CL/F) is on average 20% higher in black transplant patients.

### **Exposure-response relationships**

There was a moderate correlation between the decrease in the phosphorylation of 4E-BP1 (P4E-BP1) in tumour tissue and the average everolimus C<sub>min</sub> at steady state in blood after daily administration of 5 or 10 mg everolimus. Further data suggest that the inhibition of phosphorylation of the S6 kinase is very sensitive to the mTOR inhibition by everolimus. Inhibition of phosphorylation of eIF-4G was complete at all C<sub>min</sub> values after the 10 mg daily dose.

In patients with SEGA, higher everolimus trough concentrations appear to be associated with larger reductions in SEGA volume. However, as responses have been observed at trough concentrations as low as 2 ng/mL, once acceptable efficacy has been achieved, additional dose increase may not be necessary (see section 4 Dosage and administration).

A trend suggestive of longer progression-free survival with higher time-normalized everolimus C<sub>min</sub> was evident in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors (pNET, risk ratio 0.73; 95% CI: 0.50 to 1.08) and in patients with advanced carcinoid tumor (risk ratio 0.66; 95% CI: 0.40 to 1.08). Everolimus C<sub>min</sub> impacted the probability of tumor size reduction (p<0.001) with the odds ratios of 1.62 and 1.46, respectively, for a change in exposure from 5 ng/mL to 10 ng/mL in patients with advanced pNET and in patients with advanced carcinoid tumor.

## **13 Clinical studies**

### **Advanced neuroendocrine tumors of gastrointestinal, lung or pancreatic origin**

RADIANT-3 (Study CRAD001C2324), a randomized, double-blind, multicentre phase III study of Afinitor plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors (pNET), demonstrated a statistically significant clinical benefit of Afinitor over placebo by a 2.4-fold prolongation in median progression-free-survival PFS (11.04 months versus 4.6 months), resulting in a 65% risk reduction in PFS (HR 0.35; 95%CI: 0.27, 0.45; p<0.0001) (see Table 13-1 and Figure 13-1).

RADIANT-3 enrolled patients with advanced pNET whose disease had progressed within the prior 12 months. Patients were stratified by prior cytotoxic chemotherapy (yes/no) and by WHO performance status (0 vs. 1 and 2). Treatment with somatostatin analogs was allowed as part of BSC.

The primary endpoint for the trial was PFS evaluated by RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). After documented radiological progression, patients could be unblinded by the investigator: those randomised to placebo were then able to receive open-label Afinitor.

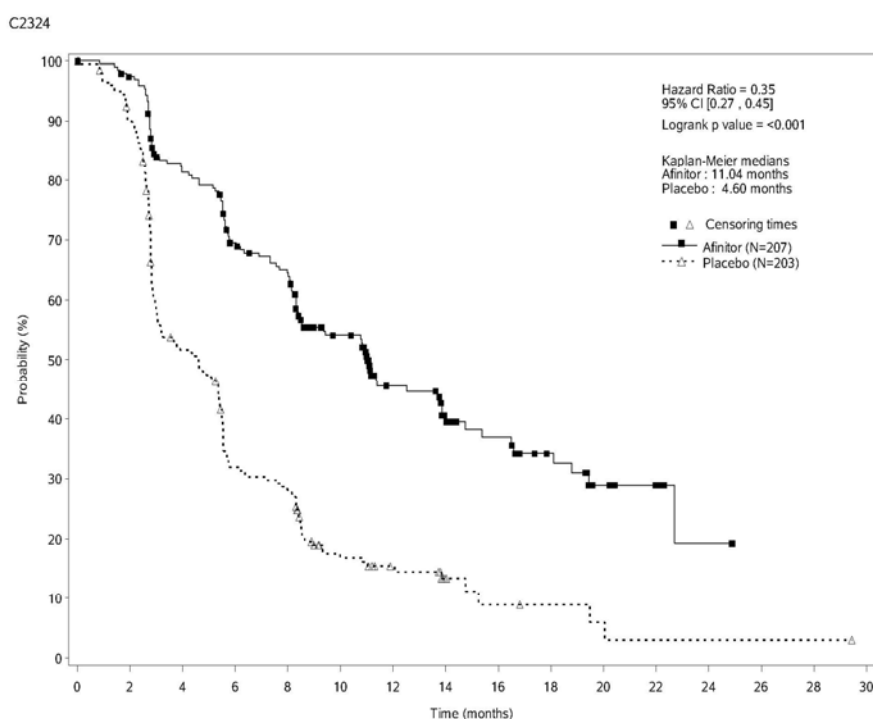
Secondary endpoints include safety, objective response rate ORR (complete response (CR) or partial response (PR)), response duration, and overall survival (OS).

In total, 410 patients were randomised 1:1 to receive either Afinitor 10mg/day (n=207) or placebo (n=203). Demographics were well balanced (median age 58 years, 55% male, 78.5% Caucasian).

**Table 13-1 RADIANT-3 – Progression Free Survival results**

<u>Analysis</u>	<u>N</u>	<u>Afinitor</u> <u>N=207</u>	<u>Placebo</u> <u>N=203</u>	<u>Hazard Ratio</u> <u>(95%CI)</u>	<u>p-value</u>
	410	<b><u>Median progression-free survival</u></b> <b><u>(months) (95% CI)</u></b>			
<u>Investigator radiological review</u>		11.04 (8.41 to 13.86)	4.60 (3.06 to 5.39)	0.35 (0.27 to 0.45)	<0.0001
<u>Independent radiological review *</u>		11.40 (10.84 to 14.75)	5.39 (4.34 to 5.55)	0.34 (0.26 to 0.44)	<0.0001

\* Includes adjudication for discrepant assessments between investigator radiological review and central radiological review

**Figure 13-1 RADIANT-3 – Kaplan-Meier progression-free survival curves**


Eighteen-months PFS rates were 34.2% for Afinitor therapy compared to 8.9% for placebo.

The overall survival results are not yet mature and no statistically significant difference in OS was noted (HR=0.99 (95% CI 0.68 to 1.43)). Crossover of 72.9% (148/203) of patients from placebo to open-label Afinitor following disease progression likely confounded the detection of any treatment-related difference in OS.

RADIANT-2 (Study CRAD001C2325), a randomized, double-blind, multicentre phase III study of Afinitor plus depot octreotide (Sandostatin LAR<sup>®</sup>) versus placebo plus depot octreotide in patients with advanced neuroendocrine tumors (carcinoid tumor) primarily of gastrointestinal or lung origin showed evidence of clinical benefit of Afinitor over placebo by a 5.1-month prolongation in median PFS (16.43 months versus 11.33 months; HR 0.77; 95%CI: 0.59 to 1.00; p=0.026), resulting in a 23% risk reduction in primary PFS (see Table 5 and Figure 2). Although statistical significance was not reached for the primary analysis (boundary for statistical significance was p=0.0246), analyses which adjusted for informative censoring and imbalances in the two treatment arms showed a treatment effect in favor of everolimus.

**Novartis Pharma Services AG**

**Israeli branch**

36 Shacham St., Ramat Siv, Petach-Tikva

P.O.B 7759, Petach Tikva 49250, Israel

Tel: 972-3-9201123 Fax: 972-3-9229331

**נוברטיס פארמה סרוויסס איי ג'י**

**סניף ישראל**

רח' שחם 36, רמת סיב, פתח-תקוה

ת.ד. 7759 פתח-תקוה 49250

טלפון: 03-9201123 פקס: 03-9229331

RADIANT-2 enrolled patients with advanced neuroendocrine tumors (carcinoid tumor) primarily of gastrointestinal or lung origin whose disease had progressed within the prior 12 months and had a history of secretory symptoms. 80.1% of the patients in the Afinitor group received somatostatin analog therapy prior to study entry compared to 77.9% in the placebo group.

The primary endpoint is PFS evaluated by RECIST. After documented radiological progression, patients could be unblinded by the investigator: those randomised to placebo were then able to receive open-label Afinitor.

Secondary endpoints include safety, best overall response, response duration, and overall survival.

In total, 429 patients were randomised 1:1 to receive either Afinitor 10mg/day (n=216) or placebo (n=213), in addition to depot octreotide (Sandostatin LAR<sup>®</sup>, administered intramuscularly) 30 mg every 28 days. Notable imbalances were evident for several important baseline prognostic factors, mainly in favor of the placebo group.

**Table 13-2 RADIANT-2 – Progression Free Survival results**

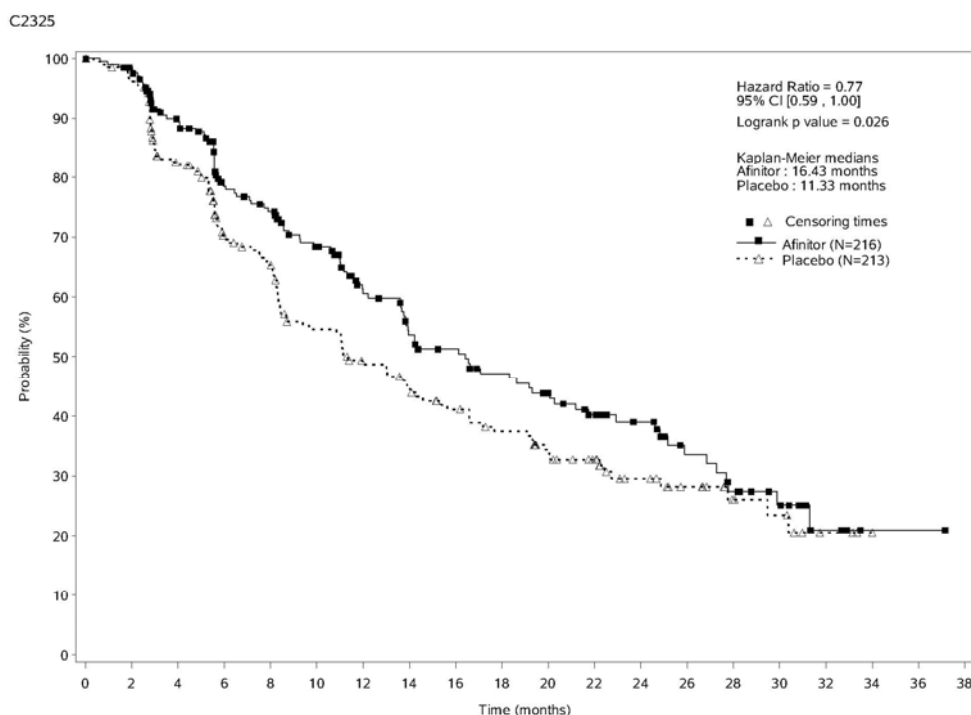
<u>Analysis</u>	<u>N</u>	<u>Afinitor</u> <u>N=216</u>	<u>Placebo</u> <u>N=213</u>	<u>Hazard Ratio</u> <u>(95%CI)</u>	<u>p-value</u>
	<b><u>429</u></b>	<b><u>Median progression-free survival</u></b> <b><u>(months) (95% CI)</u></b>			
<u>Independent radiological review*</u>		16.43 (13.67 to 21.19)	11.33 (8.44 to 14.59)	0.77 (0.59 to 1.00)	0.026
<u>Investigator radiological review</u>		11.99 (10.61 to 16.13)	8.61 (8.08 to 11.14)	0.78 (0.62 to 0.98)	0.018

\* Includes adjudication for discrepant assessments between investigator radiological review and central radiological review

Additional analyses for independent radiological review which adjusted for informative censoring and imbalances in the two treatment arms showed a treatment effect in favor of everolimus. Results of an additional adjusted multivariate analysis which corrected for imbalances between treatment arms yielded a HR of 0.73 (95% CI 0.56 to 0.97). A Cox model with Inverse Probability of Censoring Weights (IPCW) was used to address and correct for informative censoring and imbalances in baseline characteristics between the two study arms. The estimated HR (95% CI) from the IPCW weighted analysis was 0.60 (0.44 to 0.84), with one-sided p-value=0.0014 in favor of everolimus.



**Figure 13-2 RADIANT-2 – Kaplan-Meier progression-free survival curves**



Eighteen-months PFS rates were 47.2% for everolimus therapy plus depot octreotide (Sandostatin LAR<sup>®</sup>) compared with 37.4% for placebo plus depot octreotide (Sandostatin LAR<sup>®</sup>).

The overall survival results are not yet mature and no statistically significant difference in OS was noted (HR for pre-specified adjusted analysis =1.00 (95% CI 0.76 to 1.33)). Crossover of 58.2% (124/213) of patients from placebo to open-label Afinitor following disease progression likely confounded the detection of any treatment-related difference in OS.

### **Advanced renal cell carcinoma**

RECORD-1 (CRAD001C2240), a phase III, international, multicentre, randomised, double-blind study comparing Afinitor 10 mg/day and placebo, both in conjunction with best supportive care, was conducted in patients with metastatic renal cell carcinoma whose disease had progressed despite prior treatment with VEGFR-TKI (vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor) therapy (sunitinib, sorafenib, or both sunitinib and sorafenib). Prior therapy with bevacizumab and interferon-alpha was also permitted. Patients were stratified according to Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) prognostic score (favourable- vs intermediate- vs poor-risk groups) and prior anticancer therapy (1 vs 2 prior VEGFR-TKIs).

Progression-free survival, documented using RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) and assessed via a blinded, independent central review, was the primary endpoint. Secondary endpoints included safety, objective tumour response rate, overall survival, disease-related symptoms, and quality of life. After documented radiological progression, patients could be unblinded by the investigator: those randomised to placebo were then able to receive open-label Afinitor 10 mg/day. The Independent Data Monitoring Committee recommended termination of this trial at the time of the second interim analysis as the primary endpoint had been met.

In total, 416 patients were randomised 2:1 to receive Afinitor (n=277) or placebo (n=139). Demographics were well balanced (pooled median age 61 years [range 27 to 85], 77% male, 88% Caucasian, 74% one prior VEGFR-TKI therapy).

**Novartis Pharma Services AG**

**Israeli branch**

36 Shacham St., Ramat Siv, Petach-Tikva

P.O.B 7759, Petach Tikva 49250, Israel

Tel: 972-3-9201123 Fax: 972-3-9229331

**נוברטיס פארמה סרוויסס איי ג'י**

**סניף ישראל**

רח' שחם 36, רמת סיב, פתח-תקוה

ת.ד. 7759 פתח-תקוה 49250

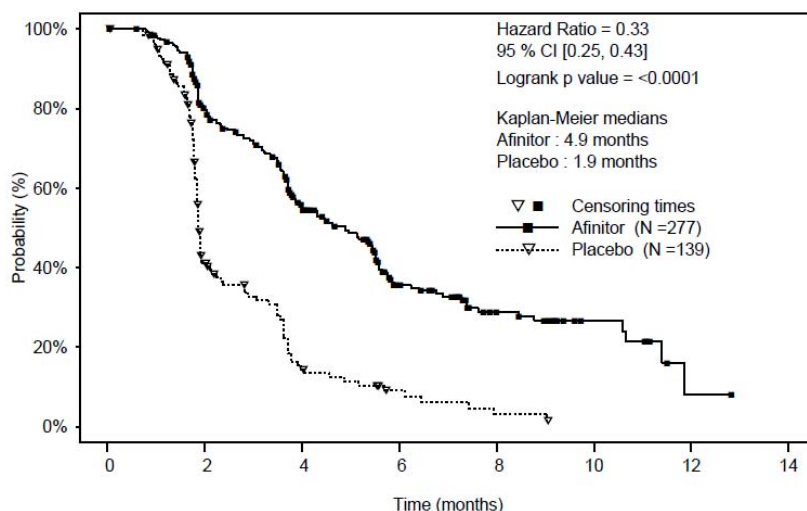
טלפון: 03-9201123 פקס: 03-9229331

Results from a planned interim analysis showed that Afinitor was superior to placebo for the primary endpoint of progression-free survival, with a statistically significant 67% reduction in the risk of progression or death (see Table 3 13-43 and Figure 13-43).

**Table 313-43 RECORD-1 - Progression Free Survival results**

Population	N	Afinitor N=277	Placebo N=139	Hazard Ratio (95%CI)	p-value
		Median progression-free survival (months) (95% CI)			
Primary analysis					
All (blinded independent central review)	416	4.9 (4.0 to 5.5)	1.9 (1.8 to 1.9)	0.33 (0.25 to 0.43)	<0.001 <sup>a</sup>
Supportive/sensitivity analyses					
All (local review by investigator)	416	5.5 (4.6 to 5.8)	1.9 (1.8 to 2.2)	0.32 (0.25 to 0.41)	<0.001 <sup>a</sup>
MSKCC prognostic score					
Favourable risk	120	5.8 (4.0 to 7.4)	1.9 (1.9 to 2.8)	0.31 (0.19 to 0.50)	<0.001 <sup>b</sup>
Intermediate risk	235	4.5 (3.8 to 5.5)	1.8 (1.8 to 1.9)	0.32 (0.22 to 0.44)	<0.001 <sup>b</sup>
Poor risk	61	3.6 (1.9 to 4.6)	1.8 (1.8 to 3.6)	0.44 (0.22 to 0.85)	0.007 <sup>b</sup>
Prior VEGFR-TKI therapy					
Sunitinib only	184	3.9 (3.6 to 5.6)	1.8 (1.8 to 1.9)	0.34 (0.23 to 0.51)	<0.001 <sup>b</sup>
Sorafenib only	124	5.9 (4.9 to 11.4)	2.8 (1.9 to 3.6)	0.25 (0.16 to 0.42)	<0.001 <sup>b</sup>
Sunitinib and sorafenib	108	4.0 (3.6 to 5.4)	1.8 (1.8 to 2.0)	0.32 (0.19 to 0.54)	<0.001 <sup>b</sup>
<sup>a</sup> Log-rank test stratified by prognostic score					
<sup>b</sup> Unstratified one-sided log-rank test					

Figure 13-43 RECORD-1 - Kaplan-Meier progression-free survival curves



Six-month PFS rates were 36% for Afinitor therapy compared with 9% for placebo.

Confirmed objective tumour responses were observed in 5 patients (2%) receiving Afinitor while none were observed in patients receiving placebo. The progression-free survival advantage therefore primarily reflects the population with disease stabilisation (corresponding to 67% of the Afinitor treatment group).

No statistically significant treatment-related difference in overall survival was noted, although there was a trend in favour of Afinitor (HR 0.82; 95% CI: 0.57 to 1.17;  $p=0.137$ ). Crossover to open-label Afinitor following disease progression for patients allocated to placebo confounded the detection of any treatment-related difference in overall survival.

A strong trend is evident supporting better quality of life among patients receiving Afinitor as measured by disease-related symptoms (HR 0.75; 95% CI: 0.53 to 1.06;  $p=0.053$ ).

## **SEGA**

A prospective, open-label, phase II study was conducted to evaluate the safety and efficacy of Afinitor in patients with SEGA. Serial radiological evidence of SEGA growth was required for entry.

Change in SEGA volume during the core 6-month treatment phase, as assessed via an independent central radiology review, was the primary efficacy endpoint. After the core treatment phase, patients could enter into the extension treatment phase where SEGA volume was assessed every 6 months.

In total, 28 patients received treatment with Afinitor; median age was 11 years (range 3 to 34), 61% male, 86% Caucasian. Thirteen patients (46%) had a secondary smaller SEGA including 12 patients with SEGA in the contralateral ventricle.

Afinitor was associated with a clinically relevant and statistically significant reduction in primary SEGA volume at 6 months relative to baseline ( $p<0.001$ ). Tumour shrinkage was most rapid during the initial 3 months of treatment with evidence of a sustained response at subsequent timepoints (see Table 13-24). No patient developed new lesions, worsening hydrocephalus, increased intracranial pressure, and none required surgical resection or other therapy for SEGA.

**Table 13-24 Response of primary SEGA lesion to Afinitor therapy**

<u>SEGA volume (cm<sup>3</sup>)</u>	<u>Independent central review</u>					
	<u>Baseline</u>	<u>3 months</u>	<u>6 months</u>	<u>12 months</u>	<u>18 months</u>	<u>24 months</u>
	<u>N=28</u>	<u>N=26</u>	<u>N=27</u>	<u>N=26</u>	<u>N=18</u>	<u>N=8</u>
<u>Mean</u>	<u>2.45</u>	<u>1.47</u>	<u>1.33</u>	<u>1.26</u>	<u>1.45</u>	<u>1.05</u>
<u>Median</u>	<u>1.74</u>	<u>0.84</u>	<u>0.93</u>	<u>0.84</u>	<u>0.90</u>	<u>0.57</u>
<u>Range</u>	<u>0.49-14.23</u>	<u>0.25-8.32</u>	<u>0.31-7.98</u>	<u>0.29-8.18</u>	<u>0.33-5.20</u>	<u>0.33-3.66</u>
<u>Reduction from baseline</u>						
<u>Mean</u>		<u>1.08</u>	<u>1.19</u>	<u>1.07</u>	<u>1.46</u>	<u>1.01</u>
<u>Median</u>		<u>0.63</u>	<u>0.83</u>	<u>0.85</u>	<u>0.74</u>	<u>0.46</u>
<u>Range</u>		<u>-0.12-5.91</u>	<u>0.06-6.25</u>	<u>0.02-6.05</u>	<u>-0.24-9.03</u>	<u>0.12-3.79</u>
<u>Percentage reduction from baseline, n (%)</u>						
<u>&gt; 50%</u>		<u>10 (38)</u>	<u>9 (33)</u>	<u>9 (35)</u>	<u>8 (44)</u>	<u>3 (38)</u>
<u>≥ 30%</u>		<u>17 (65)</u>	<u>21 (78)</u>	<u>20 (77)</u>	<u>12 (67)</u>	<u>6 (75)</u>
<u>&gt; 0%</u>		<u>25 (96)</u>	<u>27 (100)</u>	<u>26 (100)</u>	<u>16 (89)</u>	<u>8 (100)</u>
<u>No change</u>		<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>1 (6)</u>	<u>0</u>
<u>Tumour growth relative to baseline</u>		<u>1 (4)</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>1 (6)</u>	<u>0</u>

The primary analysis was supported by the:

- Change in primary SEGA volume as per local investigator assessment (p<0.001), with 75% and 39% of patients experiencing reductions of ≥ 30% and ≥ 50%, respectively.
- Change in total SEGA volume as per independent central review (p<0.001) or local investigator assessment (p<0.001).

One patient met the prespecified criteria for treatment success (> 75% reduction in SEGA volume) and was temporarily taken off trial therapy; however, SEGA re-growth was evident within 3 months and treatment was restarted.

Everolimus was associated with a clinically relevant reduction in overall seizure frequency at 6 months relative to baseline (median -1.0; p=0.022).

## 14 Non-clinical safety data

The preclinical safety profile of everolimus was assessed in mice, rats, minipigs, monkeys and rabbits. The major target organs were male and female reproductive systems (testicular tubular degeneration, reduced sperm content in epididymides and uterine atrophy) in several species; lungs (increased alveolar macrophages) in rats and mice; and eyes (lenticular anterior suture line opacities) in rats only. Minor kidney changes were seen in the rat (exacerbation of age-related lipofuscin in tubular epithelium, increases in hydronephrosis) and mouse (exacerbation of background lesions). There was no indication of kidney toxicity in monkeys or minipigs.

Everolimus appeared to spontaneously exacerbate background diseases (chronic myocarditis in rats, coxsackie virus infection of plasma and heart in monkeys, coccidian infestation of the gastrointestinal tract in minipigs, skin lesions in mice and monkeys). These findings were generally observed at systemic exposure levels within the range of therapeutic exposure or above, with the exception of the findings in rats, which occurred below therapeutic exposure due to a high tissue distribution.

In a male fertility study in rats, testicular morphology was affected at 0.5 mg/kg and above, and sperm motility, sperm head count, and plasma testosterone levels were diminished at 5 mg/kg, which is within the range of therapeutic exposure and which caused a reduction in male fertility. There was evidence of reversibility. Female fertility was not affected, but everolimus crossed the placenta and was toxic to the conceptus. In rats, everolimus caused embryo/foetotoxicity at systemic exposure below the therapeutic level. This was manifested as mortality and reduced foetal weight. The incidence of skeletal variations and malformations (e.g. sternal cleft) was increased at 0.3 and 0.9 mg/kg. In rabbits, embryotoxicity was evident in an increase in late resorptions.

**Novartis Pharma Services AG**

**Israeli branch**

36 Shacham St., Ramat Siv, Petach-Tikva

P.O.B 7759, Petach Tikva 49250, Israel

Tel: 972-3-9201123 Fax: 972-3-9229331

**נוברטיס פארמה סרוויסס איי ג'י**

**סניף ישראל**

רח' שחם 36, רמת סיב, פתח-תקוה

ת.ד. 7759 פתח-תקוה 49250

טלפון: 03-9201123 פקס: 03-9229331

In juvenile rat toxicity studies at doses as low as 0.15 mg/kg/day, systemic toxicity included decreased body weight gain and food consumption, and delayed attainment of some developmental landmarks at all doses, with full or partial recovery after cessation of dosing [67,68]. With the possible exception of the rat-specific lens finding (where young animals appeared to be more susceptible [69], it appears that there is no significant difference in the sensitivity of juvenile animals to the adverse effects of everolimus as compared to adult animals at doses of 0.5 to 5 mg/kg per day. No relevant toxicity was evident in juvenile monkeys at doses up to 0.5 mg/kg/day for 4-weeks.<sup>5</sup>

Genotoxicity studies covering relevant genotoxicity endpoints showed no evidence of clastogenic or mutagenic activity. Administration of everolimus for up to 2 years did not indicate any oncogenic potential in mice and rats up to the highest doses, corresponding respectively to 4-23.9 and 0.2 times the estimated clinical exposure from a 10 mg daily dose.

## 15 Pharmaceutical information

### Incompatibilities

Not applicable.

### Special precautions for storage

Store below 30°C.

Store in the original package in order to protect from light and moisture.

Keep out of the reach and sight of children.

### Instructions for use and handling

No special requirements.

### Manufacturer:

Novartis Pharma Stein AG, Switzerland

For Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland

### License Holder:

Novartis Pharma Services AG, 36 Shacham St., Petach-Tikva.

### עלון לצרכן

עלון לצרכן לפי תקנות הרוקחים  
(תכשירים) התשמ"ו-1986  
תרופה זו חייבת במרשם רופא

קרא/י בעיון את העלון עד סופו בטרם תשתמש/י בתרופה

אפיניטור 10 מ"ג  
טבליות

אפיניטור 5 מ"ג  
טבליות

אפיניטור 2.5 מ"ג  
טבליות

#### הרכב:

כל טבליה מכילה:  
Everolimus 10 mg

כל טבליה מכילה:  
Everolimus 5 mg

כל טבליה מכילה:  
Everolimus 2.5 mg

כל טבליה מכילה:

אפיניטור 5 מ"ג: Everolimus 5 mg

אפיניטור 10 מ"ג: Everolimus 10 mg

**Novartis Pharma Services AG**

**Israeli branch**

36 Shacham St., Ramat Siv, Petach-Tikva

P.O.B 7759, Petach Tikva 49250, Israel

Tel: 972-3-9201123 Fax: 972-3-9229331

**נוברטיס פארמה סרוויסס איי ג'י**

**סניף ישראל**

רח' שחם 36, רמת סיב, פתח-תקוה

ת.ד. 7759 פתח-תקוה 49250

טלפון: 03-9201123 פקס: 03-9229331

## **חומרים לא-בלתי פעילים:**

Butylated hydroxytoluene, magnesium stearate, lactose monohydrate, hypromellose, crospovidone and lactose anhydrous.

## **קבוצה תרפויטית:**

Anticancer medicine

## **פעילות רפואית:**

אפיניטור 2.5, 5 ו-10 מ"ג:

לטיפול בחולים עם גידול מוחי מסוג אסטרוציטומה סאבאפנדימאלית של תאים ענקיים (Subependymal Giant Cell Astrocytoma (SEGA)) הקשור בטרשת קרשית (tuberous sclerosis).

טיפול בחולים עם גידולים נירואנדוקריניים מתקדמים שמקורם בבלב שאינם ניתנים להסרה באמצעות ניתוח, שהתקדמו מקומית או מחלה גרורתית. הבטיחות והיעילות של אפיניטור בטיפול בחולים עם גידולים קרצינואידים עדיין לא מבוססים.

אפיניטור 5 ו-10 מ"ג בלבד:

לטיפול בסרטן כליות מתקדם (advanced Renal Cell Carcinoma (RCC)) לאחר כישלון בטיפול בתרופות מסוימות.

החומר הפעיל באפיניטור הוא everolimus,

טיפול בסרטן כליות מתקדם:

אפיניטור מפסיק את הסרטן מליצור עשוי להאט את הגדילה וההתפשטות של תאים סרטניים חדשים ומנתק את אספקת הדם לסרטן. הדבר מאט את הגדילה וההתפשטות של סרטן הכליות.

במידה ויש לך שאלות כלשהן לגבי אפיניטור או מדוע תכשיר זה נרשם עבורך, פנה/י לרופא.

טיפול ב- SEGA הקשור בטרשת קרשית (tuberous sclerosis):

אפיניטור עשוי להפחית את גודל הגידולים במוח (SEGA) אשר נגרמים בשל הפרעה גנטית הנקראת טרשת קרשית (tuberous sclerosis).

טיפול בגידולים נירואנדוקריניים מתקדמים שמקורם בבלב:

גידולים נירואנדוקריניים הינם גידולים נדירים וניתן למצוא אותם בחלקים שונים בגוף. אפיניטור עשוי להאט את גדילתם. במידה ויש לך שאלות כלשהן לגבי אפיניטור או מדוע תכשיר זה נרשם עבורך, פנה/י לרופא.

## **מתי אין להשתמש בתכשיר?**

אין להשתמש בתרופה:

אם הינך אלרגית (בעלת רגישות יתר) ל- everolimus, לתרופות דומות כגון (rapamycin), sirolimus, temsirolimus או לאחד ממרכיבי התרופה המצוינים מעלה.  
במקרה זה, יש ליידע את הרופא מבלי ליטול אפיניטור.  
במקרה שהינך חושב/ת שהינך אלרגית, יש להתייעץ עם הרופא.

## **אין להשתמש בתרופה מבלי להיוועץ ברופא לפני התחלת הטיפול:**

אם יש לך בעיות בכבד או אם סבלת בעבר ממחלות כלשהן אשר ייתכן והשפיעו על הכבד. ייתכן ויהיה צורך לשנות את המינון של אפיניטור שהינך נוטל/ת.

אם יש לך סוכרת (רמות גבוהות של גלוקוז בדם).

אם יש לך זיהומים כלשהם. ייתכן כי יהיה צורך לטפל בזיהום לפני התחלת הטיפול באפיניטור. כמו כן יש ליידע את הרופא לפני נטילת התרופה אם הנך מצויה/ה בסיכון לזיהומים- זאת היות ואפיניטור מחליש את המערכת החיסונית.  
אם הינך סובל/ת או סבלת בעבר מבעיות בכליות.

אם הינך לך בעבר הפטיטיס B, מאחר ועשויה להיות הפעלה מחדש במהלך הטיפול עם אפיניטור (ראה/י סעיף תופעות לוואי).

אם אתה נוטל/ת תרופות אחרות (ראה/י סעיף תגובות בין תרופתיות).

אם הינך בהריון, חושבת שאת יכולה להיות בהריון, או אם את חושבת שיש סיכוי שתהיי בהריון בזמן הטיפול באפיניטור (ראה/י סעיף אזהרות).

אם הינך מניקה (ראה/י סעיף אזהרות).

חיסון: אם עליך ליטול חיסון כלשהו בזמן השימוש בתרופה – היוועץ ברופא (ראה סעיף "אזהרות").

אם יש לך רמות גבוהות של כולסטרול או שומני דם אחרים

אם עברת לאחרונה ניתוח, או אם עדיין יש לך פצעים מניתוח: אפיניטור עלול להעלות את הסיכון להתעוררות בעיה בריפוי פצעים.

## **איך תשפיע התרופה על חיי היום יום שלך?**

עייפות יתרה הינה תופעת לוואי שכיחה של אפיניטור. אין לנהוג ברכב או להפעיל כלים או מכונות אם הנך חש/ת בכך.

## **אזהרות:**

טיפול בסרטן כליות מתקדם ובגידולים נירואנדוקריניים מתקדמים שמקורם בבלב:

אפיניטור יירשם לך רק על ידי רופא בעל ניסיון במחלת הסרטן.

טיפול ב- SEGA הקשור בטרשת קרשית (tuberous sclerosis):

אפיניטור יירשם לך רק על ידי רופא בעל ניסיון בטיפול בחולים עם SEGA ועם גישה לבדיקות דם אשר ימדדו כמה אפיניטור יש בדמך.

Novartis Pharma Services AG

Israeli branch

36 Shacham St., Ramat Siv, Petach-Tikva

P.O.B 7759, Petach Tikva 49250, Israel

Tel: 972-3-9201123 Fax: 972-3-9229331

נוברטיס פארמה סרוויסס איי ג'י

סניף ישראל

רח' שחם 36, רמת סיב, פתח-תקוה

ת.ד. 7759 פתח-תקוה 49250

טלפון: 03-9201123 פקס: 03-9229331



אם במהלך הטיפול באפניטור הינך מפתח/ת סימפטומים כגון נפיחות של דרכי הנשימה או הלשון ו/או קשיי נשימה, אלו עשויים להיות סימנים של תגובה אלרגית חמורה. במקרה כזה יש להתקשר מיידית עם רופא. אם עליך לקבל חיסון במהלך הטיפול עם אפניטור, פנה/י קודם לרופא לקבלת ייעוץ. אין לקבל חיסון חי ואין לשהות בקרבת אנשים אשר חוסנו לאחרונה בתרכיב חיסון מסוג זה.

בתקופת הטיפול בתרופה זו עליך לעבור בדיקות דם שגרתיות. הדבר יעקוב אחר כמות תאי הדם (תאי דם לבנים, תאי דם אדומים וטסיות) בגופך על מנת לראות אם לאפניטור יש השפעה אפקט שאינה רצויה על תאים אלו. בדיקות הדם יעקבו גם אחר תפקוד הכליות (רמה של קראטינין), תפקוד הכבד (רמה של טרנסאמינאזות) ורמות הסוכר והכולסטרול בדם, היות וגם הללו עשויים להיות מושפעים מאפניטור.

במידה והינך נוטל/ת אפניטור לטיפול ב- SEGA, בדיקות דם שגרתיות נדרשות על מנת למדוד כמה אפניטור יש בדמך כי זה יעזור לרופא שלך להחליט כמה אפניטור אתה צריך/ה ליטול.

במידה והינך בהריון או מניקה, יש לפנות לרופא לייעוץ לפני נטילת כל תרופה. אפניטור יכול לפגוע בעובר או בתינוק אשר מניקים אותו.

- נטילת אפניטור אינה מומלצת במהלך הריון. במידה והינך בהריון או חושבת שאת עלולה להיות בהריון, דווחי לרופא אשר ידון עימך לגבי הסיכון הפוטנציאלי הכרוך בנטילת אפניטור במהלך הריון.
- הנקה אינה מומלצת במהלך הטיפול באפניטור. אמרי לרופא במידה והינך מניקה.

נשים בגיל הפוריות צריכות להשתמש בשיטת אמצעי מניעה יעילים (כגון קונדומים או אגלולות) במהלך הטיפול באפניטור ולמשך 8 שבועות לאחר הפסקת הטיפול. במידה והינך חושבת שנכנסת להריון, פני לרופא לייעוץ לפני נטילה נוספת של אפניטור. ייתכן ויש לאפניטור השפעה על פוריות הגבר: אם הנכם מעוניינים בהריון- היוועצו ברופא. אפניטור מכיל לקטוז. אם נאמר לך עצמל-די רופא שהינך רגישה לסוכרים מסוימים, היוועצ/י ברופא לפני נטילת אפניטור.

### **תגובות בין תרופתיות:**

אפניטור עלול להתערב עם תרופות אחרות. ייתכן ויהיה צורך לשנות את המינון של אפניטור שהינך נוטל/ת.

עליך ליידע את הרוקח או הרופא המטפל לפני נטילת אפניטור אם הינך נוטל/ת תרופה נוספת, או אם נטלת לאחרונה תרופה אחרת, כולל תרופות ללא מרשם, עליך לדווח לרופא המטפל ויטמינים או צמחי מרפא, כדי למנוע סיכונים או אי-יעילות הנובעים מתגובות בין-תרופתיות. במיוחד, לגבי התרופות הבאות:

- תרופות מסוימות המשמשות לטיפול בזיהומים. אלו כוללות תרופות לטיפול במחלות פטרייתיות (תרופות אנטי-פטרייתיות כגון: קטוקונאזול, איטראקונאזול, ווריקונאזול ופלקונאזול) או תרופות לטיפול בסוגים של זיהומים בקטריאליים (אנטיביוטיקות כגון- קלריתרומיצין, טליתרומיצין או אריתרומיצין).
- תרופות מסוימות המשמשות לטיפול בשחפת, כגון: ריפאמפיצין או ריפאבוטין.
- St. John's Wort - צמח מוצר צמחי המשמש לטיפול בדיכאון ומצבים אחרים (ידוע גם בשם *Hypericum Perforatum*).
- קורטיקוסטרואידים מסוימים כגון: דקסאמתאזון, פרדניזון, פרדניזולון.
- תרופות אשר מפסיקות פרכוסים או התקפי אפילפסיה (תרופות אנטיאפילפטיות כגון: פניטואין, קארבאמאזפין, פנובארביטל).
- תרופות מסוימות המשמשות לטיפול באיידס (HIV) כגון: ריטונאוויר, אמפרנאויר, פוסאמפרנאויר, אפאווירנו, נביראפין.
- תרופות מסוימות המשמשות לטיפול בבעיות בלב או לחץ דם גבוה (תרופות החוסמות תעלות סידן כגון וראפאמיל ודילאטיאזם).
- תרופות המדכאות את פעילות מערכת החיסון- כגון: ציקלוספורין, תרופה המשמשת למניעת דחיית שתל על-ידי הגוף.
- אפרפיטאנט, תרופה המשמשת למניעת בחילה והקאה.
- מידאזולם, תרופה המשמשת לטיפול בהתקפים חריפים, או משמשת להרגעה לפני או במהלך ניתוח או הליך רפואי.

יש להימנע מטיפול בתכשירים אלו במהלך הטיפול באפניטור. אם הינך נוטל/ת אחת מתרופות אלו, ייתכן והרופא ירשום לך תרופה אחרת על מנת למנוע הופעת תופעות לוואי נוספות הנובעות משילוב של תרופות מסוימות עם אפניטור. מטופלים עם SEGA אשר נוטלים תרופות נגד פרכוסים, שינוי במינון של תרופות אלו (העלאה או הורדה) עלולים להצריך שינוי במינון אפניטור.

**במהלך הטיפול באפניטור** אין להתחיל טיפול בתרופה חדשה, כולל תרופות מרשם, תרופות ללא מרשם, תרופות צמחיות או אלטרנטיביות, ללא בדיקה מוקדמת עם הרופא שרשם לך אפניטור.

### **תופעות לוואי:**

כמו כל תרופה, אפניטור עלול לגרום לתופעות לוואי, למרות שלא כל אחד סובל מהם. אפניטור עלול גם להשפיע על תוצאות בדיקות דם מסוימות.

טיפול בסרטן כליות מתקדם או גידולים נוירואנדוקריניים מתקדמים שמקורם בבלב: **תופעות לוואי שכיחות מאוד** (תופעות לוואי אלה עלולות להשפיע על יותר מ-1 מתוך 10 מטופלים):

- זיהומים
- איבוד תיאבון
- הפרעה בטעם
- כאב ראש
- שיעור

- בעיות בנשימה או בריאות (דלקת ריאות)
- דימום מהאף
- **כיבים בפה:** אפניטור יכול לגרום לכיבים ופצעים בפה. יידע/י את הרופא אם את/ה חש/ה בכאב או אי נוחות בפה או אם יש לך פצעים פתוחים בפה. ייתכן ויהיה צורך בטיפול עם שטיפת פה או גיל. שטיפות פה וגילים מסוימים יכולים לגרום להחמרה בכיבים, אי לכך, אל תנסה/י דבר ללא בדיקה מוקדמת עם הרופא.
- נפיחות בזרועות, ידיים, כפות הרגליים, קרסוליים או אזור אחר בגוף (סימנים של בצקת)
- אי נוחות בבטן כגון בחילה, הקאה, שלשול
- חוסר תיאבון
- הרגשת חולשה או עייפות
- פריחה
- עור יבש
- הפרעה בטעם
- גרד
- הפרעה בציפורן
- הרגשת חולשה או עייפות
- דלקת של הרירית
- נפיחות בזרועות, ידיים, כפות הרגליים, קרסוליים או אזור אחר בגוף (סימנים של בצקת)
- חום
- איבוד משקל
- דימום מהאף
- שינויים בתוצאות בדיקות דם כגון: עלייה ברמות הכולסטרול, ירידה ברמת ההמוגלובין והטסיות
- אם אחת מהתופעות המצוינות מעלה משפיעות עליך באופן חמור, פנה/י לרופא המטפל שלך.
- תופעות לוואי שכיחות (תופעות לוואי אלה עלולות להשפיע על בין 1 ל- 10 מתוך 100 מטופלים):
- רמות גבוהות של סוכר בדם (סוכרת)
- החמרה של מחלת הסוכרת
- התייבשות
- קושי בשינה (insomnia)
- לחץ דם גבוה (יתר לחץ דם)
- דימום כגון: בדופן המעי
- תסחיף ריאתי (מצב שמתרחש כאשר עורק אחד או יותר נחסם בריאות שלך-חסיס) הסימפטומים עשויים להיות התחלה פתאומית של קוצר נשימה, כאב בחזה או שיעול דמי
- שיעול דמי
- יובש בפה
- פריחה וכאב על כפות הידיים או כפות הרגליים (hand foot syndrome)
- יובש בפה
- צרבת (dyspepsia)
- קושי בבליעה
- כאב בטן
- אקנה
- פריחה וכאב על של כפות הידיים או כפות הרגליים (hand foot syndrome)
- האדמה של העור (erythema)
- כאב במפרקים
- כאב ראש
- חום
- ירידה במשקל
- כאב בטן
- קושי בבליעה
- הופעת חלבון בשתן
- קושי בשינה (insomnia)
- יתר לחץ דם
- כאב בחזה

**Novartis Pharma Services AG**

**Israeli branch**

36 Shacham St., Ramat Siv, Petach-Tikva

P.O.B 7759, Petach Tikva 49250, Israel

Tel: 972-3-9201123 Fax: 972-3-9229331

**נוברטיס פארמה סרוויסס איי ג'י**

**סניף ישראל**

רח' שחם 36, רמת סיב, פתח-תקוה

ת.ד. 7759 פתח-תקוה 49250

טלפון: 03-9201123 פקס: 03-9229331

- צרב (dyspepsia)
- אי ספיקת כליות
- מתן שתן בתדירות גבוהה יותר במהלך היום
- התייבשות
- החמרה של מחלת הסוכרת
- שיעור דמני
- כאב בחזה
- הפרשות מהעיניים המלוות בגרד, אודם ונפיחות

אם אחת מהתופעות המצוינות מעלה משפיעות עליך באופן חמור, פנה/י לרופא המטפל שלך.

**תופעות לוואי שאינן שכיחות** (תופעות לוואי אלה עלולות להשפיע על בין 1 ל- 10 מתוך 1,000 מטופלים):

- סוג של אנמיה הנקראת pure red cell aplasia
- התחלה של סוכרת (רמה גבוהה של סוכר בדם)
- אובדן חוש הטעם
- סימפטומים של אי ספיקת לב כגון: קוצר נשימה, קושי בנשימה בזמן שכיבה, נפיחות של הרגליים או כף הרגל
- חסם או הפרעה של כלי דם (ורידים) ברגליים (פקקת בווריד עמוק). התסמינים העלולים להופיע: התנפחות ו/או כאב באחת מהרגליים שלך בדרך כלל בבשר השוק שלך. אודם או עור חם באזור המושפע.
- קוצר נשימה או נשימה מהירה (תסמונת מצוקה נשימתית חדה)
- שיעור דמני
- החלמה לא תקינה של פצעים

אם אחת מהתופעות המצוינות מעלה משפיעות עליך באופן חמור, פנה/י לרופא המטפל שלך.

טיפול ב- SEGA הקשור בטרשת קרשית (tuberous sclerosis):

**תופעות לוואי שכיחות מאוד** (תופעות לוואי אלה עלולות להשפיע על יותר מ-1 מתוך 10 מטופלים):

- זיהומים
- כיבים בפה: אפיוניטור יכול לגרום לכיבים ופצעים בפה. ידע/י את הרופא אם את/ה חש/ה בכאב או אי נוחות בפה או אם יש לך פצעים פתוחים בפה. ייתכן ויהיה צורך בטיפול עם שטיפת פה או גיל. שטיפות פה וגילים מסוימים יכולים לגרום להחמרה בכיבים, אי לכך, אל תנסה/י דבר ללא בדיקה מוקדמת עם הרופא.
- רמה גבוהה של שומנים בדם (עלייה בטריגליצרידים)
- שיעור
- שלשול
- פריחה בעור גופך כמו אקנה (חטט)
- אקנה (חטט)
- חום
- רמה נמוכה של תאי דם לבנים (סוג של תאי דם אשר נאבק בזיהומים: הרופא יבדוק זאת באופן תקופתי)

אם אחת מהתופעות המצוינות מעלה משפיעות עליך באופן חמור, פנה/י לרופא המטפל שלך.

**תופעות לוואי שכיחות** (תופעות לוואי אלה עלולות להשפיע על בין 1 ל- 10 מתוך 100 מטופלים):

- דלקת גרון
- דלקת של הקרום הירי המרפד את הקיבה (גסטריטיס)
- הקאה
- דלקת של הריאות
- חרדה
- ישנוניות
- יתר לחץ דם
- הפרעה במערכת הנשימה או הריאות (כגון: קוצר נשימה, שיעור יבש, קושי לנשום)
- עור יבש
- פריחה ורודה מגרדת על הגוף הנקראת פיטראזיס רוזיאה
- הופעת חלבון בשתן
- עייפות
- נפיחות של זרועות, ידיים, רגליים, קרסוליים או חלק אחר של הגוף (סימנים של בצקת)

- עיניים אדומות, נפוחות
- ירידה ברמות נוגדנים בדם (יש לפנות לרופא)

הפעלה מחדש של הפטיטיס B נצפתה בכמה מטופלים שקיבלו אפיניטור. יש ליידע את הרופא אם במהלך הטיפול באפיניטור יש לך סימפטומים של הפטיטיס B. הסימפטומים הראשוניים יכולים להיות לא ספציפיים ולכלול חום, פריחה בעור, כאב ודלקת במפרקים. סימפטומים אחרים יכולים לכלול עייפות, אובדן תיאבון, בחילה, צהבת (הצהבה של העור) וכאב בבטן ימנית עליונה. צואה בהירה או שתן כהה יכולים גם כן להיות סימנים להפטיטיס.

אם אחת מהתופעות המצוינות מעלה משפיעות עליך באופן חמור, פנה/י לרופא המטפל שלך.

**תופעות לוואי המחייבות התייחסות מיוחדת (תופעות לוואי אלה עלולות להשפיע על יותר מ-1 מתוך 10 מטופלים):**

- **בעיות בריאה או בנשימה (כגון דלקת ריאות שאינה על רקע חיידקי, תסחיף ריאתי או תסמונת מצוקה נשימתית חדה): פנה/י לרופא מיד** במידה ואתה חש/ה בסמפטומי ריאה/נשימה חדשים או בסמפטומים קיימים מוחמרים כגון: שיעול, כאב בחזה או קוצר נשימה, היות וייתכן כי יהיו לכך השלכות מסכנות חיים. ייתכן והרופא יצטרך לשנות את כמות האפיניטור שאתה נוטל/ת, או יוסיף תרופה על מנת לעזור עם תופעת לוואי זו.
- **זיהום:** אפיניטור עשוי לגרום לך להיות יותר חשוף/ה לזיהום (כגון דלקת ריאות או זיהום בדרכי השתן). פנה/י לרופא מיד במידה ויש לך חום, צמרמורות או סימנים אחרים של זיהום היות וייתכן ותצטרך/י טיפול דחוף.
- **סימני תגובות אלרגיות:** אם במהלך הטיפול באפיניטור הינך מפתח סימפטומים כגון נפיחות של דרכי הנשימה או הלשון ו/או קושי בנשימה, אלו עלולים להיות סימנים של תגובה אלרגית חמורה הפנים והגרון, הגורמת לקשיי נשימה. **במקרה מסוג זה יש לפנות לרופא פנה לרופא מיד.**
- **הפרעות כליה:** במספר חולים אשר נטלו אפיניטור נצפתה אי ספיקת כליות. הרופא שלך יעקוב אחר תפקוד הכליה שלך במהלך הטיפול עם אפיניטור.
- **הפעלה מחדש של הפטיטיס B:** הפעלה מחדשת של הפטיטיס B נצפתה בכמה מטופלים שקיבלו אפיניטור. יש ליידע את הרופא אם במהלך הטיפול באפיניטור יש לך סימפטומים של הפטיטיס B: הסימפטומים הראשוניים יכולים להיות לא ספציפיים ולכלול חום, פריחה בעור, כאב ודלקת במפרקים. סימפטומים אחרים יכולים לכלול עייפות, אובדן תיאבון, בחילה, צהבת (הצהבה של העור) וכאב בבטן ימנית עליונה. צואה בהירה או שתן כהה יכולים גם כן להיות סימנים להפטיטיס.
- **תסחיף ריאתי:** תסחיף ריאתי נצפה במספר חולים אשר קיבלו אפיניטור. תסחיף ריאתי הינו מצב אשר מתרחש כאשר עורק אחד או יותר בריאות שלך נחסם. ייתכנו סמפטומים אשר יופיעו כהופעה פתאומית של קוצר נשימה, כאב בחזה או שיעול דמי. פנה/י לרופא מיד אם יש לך אחד מהסימפטומים המפורטים לעיל במהלך הטיפול באפיניטור.

בכל מקרה שבו הינך מרגיש/ה תופעות לוואי שלא צוינו בעלון זה, או אם חל שינוי בהרגשתך הכללית, עליך להתייעץ עם הרופא מיד.

**תופעות לוואי ותגובות בין-תרופתיות בילדים:**

על ההורים לדווח לרופא המטפל על כל תופעת לוואי וכן על כל תרופה נוספת הניתנת לילד/ה !

#### **מינון:**

מינון לפי הוראות הרופא בלבד.  
אין לעבור על המנה המומלצת.

**טיפול בסרטן כליות מתקדם ובגידולים נירואנדוקריניים מתקדמים שמקורם בבלב:**  
**אין להשתמש באפיניטור בילדים ומתבגרים.**

הרופא עשוי להמליץ על מינון גבוה או נמוך יותר לפי צרכי הטיפול האישיים שלך.

**טיפול ב- SEG** הקשור בטרשת קרשית (tuberous sclerosis):

**אין להשתמש באפיניטור בילדים מתחת לגיל 3.**

הרופא יחליט על מינון אפיניטור שיש ליטול כתלות בגודל גופך, מצבו הבריאותי של הכבד שלך, ותרופות אחרות שהינך נוטל/ת. במהלך הטיפול עם אפיניטור נדרשות בדיקות דם למדידת כמות אפיניטור בדמך וקביעת המינון היומי הטוב ביותר עבורך. יש לעקוב בזירות אחר הוראות הרופא לגבי מינון האפיניטור שיש ליטול.

במידה והינך סובל/ת מתופעות לוואי מסוימות (כגון בעיות בנשימה), ייתכן והרופא יצטרך לשנות את כמות האפיניטור שאתה צריך/ה ליטול או להורות לך להפסיק את הטיפול באפיניטור לזמן מה.

אין להפסיק ליטול אפיניטור, אלא בהוראת הרופא.

אם שכחת ליטול תרופה זו בזמן קצוב ניתן ליטול עד 6 שעות מהזמן הרגיל אשר אתה נוטל/ת את התכשיר.

אם נזכרת לאחר יותר מ-6 שעות מהזמן הרגיל שבו אתה נוטל/ת אפיניטור, יש לדלג על המנה של אותו היום. ביום הבא, יש ליטול את הטבלה בזמן הרגיל. אין ליטול מנה כפולה כדי לפצות על מנה שנשכחה.

**טיפול בסרטן כליות מתקדם:**

הרופא עשוי להמליץ על מינון גבוה או נמוך יותר לפי צרכי הטיפול האישיים שלך.

**טיפול ב- SEG** הקשורה בטרשת קרשית (tuberous sclerosis):

הרופא יחליט על מינון אפיניטור שיש ליטול כתלות בגודל גופך ותרופות אחרות שהינך נוטל/ת. במהלך הטיפול עם אפיניטור נדרשות בדיקות דם למדידת כמות אפיניטור בדמך וקביעת המינון היומי הטוב ביותר עבורך. יש לעקוב בזירות אחר הוראות הרופא לגבי מינון האפיניטור שיש ליטול.

במידה והינך סובל/ת מתופעות לוואי מסוימות (כגון בעיות בנשימה), ייתכן והרופא יצטרך לשנות את כמות האפניטור שאת/ה צריך/ה ליטול או להורות לך להפסיק את הטיפול באפניטור לזמן מה.  
אין להפסיק ליטול אפניטור, אלא בהוראת הרופא.

אנשים מבוגרים בגיל 65 ומעלה יכולים להשתמש באפניטור באותה מנה כמו שאר המבוגרים.

#### אופן השימוש:

יש ליטול טבליות אפניטור דרך הפה.  
יש ליטול אפניטור פעם ביום בכל יום בערך באותו הזמן, בעקביות עם מזון או בעקביות ללא מזון.  
חשוב ליטול אפניטור בערך באותו הזמן בכל יום, על מנת שתהיה כמות קבועה בזרם הדם.  
אין ללעוס או לכתוש את הטבליות! יש לבלוע את הטבליות בשלמותן עם כוס מים.

במידה ולא ניתן לבלוע את הטבליות, ניתן לערבב אותן בתוך כוס של מים:

- יש לשים את הטבליות (ות) הנדרשת(ות) בתוך כוס מכילה בקירוב 30 מ"ל (2 כפות) של מים.
- יש לערבב בעדינות את התוכן עד אשר הטבליות (ות) עובר(ות) פירוק ולשתות באופן מיידי.
- יש לשטוף את הכוס עם כמות מים זהה (בקירוב 30 מ"ל), ולשתות את כל התוכן על מנת לוודא שמקבלים את המנה המלאה של אפניטור.

אין לשתות מיץ אשכוליות או לאכול אשכוליות, קרמבולה (star fruit), תפוזי סביליה. הדבר עלול להעלות את רמת אפניטור בדם, ייתכן אף לרמה מזיקה.

אין ללעוס או לכתוש את הטבליות! יש לבלוע את הטבליות בשלמותן עם כוס מים.

\*\*\*\*\*

**\*\* כיצד תוכל/י לסייע להצלחת הטיפול? \*\***

\*\*\*\*\*

יש להמשיך ליטול טבליות אפניטור כל עוד הרופא הורה לך.  
עליך להשלים את הטיפול שהומלץ עִינֵעֵל ידי הרופא.

#### מנע/י הרעלה!

תרופה זו וכל תרופה אחרת יש לשמור במקום סגור מחוץ להישג ידם וראייתם של ילדים ו/או תינוקות ועל-ידי כך תמנע/י הרעלה.  
אם נטלת מנת יתר או אם בטעות בלע ילד או אדם אחר מן התרופה, פנה/י מיד לרופא או לחדר מיון של בית חולים, והבאי אריות התרופה איתך. ייתכן כי יהיה צורך בטיפול רפואי.  
אין לגרום להקאה ללא הוראה מפורשת מרופא!

תרופה זו נרשמה לטיפול במחלתך בחולה אחר/ת, היא עלולה להזיק. אל תיתן/י תרופה זו לקרוביך, שכניך או מכריך.

אין ליטול תרופות בחושך! יש לבדוק את התוויות והמנה בכל פעם שהינך נוטל/ת תרופה. יש להרכיב משקפיים אם הינך זקוק/ה להם.

#### אחסנה:

יש לאחסן באריזה המקורית על מנת להגן מאור ולחות. יש לאחסן בטמפרטורה מתחת ל 30°C.  
גם לפי תנאי האריזה/האחסנה המומלצים, תרופות נשמרות לתקופה מוגבלת בלבד. נא לשים לב לתאריך התפוגה של התכשיר! בכל מקרה של ספק, עליך להיוועץ ברוקח שסיפק לך את התרופה.  
אין לאחסן תרופות שונות באותה אריזה. אין להשתמש אם האריזה פגומה.

#### מס' רישום התרופה:

אפניטור 2.5 מ"ג: 146 82 33388 00

אפניטור 5 מ"ג: 142 86 32045 00

אפניטור 10 מ"ג: 142 87 32046 00

יצרן: נוברטיס פארמה שטיין איי-ג'י, שווייץ.

בעל הרישום: נוברטיס פארמה סרויסס איי ג'י, ~~פתח-תקווה~~ רח' השחם 36, פתח-תקווה

העלוניים לצרכן ולרופא נשלחו למאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות, וניתן לקבלו מודפס על-ידי פניה לבעל הרישום.

בברכה,

מגרי נעמה אור  
רוקחת ממונה