

ĐIỂM NỔI BẬT CỦA THÔNG TIN KÊ TOÁN

Những điểm nổi bật này không bao gồm tất cả các thông tin cần thiết để sử dụng AFINITOR/AFINITOR DISPERZ an toàn và hiệu quả. Xem thông tin kê đơn đầy đủ của AFINITOR/AFINITOR DISPERZ.

Viên nén AFINITOR® (everolimus), dùng qua đường uống
AFINITOR DISPERZ® (viên everolimus dạng hỗn dịch uống)

Sự chấp thuận ban đầu của Hoa Kỳ: 2009

----- NHỮNG THAY ĐỔI LỚN GẦN ĐÂY -----

Cảnh báo và Phòng ngừa, Nhạy cảm với Bức xạ và Thu hồi Bức xạ (5.12)

4/2021

----- CHỈ ĐỊNH VÀ SỬ DỤNG -----

AFINITOR là thuốc ức chế kinase được chỉ định để điều trị:

- Phụ nữ sau mãn kinh có thụ thể hormone dự phòng tính cao, HER2-
ung thư vú âm tính kết hợp với exemestane sau khi điều trị thất bại bằng letrozole
hoặc anastrozole. (1.1)
- Ngực lớn có khối u thần kinh nội tiết tiến triển có nguồn gốc từ tụy
(PNET) và ngực lớn trở thành có khối u thần kinh nội tiết (NET) không chức năng,
tiến triển, biệt hóa tốt có nguồn gốc từ đường tiêu hóa (GI) hoặc phổi mà không thể
cắt bỏ, tiến triển cục bộ hoặc di căn.
Hạn chế sử dụng: AFINITOR không được chỉ định để điều trị
bệnh nhân có khối u carcinoid chức năng. (1.2) • Ngực
lớn mắc ung thư biểu mô tế bào thận (RCC) tiến triển sau khi điều trị thất bại bằng
sunitinib hoặc sorafenib. (1.3)
- Ngực lớn mắc bệnh u mạch máu thận và bệnh xơ cứng củ (TSC),
không cần phẫu thuật ngay. (1.4)

AFINITOR và AFINITOR DISPERZ là thuốc ức chế kinase được chỉ định để điều trị cho bệnh nhân ngực lớn và trẻ em từ 1 tuổi trở lên mắc TSC mắc u tế bào hình sao khổng lồ dự đi màng nội tủy (SEGA) cần can thiệp điều trị nhưng không thể cắt bỏ khối bệnh. (1.5)

AFINITOR DISPERZ là thuốc ức chế kinase được chỉ định để điều trị hỗ trợ cho bệnh nhân ngực lớn và trẻ em từ 2 tuổi trở lên bị các cơ n động kinh khởi phát cục bộ liên quan đến TSC. (1.6)

----- LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG -----

Không kết hợp AFINITOR và AFINITOR DISPERZ để đạt được tổng liều hàng ngày. (2.1)

Điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan hoặc bệnh nhân dùng thuốc ức chế hoặc cảm ứng P-glycoprotein (P-gp) và CYP3A4. (2.1)

Ung thư vú:

- 10 mg uống mỗi ngày một lần. (2.2)

MANG LƯỚI:

- 10 mg uống mỗi ngày một lần. (2.3)

RCC:

- 10 mg uống mỗi ngày một lần. (2.4)

U mạch máu thận liên quan đến TSC:

- 10 mg uống mỗi ngày một lần. (2.5)

SEGA liên kết với TSC:

- 4,5 mg/m² uống một lần mỗi ngày; điều chỉnh liều để đạt nồng độ đáy 5-15 ng/mL. (2.6, 2.8)

Động kinh khởi phát cục bộ liên quan đến TSC:

5 mg/m² uống một lần mỗi ngày; điều chỉnh liều để đạt nồng độ đáy 5-15 ng/mL. (2.7, 2.8)

-----DANG LIỀU VÀ MỨC ĐỘ -----

- AFINITOR: viên 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg và 10 mg (3)
- AFINITOR DISPERZ: viên 2 mg, 3 mg, 5 mg (3)

-----CHỖNG CHỈ ĐỊNH-----

Quá mẫn cảm đáng kể về mặt lâm sàng với everolimus hoặc với các dẫn xuất rapamycin khác. (4)

-----CẢNH BÁO VÀ ĐỀ PHÒNG-----

- Viêm phổi không nhiễm trùng: Theo dõi các triệu chứng lâm sàng hoặc thay đổi X quang. Giữ lại hoặc ngừng vĩnh viễn dựa trên mức độ nghiêm trọng. (2.9, 5.1)

- Nhiễm trùng: Theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng nhiễm trùng. Giữ lại hoặc ngừng vĩnh viễn dựa trên mức độ nghiêm trọng. (2.9, 5.2)
- Phản ứng quá mẫn nghiêm trọng: Ngừng vĩnh viễn nếu quá mẫn cảm đáng kể về mặt lâm sàng. (5.3)
- Phù mạch: Bệnh nhân dùng đồng thời thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE) có thể tăng nguy cơ bị phù mạch. Ngừng vĩnh viễn vì phù mạch. (5.4, 7.2)
- Viêm miệng: Bắt đầu dùng nước súc miệng không chứa cồn dexamethasone khi bắt đầu sự đổi đời. (5.5, 6.1)
- Suy thận: Theo dõi chức năng thận trước khi điều trị và định kỳ sau đó. (5.6)

- Nguy cơ vết thương khó lành: Giữ lại ít nhất 1 tuần trước khi phẫu thuật tự chọn. Không dùng thuốc trong ít nhất 2 tuần sau cuộc phẫu thuật lớn và cho đến khi vết thương lành hẳn. Sự an toàn của việc tiếp tục điều trị sau khi giải quyết các biến chứng trong quá trình lành vết thương chưa được thiết lập. (5.7)

- Bệnh nhân cao tuổi: Theo dõi và điều chỉnh liều khi có phản ứng bất lợi. (5.8)
- Rối loạn chuyển hóa: Theo dõi glucose và lipid huyết thanh trước khi điều trị và định kỳ sau đó. Giữ lại hoặc ngừng vĩnh viễn dựa trên mức độ nghiêm trọng. (2.9, 5.9)

- Suy tủy: Theo dõi các thông số huyết học trước khi điều trị và định kỳ sau đó. Giữ lại hoặc ngừng vĩnh viễn dựa trên mức độ nghiêm trọng. (2.9, 5.10)

- Nguy cơ nhiễm trùng hoặc giảm đáp ứng miễn dịch khi tiêm chủng: Tránh vắc xin sống và tiếp xúc gần gũi với những người đã được tiêm vắc xin sống. Hoàn thành việc tiêm chủng cho trẻ em được khuyến nghị trước khi bắt đầu điều trị. (5.11)

- Nhạy cảm với bức xạ và thu hồi bức xạ: Phản ứng bức xạ nghiêm trọng có thể xảy ra. (5.12, 6.2)

- Độc tính với phôi thai: Có thể gây hại cho thai nhi. Tư vấn cho bệnh nhân về khả năng sinh sản về nguy cơ tiềm ẩn đối với thai nhi và sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả. (5.13, 8.1, 8.3)

-----PHẢN ỨNG TRÁI NGƯỢC-----

- Ung thư vú, NET, RCC: Các phản ứng phụ thường gặp nhất (tỷ lệ mắc \geq 30%) bao gồm viêm miệng, nhiễm trùng, phát ban, mệt mỏi, tiêu chảy, phù nề, đau bụng, buồn nôn, sốt, suy nhược, ho, nhức đầu và chán ăn. (6.1)

- Angiomyolipoma thận liên quan đến TSC: Phản ứng bất lợi phổ biến nhất (tỷ lệ mắc \geq 30%) là viêm miệng. (6.1)
- SEGA liên quan đến TSC: Các phản ứng phụ thường gặp nhất (tỷ lệ mắc \geq 30%) là viêm miệng và nhiễm trùng đường hô hấp. (6.1)
- Động kinh khởi phát cục bộ liên quan đến TSC: Phản ứng bất lợi thường gặp nhất (tỷ lệ mắc \geq 30%) là viêm miệng. (6.1)

Để báo cáo các PHẢN ỨNG BẤT LỢI NGHI NGỜ, hãy liên hệ với Tập đoàn Dược phẩm Novartis theo số 1-888-669-6682 hoặc FDA theo số 1-800-FDA-1088 hoặc www.fda.gov/medwatch.

-----TƯƠ NG TÁC THUỐC-----

- Thuốc ức chế P-gp và CYP3A4 mạnh: Tránh sử dụng đồng thời. (2.11, 7.1)
- Thuốc ức chế P-gp và CYP3A4 vừa phải: Giảm liều theo khuyến cáo. (2.11, 7.1)
- Thuốc cảm ứng P-gp và CYP3A4 mạnh: Tăng liều theo khuyến cáo. (2.12, 7.1)

----- SỬ DỤNG Ở NHÓM ĐỐI TƯỢNG CỤ THỂ -----

- Đối với bệnh nhân ung thư vú, bệnh nhân u mạch máu thận liên quan đến NET, RCC hoặc TSC bị suy gan, hãy giảm liều. (2.10, 8.6) • Đối với bệnh nhân khởi phát một phần liên quan đến SEGA hoặc TSC liên quan đến TSC co giật và suy gan nặng, hãy giảm liều khởi đầu và điều chỉnh liều để đạt được nồng độ đáy mục tiêu. (2.8, 2.10, 8.6)

Xem phần 17 để biết THÔNG TIN TƯ VẤN BỆNH NHÂN và ghi nhãn dành cho bệnh nhân được FDA chấp thuận.

Sửa đổi: 2/2022

THÔNG TIN KÊ TOA ĐẦY ĐỦ: NỘI DUNG*

1 CHỈ ĐỊNH VÀ CÔNG DỤNG

- 1.1 Ung thư vú dự phòng tính với thụ thể nội tiết tố, HER2 âm tính
- 1.2 Khối u thần kinh nội tiết (NET)
- 1.3 Ung thư biểu mô tế bào thận (RCC)
- 1.4 Phức hợp xơ cứng củ (TSC)-Liên quan đến Angiomyolipoma ở thận

- 1.5 Phức hợp xơ cứng củ (TSC)-Liên quan dự đoán màng nội túy
U tế bào hình sao khổng lồ (SEGA)
- 1.6 Phức hợp xơ cứng củ (TSC)-Khởi phát cục bộ một phần
Co giật

2 LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

- 2.1 Thông tin quan trọng về liều lượng
- 2.2 Liều dùng khuyến nghị cho người có thụ thể nội tiết tố dự phòng tính HER2-
Ung thư vú âm tính
- 2.3 Liều dùng khuyến nghị cho các khối u thần kinh nội tiết (NET)
- 2.4 Liều dùng khuyến nghị cho bệnh ung thư biểu mô tế bào thận (RCC)
- 2.5 Liều dùng khuyến nghị cho bệnh xơ cứng phức hợp củ (TSC)-
Angiomyolipoma thận liên quan
- 2.6 Liều dùng khuyến nghị cho bệnh xơ cứng phức hợp củ (TSC)-
U tế bào hình sao khổng lồ dự đoán màng nội túy liên quan (SEGA)
- 2.7 Liều dùng khuyến nghị cho bệnh xơ cứng phức hợp củ (TSC)-
Các cơ n động kinh khởi phát cục bộ liên quan
- 2.8 Giám sát thuốc điều trị (TDM) và Chuẩn độ liều cho
Phức hợp xơ cứng củ (TSC)-Liên quan dự đoán màng nội túy
U tế bào hình sao khổng lồ (SEGA) và một phần liên quan đến TSC-
Khởi phát cơ n động kinh
- 2.9 Sửa đổi liều lượng cho các phản ứng bất lợi
- 2.10 Sửa đổi liều lượng cho bệnh suy gan
- 2.11 Sửa đổi liều lượng của thuốc ức chế P-gp và CYP3A4
- 2.12 Sửa đổi liều lượng đối với chất cảm ứng P-gp và CYP3A4
- 2.13 Quản lý và chuẩn bị

3 DẠNG BẢO CHẾ VÀ MỨC ĐỘ

4 CHỐNG CHỈ ĐỊNH

5 CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

- 5.1 Viêm phổi không nhiễm trùng
- 5.2 Nhiễm trùng
- 5.3 Phản ứng quá mẫn nghiêm trọng
- 5.4 Phù mạch khi sử dụng đồng thời thuốc chuyển đổi angiotensin
Thuốc ức chế enzyme (ACE)
- 5.5 Viêm miệng
- 5.6 Suy thận
- 5.7 Nguy cơ vết thương khó lành
- 5.8 Bệnh nhân lão khoa
- 5.9 Rối loạn chuyển hóa

5.10 Ức chế túy

5.11 Nguy cơ Nhiễm trùng hoặc Giảm đáp ứng miễn dịch khi tiêm chủng

5.12 Nhảy cảm với bức xạ và thu hồi bức xạ

5.13 Độc tính với phổi thai

6 PHẢN ỨNG BẤT LỢI

6.1 Kinh nghiệm thử nghiệm lâm sàng

6.2 Kinh nghiệm sau tiếp thị

7 TƯ ỢNG TÁC THUỐC

7.1 Tác dụng của các loại thuốc khác lên AFINITOR/AFINITOR DISPERZ

7.2 Tác dụng của việc sử dụng kết hợp enzyme chuyển đổi angiotensin
(Chất gây ức chế ACE)

8 SỬ DỤNG TRONG CÁC DÂN SỐ CỤ THỂ

8.1 Mang thai

8.2 Cho con bú

8.3 Phụ nữ và nam giới có tiềm năng sinh sản

8.4 Sử dụng cho trẻ em

8.5 Sử dụng cho người già cao tuổi

8.6 Suy Gan

11 MÔ TẢ

12 DỮ ỢC LÂM SÀNG

12.1 Cơ chế hoạt động

12.2 Dự ợc lực học

12.3 Dự ợc động học

13 ĐỘC TÍNH NH PHI LÂM SÀNG

13.1 Chất gây ung thư, đột biến gen, suy giảm khả năng sinh sản

13.2 Độc tính Động vật và/hoặc Dự ợc lý học

14 NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG

14.1 Ung thư vú dự phòng tính với thụ thể nội tiết tố, HER2 âm tính

14.2 Khối u thần kinh nội tiết (NET)

14.3 Ung thư biểu mô tế bào thận (RCC)

14.4 Phức hợp xơ cứng củ (TSC)-Liên quan đến Angiomyolipoma ở thận

14.5 Phức hợp xơ cứng củ (TSC)-Liên quan dự đoán màng nội túy

U tế bào hình sao khổng lồ (SEGA)

14.6 Phức hợp xơ cứng củ (TSC)-Khởi phát cục bộ một phần

Co giật

15 TÀI LIỆU THAM KHẢO

16 CÁCH CUNG CẤP/BẢO QUẢN VÀ XỬ LÝ

17 THÔNG TIN TƯ VẤN BỆNH NHÂN

*Các phần hoặc phần phụ bị lược bỏ trong thông tin kê đơn đầy đủ sẽ không được liệt kê.

THÔNG TIN KÊ TOA ĐẦY ĐỦ

1 CHỈ ĐỊNH VÀ SỬ DỤNG

1.1 Ung thư vú dương tính với thụ thể nội tiết tố, HER2 âm tính

AFINITOR® được chỉ định để điều trị cho phụ nữ sau mãn kinh bị ung thư vú âm tính với thụ thể hormone dương tính tiến triển, HER2 kết hợp với exemestane, sau khi điều trị thất bại bằng letrozole hoặc anastrozole.

1.2 Khối u thần kinh nội tiết (NET)

AFINITOR được chỉ định để điều trị cho bệnh nhân trưởng thành có khối u thần kinh nội tiết tiến triển có nguồn gốc từ tụy (PNET) với bệnh không thể cắt bỏ, tiến triển cục bộ hoặc di căn.

AFINITOR được chỉ định để điều trị cho bệnh nhân trưởng thành mắc bệnh NET tiến triển, biệt hóa tốt, không có chức năng ở dư thừa tiêu hóa (GI) hoặc nguồn gốc từ phổi với bệnh tiến triển cục bộ hoặc di căn không thể cắt bỏ.

Hạn chế sử dụng: AFINITOR không được chỉ định để điều trị bệnh nhân có khối u carcinoid chức năng [xem Nghiên cứu lâm sàng (14.2)].

1.3 Ung thư biểu mô tế bào thận (RCC)

AFINITOR được chỉ định để điều trị cho bệnh nhân trưởng thành mắc RCC tiến triển sau khi điều trị thất bại bằng sunitinib hoặc sorafenib.

1.4 Phức hợp xơ cứng củ (TSC)-Angiomyolipoma thận liên quan

AFINITOR được chỉ định để điều trị cho bệnh nhân trưởng thành mắc u cơ mỡ máu thận và TSC, không cần phẫu thuật ngay.

1.5 Phức hợp xơ cứng củ (TSC) - U tế bào khổng lồ dư ối màng nội tủy liên quan (SEGA)

AFINITOR và AFINITOR DISPERZ® được chỉ định ở bệnh nhân người lớn và trẻ em từ 1 tuổi trở lên mắc TSC để điều trị SEGA cần can thiệp điều trị nhưng không thể cắt bỏ khối bệnh.

1.6 Các cơn động kinh khởi phát cục bộ liên quan đến bệnh xơ cứng củ (TSC)

AFINITOR DISPERZ được chỉ định để điều trị hỗ trợ cho bệnh nhân người lớn và trẻ em từ 2 tuổi trở lên bị các cơn động kinh khởi phát cục bộ liên quan đến TSC.

2 LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

2.1 Thông tin liều lượng quan trọng

- AFINITOR và AFINITOR DISPERZ là hai dạng bào chế khác nhau. Chọn dạng bào chế được khuyến nghị dựa trên chỉ định [xem Chỉ định và Cách sử dụng (1)]. Không kết hợp AFINITOR và AFINITOR DISPERZ để đạt được tổng liều.
- Sửa đổi liều lượng cho bệnh nhân suy gan hoặc cho bệnh nhân dùng thuốc ức chế hoặc cảm ứng P-glycoprotein (P-gp) và CYP3A4 [xem Liều lượng và Cách dùng (2.10, 2.11, 2.12)].

2.2 Liều dùng khuyến nghị cho bệnh nhân ung thư vú dương tính với thụ thể nội tiết tố, HER2 âm tính

Liều khuyến cáo của AFINITOR là 10 mg uống mỗi ngày một lần cho đến khi bệnh tiến triển hoặc độc tính không thể chấp nhận được.

2.3 Liều dùng khuyến nghị cho các khối u thần kinh nội tiết (NET)

Liều khuyến cáo của AFINITOR là 10 mg uống mỗi ngày một lần cho đến khi bệnh tiến triển hoặc độc tính không thể chấp nhận được.

2.4 Liều dùng khuyến nghị cho bệnh ung thư biểu mô tế bào thận (RCC)

Liều khuyến cáo của AFINITOR là 10 mg uống mỗi ngày một lần cho đến khi bệnh tiến triển hoặc độc tính không thể chấp nhận được.

2.5 Liều dùng khuyến cáo cho bệnh u mạch máu thận liên quan đến bệnh xơ cứng củ phức hợp (TSC)

Liều khuyến cáo của AFINITOR là 10 mg uống mỗi ngày một lần cho đến khi bệnh tiến triển hoặc độc tính không thể chấp nhận được.

2.6 Liều dùng khuyến nghị cho tế bào khổng lồ liên kết với tế bào khổng lồ dư ối màng nội tủy phức hợp xơ cứng củ (TSC) U tế bào hình sao (SEGA)

Liều khởi đầu được khuyến nghị của AFINITOR/AFINITOR DISPERZ là 4,5 mg/m² uống một lần mỗi ngày cho đến khi bệnh tiến triển hoặc độc tính không được chấp nhận [xem Liều lượng và Cách dùng (2.8)].

2.7 Liều dùng khuyến nghị cho các cơn động kinh khởi phát cục bộ liên quan đến bệnh xơ cứng củ (TSC)

Liều khởi đầu được khuyến nghị của AFINITOR DISPERZ là 5 mg/m² uống một lần mỗi ngày cho đến khi bệnh tiến triển hoặc độc tính không thể chấp nhận được [xem Liều lượng và Cách dùng (2.8)].

2.8 Theo dõi thuốc điều trị (TDM) và Chuẩn độ liều cho bệnh xơ cứng củ phức hợp (TSC)-
U tế bào hình sao khổng lồ dư ối màng nội tủy liên quan (SEGA) và các cơ n động kinh khởi phát một phần liên quan đến TSC

- Theo dõi nồng độ đáy của everolimus trong máu toàn phần tại các thời điểm đư ợc khuyến nghị trong Bảng 1.
- Chuẩn độ liều để đạt đư ợc nồng độ đáy từ 5 ng/mL đến 15 ng/mL.
- Điều chỉnh liều theo công thức sau:

$$\text{Liều mới*} = \text{liều hiện tại} \times (\text{nồng độ mục tiêu} / \text{nồng độ hiện tại})$$

* Mức tăng liều tối đa ở bất kỳ lần chuẩn độ nào không đư ợc vượt quá 5 mg. Có thể cần phải chuẩn độ nhiều liều để đạt đư ợc nồng độ đáy mục tiêu.

- Khi có thể, hãy sử dụng cùng một xét nghiệm và xét nghiệm cho TDM trong suốt quá trình điều trị.

Bảng 1: Thời điểm khuyến nghị theo dõi thuốc điều trị

Sự kiện	Khi nào cần đánh giá máu Nồng độ sau sự kiện
Khởi động AFINITOR/AFINITOR DISPERZ	1 đến 2 tuần
Sửa đổi liều AFINITOR/AFINITOR DISPERZ	1 đến 2 tuần
Chuyển đổi giữa AFINITOR và AFINITOR DISPERZ	1 đến 2 tuần
Bắt đầu hoặc ngừng sử dụng P-gp và chất ức chế CYP3A4 vừa phải	2 tuần
Bắt đầu hoặc ngừng sử dụng P-gp và chất cảm ứng CYP3A4 mạnh	2 tuần
Thay đổi chức năng gan	2 tuần
Liều ổn định khi diện tích bề mặt cơ thể thay đổi (BSA)	Mỗi 3 đến 6 tháng
Liều ổn định với BSA ổn định	Mỗi 6 đến 12 tháng

Viết tắt: P-gp, P-glycoprotein.

2.9 Sửa đổi liều lưu ợng cho các phản ứng bất lợi

Bảng 2 tóm tắt các khuyến nghị về điều chỉnh liều lưu ợng của AFINITOR/AFINITOR DISPERZ để kiểm soát các phản ứng bất lợi.

Bảng 2: Khuyến nghị sửa đổi liều lưu ợng cho AFINITOR/AFINITOR DISPERZ để xử lý các phản ứng bất lợi

Phản ứng bất lợi	Việc điều chỉnh liều lưu ợng	Giữ lại cho đến khi cải thiện lên Cấp 0
Không lây nhiễm viêm phổi [xem Cảnh báo và Phòng ngừa (5.1)]	Cấp 2	hoặc 1. Tiếp tục ở mức 50% liều trư ớc đó; thay đổi liều dùng cách ngày nếu liều giảm thấp hơn n nồng độ thấp nhất hiện có.
	Lớp 3	Giữ lại cho đến khi cải thiện lên Cấp 0 hoặc 1. Tiếp tục ở mức 50% liều trư ớc đó; thay đổi liều dùng cách ngày nếu liều giảm thấp hơn n nồng độ thấp nhất hiện có.
	Khối 4	Nếu độc tính tái phát ở cấp độ 3, hãy ngừng sử dụng vĩnh viễn.
Viêm miệng [xem Cảnh báo và Phòng ngừa (5.5)]	Cấp 2	Giữ lại cho đến khi cải thiện lên Cấp 0 hoặc 1. Tiếp tục với liều lưu ợng tự ợng tự.
	Lớp 3	Nếu tái phát ở Cấp độ 2, hãy tạm dừng cho đến khi cải thiện lên Cấp độ 0 hoặc 1. Tiếp tục ở mức 50% liều trư ớc đó; thay đổi liều dùng cách ngày nếu liều giảm thấp hơn n nồng độ thấp nhất hiện có.
	Khối 4	Giữ lại cho đến khi cải thiện lên Cấp 0 hoặc 1. Tiếp tục ở mức 50% liều trư ớc đó; thay đổi liều dùng cách ngày nếu liều giảm thấp hơn n nồng độ thấp nhất hiện có.
Sự kiện trao đổi chất (ví dụ, tăng đư ờng huyết, rối loạn lipid máu)	Lớp 3	Giữ lại cho đến khi cải thiện lên Cấp 0, 1 hoặc 2. Tiếp tục ở mức 50% liều trư ớc đó; thay đổi liều dùng cách ngày nếu liều giảm thấp hơn n nồng độ thấp nhất hiện có.
[xem Cảnh báo và Phòng ngừa (5.9)]	Khối 4	Nồng độ vĩnh viễn.

Phản ứng bất lợi	Mức độ nghiêm trọng	Điều chỉnh liều lượng Nếu
Các độc tính không phải huyết học khác	Cấp 2	độc tính trở nên không thể dung nạp đư ợc, hãy giữ lại cho đến khi cải thiện lên Cấp 0 hoặc 1. Tiếp tục với liều lượng tư ơng tự. Nếu độc tính tái diễn ở Cấp độ 2, hãy giữ lại cho đến khi cải thiện lên Cấp độ 0 hoặc 1. Tiếp tục ở mức 50% liều trư ớc đó; thay đổi liều dùng cách ngày nếu liều giảm thấp hơn n ồng độ thấp nhất hiện có.
	Lớp 3	Giữ lại cho đến khi cải thiện lên Cấp 0 hoặc 1. Xem xét tiếp tục ở mức 50% liều trư ớc đó; thay đổi liều dùng cách ngày nếu liều giảm thấp hơn n ồng độ thấp nhất hiện có.
	Khối 4	Ngừng vĩnh viễn.
		Nếu tái phát ở lớp 3, phải ngừng vĩnh viễn.
Giảm tiểu cầu [xem Cảnh báo và Phòng ngừa (5.10)]	Cấp 2	Giữ lại cho đến khi cải thiện lên Cấp 0 hoặc 1. Tiếp tục với liều lượng tư ơng tự.
	Lớp 3 HOẶC	Giữ lại cho đến khi cải thiện lên Cấp 0 hoặc 1. Tiếp tục ở mức 50% liều trư ớc đó; thay đổi liều dùng cách ngày nếu liều giảm thấp hơn n ồng độ thấp nhất hiện có.
	Khối 4	
Giảm bạch cầu trung tính [xem Cảnh báo và Phòng ngừa (5.10)]	Lớp 3	Giữ lại cho đến khi cải thiện lên Cấp 0, 1 hoặc 2. Tiếp tục với liều lượng tư ơng tự.
	Khối 4	Giữ lại cho đến khi cải thiện lên Cấp 0, 1 hoặc 2. Tiếp tục ở mức 50% liều trư ớc đó; thay đổi liều dùng cách ngày nếu liều giảm thấp hơn n ồng độ thấp nhất hiện có.
Giảm bạch cầu do sốt [xem Cảnh báo và Phòng ngừa (5.10)]	Lớp 3	Giữ lại cho đến khi cải thiện lên Cấp 0, 1 hoặc 2 và không sốt. Tiếp tục ở mức 50% liều trư ớc đó; thay đổi liều dùng cách ngày nếu liều giảm thấp hơn n ồng độ thấp nhất hiện có.
	Khối 4	Ngừng vĩnh viễn.

2.10 Sửa đổi liều lượng cho bệnh suy gan

Liều lượng khuyến nghị của AFINITOR/AFINITOR DISPERZ cho bệnh nhân suy gan đư ợc mô tả trong Bảng 3 [xem Sử dụng ở các nhóm đối tư ợng cụ thể (8.6)]:

Bảng 3: Khuyến cáo điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan

Chỉ định	Điều chỉnh liều cho AFINITOR/AFINITOR DISPERZ
Ung thư vú, NET, RCC và Thận liên quan đến TSC Angiomyolipoma	<ul style="list-style-type: none"> Suy gan nhẹ (Child-Pugh loại A) - 7,5 mg uống mỗi ngày một lần; giảm liều xuống 5 mg uống một lần mỗi ngày nếu không dung nạp đư ợc liều 7,5 mg một lần mỗi ngày. Suy gan vừa phải (Child-Pugh loại B) - 5 mg uống mỗi ngày một lần; giảm liều xuống 2,5 mg uống mỗi ngày một lần nếu không dung nạp liều 5 mg mỗi ngày một lần. Suy gan nặng (Child-Pugh loại C) - 2,5 mg uống mỗi ngày một lần nếu lợi ích mong muốn vư ợt trội hơn nguy cơ; không vư ợt quá liều 2,5 mg mỗi ngày một lần.
SEGA và TSC liên kết với TSC- Các cơ n động kinh khởi phát cục bộ liên quan	<ul style="list-style-type: none"> Suy gan nặng (Child-Pugh loại C) - 2,5 mg/m² uống mỗi ngày một lần. Điều chỉnh liều dựa trên nồng độ đáy của everolimus theo khuyến cáo [xem Liều lượng và Cách dùng (2.8)].

Chữ viết tắt: NET, Khối u thần kinh nội tiết; RCC, Ung thư biểu mô tế bào thận; SEGA, U tế bào khổng lồ dư ới màng nội tủy; TSC, Phức hợp xơ cứng củ.

2.11 Sửa đổi liều lượng của thuốc ức chế P-gp và CYP3A4

- Tránh sử dụng đồng thời P-gp và thuốc ức chế CYP3A4 mạnh [xem Tư ợng tác thuốc (7.1)].
- Tránh ăn bưởi và nư ớc ép bưởi.
- Giảm liều cho bệnh nhân dùng AFINITOR/AFINITOR DISPERZ kết hợp với thuốc ức chế P-gp và CYP3A4 vừa phải như đư ợc khuyến nghị trong Bảng 4 [xem Tư ợng tác thuốc (7.1), Dư ợc lý lâm sàng (12.3)].

Bảng 4: Khuyến nghị sửa đổi liều lượng khi sử dụng đồng thời AFINITOR/AFINITOR DISPERZ với chất ức chế P-gp và CYP3A4 vừa phải

Chỉ định	Điều chỉnh liều cho AFINITOR/AFINITOR DISPERZ
Ung thư vú, NET, RCC và TSC-Angiomyolipoma thận liên quan	<ul style="list-style-type: none"> Giảm liều xuống 2,5 mg mỗi ngày một lần. Có thể tăng liều lên 5 mg mỗi ngày một lần nếu dung nạp được. Dùng lại liều trước khi bắt đầu dùng thuốc ức chế, sau khi ngừng dùng thuốc ức chế trong 3 ngày.
SEGA và TSC liên kết với TSC-Các cơ n động kinh khởi phát cục bộ liên quan	<ul style="list-style-type: none"> Giảm 50% liều dùng hàng ngày. Đổi sang dùng thuốc cách ngày nếu liều giảm thấp hơn liều thấp nhất hiện có sức mạnh. Dùng lại liều trước khi bắt đầu dùng thuốc ức chế, sau khi ngừng dùng thuốc ức chế trong 3 ngày. Đánh giá nồng độ đáy khi bắt đầu và ngừng thuốc ức chế [xem Liều lượng và Cách dùng (2.8)].

2.12 Sửa đổi liều lượng đối với chất cảm ứng P-gp và CYP3A4

- Tránh sử dụng đồng thời St. John's Wort (*Hypericum perforatum*).
- Tăng liều cho bệnh nhân dùng AFINITOR/AFINITOR DISPERZ kết hợp với P-gp và thuốc cảm ứng CYP3A4 mạnh theo khuyến cáo trong Bảng 5 [xem Tư vấn tác thuốc (7.1), Dự ợc lý lâm sàng (12.3)].

Bảng 5: Khuyến nghị sửa đổi liều lượng khi sử dụng đồng thời AFINITOR/AFINITOR DISPERZ với P-gp và Chất cảm ứng CYP3A4 mạnh

Chỉ định	Điều chỉnh liều cho AFINITOR/AFINITOR DISPERZ
Ung thư vú, NET, RCC và TSC-Angiomyolipoma thận liên quan	<ul style="list-style-type: none"> Tránh dùng đồng thời khi có các lựa chọn thay thế. Nếu không thể tránh được việc dùng đồng thời, hãy tăng gấp đôi liều hàng ngày với mức tăng 5 mg hoặc ít hơn. Có thể cần phải tăng nhiều lần. Tiếp tục dùng liều trước khi bắt đầu dùng thuốc cảm ứng, sau khi ngừng dùng thuốc cảm ứng trong 5 ngày.
SEGA và TSC liên kết với TSC-Các cơ n động kinh khởi phát cục bộ liên quan	<ul style="list-style-type: none"> Tăng gấp đôi liều hàng ngày với mức tăng từ 5 mg trở xuống. Có thể tăng nhiều lần yêu cầu. Việc bổ sung một chất cảm ứng CYP3A4 mạnh khác ở bệnh nhân đã được điều trị bằng một chất cảm ứng CYP3A4 mạnh khác có thể không cần điều chỉnh liều lượng bổ sung. Đánh giá nồng độ đáy khi bắt đầu và ngừng thuốc cảm ứng [xem Liều lượng và Cách dùng (2.8)]. Tiếp tục dùng liều trước khi bắt đầu sử dụng bất kỳ thuốc cảm ứng nào, sau khi ngừng sử dụng tất cả các thuốc cảm ứng trong 5 ngày.

2.13 Quản lý và chuẩn bị

- Sử dụng AFINITOR/AFINITOR DISPERZ vào cùng một thời điểm mỗi ngày. • Sử dụng AFINITOR/AFINITOR DISPERZ một cách nhất quán có hoặc không có thức ăn [xem Dự ợc lâm sàng (12.3)].
- Nếu bỏ lỡ một liều AFINITOR/AFINITOR DISPERZ, có thể dùng thuốc này tối đa 6 giờ sau thời gian dùng thuốc thông thường. Sau hơn 6 giờ, nên bỏ liều của ngày hôm đó. Ngày hôm sau, nên sử dụng AFINITOR/AFINITOR DISPERZ vào thời gian thông thường. Không nên dùng liều gấp đôi để bù cho liều đã quên.

TUYỆT VỜI

- Nên nuốt toàn bộ AFINITOR với một cốc nước. Không làm vỡ hoặc nghiền nát viên thuốc.

TÍ NH TỬ KHÁC NHAU

- Đeo găng tay để tránh có thể tiếp xúc với everolimus khi pha hỗn dịch AFINITOR DISPERZ cho người khác.
- Chỉ dùng dư ới dạng định chỉ.
- Thực hiện định chỉ ngay sau khi chuẩn bị. Loại bỏ hỗn dịch nếu không dùng trong vòng 60 phút sau khi chuẩn bị.

- Chỉ chuẩn bị huyền phù trong nư ớc.

Sử dụng ống tiêm uống để chuẩn bị hỗn dịch uống:

- Đặt liều lư ợng quy định vào ống tiêm 10 mL. Không vư ợt quá tổng cộng 10 mg mỗi ống tiêm. Nếu cần liều cao hơn, hãy chuẩn bị một ống tiêm bổ sung. Không làm vỡ hoặc nghiền nát viên thuốc.
- Hút khoảng 5 mL nư ớc và 4 mL không khí vào ống tiêm.
- Đặt ống tiêm đã đầy vào hộp đựng (ngiêng lên) trong 3 phút cho đến khi viên thuốc ở trạng thái lơ lửng.
- Nhẹ nhàng đảo nư ợc ống tiêm 5 lần ngay trư ớc khi tiêm.
- Sau khi sử dụng huyền phù đã chuẩn bị, hút khoảng 5 mL nư ớc và 4 mL không khí vào cùng một ống tiêm và lắc đều để huyền phù các hạt còn lại. Quản lý toàn bộ nội dung của ống tiêm.

Sử dụng ly uống nư ớc nhỏ để pha hỗn dịch uống:

- Đổ liều lư ợng quy định vào ly uống nư ớc nhỏ (cỡ tối đa 100 mL) chứa khoảng 25 mL nư ớc. Không vư ợt quá tổng cộng 10 mg mỗi ly. Nếu cần liều cao hơn, hãy chuẩn bị thêm một ly. Không làm vỡ hoặc nghiền nát viên thuốc.
- Cho phép 3 phút để tạm dừng.
- Khuấy nhẹ bằng thìa ngay trư ớc khi uống.
- Sau khi sử dụng huyền phù đã chuẩn bị, thêm 25 mL nư ớc và khuấy đều bằng cùng một thìa để hòa tan các hạt còn lại. Quản lý toàn bộ nội dung của kính.

3 DẠNG BẢO CHẾ VÀ MỨC ĐỘ

TUYỆT VỚI

Viên nén, màu trắng đến hơi vàng, thon dài, có cạnh vát:

- 2,5 mg: một mặt khắc "LCL" và mặt kia khắc "NVR".
- 5 mg: một mặt khắc số "5", một mặt khắc chữ "NVR".
- 7,5 mg: một mặt khắc "7P5", mặt kia khắc "NVR".
- 10 mg: một mặt khắc chữ "UHE", một mặt khắc chữ "NVR".

TỈ NH TỬ KHÁC NHAU

Viên nén hỗn dịch uống, màu trắng đến hơi vàng, tròn, dẹt, có cạnh vát:

- 2 mg: một mặt khắc chữ "D2", mặt kia khắc chữ "NVR".
- 3 mg: một mặt khắc chữ "D3", mặt kia khắc chữ "NVR".
- 5 mg: một mặt khắc chữ "D5", mặt kia khắc chữ "NVR".

4 CHỐNG CHỈ ĐỊNH

AFINITOR/AFINITOR DISPERZ chống chỉ định ở những bệnh nhân quá mẫn cảm đáng kể về mặt lâm sàng với everolimus hoặc với các dẫn xuất rapamycin khác [xem Cảnh báo và Phòng ngừa (5.3)].

5 CẢNH BÁO VÀ ĐỀ PHÒNG

5.1 Viêm phổi không nhiễm trùng

Viêm phổi không nhiễm trùng là tác dụng phụ của các dẫn xuất rapamycin. Viêm phổi không nhiễm trùng đã đư ợc báo cáo ở 19% bệnh nhân đư ợc điều trị bằng AFINITOR/AFINITOR DISPERZ trong các thử nghiệm lâm sàng, một số trư ờng hợp đư ợc báo cáo là tăng huyết áp phổi (bao gồm tăng huyết áp động mạch phổi) như một biến cố thứ phát. Tỷ lệ mắc bệnh viêm phổi không nhiễm trùng độ 3 và 4 lần lư ợt lên tới 4% và 0,2% [xem Phản ứng bất lợi (6.1)]. Kết quả gây tử vong đã đư ợc quan sát thấy.

Xem xét chẩn đoán viêm phổi không nhiễm trùng ở những bệnh nhân có dấu hiệu và triệu chứng hô hấp không đặc hiệu. Xem xét các bệnh nhiễm trùng cơ hội, chẳng hạn như viêm phổi do pneumocystis jiroveci (PJP) trong chẩn đoán phân biệt. Khuyến bệnh nhân báo cáo kịp thời bất kỳ triệu chứng hô hấp mới hoặc xấu đi.

Tiếp tục sử dụng AFINITOR/AFINITOR DISPERZ mà không thay đổi liều ở những bệnh nhân có những thay đổi trên X quang gợi ý viêm phổi không nhiễm trùng và có ít hoặc không có triệu chứng. Hình ảnh dư ờng như đánh giá quá cao tỷ lệ mắc bệnh viêm phổi lâm sàng.

Đối với bệnh viêm phổi không nhiễm trùng Độ 2 đến 4, hãy ngừng hoặc ngừng vĩnh viễn AFINITOR/AFINITOR DISPERZ dựa trên mức độ nghiêm trọng [xem Liều lượng và Cách dùng (2.9)]. Corticosteroid có thể được chỉ định cho đến khi các triệu chứng lâm sàng được giải quyết. Thực hiện điều trị dự phòng PJP khi cần sử dụng đồng thời corticosteroid hoặc các thuốc ức chế miễn dịch khác. Sự phát triển của viêm phổi đã được báo cáo ngay cả khi giảm liều.

5.2 Nhiễm trùng

AFINITOR/AFINITOR DISPERZ có đặc tính ức chế miễn dịch và có thể khiến bệnh nhân bị nhiễm trùng do vi khuẩn, nấm, virus hoặc động vật nguyên sinh, bao gồm cả nhiễm trùng với mầm bệnh cơ hội [xem Phản ứng bất lợi (6.1)]. Nhiễm trùng cục bộ và toàn thân, bao gồm viêm phổi, nhiễm trùng mycobacteria, nhiễm trùng do vi khuẩn khác, nhiễm nấm xâm lấn (ví dụ, aspergillosis, candida hoặc PJP) và nhiễm virus (ví dụ, tái hoạt động của virus viêm gan B) đã xảy ra. Một số bệnh nhiễm trùng này có mức độ nghiêm trọng (ví dụ như nhiễm trùng huyết, sốc nhiễm trùng hoặc dẫn đến suy đa cơ quan) hoặc gây tử vong. Tỷ lệ nhiễm trùng độ 3 và 4 lần lượt lên tới 10% và lên tới 3%. Tỷ lệ nhiễm trùng nghiêm trọng được báo cáo với tần suất cao hơn ở những bệnh nhân < 6 tuổi [xem Sử dụng ở các nhóm đối tượng cụ thể (8.4)].

Điều trị hoàn toàn các bệnh nhiễm nấm xâm lấn trước khi bắt đầu điều trị. Theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng nhiễm trùng. Giữ lại hoặc ngừng vĩnh viễn AFINITOR/AFINITOR DISPERZ dựa trên mức độ nghiêm trọng của nhiễm trùng [xem Liều lượng và Cách dùng (2.9)].

Thực hiện điều trị dự phòng PJP khi cần sử dụng đồng thời corticosteroid hoặc các thuốc ức chế miễn dịch khác.

5.3 Phản ứng quá mẫn nghiêm trọng

Các phản ứng quá mẫn với AFINITOR/AFINITOR DISPERZ đã được quan sát và bao gồm sốc phản vệ, khó thở, đỏ bừng mặt, đau ngực và phù mạch (ví dụ: sưng đỏ ở họng hô hấp hoặc lưỡi, có hoặc không có suy hô hấp) [xem Chống chỉ định (4)].

Tỷ lệ phản ứng quá mẫn độ 3 lên tới 1%. Ngừng vĩnh viễn AFINITOR/AFINITOR DISPERZ khi phát triển tình trạng quá mẫn đáng kể về mặt lâm sàng.

5.4 Phù mạch khi sử dụng đồng thời thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE)

Bệnh nhân dùng thuốc ức chế ACE đồng thời với AFINITOR/AFINITOR DISPERZ có thể tăng nguy cơ bị phù mạch (ví dụ: sưng đỏ ở họng hô hấp hoặc lưỡi, có hoặc không có suy hô hấp). Trong một phân tích tổng hợp các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên về ung thư vú đối, tỷ lệ phù mạch ở bệnh nhân dùng AFINITOR cùng với thuốc ức chế ACE là 6,8% so với 1,3% ở nhóm đối chứng có dùng thuốc ức chế ACE. Ngừng vĩnh viễn AFINITOR/AFINITOR DISPERZ khi bị phù mạch.

5.5 Viêm miệng

Viêm miệng, bao gồm loét miệng và viêm niêm mạc miệng, đã xảy ra ở những bệnh nhân được điều trị bằng AFINITOR/AFINITOR DISPERZ với tỷ lệ mắc từ 44% đến 78% trong các thử nghiệm lâm sàng. Viêm miệng độ 3-4 được báo cáo ở 4% đến 9% bệnh nhân [xem Phản ứng bất lợi (6.1)]. Viêm miệng thứ phát xảy ra nhất trong vòng 8 tuần đầu điều trị. Khi bắt đầu sử dụng AFINITOR/AFINITOR DISPERZ, việc bắt đầu sử dụng dung dịch uống không chứa cồn dexamethasone dự phòng dạng nướu súc miệng súc miệng và nhỏ làm giảm tỷ lệ mắc và mức độ nghiêm trọng của bệnh viêm miệng [xem Phản ứng bất lợi (6.1)]. Nếu viêm miệng xảy ra, nên dùng nướu súc miệng và/hoặc các phương pháp điều trị tại chỗ khác. Tránh các sản phẩm có chứa cồn, hydro peroxide, iốt hoặc húng tây vì chúng có thể làm tình trạng trầm trọng hơn. Không dùng thuốc chống nấm, trừ khi đã được chẩn đoán nhiễm nấm.

5.6 Suy thận

Các trường hợp suy thận (bao gồm suy thận cấp), một số trường hợp dẫn đến tử vong, đã xảy ra ở những bệnh nhân dùng AFINITOR. Sự tăng creatinine huyết thanh và protein niệu đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng AFINITOR/AFINITOR DISPERZ [xem Phản ứng bất lợi (6.1)]. Tỷ lệ tăng creatinine huyết thanh độ 3 và 4 tương ứng lên tới 2% và lên tới 1%. Tỷ lệ mắc bệnh protein niệu độ 3 và 4 lần lượt lên tới 1% và 0,5%. Theo dõi chức năng thận trước khi bắt đầu AFINITOR/AFINITOR DISPERZ và hàng năm sau đó. Theo dõi chức năng thận ít nhất 6 tháng một lần ở những bệnh nhân có thêm yếu tố nguy cơ suy thận.

5.7 Nguy cơ vết thương khó lành

Khả năng lành vết thương kém có thể xảy ra ở những bệnh nhân dùng thuốc ức chế thụ thể truyền tín hiệu VEGF. Do đó, AFINITOR/AFINITOR DISPERZ có khả năng ảnh hưởng xấu đến quá trình lành vết thương.

Giữ lại AFINITOR/AFINITOR DISPERZ trong ít nhất 1 tuần trước khi phẫu thuật tự chọn. Không dùng thuốc trong ít nhất 2 tuần sau cuộc phẫu thuật lớn và cho đến khi vết thương lành hẳn. Sự an toàn của việc tiếp tục điều trị sau khi giải quyết được các biến chứng trong quá trình lành vết thương chưa được thiết lập.

5.8 Bệnh nhân lão khoa

Trong nghiên cứu ngẫu nhiên về ung thư vú âm tính với thụ thể hormone dự phòng tính với HER2 (BOLERO-2), tỷ lệ tử vong do bất kỳ nguyên nhân nào trong vòng 28 ngày kể từ liều AFINITOR cuối cùng là 6% ở bệnh nhân ≥ 65 tuổi so với 2% ở bệnh nhân < 65 tuổi.

Phản ứng bất lợi dẫn đến ngừng điều trị vĩnh viễn xảy ra ở 33% bệnh nhân ≥ 65 tuổi so với 17% ở bệnh nhân

bệnh nhân < 65 tuổi. Khuyến cáo theo dõi cẩn thận và điều chỉnh liều thích hợp đối với các phản ứng bất lợi [xem Liều lượng và Cách dùng (2.9), Sử dụng ở các nhóm đối tượng cụ thể (8.5)].

5,9 Rối loạn chuyển hóa

Tăng đường huyết, tăng cholesterol máu và tăng triglycerid máu đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng AFINITOR/AFINITOR DISPERZ với tỷ lệ mắc lần lượt lên tới 75%, 86% và 73%. Tỷ lệ mắc các bất thường trong phòng thí nghiệm Cấp 3 và 4 này lần lượt lên tới 15% và lên tới 0,4% [xem Phản ứng có hại (6.1)]. Ở những bệnh nhân không mắc bệnh tiểu đường, theo dõi đường huyết lúc đói trước khi bắt đầu dùng AFINITOR/AFINITOR DISPERZ và hàng năm sau đó. Ở bệnh nhân tiểu đường, theo dõi đường huyết lúc đói trước khi bắt đầu dùng AFINITOR/AFINITOR DISPERZ và hàng năm sau đó.

Theo dõi đặc tính lipid trước khi bắt đầu sử dụng AFINITOR/AFINITOR DISPERZ và hàng năm sau đó. Khi có thể, hãy đạt được mức kiểm soát glucose và lipid tối ưu trước khi bắt đầu sử dụng AFINITOR/AFINITOR DISPERZ. Đối với các sự kiện trao đổi chất Cấp độ 3 đến 4, hãy ngừng hoặc ngừng vĩnh viễn AFINITOR/AFINITOR DISPERZ dựa trên mức độ nghiêm trọng [xem Liều lượng và Cách dùng (2.9)].

5.10 Úc chế tủy

Thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng AFINITOR/AFINITOR DISPERZ.

Tỷ lệ mắc các bất thường trong phòng thí nghiệm Cấp 3 và 4 này lần lượt lên tới 16% và lên tới 2% [xem Phản ứng bất lợi (6.1)]. Theo dõi công thức máu toàn phần (CBC) trước khi bắt đầu AFINITOR/AFINITOR DISPERZ 6 tháng một lần trong năm điều trị đầu tiên và hàng năm sau đó. Giữ lại hoặc ngừng vĩnh viễn AFINITOR/AFINITOR DISPERZ dựa trên mức độ nghiêm trọng [xem Liều lượng và Cách dùng (2.9)].

5.11 Nguy cơ Nhiễm trùng hoặc Giảm đáp ứng miễn dịch khi tiêm chủng

Tính an toàn của việc tạo miễn dịch bằng vắc-xin sống trong quá trình điều trị bằng AFINITOR/AFINITOR DISPERZ chưa được nghiên cứu. Do nguy cơ nhiễm trùng tăng lên, tránh sử dụng vắc-xin sống và tiếp xúc gần với những người đã nhận vắc-xin sống trong quá trình điều trị bằng AFINITOR/AFINITOR DISPERZ. Do nguy cơ nhiễm trùng tăng lên hoặc giảm đáp ứng miễn dịch khi tiêm chủng, hãy hoàn thành loạt tiêm chủng được khuyến nghị cho trẻ em theo hướng dẫn của Hội đồng Thực hành Tiêm chủng Hoa Kỳ (ACIP) trước khi bắt đầu điều trị. Một lịch tiêm chủng cấp tốc có thể phù hợp.

5.12 Nhạy cảm với bức xạ và thu hồi bức xạ

Nhạy cảm và thu hồi bức xạ, trong một số trường hợp nghiêm trọng, liên quan đến các cơ quan da và nội tạng (bao gồm viêm thực quản do phóng xạ và viêm phổi) đã được báo cáo ở những bệnh nhân sử dụng điều trị bằng bức xạ trước, trong hoặc sau khi điều trị bằng AFINITOR/AFINITOR DISPERZ [xem Phản ứng bất lợi (6.2)].

Theo dõi bệnh nhân chặt chẽ khi sử dụng AFINITOR/AFINITOR DISPERZ trong hoặc sau quá trình điều trị bằng bức xạ.

5.13 Độc tính với phôi thai

Dựa trên các nghiên cứu trên động vật và cơ chế tác dụng, AFINITOR/AFINITOR DISPERZ có thể gây hại cho thai nhi khi dùng cho phụ nữ mang thai. Trong các nghiên cứu trên động vật, everolimus gây độc tính cho phôi thai ở chuột khi dùng trong giai đoạn hình thành cơ quan ở mức phơi nhiễm ở chuột mẹ thấp hơn mức phơi nhiễm ở người ở liều lâm sàng 10 mg, một lần mỗi ngày. Tư vấn cho phụ nữ mang thai về nguy cơ tiềm ẩn đối với thai nhi. Khuyến cáo bệnh nhân nữ có khả năng sinh sản tránh mang thai và sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả trong quá trình điều trị bằng AFINITOR/AFINITOR DISPERZ và trong 8 tuần sau liều cuối cùng. Khuyến cáo bệnh nhân nam có bạn tình nữ có khả năng sinh sản nên sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả trong quá trình điều trị bằng AFINITOR/AFINITOR DISPERZ và trong 4 tuần sau liều cuối cùng [xem Sử dụng ở các nhóm đối tượng cụ thể (8.1, 8.3)].

6 PHẢN ỨNG TRÁI NGƯỢC

Các phản ứng bất lợi nghiêm trọng sau đây được mô tả ở nơi khác trong nhãn:

- Viêm phổi không nhiễm trùng [xem Cảnh báo và Phòng ngừa (5.1)]
- Nhiễm trùng [xem Cảnh báo và Phòng ngừa (5.2)]
- Phản ứng quá mẫn nghiêm trọng [xem Cảnh báo và Phòng ngừa (5.3)]
- Phù mạch khi sử dụng đồng thời thuốc ức chế ACE [xem Cảnh báo và Phòng ngừa (5.4)]
- Viêm miệng [xem Cảnh báo và Phòng ngừa (5.5)]
- Suy thận [xem Cảnh báo và Phòng ngừa (5.6)]
- Vết thương khó lành [xem Cảnh báo và Phòng ngừa (5.7)]
- Rối loạn chuyển hóa [xem Cảnh báo và Phòng ngừa (5.9)]
- Úc chế tủy [xem Cảnh báo và Phòng ngừa (5.10)]
- Nhạy cảm với bức xạ và thu hồi bức xạ [xem Cảnh báo và phòng ngừa (5.12)]

6.1 Kinh nghiệm thử nghiệm lâm sàng

Bởi vì các thử nghiệm lâm sàng được tiến hành trong các điều kiện rất khác nhau nên tỷ lệ phản ứng bất lợi quan sát được không thể so sánh trực tiếp với tỷ lệ trong các thử nghiệm khác và có thể không phản ánh tỷ lệ quan sát được trong thực hành lâm sàng.

Ung thư vú dương tính với thụ thể nội tiết tố, HER2 âm tính

Tính an toàn của AFINITOR (10 mg uống một lần mỗi ngày) khi kết hợp với exemestane (25 mg uống một lần mỗi ngày) (n = 485) so với giả dược kết hợp với exemestane (n = 239) đã được đánh giá trong một thử nghiệm ngẫu nhiên, có đối chứng (BOLERO-2) ở những bệnh nhân ung thư vú âm tính với thụ thể hormone dương tính hoặc di căn với HER2. Độ tuổi trung bình của bệnh nhân là 61 tuổi (28 đến 93 tuổi) và 75% là người da trắng. Thời gian theo dõi trung bình là khoảng 13 tháng.

Các phản ứng bất lợi phổ biến nhất (tỷ lệ mắc $\geq 30\%$) là viêm miệng, nhiễm trùng, phát ban, mệt mỏi, tiêu chảy và chán ăn. Các phản ứng bất lợi độ 3-4 phổ biến nhất (tỷ lệ mắc $\geq 2\%$) là viêm miệng, nhiễm trùng, tăng đường huyết, mệt mỏi, khó thở, viêm phổi và tiêu chảy.

Các bất thường về xét nghiệm thường gặp nhất (tỷ lệ mắc $\geq 50\%$) là tăng cholesterol máu, tăng đường huyết, tăng aspartate transaminase (AST), thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu lympho, tăng alanine transaminase (ALT) và tăng triglycerid máu. Các bất thường xét nghiệm độ 3-4 phổ biến nhất (tỷ lệ mắc $\geq 3\%$) là giảm bạch cầu, tăng đường huyết, thiếu máu, hạ kali máu, tăng AST, tăng ALT và giảm tiểu cầu.

Các phản ứng bất lợi gây tử vong xảy ra ở 2% số bệnh nhân dùng AFINITOR. Tỷ lệ phản ứng bất lợi dẫn đến ngừng thuốc vĩnh viễn là 24% đối với nhóm AFINITOR. Việc điều chỉnh liều (gián đoạn hoặc giảm liều) xảy ra ở 63% bệnh nhân dùng AFINITOR.

Các phản ứng bất lợi được báo cáo với tần suất $\geq 10\%$ ở bệnh nhân dùng AFINITOR so với giả dược được trình bày trong Bảng 6.

Những bất thường trong xét nghiệm được trình bày trong Bảng 7. Thời gian điều trị trung bình bằng AFINITOR là 23,9 tuần; 33% đã tiếp xúc với AFINITOR trong thời gian ≥ 32 tuần.

Bảng 6: Các phản ứng bất lợi được báo cáo ở $\geq 10\%$ bệnh nhân ung thư vú dương tính với thụ thể nội tiết tố trong BOLERO-2

	AFINITOR với Exemestane		Giả dược với Exemestane	
	N = 482		N = 238	
	Tất cả các lớp	Lớp 3-4	Tất cả các lớp	Lớp 3-4
	%	%	%	%
tiêu hóa				
Viêm miệng	67	8 ngày	11	0,8
Bệnh tiêu chảy	33	2	18	0,8
Buồn nôn	29	0,4	28	1
Nôn mửa	17	1	12	0,8
Táo bón	14	0,4 ngày	13	0,4
Khô miệng	11	0	7	0
Tổng quan				
Mệt mỏi	36	4	27	1 ngày
Phù ngoại biên	19	1	6	0,4 ngày
Sốt	15	ngày 0,2		0,4 ngày
Suy nhược	13	ngày 2	7,4	0
Nhiễm trùng				
Nhiễm trùngb	50	6	25	2 ngày
điều tra				
Giảm cân	25	1 ngày	6	0
Trao đổi chất và dinh dưỡng				
Giảm sự thèm ăn	30	1 ngày	12	0,4 ngày
Tăng đường huyết	14	5	2	0,4 ngày
Cơ xương và mô liên kết				
Đau khớp	20	0,8d	17	0
Đau lưng	14	0,2d	10	0,8 ngày
Đau ở tứ chi	9	0,4d	11	2 ngày
Hệ thần kinh				
Chứng loạn vị giác	22	0,2d	6	0
Đau đầu	21	0,4d	14	0
tâm thần				
Mất ngủ	13	0,2 ngày	11	0
Hô hấp, ngực và trung thất				
Ho	24	0,6 ngày	12	0
khó thở	21	4	11	1
Chảy máu cam	17	0	1	0
Viêm phổi	19	4	0,4	0

	AFINITOR với Exemestane		Giả đư ợc với Exemestane	
	N = 482		N = 238	
	Tất cả các lớp	Lớp 3-4	Tất cả các lớp	Lớp 3-4
	%	%	%	%
Da và mô dư ới da				
phát ban	39	1		0
Ngứa	13	ngày 8,2 ngày	6,5	0
rụng tóc	10	0	5	0
Mạch máu				
Phân loại	6	0	14	0

xả nóng theo NCI CTCAE Phiên bản 3.0.

a Bao gồm viêm miệng, loét miệng, viêm miệng dị ứng, mất lư ỡi, đau nư ớu, viêm lư ỡi và loét môi.

b Bao gồm tất cả các bệnh nhiễm trùng đư ợc báo cáo, bao gồm như ng không giới hạn ở nhiễm trùng đư ờng tiết niệu, nhiễm trùng đư ờng hô hấp (trên và dư ới), nhiễm trùng da và nhiễm trùng đư ờng tiêu hóa.

c Bao gồm viêm phổi, bệnh phổi kẽ, thâm nhiễm phổi và xơ phổi.

dKhông có phản ứng phụ cấp độ 4 nào đư ợc báo cáo.

Bảng 7: Các bất thường xét nghiệm chọn lọc đư ợc báo cáo ở ≥ 10% bệnh nhân có thụ thể nội tiết tố đư ờng tính Ung thư vú trong BOLERO-2

Thông số phòng thí nghiệm	AFINITOR với Exemestane		Giả đư ợc với Exemestane	
	N = 482		N = 238	
	Tất cả các lớp	Lớp 3-4	Tất cả các lớp	Lớp 3-4
	%	%	%	%
huyết học				
Thiếu máu	68	6	40	1
Giảm bạch cầu	58	2 b	28	6
Giảm tiểu cầu	54	3	5	0,4
Giảm bạch huyết	54	12	37	6
Giảm bạch cầu trung tính	31	2 b	11	2
Hoá học				
Tăng cholesterol máu	70	1	38	2
Tăng đư ờng huyết	69	9	44	1
AST tăng	69	4	45	3
ALT tăng	51	4	29	5 b
Tăng triglycerid máu	50	0,8b	26	0
Hạ albumin máu	33	0,8b	16	0,8b
Hạ kali máu	29	4	7	1 b
tăng creatinin	24	2	13	0

Phân loại theo NCI CTCAE Phiên bản 3.0. aPhân

ánh các báo cáo phản ứng có hại tư ờng ứng của thuốc về thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu (gọi chung là giảm toàn thể huyết cầu), xảy ra ở tần suất thấp hơn n.

bKhông có bất thường xét nghiệm cấp độ 4 nào đư ợc báo cáo.

Dự phòng tại chỗ cho bệnh viêm miệng

Trong một nghiên cứu nhóm đơ n (SWISH; N = 92) ở phụ nữ sau mãn kinh bị ung thư vú âm tính với thụ thể hormone đư ờng tính, HER2 bắt đầu dùng AFINITOR (10 mg uống một lần mỗi ngày) kết hợp với exemestane (25 mg uống một lần mỗi ngày), bệnh nhân bắt đầu dùng dexamethasone 0,5 mg/5 mL nư ớc súc miệng không chứa cồn (10 mL súc miệng trong 2 phút và nhỏ, 4 lần mỗi ngày trong 8 tuần) đồng thời với AFINITOR và exemestane. Không đư ợc ăn hoặc uống ít nhất 1 giờ sau khi súc miệng và nhỏ nư ớc súc miệng dexamethasone. Mục tiêu chính của nghiên cứu này là đánh giá tỷ lệ mắc bệnh viêm miệng độ 2 đến độ 4 trong vòng 8 tuần. Tỷ lệ mắc bệnh viêm miệng độ 2 đến 4 trong vòng 8 tuần là 2%, thấp hơn mức 33% đư ợc báo cáo trong thử nghiệm BOLERO-2. Tỷ lệ mắc bệnh viêm miệng độ 1 là 19%. Không có trư ờng hợp viêm miệng độ 3 hoặc 4 nào đư ợc báo cáo. Nhiễm nấm candida ở miệng đư ợc báo cáo ở 2% bệnh nhân trong nghiên cứu này so với 0,2% trong thử nghiệm BOLERO-2.

Việc sử dụng đồng thời AFINITOR/AFINITOR DISPERZ và dung dịch uống không chứa cồn dexamethasone chứ a đư ợc nghiên cứu ở bệnh nhi.

Khối u thần kinh nội tiết tuyến tụy (PNET)

Trong một thử nghiệm ngẫu nhiên, có đối chứng (RADIANT-3) của AFINITOR (n = 204) so với giả dược (n = 203) ở những bệnh nhân mắc PNET tiến triển, độ tuổi trung bình của bệnh nhân là 58 tuổi (20 đến 87 tuổi), 79% là người da trắng và 55% là nam giới. Bệnh nhân dùng giả dược có thể chuyển sang dùng AFINITOR nhân mở khi bệnh tiến triển.

Các phản ứng bất lợi phổ biến nhất (tỷ lệ mắc $\geq 30\%$) là viêm miệng, phát ban, tiêu chảy, mệt mỏi, phù nề, đau bụng, buồn nôn, sốt và nhức đầu. Các phản ứng phụ cấp độ 3-4 phổ biến nhất (tỷ lệ mắc $\geq 5\%$) là viêm miệng và tiêu chảy. Các bất thường về xét nghiệm thưng gặp nhất (tỷ lệ mắc $\geq 50\%$) là thiếu máu, tăng đờng huyết, tăng phosphatase kiềm, tăng cholesterol máu, giảm bicarbonate và tăng AST. Các bất thường xét nghiệm độ 3-4 phổ biến nhất (tỷ lệ mắc $\geq 3\%$) là tăng đờng huyết, giảm bạch cầu lympho, thiếu máu, giảm phosphat máu, tăng phosphatase kiềm, giảm bạch cầu, tăng AST, hạ kali máu và giảm tiểu cầu.

Tử vong trong quá trình điều trị mù đôi trong đó phản ứng bất lợi là nguyên nhân chính xảy ra ở bảy bệnh nhân dùng AFINITOR.

Các nguyên nhân tử vong ở nhóm dùng AFINITOR bao gồm một trong các trư ờng hợp sau: suy thận cấp, suy hô hấp cấp, ngừng tim, tử vong (không rõ nguyên nhân), suy gan, viêm phổi và nhiễm trùng huyết. Sau khi chuyển sang dùng AFINITOR nhân mở, có thêm ba trư ờng hợp tử vong, một do hạ đờng huyết và ngừng tim ở bệnh nhân u insulin, một do nhồi máu cơ tim kèm theo suy tim sung huyết và một do đột tử. Tỷ lệ phản ứng bất lợi dẫn đến ngừng thuốc vĩnh viễn là 20% đối với nhóm AFINITOR. Việc trì hoãn hoặc giảm liều là cần thiết ở 61% bệnh nhân sử dụng AFINITOR. Suy thận độ 3-4 xảy ra ở sáu bệnh nhân dùng AFINITOR. Biến cố huyết khối bao gồm 5 bệnh nhân bị thuyên tắc phổi ở nhánh AFINITOR cũng như 3 bệnh nhân bị huyết khối ở nhánh AFINITOR.

Bảng 8 so sánh tỷ lệ phản ứng bất lợi đư ợc báo cáo với tỷ lệ $\geq 10\%$ ở bệnh nhân dùng AFINITOR so với giả dược. Những bất thường trong xét nghiệm đư ợc tóm tắt trong Bảng 9. Thời gian điều trị trung bình ở những bệnh nhân dùng AFINITOR là 37 tuần.

Ở những bệnh nhân nữ từ 18 đến 55 tuổi, kinh nguyệt không đều xảy ra ở 5 trong số 46 (11%) phụ nữ đư ợc điều trị bằng AFINITOR.

Bảng 8: Các phản ứng bất lợi đư ợc báo cáo ở $\geq 10\%$ bệnh nhân mắc PNET trong RADIANT-3

	TUYỆT VỜI		Giả đư ợc	
	N = 204		N = 203	
	Tất cả các lớp	Lớp 3-4	Tất cả các lớp	Lớp 3-4
	%	%	%	%
tiêu hóa				
Viêm miệng	70	7 ngày	20	0
Tiêu chảy	50	6	25	3 ngày
Đau bụng	36	4 ngày	32	7
Buồn nôn	32	2 ngày	33	2 ngày
Nôn mửa	29	1 ngày	21	2 ngày
Táo bón	14	0	13	0,5 ngày
Khô miệng	11	0	4	0
Tổng quan				
Mệt mỏi/khó chịu	45	4	27	3
Phù (toàn bộ và ngoại biên)	39	2	12	1 ngày
Sốt	31	1	13	0,5 ngày
Suy nhược	19	3 ngày	20	3 ngày
Nhiễm trùng				
Viêm mũi họng/viêm mũi/URI	25	0	13	0
Nhiễm trùng đờng tiết niệu	16	0	6	0,5 ngày
điều tra				
Giảm cân	28	0,5 ngày	11	0
Trao đổi chất và dinh đư ờng				
Giảm sự thèm ăn	30	1 ngày	18	1 ngày
Đái tháo đờng	10	2 ngày	0,5	0
Cơ xư ơ ng và mô liên kết				
Đau khớp	15	1	7	0,5 ngày
Đau lưng	15	1 ngày	11	1 ngày
Đau ở tứ chi	14	0,5 ngày	6	1 ngày
Cơ thắt cơ bắp	10	0	4	0

	TUYỆT VỜI N = 204		Giả đư ợc N = 203	
	Tất cả các lớp	Lớp 3-4	Tất cả các lớp	Lớp 3-4
	%	%	%	%
Hệ thần kinh				
Đau đầu/đau nửa đầu	30	0,5 ngày	15	1 ngày
Chứng loạn vị giác	19	0	5	0
chóng mặt	12	0,5 ngày	7	0
tâm thần				
Mất ngủ	14	0	11	0
Hô hấp, ngực và trung thất				
Ho/ho có đờm	25	0,5 ngày	13	0
Chảy máu cam	22	0	1	0
Khó thở khi gắng sức	20	3	7	0,5 ngày
Viêm phổi	17	4	0	0
Đau họng	11	0	6	0
Da và dư ới da				
phát ban	59	0,5	19	0
Rối loạn móng tay	22	0,5	2	0
Ngứa/ngứa toàn thân	21	0	13	0
Da khô/xeroderma	13	0	6	0
Mạch máu				
Tăng huyết áp	13	1	6	1 ngày

Phân loại theo NCI CTCAE Phiên bản 3.0. a Bao

gồm viêm miệng, viêm miệng aphthous, đau nư ớu/sư ng/loét, viêm lư ới, mất lư ới, loét môi, loét miệng, loét lư ới và viêm niêm mạc.

b Bao gồm tiêu chảy, viêm ruột, viêm đại tràng, đại tiện khắ n cấp và ia phân mỡ.

c Bao gồm viêm phổi, bệnh phổi kẽ, xơ phổi và bệnh phổi hạn chế.

dKhông có phản ứng phụ cấp độ 4 nào đư ợc báo cáo.

Bảng 9: Các bất thường xét nghiệm chọn lọc đư ợc báo cáo ở $\geq 10\%$ bệnh nhân mắc PNET trong RADIANT-3

Thông số phòng thí nghiệm	TUYỆT VỜI N = 204		Giả đư ợc N = 203	
	Tất cả các lớp	Lớp 3-4	Tất cả các lớp	Lớp 3-4
	%	%	%	%
Huyết học				
Thiếu máu	86	15	63	1
Giảm bạch huyết	45	16	22	4
Giảm tiểu cầu	45	3	11	0
Giảm bạch cầu	43	2	13	0
Giảm bạch cầu trung tính	30	4	17	2
Hoá học				
Tăng đư ờng huyết (nhịn ăn)	75	17	53	6
Tăng phosphatase kiềm	74	11	66	11
Tăng cholesterol máu	66	0,5	22	0
Bicarbonat giảm	56	0	40	0
AST tăng	56	4	41	4
ALT tăng	48	2	35	2
Giảm phosphat máu	40	10	14	3
Tăng triglycerid máu	39	0	10	0
Hạ canxi máu	37	0,5	12	0

Thông số phòng thí nghiệm	TUYỆT VỚI N = 204		Giả dự ợc N = 203	
	Tất cả các lớp	Lớp 3-4	Tất cả các lớp	Lớp 3-4
	%	%	%	%
Hạ kali máu	23	4	5	0
tăng creatinin	19	2	14	0
Hạ natri máu	16	1	16	1
Hạ albumin máu	13	1	..	0
Tăng bilirubin máu	10	1	14	2
Tăng kali máu	7	0	10	0,5

Phân loại theo NCI CTCAE Phiên bản 3.0.

Các khối u thần kinh nội tiết (NET) có nguồn gốc từ dư ờng tiêu hóa (GI) hoặc phổi

Trong một thử nghiệm ngẫu nhiên, có đối chứng (RADIANT-4) của AFINITOR (n = 202 dư ợc điều trị) so với giả dự ợc (n = 98 dư ợc điều trị) ở những bệnh nhân có NET không chức năng tiến triển do nguyên nhân GI hoặc phổi, độ tuổi trung bình của bệnh nhân là 63 tuổi (22-86 tuổi), 76% là ngư ời da trắng và 53% là nữ. Thời gian tiếp xúc trung bình với AFINITOR là 9,3 tháng; 64% bệnh nhân dư ợc điều trị ≥ 6 tháng và 39% dư ợc điều trị ≥ 12 tháng. AFINITOR đã bị ngừng sử dụng do phản ứng bất lợi ở 29% bệnh nhân, cần phải giảm liều hoặc trì hoãn ở 70% bệnh nhân dư ợc điều trị bằng AFINITOR.

Các phản ứng bất lợi nghiêm trọng xảy ra ở 42% bệnh nhân dư ợc điều trị bằng AFINITOR và bao gồm 3 trư ờng hợp tử vong (suy tim, suy hô hấp và sốc nhiễm trùng). Các phản ứng bất lợi xảy ra với tỷ lệ $\geq 10\%$ và tỷ lệ tuyệt đối $\geq 5\%$ so với giả dự ợc (tất cả các Cấp) hoặc tỷ lệ mắc cao hơn $\geq 2\%$ so với giả dự ợc (Cấp 3 và 4) dư ợc trình bày trong Bảng 10. Các bất thường trong xét nghiệm dư ợc trình bày trong Bảng 11.

Bảng 10: Phản ứng bất lợi ở $\geq 10\%$ bệnh nhân dư ợc điều trị bằng AFINITOR có mạng lưới tiêu hóa hoặc phổi không chức năng
Nguồn gốc trong RADIANT-4

	TUYỆT VỚI N = 202		Giả dự ợc N = 98	
	Tất cả các lớp	Lớp 3-4	Tất cả các lớp	Lớp 3-4
	%	%	%	%
tiêu hóa				
Viêm miệng	63	9 ngày	22	0
Bệnh tiêu chảy	41	9	31	2 ngày
Buồn nôn	26	3	17	1 ngày
Nôn mửa	15	4 ngày	12	2 ngày
Tổng quan				
Phù ngoại biên	39	3 ngày	6	1 ngày
Mệt mỏi	37	5	36	1 ngày
Suy nhược	23	3	..	0
Sốt	23	2	..	0
Nhiễm trùng				
Nhiễm trùngb	58	11	29	2
điều tra				
Giảm cân	22	2 ngày	11	1 ngày
Trao đổi chất và dinh dư ờng				
Giảm sự thèm ăn	22	1 ngày	17	1 ngày
Hệ thần kinh				
Chứng loạn vị giác	18	1 ngày	4	0
Hô hấp, ngực và trung thất				
Ho	27	0	20	0
khó thở	20	3 ngày	11	2
Viêm phổi	16	2 ngày	2	0
Chảy máu cam	13	1 ngày	3	0

	TUYỆT VỜI N = 202		Giả dự ợc N = 98	
	Tất cả các lớp	Lớp 3-4	Tất cả các lớp	Lớp 3-4
	%	%	%	%
Da và dư ới da				
phát ban	30	1 ngày	9	0
Ngứa	17	1 ngày	9	0

Phân loại theo NCI CTCAE Phiên bản 4.03. a Bao gồm

viêm miệng, loét miệng, viêm miệng dị ứng, đau nư ớu, viêm lư ới, loét lư ới và viêm niêm mạc.

Nhiễm trùng đư ờng tiết niệu, viêm mũi họng, nhiễm trùng đư ờng hô hấp trên, nhiễm trùng đư ờng hô hấp dư ới (viêm phổi, viêm phế quản), áp xe, viêm bẻ thận, sốc nhiễm trùng và viêm cơ tim do virus.

c Bao gồm viêm phổi và bệnh phổi kẽ.

dKhông có phản ứng phụ cấp độ 4 nào đư ợc báo cáo.

Bảng 11: Các bất thư ờng xét nghiệm chọn lọc ở $\geq 10\%$ bệnh nhân không có chức năng đư ợc điều trị bằng AFINITOR NET của GI hoặc Nguồn gốc phổi trong RADIANT-4

	TUYỆT VỜI N = 202		Giả dự ợc N = 98	
	Tất cả các lớp	Lớp 3-4	Tất cả các lớp	Lớp 3-4
	%	%	%	%
Huyết học				
Thiếu máu	81	5 một	41	2 một
Giảm bạch huyết	66	16	32	2 một
Giảm bạch cầu	49	2 một	17	0
Giảm tiểu cầu	33	2	11	0
Giảm bạch cầu trung tính	32	2 một	15	3 một
Hoá học				
Tăng cholesterol máu	71	0	37	0
AST tăng	57	2	34	2 một
Tăng đư ờng huyết (nhịn ăn)	55	6 một	36	1 một
ALT tăng	46	5	39	1 một
Hạ phosphat máu Tăng	43	4 một	15	2 một
triglycerid máu Hạ kali	30	3	11	1 một
máu Hạ albumin	27	6	12	3 một
máu Phân loại theo	18	0	11	0

NCI CTCAE Phiên bản 4.03.

aKhông có bất thư ờng xét nghiệm cấp độ 4 nào đư ợc báo cáo.

Ung thư biểu mô tế bào thận (RCC)

Dữ liệu đư ợc mô tả dư ới đây phản ánh mức độ phơi nhiễm với AFINITOR (n = 274) và giả đư ợc (n = 137) trong một thử nghiệm ngẫu nhiên, có đối chứng (RECORD-1) ở những bệnh nhân mắc RCC di căn đã đư ợc điều trị trư ớc đó bằng sunitinib và/hoặc sorafenib. Độ tuổi trung bình của bệnh nhân là 61 tuổi (27 đến 85 tuổi), 88% là ngư ời da trắng và 78% là nam giới. Thời gian trung bình của điều trị trong nghiên cứu mù là 141 ngày (19 đến 451 ngày) đối với bệnh nhân dùng AFINITOR.

Các phản ứng bất lợi phổ biến nhất (tỷ lệ mắc $\geq 30\%$) là viêm miệng, nhiễm trùng, suy như ợc, mệt mỏi, ho và tiêu chảy. Các phản ứng bất lợi độ 3-4 phổ biến nhất (tỷ lệ mắc $\geq 3\%$) là nhiễm trùng, khó thở, mệt mỏi, viêm miệng, mất nư ớc, viêm phổi, đau bụng và suy như ợc. Các bất thư ờng về xét nghiệm thư ờng gặp nhất (tỷ lệ mắc $\geq 50\%$) là thiếu máu, tăng cholesterol máu, tăng triglycerid máu, tăng đư ờng huyết, giảm bạch cầu lympho và tăng creatinine. Các bất thư ờng xét nghiệm độ 3-4 phổ biến nhất (tỷ lệ mắc $\geq 3\%$) là giảm bạch cầu lympho, tăng đư ờng huyết, thiếu máu, giảm phosphat máu và tăng cholesterol máu.

Tử vong do suy hô hấp cấp tính (0,7%), nhiễm trùng (0,7%) và suy thận cấp tính (0,4%) đã đư ợc quan sát thấy ở nhóm dùng AFINITOR.

Tỷ lệ phản ứng bất lợi dẫn đến ngừng thuốc vĩnh viễn là 14% đối với nhóm AFINITOR. Các phản ứng bất lợi phổ biến nhất dẫn đến ngừng điều trị là viêm phổi và khó thở. Nhiễm trùng, viêm miệng và viêm phổi là phổ biến nhất

Lý do phổ biến cho việc trì hoãn điều trị hoặc giảm liều. Các biện pháp can thiệp y tế phổ biến nhất được yêu cầu trong quá trình điều trị bằng AFINITOR là điều trị nhiễm trùng, thiếu máu và viêm miệng.

Các phản ứng bất lợi được báo cáo với tần suất $\geq 10\%$ ở bệnh nhân dùng AFINITOR so với giả dược được trình bày trong Bảng 12.

Những bất thường trong xét nghiệm được trình bày trong Bảng 13.

Bảng 12: Các phản ứng bất lợi được báo cáo ở $\geq 10\%$ bệnh nhân mắc RCC và với tỷ lệ cao hơn ở AFINITOR Nhóm hơn nhóm giả dược trong RECORD-1

	TUYỆT VỜI N = 274		Giả dược N = 137	
	Tất cả các lớp	Lớp 3-4	Tất cả các lớp	Lớp 3-4
	%	%	%	%
tiêu hóa				
Viêm miệng	44	4	44	0
Bệnh tiêu chảy	30	2 ngày	7	0
Buồn nôn	26	2 ngày	19	0
Nôn mửa	20	2 ngày	12	0
Nhiễm trùng ^b	37	10	18	2
Tổng quan				
Suy nhược	33	4	23	4
Mệt mỏi	31	6 ngày	27	4
Phù ngoại biên	25	< 1 ngày	44	< 1 ngày
Sốt	20	< 1 ngày	9	0
Viêm niêm mạc	19	2 ngày	1	0
Hô hấp, ngực và trung thất				
Ho	30	< 1 ngày	16	0
khó thở	24	44	15	1 ngày
Chảy máu cam	18	0	0	0
Viêm phổi	14	4 ngày	0	0
Da và mô dư ở da				
phát ban	29	1 ngày	7	0
Ngứa	14	< 1 ngày	7	0
Da khô	13	< 1 ngày	5	0
Trao đổi chất và dinh dưỡng				
Chán ăn	25	2 ngày	14	< 1 ngày
Hệ thần kinh				
Đau đầu	19	1	9	< 1 ngày
Chứng loạn vị giác	10	0	2	0
Cơ xương và mô liên kết				
Đau ở tứ chi ^c Phân	10	1 ngày	7	0

loại theo NCI CTCAE Phiên bản 3.0.

aViêm miệng (bao gồm cả viêm miệng aphthous), loét miệng và lứ ời.

b Bao gồm tất cả các bệnh nhiễm trùng được báo cáo, bao gồm nhưng không giới hạn ở nhiễm trùng đường hô hấp (trên và dưới), nhiễm trùng đường tiết niệu và nhiễm trùng da.

c Bao gồm viêm phổi, bệnh phổi kẽ, thâm nhiễm phổi, xuất huyết phế nang phổi, nhiễm độc phổi và viêm phế nang.

dKhông có phản ứng phụ cấp độ 4 nào được báo cáo.

Các phản ứng bất lợi đáng chú ý khác xảy ra thường xuyên hơn với AFINITOR so với giả dược, nhưng với tỷ lệ < 10% bao gồm:

Tiêu hóa: Đau bụng (9%), khô miệng (8%), trĩ (5%), khó nuốt (4%)

Tổng quát: Sụt cân (9%), đau ngực (5%), ớn lạnh (4%), vết thương khó lành (<1%)

Hô hấp, ngực và trung thất: Trần dịch màng phổi (7%), đau họng thanh quản (4%), chảy nước mũi (3%)

Da và mô dư ới da: Hội chứng tay chân (đư ợc báo cáo là hội chứng rối loạn cảm giác ban đở ở lòng bàn tay-bàn chân) (5%), rối loạn móng tay (5%), ban đở (4%), nấm móng (4%), tổn thương da (4%), dạng mụn trứng cá viêm da (3%), phù mạch (<1%)

Chuyển hóa và dinh dư ỡng: Làm trầm trọng thêm bệnh đái tháo đư ờng đã có từ trư ớc (2%), khởi phát mới bệnh đái tháo đư ờng (<1%)

Tâm thần: Mất ngủ (9%)

Hệ thần kinh: Chóng mặt (7%), dị cảm (5%)

Mắt: Phù mí mắt (4%), viêm kết mạc (2%)

Mạch máu: Tăng huyết áp (4%), huyết khối tĩnh mạch sâu (<1%)

Thận và tiết niệu: Suy thận (3%)

Tim: Nhịp tim nhanh (3%), suy tim sung huyết (1%)

Cơ xư ơ ng và mô liên kết: Đau hàm (3%)

Huyết học: Xuất huyết (3%)

Bảng 13: Các bất thường xét nghiệm chọn lọc đư ợc báo cáo ở bệnh nhân mắc RCC với tỷ lệ cao hơn n trong AFINITOR
Cánh tay hơn n cánh tay giả đư ợc trong RECORD-1

Thông số phòng thí nghiệm	TUYỆT VỜI N = 274		Giả đư ợc N = 137	
	Tất cả các lớp %	Lớp 3-4 %	Tất cả các lớp %	Lớp 3-4 %
huyết học				
Thiếu máu	92	13	79	6
Giảm bạch huyết	51	18	28	5 b
Giảm tiểu cầu	23	1 b	2	< 1
Giảm bạch cầu trung tính	14	< 1	4	0
Hoá học				
Tăng cholesterol máu	77	4 b	35	0
Tăng triglycerid máu	73	< 1b	34	0
Tăng đư ờng huyết	57	16	25	2 b
tăng creatinin	50	2 b	34	0
Giảm phosphat máu	37	6 b	..	0
AST tăng	25	1	7	0
ALT tăng	21	1 b	4	0
Phân loại tăng	3	1	2	0

bilirubin máu theo NCI CTCAE Phiên bản 3.0. aPhản

ánh các báo cáo phản ứng có hại tư ơ ng ứng của thuốc về thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu (gọi chung là giảm toàn thể huyết cầu), xảy ra ở tần suất thấp hơn n.

bKhông có bất thường xét nghiệm cấp độ 4 nào đư ợc báo cáo.

Phức hợp xơ cứng củ (TSC)-Angiomyolipoma thận liên quan

Dữ liệu đư ợc mô tả dư ới đây dựa trên thử nghiệm ngẫu nhiên (2:1), mù đôi, có đối chứng với giả đư ợc (EXIST-2) của AFINITOR ở 118 bệnh nhân mắc u mỡ cơ tim ở thận như một đặc điểm của TSC (n = 113) hoặc bệnh u cơ trơn n mạch bạch huyết lẻ tẻ (n = 5). Độ tuổi trung bình của bệnh nhân là 31 tuổi (18 đến 61 tuổi), 89% là ngư ời da trắng và 34% là nam giới. Thời gian trung bình của điều trị trong nghiên cứu mù là 48 tuần (2 đến 115 tuần) đối với bệnh nhân dùng AFINITOR.

Phản ứng bất lợi phổ biến nhất đư ợc báo cáo đối với AFINITOR (tỷ lệ mắc ≥ 30%) là viêm miệng. Các phản ứng bất lợi độ 3-4 phổ biến nhất (tỷ lệ mắc ≥ 2%) là viêm miệng và vô kinh. Các bất thường về xét nghiệm thử ờng gặp nhất (tỷ lệ mắc ≥ 50%) là tăng cholesterol máu, tăng triglycerid máu và thiếu máu. Bất thường xét nghiệm độ 3-4 phổ biến nhất (tỷ lệ mắc ≥ 3%) là giảm phosphat máu.

Tỷ lệ phản ứng bất lợi dẫn đến phải ngừng thuốc vĩnh viễn là 3,8% ở những bệnh nhân đư ợc điều trị bằng AFINITOR. Các phản ứng bất lợi dẫn đến việc ngừng thuốc vĩnh viễn ở nhóm AFINITOR là quá mẫn/phù mạch/co thắt phế quản, co giật và giảm phosphat máu. Việc điều chỉnh liều (ngư ợng hoặc giảm liều) do phản ứng bất lợi xảy ra ở 52% bệnh nhân đư ợc điều trị bằng AFINITOR. Phản ứng bất lợi phổ biến nhất dẫn đến việc điều chỉnh liều AFINITOR là viêm miệng.

Các phản ứng bất lợi được báo cáo với tỷ lệ $\geq 10\%$ đối với bệnh nhân dùng AFINITOR và xảy ra thường xuyên hơn với AFINITOR so với giả dược được trình bày trong Bảng 14. Các bất thường về xét nghiệm được trình bày trong Bảng 15.

Bảng 14: Các phản ứng bất lợi được báo cáo ở $\geq 10\%$ bệnh nhân mắc bệnh thận liên quan đến TSC được điều trị bằng AFINITOR U mạch máu cơ tim ở EXIST-2

	TUYỆT VỜI N = 79		Giả dược N = 39	
	Tất cả các lớp %	Lớp 3-4 %	Tất cả các lớp %	Lớp 3-4 %
tiêu hóa				
Viêm miệng	78	6 b	23	0
Nôn mửa	15	0	5	0
Bệnh tiêu chảy	14	0	5	0
Tổng quan				
Phù ngoại biên	13	0	..	0
Nhiễm trùng				
Nhiễm trùng đường hô hấp trên	11	0	5	0
Cơ xương và mô liên kết				
Đau khớp	13	0	5	0
Hô hấp, ngực và trung thất				
Ho	20	0	13	0
Da và mô dưới da				
Mụn	22	0	5	0

Phân loại theo NCI CTCAE Phiên bản 3.0.

a Bao gồm viêm miệng, viêm miệng dị ứng, loét miệng, đau núu, viêm lưỡi và mất lưỡi.

bKhông có phản ứng bất lợi cấp độ 4 nào được báo cáo.

Vô kinh xảy ra ở 15% phụ nữ được điều trị bằng AFINITOR (8 trên 52). Các phản ứng bất lợi khác liên quan đến hệ sinh sản nữ là rong kinh (10%), kinh nguyệt không đều (10%) và xuất huyết âm đạo (8%).

Các phản ứng phụ bổ sung sau đây xảy ra ở ít hơn 10% bệnh nhân được điều trị bằng AFINITOR: chảy máu cam (9%), chán ăn (6%), viêm tai giữa (6%), trầm cảm (5%), vị giác bất thường (5%), tăng nồng độ hormone luteinizing (LH) trong máu (4%), tăng nồng độ hormone kích thích nang trứng (FSH) (3%), quá mẫn cảm (3%), u nang buồng trứng (3%), viêm phổi (1%) và phù mạch (1%).

Bảng 15: Các bất thường xét nghiệm chọn lọc được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng AFINITOR có liên quan đến TSC U mạch máu thận ở EXIST-2

	TUYỆT VỜI N = 79		Giả dược N = 39	
	Tất cả các lớp %	Lớp 3-4 %	Tất cả các lớp %	Lớp 3-4 %
Huyết học				
Thiếu máu	61	0	49	0
Giảm bạch cầu	37	0		0
Giảm bạch cầu trung tính	25	1	21 26	0
Giảm bạch huyết	20	1		0
Giảm tiểu cầu	19	đến 0	8 3	0
Hoá học				
Tăng cholesterol máu	85	1 tới	46	0
Tăng triglycerid máu	52	0	10	0
Giảm phosphat máu	49	5 tới	15	0
Tăng phosphatase kiềm	32	1 tới	10	0
AST tăng	23	1 tới	8	0
ALT tăng	20	1	15	0
Tăng đường huyết (nhịn ăn)	14	đến 0	8	0

Phân loại theo NCI CTCAE Phiên bản 3.0.

aKhông có bất thường xét nghiệm cấp độ 4 nào được báo cáo.

Thông tin an toàn được cập nhật từ 112 bệnh nhân được điều trị bằng AFINITOR trong thời gian trung bình là 3,9 năm đã xác định các phản ứng bất lợi bổ sung sau đây và các bất thường trong xét nghiệm chọn lọc: tăng thời gian Thromboplastin một phần (63%), tăng thời gian protrombin (40%), giảm fibrinogen (38%), nhiễm trùng đường tiết niệu (31%), protein niệu (18%), đau bụng (16%), ngứa (12%), viêm dạ dày ruột (12%), đau cơ (11%) và viêm phổi (10%).

U tế bào hình sao không lơ dơi nội mạc liên quan đến TSC (SEGA)

Dữ liệu được mô tả dưới đây dựa trên thử nghiệm ngẫu nhiên (2:1), mù đôi, đối chứng giả dược (EXIST-1) về AFINITOR trên 117 bệnh nhân mắc SEGA và TSC. Độ tuổi trung bình của bệnh nhân là 9,5 tuổi (0,8 đến 26 tuổi), 93% là người da trắng và 57% là nam giới. Thời gian trung bình của điều trị trong nghiên cứu mù là 52 tuần (24 đến 89 tuần) đối với bệnh nhân dùng AFINITOR.

Các phản ứng bất lợi phổ biến nhất được báo cáo đối với AFINITOR (tỷ lệ mắc $\geq 30\%$) là viêm miệng và nhiễm trùng đường hô hấp. Các phản ứng bất lợi độ 3-4 phổ biến nhất (tỷ lệ mắc $\geq 2\%$) là viêm miệng, sốt, viêm phổi, viêm dạ dày ruột, hung hăng, kích động và vô kinh. Các bất thường về xét nghiệm thường gặp nhất (tỷ lệ mắc $\geq 50\%$) là tăng cholesterol máu và tăng thời gian Thromboplastin một phần. Bất thường xét nghiệm độ 3-4 phổ biến nhất (tỷ lệ mắc $\geq 3\%$) là giảm bạch cầu.

Không có phản ứng bất lợi nào dẫn đến việc ngừng sử dụng vĩnh viễn. Việc điều chỉnh liều (ngưng hoặc giảm liều) do phản ứng bất lợi xảy ra ở 55% bệnh nhân được điều trị bằng AFINITOR. Phản ứng bất lợi phổ biến nhất dẫn đến việc điều chỉnh liều AFINITOR là viêm miệng.

Các phản ứng bất lợi được báo cáo với tỷ lệ $\geq 10\%$ đối với bệnh nhân dùng AFINITOR và xảy ra thường xuyên hơn với AFINITOR so với giả dược được báo cáo trong Bảng 16. Các bất thường trong xét nghiệm được trình bày trong Bảng 17.

Bảng 16: Các phản ứng bất lợi được báo cáo ở $\geq 10\%$ bệnh nhân mắc SEGA liên quan đến TSC được điều trị bằng AFINITOR trong Tồn tại-1

	TUYỆT VỜI N = 78		Giả dược N = 39	
	Tất cả các lớp	Lớp 3-4	Tất cả các lớp	Lớp 3-4
	%	%	%	%
tiêu hóa				
Viêm miệng	62	100%	26	3 giả dược
Nôn mửa	22	1 f	13	0
Bệnh tiêu chảy	17	0	5	0
Táo bón	10	0	3	0
Nhiễm trùng				
Nhiễm trùng đường hô hấp	31	3	23	0
Viêm dạ dày ruột	10	5	3	0
Viêm họng liên cầu khuẩn	10	0	3	0
Tổng quan				
Sốt	23	100%	18	3 giả dược
Mệt mỏi	14	0	3	0
tâm thần				
Lo lắng, hung hăng hoặc rối loạn hành vi khác	21	5 placebo	3	0
Da và mô dưới da				
phát ban	21	0	10	0
Mụn	10	0	5	0

Phân loại theo NCI CTCAE Phiên bản 3.0.

a Bao gồm loét miệng, viêm miệng và loét môi.

b Bao gồm nhiễm trùng đường hô hấp, nhiễm trùng đường hô hấp trên và nhiễm trùng đường hô hấp do virus.

c Bao gồm viêm dạ dày ruột, viêm dạ dày ruột do virus và nhiễm trùng đường tiêu hóa.

d Bao gồm kích động, lo lắng, hoang loạn, hung hăng, hành vi bất thường và rối loạn ám ảnh cưỡng chế.

e Bao gồm phát ban, phát ban toàn thân, phát ban dát, phát ban dát sần, phát ban sần, viêm da dị ứng và nổi mề đay.

f Không có phản ứng bất lợi cấp độ 4 nào được báo cáo.

Vô kinh xảy ra ở 17% phụ nữ được điều trị bằng AFINITOR từ 10 đến 55 tuổi (3 trên 18). Đối với cùng nhóm phụ nữ được điều trị bằng AFINITOR này, các bất thường về kinh nguyệt sau đây đã được báo cáo: đau bụng kinh (6%), rong kinh (6%), băng huyết (6%) và kinh nguyệt không đều không xác định (6%).

Các phản ứng phụ bổ sung sau đây xảy ra ở ít hơn 10% bệnh nhân được điều trị bằng AFINITOR: buồn nôn (8%), đau tứ chi (8%), mất ngủ (6%), viêm phổi (6%), chảy máu cam (5%), quá mẫn (3%), tăng nồng độ hormone luteinizing (LH) trong máu (1%) và viêm phổi (1%).

Bảng 17: Các bất thường xét nghiệm chọn lọc được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng AFINITOR có liên quan đến TSC SEGA trong EXIST-1

	TUYỆT VỜI N = 78		Giả dự ợc N = 39	
	Tất cả các lớp	Lớp 3-4	Tất cả các lớp	Lớp 3-4
	%	%	%	%
Huyết học				
Tăng thời gian Thromboplastin từng phần	72	3 một	44	5 một
Giảm bạch cầu trung tính	46	1 một	41	3 một
Thiếu máu	41	0	21	0
Hoá học				
Tăng cholesterol máu	81	0	39	0
AST tăng cao	33	0	0	0
Tăng triglycerid máu	27	0	15	0
ALT tăng cao	18	0	3	0
Phân loại hạ	9	1 một	3	0

phosphat máu theo NCI CTCAE Phiên bản 3.0.

aKhông có bất thường xét nghiệm cấp độ 4 nào được báo cáo.

Thông tin an toàn được cập nhật từ 111 bệnh nhân được điều trị bằng AFINITOR trong thời gian trung bình là 47 tháng đã xác định các phản ứng bất lợi đáng chú ý bổ sung sau đây và các bất thường trong xét nghiệm chọn lọc: chán ăn (14%), tăng đường huyết (13%), tăng huyết áp (11%), nhiễm trùng đường tiết niệu (9%), giảm fibrinogen (8%), viêm mô tế bào (6%), đau bụng (5%), giảm cân (5%), tăng creatinine (5%) và vô tinh (1%).

Động kinh khởi phát một phần liên quan đến TSC

Dữ liệu được mô tả dưới đây dựa trên giai đoạn Cốt lõi kéo dài 18 tuần của một thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi, đa trung tâm, ba nhóm (EXIST-3) so sánh hai mức độ everolimus (3-7 ng/mL và 9-15 ng/mL) với giả dự ợc như một liệu pháp chống động kinh hỗ trợ ở những bệnh nhân bị cơn động kinh khởi phát cục bộ liên quan đến TSC. Tổng cộng có 366 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên vào nhóm AFINITOR DISPERZ có độ thấp (LT) (n = 117), độ cao của AFINITOR DISPERZ (HT) (n = 130) hoặc giả dự ợc (n = 119). Độ tuổi trung bình của bệnh nhân là 10 tuổi (2,2 đến 56 tuổi; 28% là < 6 tuổi, 31% là 6 đến < 12 tuổi, 22% là 12 đến < 18 tuổi và 18% là ≥ 18 tuổi), 65% là người da trắng và 52% là nam giới. Bệnh nhân được dùng đồng thời từ một đến ba loại thuốc chống động kinh.

Phản ứng bất lợi phổ biến nhất được báo cáo đối với AFINITOR DISPERZ ở cả hai nhóm (tỷ lệ mắc ≥ 30%) là viêm miệng. Các phản ứng bất lợi độ 3-4 phổ biến nhất (tỷ lệ mắc ≥ 2%) là viêm miệng, viêm phổi và kinh nguyệt không đều. Bất thường xét nghiệm thường gặp nhất (tỷ lệ mắc ≥ 50%) là tăng cholesterol máu. Bất thường xét nghiệm độ 3-4 phổ biến nhất (tỷ lệ mắc ≥ 2%) là giảm bạch cầu.

Các phản ứng bất lợi dẫn đến ngừng thuốc nghiên cứu xảy ra lần lượt ở 5% và 3% bệnh nhân ở nhóm LT và HT. Phản ứng bất lợi phổ biến nhất (tỷ lệ mắc ≥ 1%) dẫn đến ngừng thuốc là viêm miệng. Việc điều chỉnh liều (ngưng hoặc giảm liều) do phản ứng bất lợi xảy ra ở 24% và 35% bệnh nhân ở nhóm LT và HT. Các phản ứng bất lợi phổ biến nhất (tỷ lệ mắc ≥ 3%) dẫn đến việc điều chỉnh liều ở nhóm AFINITOR DISPERZ là viêm miệng, viêm phổi và sốt.

Các phản ứng bất lợi được báo cáo với tỷ lệ ≥ 10% đối với bệnh nhân dùng AFINITOR DISPERZ được trình bày trong Bảng 18.

Những bất thường trong xét nghiệm được trình bày trong Bảng 19.

Bảng 18: Các phản ứng bất lợi đư ợc báo cáo ở $\geq 10\%$ bệnh nhân đư ợc điều trị bằng AFINITOR DISPERZ có liên quan đến TSC
 Động kinh khởi phát một phần ở EXIST-3

	TỈ NH TỬ KHÁC NHAU				Giả đư ợc	
	Mục tiêu của 3-7 ng/mL N = 117		Mục tiêu của 9-15 ng/mL N = 130		N = 119	
	Tất cả các lớp Lớp 3-4		Tất cả các lớp Lớp 3-4		Tất cả các lớp Lớp 3-4	
	%	%	%	%	%	%
tiêu hóa						
Viêm miệng	55	3 b	64	4 b	9	0
Bệnh tiêu chảy	17	0	22	0	5	0
Nôn mửa	12	0	10	2 b	9	0
Nhiễm trùng						
Viêm mũi họng	14	0	16	0	16	0
Nhiễm trùng đư ờng hô hấp trên	13	0	15	0	13	0,8b
Tổng quan						
Sốt	20	0	14	0,8b	5	0
Hô hấp, ngực và trung thất						
Ho	11	0	10	0	3	0
Da và mô dư ới da						
phát ban	6	0	10	0	3	0

Phân loại theo NCI CTCAE Phiên bản 4.03.

a Bao gồm viêm miệng, loét miệng, loét áp-tơ, loét môi, loét lư ỡi, viêm niêm mạc, đau nư ứu.

bKhông có phản ứng bất lợi cấp độ 4 nào đư ợc báo cáo.

Các phản ứng bất lợi bổ sung sau đây xảy ra ở $< 10\%$ số bệnh nhân đư ợc điều trị bằng AFINITOR DISPERZ (% AFINITOR DISPERZ LT, % AFINITOR DISPERZ HT): giảm cảm giác thèm ăn (9%, 7%), viêm phổi (2%, 4%), hung hăng (2%, 0,8%), protein niệu (0%, 2%), rong kinh (0,9%, 0,8%) và viêm phổi (0%, 0,8%).

Bảng 19: Các bất thư ờng xét nghiệm chọn lọc đư ợc báo cáo ở $\geq 10\%$ bệnh nhân đư ợc điều trị bằng AFINITOR DISPERZ

Động kinh khởi phát một phần liên quan đến TSC

	TỈ NH TỬ KHÁC NHAU				Giả đư ợc	
	Mục tiêu của 3-7 ng/mL N = 117		Mục tiêu của 9-15 ng/mL N = 130		N = 119	
	Tất cả các lớp Lớp 3-4		Tất cả các lớp Lớp 3-4		Tất cả các lớp Lớp 3-4	
	%	%	%	%	%	%
Huyết học						
Giảm bạch cầu trung tính	25	4 một	37	6	23	7 một
Thiếu máu	27	0,9a	30	0	21	0,8a
Giảm tiểu cầu	12	0	15	0	6	0
Hoá học						
Tăng cholesterol máu	86	0	85	0,8a	58	0
Tăng triglycerid máu	43	2 một	39	2	22	0
ALT tăng	17	0	22	0	6	0
AST tăng	13	0	19	0	4	0
Tăng đư ờng	19	0	18	0	17	0
huyết Tăng phosphatase kiềm	24	0	16	0	29	0
Giảm phosphat máu	9	0,9a	16	2	3	0

Phân loại theo NCI CTCAE phiên bản 4.03.

aKhông có bất thư ờng xét nghiệm cấp độ 4 nào đư ợc báo cáo.

Thông tin an toàn đư ợc cập nhật từ 357 bệnh nhân đư ợc điều trị bằng AFINITOR DISPERZ trong thời gian trung bình là 48 tuần đã xác định các phản ứng phụ đáng chú ý bổ sung sau đây: quá mẫn (0,6%), phù mạch (0,3%) và u nang buồng trứng (0,3%).

6.2 Kinh nghiệm hậu tiếp thị

Các phản ứng bất lợi sau đây đã đư ợc xác định trong quá trình sử dụng AFINITOR/AFINITOR DISPERZ sau khi đư ợc phê duyệt. Bởi vì những phản ứng này đư ợc báo cáo một cách tự nguyện từ một quần thể có quy mô không chắc chắn nên không phải lúc nào cũng có thể ước tính tần suất một cách đáng tin cậy hoặc thiết lập mối quan hệ nhân quả với việc tiếp xúc với thuốc:

- Rối loạn máu và bạch huyết: Bệnh vi mạch huyết khối
- Tim: Suy tim với một số trường hợp đư ợc báo cáo là tăng huyết áp phổi (bao gồm tăng huyết áp động mạch phổi) do sự kiện phụ
- Tiêu hóa: Viêm tụy cấp
- Gan mật: Viêm túi mật và sỏi mật
- Nhiễm trùng: Nhiễm trùng huyết và sốc nhiễm trùng
- Hệ thần kinh: Loạn đư ờng giao cảm phản xạ
- Mạch máu: Huyết khối động mạch, phù bạch huyết
- Chấn thương, ngộ độc và các biến chứng do thủ thuật: Nhạy cảm với bức xạ và thu hồi bức xạ

7 TƯƠNG TÁC THUỐC

7.1 Tác dụng của các loại thuốc khác lên AFINITOR/AFINITOR DISPERZ

chất ức chế

Tránh sử dụng đồng thời P-gp và các chất ức chế CYP3A4 mạnh [xem Liều lượng và Cách dùng (2.11), Dư ợc lý lâm sàng (12.3)].

Giảm liều cho bệnh nhân dùng AFINITOR/AFINITOR DISPERZ cùng với thuốc ức chế P-gp và CYP3A4 vừa phải theo khuyến cáo [xem Liều lượng và Cách dùng (2.11), Dư ợc lý lâm sàng (12.3)].

cảm ứng

Tăng liều cho bệnh nhân dùng AFINITOR/AFINITOR DISPERZ với chất cảm ứng P-gp và CYP3A4 mạnh theo khuyến cáo [xem Liều lượng và Cách dùng (2.12), Dư ợc lý lâm sàng (12.3)].

7.2 Tác dụng của việc sử dụng kết hợp thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE)

Bệnh nhân dùng thuốc ức chế ACE đồng thời với AFINITOR/AFINITOR DISPERZ có thể tăng nguy cơ bị phù mạch. Tránh sử dụng đồng thời thuốc ức chế ACE với AFINITOR/AFINITOR DISPERZ [xem Cảnh báo và Phòng ngừa (5.4)].

SỬ DỤNG TRONG CÁC DÂN SỐ CỤ THỂ

8.1 Thai kỳ

Tóm tắt rủi ro

Dựa trên các nghiên cứu trên động vật và cơ chế hoạt động [xem Dư ợc lâm sàng (12.1)], AFINITOR/AFINITOR DISPERZ có thể gây hại cho thai nhi khi dùng cho phụ nữ mang thai. Có rất ít báo cáo về trường hợp sử dụng AFINITOR ở phụ nữ mang thai; tuy nhiên, những báo cáo này không đủ để thông báo về nguy cơ dị tật bẩm sinh hoặc sảy thai. Trong các nghiên cứu trên động vật, everolimus gây độc tính cho phôi-thai ở chuột khi dùng trong giai đoạn hình thành cơ quan với mức phơi nhiễm ở chuột mẹ thấp hơn mức phơi nhiễm ở người với liều khuyến cáo AFINITOR 10 mg uống một lần mỗi ngày (xem Dữ liệu). Tư vấn cho phụ nữ mang thai về nguy cơ tiềm ẩn đối với thai nhi.

Trong dân số Hoa Kỳ nói chung, nguy cơ cơ bản ước tính về dị tật bẩm sinh nặng và sảy thai lần lượt là 2% đến 4% và 15% đến 20% các trường hợp mang thai đư ợc ghi nhận trên lâm sàng.

Dữ liệu

Dữ liệu động vật

Trong các nghiên cứu về khả năng sinh sản ở động vật, chuột cái dùng everolimus qua đư ờng uống trước khi giao phối và thông qua quá trình hình thành cơ quan gây ra độc tính cho phôi thai, bao gồm tăng khả năng tái hấp thu, mất trước và sau khi cấy, giảm số lượng bào thai sống, dị tật (ví dụ như sứt môi), và chậm phát triển xương. Những ảnh hưởng này xảy ra trong trường hợp không có độc tính ở mẹ. Độc tính trên phôi thai ở chuột xảy ra ở liều 0,1 mg/kg (0,6 mg/m²) với mức phơi nhiễm khoảng 4% ở người.

tiếp xúc ở liều khuyến cáo của AFINITOR 10 mg uống một lần mỗi ngày dựa trên diện tích dư ới dư ờng cong (AUC). Ở thỏ, độc tính với phổi đư ợc thấy rõ qua sự gia tăng khả năng tái hấp thu xảy ra ở liều uống 0,8 mg/kg (9,6 mg/m²), gấp khoảng 1,6 lần liều khuyến cáo của AFINITOR 10 mg uống một lần mỗi ngày hoặc liều trung bình dùng cho bệnh nhân mắc bệnh U tế bào hình sao khổng lồ dư ới màng nội tủy liên quan đến xơ cứng củ (TSC) (SEGA) và gấp 1,3 lần liều trung bình dùng cho bệnh nhân bị động kinh khởi phát một phần liên quan đến TSC dựa trên BSA. Tác dụng ở thỏ xảy ra khi có độc tính ở thỏ mẹ.

Trong một nghiên cứu về sự phát triển trư ợc và sau khi sinh ở chuột, động vật đư ợc dùng liều từ khi cấy cho đến khi cho con bú. Ở liều 0,1 mg/kg (0,6 mg/m²), không có tác dụng phụ đối với quá trình sinh nở và cho con bú hoặc dấu hiệu độc tính ở mẹ; tuy nhiên, có sự giảm trọng lượng cơ thể (giảm tới 9% so với đối chứng) và tỷ lệ sống sót của con cái (~5% chết hoặc mất tích). Không có tác dụng nào liên quan đến thuốc đối với các thông số phát triển (phát triển hình thái, hoạt động vận động, học tập hoặc đánh giá khả năng sinh sản) ở thế hệ sau.

8.2 cho con bú

Tóm tắt rủi ro

Không có dữ liệu về sự hiện diện của everolimus hoặc chất chuyển hóa của nó trong sữa mẹ, ảnh hưởng của everolimus đối với trẻ sơ sinh bú sữa mẹ hoặc khả năng sản xuất sữa. Everolimus và các chất chuyển hóa của nó đi vào sữa của chuột đang cho con bú với nồng độ cao gấp 3,5 lần so với trong huyết thanh chuột mẹ. Vì everolimus có khả năng gây ra các phản ứng bất lợi nghiêm trọng ở trẻ bú sữa mẹ, nên khuyến phụ nữ không nên cho con bú trong khi điều trị bằng AFINITOR/AFINITOR DISPERZ và trong 2 tuần sau liều cuối cùng.

8.3 Con cái và con đực có tiềm năng sinh sản

Thử thai

Xác minh tình trạng mang thai của phụ nữ có khả năng sinh sản trư ợc khi bắt đầu AFINITOR/AFINITOR DISPERZ [xem Sử dụng ở các nhóm đối tượng cụ thể (8.1)].

Sự ngừa thai

AFINITOR/AFINITOR DISPERZ có thể gây hại cho thai nhi khi dùng cho phụ nữ mang thai [xem Sử dụng ở các nhóm đối tượng cụ thể (8.1)].

Nữ giới: Khuyến bệnh nhân nữ có khả năng sinh sản nên sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả trong quá trình điều trị bằng AFINITOR/AFINITOR DISPERZ và trong 8 tuần sau liều cuối cùng.

Nam giới: Khuyến bệnh nhân nam có bạn tình nữ có khả năng sinh sản nên sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả trong quá trình điều trị bằng AFINITOR/AFINITOR DISPERZ và trong 4 tuần sau liều cuối cùng.

Khô khan

Nữ giới: Kinh nguyệt không đều, vô kinh thứ phát và tăng hormone tạo hoàng thể (LH) và hormone kích thích nang trứng (FSH) xảy ra ở những bệnh nhân nữ dùng AFINITOR/AFINITOR DISPERZ. Dựa trên những phát hiện này, AFINITOR/AFINITOR DISPERZ có thể làm giảm khả năng sinh sản ở bệnh nhân nữ [xem Phản ứng có hại (6.1), Độc tính phi lâm sàng (13.1)].

Nam giới: Các trư ờng hợp vô tinh có thể hồi phục đã đư ợc báo cáo ở bệnh nhân nam dùng AFINITOR. Ở chuột đực, khả năng vận động của tinh trùng, số lượng tinh trùng, nồng độ testosterone trong huyết tương và khả năng sinh sản giảm ở mức AUC tương tự như ở liều lâm sàng của AFINITOR 10 mg uống một lần mỗi ngày. Dựa trên những phát hiện này, AFINITOR/AFINITOR DISPERZ có thể làm giảm khả năng sinh sản ở bệnh nhân nam [xem Độc tính phi lâm sàng (13.1)].

8,4 Sử dụng cho trẻ em

SEGA liên kết với TSC

Tính an toàn và hiệu quả của AFINITOR/AFINITOR DISPERZ đã đư ợc xác định ở bệnh nhi từ 1 tuổi trở lên mắc SEGA liên quan đến TSC cần can thiệp điều trị nhưng không thể cắt bỏ khỏi bệnh. Việc sử dụng AFINITOR/AFINITOR DISPERZ cho chỉ định này đư ợc hỗ trợ bởi bằng chứng từ một thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng giả đư ợc ở bệnh nhân ngư ời lớn và trẻ em (EXIST-1); một thử nghiệm nhậ n mở, đơ n cánh ở bệnh nhân ngư ời lớn và trẻ em (Nghiên cứu 2485); và dữ liệu đư ợc động học bổ sung ở bệnh nhi [xem Phản ứng có hại (6.1), Dư ợc lý lâm sàng (12.3), Nghiên cứu lâm sàng (14.5)]. Tính an toàn và hiệu quả của AFINITOR/AFINITOR DISPERZ chưa đư ợc thiết lập ở bệnh nhi dư ới 1 tuổi mắc SEGA liên quan đến TSC.

Trong EXIST-1, tỷ lệ nhiễm trùng và nhiễm trùng nghiêm trọng đư ợc báo cáo với tần suất cao hơn ở những bệnh nhân < 6 tuổi. Chín mư ớ i sáu phần trăm trong số 23 bệnh nhân đư ợc điều trị bằng AFINITOR < 6 tuổi có ít nhất một bệnh nhiễm trùng so với 67% trong số 55 bệnh nhân đư ợc điều trị bằng AFINITOR ≥ 6 tuổi. 35% trong số 23 bệnh nhân đư ợc điều trị bằng AFINITOR < 6 tuổi có ít nhất 1 bệnh nhiễm trùng nghiêm trọng so với 7% trong số 55 bệnh nhân đư ợc điều trị bằng AFINITOR ≥ 6 tuổi.

Mặc dù không thể đưa ra quyết định cuối cùng do số lượng bệnh nhân hạn chế và thiếu nhánh so sánh trong giai đoạn theo dõi nhậ n mở của EXIST-1 và Nghiên cứu 2485, AFINITOR đư ờng như không tác động bất lợi đến sự tăng trư ờng và phát triển tuổi dậy thì ở 115 bệnh nhi đư ợc điều trị bằng AFINITOR trong thời gian trung bình là 4,1 năm.

Động kinh khởi phát một phần liên quan đến TSC

Tính an toàn và hiệu quả của AFINITOR DISPERS đã được xác định để điều trị hỗ trợ cho bệnh nhi từ 2 tuổi trở lên bị các cơn động kinh khởi phát cục bộ liên quan đến TSC. Việc sử dụng AFINITOR DISPERS cho chỉ định này được hỗ trợ bởi bằng chứng từ thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng giả dược ở bệnh nhân người lớn và trẻ em (EXIST-3) cùng với dữ liệu được động học bổ sung ở bệnh nhi [xem Phản ứng bất lợi (6.1), Dự đoán lâm sàng (12.3), Nghiên cứu lâm sàng (14.6)]. Tính an toàn và hiệu quả của AFINITOR DISPERS và AFINITOR chưa được thiết lập để điều trị hỗ trợ cho bệnh nhi dưới 2 tuổi bị các cơn động kinh khởi phát cục bộ liên quan đến TSC.

Tỷ lệ nhiễm trùng và nhiễm trùng nghiêm trọng được báo cáo với tần suất cao hơn ở bệnh nhân < 6 tuổi so với bệnh nhân ≥ 6 tuổi. 77% trong số 70 bệnh nhân điều trị bằng AFINITOR DISPERS < 6 tuổi có ít nhất một bệnh nhiễm trùng, so với 53% trong số 177 bệnh nhân điều trị bằng AFINITOR DISPERS ≥ 6 tuổi. Mười sáu phần trăm trong số 70 bệnh nhân được điều trị bằng AFINITOR DISPERS < 6 tuổi có ít nhất 1 bệnh nhiễm trùng nghiêm trọng, so với 4% trong số 177 bệnh nhân ≥ 6 tuổi được điều trị bằng AFINITOR DISPERS. Hai trường hợp tử vong do nhiễm trùng đã được báo cáo ở bệnh nhi.

Chỉ định khác

Tính an toàn và hiệu quả của AFINITOR/AFINITOR DISPERS ở bệnh nhi chưa được thiết lập ở:

- Ung thư vú dương tính với thụ thể hormone, HER2 âm tính
- Khối u thần kinh nội tiết (NET)
- Ung thư biểu mô tế bào thận (RCC)
- Angiomyolipoma thận liên quan đến TSC

8,5 Sử dụng lão khoa

Trong nghiên cứu BOLERO-2, 40% bệnh nhân ung thư vú được điều trị bằng AFINITOR là ≥ 65 tuổi, trong khi 15% là ≥ 75 tuổi. Không có sự khác biệt tổng thể về hiệu quả được quan sát giữa bệnh nhân lớn tuổi và bệnh nhân trẻ tuổi. Tỷ lệ tử vong do bất kỳ nguyên nhân nào trong vòng 28 ngày kể từ liều AFINITOR cuối cùng là 6% ở bệnh nhân ≥ 65 tuổi so với 2% ở bệnh nhân < 65 tuổi. Phản ứng bất lợi dẫn đến ngừng điều trị vĩnh viễn xảy ra ở 33% bệnh nhân ≥ 65 tuổi so với 17% ở bệnh nhân < 65 tuổi.

Trong RECORD-1, 41% bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào thận được điều trị bằng AFINITOR là ≥ 65 tuổi, trong khi 7% là ≥ 75 tuổi. Trong RADIANT-3, 30% bệnh nhân mắc PNET được điều trị bằng AFINITOR là ≥ 65 tuổi, trong khi 7% là ≥ 75 tuổi. Không có sự khác biệt tổng thể về độ an toàn hoặc hiệu quả được quan sát giữa bệnh nhân lớn tuổi và bệnh nhân trẻ tuổi.

8,6 Suy gan

Mức độ tiếp xúc với AFINITOR/AFINITOR DISPERS có thể tăng ở những bệnh nhân bị suy gan [xem Dự đoán lâm sàng (12.3)].

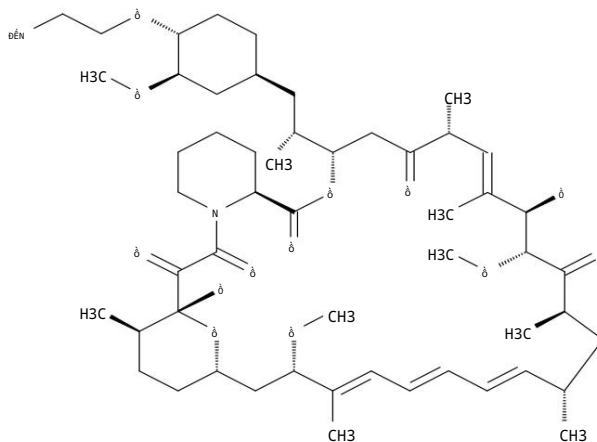
Đối với những bệnh nhân bị ung thư vú, NET, RCC và u mạch máu thận liên quan đến TSC bị suy gan, hãy giảm liều AFINITOR theo khuyến cáo [xem Liều lượng và Cách dùng (2.10)].

Đối với những bệnh nhân bị động kinh khởi phát một phần liên quan đến TSC và SEGA liên quan đến TSC bị suy gan nặng (Child-Pugh loại C), hãy giảm liều khởi đầu của AFINITOR/AFINITOR DISPERS theo khuyến cáo và điều chỉnh liều dựa trên nồng độ đáy của everolimus [xem Liều lượng và cách dùng (2.8, 2.10)].

11 MÔ TẢ

AFINITOR (everolimus) và AFINITOR DISPERS (viên everolimus dạng hỗn dịch uống) là các chất ức chế kinase.

Tên hóa học của everolimus là (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-metoxycyclohexyl)-1-metyetyl)-19,30-dimethoxy-15,17,21,23,29,35-hexamethyl-11,36-dioxa-4-aza-tricyclo[30.3.1.04,9]hexatriaconta-16,24,26,28-tetraene-2,3,10,14,20-pentaone. Công thức phân tử là C₅₃H₈₃N₀O₁₄ và trọng lượng phân tử là 958,2 g/mol. Công thức cấu trúc là:



AFINITOR dùng qua đường uống chứa 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg hoặc 10 mg everolimus và các thành phần không hoạt tính sau: lactose khan, hydroxytoluene butylat hóa, crospovidone, hypromellose, lactose monohydrat và magie stearat.

AFINITOR DISPERS dùng đường uống chứa 2 mg, 3 mg hoặc 5 mg everolimus và các thành phần không hoạt động sau: hydroxytoluene butylat, silicon dioxide dạng keo, crospovidone, hypromellose, lactose monohydrat, magie stearat, mannitol và cellulose vi tinh thể.

12 DƯ ỢC LÂM SÀNG

12.1 Cơ chế hoạt động

Everolimus là chất ức chế mục tiêu rapamycin (mTOR) của động vật có vú, một serine-threonine kinase, ở hạ lưu của con đường PI3K/AKT. Con đường mTOR bị rối loạn điều hòa trong một số bệnh ung thư ở người và trong bệnh xơ cứng củ phức tạp (TSC). Everolimus liên kết với protein nội bào, FKBP-12, dẫn đến hình thành phức hợp ức chế với phức hợp mTOR 1 (mTORC1) và do đó ức chế hoạt động mTOR kinase. Everolimus làm giảm hoạt động của protein kinase ribosome S6 (S6K1) và protein gắn với yếu tố khởi đầu 4E của sinh vật nhân chuẩn (4E-BP1), tác nhân tác động ở hạ lưu của mTOR, liên quan đến quá trình tổng hợp protein. S6K1 là chất nền của mTORC1 và phosphoryl hóa miền kích hoạt 1 của thụ thể estrogen dẫn đến sự kích hoạt thụ thể không phụ thuộc vào phối tử. Ngoài ra, everolimus ức chế sự biểu hiện của yếu tố gây thiếu oxy (ví dụ HIF-1) và làm giảm sự biểu hiện của yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGF). Sự ức chế mTOR của everolimus đã được chứng minh là làm giảm sự tăng sinh tế bào, sự hình thành mạch và sự hấp thu glucose trong các nghiên cứu in vitro và/hoặc in vivo.

Kích hoạt liên tục con đường PI3K/Akt/mTOR có thể góp phần kháng nội tiết trong bệnh ung thư vú. Các nghiên cứu in vitro cho thấy các tế bào ung thư vú phụ thuộc estrogen và HER2+ rất nhạy cảm với tác dụng ức chế của everolimus và việc điều trị kết hợp với everolimus và các chất ức chế Akt, HER2 hoặc aromatase giúp tăng cường hoạt động chống khối u của everolimus theo tác dụng hiệp đồng thái độ.

Hai bộ điều chỉnh tín hiệu mTORC1 là các chất ức chế gen gây ung thư, phức hợp tuberin-scleriosis 1 và 2 (TSC1, TSC2). Việc mất hoặc ngừng kích hoạt TSC1 hoặc TSC2 sẽ dẫn đến kích hoạt tín hiệu xuôi dòng. Trong TSC, một rối loạn di truyền, làm bất hoạt các đột biến ở gen TSC1 hoặc TSC2 dẫn đến hình thành u mô thừa khắp cơ thể cũng như co giật và động kinh.

Sự kích hoạt quá mức của mTOR dẫn đến chứng loạn sản tế bào thần kinh, sự hình thành sợi trục và sự hình thành sợi nhánh bất thường, tăng dòng điện khớp thần kinh bị kích thích, giảm quá trình myel hóa và phá vỡ cấu trúc lớp vỏ não gây ra những bất thường trong sự phát triển và chức năng của tế bào thần kinh. Điều trị bằng chất ức chế mTOR trên mô hình động vật mắc chứng rối loạn điều hòa mTOR trong não đã dẫn đến ức chế cơ n động kinh, ngăn ngừa sự phát triển của các cơ n động kinh mới khởi phát và ngăn ngừa tử vong sớm.

12.2 Dư ợc lực học

Mối quan hệ phản ứng tiếp xúc

Ở những bệnh nhân mắc u tế bào hình sao khổng lồ dư ới màng nội tủy liên quan đến TSC (SEGA), mức độ giảm thể tích SEGA tương quan với nồng độ đáy everolimus.

Ở những bệnh nhân có cơ n động kinh khởi phát cục bộ liên quan đến TSC, mức độ giảm tần suất cơ n động kinh tuyệt đối tương quan với nồng độ đáy của everolimus.

Điện sinh lý tim

Trong một nghiên cứu chéo ngẫu nhiên, có đối chứng giả dư ợc, 59 đối tượng khỏe mạnh dư ợc dùng một liều uống duy nhất AFINITOR (20 mg và 50 mg) và giả dư ợc. AFINITOR ở liều đơn lên tới 50 mg không kéo dài khoảng QT/QTc.

12.3 Dự ợc động học

Hấp thụ

Sau khi dùng AFINITOR ở những bệnh nhân có khối u rắn tiến triển, nồng độ đỉnh của everolimus đạt dự ợc từ 1 đến 2 giờ sau khi dùng các liều uống từ 5 mg đến 70 mg. Sau khi dùng liều đơn, Cmax tỷ lệ thuận với liều dùng hàng ngày từ 5 mg đến 10 mg. Với liều đơn từ 20 mg trở lên, mức tăng Cmax ít hơn tỷ lệ theo liều; tuy nhiên, AUC cho thấy tỷ lệ thuận với liều trong khoảng liều từ 5 mg đến 70 mg. Trạng thái ổn định đạt dự ợc trong vòng 2 tuần sau khi dùng liều một lần mỗi ngày.

Ở những bệnh nhân mắc SEGA liên quan đến TSC, everolimus Cmin gần như tỷ lệ thuận với liều dùng trong khoảng liều từ 1,35 mg/m² đến 14,4 mg/m².

Tác dụng của thức ăn: Ở những đối tượng khỏe mạnh, một bữa ăn nhiều chất béo (chứa khoảng 1000 calo và 55 gam chất béo) làm giảm mức tiếp xúc toàn thân với AFINITOR 10 mg (dự ợc đo bằng AUC) xuống 22% và nồng độ đỉnh trong máu Cmax xuống 54%. Bữa ăn nhẹ giàu chất béo (chứa khoảng 500 calo và 20 gam chất béo) làm giảm AUC 32% và Cmax 42%.

Ở những đối tượng khỏe mạnh đã nhận dự ợc 9 mg AFINITOR DISPERZ, các bữa ăn nhiều chất béo (chứa khoảng 1000 calo và 55 gam chất béo) làm giảm AUC của everolimus xuống 12% và Cmax tới 60% và các bữa ăn ít chất béo (chứa khoảng 500 calo và 20 gam) chất béo) làm giảm AUC của everolimus xuống 30% và Cmax xuống 50%.

Sinh khả dụng tương đối: AUCinf của everolimus tương đương giữa AFINITOR DISPERZ và AFINITOR; Cmax của everolimus ở dạng bào chế AFINITOR DISPERZ thấp hơn từ 20% đến 36% so với AFINITOR. Nồng độ dự ợc dự đoán ở trạng thái ổn định là tương tự sau khi dùng thuốc hàng ngày.

Phân bố

Tỷ lệ trong máu và huyết tương của everolimus, phụ thuộc vào nồng độ trong khoảng từ 5 đến 5000 ng/mL, là 17% đến 73%. Lưu lượng everolimus giới hạn trong huyết tương là khoảng 20% ở nồng độ trong máu quan sát dự ợc ở bệnh nhân ung thư dùng AFINITOR 10 mg uống mỗi ngày một lần. Tỷ lệ liên kết với protein huyết tương xấp xỉ 74% ở cả người khỏe mạnh và bệnh nhân suy gan trung bình.

Loại bỏ

Thời gian bán hủy trung bình của everolimus là khoảng 30 giờ.

Chuyển hóa: Everolimus là cơ chất của CYP3A4. Sau khi uống, everolimus là thành phần lưu thông chính trong máu người. Sáu chất chuyển hóa chính của everolimus đã dự ợc phát hiện trong máu người, bao gồm ba chất chuyển hóa monohydroxyl hóa, hai sản phẩm mở vòng thủy phân và liên hợp phosphatidylcholine của everolimus. Các chất chuyển hóa này cũng dự ợc xác định ở các loài động vật dự ợc sử dụng trong nghiên cứu độc tính và cho thấy hoạt tính kém hơn khoảng 100 lần so với chính everolimus.

Thải trừ: Chưa có nghiên cứu thải trừ cụ thể nào dự ợc thực hiện ở bệnh nhân ung thư. Sau khi dùng liều duy nhất 3 mg everolimus có đánh dấu phóng xạ ở những bệnh nhân đang dùng cyclosporine, 80% hoạt tính phóng xạ dự ợc tìm thấy qua phân, trong khi 5% dự ợc bài tiết qua nước tiểu. Chất gốc không dự ợc phát hiện trong nước tiểu hoặc phân.

Quản thể cụ thể

Không có mối quan hệ rõ ràng giữa độ thanh thải qua đường miệng và tuổi tác hoặc giới tính ở bệnh nhân ung thư.

Bệnh nhân suy thận: Không phát hiện thấy ảnh hưởng đáng kể nào của độ thanh thải creatinine (25 đến 178 mL/phút) đến độ thanh thải dự ợc uống (CL/F) của everolimus.

Bệnh nhân suy gan: So với các đối tượng bình thường, AUC tăng gấp 1,8 lần, 3,2 lần và 3,6 lần đối với các đối tượng bị bệnh nhẹ (Child-Pugh loại A), trung bình (Child-Pugh loại B) và tương ứng là suy gan nặng (Child-Pugh loại C). Trong một nghiên cứu khác, AUC trung bình của everolimus ở những đối tượng bị suy gan vừa phải (Child-Pugh loại B) cao gấp đôi ở những đối tượng có chức năng gan bình thường [xem Liều lượng và Cách dùng (2.10), Sử dụng ở các nhóm đối tượng cụ thể (8.6)].

Bệnh nhân nhi: Ở những bệnh nhân có cơ động kinh khởi phát cục bộ liên quan đến TSC hoặc SEGA, giá trị Cmin trung bình dự ợc chuẩn hóa theo liều mg/m² ở bệnh nhi (< 18 tuổi) thấp hơn so với giá trị quan sát dự ợc ở người lớn, cho thấy rằng everolimus độ thanh thải dự ợc điều chỉnh theo BSA ở bệnh nhi cao hơn so với người lớn.

Chủng tộc hoặc Dân tộc: Dựa trên so sánh nghiên cứu chéo, bệnh nhân Nhật Bản có mức phơi nhiễm trung bình cao hơn bệnh nhân không phải người Nhật nhận cùng một liều lượng. Độ thanh thải qua đường uống (CL/F) ở bệnh nhân da đen cao hơn trung bình 20% so với bệnh nhân da trắng.

Nghiên cứu tương tác thuốc

Tác dụng của các chất ức chế CYP3A4 và P-glycoprotein (P-gp) trên Everolimus: Nồng độ Everolimus tăng lên khi dùng chung AFINITOR với:

- Ketoconazol (chất ức chế P-gp và CYP3A4 mạnh) - Cmax và AUC tăng lần lượt là 3,9 và 15 lần.
- erythromycin (một chất ức chế P-gp và CYP3A4 vừa phải) - Cmax và AUC tăng lần lượt 2 và 4,4 lần.
- verapamil (một chất ức chế P-gp và CYP3A4 vừa phải) - Cmax và AUC tăng lần lượt là 2,3 và 3,5 lần.

Tác dụng của thuốc cảm ứng CYP3A4 và P-gp trên Everolimus: Việc sử dụng đồng thời AFINITOR với rifampin, một P-gp và thuốc cảm ứng mạnh CYP3A4, làm giảm AUC của everolimus xuống 63% và C_{max} xuống 58% so với dùng riêng AFINITOR [xem Liều lượng và Cách dùng (2.12)].

Tác dụng của Everolimus trên cơ chất CYP3A4: Không quan sát thấy tương tác dược động học có ý nghĩa lâm sàng giữa AFINITOR và thuốc ức chế men khử HMG-CoA atorvastatin (cơ chất của CYP3A4), pravastatin (cơ chất không phải của CYP3A4) và simvastatin (cơ chất của CYP3A4).

Việc sử dụng đồng thời một liều uống midazolam (cơ chất nhạy cảm của CYP3A4) với AFINITOR dẫn đến tăng 25% C_{max} của midazolam và tăng 30% AUC_{0-inf} của midazolam.

Việc sử dụng đồng thời AFINITOR với exemestane làm tăng C_{min} của exemestane lên 45% và C_{2h} lên 64%; tuy nhiên, nồng độ estradiol tương ứng ở trạng thái ổn định (4 tuần) không khác nhau giữa 2 nhóm điều trị. Không quan sát thấy sự gia tăng các phản ứng bất lợi liên quan đến exemestane ở những bệnh nhân ung thư vú tiến triển âm tính với thụ thể hormone dự phòng tính với HER2 dự phòng phối hợp này.

Việc sử dụng đồng thời AFINITOR với octreotide tác dụng kéo dài làm tăng C_{min} của octreotide lên khoảng 50%.

Tác dụng của Everolimus đối với thuốc chống động kinh (AED): Everolimus làm tăng nồng độ thuốc của carbamazepine, clobazam, oxcarbazepine và chất chuyển hóa N-desmethylclobazam của clobazam lên khoảng 10%. Everolimus không ảnh hưởng đến nồng độ thuốc của các thuốc AED là cơ chất của CYP3A4 (ví dụ clonazepam và zonisamide) hoặc các thuốc AED khác, bao gồm axit valproic, topiramate, phenobarbital và phenytoin.

13 ĐỘC TÍNH PHI LÂM SÀNG

13.1 Chất gây ung thư, đột biến gen, suy giảm khả năng sinh sản

Sử dụng everolimus trong tối đa 2 năm không cho thấy khả năng gây ung thư ở chuột nhắt và chuột cống với liều cao nhất được thử nghiệm (0,9 mg/kg), tương ứng là 3,9 và 0,2 lần mức phơi nhiễm ước tính ở người dựa trên AUC ở liều khuyến cáo của AFINITOR 10 mg uống mỗi ngày một lần.

Everolimus không gây độc gen trong một loạt các thử nghiệm in vitro (xét nghiệm đột biến Ames ở Salmonella, xét nghiệm đột biến ở tế bào ung thư hạch chuột L5178Y và xét nghiệm sai lệch nhiễm sắc thể ở tế bào chuột đồng Trung Quốc V79). Everolimus không gây độc gen trong thử nghiệm vi nhân tủy xương chuột in vivo ở liều lên tới 500 mg/kg/ngày (1500 mg/m²/ngày, gấp khoảng 255 lần liều khuyến cáo của AFINITOR 10 mg uống một lần mỗi ngày và khoảng 200- gấp đôi liều trung bình dùng cho bệnh nhân bị SEGA liên quan đến TSC và cơ n động kinh khởi phát cục bộ liên quan đến TSC, dựa trên BSA), dùng thành 2 liều, cách nhau 24 giờ.

Dựa trên các phát hiện tiền lâm sàng, AFINITOR/AFINITOR DISPERZ có thể làm giảm khả năng sinh sản của nam giới. Trong một nghiên cứu về khả năng sinh sản ở chuột đực kéo dài 13 tuần, hình thái tinh hoàn bị ảnh hưởng ở liều 0,5 mg/kg trở lên. Khả năng di chuyển của tinh trùng, số lượng tinh trùng và nồng độ testosterone trong huyết tương bị giảm ở chuột đực điều trị với liều 5 mg/kg. Mức phơi nhiễm ở các liều này (lần lượt là 52 ng-giờ/mL và 414 ng-giờ/mL) nằm trong phạm vi phơi nhiễm ở người ở liều khuyến cáo của AFINITOR 10 mg uống một lần mỗi ngày (560 ng-giờ/mL) và dẫn đến vô sinh ở chuột ở liều 5 mg/kg. Ảnh hưởng đến khả năng sinh sản của nam giới xảy ra ở giá trị AUC_{0-24h} thấp hơn 10% đến 81% so với mức phơi nhiễm ở người ở liều khuyến cáo AFINITOR 10 mg uống một lần mỗi ngày. Sau thời gian không điều trị 10-13 tuần, chỉ số sinh sản tăng từ 0 (vô sinh) lên 60%.

Liều uống everolimus ở chuột cái với liều \geq 0,1 mg/kg (khoảng 4% mức phơi nhiễm ở người dựa trên AUC ở liều khuyến cáo của AFINITOR 10 mg uống một lần mỗi ngày) dẫn đến tăng tỷ lệ mất thai trước khi cấy ghép, cho thấy rằng thuốc có thể làm giảm khả năng sinh sản của phụ nữ.

13.2 Độc tính Động vật và/hoặc Dược lý học

Trong các nghiên cứu về độc tính ở chuột con, việc đạt được các mốc phát triển chậm liên quan đến liều lượng, bao gồm chậm mở mắt, chậm phát triển sinh sản ở con đực và con cái và thời gian tiếm ẩn tăng lên trong giai đoạn học tập và trí nhớ đã được quan sát thấy ở liều thấp tới 0,15 mg/kg/ ngày.

14 NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG

14.1 Ung thư vú dự phòng tính với thụ thể nội tiết tố, HER2 âm tính

Một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, đa trung tâm (BOLERO-2, NCT00863655) về AFINITOR kết hợp với exemestane so với giả dược kết hợp với exemestane đã được tiến hành ở 724 phụ nữ sau mãn kinh bị ung thư vú tiến triển âm tính với thụ thể estrogen dự phòng tính, HER2 âm tính và tái phát hoặc tái phát hoặc tiến triển sau khi điều trị trước đó bằng letrozole hoặc anastrozole. Việc phân ngẫu nhiên được phân tầng theo độ nhạy dự phòng ghi nhận với liệu pháp hormone trước đó (có so với không) và theo sự hiện diện của di căn nội tạng (có so với không). Độ nhạy cảm với liệu pháp hormone trước đó được xác định là (1) lợi ích lâm sàng dự phòng ghi nhận (đáp ứng hoàn toàn [CR], đáp ứng một phần [PR], bệnh ổn định \geq 24 tuần) đối với ít nhất một liệu pháp hormone trước đó ở giai đoạn nâng cao hoặc (2) tại điều trị nội tiết tố hỗ trợ ít nhất 24 tháng trước khi tái phát. Bệnh nhân được phép nhận 0-1 dòng hóa trị trước đó đối với bệnh tiến triển. Hiệu quả chính

thứ đo kết quả là tỷ lệ sống sót không tiến triển (PFS) được đánh giá bởi RECIST (Tiêu chí đánh giá đáp ứng ở khối u rắn), dựa trên đánh giá của người nghiên cứu (x quang địa phương). Các thứ đo kết quả khác bao gồm tỷ lệ sống sót chung (OS) và tỷ lệ đáp ứng khách quan (ORR).

Bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên theo tỷ lệ 2:1 dùng AFINITOR 10 mg uống một lần mỗi ngày kết hợp với exemestane 25 mg một lần mỗi ngày (n = 485) hoặc dùng giả dược kết hợp với exemestane 25 mg uống một lần mỗi ngày (n = 239). Hai nhóm điều trị nhìn chung được cân bằng về mặt nhân khẩu học cơ bản và đặc điểm bệnh tật. Bệnh nhân không được phép chuyển sang dùng AFINITOR tại thời điểm bệnh tiến triển.

Thử nghiệm đã chứng minh sự cải thiện có ý nghĩa thống kê về PFS theo đánh giá của người nghiên cứu (Bảng 20 và Hình 1). Kết quả phân tích PFS dựa trên đánh giá X quang trung tâm độc lập phù hợp với đánh giá của điều tra viên. Kết quả PFS cũng nhất quán giữa các phân nhóm về độ tuổi, chủng tộc, sự hiện diện và mức độ di căn nội tạng cũng như độ nhạy cảm với liệu pháp hormone trước đó.

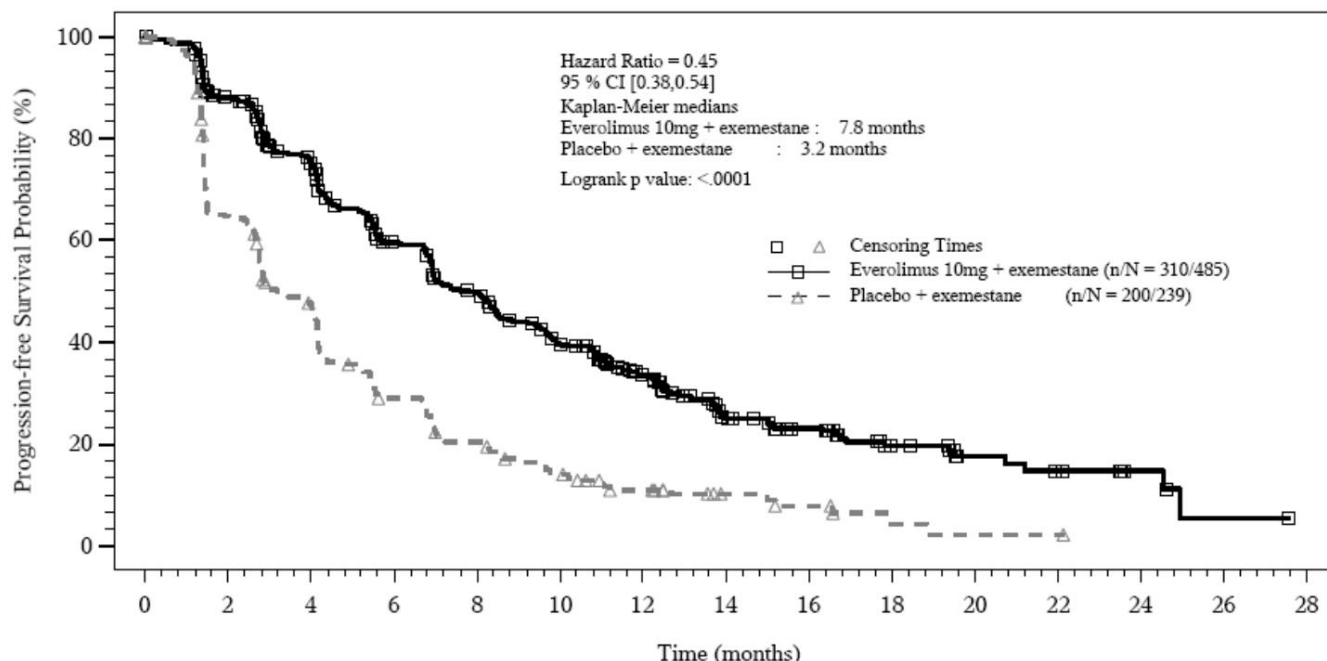
ORR cao hơn ở nhóm AFINITOR kết hợp với nhóm dùng exemestane so với nhóm dùng giả dược kết hợp với nhóm dùng exemestane (Bảng 20). Có 3 phản hồi hoàn toàn (0,6%) và 58 phản hồi một phần (12%) ở nhóm AFINITOR. Không có phản ứng hoàn toàn và 4 phản ứng một phần (1,7%) ở nhóm giả dược kết hợp với nhóm dùng exemestane.

Sau thời gian theo dõi trung bình là 39,3 tháng, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về hệ điều hành giữa nhóm AFINITOR kết hợp với nhóm dùng exemestane và nhóm dùng giả dược kết hợp với nhóm dùng exemestane [HR 0,89 (KTC 95%: 0,73, 1,10)].

Bảng 20: Kết quả về hiệu quả trong ung thư vú âm tính với thụ thể nội tiết tố dự phòng tính, HER-2 ở BOLERO-2

Phân tích	AFINITOR với Exemestane N = 485	Giả dược với Exemestane N = 239	Tỷ lệ nguy hiểm	giá trị p
Tỷ lệ sống không tiến triển trung bình (tháng, CI 95%)				
Điều tra viên xem xét X quang	7,8 (6,9, 8,5)	3,2 (2,8, 4,1)	0,45a (0,38, 0,54)	< 0,0001b
Đánh giá X quang độc lập	11,0 (9,7, 15,0)	4,1 (2,9, 5,6)	0,38a (0,3, 0,5)	< 0,0001b
Phản hồi tổng thể tốt nhất (% , 95% CI)				
Tỷ lệ phản hồi khách quan (ORR) ^c	12,6% (9,8, 15,9)	1,7% (0,5, 4,2)		
Tỷ lệ nguy cơ được lấy từ mô hình tỷ lệ nguy cơ Cox phân tầng bằng độ nhạy với liệu pháp hormone trước đó và sự hiện diện của di căn nội tạng.				
Giá trị bp thu được từ xét nghiệm xếp hạng log một phía được phân tầng theo độ nhạy cảm với liệu pháp hormone trước đó và sự hiện diện của di căn nội tạng.				
^c Tỷ lệ đáp ứng khách quan = tỷ lệ bệnh nhân mắc CR hoặc PR.				
^d Không áp dụng.				

Hình 1: Đồ thị cong Kaplan-Meier cho khả năng sống sót không tiến triển do đánh giá phóng xạ của nhà nghiên cứu về nội tiết tố Ung thư vú âm tính với thụ thể dự ng tính, HER-2 ở BOLERO-2



14.2 Khối u thần kinh nội tiết (NET)

Khối u thần kinh nội tiết tuyến tụy (PNET)

Một thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi, đa trung tâm (RADIANT-3, NCT00510068) về AFINITOR kết hợp với chăm sóc hỗ trợ tốt nhất (BSC) so với giả dự ợc kết hợp với BSC đã đợc tiến hành ở những bệnh nhân mắc PNET tiến triển cục bộ hoặc di căn và bệnh tiến triển trong vòng trừ ợc 12 tháng. Bệnh nhân đợc phân tầng theo hóa trị liệu gây độc tế bào trừ ợc đó (có so với không) và tình trạng hoạt động theo WHO (0 so với 1 và 2). Điều trị bằng chất tứ ợc ng tự somatostatin đợc cho phép như một phần của BSC. Kết quả chính về hiệu quả là PFS đợc RECIST đánh giá. Sau khi tiến triển trên X quang đợc ghi nhận, bệnh nhân đợc chọn ngẫu nhiên vào nhóm giả dự ợc có thể nhận đợc AFINITOR nhân mở. Các thớ ợc đo kết quả khác bao gồm ORR, thời gian phản hồi và hệ điều hành.

Bệnh nhân đợc chọn ngẫu nhiên theo tỷ lệ 1:1 để nhận AFINITOR 10 mg một lần mỗi ngày (n = 207) hoặc giả dự ợc (n = 203).

Nhân khẩu học đợc cân bằng tốt (tuổi trung bình 58 tuổi, 55% nam, 79% da trắng). Trong số 203 bệnh nhân đợc chọn ngẫu nhiên vào BSC, 172 bệnh nhân (85%) đợc dùng AFINITOR sau khi tiến triển trên X quang đợc ghi nhận.

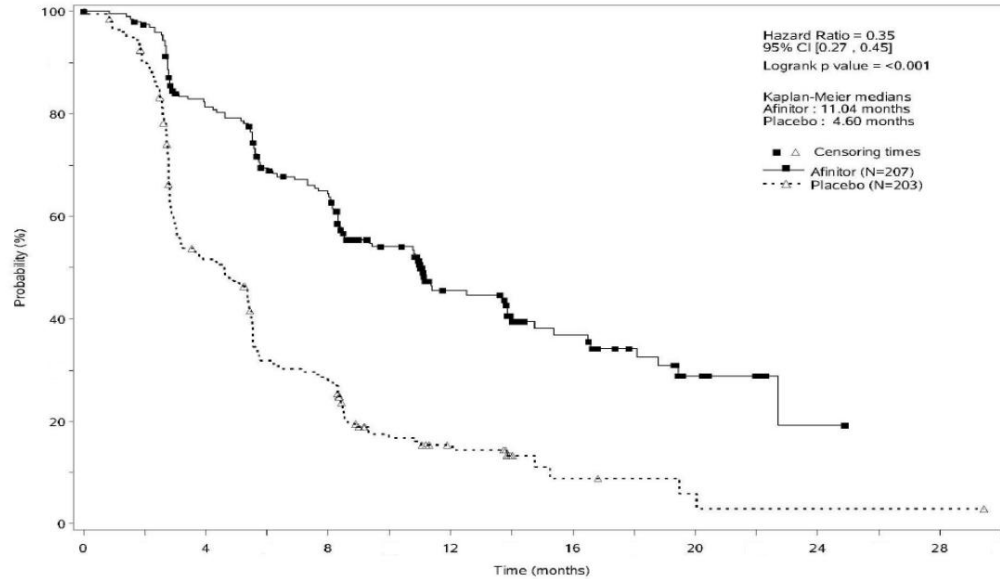
Thử nghiệm đã chứng minh sự cải thiện có ý nghĩa thống kê về PFS (Bảng 21 và Hình 2). Sự cải thiện PFS đã đợc quan sát thấy ở tất cả các phân nhóm bệnh nhân, bất kể việc sử dụng chất tứ ợc ng tự somatostatin trừ ợc đó. Kết quả PFS qua đánh giá X quang của điều tra viên, đánh giá X quang trung tâm và đánh giá X quang có xét xử đợc trình bày đợc đầy đủ trong Bảng 21.

Bảng 21: Kết quả sống sót không tiến triển trong PNET trong RADIANT-3

Phân tích	N	TUYỆT VỜI	Giả dự ợc	Tỷ lệ nguy hiểm	giá trị p
		N = 207	N = 203	(KTC 95%)	
410 Trung bình thời gian sống không bệnh tiến triển (tháng) (KTC 95%)					
Điều tra viên xem xét X quang		11.0	4.6	0,35	< 0,001
		(8.4, 13.9)	(3.1, 5.4)	(0,27, 0,45)	
Đánh giá X quang trung tâm		13,7	5,7	0,38	< 0,001
		(11.2, 18.8)	(5.4, 8.3)	(0,28, 0,51)	
Đánh giá X quang đã đợc phê duyệt		11.4	5,4	0,34	< 0,001
		(10,8, 14,8)	(4.3, 5.6)	(0,26, 0,44)	

a Bao gồm việc xét xử các đánh giá khác nhau giữa đánh giá X quang của điều tra viên và đánh giá X quang trung tâm.

Hình 2: Đồ ờng cong Kaplan-Meier cho khả năng sống sót không tiến triển bệnh theo Đ ánh giá X quang của Điều tra viên trong PNET ở TUYỆT VỚI-3



Tỷ lệ phản hồi do ngư ời nghiên cứu xác định là 4,8% ở nhóm AFINITOR và không có phản hồi hoàn chỉnh. Tỷ lệ sống sót chung (OS) không khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm [HR = 0,94 (KTC 95% 0,73, 1,20); p = 0,30].

NET của đ ờng tiêu hóa (GI) hoặc nguồn gốc từ phổi

Một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, đa trung tâm (RADIANT-4, NCT01524783) về AFINITOR kết hợp với BSC so với giả đ ược kết hợp với BSC đã đ ược tiến hành ở những bệnh nhân có NET GI không thể phẫu thuật, tiến triển cục bộ hoặc di căn, biệt hóa tốt, không có chức năng (không bao gồm tuyến tụy) hoặc nguồn gốc từ phổi. Nghiên cứu yêu cầu bệnh nhân có mô học biệt hóa rõ (mức độ thấp hoặc trung bình), không có tiền sử hoặc hiện tại về các triệu chứng carcinoid và có bằng chứng về sự tiến triển của bệnh trong vòng 6 tháng trước khi ngẫu nhiên hóa. Bệnh nhân đ ược chọn ngẫu nhiên theo tỷ lệ 2:1 để nhận AFINITOR 10 mg một lần mỗi ngày hoặc giả đ ược và đ ược phân tầng theo việc sử dụng chất tự động tự somatostatin trước đó (có so với không), nguồn gốc khối u và tình trạng hoạt động của WHO (0 so với 1). Thứ đ ợc đo kết cục hiệu quả chính là PFS dựa trên đ ánh giá X quang độc lập đ ược RECIST đ ánh giá. Các thứ đ ợc đo kết quả hiệu quả bổ sung là OS và ORR.

Tổng cộng có 302 bệnh nhân đ ược chọn ngẫu nhiên, 205 vào nhóm AFINITOR và 97 vào nhóm giả đ ược. Độ tuổi trung bình là 63 tuổi (22 đến 86 tuổi); 47% là nam giới; 76% là ngư ời da trắng; 74% có trạng thái hoạt động theo WHO là 0 và 26% có trạng thái hoạt động theo WHO là 1. Các vị trí khối u nguyên phát phổ biến nhất là phổi (30%), hồi tràng (24%) và trực tràng (13%).

Nghiên cứu đã chứng minh sự cải thiện có ý nghĩa thống kê về PFS trên mỗi đ ánh giá X quang độc lập (Bảng 22 và Hình 3). Phân tích hệ điều hành cuối cùng không cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa những bệnh nhân dùng AFINITOR hoặc giả đ ược (HR = 0,90 [KTC 95%: 0,66, 1,24]).

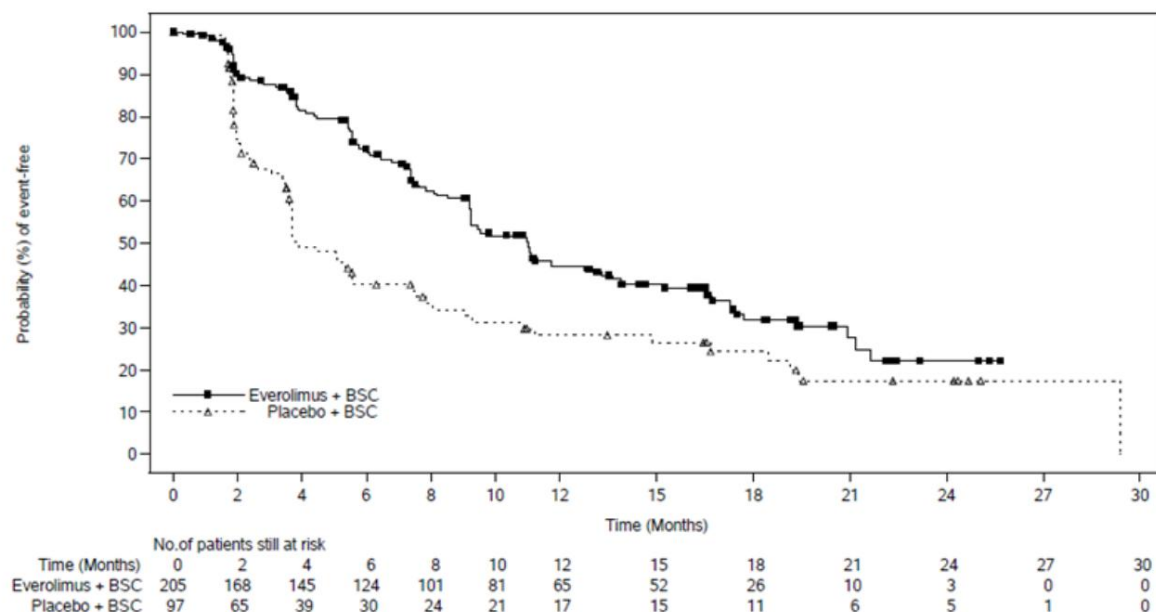
Bảng 22: Tỷ lệ sống sót không tiến triển trong các khối u thần kinh nội tiết có nguồn gốc từ đ ờng tiêu hóa hoặc phổi trong RADIANT-4

	TUYỆT VỚI N = 205	Giả đ ược N = 97
Sống sót không tiến triển		
Số lượng sự kiện	113 (55%)	65 (67%)
Bệnh tiến triển	104 (51%)	60 (62%)
Cái chết	9 (4%)	5 (5%)
PFS trung bình tính theo tháng (KTC 95%)	11,0 (9,2, 13,3)	3,9 (3,6, 7,4)
Tỷ lệ nguy hiểm (KTC 95%) ^a		0,48 (0,35, 0,67)
giá trị		< 0,001
pb Tỷ lệ phản hồi tổng	2%	1%

thể aTỷ lệ nguy hiểm thu đ ược từ mô hình Cox phân tầng.

giá trị bp đ ược lấy từ bài kiểm tra thứ hạng log phân tầng.

Hình 3: Đur ờng cong Kaplan-Meier cho khả năng sống sót không tiến triển trong NET của nguồn gốc GI hoặc phổi trong RADIANT-4



Thiếu hiệu quả trong các khối u carcinoid chức năng tiến triển cục bộ hoặc di căn

Tính an toàn và hiệu quả của AFINITOR ở những bệnh nhân có khối u carcinoid chức năng tiến triển tại chỗ hoặc di căn chưa đư ợc chứng minh. Trong một thử nghiệm ngẫu nhiên (1:1), mù đôi, đa trung tâm (RADIANT-2, NCT00412061) trên 429 bệnh nhân có khối u carcinoid, AFINITOR kết hợp với octreotide tác dụng kéo dài (Sandostatin LAR®) đư ợc so sánh với giả đư ợc kết hợp với thuốc kéo dài -octreotide tác dụng. Sau khi ghi nhận bệnh tiến triển trên X quang, bệnh nhân dùng giả đư ợc có thể dùng AFINITOR; trong số những ngư ời đư ợc chọn ngẫu nhiên vào nhóm giả đư ợc, 67% nhận đư ợc AFINITOR nhân mở kết hợp với octreotide tác dụng kéo dài. Nghiên cứu này không đáp ứng đư ợc thử ớc đo kết quả hiệu quả chính về sự cải thiện có ý nghĩa thống kê về PFS và phân tích cuối cùng về hệ điều hành nghiêng về dùng giả đư ợc kết hợp với nhánh octreotide tác dụng kéo dài.

14.3 Ung thư biểu mô tế bào thận (RCC)

Một thử nghiệm quốc tế, đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi (RECORD-1, NCT00410124) so sánh AFINITOR 10 mg một lần mỗi ngày và giả đư ợc, cả hai đều kết hợp với BSC, đư ợc tiến hành ở những bệnh nhân mắc RCC di căn mà bệnh đã tiến triển mặc dù đã điều trị trư ớc đó bằng sunitinib, sorafenib, hoặc tuần tự cả hai. Điều trị trư ớc đó bằng bevacizumab, interleukin 2 hoặc interferon- α cũng đư ợc cho phép. Việc phân ngẫu nhiên đư ợc phân tầng theo điểm tiên lượng và liệu pháp chống ung thư trư ớc đó. Thử ớc đo kết cục hiệu quả chính của thử nghiệm là PFS đư ợc RECIST đánh giá, dựa trên đánh giá X quang trung tâm, độc lập, mù quáng. Sau khi ghi nhận tiến triển trên X quang, bệnh nhân đư ợc phân ngẫu nhiên vào nhóm giả đư ợc có thể nhận đư ợc AFINITOR nhân mở. Các biện pháp kết quả khác bao gồm hệ điều hành.

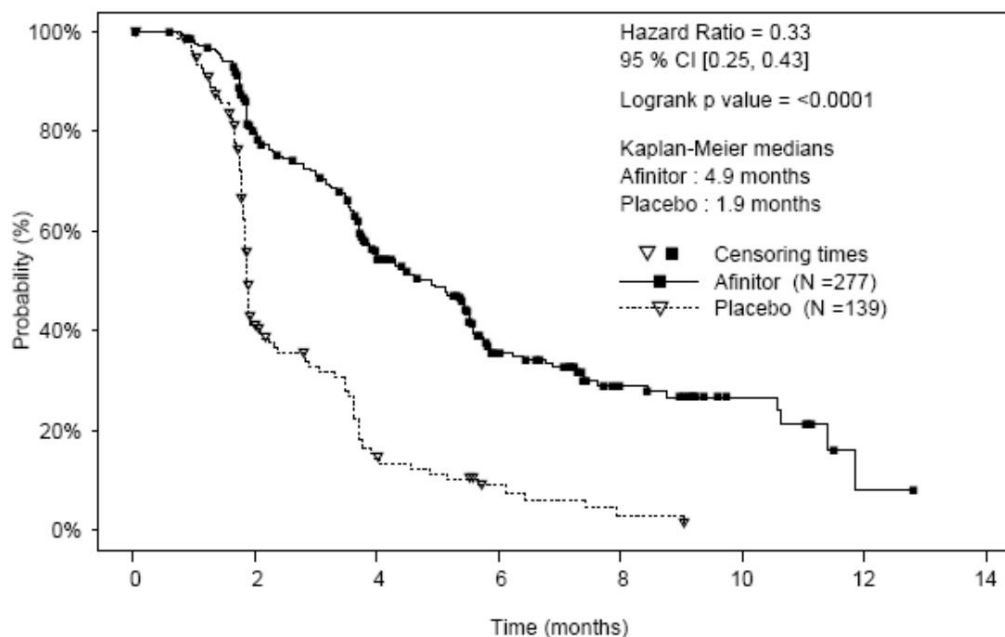
Tổng cộng, 416 bệnh nhân đư ợc chọn ngẫu nhiên theo tỷ lệ 2:1 để nhận AFINITOR (n = 277) hoặc giả đư ợc (n = 139). Nhân khẩu học đư ợc cân bằng tốt giữa các nhóm (tuổi trung bình là 61 tuổi; 77% nam, 88% da trắng, 74% đã nhận đư ợc sunitinib hoặc sorafenib trư ớc đó và 26% nhận đư ợc cả hai theo tuần tự).

AFINITOR vư ợt trội hơn giả đư ợc trong điều trị PFS (Bảng 23 và Hình 4). Hiệu quả điều trị tương tự nhau theo các điểm tiên lượng và sorafenib và/hoặc sunitinib trư ớc đó. Kết quả hệ điều hành cuối cùng mang lại tỷ lệ rủi ro là 0,90 (KTC 95%: 0,71, 1,14), không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm. Việc chuyển đổi chéo có kế hoạch từ giả đư ợc do sự tiến triển của bệnh sang AFINITOR nhân mở đã xảy ra ở 80% trong số 139 bệnh nhân và có thể làm ảnh hưởng đến lợi ích của hệ điều hành.

Bảng 23: Tỷ lệ sống sót không tiến triển và tỷ lệ đáp ứng khách quan theo đánh giá X quang trung ương ở RCC ở GHI-1

	TUYỆT VỜI N = 277	Giả dự ợc N = 139	Tỷ lệ nguy hiểm (KTC 95%)	giá trị p
Tỷ lệ sống sót không tiến triển trung bình (KTC 95%)	4,9 tháng (4.0, 5.5)	1,9 tháng (1.8, 1.9)	0,33 (0,25, 0,43)	< 0,0001
Tỷ lệ phản hồi khách quan Kiểm tra thứ hạng log đợc phân tầng theo điểm tiên lợng.	2%	0%	n/ab	n/ab
bKhông áp dụng.				

Hình 4: Đư ờng cong Kaplan-Meier cho khả năng sống sót không tiến triển ở RCC trong RECORD-1



14.4 Phức hợp xơ cứng củ (TSC)-Liên quan đến Angiomyolipoma ở thận

Một thử nghiệm ngẫu nhiên (2:1), mù đôi, có đối chứng giả dự ợc (EXIST-2, NCT00790400) về AFINITOR đã đợc tiến hành trên 118 bệnh nhân mắc u cơ mỡ máu ở thận như một đặc điểm của TSC (n = 113) hoặc bệnh u cơ trơn mạch bạch huyết lẻ tẻ (n = 5). Các yêu cầu chính về tính đủ điều kiện cho thử nghiệm này là ít nhất một u mạch máu có đư ờng kính dài nhất ≥ 3 cm trên CT/MRI dựa trên đánh giá X quang tại chỗ, không có chỉ định phẫu thuật ngay lập tức và tuổi ≥ 18 . Bệnh nhân dùng AFINITOR 10 mg hoặc giả dự ợc tư ợng ứng qua đư ờng uống mỗi ngày một lần cho đến khi bệnh tiến triển hoặc độc tính không thể chấp nhận đợc. Quét CT hoặc MRI để đánh giá bệnh đợc thực hiện vào thời điểm ban đầu, 12, 24 và 48 tuần và hàng năm sau đó. Đánh giá lâm sàng và chụp ảnh các tổn thương da đợc tiến hành lúc ban đầu và cứ sau 12 tuần cho đến khi ngừng điều trị. Thước đo kết quả hiệu quả chính là tỷ lệ đáp ứng với u cơ mỡ mạch máu dựa trên đánh giá X quang trung tâm độc lập, đợc xác định là giảm $\geq 50\%$ thể tích u cơ mỡ mạch, không có tổn thương u cơ mỡ máu mới ≥ 1 cm, không có tăng thể tích thận $\geq 20\%$ và không có u cơ mỡ mạch chảy máu liên quan ≥ 2 .

Các thước đo kết quả hỗ trợ chính về hiệu quả là thời gian tiến triển của u mạch cơ mỡ và tỷ lệ đáp ứng tổn thương da. Các phân tích chính về đư ờng kết quả hiệu quả đợc giới hạn trong giai đoạn điều trị mù và đợc tiến hành 6 tháng sau khi bệnh nhân cuối cùng đợc chọn ngẫu nhiên. Phân tích tỷ lệ đáp ứng u mạch máu cơ tim so sánh đợc phân tầng bằng cách sử dụng thuốc chống động kinh cảm ứng enzyme (EIAED) theo phương pháp ngẫu nhiên (có so với không).

Trong số 118 bệnh nhân tham gia, 79 bệnh nhân đợc chọn ngẫu nhiên vào nhóm AFINITOR và 39 bệnh nhân vào nhóm giả dự ợc. Độ tuổi trung bình là 31 tuổi (18 đến 61 tuổi), 34% là nam giới và 89% là người da trắng. Lúc đầu, 17% bệnh nhân đợc điều trị EIAED. Khi xem xét X quang trung ương lúc ban đầu, 92% bệnh nhân có ít nhất 1 u cơ tim có đư ờng kính dài nhất ≥ 3 cm, 29% có u cơ tim ≥ 8 cm, 78% có u cơ tim hai bên và 97% có tổn thương da. Giá trị trung bình của tổng của tất cả các tổn thương u mạch cơ mỡ ở thận tại thời điểm ban đầu lần lượt là 85 cm³ (9 đến 1612 cm³) và 120 cm³ (3 đến 4520 cm³) ở nhóm AFINITOR và nhóm giả dự ợc. Bốn mươi sáu (39%) bệnh nhân đã từng bị thuyên tắc thận hoặc cắt thận trước đó. Thời gian theo dõi trung bình là 8,3 tháng (0,7 đến 24,8 tháng) tại thời điểm phân tích ban đầu.

Tỷ lệ đáp ứng với u cơ tim ở thận cao hơn đáng kể về mặt thống kê ở những bệnh nhân đợc điều trị bằng AFINITOR (Bảng 24). Thời gian đáp ứng trung bình là hơn 5,3 tháng (2,3+ đến 19,6+ tháng).

Có 3 bệnh nhân ở nhóm AFINITOR và 8 bệnh nhân ở nhóm giả dược có sự tiến triển của u mạch máu cơ tim được ghi nhận qua đánh giá X quang trung tâm (được xác định là mức tăng $\geq 25\%$ so với mức thấp nhất trong tổng thể tích tổn thương mục tiêu của u mạch máu cơ tim đến giá trị lớn hơn mức ban đầu, sự xuất hiện của u mạch máu cơ tim mới có đường kính dài nhất ≥ 1 cm, thể tích thận tăng $\geq 20\%$ so với mức thấp nhất đối với một trong hai thận và đến giá trị lớn hơn mức cơ bản, hoặc chảy máu liên quan đến u mạch máu cơ tim cấp độ ≥ 2). Thời gian dẫn đến sự tiến triển của u cơ mỡ máu dài hơn đáng kể về mặt thống kê ở nhóm AFINITOR (HR 0,08 [KTC 95%: 0,02, 0,37]; $p < 0,0001$).

Bảng 24: Tỷ lệ đáp ứng với u mỡ cơ tim liên quan đến TSC ở bệnh EXIST-2

	TUYỆT VỜI N = 79	Giả dược N = 39	giá trị p
Phân tích sơ cấp			
Tỷ lệ đáp ứng của u mạch máu cơ tim - (%)	41,8	0	$< 0,0001$
KTC 95%	(30,8, 53,4)	(0,0, 9,0)	

aPer đánh giá X quang trung tâm độc lập.

Tỷ lệ đáp ứng tổn thương da được các nhà điều tra địa phương đánh giá đối với 77 bệnh nhân ở nhóm AFINITOR và 37 bệnh nhân ở nhóm dùng giả dược có biểu hiện tổn thương da khi bắt đầu nghiên cứu. Tỷ lệ đáp ứng tổn thương da cao hơn đáng kể về mặt thống kê ở nhóm AFINITOR (26% so với 0, $p = 0,0011$); tất cả các phản ứng tổn thương da đều là phản ứng một phần, được định nghĩa là cải thiện thị giác ở 50% đến 99% tất cả các tổn thương da tồn tại trong ít nhất 8 tuần (Đánh giá toàn cầu về tình trạng lâm sàng của bác sĩ).

Bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên vào nhóm giả dược được phép dùng AFINITOR tại thời điểm u mạch cơ mỡ tiến triển hoặc sau thời điểm phân tích ban đầu. Sau phân tích ban đầu, bệnh nhân được điều trị bằng AFINITOR được chụp CT hoặc MRI theo dõi bổ sung để đánh giá tình trạng khối u cho đến khi ngừng điều trị hoặc hoàn thành 4 năm theo dõi sau khi bệnh nhân cuối cùng được chọn ngẫu nhiên. Tổng cộng có 112 bệnh nhân (79 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên vào AFINITOR và 33 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên vào nhóm giả dược) đã nhận được ít nhất một liều AFINITOR. Thời gian điều trị trung bình bằng AFINITOR là 3,9 năm (0,5 tháng đến 5,3 năm) và thời gian theo dõi trung bình là 3,9 năm (0,9 tháng đến 5,4 năm). Trong thời gian theo dõi sau phân tích ban đầu, 32 bệnh nhân (ngoài 33 bệnh nhân được xác định tại thời điểm phân tích ban đầu) có phản ứng với u cơ mỡ dựa trên đánh giá X quang trung tâm độc lập. Trong số 65 người trả lời trong số 112 bệnh nhân, thời gian trung bình để có phản ứng với u cơ tim là 2,9 tháng (2,6 đến 33,8 tháng). 14% trong số 112 bệnh nhân được điều trị bằng AFINITOR có u mạch cơ mỡ tiến triển vào cuối giai đoạn theo dõi. Không có bệnh nhân nào được phẫu thuật cắt thận do u mạch cơ mỡ tiến triển và một bệnh nhân được tuyên tặc thận trong khi điều trị bằng AFINITOR.

14.5 Phục hợp xơ cứng củ (TSC)-Liên quan đến tế bào hình sao tế bào khổng lồ dư thừa màng nội tủy (SEGA)

Tồn tại-1

Một thử nghiệm ngẫu nhiên (2:1), mù đôi, đối chứng giả dược (EXIST-1, NCT00789828) về AFINITOR đã được tiến hành ở 117 bệnh nhân trẻ em và người lớn mắc SEGA và TSC. Các bệnh nhân đủ điều kiện có ít nhất một tổn thương SEGA có đường kính dài nhất ≥ 1 cm trên MRI dựa trên đánh giá X quang tại chỗ và một hoặc nhiều dấu hiệu sau: bằng chứng X quang nối tiếp về sự phát triển của SEGA, một tổn thương SEGA mới có đường kính dài nhất ≥ 1 cm, hoặc mới hoặc bệnh não úng thủy ngày càng trầm trọng. Bệnh nhân được phân ngẫu nhiên vào nhóm điều trị dùng AFINITOR với liều khởi đầu 4,5 mg/m² mỗi ngày, với các điều chỉnh liều tiếp theo nếu cần để đạt được và duy trì nồng độ đáy everolimus từ 5 đến 15 ng/mL khi dung nạp. Tiếp tục sử dụng AFINITOR hoặc giả dược phù hợp cho đến khi bệnh tiến triển hoặc độc tính không thể chấp nhận được. Quét MRI để đánh giá bệnh được thực hiện vào thời điểm ban đầu, 12, 24 và 48 tuần và hàng năm sau đó.

Thước đo kết quả hiệu quả chính là tỷ lệ đáp ứng SEGA dựa trên đánh giá X quang trung tâm độc lập. Phản ứng SEGA được xác định là giảm $\geq 50\%$ tổng thể tích SEGA so với ban đầu, trong trường hợp không có sự xấu đi rõ ràng của các tổn thương SEGA không phải mục tiêu, tổn thương SEGA mới ≥ 1 cm và bệnh não úng thủy mới xuất hiện hoặc xấu đi. Phân tích ban đầu về tỷ lệ đáp ứng SEGA được giới hạn trong giai đoạn điều trị mù và được tiến hành 6 tháng sau khi bệnh nhân cuối cùng được chọn ngẫu nhiên. Phân tích tỷ lệ đáp ứng SEGA được phân tầng bằng cách sử dụng thuốc chống động kinh cảm ứng enzyme (EIAED) theo phương pháp ngẫu nhiên (có so với không).

Trong số 117 bệnh nhân tham gia, 78 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên vào nhóm AFINITOR và 39 bệnh nhân vào nhóm giả dược. Độ tuổi trung bình là 9,5 tuổi (0,8 đến 26 tuổi); tổng cộng có 20 bệnh nhân < 3 tuổi, 54 bệnh nhân từ 3 đến < 12 tuổi, 27 bệnh nhân từ 12 đến < 18 tuổi và 16 bệnh nhân ≥ 18 tuổi; 57% là nam giới và 93% là người da trắng. Lúc đầu, 18% bệnh nhân được điều trị EIAED. Dựa trên đánh giá X quang trung tâm lúc ban đầu, 98% bệnh nhân có ít nhất một tổn thương SEGA có đường kính dài nhất $\geq 1,0$ cm, 79% có SEGA hai bên, 43% có ≥ 2 tổn thương SEGA mục tiêu, 26% có tăng trướng trong hoặc vào bề mặt dư thừa của tâm thất, 9% có bằng chứng về sự phát triển vượt ra ngoài mô dư thừa màng nội tâm mạc cạnh tâm thất, và 7% có bằng chứng X quang của não úng thủy. Giá trị trung bình của tổng tất cả các tổn thương SEGA mục tiêu tại thời điểm ban đầu lần lượt là 1,63 cm³ (0,18 đến 25,15 cm³) và 1,30 cm³ (0,32 đến 9,75 cm³) ở nhóm AFINITOR và nhóm giả dược. Tám (7%) bệnh nhân đã từng phẫu thuật liên quan đến SEGA trước đó. Thời gian theo dõi trung bình là 8,4 tháng (4,6 đến 17,2 tháng) tại thời điểm phân tích ban đầu.

Tỷ lệ đáp ứng SEGA cao hơn đáng kể về mặt thống kê ở những bệnh nhân được điều trị bằng AFINITOR (Bảng 25). Tại thời điểm phân tích ban đầu, tất cả các phản hồi SEGA đều đang diễn ra và thời gian phản hồi trung bình là 5,3 tháng (2,1 đến 8,4 tháng).

Với thời gian theo dõi trung bình là 8,4 tháng, tiến triển SEGA được phát hiện ở 15,4% trong số 39 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên dùng giả dược và không có bệnh nhân nào trong số 78 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên dùng AFINITOR. Không có bệnh nhân nào ở cả hai nhánh điều trị cần can thiệp phẫu thuật.

Bảng 25: Tỷ lệ đáp ứng với u tế bào hình sao tế bào khổng lồ dư ới nội mạc trong SEGA liên kết với TSC trong giá trị

	TUYỆT VỜI N = 78	Giá dư ợc N = 39	p EXIST-1
Phân tích sơ cấp			
Tỷ lệ phản hồi SEGA - (%)	35	0	< 0,0001
KTC 95%	24, 46	0, 9	

^aPer đánh giá X quang trung tâm độc lập.

Bệnh nhân dư ợc chọn ngẫu nhiên vào nhóm giả dư ợc dư ợc phép dùng AFINITOR tại thời điểm SEGA tiến triển hoặc sau phân tích ban đầu, tùy theo điều kiện nào xảy ra trư ợc. Sau phân tích ban đầu, những bệnh nhân dư ợc điều trị bằng AFINITOR dư ợc chụp MRI theo dõi bổ sung để đánh giá tình trạng khối u cho đến khi ngừng điều trị hoặc hoàn thành 4 năm theo dõi sau khi bệnh nhân cuối cùng dư ợc chọn ngẫu nhiên. Tổng cộng có 111 bệnh nhân (78 bệnh nhân dư ợc chọn ngẫu nhiên vào AFINITOR và 33 bệnh nhân dư ợc chọn ngẫu nhiên vào nhóm giả dư ợc) dư ợc nhận ít nhất một liều AFINITOR. Thời gian điều trị và theo dõi AFINITOR trung bình là 3,9 năm (0,2 đến 4,9 năm).

Đến 4 năm sau khi bệnh nhân cuối cùng dư ợc ghi danh, 58% trong số 111 bệnh nhân dư ợc điều trị bằng AFINITOR đã giảm $\geq 50\%$ thể tích SEGA so với ban đầu, bao gồm 27 bệnh nhân dư ợc xác định tại thời điểm phân tích ban đầu và 37 bệnh nhân có phản ứng SEGA sau khi phân tích sơ bộ. Thời gian trung bình để có phản hồi SEGA là 5,3 tháng (2,5 đến 33,1 tháng). 12% trong số 111 bệnh nhân dư ợc điều trị bằng AFINITOR đã ghi nhận bệnh tiến triển vào cuối thời gian theo dõi và không có bệnh nhân nào cần can thiệp phẫu thuật vì SEGA trong suốt nghiên cứu.

Nghiên cứu 2485

Nghiên cứu 2485 (NCT00411619) là một thử nghiệm đơ n cánh tay, nhân mở dư ợc thực hiện để đánh giá hoạt tính chống ung thư của AFINITOR 3 mg/m² /uống một lần mỗi ngày ở bệnh nhân mắc SEGA và TSC. Cần phải có bằng chứng X quang nối tiếp về sự tăng trư ờng của SEGA để dư ợc dư a vào. Đánh giá khối u dư ợc thực hiện 6 tháng một lần trong 60 tháng sau khi bệnh nhân cuối cùng dư ợc ghi danh hoặc bệnh tiến triển, tùy theo điều kiện nào xảy ra trư ợc đó. Thư ợc đo kết cục hiệu quả chính là sự giảm thể tích của tổn thư ơ ng SEGA lớn nhất sau 6 tháng điều trị, dư ợc đánh giá thông qua đánh giá X quang trung tâm độc lập. Sự tiến triển dư ợc định nghĩa là sự gia tăng thể tích của tổn thư ơ ng SEGA lớn nhất so với mức ban đầu $\geq 25\%$ so với mức thấp nhất dư ợc quan sát trong nghiên cứu.

Tổng cộng có 28 bệnh nhân dùng AFINITOR trong thời gian trung bình là 5,7 năm (5 tháng đến 6,9 năm); 82% trong số 28 bệnh nhân vẫn dùng AFINITOR trong ít nhất 5 năm. Độ tuổi trung bình là 11 tuổi (3 đến 34 tuổi), 61% nam, 86% da trắng.

Ở phân tích ban đầu, 32% trong số 28 bệnh nhân (KTC 95%: 16%, 52%) có phản ứng khách quan sau 6 tháng, dư ợc xác định là giảm ít nhất 50% thể tích của tổn thư ơ ng SEGA lớn nhất. Khi hoàn thành nghiên cứu, thời gian đáp ứng bền vững trung bình là 12 tháng (3 tháng đến 6,3 năm).

Đến 60 tháng sau khi bệnh nhân cuối cùng dư ợc ghi danh, 11% trong số 28 bệnh nhân đã ghi nhận bệnh tiến triển. Không có bệnh nhân nào phát triển tổn thư ơ ng SEGA mới khi dùng AFINITOR. Chín bệnh nhân khác dư ợc xác định là có giảm thể tích $\geq 50\%$ ở tổn thư ơ ng SEGA lớn nhất của họ trong khoảng từ 1 đến 4 năm sau khi bắt đầu dùng AFINITOR, bao gồm 3 bệnh nhân đã dư ợc phẫu thuật cắt bỏ và sau đó mọc lại trư ợc khi dùng AFINITOR.

14.6 Các cơ n động kinh khởi phát cục bộ liên quan đến bệnh xơ cứng củ (TSC)

Hiệu quả của AFINITOR DISPERSZ như một thuốc chống động kinh bổ trợ (AED) đã dư ợc đánh giá trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, đa trung tâm, có đối chứng với giả dư ợc dư ợc tiến hành ở những bệnh nhân có cơ n động kinh khởi phát cục bộ liên quan đến TSC (EXIST-3, NCT01713946). Những bệnh nhân có tiền sử không kiểm soát tốt các cơ n động kinh khởi phát cục bộ mặc dù đã điều trị bằng ≥ 2 phác đồ AED tuần tự dư ợc chọn ngẫu nhiên vào nhóm dùng giả dư ợc hoặc AFINITOR DISPERSZ một lần mỗi ngày với liều để đạt dư ợc mức đáy (LT) thấp (3-7 ng/mL) hoặc mức đáy (HT) cao (9-15 ng/mL). Việc ngẫu nhiên hóa dư ợc phân tầng theo nhóm tuổi (1 đến < 6, 6 đến < 12, 12 đến < 18, ≥ 18 tuổi). Nghiên cứu bao gồm 3 giai đoạn: giai đoạn quan sát cơ bản kéo dài 8 tuần; giai đoạn Cốt lõi, mù đôi, kiểm soát giả dư ợc kéo dài 18 tuần (giai đoạn chuẩn độ 6 tuần và giai đoạn duy trì 12 tuần) và giai đoạn Mở rộng ≥ 48 tuần. Bệnh nhân dư ợc yêu cầu chẩn đoán TSC theo tiêu chí Gomez đã sửa đổi và ≥ 16 cơ n động kinh khởi phát một phần trong giai đoạn Cơ bản trong khi nhận dư ợc liều ổn định từ 1 đến 3 thuốc AED đồng thời. Liều khởi đầu của AFINITOR DISPERSZ trong giai đoạn Core dao động từ 3 đến 6 mg/m² qua dư ờng uống một lần mỗi ngày, tùy thuộc vào độ tuổi, ở những bệnh nhân không dùng đồng thời thuốc cảm ứng CYP3A4/P-gp và từ 5 đến 9 mg/m² qua dư ờng uống một lần mỗi ngày, tùy theo theo tuổi ở những bệnh nhân dùng đồng thời thuốc cảm ứng CYP3A4/P-gp. Trong thời gian chuẩn độ 6 tuần, nồng độ đáy của everolimus dư ợc đánh giá 2 tuần một lần và dư ợc phép điều chỉnh tối đa 3 liều để cố gắng đạt dư ợc phạm vi nồng độ đáy của everolimus mục tiêu.

Thư ợc đo kết quả hiệu quả chính là phần trăm giảm tần suất động kinh so với giai đoạn Cơ bản, trong giai đoạn duy trì của giai đoạn Cốt lõi. Các thư ợc đo kết quả hiệu quả bổ sung bao gồm tỷ lệ đáp ứng, dư ợc định nghĩa là giảm ít nhất 50% tần suất cơ n động kinh so với Giai đoạn cơ bản trong giai đoạn duy trì của Giai đoạn cốt lõi và tỷ lệ hết cơ n động kinh trong giai đoạn duy trì của Giai đoạn cốt lõi.

Tổng cộng có 366 bệnh nhân dư ợc chọn ngẫu nhiên vào AFINITOR DISPERSZ LT (n = 117), AFINITOR DISPERSZ HT (n = 130) hoặc giả dư ợc (n = 119). Độ tuổi trung bình là 10,1 tuổi (2,2 đến 56 tuổi); 28% bệnh nhân < 6 tuổi, 31% từ 6 đến < 12 tuổi, 22% từ 12 đến < 18 tuổi

năm, và 18% là ≥ 18 tuổi). Phần lớn là người da trắng (65%) và nam giới (52%). Các đặc điểm chính phổ biến nhất của TSC là củ vỏ não (92%), các nốt giảm sắc tố (84%) và các nốt dư dư màng nội tủy (83%). Trong khi 17% bệnh nhân mắc SEGA, 42% mắc u mỡ cơ tim ở thận và 9% mắc cả SEGA và u mỡ cơ tim ở thận; không có bệnh nhân nào được điều trị bằng AFINITOR hoặc AFINITOR DISPERZ đối với những biểu hiện này của TSC. Trong giai đoạn Cơ bản, 65% bệnh nhân bị động kinh cục bộ phức tạp, 52% bị động kinh toàn thể thứ phát, 19% bị động kinh cục bộ đơn giản và 2% bị động kinh khởi phát toàn thể. Tần suất động kinh trung bình mỗi tuần trong giai đoạn Cơ sở là 9,4 đối với tất cả bệnh nhân và 47% bệnh nhân đã nhận được 3 thuốc AED trong giai đoạn Cơ sở. Kết quả về hiệu quả được tóm tắt trong Bảng 26.

Bảng 26: Phần trăm giảm tần suất động kinh và tỷ lệ đáp ứng khi khởi phát một phần liên quan đến TSC
Động kinh ở EXIST-3

	TỈ NH TỪ KHÁC NHAU		Giá dự ợc
	Mục tiêu của 3-7 ng/mL N = 117	Mục tiêu của 9-15 ng/mL N = 130	
Động kinh mỗi tuần			
Trung vị tại dư ợng cơ sở (Tối thiểu, Tối đa)	8,6 (1,4, 192,9)	9,5 (0,3, 218,4)	10,5 (1,3, 231,7)
Trung vị tại Core phaa (Tối thiểu, Tối đa)	6,8 (0,0, 193,5)	4,9 (0,0, 133,7)	8,5 (0,0, 217,7)
Phần trăm giảm từ giai đoạn cơ bản đến giai đoạn cốt lõi (Maintenancea)			
Trung bình	29,3	39,6	14.9
CIb 95%	18,8, 41,9	35,0, 48,7	0,1, 21,7
giá trị p	0,003	< 0,001	
Tỷ lệ phản hồi			
Người trả lời, n (%)	28,2	40	15.1
95% CIđ	20,3, 37,3	31,5, 49,0	9,2, 22,8

a Nếu bệnh nhân ngừng thuốc trước khi bắt đầu giai đoạn Duy trì thì giai đoạn Chuẩn độ sẽ được sử dụng.

b95% CI của giá trị trung bình dựa trên phần trăm bootstrap.

Giá trị cp dành cho tính ửu việet so với giá dự ợc và dư ợc lấy từ ANCOVA xếp hạng với tần suất động kinh ban đầu là đồng biến, dư ợc phân tầng theo nhóm tuổi.

dChính xác CI 95% thu dư ợc bằng phứ ợng pháp Clopper-Pearson.

15 TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Thuốc độc hại OSHA. OSHA. <http://www.osha.gov/SLTC/hazardousdrugs/index.html>.

16 CÁCH CUNG CẤP/BẢO QUẢN VÀ XỬ LÝ

TUYỆT VỜI

Viên nén 2,5 mg: Viên nén thon dài, màu trắng đến hơi i vàng, có cạnh vát và có khắc chữ "LCL" ở một mặt và chữ "NVR" ở mặt kia; có sẵn trong:

Ví 28 viên.....NDC 0078-0594-51

Mỗi thùng chứa 4 ví, mỗi ví 7 viên

Viên nén 5 mg: Viên nén thon dài, màu trắng đến hơi i vàng, có cạnh vát, một mặt khắc số "5" và mặt kia khắc chữ "NVR"; có sẵn trong:

Ví 28 viên.....NDC 0078-0566-51

Mỗi thùng chứa 4 ví, mỗi ví 7 viên

Viên nén 7,5 mg: Viên nén thon dài, màu trắng đến hơi i vàng, có cạnh vát, một mặt khắc "7P5" và mặt kia "NVR"; có sẵn trong:

Ví 28 viên.....NDC 0078-0620-51

Mỗi thùng chứa 4 ví, mỗi ví 7 viên

Viên nén 10 mg: Viên nén thon dài, màu trắng đến hơi i vàng, có cạnh vát, một mặt khắc chữ "UHE" và mặt kia khắc chữ "NVR"; có sẵn trong:

Ví 28 viên.....NDC 0078-0567-51

Mỗi thùng chứa 4 ví, mỗi ví 7 viên

TỈ NH TỬ KHÁC NHAU

Viên nén 2 mg hỗn dịch uống: Viên tròn, đẹt, màu trắng đến hơi vàng, có cạnh vát, một mặt khắc chữ "D2" và chữ "NVR" ở mặt kia; có sẵn trong:

Vi 28 viên.....NDC 0078-0626-51

Mỗi thùng chứa 4 vi, mỗi vi 7 viên

Viên nén 3 mg dạng hỗn dịch uống: Viên tròn, đẹt, màu trắng đến hơi vàng, có cạnh vát, một mặt khắc chữ "D3" và chữ "NVR" ở mặt kia; có sẵn trong:

Vi 28 viên.....NDC 0078-0627-51

Mỗi thùng chứa 4 vi, mỗi vi 7 viên

Viên nén 5 mg hỗn dịch uống: Viên tròn, đẹt, màu trắng đến hơi vàng, có cạnh vát, một mặt khắc chữ "D5" và chữ "NVR" ở mặt kia; có sẵn trong:

Vi 28 viên.....NDC 0078-0628-51

Mỗi thùng chứa 4 vi, mỗi vi 7 viên

Bảo quản ở nhiệt độ 20°C đến 25°C (68°F đến 77°F); các chuyến du ngoạn đư ợc phép trong khoảng nhiệt độ từ 15°C đến 30°C (59°F và 86°F). Xem Nhiệt độ phòng đư ợc kiểm soát của USP.

Bảo quản trong thùng chứa ban đầu, tránh ánh sáng và độ ẩm.

Tuân thủ các quy trình xử lý và thải bỏ đặc biệt đối với đư ợc phẩm chống ung thư .1

17 THÔNG TIN TƯ VẤN BỆNH NHÂN

Khuyến bệnh nhân đọc nhãn dành cho bệnh nhân đã đư ợc FDA chấp thuận (Thông tin dành cho bệnh nhân và Hư ớng dẫn sử dụng).

Viêm phổi không nhiễm trùng

Tư vấn cho bệnh nhân về nguy cơ phát triển bệnh viêm phổi không nhiễm trùng và báo cáo ngay bất kỳ triệu chứng hô hấp mới hoặc trầm trọng hơn nào cho nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe của họ [xem Cảnh báo và Phòng ngừa (5.1)].

Nhiễm trùng

Khuyến bệnh nhân rằng họ dễ bị nhiễm trùng hơn n và họ nên báo cáo ngay bất kỳ dấu hiệu hoặc triệu chứng nhiễm trùng nào cho nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe của mình [xem Cảnh báo và Phòng ngừa (5.2)].

Phản ứng quá mẫn

Thông báo cho bệnh nhân về nguy cơ xảy ra phản ứng quá mẫn đáng kể trên lâm sàng và liên hệ ngay với nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe của họ hoặc tìm kiếm sự chăm sóc khẩn cấp khi có dấu hiệu phản ứng quá mẫn, bao gồm phát ban, ngứa, nổi mề đay, khó thở hoặc khó nuốt, đỏ bừng, đau ngực hoặc chóng mặt [xem Chống chỉ định (4), Cảnh báo và Phòng ngừa (5.3)].

Phù mạch khi sử dụng đồng thời thuốc ức chế ACE

Khuyến bệnh nhân tránh dùng thuốc ức chế ACE và liên hệ kịp thời với nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe của họ hoặc tìm kiếm sự chăm sóc khẩn cấp khi có dấu hiệu hoặc triệu chứng phù mạch [xem Cảnh báo và Phòng ngừa (5.4)].

Viêm miệng

Tư vấn cho bệnh nhân về nguy cơ viêm miệng và sử dụng nư ớc súc miệng không chứa cồn trong quá trình điều trị [xem Cảnh báo và Phòng ngừa (5.5)].

Suy thận

Tư vấn cho bệnh nhân về nguy cơ phát triển bệnh suy thận và sự cần thiết phải theo dõi chức năng thận của họ định kỳ trong quá trình điều trị [xem Cảnh báo và Phòng ngừa (5.6)].

Nguy cơ vết thư ơ ng khó lành

Thông báo cho bệnh nhân rằng AFINITOR/AFINITOR DISPERS có thể làm giảm khả năng lành vết thư ơ ng. Khuyến bệnh nhân thông báo cho nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe của họ về bất kỳ quy trình phẫu thuật nào đã lên kế hoạch [xem Cảnh báo và Phòng ngừa (5.7)].

Bệnh nhân lão khoa

Thông báo cho bệnh nhân rằng trong một nghiên cứu đư ợc thực hiện ở bệnh nhân ung thư vú, tỷ lệ tử vong và phản ứng bất lợi dẫn đến ngừng thuốc vĩnh viễn ở bệnh nhân ≥ 65 tuổi cao hơn n so với bệnh nhân < 65 tuổi [xem Cảnh báo và Phòng ngừa (5.8), Sử dụng ở các Nhóm Đối tư ợng Cụ thể (8.5)].

Rối loạn chuyển hóa

Tư vấn cho bệnh nhân về nguy cơ rối loạn chuyển hóa và sự cần thiết phải theo dõi glucose và lipid định kỳ trong quá trình điều trị [xem Cảnh báo và Phòng ngừa (5.9)].

Ức chế tủy

Tư vấn cho bệnh nhân về nguy cơ ức chế tủy và sự cần thiết phải theo dõi CBC định kỳ trong quá trình điều trị [xem Cảnh báo và Phòng ngừa (5.10)].

Nguy cơ nhiễm trùng hoặc giảm đáp ứng miễn dịch khi tiêm chủng

Khuyến bệnh nhân tránh sử dụng vắc xin sống và tiếp xúc gần gũi với những người đã được tiêm vắc xin sống [xem Cảnh báo và Phòng ngừa (5.11)].

Độc tính phôi thai

Tư vấn cho phụ nữ về khả năng sinh sản về nguy cơ tiềm ẩn đối với thai nhi. Khuyến phụ nữ có khả năng sinh sản nên sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả trong quá trình điều trị và trong 8 tuần sau liều cuối cùng. Khuyến bệnh nhân thông báo cho nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe của họ về việc đã biết hoặc nghi ngờ có thai. Khuyến nam giới có bạn tình nữ có khả năng sinh sản nên sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả trong quá trình điều trị và trong 4 tuần sau liều cuối cùng [xem Cảnh báo và Phòng ngừa (5.13), Sử dụng ở các Nhóm Đối tượng Cụ thể (8.1, 8.3)].

Nhạy cảm với bức xạ và thu hồi bức xạ

Nhạy cảm với bức xạ và thu hồi có thể xảy ra ở những bệnh nhân được điều trị bằng bức xạ trị ứ, trong hoặc sau khi điều trị bằng AFINITOR/AFINITOR DISPERZ. Khuyến bệnh nhân thông báo cho nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe của họ nếu họ đã hoặc đang có kế hoạch xạ trị [xem Cảnh báo và Phòng ngừa (5.12)].

cho con bú

Khuyến phụ nữ không nên cho con bú trong khi điều trị bằng AFINITOR/AFINITOR DISPERZ và trong 2 tuần sau liều cuối cùng [xem Sử dụng ở các nhóm đối tượng cụ thể (8.2)].

Khô khan

Tư vấn cho nam giới và nữ giới về khả năng sinh sản về nguy cơ suy giảm khả năng sinh sản [xem Sử dụng ở các nhóm đối tượng cụ thể (8.3)].

Phân phối bởi:

Tập đoàn dược phẩm Novartis
Đông Hanover, New Jersey 07936

T2022-07

THÔNG TIN BỆNH NHÂN

Viên nén AFINITOR® (a-fin-
it-or)
(everolimus)

AFINITOR DISPERZ® (a-fin-it-hoặc dis-perz)
(viên everolimus dạng hỗn dịch uống)

Đọc tờ Thông tin Bệnh nhân đi kèm với AFINITOR hoặc AFINITOR DISPERZ trước khi bạn bắt đầu dùng thuốc và mỗi lần bạn được nạp thêm thuốc. Có thể có những thông tin mới. Thông tin này không thay thế việc trao đổi với nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe của bạn về tình trạng bệnh lý hoặc cách điều trị của bạn.

Thông tin quan trọng nhất mà tôi nên biết về AFINITOR và AFINITOR DISPERZ là gì?

AFINITOR và AFINITOR DISPERZ có thể gây ra các tác dụng phụ nghiêm trọng, bao gồm:

1. Bạn có thể gặp các vấn đề về phổi hoặc hô hấp. Ở một số người, các vấn đề về phổi hoặc hô hấp có thể nghiêm trọng và có thể dẫn đến cái chết. Hãy báo cho nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe của bạn ngay lập tức nếu bạn có bất kỳ triệu chứng nào sau

đây: • Ho mới hoặc trở nên trầm trọng hơn

• Khó thở

• Đau ngực

• Khó thở hoặc thở khò khè

2. Bạn có nhiều khả năng bị nhiễm trùng hơn, chẳng hạn như viêm phổi hoặc nhiễm trùng do vi khuẩn, nấm hoặc virus. Nhiễm trùng có thể bao gồm viêm gan B hoạt động ở những người đã từng bị viêm gan B trước đây (tái phát). Ở một số người (bao gồm cả người lớn và trẻ em), những bệnh nhiễm trùng này có thể nghiêm trọng và có thể dẫn đến tử vong. Bạn có thể cần được điều trị càng sớm càng tốt.

Hãy báo ngay cho nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe của bạn nếu bạn có nhiệt độ từ 100,5° F trở lên, ớn lạnh hoặc cảm thấy không khỏe.

Các triệu chứng của bệnh viêm gan B hoặc nhiễm trùng có thể bao gồm:

• Sốt

• Ớn lạnh

• Phát ban da

• Đau và sưng khớp

• Mệt mỏi

• Mất cảm giác ngon miệng

• Buồn nôn

• Phân nhạt màu hoặc nước tiểu sẫm màu

• Vàng da

• Đau ở phía trên bên phải của dạ dày

3. Phản ứng dị ứng nghiêm trọng. Gọi cho nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe của bạn hoặc nhận trợ giúp y tế ngay lập tức nếu bạn có các dấu hiệu và triệu chứng của phản ứng dị ứng nghiêm trọng, bao gồm: phát ban, ngứa, nổi mề đay, đỏ bừng, khó thở hoặc khó nuốt, đau ngực hoặc chóng mặt.

4. Có thể tăng nguy cơ mắc một loại phản ứng dị ứng gọi là phù mạch ở những người dùng thuốc Angiotensin-Chuyển đổi thuốc ức chế men chuyển (ACE) trong quá trình điều trị bằng AFINITOR hoặc AFINITOR DISPERZ. Nói chuyện với nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe của bạn trước khi dùng AFINITOR hoặc AFINITOR DISPERZ nếu bạn không chắc chắn liệu mình có dùng thuốc ức chế ACE hay không. Nhận trợ giúp y tế ngay lập tức nếu bạn khó thở hoặc bị sưng lưỡi, miệng hoặc cổ họng trong khi điều trị bằng AFINITOR hoặc AFINITOR DISPERZ.

5. Loét miệng và lở loét. Loét và lở loét miệng thường gặp khi điều trị bằng AFINITOR hoặc AFINITOR DISPERZ nhưng cũng có thể nghiêm trọng. Khi bạn bắt đầu điều trị bằng AFINITOR hoặc AFINITOR DISPERZ, nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe của bạn cũng có thể yêu cầu bạn bắt đầu dùng nước súc miệng theo toa để giảm khả năng bị loét miệng hoặc lở loét cũng như giảm mức độ nghiêm trọng của chúng. Làm theo hướng dẫn của nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe của bạn về cách sử dụng nước súc miệng theo toa này. Nếu bạn bị đau, khó chịu hoặc có vết loét hở trong miệng, hãy báo cho nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe của bạn. Nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe của bạn có thể yêu cầu bạn khởi động lại loại nước súc miệng này hoặc sử dụng nước súc miệng hoặc gel súc miệng đặc biệt không chứa cồn, peroxide, iốt hoặc húng tây.

6. Bạn có thể bị suy thận ở một số người, tình trạng này có thể nghiêm trọng và có thể dẫn đến tử vong. Nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe của bạn nên thực hiện các xét nghiệm để kiểm tra chức năng thận của bạn trước và trong khi điều trị bằng AFINITOR hoặc AFINITOR DISPERZ.

Nếu bạn gặp bất kỳ tác dụng phụ nghiêm trọng nào được liệt kê ở trên, bạn có thể cần phải ngừng dùng AFINITOR hoặc AFINITOR DISPERZ trong một thời gian hoặc sử dụng liều thấp hơn. Làm theo hướng dẫn của nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe của bạn.

AFINITOR là gì?

AFINITOR là một loại thuốc theo toa dùng để điều trị: •

ung thư vú âm tính với thụ thể hormone dự phòng tính tiến triển, HER2 âm tính, cùng với thuốc exemestane, ở những phụ nữ sau mãn kinh đã dùng một số loại thuốc khác để điều trị bệnh ung thư.

• người lớn mắc một loại ung thư tuyến tụy được gọi là khối u thần kinh nội tiết tuyến tụy (PNET), đã tiến triển và không thể điều trị bằng phẫu thuật.

• người lớn mắc một loại ung thư được gọi là khối u thần kinh nội tiết (NET) của dạ dày và ruột (đường tiêu hóa), hoặc phổi đã tiến triển và không thể điều trị bằng phẫu thuật.

AFINITOR không được sử dụng ở những người có khối u carcinoid tích cực sản xuất hormone. • người lớn bị ung thư thận tiến triển (ung thư biểu mô tế bào thận hoặc RCC) khi một số loại thuốc khác không có tác dụng.

- những người có các loại khối u sau đây được phát hiện mắc bệnh di truyền gọi là phức hợp xơ cứng củ (TSC):
 - o người lớn có khối u thận gọi là angiomyolipoma, khi khối u thận của họ không cần phẫu thuật ngay.
 - o người lớn và trẻ em từ 1 tuổi trở lên bị u não gọi là u tế bào hình sao khổng lồ dư thừa màng nội tủy (SEGA) khi khối u không thể được loại bỏ hoàn toàn bằng phẫu thuật.

AFINITOR DISPERZ là gì?

AFINITOR DISPERZ là thuốc kê đơn dùng để điều trị:

- người lớn và trẻ em từ 1 tuổi trở lên mắc bệnh di truyền gọi là phức hợp xơ cứng củ (TSC) có khối u não gọi là u tế bào hình sao tế bào khổng lồ dư thừa màng nội tủy (SEGA) khi khối u không thể được cắt bỏ hoàn toàn bằng phẫu thuật.
- người lớn và trẻ em từ 2 tuổi trở lên mắc bệnh di truyền gọi là phức hợp xơ cứng củ (TSC) có một số loại động kinh (động kinh), như một phương pháp điều trị bổ sung cho các loại thuốc chống động kinh khác.

Người ta không biết liệu AFINITOR và AFINITOR DISPERZ có an toàn và hiệu quả ở trẻ em để điều trị:

- Ung thư vú dư thừa tính với thụ thể hormone, âm tính với HER-2
- một loại ung thư gọi là khối u thần kinh nội tiết (NET) • ung thư thận (ung thư biểu mô tế bào thận)
- một khối u thận gọi là angiomyolipoma, có thể xảy ra ở trẻ em mắc bệnh di truyền gọi là xơ cứng củ phức hợp (TSC).

Không dùng AFINITOR hoặc AFINITOR DISPERZ nếu bạn bị dị ứng nặng với everolimus.

Nói chuyện với nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe của bạn trước khi dùng thuốc này nếu bạn

bị dị ứng với: • thuốc có chứa sirolimus

- một loại thuốc có chứa temsirolimus

Hãy hỏi nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe của bạn nếu bạn không biết.

Trước khi dùng AFINITOR hoặc AFINITOR DISPERZ, hãy báo cho nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe của bạn về tất cả các tình trạng bệnh lý của bạn, kể cả nếu bạn:

- Đang hoặc đã từng có vấn đề về thận
- Đang hoặc đã từng có vấn đề về gan
- Bị tiểu đường hoặc lượng đường trong máu cao
- Có mức cholesterol trong máu cao
- Có bất kỳ nhiễm trùng nào
- Đã từng bị viêm gan B
- Đã có lịch tiêm chủng. Bạn không nên nhận “vắc xin sống” hoặc ở gần những người gần đây đã nhận được “vắc xin sống” trong quá trình điều trị bằng AFINITOR hoặc AFINITOR DISPERZ. Nếu bạn không chắc chắn về loại chủng ngừa hoặc vắc xin, hãy hỏi nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe của bạn. Đối với trẻ em mắc TSC và SEGA hoặc một số loại động kinh nhất định, hãy làm việc với nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe của bạn để hoàn thành loạt vắc xin được khuyến nghị dành cho trẻ em trước khi con bạn bắt đầu điều trị bằng AFINITOR hoặc AFINITOR DISPERZ.
- Đang mang thai, có thể có thai hoặc có bạn tình có khả năng mang thai. AFINITOR hoặc AFINITOR DISPERZ có thể gây hại cho thai nhi của bạn.

Phụ nữ có khả năng mang thai: o Nhà cung cấp dịch vụ

chăm sóc sức khỏe của bạn sẽ cho bạn thử thai trước khi bạn bắt đầu điều trị bằng AFINITOR hoặc AFINITOR DISPERZ.

o Bạn nên sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả trong quá trình điều trị và trong 8 tuần sau liệu AFINITOR hoặc TỈ NH TỬ KHÁC NHAU.

Đối với nam giới có bạn tình là nữ, bạn nên sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả trong quá trình điều trị và trong 4 tuần sau liệu AFINITOR hoặc AFINITOR DISPERZ cuối cùng.

Nói chuyện với nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe của bạn về các phương pháp ngừa thai có thể phù hợp với bạn trong thời gian này. Nếu bạn có thai hoặc nghĩ rằng mình đang mang thai, hãy báo ngay cho nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe của bạn.

- Đang cho con bú hoặc dự định cho con bú. Người ta không biết liệu AFINITOR hoặc AFINITOR DISPERZ có truyền vào sữa mẹ hay không. Không cho con bú trong khi điều trị và trong 2 tuần sau liệu AFINITOR hoặc AFINITOR DISPERZ cuối cùng của bạn.
- Đang dự định phẫu thuật hoặc nếu bạn vừa mới phẫu thuật. Bạn nên ngừng dùng AFINITOR hoặc AFINITOR DISPERZ ít nhất 1 tuần trước khi phẫu thuật theo kế hoạch. Xem “Những tác dụng phụ có thể xảy ra của AFINITOR và AFINITOR DISPERZ là gì?”
- Đã được xạ trị hoặc đang có kế hoạch tiếp tục xạ trị trong tương lai. Xem “Những tác dụng phụ có thể xảy ra của AFINITOR và AFINITOR DISPERZ là gì?”

Báo cho nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe của bạn về tất cả các loại thuốc bạn dùng, bao gồm thuốc kê đơn và thuốc không kê đơn, vitamin và thảo dược bổ sung.

AFINITOR hoặc AFINITOR DISPERZ có thể ảnh hưởng đến cách hoạt động của các loại thuốc khác và các loại thuốc khác có thể ảnh hưởng đến cách hoạt động của AFINITOR hoặc AFINITOR DISPERZ. Dùng AFINITOR hoặc AFINITOR DISPERZ với các loại thuốc khác có thể gây ra tác dụng phụ nghiêm trọng.

Biết các loại thuốc đã dùng. Giữ một danh sách chúng và đưa cho nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe và dược sĩ của bạn khi bạn nhận được một loại thuốc mới. Đặc biệt nói với nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe của bạn nếu bạn dùng:

- St. John's Wort (*Hypericum perforatum*)
- Thuốc điều trị:

- o Nhiễm nấm
- o Nhiễm khuẩn
- o Bệnh lao
- o Động kinh
- o HIV-AIDS

- o Bệnh tim hoặc huyết áp cao

- Thuốc làm suy yếu hệ miễn dịch (khả năng chống nhiễm trùng và các vấn đề khác của cơ thể)

Hãy hỏi nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe hoặc dược sĩ của bạn nếu bạn không chắc chắn liệu thuốc của bạn có phải là một trong những loại thuốc được dùng cho các tình trạng được liệt kê ở trên hay không. Nếu bạn đang dùng bất kỳ loại thuốc nào cho các tình trạng được liệt kê ở trên, nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe của bạn có thể cần kê toa một loại thuốc khác hoặc có thể cần phải thay đổi liều AFINITOR hoặc AFINITOR DISPERZ của bạn. Bạn cũng nên nói với nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe của mình trước khi bắt đầu dùng bất kỳ loại thuốc mới nào.

Tôi nên dùng AFINITOR hoặc AFINITOR DISPERZ như thế nào?

- Nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe của bạn sẽ kê đơn liều AFINITOR hoặc AFINITOR DISPERZ phù hợp với bạn.
- Dùng AFINITOR hoặc AFINITOR DISPERZ đúng như lời khuyên của nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe.
- Nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe của bạn có thể thay đổi liều AFINITOR hoặc AFINITOR DISPERZ của bạn hoặc yêu cầu bạn tạm thời gián đoạn liều dùng, nếu cần thiết.
- Chỉ lấy AFINITOR hoặc AFINITOR DISPERZ. Không trộn lẫn AFINITOR và AFINITOR DISPERZ với nhau.
- Dùng kéo để mở vỉ.
- Uống AFINITOR hoặc AFINITOR DISPERZ 1 lần mỗi ngày vào cùng một thời điểm.
- Mỗi lần dùng AFINITOR hoặc AFINITOR DISPERZ theo cùng một cách, có hoặc không có thức ăn.
 - Nếu bạn dùng quá nhiều AFINITOR hoặc AFINITOR DISPERZ, hãy liên hệ với nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe của bạn hoặc đến phòng cấp cứu bệnh viện gần nhất ngay lập tức. Mang theo gói AFINITOR hoặc AFINITOR DISPERZ bên mình.
 - Nếu bạn bỏ lỡ một liều AFINITOR hoặc AFINITOR DISPERZ, bạn có thể dùng liều đó nếu cách thời điểm bạn thường dùng thuốc ít hơn 6 giờ. Nếu đã hơn 6 giờ sau khi bạn thường dùng AFINITOR hoặc AFINITOR DISPERZ, hãy bỏ qua liều dùng cho ngày hôm đó. Ngày hôm sau, dùng AFINITOR hoặc AFINITOR DISPERZ vào thời gian thường lệ của bạn. Không dùng 2 liều để bù cho liều đã quên. Nếu bạn không chắc chắn về việc phải làm, hãy gọi cho nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe của bạn.
- Bạn nên xét nghiệm máu trước khi bắt đầu sử dụng AFINITOR hoặc AFINITOR DISPERZ và khi cần thiết trong quá trình điều trị. Chúng sẽ bao gồm các xét nghiệm để kiểm tra số lượng tế bào máu, chức năng thận và gan, cholesterol và lượng đường trong máu.
- Nếu bạn dùng AFINITOR hoặc AFINITOR DISPERZ để điều trị SEGA hoặc AFINITOR DISPERZ để điều trị một số loại động kinh bằng TSC, bạn cũng cần phải xét nghiệm máu thường xuyên để đo lượng thuốc trong máu. Điều này sẽ giúp nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe của bạn quyết định lượng AFINITOR hoặc AFINITOR DISPERZ mà bạn cần dùng.

AFINITOR: •

Nuốt cả viên AFINITOR với một cốc nước. Không dùng bất kỳ viên thuốc nào bị vỡ hoặc bị nghiền nát.

TÍNH TỪ THIẾU:

- Nếu nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe của bạn kê toa AFINITOR DISPERZ cho bạn, hãy xem "Hướng dẫn sử dụng" đi kèm với thuốc của bạn để được hướng dẫn cách chuẩn bị và dùng liều dùng của bạn.
- Mỗi liều AFINITOR DISPERZ phải được pha chế dưới dạng hỗn dịch trước khi dùng.
- AFINITOR DISPERZ có thể gây hại cho thai nhi. Khi có thể, việc đình chỉ phải được chuẩn bị bởi một người lớn không mang thai hoặc dự định có thai.
- Đeo găng tay để tránh có thể tiếp xúc với everolimus khi chuẩn bị hỗn dịch AFINITOR DISPERZ cho loại khác người.

Tôi nên tránh những gì khi dùng AFINITOR hoặc AFINITOR DISPERZ?

Bạn không nên uống nước bưởi hoặc ăn bưởi trong quá trình điều trị bằng AFINITOR hoặc AFINITOR DISPERZ. Nó có thể làm cho lượng AFINITOR hoặc AFINITOR DISPERZ trong máu của bạn tăng lên đến mức có hại.

Các tác dụng phụ có thể xảy ra của AFINITOR hoặc AFINITOR DISPERZ là gì?

AFINITOR và AFINITOR DISPERZ có thể gây ra các tác dụng phụ nghiêm trọng, bao gồm:

- Xem "Thông tin quan trọng nhất mà tôi nên biết về AFINITOR và AFINITOR DISPERZ là gì?" vì thêm thông tin.

- Nguy cơ khó lành vết thương. Các vết thương có thể không lành đúng cách trong quá trình điều trị bằng AFINITOR và AFINITOR DISPERZ. Hãy cho nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe của bạn biết nếu bạn dự định thực hiện bất kỳ cuộc phẫu thuật nào trước khi bắt đầu hoặc trong khi điều trị bằng AFINITOR và AFINITOR DISPERZ.
 - o Bạn nên ngừng dùng AFINITOR và AFINITOR DISPERZ ít nhất 1 tuần trước khi dự định phẫu thuật.
 - o Nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe của bạn sẽ cho bạn biết khi nào bạn có thể bắt đầu dùng lại AFINITOR và AFINITOR DISPERZ sau phẫu thuật.
- Tăng lưu lượng đường trong máu và chất béo (cholesterol và triglycerid) trong máu. Nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe của bạn nên làm xét nghiệm máu để kiểm tra lưu lượng đường trong máu, cholesterol và chất béo trung tính trong máu lúc đói trước khi bạn bắt đầu và trong khi điều trị bằng AFINITOR hoặc AFINITOR DISPERZ.
- Giảm số lượng tế bào máu. AFINITOR và AFINITOR DISPERZ có thể khiến bạn bị giảm hồng cầu, bạch cầu và tiểu cầu. Nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe của bạn nên làm xét nghiệm máu để kiểm tra số lượng tế bào máu của bạn trước khi bạn bắt đầu và trong khi điều trị bằng AFINITOR hoặc AFINITOR DISPERZ.
- Tác dụng phụ trầm trọng hơn do điều trị bằng bức xạ, đôi khi có thể nghiêm trọng. Hãy cho nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe của bạn biết nếu bạn đã hoặc đang có kế hoạch xạ trị.

Các tác dụng phụ thường gặp nhất của AFINITOR ở những người mắc bệnh ung thư vú âm tính với thụ thể hormone dự phòng tính tiến triển, HER2 âm tính, các khối u thần kinh nội tiết tiến triển của tuyến tụy, dạ dày và ruột (đường tiêu hóa) hoặc phổi và ung thư thận tiến triển bao gồm:

- Nhiễm trùng
- Đau vùng dạ dày (bụng)
- Phát ban
- Buồn nôn
- Cảm thấy yếu hoặc mệt mỏi
- Sốt
- Tiêu chảy
- Ho
- Sưng cánh tay, bàn tay, bàn chân, mắt cá chân, mắt hoặc các bộ phận khác của cơ thể
- Nhức đầu
- Giảm cảm giác thèm ăn

Các tác dụng phụ thường gặp nhất của AFINITOR và AFINITOR DISPERZ ở những người mắc SEGA, u mạch máu thận hoặc một số loại động kinh nhất định do TSC bao gồm nhiễm trùng đường hô hấp.

Các tác dụng phụ khác có thể xảy ra với AFINITOR và AFINITOR DISPERZ:

- Không có kinh nguyệt (kinh nguyệt). Bạn có thể bỏ lỡ 1 hoặc nhiều kỳ kinh nguyệt. Nói với nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe của bạn nếu điều này xảy ra.
- AFINITOR và AFINITOR DISPERZ có thể ảnh hưởng đến khả năng sinh sản ở phụ nữ và có thể ảnh hưởng đến khả năng mang thai của bạn. Nói chuyện với nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe của bạn nếu đây là mối lo ngại của bạn.
- AFINITOR và AFINITOR DISPERZ có thể ảnh hưởng đến khả năng sinh sản ở nam giới và có thể ảnh hưởng đến khả năng làm cha của bạn. Nói chuyện với nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe nếu đây là mối lo ngại của bạn.

Hãy cho nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe của bạn biết nếu bạn có bất kỳ tác dụng phụ nào làm bạn khó chịu hoặc không biến mất.

Đây không phải là tất cả các tác dụng phụ có thể xảy ra của AFINITOR và AFINITOR DISPERZ. Để biết thêm thông tin, hãy hỏi bác sĩ hoặc dược sĩ.

Gọi cho bác sĩ để được tư vấn y tế về tác dụng phụ. Bạn có thể báo cáo tác dụng phụ cho FDA theo số 1-800-FDA-1088.

Tôi nên bảo quản AFINITOR hoặc AFINITOR DISPERZ như thế nào?

- Bảo quản AFINITOR hoặc AFINITOR DISPERZ ở nhiệt độ phòng, từ 68°F đến 77°F (20°C đến 25°C). • Giữ AFINITOR hoặc AFINITOR DISPERZ trong gói đi kèm.
 - Mở vỉ ngay trước khi dùng AFINITOR hoặc AFINITOR DISPERZ.
 - Giữ AFINITOR hoặc AFINITOR DISPERZ khô ráo và tránh ánh sáng.
 - Không sử dụng AFINITOR hoặc AFINITOR DISPERZ đã lỗi thời hoặc không còn cần thiết.
- Giữ AFINITOR hoặc AFINITOR DISPERZ và tất cả các loại thuốc xa tầm tay trẻ em.

Thông tin chung về cách sử dụng AFINITOR và AFINITOR DISPERZ an toàn và hiệu quả.

Thuốc đôi khi được kê đơn cho những mục đích khác với những mục đích được liệt kê trong tờ Thông tin Bệnh nhân. Không sử dụng AFINITOR hoặc AFINITOR DISPERZ cho tình trạng không được chỉ định. Đừng đưa AFINITOR hoặc AFINITOR DISPERZ cho người khác, ngay cả khi họ gặp phải vấn đề tương tự như bạn. Nó có thể gây hại cho họ. Tờ rơi này tóm tắt những thông tin quan trọng nhất về AFINITOR và AFINITOR DISPERZ. Nếu bạn muốn biết thêm thông tin, hãy nói chuyện với nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe của bạn. Bạn có thể hỏi nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe hoặc dược sĩ của mình để biết thông tin được viết cho các chuyên gia chăm sóc sức khỏe.

Các thành phần trong AFINITOR là gì?

Thành phần hoạt chất: everolimus.

Thành phần không hoạt động: lactose khan, hydroxytoluene butylat hóa, crospovidone, hypromellose, monohydrat lactose và magie stearat.

Các thành phần trong AFINITOR DISPERZ là gì?

Thành phần hoạt chất: everolimus.

Thành phần không hoạt động: hydroxytoluene butylat, silicon dioxide dạng keo, crospovidone, hypromellose, monohydrat lactose, magie stearat, mannitol và cellulose vi tinh thể.

Phân phối bởi:

Tập đoàn dược phẩm Novartis
Đông Hanover, New Jersey 07936

Các thương hiệu dược liệt kê là nhãn hiệu hoặc nhãn hiệu đăng ký của chủ sở hữu tư nhân và không phải là nhãn hiệu hoặc nhãn hiệu đăng ký của Novartis.

© Novartis

Để biết thêm thông tin, hãy gọi 1-888-423-4648 hoặc truy cập www.AFINITOR.com.

Thông tin bệnh nhân này đã được Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ phê duyệt.

Sửa đổi: tháng 2 năm 2022

T2022-08