

癌伏妥[®] 錠 5 毫克
Afinitor[®] 5 mg tablets

衛署藥輸字第 025165 號

癌伏妥[®] 錠 10 毫克
Afinitor[®] 10 mg tablets

衛署藥輸字第 025166 號

適應症

AFINITOR[®] 合併 exemestane 適用於治療荷爾蒙接受體陽性、HER2 受體陰性且之前使用 letrozole 或 anastrozole 復發或惡化之停經後晚期乳癌患者。

AFINITOR[®] 適用於進展性、無法切除或轉移性分化良好或中度分化 (well-differentiated or moderately-differentiated) 之胰臟神經內分泌腫瘤成人患者。

AFINITOR[®] 適用於治療在經 sunitinib 或 sorafenib 療法無效後之晚期腎細胞癌患者。

用法用量

AFINITOR 應於每天同一時間服用一次，與食物或不與食物併服都可以 (請參見臨床藥理學部份)。AFINITOR 需以整杯水吞服整顆錠劑。AFINITOR 不可咀嚼或咬碎錠劑。對無法吞服錠劑的患者，應將 Afinitor 錠劑以輕輕攪拌的方式完全溶散 (約 7 分鐘) 於一杯水 (約 30 毫升) 中，並立即喝下。再於杯中倒入等量的水洗滌，然後將洗滌液全部喝掉，以確保服下完整劑量。

觀察到臨床效益或在出現不能接受的毒性反應前，應持續治療。

建議劑量

治療荷爾蒙接受體陽性、HER2 受體陰性的停經後晚期乳癌、胰臟神經內分泌腫瘤、晚期腎細胞癌的 Afinitor 建議用量為 10 毫克。

劑量調整

治療荷爾蒙接受體陽性、HER2 受體陰性的停經後晚期乳癌、胰臟神經內分泌腫瘤、晚期腎細胞癌。

處理不良反應

處理嚴重和 / 或不耐受的不良反應時可能需要暫時調降劑量和 / 或中斷 Afinitor 療法。需要調降劑量時，建議調降至每天原給予劑量的 50% (請參見警語與注意事項)。

表 1 摘錄有關處理不良反應時可能需要調降、中斷或停用 AFINITOR 療法的建議。亦提供一般處理的建議。診治之醫師應依個別患者的利害考量且遵循此處理計畫做臨床判斷。

表 1：AFINITOR 劑量調整與不良反應的處理建議

藥物不良反應	嚴重度 ^a	AFINITOR 劑量調整 ^b 與不良反應的處理建議
非感染性肺炎	第 1 級	無須調整劑量
	無症狀，僅放射造影發現	給予適當的監測。
	第 2 級	考慮中斷治療，排除感染並考慮給予類固醇治療直到症狀獲得改善至 ≤ 第 1 級或消失。
	有症狀但不影響日常作息 (ADL ^c)	重新開始以較低劑量的 AFINITOR 治療。 如果在 4 週內無法恢復則應停止治療。
第 3 級	中斷 AFINITOR 直到症狀改善至 ≤ 第 1 級或消失。	
	有症狀，會影響日常作息 (ADL ^c)，需要給予氧氣	排除感染並考慮給予類固醇治療。 考慮重新開始以較低劑量的 AFINITOR 治療。如果再次發生第 3 級毒性，則需考慮停止治療。
	第 4 級	停用 AFINITOR，排除感染並考慮給予類固醇治療。
	危及生命，需要呼吸器支持	
口腔炎	第 1 級	無須調整劑量
	輕微症狀，正常飲食	以無酒精或食鹽水 (0.9%) 漱口，一天多次。
	第 2 級	暫時中斷治療直到回復至 ≤ 第 1 級或消失。
	有症狀，但可以飲食及吞嚥改良的飲食	重新以 AFINITOR 原劑量治療。 若再次出現第 2 級口腔炎，中斷治療直到症狀改善至 ≤ 第 1 級。重新開始以較低劑量的 AFINITOR 治療。 給予口腔局部止痛治療 (例如：benzocaine、butyl aminobenzoate、tetracaine hydrochloride、menthol 或 phenol) 併用或不併用局部類固醇 (即：triamcinolone 口內膏)。 ^d
	第 3 級	暫時中斷治療直到回復至 ≤ 第 1 級或消失。
有症狀，且無法口服攝取足夠的營養或水分	重新以較低劑量的 AFINITOR 治療。 給予口腔局部止痛治療 (即：benzocaine、butyl aminobenzoate、tetracaine hydrochloride、menthol 或 phenol) 併用或不併用局部類固醇 (即：triamcinolone 口內膏)。 ^d	
第 4 級	停用 AFINITOR 並給予適當藥物治療。	
出現危及生命相關的症狀		
其他非血液毒性 (排除代謝不良反應)	第 1 級	若毒性為可忍受的，無須調整劑量。 開始給予適當的藥物治療及監測。
	第 2 級	若毒性為可忍受的，無須調整劑量。 開始給予適當的藥物治療及監測。 若毒性變為無法忍受時，應中斷藥物直到回復至 ≤ 第 1 級或消失。重新開始以 AFINITOR 原劑量治療。
	第 3 級	若再次出現第 2 級毒性，中斷 AFINITOR 直到回復至 ≤ 第 1 級。重新開始以較低劑量 AFINITOR 治療。
	第 4 級	暫時中斷給藥直到症狀改善至 ≤ 第 1 級或消失。 開始給予適當的藥物治療及監測。 考慮重新以較低劑量的 AFINITOR 治療。若再次出現第 3 級毒性，應考慮停藥。
第 4 級	停用 AFINITOR 並給予適當藥物治療。	

代謝相關不良反應 (如：高血糖、高血壓)	第 1 級	無須調整劑量 給予適當的藥物治療及監測。
	第 2 級	無須調整劑量 給予適當的藥物治療及監測。
	第 3 級	暫時中斷給藥。 重新開始以較低劑量的 AFINITOR 治療。 給予適當藥物治療及監測。
	第 4 級	停用 AFINITOR 並給予適當藥物治療。

^a嚴重分級的描述：1 = 輕微症狀；2 = 中度症狀；3 = 重度症狀；4 = 危及生命症狀。

^b當必須調降劑量時，建議調降為原給予劑量的 50%。

^c日常作息 (ADL)

^d處置口炎時應避免使用含有雙氧水、碘酒、與麝香草衍生物 (thyme derivatives) 的製劑，因為這些製劑可能會惡化口腔潰瘍。

肝功能不全

肝功能不全會增加 AFITNIRO 曝露量 [請參見警語與注意事項及特殊族群]。劑量調整建議如下：

- 輕度肝功能不全 (Child-Pugh A 類) - 建議劑量為每日 7.5 毫克；若無法忍受，劑量可調降至 5 毫克。
- 中度肝功能不全 (Child-Pugh B 類) - 建議劑量為每日 5 毫克；若無法忍受，劑量可調降至 2.5 毫克。
- 重度肝功能不全 (Child-Pugh C 類) - 若期望的益處超出風險，可給予每日 2.5 毫克，但不可超過此劑量。

若患者於治療期間的肝功能 (Child-Pugh) 改變，應做劑量調整。

CYP3A4 或 P- 醣蛋白 (P-gP) 抑制劑

避免同時使用強效 CYP3A4 抑制劑 (例如：ketoconazole、itraconazole、clarithromycin、atazanavir、nefazodone、saquinavir、telithromycin、ritonavir、indinavir、nelfinavir、voriconazole) 或強效 P-gP 抑制劑。 [請參見警語與注意事項及藥物間交互作用]。

當與中效 CYP3A4 抑制劑或中效 P- 醣蛋白 (P-gP) 抑制劑 (如 amprenavir、fosamprenavir、aprepitant、erythromycin、fluconazole、verapamil、diltiazem) 併用時應謹慎。如果患者需要併用中效 CYP3A4 或 P- 醣蛋白 (P-gP) 抑制劑時，請降低 AFINITOR 劑量至每日服用一次 2.5 毫克。調降後 AFINITOR 劑量預計可將曲線下面積 (AUC) 調整至無抑制劑時觀察到之範圍。根據患者耐受程度，可考慮將 Afinitor 劑量從每日 2.5 毫克調高到每日 5 毫克。如果停用中效抑制劑，在調高 Afinitor 劑量前應先進行約 2 至 3 天的廓清期。當停用中效抑制劑時，AFINITOR 劑量應回復到開始使用中效 CYP3A4 或 P-gP 抑制劑前所用之劑量。

強效 CYP3A4 誘導劑

請避免與強效 CYP3A4 誘導劑 (如 phenytoin、carbamazepine、rifampin、rifabutin、rifapentine、phenobarbital) 併用。若患者需要併用強效 CYP3A4 誘導劑，應考慮將 Afinitor 的每日劑量加倍，以每次 5 毫克或更低劑量的方式逐步提高劑量。此劑量預期可將 AUC 調整至無誘導劑下觀察到的範圍。然而，目前未有接受強效 CYP3A4 誘導劑患者進行劑量調整的臨床數據。停用強效 CYP3A4 誘導劑，應考慮進行至少 3 到 5 天的廓清期 (重大酵素去誘導的合理時間)；再將 AFINITOR 劑量應恢復至使用強效 CYP3A4 誘導劑前的劑量 (請參見警語與注意事項及藥物交互作用部份)。

葡萄柚、葡萄柚汁以及其他已知會影響細胞色素 P450 和 P-gP 活性之食物可能會增加 everolimus 體內曝露量，在治療期間應避免食用。金絲桃 (St. John's Wort; *Hypericum perforatum*) 可能會減少 everolimus 體內曝露量，在治療期間應避免食用。

劑型及劑量

5 毫克錠劑：

白色至微黃、斜面邊緣、無刻紋之長型錠劑，一面刻印「5」，另一面刻印「NVR」。

10 毫克錠劑：

白色至微黃、斜面邊緣、無刻紋之長型錠劑，一面刻印「UHE」，另一面刻印「NVR」。

禁忌

對於主成分、rapamycin (雷帕霉素) 衍生物或任何賦形劑過敏者 (請參見警語與注意事項部份)。目前觀察到過敏性反應症狀包括 (但不限於) 過敏性休克、呼吸困難、潮紅、胸痛或血管性水腫 (例如呼吸道或舌頭腫脹伴隨或未伴隨呼吸障礙)。

警語與注意事項

非感染性肺炎

非感染性肺炎是 rapamycin 衍生物造成的典型反應之一，包括 AFINITOR。臨床試驗中約有 19% 服用 AFINITOR 的患者出現非感染性肺炎案例。一般毒性評估標準 (Common Toxicity Criteria, CTC) 第 3 級與第 4 級之非感染性肺炎的發生率分別為 4.0% 及 0.2% (請參見不良反應部份)；有觀察到死亡案例。

對於出現非特異性呼吸病徵與症狀，如缺氧、肋膜積水、咳嗽或呼吸困難，且已經以合適的檢查方式排除傳染性、腫瘤性與其他因素的患者，應考慮診斷是否患有非感染性肺炎。應告知患者於任何新的呼吸症狀出現或於現有呼吸症狀惡化時，儘速通報。

在放射造影上出現疑似非感染性肺炎但症狀輕微或甚至無症狀的患者，可以在不改變劑量的情況下 (請見 AFINITOR 劑量調整與不良反應的處理建議)，繼續 Afinitor 療法。造影似乎高估臨床上肺炎的發生率。

症狀之嚴重性如為中度，可以考慮中斷治療，直到症狀改善為止。可以使用類固醇藥物。再次導入 AFINITOR 時，可從原劑量的 50% 開始 (請參見 [表 1：AFINITOR 劑量調整與不良反應的處理建議])。

若非感染性肺炎的症狀嚴重性為第 4 級，應停止使用 AFINITOR，可使用類固醇藥物，直到臨床症狀消失為止。對於非感染性肺炎的症狀嚴重性為第 3 級，應中斷 AFINITOR 直到症狀改善至低於或等於第 1 級或消失。重新開始 AFINITOR 療法時，視個別臨床情況而定，可使用低於原先劑量 50% 的每日劑量 (請參見 [表 1：AFINITOR 劑量調整與不良反應的處理建議])。若第 3 級毒性再次出現時，應考慮停用 AFINITOR。曾有降低劑量後亦發生肺炎的情形被通報。

感染

AFINITOR 具有免疫抑制特性，因此病患可能出現對細菌、真菌、病毒或原生動物之感染，包括伺機性病原菌的感染 (請參見不良反應)。局部性與全身性感染，包括肺炎、結核病 (mycobacterial infections)、其他細菌感染及侵入性真菌 (fungus) 感染，如麴菌病 (aspergillosis) 或念珠菌感染、或肺囊蟲肺炎 (pneumocystis jiroveci pneumonia; PJP) 及病毒感染包括 B 型肝炎病毒再活化，曾經出現在服用 AFINITOR 的患者身上。有些屬於嚴重感染 (如：敗血症、導致呼吸衰竭或肝衰竭)，並有致命案例。醫師與病患都應該清楚 AFINITOR 會增加感染的風險，在開始 AFINITOR 治療前，請先完成原有的侵入性真菌感染之治療。

在服用 AFINITOR 時，應該特別注意是否出現感染跡象與症狀，如果已診斷出感染，應快速進行適當的治療，並考慮中止或停用 AFINITOR。如果已診斷出侵入性全身性真菌感染，請先停用 AFINITOR 並以適當的抗真菌療法進行治療。

服用 everolimus 的病患通報有罹患肺囊蟲肺炎 (pneumocystis jiroveci pneumonia; PJP) 的病例，部分引起危及生命的後果。這可能與併用皮質類固醇激素或其他免疫抑制劑有關。當有必要併用糖皮質激素或其他免疫抑制劑時，應考慮預防肺囊蟲肺炎的發生。

口腔潰瘍

臨床試驗結果顯示接受 AFINITOR 治療的患者曾經出現過口腔潰瘍、口炎以及口腔黏膜炎的發生率約為 44- 86%。約有 4-8% 患者被通報出現第 3 或第 4 級口炎 (請參見不良反應)。遇到此類情況時，建議進行局部治療，但是應避免使用含酒精或含過氧化氫 (hydrogen peroxide) 的漱口水，因其可能會使症狀惡化。抗真菌藥劑不應使用，除非診斷出有真菌感染 (請參見交互作用)。

腎衰竭

接受 AFINITOR 治療的患者曾有腎衰竭 (包括急性腎衰竭) 的案例，有些因而導致死亡。尤其是額外風險因子可能會損害腎功能的病患，應監測病患的腎功能。(請參見實驗室檢驗與監測)。

受損傷口癒合

Everolimus 可能延遲傷口癒合，增加傷口相關的併發症的發生率，例如傷口裂開、傷口感染、切口突起、淋巴管瘤、血清腫。這些傷口相關的併發症可能需要侵入性的手術。在手術期間須謹慎使用 AFINITOR。

老年患者

在一項隨機分配、荷爾蒙接受體陽性、HER2 受體陰性之晚期乳癌試驗中，患者接受最後一次 AFINITOR 劑量的 28 天內因任何原因而死亡，年齡 65 歲以上的患者有 6% 而小於 65 歲患者有 2%。因不良反應導致永久停藥的患者，65 歲以上的患者有 33% 而小於 65 歲患者有 17%。建議小心監測並依不良反應適當調整劑量 (請參見用法用量及特殊族群的給藥方式)。

實驗室檢驗與監測

腎功能

服用 AFINITOR 的病患曾經通報過血清肌酸酐升高與蛋白尿的現象，通常程度輕微 (請參見不良反應)。建議於開始 AFINITOR 治療前及開始後定期監測腎臟功能，包括測量血中尿素氮 (BUN)、尿蛋白或血清肌酸酐。

血糖及血脂

服用 AFINITOR 的病患曾經出現高血糖、高血脂及高三酸甘油酯症狀 (請參見不良反應)。建議於開始 AFINITOR 療法前及開始後定期監測空腹血糖及血脂指數。當 Afinitor 與其他可能導致高血糖的藥物併用時，建議更密集地監測。如果可能的話，應於病患開始 AFINITOR 療法前達到最佳的血糖及血脂控制。

血液學參數

服用 AFINITOR 的病患曾經通報過血紅素、淋巴球、嗜中性球及血小板數減少的現象 (請參見不良反應)。建議於 Afinitor 療法開始前及之後定期監測全血球計數。

藥物間交互作用

由於 everolimus 的曝藥量大增，應避免與強效 CYP3A4/P- 醣蛋白 (P-gP) 抑制劑併用。(請參見用法用量及藥物交互作用)。

當併用中效 CYP3A4/P- 醣蛋白 (P-gP) 抑制劑時，建議降低 AFINITOR 劑量 (請參見用法用量及藥物交互作用)。

與 CYP3A4 的強效誘導劑併用時，可考慮提高 AFINITOR 劑量 (請參見用法用量及藥物交互作用)。

肝功能不全

Everolimus 的曝藥量會因肝功能不全而增加 (請參見臨床藥理學)。

對於重度肝功能不全 (Child-Pugh C 類) 之荷爾蒙接受體陽性晚期乳癌、晚期胰臟神經內分泌腫瘤、及晚期腎細胞癌的患者，若期望的益處超出風險時，可使用降低劑量的 AFINITOR 治療。對於輕 (Child-Pugh A 類) 至中度 (Child-Pugh B 類) 肝功能不全患者，建議調降劑量 (請參見用法用量及臨床藥理學部份)。

疫苗接種

於接受 AFINITOR 治療期間應避免接受活疫苗注射或與接種活疫苗的人進行緊密接觸。活疫苗種類如下：滴鼻流感 (intranasal influenza)、麻疹 (measles)、腮腺炎 (mumps)、德國麻疹 (rubella)、口服小兒麻痺 (oral polio)、BCG、黃熱病 (yellow fever)、水痘 (varicella) 以及 TY21a 傷寒疫苗 (TY21a typhoid vaccines)。

對兒童 SEGA 患者，應考慮在開始使用 everolimus 治療之前接種常規疫苗。

致畸胎毒性

目前尚未針對懷孕婦女進行足夠且控制良好之 AFINITOR 研究。然而根據藥物反應機制，懷孕婦女使用 AFINITOR 可能對胎兒造成傷害。動物實驗中顯示，給予母體低於人體建議劑量之 everolimus 會產生動物胚胎毒性。如施用於孕婦或於服藥中懷孕，應告知其對於胎兒之潛在危險。建議育齡婦女於使用 AFINITOR 期間應採取適當之避孕措施並應持續至療程結束後 8 週 (請參見特殊族群的給藥方式)。

不良反應

下列嚴重不良反應將於仿單中其他部份詳述：

- ◆ 非感染性肺炎 (請參見警語與注意事項)
- ◆ 感染 (請參見警語與注意事項)
- ◆ 口腔炎 (請參見警語與注意事項)
- ◆ 腎衰竭 (請參見警語與注意事項)

由於臨床試驗廣泛執行於各種不同的狀況，因此不能將不良反應之發生率直接與其他試驗結果相比較，與臨床應用時的不良反應發生率亦可能不盡相同。

臨床試驗經驗

荷爾蒙接受體陽性、HER2 受體陰性之晚期乳癌

一項分析 AFINITOR(10 毫克 / 天) 併用 exemestane (25 mg/day) (共 485 人) 及安慰劑併用 exemestane (25 mg/day) (共 239 人) 對於荷爾蒙接受體陽性、HER2 受體陰性晚期之乳癌患者的療效及安全性之隨機分配、控制的臨床試驗。受試者年齡中位數為 61 歲 (範圍 28 至 93 歲間) 且 75% 為高加索人 (Caucasian)。安全性結果是依據中位數約 13 個月的追蹤資料。

最常見的不良反應 (發生率 30% 以上) 為口炎、感染、皮疹、疲勞、腹瀉及食慾下降。最

常見第 3 至第 4 級不良反應 (發生率 2% 以上) 為口炎、感染、高血糖、疲勞、呼吸困難、肺炎及腹瀉。最常見實驗室數值異常 (發生率 50% 以上) 為膽固醇增加、血糖增加、天門冬胺酸轉胺酶 (AST) 增加、貧血、白血球減少症、血小板減少症、淋巴球減少症、丙胺酸轉胺酶 (ALT) 增加及三酸甘油酯增加。最常見第 3/4 級的實驗室數值異常 (發生率 3% 以上) 為淋巴球減少、血糖增加、貧血、血鉀減少、天門冬胺酸轉胺酶 (AST) 增加、丙胺酸轉胺酶 (ALT) 增加及血小板減少症。

致死不良反應發生率在 AFINITOR 併用 exemestane 組較安慰劑併用 exemestane 組高，分別為 2% 及 0.4%。因緊急不良反應導致終止治療的比例，在 AFINITOR 併用 exemestane 組及安慰劑併用 exemestane 組分別為 24% 及 5%。劑量調整 (中斷或降低劑量) 在 AFINITOR 併用 exemestane 組的發生率較安慰劑併用 exemestane 組高 (63% 與 14%)。

表 2 為比較每天接受 10 毫克 AFINITOR 與安慰劑的受試者發生率 ≥10% 的不良反應。

表 2：荷爾蒙接受體陽性之晚期乳癌 * 患者發生率 ≥10% 的不良反應

	AFINITOR 10 毫克 / 天 + exemestane ^a N=482			安慰劑 + exemestane ^a N=238		
	所有等級 %	第 3 級 %	第 4 級 %	所有等級 %	第 3 級 %	第 4 級 %
任何不良反應	100	41	9	90	22	5
腸胃道異常						
口炎 ^b	67	8	0	11	0.8	0
腹瀉	33	2	0.2	18	0.8	0
噁心	29	0.2	0.2	28	1	0
嘔吐	17	0.8	0.2	12	0.8	0
便秘	14	0.4	0	13	0.4	0
口乾	11	0	0	7	0	0
一般性的異常及給藥部位情況						
疲勞	36	4	0.4	27	1	0
週邊水腫	19	1	0	6	0.4	0
發燒	15	0.2	0	7	0.4	0
無力	13	2	0.2	4	0	0
感染及寄生蟲感染						
感染 ^c	50	4	1	25	2	0
檢查						
體重減少	25	1	0	6	0	0
代謝及營養異常						
食慾下降	30	1	0	12	0.4	0
高血糖	14	5	0.4	2	0.4	0
肌肉及結締組織異常						
關節痛	20	0.8	0	17	0	0
背部疼痛	14	0.2	0	10	0.8	0
末梢疼痛	9	0.4	0	11	2	0
神經系統異常						
味覺異常	22	0.2	0	6	0	0
頭痛	21	0.4	0	14	0	0
精神異常						
失眠	13	0.2	0	8	0	0
呼吸、胸部及縱膈異常						
咳嗽	24	0.6	0	12	0	0
呼吸困難	21	4	0.2	11	0.8	0.4
鼻出血	17	0	0	1	0	0
肺炎 ^d	19	4	0.2	0.4	0	0
皮膚及皮下組織異常						
皮疹	39	1	0	6	0	0
搔癢	13	0.2	0	5	0	0
禿頭	10	0	0	5	0	0
血管異常						
熱潮紅	6	0	0	14	0	0
治療期間中位數 ^e		23.9 週			13.4 週	

CTC 不良反應版本 3.0

* 有 160(33.2%) 位患者以 AFINITOR 治療超過 32 週

^a 併用 exemestane (25 毫克 / 天)

^b 包括口炎、口腔潰瘍、口瘡性口炎、舌痛、牙齦疼痛、舌炎及嘴唇潰瘍。

^c 所有曾經通報過的各種器官感染，最常見包括鼻咽炎 (10%)、泌尿道感染 (10%)、上呼吸道感染 (5%)、肺炎 (4%)、支氣管炎 (4%)、膀胱炎 (3%) 及鼻竇炎 (3%)，亦包括念珠菌症 (<1%)、敗血症 (<1%) 及 c 型肝炎 (<1%)。

^d 包括肺炎、間質性肺疾病、肺浸潤及肺纖維化。

^e 以 AFINITOR 或安慰劑治療

主要觀察到的實驗室檢驗數值異常列於表 3。

表 3：≥10% 荷爾蒙接受體陽性之晚期乳癌患者通報發生之實驗室檢驗數值異常

實驗室數值	Afinitor 10 毫克 / 天 + exemestane ^a N=482			安慰劑 + exemestane ^a N=238		
	所有等級 %	第 3 級 %	第 4 級 %	所有等級 %	第 3 級 %	第 4 級 %
血液學^b						
血紅素減少	68	6	0.6	40	0.8	0.4
白血球減少	58	1	0	28	5	0.8
血小板減少	54	3	0.2	5	0	0.4

淋巴球減少	54	11	0.6	37	5	0.8
嗜中性白血球減少	31	2	0	11	0.8	0.8
臨床化學						
血糖增加	69	9	0.4	44	0.8	0.4
膽固醇增加	70	0.6	0.2	38	0.8	0.8
天門冬氨酸轉胺酶 (AST) 增加	69	4	0.2	45	3	0.4
丙氨酸轉胺酶 (ALT) 增加	51	4	0.2	29	5	0
三酸甘油酯增加	50	0.8	0	26	0	0
白蛋白減少	33	0.8	0	16	0.8	0
血鉀減少	29	4	0.2	7	1	0
肌酸酐增加	24	2	0.2	13	0	0

CTC 不良反應版本 3.0

^a 併用 exemestane (25 毫克 / 天)

^b 反映於貧血、白血球減少症、淋巴球減少症、嗜中性白血球減少症及血小板減少症 (總合為全血球減少症) pancytopenia) 等不良反應之發生率較低。

神經內分泌瘤患者

下列的數據來自於一項治療晚期神經內分泌瘤的隨機分配臨床試驗，其中 Afinitor 組與安慰劑組受試者分別有 204 與 203 名。患者年齡中位數為 58 歲 (介於 20 歲至 87 歲間)，其中 79% 為白人，55% 為男性。當安慰劑組患者病情惡化時，患者可接受 Afinitor 治療。

最常見的不良反應 (發生率 ≥ 30%) 包括口炎、皮疹、腹瀉、疲憊、水腫、腹痛、噁心、發燒、及頭痛。最常見的第 3 至 4 級不良反應 (發生率 ≥ 5%) 包括口炎及腹瀉。最常見的實驗室檢驗數值異常 (發生率 ≥ 50%) 包括血紅素減少、高血糖症、鹼性磷酸酶增加、高膽固醇血症、碳酸氫鹽下降及天門冬氨酸轉胺酶 (aspartate transaminase, AST) 增加。最常見的第 3 至 4 級實驗室檢驗數值異常 (發生率 ≥ 3%) 包括高血糖症、淋巴球減少症、血紅素減少、低血磷症、鹼性磷酸酶增加、嗜中性白血球減少症、天門冬氨酸轉胺酶 (aspartate transaminase, AST) 增加、血鉀減少及血小板減少症。在雙盲試驗期間，AFINITOR 組與安慰劑組分別有 7 及 1 個因不良反應死亡案例。造成 AFINITOR 組死亡的主要原因有：急性腎衰竭、急性呼吸衰竭、心臟衰竭、未知原因致死、肝臟衰竭、肺炎及敗血症各一例。導致安慰劑組一名患者死亡的原因為肺栓塞。在安慰劑組轉以 AFINITOR 治療後，另有三例死亡案例，其中一例胰臟瘤 (insulinoma) 患者，因低血糖及心臟衰竭而死亡；一例是因為心肌梗塞伴隨心臟衰竭；一例則為猝死。治療中因不良反應 (無論原因為何) 而導致治療永久終止之比例為 AFINITOR 組 20% 及安慰劑組 6%。導致延緩治療或是劑量降低在 AFINITOR 組與安慰劑組之比例分別為 61% 及 29%。發生 3 - 4 級腎衰竭在 Afinitor 組及安慰劑組分別有 6 名及 3 名患者。血栓事件在 everolimus 組及安慰劑組分別有 5 名及 1 名患者發生肺栓塞，其他血栓事件在 everolimus 組與安慰劑組分別有 3 位及 2 位。

表 4 為接受每天 10 毫克 AFINITOR 與安慰劑的受試者不良反應發生率 ≥ 10% 的比較。

表 4：晚期神經內分泌腫瘤發生率 ≥ 10% 的不良反應

	Afinitor 10 毫克 / 天 N=204			安慰劑 N=203		
	所有等級 %	第 3 級 %	第 4 級 %	所有等級 %	第 3 級 %	第 4 級 %
任何不良反應	100	49	13	98	32	8
腸胃道異常						
口炎 ^a	70	7	0	20	0	0
腹瀉 ^b	50	5	0.5	25	3	0
腹痛	36	4	0	32	6	1
噁心	32	2	0	33	2	0
嘔吐	29	1	0	21	2	0
便秘	14	0	0	13	0.5	0
口乾	11	0	0	4	0	0
一般性的異常及服用部位情況						
疲勞 / 不適 /	45	3	0.5	27	2	0.5
水腫 (全身及週邊)	39	1	0.5	12	1	0
發燒	31	0.5	0.5	13	0.5	0
無力	19	3	0	20	3	0
感染及寄生蟲感染						
鼻咽炎 / 鼻炎 / 尿道 發炎 / 上呼吸道感染	25	0	0	13	0	0
尿道發炎	16	0	0	6	0.5	0
檢查						
體重減少	28	0.5	0	11	0	0
代謝及營養異常						
厭食	30	1	0	18	1	0
糖尿病	10	2	0	0.5	0	0
肌肉及結締組織異常						
關節痛	15	1	0.5	7	0.5	0
背部疼痛	15	1	0	11	1	0
手腳疼痛	14	0.5	0	6	1	0
肌肉痙攣	10	0	0	4	0	0
神經系統異常						
頭痛 / 偏頭痛	30	0.5	0	15	1	0
味覺異常	19	0	0	5	0	0
暈眩	12	0.5	0	7	0	0
精神異常						
失眠	14	0	0	8	0	0
呼吸、胸部及縱膈異常						

咳嗽 / 咳嗽有痰	25	0.5	0	13	0	0
流鼻血	22	0	0	1	0	0
呼吸困難	20	2	0.5	7	0.5	0
肺炎 ^c	17	3	0.5	0	0	0
口咽疼痛	11	0	0	6	0	0
皮膚、皮下組織異常						
皮疹	59	0.5	0	19	0	0
指甲疾病	22	0.5	0	2	0	0
搔癢	21	0	0	13	0	0
皮膚乾燥	13	0	0	6	0	0
血管疾病						
高血壓	13	1	0	6	1	0
治療期間中位數 (週)		37			16	

因治療晚期神經內分泌腫瘤而出現的主要實驗室檢驗數值異常列於表 5。

表 5：晚期神經內分泌腫瘤出現 ≥10% 實驗室檢驗數值異常

實驗室數值	Afinitor 10 毫克 / 天 N=204		安慰劑 N=203	
	所有等級 %	第 3 級 - 第 4 級 %	所有等級 %	第 3 級 - 第 4 級 %
血液學				
血紅素減少	86	15	63	1
淋巴球減少	45	16	22	4
血小板減少	45	3	11	0
白血球減少	43	2	13	0
嗜中性白血球減少	30	4	17	2
臨床化學				
鹼性磷酸酶增加	74	8	66	8
血糖 (空腹) 增加	75	17	53	6
膽固醇增加	66	0.5	22	0
碳酸氫鹽下降	56	0	40	0
天門冬胺酸轉胺酶 (AST) 增加	56	4	41	4
丙胺酸轉胺酶 (ALT) 增加	48	2	35	2
磷酸鹽減少	40	10	14	3
三酸甘油酯增加	39	0	10	0
血鈣減少	37	0.5	12	0
血鉀減少	23	4	5	0
肌酸酐增加	19	2	14	0
血鈉減少	16	1	16	1
白蛋白減少	13	1	8	0
膽紅素增加	10	1	14	2
血鉀增加	7	0	10	0.5

CTCAE 版本 3.0

晚期腎細胞癌患者

下列的數據來自於一項治療轉移性腎臟細胞癌的隨機分配臨床試驗，其中 Afinitor 組與安慰劑組受試者分別有 274 與 137 名，先前已接受過 sunitinib 和 / 或 sorafenib 治療。病患年齡中位數為 61 歲 (介於 27 歲至 85 歲間)，其中 88% 為白人，78% 為男性。在上述盲性試驗中，接受 Afinitor 治療的受試者治療期的中位數為 141 天 (19 至 415 天)，接受安慰劑的受試者則為 60 天 (21 至 295 天)。

最常見的不良反應 (發生率 ≥30%) 包括口炎、感染、無力、疲憊、咳嗽及腹瀉。最常見的 3 至 4 級不良反應 (發生率 ≥3%) 包括感染、呼吸困難、疲憊、口炎、脫水、肺炎、腹痛與無力。最常見的實驗室檢驗數值異常 (發生率 ≥50%) 包括貧血、高膽固醇血症、高三酸甘油酯血症、高血糖症、淋巴球減少症及肌酸酐增加。最常見的 3 至 4 級實驗室檢驗數值異常 (發生率 ≥3%) 包括淋巴球減少症、高血糖症、貧血、低血磷症及高膽固醇血症。Afinitor 組曾觀察到急性呼吸衰竭引發之死亡 (0.7%)、感染 (0.7%) 以及急性腎衰竭 (0.4%)，而安慰劑組則未觀察到上述不良反應。治療中因不良反應 (無論原因為何) 而導致治療永久終止之比例為 Afinitor 組 14% 及安慰劑組 3%。導致治療終止 (無論原因為何) 最常見的不良反應為肺炎與呼吸困難；導致延緩治療或是劑量降低最常見的原因為感染、口炎及肺炎。Afinitor 治療期間最需要醫療介入的不良反應為感染、貧血及口炎。

表 6 為接受每天 10 毫克 Afinitor 與安慰劑的受試者不良反應發生率 ≥10% 的比較。

表 6：晚期腎細胞癌患者接受 AFINITOR 治療較安慰劑組發生率 ≥10% 的不良反應

	Afinitor 10 毫克 / 天 N=274			安慰劑 N=137		
	所有等級 %	第 3 級 %	第 4 級 %	所有等級 %	第 3 級 %	第 4 級 %
任何不良反應	97	52	13	93	23	5
腸胃道異常						
口炎 ^a	44	4	<1	8	0	0
腹瀉	30	1	0	7	0	0
噁心	26	1	0	19	0	0
嘔吐	20	2	0	12	0	0
感染及寄生蟲感染^b	37	7	3	18	1	0
一般性的異常及服用部位情況						
無力	33	3	<1	23	4	0
疲勞	31	5	0	27	3	<1

週邊水腫	25	<1	0	8	<1	0
發燒	20	<1	0	9	0	0
黏膜發炎	19	1	0	1	0	0
呼吸、胸部及縱膈異常						
咳嗽	30	<1	0	16	0	0
呼吸困難	24	6	1	15	3	0
流鼻血	18	0	0	0	0	0
肺炎 ^c	14	4	0	0	0	0
皮膚、皮下組織異常						
皮疹	29	1	0	7	0	0
搔癢	14	<1	0	7	0	0
皮膚乾燥	13	<1	0	5	0	0
代謝及營養異常						
厭食	25	1	0	14	<1	0
神經系統異常						
頭痛	19	<1	<1	9	<1	0
味覺異常	10	0	0	2	0	0
肌肉及結締組織異常						
手腳疼痛	10	1	0	7	0	0
治療期間中位數 (d)		141			60	

CTC 不良反應版本 3.0

^a 口炎 (包括復發性口炎) 及口舌潰瘍

^b 所有曾經通報過的各種器官感染, 最常見包括鼻咽炎 (6%), 肺炎 (6%), 泌尿道感染 (5%), 支氣管炎 (4%) 及竇炎 (3%), 亦包括麴菌症 (<1%), 念珠菌症 (<1%), 及敗血症 (<1%)。

^c 包括肺炎、肺間質病變、肺浸潤、肺泡出血、肺部毒性以及肺泡炎

其他較常發生於 Afinitor 而非安慰劑, 但是發生率低於 10% 的不良反應包括:

腸胃道異常: 腹痛 (9%)、口乾 (8%)、痔瘡 (5%)、吞嚥困難 (4%)

一般性的異常及服用部位情況: 體重減輕 (9%)、胸痛 (5%)、打寒顫 (4%)、傷口癒合不良 (<1%)

呼吸、胸部及縱膈異常: 肋膜積水 (Pleural effusion)(7%)、咽喉痛 (4%)、鼻漏 (rhino rhea) (3%)

皮膚、皮下組織異常: 手足症候群 (hand-foot syndrome) (報告裡稱作掌蹠紅斑觸痛症候群 (palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome) (5%)、指甲異常 (5%)、紅斑 (4%)、甲床炎 (4%)、皮膚病灶 (4%)、痤瘡性皮膚炎 (3%)

代謝及營養異常: 糖尿病惡化 (2%)、新發生的糖尿病 (<1%)

精神異常: 失眠 (9%)

神經系統異常: 頭昏 (7%)、皮膚感覺異常 (5%)

眼睛方面異常: 眼皮水腫 (4%)、結膜炎 (2%)

血管異常: 高血壓 (4%)、深沉血管栓塞 (<1%)

腎臟及尿道異常: 腎衰竭 (3%)

心臟異常: 心跳過速 (3%)、充血性心衰竭 (1%)

肌肉及結締組織異常: 下顎疼痛 (3%)

血液異常: 出血 (3%)

因治療而出現的主要實驗室檢驗數值異常列於表 7。

表 7: Afinitor 組的發生率高於安慰劑組的實驗室檢驗數值異常發現

實驗室數值	Afinitor 10 毫克 / 天 N=274			安慰劑 N=137		
	所有等級 %	第 3 級 %	第 4 級 %	所有等級 %	第 3 級 %	第 4 級 %
血液學^a						
血紅素減少	92	12	1	79	5	<1
淋巴球減少	51	16	2	28	5	0
血小板減少	23	1	0	2	0	<1
嗜中性白血球減少	14	0	<1	4	0	0
臨床化學						
膽固醇增加	77	4	0	35	0	0
三酸甘油酯增加	73	<1	0	34	0	0
血糖增加	57	15	<1	25	1	0
肌酸酐增加	50	1	0	34	0	0
磷酸鹽減少	37	6	0	8	0	0
天門冬氨酸轉胺酶 (AST) 增加	25	<1	<1	7	0	0
丙胺酸轉胺酶 (ALT) 增加	21	1	0	4	0	0
膽紅素增加	3	<1	<1	2	0	0

CTCAE 版本 3.0

^a 反映出貧血、白血球減少症、淋巴球減少症、嗜中性白血球減少症及血小板減少症 (collectively as pancytopenia) 等不良反應發生率較低。

藥物交互作用

Everolimus 是 CYP3A4 的受質之一, 也是多重藥物流出幫浦 P- 醣蛋白 (P-gP) 的受質與中度抑制劑。體外實驗顯示 everolimus 是 CYP3A4 的競爭型抑制劑, 同時也是 CYP2D6 的混合型抑制劑。

可能增加血中 everolimus 濃度的藥物

CYP3A4 及 P-gP 抑制劑:

健康受試者使用 AFINITOR 與下列物質併用時, everolimus 的曝藥量顯著增加:

• ketoconazole (一種 CYP3A4 與 P-gP 的強效抑制劑) - C_{max} 與 AUC 分別增加 3.9 和 15 倍。

- erythromycin (一種 CYP3A4 與 P-gP 的中效抑制劑) - C_{max} 與 AUC 分別增加 2.0 和 4.4 倍。
- verapamil (一種 CYP3A4 與 P-gP 的中效抑制劑) - C_{max} 與 AUC 分別增加 2.3 和 3.5 倍。

應避免與 CYP3A4 或 P-gP 的強效抑制劑併用 (請參見**警語與注意事項**)。

當併用中度 CYP3A4 或 P-gP 抑制劑時宜小心。如果無法給予其他替代藥物，應調降 AFINITOR 劑量 (請參見**用法用量**)。

可能降低 everolimus 血中濃度的藥物

CYP3A4 誘導劑：

與單獨使用 AFINITOR 比較，健康受試者併用 AFINITOR 及 rifampicin (CYP3A4 強效誘導劑)，everolimus 之 AUC 與 C_{max} 分別降低了 63% 及 58%。如果無法給予其他替代藥物，必須與強效 CYP3A4 誘導劑 (如 dexamethasone、phenytoin、carbamazepine、rifampin、rifabutin、phenobarbital) 或 P-gP 誘導劑併用時，宜調升 AFINITOR 劑量。金絲桃草可能會不預期的降低 everolimus 曝藥量，應避免使用 (請參見**用法用量**)。

可能因 everolimus 造成血漿濃度改變的藥物

針對健康受試者所進行的試驗顯示 AFINITOR 與 HMG-CoA 還原酶抑制劑 atorvastatin (CYP3A4 的受質) 與 pravastatin (非 CYP3A4 的受質) 間並無顯著臨床藥動交互作用，族群藥動學分析也沒有偵測到 simvastatin (CYP3A4 的受質) 對於 Afinitor 的清除率有任何影響。

對健康受試者所進行的試驗顯示口服併用 midazolam (CYP3A4 的受質) 與 everolimus 會導致 midazolam 的 C_{max} 增加 25% 而 $AUC_{(0-inf)}$ 增加 30%。

併用 everolimus 及 exemestane 會使 exemestane 的 C_{min} 及 C_{2h} 分別增加 45% 及 64%。但是，在達穩定狀態時 (4 週) estradiol 的體內濃度並沒有差異。併用 everolimus 及 exemestane 於荷爾蒙受體陽性、HER2 陰性的晚期乳癌患者，exemestane 造成的不良反應並沒有增加。

併用 everolimus 與 octreotidedepot 劑型會使 octreotide 血中最低濃度 (C_{min}) 約增加 50%。

特殊族群的給藥

懷孕婦女

懷孕分級：D [請參見**警語與注意事項**]

目前尚未針對懷孕婦女進行足夠且控制良好之 AFINITOR 研究。然而，根據藥物作用機轉，懷孕婦女使用 AFINITOR 可能對胎兒造成傷害。動物實驗中顯示，給予動物母體低於人體建議劑量每日 10 毫克之 everolimus 會產生動物胚胎毒性。如需施用於孕婦或於服藥期間懷孕，應告知患者其對於胎兒之潛在危險。應建議育齡婦女於使用 AFINITOR 期間採取適當之避孕措施並應持續至結束療程後 8 週。

在動物生殖研究中，雌性大鼠於交配前及胚胎器官發生期口服 everolimus 會誘發胚胎毒性，包括胚胎吸收率增加、胚胎著床前/後流產、活胎數目減少、畸形 (例如胸裂) 及骨骼發育遲緩。這些結果並未伴隨大鼠母體毒性。在接受建議劑量每日 10mg 的 (AUC_{0-24h}) 約 4% 的劑量會產生胚胎毒性。兔子實驗中，胚胎毒性主要為胚胎吸收率增加，發生於接受 1.6 倍人體表面積計算之口服建議劑量時。這些結果伴隨兔子女體毒性。

在一項大鼠產前及產後發展研究中，大鼠於胚胎著床開始施藥至泌乳期間。當給予 0.1mg/kg (0.6mg/m²) 劑量時，生產及泌乳皆無不良反應，也未觀察到母體毒性的徵兆。然而，胎兒體重確有減輕 (相較於對照組減輕達 9%)，小鼠存活率也微幅下降 (約 5% 死亡或消失)。對下一代小鼠的發展指標 (如型態發展、動作、學習或是生育力評估)，則沒有藥物相關之不良反應。

尚未知 everolimus 是否會導致男性和女性病患不孕。然而，已觀察到有月經週期不規則、停經 (包括繼發性停經) 和相關促黃體激素 (LH)/ 促濾泡成熟激素 (FSH) 失衡的現象。

根據非臨床發現，接受 Afinitor 治療可能會影響男性和女性的生殖力。

尚無足夠有關懷孕婦女使用 Afinitor 的資料。動物研究顯示有生殖毒性作用，包括胚胎毒性和胎兒毒性 (請參見非臨床安全性資料部份)。尚未知對人類的潛在風險。除非對懷孕婦女的潛在益處大於對胎兒的潛在風險時，才能給予懷孕婦女 Afinitor 治療。不應禁止服用 Afinitor 的男性病患試圖生育。

哺乳婦女

目前尚不清楚 everolimus 是否會分泌至人類乳汁中。在哺乳大鼠身上，everolimus 和/或其代謝物通過乳汁的濃度約為母體血中濃度的 3.5 倍。由於許多藥物皆會分泌至人類乳汁且因為嬰兒攝取到含有 everolimus 的乳汁也會有可能發生嚴重不良反應，因此在評估藥物對母親的重要性時，應考慮停止哺乳或是停止使用藥物。

老年族群的使用

在匯集的安全性資料庫中，使用 Afinitor 治療的患者有 37% ≥ 65 歲。

因不良反應導致中斷 Afinitor 治療的患者人數在 ≥65 歲的患者中較多 (23% 相對於 14%)。最常見導致中斷的藥物不良反應為肺炎、疲勞、呼吸困難和口炎。

在一項針對荷爾蒙接受體陽性、HER2 受體陰性之晚期乳癌患者的隨機分配試驗，使用 AFINITOR 治療的患者約有 40% ≥ 65 歲，其中 15% 為 75 歲以上。總體而言，並未觀察到老年族群相較於年輕族群有藥效之差異。在接受最後一次 AFINITOR 劑量的 28 天內因任何原因而死亡的患者，65 歲以上的患者有 6% 而小於 65 歲患者有 2%。因不良反應導致永久停藥的患者，65 歲以上的患者有 33% 而小於 65 歲患者有 17%。建議小心監測並給予適當劑量調整 [請參見**警語及注意事項**]。

在其他兩項隨機試驗中 (晚期腎細胞癌及晚期胰臟神經內分泌腫瘤患者)，並未觀察到老年族群與年輕族群有安全性或藥效之差異。晚期腎細胞癌隨機試驗中，使用 AFINITOR 治療的患者 41% ≥ 65 歲，其中 7% 為 75 歲以上。晚期胰臟神經內分泌腫瘤隨機試驗中，使用 AFINITOR 治療的患者 30% ≥ 65 歲，其中 7% 為 75 歲以上。

其他臨床試驗也未發現老年族群與年輕族群有反應上的差異，然而不能排除部份老年人敏感度較高的可能性 [請參見**臨床藥理學**]。

老年患者在使用上不需要調整劑量，建議實施但密集的監測及適當的劑量調整 (請參見**用法用量及臨床藥理學**)。

腎功能不全的患者

目前尚未針對腎功能不全之患者進行 Afinitor 臨床試驗。預期腎功能不全不會對藥物曝藥量造成影響，也不需要調整其 everolimus 的使用劑量 [請參見**臨床藥理學 (12.3)**]。

肝功能不全的患者

針對 34 位受試者給予口服單劑量 everolimus 評估 AFINITOR 在肝功能不全與正常肝功能患者的安全性、耐受性及藥物動力學。輕度 (Child-Pugh A 類)，中度 (Child-Pugh B 類) 及重度肝功能 (Child-Pugh C 類) 患者之體內藥物曝露量會增加 (請參見臨床藥理學)。

對於重度肝功能不全 (Child-Pugh C 類) 之荷爾蒙接受體呈陽性晚期乳癌、胰臟神經內分泌腫瘤、及晚期腎細胞癌的患者，若期望的益處超過風險時，可降低 AFINITOR 的劑量使用。對於輕 (Child-Pugh A 類) 至中 (Child-Pugh B 類) 度肝功能不全患者，建議調降劑量 (請參見用法與用量)。

過量

動物試驗顯示，everolimus 導致急性毒性的可能性低。不管是小鼠或大鼠，給予 2000 毫克 / 公斤 (極限試驗) 時，均未觀察到致命或嚴重毒性現象。

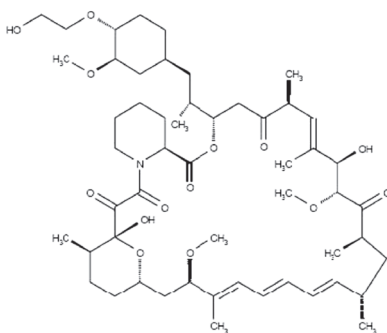
人類藥物過量的通報案例有限。曾經給予單劑 70 毫克的劑量，急性毒性現象與 10 毫克的急性毒性現象一致。

藥品敘述

AFINITOR (everolimus)，為選擇性 mTOR 抑制劑，係為一抗腫瘤劑。

everolimus 之化學名為：(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32S,35R)-1,18-dihydroxy-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-hydroxyethoxy)-3-methoxycyclohexyl]-1-methylethyl]-19,30-dimethoxy-15,17,21,23,29,35-hexamethyl-11,36-dioxo-4-aza-tricyclo[3.0.3.1.0^{4,9}]hexatriacenta-16,24, 26,28-tetraene-2,3,10,14,20-pentaone。

分子結構為 C₅₃H₈₃NO₁₄，分子量 958.2。結構式為：



AFINITOR 含 5 毫克或 10 毫克 everolimus，及 butylated hydroxytoluene、magnesium stearate、lactose monohydrate、hypromellose、crospovidone 及 lactose anhydrous、Ethanol anhydrous、dehydrated alcohol、Acetone (Removed during processing) 等非有效成分。

臨床藥理學

作用機轉

Everolimus 為 mTOR (哺乳類 Rapamycin 標靶) 抑制劑，mTOR 是絲胺酸-酪胺酸激酶，在 PI3K/AKT 路徑下游。mTOR 路徑在大部分人類癌症中無法正常運作。Everolimus 透過與細胞間受體蛋白質，FKBP12 的高度親和性交作用，發揮其活性。Everolimus 降低 S6 核糖體蛋白激酶 (S6K1) 與真核細胞延伸因子 4E 結合蛋白 (4E-BP) 的活性，mTOR 下游受動器，包括蛋白質合成。再者，everolimus 會抑制缺氧誘導因子 (如 HIF-1 轉錄因子) 的表現，及降低血管內皮生長因子 VEGF 表現。Everolimus 為 mTOR 抑制劑，在體外和 / 或體內研究中可降低腫瘤細胞增生、血管新生及醣吸收作用。

PI3K/Akt/mTOR 路徑的本質性活化會導致乳癌對荷爾蒙治療產生阻抗作用。體外研究顯示，雌激素依存且 HER2 受體陽性的乳癌細胞會對 everolimus 的抑制作用有反應，併用 everolimus 與 Akt、HER2 或芳香酶抑制劑治療藉由協同作用可加強 everolimus 的抗腫瘤活性。

藥效學

QT/QTc 間期延長之可能性

在一項隨機安慰劑對照的交叉試驗中，給予 59 位健康受試者一劑口服 AFINITOR (20 毫克和 50 毫克) 及安慰劑。結果並無證據顯示在單一劑量 50 毫克時有 QT/QTc 間期延長的反應。

曝藥量－反應關係

蛋白質合成標記顯示每日一劑 10 毫克即能抑制 mTOR。

藥動學

吸收

患有末期實體腫瘤的受試者於口服 5 至 70 毫克的 AFINITOR 錠劑後，1 至 2 小時後 everolimus 的濃度達到巔峰。給予單一劑量後，C_{max} 在每日劑量 5 至 10 毫克之間呈現線性分佈；單一劑量超過 20 毫克，C_{max} 則未隨劑量上升；然而，AUC 在 5 至 70 毫克之間呈現線性分佈。每天給藥一次，體內濃度在兩週內即達到穩定狀態。

食物效應：高脂肪膳食會使健康受試者服用 AFINITOR 10 毫克後，AUC 降低 22%，C_{max} 降低 54%；輕脂肪膳食會使 AUC 降低 32%，C_{max} 降低 42%。然而，食物對於吸收後濃度－時間曲線無明顯影響。

分佈

Everolimus 的血液-血漿比於 5 至 5,000 微毫克 / 毫升範圍內自 17% 至 73%，與濃度相關。每天接受 10 毫克 AFINITOR 的癌症受試者，其留滯於血漿的 everolimus 大約為 20%。健康受試者與患有中度肝功能不全的受試者，與血漿蛋白質的結合率均為約 74%。

生物轉換 / 代謝

Everolimus 是 CYP3A4 與 P-gP 的受質。口服給藥後，everolimus 是血液循環的主要成分。在人類血液中曾經偵測到 6 種 everolimus 主要代謝物，包括 3 種氫氧化代謝物、2 種水解開環產物以及 1 組 everolimus 的磷脂醯膽鹼共軛化合物。這些代謝物在毒性試驗所使用的動物血液中亦偵測到，活性較 everolimus 低了約 100 倍。

體外實驗中 everolimus 會競爭抑制 CYP3A4 酵素的代謝，同時也是 CYP2D6 受質 dextromethorphan 的混合型抑制物。每日口服一劑 10 毫克後的平均穩定態 C_{max} 低於體外實驗 Ki 值的 12 倍。因此 everolimus 似乎不會對 CYP3A4 和 CYP2D6 受質之代謝造成影響。

排除

尚未針對癌症受試者進行特定排泄試驗。給予 3 毫克單劑放射性標記 everolimus 併用 cyclosporine 後，80% 放射性物質進入糞便，5% 排泄至尿液中。不管在糞便或尿液中都沒有偵測到原藥。everolimus 的平均排除半衰期約為 30 小時。

腎功能不全的患者

給予 3 毫克單劑放射性 [¹⁴C] 標記 everolimus 後，大約有 5% 排泄至尿液中。在針對 170 名末期癌症受試者所進行的族群藥物動力學研究中，未偵測到 everolimus 的 CL/F 對於肌酐廓清率 (25 至 178 毫升/分鐘) 有顯著影響 (請參見特殊族群之使用)。

肝功能不全的患者

針對口服兩次單劑量 AFINITOR 錠劑進行評估 AFINITOR 在 8 位與 34 位肝功能不全與正常肝功能患者的安全性、耐受性及藥物動力學。在 34 位有不同肝功能不全受試者的第二項研究中，相較於正常受試者 (N=13)，輕度 (Child-Pugh A 類, N=6)，中度 (Child-Pugh B 類, N=9) 及重度肝功能 (Child-Pugh C 類, N=6) 患者之體內藥物曝露量增加倍數分別為 1.8, 3.2, 及 3.6。(請參見臨床藥理學)。在另一研究，患有中度肝功能不全 (Child-Pugh B 類) 的 8 名受試者，其 everolimus 平均體內藥物曝露量是肝功能正常的 8 名受試者的兩倍。

對於重度肝功能不全之荷爾蒙接受器呈陽性晚期乳癌、胰臟神經內分泌腫瘤及晚期腎細胞癌的患者，若期望的益處超過風險時，可降低 AFINITOR 的劑量使用。在兩個試驗的綜合分析結果發現，對於輕至中度肝功能不全患者，建議調降劑量 (請參見用法與用量)。

年齡與性別的影響

在癌症受試者中進行的族群藥動學評估，並未偵測到年紀或性別對 everolimus 的口服廓清率有顯著關聯性。

種族

根據一項交叉試驗比較，日本病患 (n=6) 在接受相同劑量後的曝露量平均高於非日本病患。

根據族群藥動學分析，黑人受試者的口服廓清率 (CL/F) 較白種人平均高出 20%。

這些明顯差異對於日本人或黑人病患的安全性與有效性的影響評估則尚未建立。

非臨床毒性

致癌性、突變性、生殖異常

持續 2 年施用最高達 0.9 毫克/公斤的 everolimus 至小鼠及大鼠，並未顯示有致癌之可能性，此劑量對小鼠及大鼠分別相當於人體建議劑量每日 10 毫克之估計臨床曝露量 (AUC_{0-24h}) 的 4.3 及 0.2 倍。

在一系列的體外實驗中，everolimus 並未具有基因毒性 (沙門氏菌突變實驗、L5178Y 小鼠淋巴細胞突變實驗以及 V79 中國倉鼠細胞染色體變異實驗)。Everolimus 在一項活體小鼠骨髓細胞微核實驗中，以 24 小時為間隔施用兩劑高達 500 毫克/公斤/日 (1500 毫克/米²/日，根據人體表面積約為人體建議劑量的 255 倍) 之劑量，並未顯示基因毒性。

根據一項非臨床發現，男性生育力可能因為 Afinitor 治療而有所影響。在為期 13 週之雄性大鼠生育力研究中，劑量 0.5 毫克/公斤以上會影響睪丸型態，給予 5 毫克/公斤 (在有效劑量範圍內；人體曝露量濃度為 52ng.hr/mL；10mg/kg 則為 560ng.hr/mL)，精子活動力、精子數目以及睪固酮之血中濃度皆降低，進而導致不孕。在 AUC_{0-24h} 值低於治療曝露量 (約為人體建議劑量每日 10 毫克 AUC_{0-24h} 之 10%~81%) 即對雄性大鼠生育力造成影響。停止用藥後 10-13 週，生育力指標從 0 (無生育力) 提升至 60% (12/20 之交配雌體能夠受孕)。

雌性大鼠口服服用 everolimus ≥ 0.1 毫克/公斤 (約為人體建議劑量每日 10 毫克 AUC_{0-24h} 之 4%) 後，導致胚胎著床前流產的機率增加，顯示可能降低雌性生育力。Everolimus 能夠通過胎盤且對胎體具備毒性 (請參見特殊族群的給藥方式)。

臨床研究

荷爾蒙接受體陽性、HER-2 受體陰性之晚期乳癌

BOLERO-2 (試驗編號 CRAD001Y2301) 一項多國、多中心、隨機分配、雙盲試驗，比較 AFINITOR 併用 exemestane 與安慰劑併用 exemestane 於治療動情素接受體陽性、人類上皮細胞生長因子的接受體 (HER 2-neu) 陰性且先前使用 letrozole 或 anastrozole 治療復發或惡化之晚期乳癌停經後婦女，共計 724 位。隨機分配是針對先前荷爾蒙治療之敏感度 (是或否) 及是否有內臟轉移 (是或否) 作分層。對先前荷爾蒙治療之敏感度的定義為 (1) 治療晚期乳癌對於至少一次荷爾蒙治療呈現臨床效益 (完全反應 [CR]，部分反應 [PR]，疾病穩定超過 ≥ 24 週) 或 (2) 復發前至少接受 24 個月荷爾蒙輔助療法。先前接受過 0-1 線化學療法患者是被允許的。主要療效指標為試驗主持人使用當地放射線學檢查，根據 RECIST (實體腫瘤的療效評估標準) 評估的無惡化存活期 (PFS)。無惡化存活期的支持性分析結果來自於中央放射線學檢查評估。次要療效指標包括整體存活率 (OS)、客觀反應率 (ORR) 及安全性評估。

患者以 2:1 的比例隨機分配至 AFINITOR 10 毫克/天併用 exemestane 25 毫克/天 (n=485) 或安慰劑併用 exemestane 25 毫克/天 (n=239)。兩治療組的基礎人口資料及疾病特性大致相當。且發生疾病惡化時，安慰劑組患者不得轉接受 AFINITOR 治療。患者的年齡中位數為 61 歲 (範圍 28 歲至 93 歲) 且 75% 為白人。接受 Afinitor 併用 exemestane 患者的盲性治療期的中位數為 24.0 週，而接受安慰劑併用 exemestane 的患者則為 13.4 週。

這項研究證明 Afinitor+exemestane 優於安慰劑+exemestane，在 PFS 的中位數有近 2.5 倍延長，具統計上顯著 (中位數：7.8 個月相對於 3.2 個月)，造成惡化或死亡的風險減低 55% (PFS 危險比 0.45；95% 信賴區間：0.38, 0.54；單邊對數等級檢定 p 值 <0.0001，按當地試驗主持人評估 (請參見表 9 和圖 1)。

主持人判定之中位無惡化存活率在 AFINITOR 及安慰劑組分別為 7.8 及 3.2 個月 [危險比 =0.45 (95% 信賴區間：0.38, 0.54)；單邊指數系列檢定法 p<0.0001] (請參見表 8 及圖 1)。經中央放射線判定之無惡化存活率與主持人判定之無惡化存活率在年齡、族群、內臟轉移情形及對先前荷爾蒙治療之敏感度次群體結果一致。

依據 RECIST 試驗評估客觀反應率在 AFINITOR 併用 exemestane 組患者為 12.6% (95% 信賴區間：9.8；15.9)，相對於安慰劑併用 exemestane 組患者為 1.7% (95% 信賴區間：0.5-4.2，p<0.0001)。在 AFINITOR 併用 exemestane 組有 3 位完全反應 [CR] (0.6%)，及 58 位部分反應 [PR] (12.0%)。在安慰劑併用 exemestane 組則無完全反應 [CR]，有 4 位部分反應 [PR] (1.7%)。

表 8：BOLERO-2 試驗之療效結果

分析	Afinitor ^a + exemestane N = 485	安慰劑 ^a + exemestane N = 239	危險比	P 值
無惡化存活期中位數 (月, 95% 信賴區間)				
試驗主持人放射線學審查	7.8 (6.9 至 8.5)	3.2 (2.8 至 4.1)	0.45 ^b (0.38 至 0.54)	<0.0001 ^c
獨立放射線學審查	11.0 (9.7 至 15.0)	4.1 (2.9 至 5.6)	0.38 ^b (0.3 至 0.5)	<0.0001 ^c
整體最佳反應 (% , 95% 信賴區間)				
客觀反應率 (ORR) ^d	12.6% (9.8 至 15.9)	1.7% (0.5 至 4.2)	n/a ^e	

^a exemestane (25 mg/day)

^b 危險比是由 Cox proportional-hazards 比例風險模式，針對先前荷爾蒙治療之敏感度及內臟轉移比例計算。

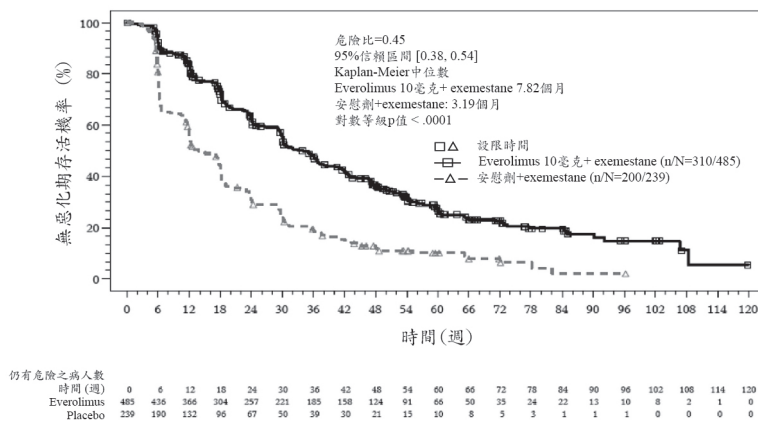
^c p-值是由單邊指數系列檢定法，針對先前荷爾蒙治療之敏感度及內臟轉移比例計算。

^d 客觀反應率 = 完全反應 (CR) 或部分反應 (PR) 患者的比例

^e 不適用

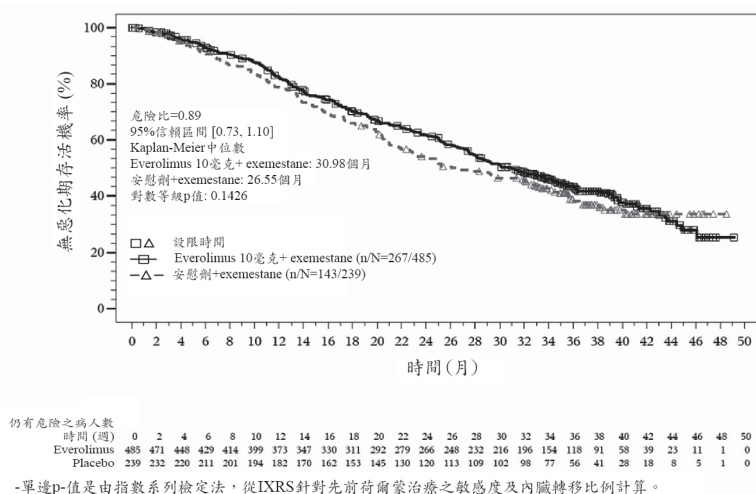
在最後的整體存活率 (OS) 分析時，OS 的時間中位數分別是 Afinitor + exemestane 組為 31 個月，相較於安慰劑 + exemestane 組為 26.6 個月 [HR = 0.89 (95 %CI: 0.73-1.10 ; p = 0.1426)] (請參見圖 2)

圖 1：BOLERO-2-Kaplan-Meier 法之無惡化存活曲線 (試驗主持人進行影像學檢查)



-單邊p-值是由指數系列檢定法，從IXRS針對先前荷爾蒙治療之敏感度及內臟轉移比例計算。

圖 2：整體存活率的 BOLERO-2 – Kaplan-Meier 曲線 (Full Analysis set)



-單邊p-值是由指數系列檢定法，從IXRS針對先前荷爾蒙治療之敏感度及內臟轉移比例計算。

對骨骼的作用

尚未有 Afinitor 對骨骼作用的長期研究資料。從 BOLERO-2 的比較資料顯示，血清骨代謝指標在前 12 週的治療有顯著改善。

局部晚期或轉移性胰臟神經內分泌瘤 (PNET):

RADIANT-3 (試驗編號 CRAD001C2324)，一項多國、多中心、隨機分配雙盲試驗，針對局部晚期或轉移性胰臟神經內分泌瘤 (PNET) 及前十二個月內發生疾病惡化之患者比較給予 AFINITOR 或安慰劑併用最佳支持性照護的效果。患者事先使用細胞毒性化學療法 (yes/no) 及 WHO 日常體能狀態 (0 比 1 和 2) 依據二分層因子接受隨機分配做為分群依據。允許以 somatostatin 衍生物治療做為最佳支持性照護的一部分。試驗主要療效指標為使用 RECIST (實體腫瘤的療效評估標準) 審核評估的無惡化存活期 (PFS)。疾病惡化現象經放射攝影記錄後，試驗主持人即可讓受試者解盲，隨機分配到安慰劑組的受試者即可在無盲性接受 Afinitor。其他指標包括，安全性評估、客觀反應率 [ORR (完全反應 (CR) 或部分反應 (PR))、反應期間及整體存活。

所有 410 位患者以 1:1 隨機分配至 AFINITOR 10 毫克 / 天 (n=207) 或安慰劑 (n=203)。病患基本資料分佈相當平衡 (年齡中位數 58 歲，55% 男性、79% 白人)，約有 73% (148/203) 安慰劑組患者解盲後轉以 AFINITOR 治療。

此研究顯示患者無惡化存活期顯著改善 (中位數 11.0 個月相對 4.6 個月)，由主持人判定之無惡化存活率風險降低 65% (危險比 0.35; 95% 信賴區間: 0.27 - 0.45; p<0.001) (請參見表 9 及圖 2)。所有患者子族群皆觀察到無惡化存活期的改善，與事先給予 somatostatin 衍生物無關。無惡化存活期之結果來自於主持人放射線學審查，中央放射線學檢查及裁決放射性學審查。如表 9 所示。

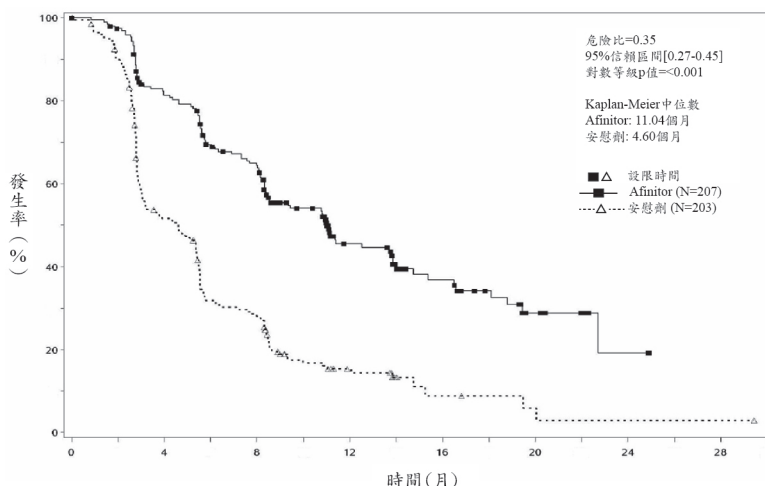
表 9：RADIANT-3 無惡化存活期結果

	N	Afinitor N=207	安慰劑 N=203	危險比 (95% 信賴區間)	P 值 ^b
分析	41	無惡化存活期中位數 (月)			
	0	(95% CI)			
主持人放射線學審查		11.0 (8.4 to 13.9)	4.6 (3.1 to 5.4)	0.35 (0.27 to 0.45)	<0.001
中央放射線學審查		13.7 (11.2 to 18.8)	5.7 (5.4 to 8.3)	0.38 (0.28 to 0.51)	<0.001
修正放射性學審查 ^a		11.4 (10.8 to 14.8)	5.4 (4.3 to 5.6)	0.34 (0.26 to 0.44)	<0.001

^a 包含修正主持人放射線學審查與中央放射線學審查間的不相符評估。

^b 由分層對數等級檢定取得單邊 p 值

圖 3：RADIANT-3 Kaplan-Meier 主持人判定之無惡化存活期曲線



由試驗主持人評估的目標反應率在 Afinitor 組為 4.8%，且無患者有完全反應。整體存活率結果尚未成熟，且未發現有統計上顯著的差異（更新分析的危險比 = 0.99 [95%信賴區間：0.68 至 1.43]）。

晚期腎細胞癌

RECORD-1（試驗編號 CRAD001C2240）一項第三期、多國、多中心、隨機分配雙盲試驗，針對先前接受過 VEGFR-TKI (sunitinib、sorafenib 或兩者相繼治療)，但是病情仍惡化的轉移性腎臟細胞癌病患，比較給予 10 毫克 Afinitor 或安慰劑併用最佳支持性照護的效果。先前曾接受過 bevacizumab、interleukin 2 或 interferon- α 療法的病患亦可被納入。

患者根據 Memorial Sloan-Kettering 癌症中心 (MSKCC) 的預後分數（良好相對於中等與差風險的族群）及先前接受過的抗癌治療（先前接受過 1 種，相對於 2 種之 VEGFR-TKIs 治療）進行分層。試驗主要療效指標為使用 RECIST（實體腫瘤的療效評估標準）並透過盲性、獨立、中央審核評估的無惡化存活期 (PFS)。次要療效指標包括安全性、客觀腫瘤反應率、整體存活、疾病相關症狀及生活品質。在放射造影證實疾病惡化後，試驗主持人即可讓受試者解盲，隨機分配到安慰劑組的受試者能夠接受開放標記的 Afinitor 每天 10 毫克。獨立資料監控委員會在第二次期中分析時建議終止這項試驗，因已滿足主要療效指標。

共有 416 名受試者按照 2：1 的比例隨機分配至接受 Afinitor 組 (n=277) 或安慰劑組 (n=139)。病患基本資料分佈相當平衡（年齡中位數 61 歲，77% 男性、88% 白人、74% 曾接受過 VEGFR-TKI 治療）。

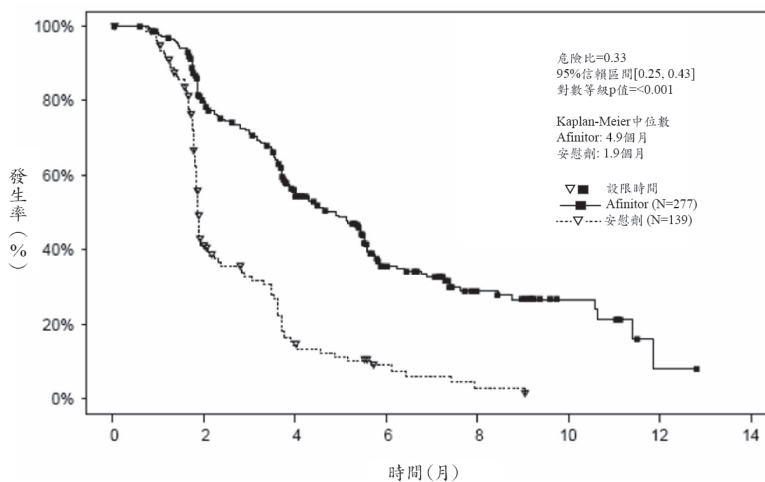
試驗期中報告結果顯示，在無惡化存活期方面，Afinitor 優於安慰劑，在疾病惡化或死亡的風險統計上顯著減少 67%（請參見表 10 和圖 4）。預後分數與先前接受 sorafenib 和 / 或 sunitinib 兩種階層的治療效果相當。整體存活率 (OS) 結果尚未清楚，32% 的病患在試驗結果分析前過世。

表 10：RECORD-1 無惡化存活期結果

族群	人數	Afinitor N=277	安慰劑 N=139	危險比 (95% 信賴區間)	p 值
無惡化存活期中位數 (月, 95% 信賴區間)					
主要分析					
全部 (盲性獨立中央審核)	416	4.9 (4.0 至 5.5)	1.9 (1.8 至 1.9)	0.33 (0.25 至 0.43)	<0.001 ^a
支持性 / 敏感性分析					
全部 (當地試驗主持人審查)	416	5.5 (4.6 至 5.8)	1.9 (1.8 至 2.2)	0.32 (0.25 至 0.41)	<0.001 ^a

^a 依預後分數進行分層的對數等級檢定

圖 4：RECORD-1 Kaplan-Meier 無惡化存活期曲線



最終的整體存活結果，Afinitor 治療有優於安慰劑的趨勢，但兩組間無統計上顯著的差異（危險比 0.90，95%信賴區間：0.71 至 1.14；p=0.183）。在 139 名分配至安慰劑的病患中有 111 名 (79.9%) 患者在疾病惡化後由安慰劑交叉至開放標記 Afinitor，可能會混淆整體存活率的效益。

貯存

請見外盒。

超過盒外標示「EXP」的有效期限，請勿使用 Afinitor。

Afinitor (everolimus) 錠應儲存於 30°C 以下；運送條件允許介於 15°C -30°C 之間。保存於原包裝中，並避免光照及潮濕。Afinitor 應置於兒童拿不到的地方。
Afinitor 錠不可壓碎，不可使用壓碎或破損的錠劑。

製造廠：Novartis Pharma Stein AG
廠址：Schaffhauserstrasse CH-4332 Stein, Switzerland
國外許可證持有者：Novartis Pharma AG
Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel, Switzerland

藥商：台灣諾華股份有限公司
地址：臺北市仁愛路 2 段 99 號 11 樓
電話：(02) 23416580

USPI: 07/2014
IPL: 18-Mar-14
TWI-310314

病患諮詢

非感染性肺炎

應告知病患可能會發生非感染性肺炎。臨床試驗中，有一些嚴重的非感染性肺炎案例，有時會致死。應告知病患於任何新的呼吸症狀出現或於現有呼吸症狀惡化時，儘速通報 [參見警語及注意事項]。

感染

應告知病患在使用 AFINOTOR 治療期間較容易感染，且病人的 B 型肝炎復發和 AFINOTOR 治療有關。臨床試驗中，有一些嚴重的感染案例（例如造成呼吸衰竭或肝衰竭）且有時會致死。應告知病人感染的徵兆及症狀，且有任何徵兆或症狀時，應儘速通報醫師 [參見警語及注意事項]。

口腔潰瘍

應告知病人可能會發生口腔潰瘍、口炎或口腔黏膜炎。遇到此類情況時，建議進行局部治療，但是應避免使用含酒精或含過氧化氫 (peroxide) 的漱口水 [參見警語及注意事項]。

腎衰竭

應告知病人可能發生腎衰竭。有一些嚴重的腎衰竭案例且有時會致死。應告知病患醫護人員需要監測他們的腎功能，尤其是具有可能損害腎功能危險因子的病患 [參見警語及注意事項]。

實驗室檢驗與監測

應告知病患於 AFINOTOR 治療前及開始治療後，需要定期做血液的生化學檢驗及血液學監測 [參見警語及注意事項]。

藥物交互作用

應告知病人要將他們所有的併用藥品告訴醫師，包括非處方藥品及健康食品 [參見用法用量，警語及注意事項及藥物交互作用]。

避免與強效 CYP3A4 抑制劑併用。若 AFINOTOR 需與中效 CYP3A4 抑制劑及 / 或 P-gP 抑制劑併用時需小心，降低 AFINOTOR 的劑量並謹慎監視病人的副作用。避免與強效 CYP3A4 誘導劑併用。若 AFINOTOR 需與強效 CYP3A4 誘導劑併用時，應考慮增加 AFINOTOR 劑量並謹慎監視病人的臨床反應。

肝功能不全

應告知病患 AFINOTOR 不建議使用於嚴重肝功能不全的患者 (Child-Pugh class C)。對中度肝功能不全 (Child-Pugh B 類) 的 SEGA 患者，建議降低 AFINOTOR 劑量約 50%。後續的給藥劑量應依據個人的藥物治療監測的結果調整 [參見警語及注意事項，及臨床藥理學]。

疫苗接種

應告知病人避免接受活性疫苗注射或與接種活性疫苗的人進行緊密接觸 [參見警語及注意事項]。

懷孕

應告知育齡婦女 AFINOTOR 可能對胎兒造成傷害，服用 AFINOTOR 治療期間應採取有效之避孕措施並應持續至療程結束後 8 週。

用法說明

應告知病患 AFINOTOR 應於每天同一時間服用一次，可始終與食物併服，亦可始終不與食物併服。不可研碎或咀嚼錠劑。AFINOTOR 錠劑應整顆以一杯水送服。對無法吞服錠劑的患者，應將 AFINOTOR 錠劑以輕輕攪拌的方式完全溶散於一杯水 (約 30 毫升，約 7 分鐘) 中，並立即喝下。再於杯中倒入等量的水清洗，然後將清洗液全部喝掉，以確保服下完整的劑量。

應告知病患若忘記服用一劑 AFINOTOR 時，距離正常服藥時間 6 小時內仍可立即服一劑，若超過 6 小時，則應跳過這次劑量，第二天再於正常服藥時間服用 AFINOTOR。應警告病患不可服用二劑來補償忘記服用的劑量。

病患用藥資訊

諾華癌伏妥錠

AFINITOR tablets

(everolimus)

在您開始使用 AFINITOR 治療及每次領取藥品時，請閱讀本病患用藥資訊。可能有新的資訊。本病患用藥資訊並不能取代醫師所告訴您的醫療情況或治療。

關於 AFITNITOR，那些最重要的資訊是我應知道的？

1. 您可能會有肺臟或呼吸異常。有些人可能有嚴重的肺臟或呼吸異常，甚至會致死。若您有下列任何症狀時，請立即告訴您的醫師：
 - 出現新的咳嗽症狀或咳嗽症狀惡化
 - 呼吸急促
 - 胸痛
 - 呼吸困難或哮喘
2. 您可能較易感染，例如肺炎、或細菌、黴菌或病毒感染。過去曾經患有 B 型肝炎的患者，病毒感染包括 B 型肝炎再活化。有些病人的感染情況可能很嚴重，甚至會致死。需要立即接受治療。
若您的體溫在 100.5 °F 或更高，惡寒或感到不舒服時，請立即通知您的醫師。
B 型肝炎或感染時包括下列症狀：

- 發燒
- 皮疹
- 關節疼痛及發炎
- 疲倦
- 食慾不振
- 噁心
- 糞便顏色變淡或尿液顏色變深
- 皮膚變黃
- 右上腹疼痛

出現上述任何嚴重的副作用時，您可能需要停止服用 AFINITOR 或調降劑量。請遵照您醫師的指示。

什麼是 AFINITOR ？

AFINITOR 是一種處方藥品，用來治療：

- 腦室管膜下巨細胞星狀細胞瘤 (SEGA)，一種發生在遺傳性疾病結節性硬化症 (TS) 患者腦的部腫瘤。

尚未知 AFINITOR 用於 3 歲以下 SEGA 患者安全性及療效。

AFINITOR 可減少 TS 相關的 SEGA 患者的腦瘤體積。

那些人不可服用 AFINITOR ？

若您對 AFINITOR 或本藥品所含的任何成分過敏時，請勿服用 AFINITOR。請參閱本病患用藥資訊尾端列載 AFINITOR 所含有的成分資料。若您對下列藥品過敏，請在服用本藥前告知您的醫師：

- Sirolimus (Rapamune[®])
- Temsirolimus (Torisel[®])

若您不知道，請詢問您的醫療人員。

在服用 AFINITOR 前，我應告知醫師那些事項？

在服用 AFINITOR 前，請告知醫師有關您的所有醫療情況包括：

- 是否有腎臟疾病
- 是否有肝臟疾病
- 是否有糖尿病或高血糖
- 是否有高血脂症
- 是否有任何的感染疾病
- 是否曾患有 B 型肝炎
- 是否有安排要接種任何疫苗。在您使用 AFINITOR 治療期間，不可接受活性疫苗注射或與最近接種活性疫苗的人接觸。若您不確定疫苗種類型態時，請詢問您的醫療人員。
- 是否有其他的醫療狀況
- 是否懷孕或計畫懷孕。尚未知 AFINITOR 是否會對胎兒造成傷害。服用 AFINITOR 治療期間應採取有效的避孕措施並應持續至療程結束後 8 週。
- 是否哺乳或計畫哺乳。尚未知 AFINITOR 是否會分泌於乳汁中。請與您的醫療人員討論決定選擇服用 AFINITOR 治療或哺乳，不可兩者都進行。

請告知醫師您所服用的所有藥品，包括處方藥品及非處方藥品、維他命及健康食品與中草藥。AFINITOR 可能影響其他藥品的作用，其他藥品也可能影響 AFINITOR 的作用。AFINITOR 和其他藥品併用可能產生嚴重的副作用。

須瞭解您服用那些藥品，並將它們記下，在領取新的藥品時拿給您的醫師或藥師看，尤其是您有服用下列藥品時，應告知醫師：

- 聖約翰草 (Hypericum perforatum) (St. John's Wort)
- 藥品用於治療：

- 黴菌感染
- 細菌感染
- 肺結核
- 癩癩
- HIV 感染之後天免疫不全症候群
- 心臟疾病或高血壓

- 抑制免疫系統的藥品

若您不確定您所服用的藥品是否用於治療上述所列的任一種疾病時，請諮詢您的醫師或藥師。

若您有服用治療上述任一疾病的藥品時，醫師會為您處方不同的藥品或改變 AFINITOR 的劑量。在服用任何新的治療藥品時，請先告知您的醫師。

我應如何服用 AFINITOR ？

2.5 毫克錠劑：

白色至微黃、斜面邊緣、無刻紋之長型錠劑，一面刻印「LCL」，另一面刻印「NVR」。

5 毫克錠劑：

白色至微黃、斜面邊緣、無刻紋之長型錠劑，一面刻印「5」，另一面刻印「NVR」。

- 醫師會為您處方適合您的 AFINITOR 劑量。
- 請切實遵照醫師的指示服用 AFINITOR。必要時，醫師會改變您服用 AFINITOR 的劑量。
- AFINITOR 錠劑應整顆以一杯水送服。不可研碎或咀嚼錠劑。不可服用任何破裂或研碎的錠劑。
- 對無法吞服整粒錠劑時，可將錠劑放入一杯水中攪拌：
 - 將處方需服用的錠劑量放入 2 湯匙 (約 30 毫升) 的水中。
 - 輕輕攪拌直至錠劑溶散 (約 7 分鐘)，並立即喝下。
 - 再於杯中倒入約 2 湯匙 (約 30 毫升) 的水，然後全部喝掉，以確保服下完整的劑量。
- AFINITOR 應於每天同一時間服用一次。
- AFINITOR 可始終與食物併服，亦可始終不與食物併服。
- 可用剪刀將鋁箔剪開，以免藥錠掉出來。
- 若服用過量的 AFINITOR 時，請立即通知您的醫師或到就近的醫院急診，並帶著您的 AFINITOR 藥品外盒。
- 若忘記服用一劑 AFINITOR 時，距離正常服藥時間 6 小時內仍可立即服一劑，若超過 6 小時，則應跳過這次劑量，第二天再於正常服藥時間服用 AFINITOR。不可服用二劑來補償忘記服用的劑量。若您不確定該如何做時，請詢問您的醫師。
- 於 AFINITOR 治療前及治療期間，您須接受定期的血液檢驗。這些檢驗包括血球計數、腎及肝功能、及血糖值檢查。
- 使用 AFINITOR 治療 SEGA 時，您須定期接受檢測 AFINITOR 的血中濃度，以幫助您的醫師決定您需服用 AFINITOR 的劑量。

服用 AFINITOR 時應避免的事項

在使用 AFINITOR 治療期間，不可飲用葡萄柚汁或食用葡萄柚，因為這會使 AFINITOR 的血中濃度升高至有害的濃度。

AFITIROR 可能產生的副作用

AFINITOR 可能產生嚴重的副作用。

• 參閱 [關於 AFINITOR，那些最重要的資訊是我應知道的？]

• 您可能會發生腎衰竭。有些病人的腎衰竭情況可能會很嚴重，甚至會致死。醫師需要在您服用 AFINITOR 前及治療中監測您的腎功能。

SEGA 患者使用 AFINITOR 治療時常見的副作用：

- 呼吸道、鼻竇及耳朵感染。
- 口腔潰瘍。AFINITOR 會產生口腔潰瘍。若您有口腔疼痛、不適、或潰瘍時，請告知您的醫師。您的醫師會告訴您使用不含酒精或過氧化物的嗽口水或口內凝膠治療。
- 腹瀉及便秘。
- 嘔吐。
- 胃痛。
- 發燒。
- 痙攣。
- 食慾不振。
- 頭痛。
- 眩暈。
- 皮膚異常（例如發疹、痤瘡、皮膚乾燥、或皮膚搔癢）。
- 咳嗽。
- 鼻塞或流鼻血。
- 人格改變。
- 白血球（一種對抗感染的血球；醫師會定期檢測）減少。
- 高血脂（三酸甘油酯升高）。

若出現任何讓您感到困擾的副作用，或副作用仍持續時，請告知您的醫師。

晚期胰腺神經內分泌瘤患者及晚期腎細胞瘤患者使用 AFINITOR 治療時，常見的副作用：

- 口腔潰瘍。AFINITOR 會產生口腔潰瘍。若您有口腔疼痛、不適、或潰瘍時，請告知您的醫師。您的醫師會告訴您使用不含酒精或過氧化物的嗽口水或口內凝膠治療。
- 感到虛弱或疲倦。
- 咳嗽，呼吸急促。
- 腹瀉。
- 皮疹、皮膚乾燥、及搔癢。
- 噁心及嘔吐。
- 發燒。
- 食慾不振。
- 手臂、手、腳、腳踝、臉或身體其他部位腫脹。
- 味覺異常。
- 腸炎。
- 頭痛。
- 流鼻血。
- 手臂及腿疼痛。

若出現任何讓您感到困擾的副作用，或副作用仍持續時，請告知您的醫師。

上述所列並非 AFINITOR 所有可能發生的副作用，更多資訊請詢問醫師或藥師。

如何儲存 AFINITOR ？

- 30°C 以下的環境，運送條件允許介於 15°-30°C 的溫度。
 - 本品有效期間為三年，到期日請見外盒標示「EXP」。超過盒外標示「EXP」的有效期限，請勿使用 Afinitor。
 - 請置於原始包裝中貯存。
 - 需要服用 AFINITOR 時，才將鋁箔打開。
 - 應將鋁箔及錠劑存放於乾燥處。
 - AFINITOR 應避光儲存。
 - AFINITOR 藥品過期或不再需要服用時請丟棄。
- 本品與所有的藥品都應置於兒童拿不到的地方。

AFINITOR 一般資訊

醫師開立處方藥品使用的情形不一定會記載於病患用藥資訊中。未經醫師開立處方，不可使用 AFINITOR。不可將 AFINITOR 給予他人使用，即使別人的症狀和您相同，那可能會對他們造成傷害。

本病患用藥資訊摘要 AFINITOR 最重要資訊。若您要知道更多的資訊，請詢問您的醫師。您可向醫師或藥師索取本藥品仿單。

AFINITOR 含有那些成分？

有效成分：everolimus。

非有效成分：butylatedhydroxytoluene, magnesium stearate, lactose monohydrate, hypromellose, crospovidone, lactose anhydrous, Ethanol anhydrous, dehydrated alcohol, Acetone (Removed during processing)

5 毫克與 10 毫克錠劑之包裝材質為鋁箔盒裝，每盒含 4 片鋁箔，每片鋁箔為 7 錠。