

癌伏妥 錠5毫克	Afinitor[®] 5 mg tablets	
癌伏妥 錠10毫克	Afinitor[®] 10 mg tablets	
		衛署藥輸字第025165號
		衛署藥輸字第025166號

適應症

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

用法用量

建議劑量

治療晚期腎細胞癌的Afinitor建議用量為10毫克，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)。需以整杯水吞服整顆藥錠，不可咀嚼或咬碎錠劑。觀察到臨床效益期間或在出現不能接受的毒性反應前，應持續治療。

劑量調整

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5毫克(請參見警語與注意事項)。

肝功能不全：對於中度肝功能不全患者(Child-Pugh B類)，劑量應該調降至每天5毫克。尚未評估Afinitor是否適用於嚴重肝功能不全患者(Child-Pugh C類)，因此不建議用於此類病患族群(請參見警語與注意事項及臨床藥理學部份)。

強效CYP3A4誘導劑：請避免與強效CYP3A4誘導劑(如dexamethasone、phenytoin、carbamazepine、rifampin、rifabutin、phenobarbital)併用。若病患需要併用強效CYP3A4誘導劑，應考慮將Afinitor劑量從每日10毫克增至最高每日20毫克(依藥動學數據)，以每次5毫克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誘導劑病患進行劑量調整的臨床數據。停用強效CYP3A4誘導劑，Afinitor劑量應恢復至使用強效CYP3A4誘導劑前的劑量(請參見交互作用部份)。

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。在隨機分配研究中，約有14%服用Afinitor的病患出現非感染性肺炎病例。一般毒性評估標準(Common Toxicity Criteria, CTC)3級之非感染性肺炎的發生率為4%，4級則為0%(*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病患，應考慮診斷是否患有非感染性肺炎。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。在放射線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，繼續Afinitor療法。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，可從每天5毫克開始。若非感染性肺炎的症狀嚴重，應停止使用Afinitor，可使用類固醇藥物改善症狀，直到臨床症狀消失為止。重新開始Afinitor療法時，視個別臨床情況而定，可調降劑量至每天5毫克。

感染

Afinitor具有免疫抑制特性，因此病患可能出現感染，特別是感染伺機性病原菌(*請參見不良反應*)。局部性與全身性感染，包括肺炎、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，曾經出現在服用Afinitor的病患身上。有些屬於嚴重感染(如：導

致呼吸衰竭)，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，應該特別注意是否出現感染跡象與症狀並快速進行適當的治療。在開始Afinitor治療前，請先完成原有的侵入性真菌感染之治療。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。

口腔潰瘍

接受Afinitor治療的病患曾經出現過口腔潰瘍、口炎以及口腔黏膜炎。在隨機試驗中，約有44%使用Afinitor治療之病患曾出現口腔潰瘍、口炎及口腔黏膜炎，多為一般毒性評估標準(CTC grade)1或2級(*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(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*)。

實驗室檢驗與監測

腎功能

臨床試驗中曾經通報過血清肌酸酐升高的現象，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)或血清肌酸酐。

血糖及血脂

臨床試驗中曾經出現高血糖、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。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

臨床試驗中曾經通報過血紅素、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CYP3A4的中或強效抑制劑(如ketoconazole、itraconazole、clarithromycin、atazanavir、nefazodone、saquinavir、telithromycin、ritonavir、amprenavir、indinavir、nelfinavir、delavirdine、fosamprenavir、voriconazole、aprepitant、erythromycin、fluconazole、葡萄柚汁、verapami或diltazem)或P-醣蛋白(PgP)的中或強效抑制劑併用(*請參見交互作用*)。

與CYP3A4的強效誘導劑(如dexamethasone, phenytoin, carbamazepine, rifampin, rifabutin, phenobarbital)併用時，可考慮提高Afinitor劑量(*請參見用法用量及交互作用*)。

肝功能不全

Afinitor的安全性及藥物動力學之研究，已在一個8位患有中度肝功能不全(Child-Pugh B類)及8位正常肝功能患者的研究中進行觀察(請參見用法與用量部份及臨床藥理學部份)。在患有中度肝功能不全患者，其曝藥量會增加，建議調降劑量。

Afinitor是否適用於嚴重肝功能不全患者(Child-Pugh C類)則尚未評估，因此不建議用於此類病患族群(*請參見用法用量及特殊族群使用*)。

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)。

懷孕期間使用

懷孕分級：D

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每日10毫克之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(*參見警語與注意事項*)

◆ 感染(*參見警語與注意事項*)

臨床試驗經驗

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。

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。最常見的第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。最常見的第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1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1的不良反應是根據MedDRA器官系統分類，發生率呈降冪排列。

表1 不良反應發生率≥10%且Afinitor組的發生率高於安慰劑組

	Afinitor 10毫克/天			安慰劑		
	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%)						
呼吸、胸部及縱膈異常：肋膜積水(Pleural effusion)(7%)、咽喉痛(4%)、鼻漏(rhino ^r rhea)(3%)						
皮膚、皮下組織異常：手足症候群(hand-foot syndrome)(報告裡稱作掌趾紅斑觸痛症候群(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%)						
神經系統異常：失眠(9%)、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%)						
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%)						
因治療而出現的重要實驗室檢驗數值異常列於表2。						

表2 Afinitor組的發生率高於安慰劑組的實驗室檢驗數值異常發現						
	Afinitor 10毫克/天			安慰劑		
	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
三酸甘油脂增加	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
天門冬胺酸轉胺酶(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)} 包括貧血、白血球減少、淋巴球減少、白血球低下、全血球過少、血小板減少						

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(PgP)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ev erolimus濃度的藥物

CYP3A4及PgP抑制劑：健康受試者併用Afinitor與下列物質時，everolimus的曝藥量顯著增加：

- ketoconazole (一種CYP3A4與PgP的強效抑制劑) - Cmax與AUC分別增加3.9和15倍。
- erythromycin (一種CYP3A4與PgP的中效抑制劑) - Cmax與AUC分別增加12.0和14.4倍。
- verapamil (一種CYP3A4與PgP的中效抑制劑) - Cmax與AUC分別增加12.3和13.5倍。

應避免與CYP3A4或PgP的強及中效抑制劑併用(*請參見警語與注意事項*)。

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Cmax分別降低了64%及58%。如果無法給予其他替代藥物，Afinitor必須與強效CYP3A4或PgP誘導劑併用時，可能有必要調升劑量。(請參見用法用量及警語與注意事項)。

可能因為everolimus而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。

特殊族群的給藥方式

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，應告知病患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、胚胎著床前或後流產、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%的劑量會產生病患中胚胎毒性。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。這些結果伴隨母體毒性。

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。依體表面積為基準，當劑量約為人體建議劑量之10%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%)，而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。

導致大鼠胚胎毒性的劑量為≥0.1毫克/公斤(0.6毫克/平方公尺)，兔子為0.8毫克/公斤(9.6毫克/平方公尺)。在老鼠產前及產後發展研究中，導致小鼠體重減輕和下一代存活率下降的劑量為0.1毫克/公斤(0.6毫克/平方公尺)。

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。

孩童族群的使用

在孩童患者之安全性及有效性尚未建立。

老年族群的使用

在隨機試驗中，使用Afinitor治療的病患約有41%≥65歲，其中7%為75歲以上。在這類族群中並未觀察到相較於年輕族群有安全性或是藥效之差異，且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(*請參見臨床藥理學*)。

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

對於中度肝功能不全患者(Child-Pugh B類)，劑量應該調降至每天5毫克(*請參見用法用量、警語與注意事項及臨床藥理學*)。尚未針對嚴重肝功能不全(Child-Pugh C類)的影響進行評估，因此不建議用於此類病患族群(*請參見警語與注意事項*)。

過量

動物試驗顯示，everolimus的急性毒性較低。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很少。曾經給予單劑70毫克的劑量。70毫克的急性毒性現象與10毫克的急性毒性現象一致。

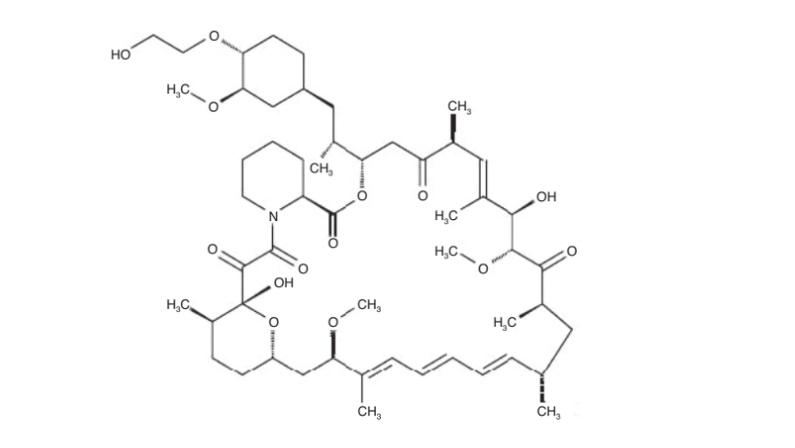
藥品敘述

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[30.3.1.0^{4,9}]hexatriaconta-16,24,26,28-tetraene-2,3,10,14,20-pentaone。

其分子結構為C₃₃H₄₃NO₁₄，而其分子量為958.2。其結構式為：



Afinitor係含5毫克及10毫克everolimus，並與butylated hydroxytoluene、magnesium stearate、lactose monohydrate、hypromellose、crospovidone及lactose anhydrous等非有效成分構成之口服錠劑。

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的高度親和性交互作用，發揮其活性。Everolimus降低S6核醣體蛋白激酶(S6K1)與真核細胞延伸因子4E結合蛋白(4E-BP)的活性，downstream effectors of mTOR, involved in protein synthesis。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、血管新生及醣解作用。

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everolimus，1至2小時後everolimus的濃度達到顯峰。給予單一劑量後，C_{max}在5至10毫克之間呈現線性分佈；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%。

代謝

Everolimus是CYP3A4與PgP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。

排泄

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對於肌酸酐廓清率(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

患有中度肝功能不全(Child-Pugh B類)的8名受試者，其everolimus平均AUC是肝功能正常的8名受試者的兩倍。AUC與血清膽紅素濃度及凝血西每原時間延長呈正相關，與血清白蛋白濃度則呈負相關。建議Child-Pugh B類肝功能不全患者，應調降劑量。Everolimus不建議使用於嚴重肝功能不全患者(Child-Pugh C類)，因此類病患族群尚未進行評估(*請參見用法用量、警語與注意事項及特殊族群之使用*)。

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藥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至小白鼠及大鼠，並未顯示有致癌之可能性，此劑量對小白鼠及大鼠分別相當於人體建議劑量每日10毫克之估計臨床曝藥量(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小白鼠淋巴瘤突變實驗以及V79中國倉鼠細胞染色體變異實驗)。Everolimus在一項活體小白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，精子活動力、精子數目以及睪固酮之血中濃度皆降低，進而導致之不孕。在AUC_{0-24h}值低於治療曝藥量(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响。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)。

雌性大鼠口服施予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

一項多國、多中心、隨機分配雙盲試驗，針對先前接受過sunitinib、sorafenib或兩者交替治療，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。試驗並依照預後分數與先前抗癌療法進行分層隨機分配。試驗主要療效目標為使用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)。疾病惡化現象經放射造影記錄後，試驗主持人即可讓受試者除盲，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。

共計有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sunitinib或sorafenib，26%接受過兩者交替治療)。

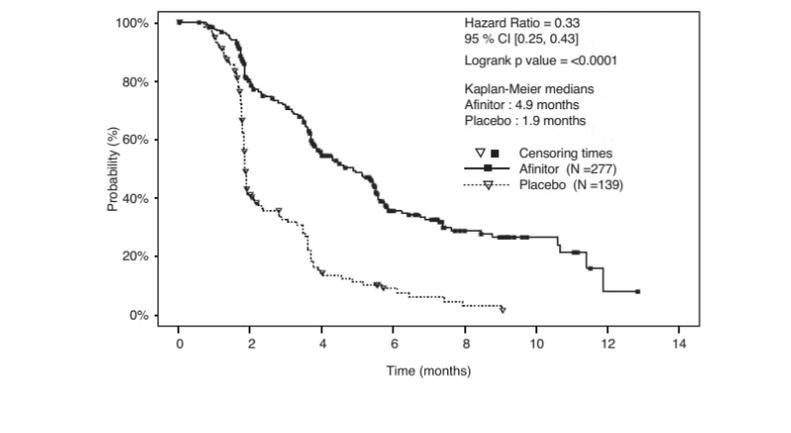
在無惡化存活期方面，Afinitor優於安慰劑(請參見表3及圖1)。預後分數與先前接受sorafenib和/或sunitinib兩種階層的治療效果相當。整體存活率(OS)結果尚未清楚，32%的病患在試驗結果分析前過世。

	Afinitor	安慰劑	危險比	P值 ^a
	N=277	N=139	(95%信賴區間)	
無惡化存活期中位數	4.9個月	1.9個月	0.33	<0.0001 ^a
(95% CI)	(4.0 至 5.5)	(1.8至1.9)	(0.25至0.43)	
目標反應率	2%	0%	n/a ^b	n/a ^b

^a 依預後分數進行分層的log-rank檢定

^b 不適用

圖1 Kaplan-Meier無惡化存活期曲線



貯存

請見外盒。

超過盒外標示「EXP」的有效期限，請勿使用Afinitor。

Afinitor應置於兒童拿不到的地方。

使用指示

無特殊規定。

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: 30-Mar-2009

TWI-190410