

เอกสารกำกับยามีการปรับปรุงให้ทันสมัยอยู่เสมอ กรุณาอ่านเอกสารกำกับยาทุกครั้งก่อนใช้ยา



Afinitor®

แอฟฟินิเตอร์

สารยับยั้งเอนไซม์โปรตีนไคเนส

รูปแบบเภสัชภัณฑ์และส่วนประกอบ

รูปแบบเภสัชภัณฑ์

ยานิคเม็ด

ขามีคสีขาวถึงเหลืองอ่อน รูปรี ปลายมน ไม่มีรอยแบ่งครึ่ง

- ชนิดเม็ด 5 มก. : ด้านหนึ่งมีตัวอักษร “NVR” อีกด้านหนึ่งมีตัวเลข “5”
- ชนิดเม็ด 10 มก. : ด้านหนึ่งมีตัวอักษร “NVR” อีกด้านหนึ่งมีตัวอักษร “UHE”

ตัวยาสำคัญ

ชนิดเม็ด 5 มก.

ใน 1 เม็ดมีตัวยาสำคัญ everolimus 5 มก.

ชนิดเม็ด 10 มก.

ใน 1 เม็ดมีตัวยาสำคัญ everolimus 10 มก.

ความแรงและรูปแบบเภสัชภัณฑ์อาจแตกต่างกันในแต่ละประเทศ

ส่วนประกอบอื่นๆ

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

ข้อมูลอาจแตกต่างกันในบางประเทศ

ข้อบ่งใช้

แอฟฟินิทอร์ มีข้อบ่งใช้ในการรักษา

- โรคมะเร็งเต้านมระยะลุกลามในสตรีวัยหลังหมดประจำเดือนที่มีผล hormone receptor เป็นบวก และ HER-2 เป็นลบ โดยให้ร่วมกับยา exemestane หลังจากโรคคือต่อการรักษาด้วย letrozole หรือ anastrozole
- โรคมะเร็งชนิด neuroendocrine tumors ระยะลุกลาม ที่มีต้นกำเนิดมาจากทางเดินอาหาร ปอด หรือตับอ่อน
- โรคมะเร็งไตระยะลุกลาม (advanced renal cell carcinoma) ในผู้ป่วยที่โรคคือต่อยา Sunitinib หรือยา Sorafenib แล้ว หรือหลังจากได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่ม VEGF-targeted therapy

ขนาดยาและวิธีการให้ยา

อาจใช้ยาแอฟฟินิทอร์ชนิดเม็ดในข้อบ่งใช้ที่ได้รับการอนุมัติ

ขนาดยา

การรักษาด้วยยาแอฟฟินิทอร์ ควรเริ่ม โดยแพทย์ที่มีประสบการณ์ในการรักษาด้วยการใช้ยาด้านมะเร็ง

การรักษาด้วยยาแอฟฟินิทอร์ ควรให้อย่างต่อเนื่องตราบเท่าที่ยังได้ผลทางคลินิก หรือจนกว่าจะทนต่อยาไม่ได้

ขนาดยาในกลุ่มประชากรทั่วไป

ขนาดยาในผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมระยะลุกลามที่มีผล hormone receptor เป็นบวก ในผู้ป่วยโรคมะเร็งชนิด neuroendocrine tumors ระยะลุกลาม ที่มีต้นกำเนิดมาจากทางเดินอาหาร ปอด หรือตับอ่อน และโรคมะเร็งไตระยะลุกลาม (advanced renal cell carcinoma)

ขนาดของยาแอฟฟินิทอร์ชนิดเม็ดที่แนะนำให้ใช้คือ 10 มก. วันละครั้ง (ดูหัวข้อ วิธีการให้ยา)

การปรับขนาดยา

ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์

ในกรณีที่เกิดปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์อย่างรุนแรง หรือไม่ทนต่อปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ อาจปรับขนาดยารักษาชั่วคราว (โดยการลดหรือไม่ลดขนาดยา) หรือหยุดการรักษาด้วยแอฟฟินิทอร์ หากจำเป็นต้องลดขนาดยา แนะนำให้ใช้แอฟฟินิทอร์ในขนาดที่ลดลงประมาณ 50% เทียบกับขนาดยาที่ใช้เป็นประจำทุกวันที่เคยได้รับมาก่อน (ดูหัวข้อ คำเตือนและข้อควรระวัง) สำหรับการลดขนาดยาลงต่ำกว่าความแรงที่ต่ำที่สุดที่มีของยาชนิดเม็ด ควรพิจารณาให้ยารวันเว้นวัน

ตารางที่ 1 สรุปคำแนะนำต่างๆ สำหรับการหยุดยาชั่วคราว การลดขนาดยา หรือการหยุดยาแอฟฟิไนทอร์เพื่อการจัดการกับอาการไม่พึงประสงค์ และรวมถึงคำแนะนำสำหรับการบริหารจัดการทั่วไป การตัดสินใจในทางคลินิกของแพทย์ที่ทำการรักษา ควรให้แนวทางของแผนการบริหารจัดการสำหรับผู้ป่วยบนพื้นฐานของการประเมินประโยชน์/ความเสี่ยงของผู้ป่วยแต่ละรายไป

ตารางที่ 1 การปรับขนาดยาแอฟฟิไนทอร์และคำแนะนำในการบริหารจัดการอาการไม่พึงประสงค์

อาการไม่พึงประสงค์	ความรุนแรง ^a	การปรับขนาดยาของยาแอฟฟิไนทอร์ ^b และคำแนะนำในการบริหารจัดการ
โรคปอดอักเสบที่ไม่มีการติดเชื้อ	ระดับ 1	ไม่ต้องปรับขนาดยา เริ่มการเฝ้าระวังที่เหมาะสม
	ไม่แสดงอาการ พบความผิดปกติจากการตรวจทางคลินิกหรือจากการวินิจฉัยเท่านั้น ไม่ต้องเปลี่ยนแปลงการให้ยา	
	ระดับ 2	พิจารณาหยุดการรักษา วินิจฉัยแยกโรคติดเชื้อ และพิจารณาการรักษาด้วยยา corticosteroids จนกว่าอาการแสดงจะดีขึ้นจนถึงระดับ ≤1 ให้ยาซ้ำในขนาดยาที่ลดลง หยุดการรักษาถ้าอาการไม่ดีขึ้นภายใน 4 สัปดาห์
	มีการแสดงอาการ ต้องเปลี่ยนแปลงวิธีการรักษา รบกวนการทำกิจกรรมในชีวิตประจำวัน (ADL) ^c	หยุดยาจนกว่าอาการจะดีขึ้นจนถึงระดับ ≤1 วินิจฉัยแยกโรคติดเชื้อ และพิจารณาการรักษาด้วยยา corticosteroids พิจารณาให้ยาซ้ำในขนาดยาที่ลดลง ถ้าเกิดความเป็นพิษขึ้นที่ระดับ 3 พิจารณาหยุดการรักษา
ระดับ 3	หยุดยาจนกว่าอาการจะดีขึ้นจนถึงระดับ ≤1 วินิจฉัยแยกโรคติดเชื้อ และพิจารณาการรักษาด้วยยา corticosteroids	
มีการแสดงอาการที่รุนแรง รบกวนการทำกิจกรรมในชีวิตประจำวัน (ADL) ^c มีข้อบ่งชี้ออกซิเจน	พิจารณาให้ยาซ้ำในขนาดยาที่ลดลง ถ้าเกิดความเป็นพิษขึ้นที่ระดับ 3 พิจารณาหยุดการรักษา	
ระดับ 4	หยุดยา วินิจฉัยแยกโรคติดเชื้อ และพิจารณาการรักษาด้วยยา corticosteroids	
เป็นอันตรายถึงชีวิต ต่อระบบทางเดินหายใจ ต้องได้รับการรักษาอย่างเร่งด่วน (เช่น การเจาะคอ หรือการใส่ท่อช่วยหายใจ)		
ปากอักเสบ	ระดับ 1	ไม่ต้องปรับขนาดยา ใช้น้ำยาบ้วนปากที่ไม่มีแอลกอฮอล์หรือน้ำเกลือ (0.9%) บ้วนปากวันละหลายๆ ครั้ง
	ระดับ 2	หยุดยาชั่วคราวจนกว่าอาการจะดีขึ้นจนถึงระดับ ≤1 ให้ยาซ้ำในขนาดเท่าเดิม ถ้าปากอักเสบเกิดขึ้นอีกที่ระดับ 2 ให้หยุดยาชั่วคราวจนกว่าจะอาการดีขึ้นจนถึงระดับ ≤1 แล้วจึงให้ยาซ้ำในขนาดยาที่ลดลง

อาการไม่พึงประสงค์	ความรุนแรง ^a	การปรับขนาดยาของยาแอฟฟิไนทอร์ ^b และคำแนะนำในการบริหารจัดการ
		ให้ยาแก้ปวดที่ปากชนิด topical (เช่น benzocaine, butyl aminobenzoate, tetracaine hydrochloride, menthol หรือ phenol) ร่วมหรือไม่ร่วมกับยา corticosteroids ชนิด topical (เช่น triamcinolone ชนิดทาที่ปาก) ^d
	ระดับ 3 มีอาการปวดที่รุนแรง และรบกวนการรับประทานอาหาร	หยุดยาชั่วคราวจนกว่าอาการจะดีขึ้นจนถึงระดับ ≤ 1 ให้ยาซ้ำในขนาดที่ลดลง ให้ยาแก้ปวดที่ปากชนิด topical (เช่น benzocaine, butyl aminobenzoate, tetracaine hydrochloride, menthol หรือ phenol) ร่วมหรือไม่ร่วมกับยา corticosteroids ชนิด topical (เช่น triamcinolone ชนิดทาที่ปาก) ^d
	ระดับ 4 เป็นอันตรายถึงชีวิต ต้องได้รับการรักษาอย่างเร่งด่วน	หยุดยาและรักษาด้วยวิธีที่เหมาะสม
ความเป็นพิษอื่นๆ ที่ไม่ใช่ทางโลหิตวิทยา (ไม่รวมเหตุการณ์เกี่ยวกับเมตาบอลิซึม)	ระดับ 1	ถ้าสามารถทนพิษได้ ไม่ต้องปรับขนาดยา เริ่มการรักษาที่เหมาะสมและเฝ้าระวัง
	ระดับ 2	ถ้าสามารถทนพิษได้ ไม่ต้องปรับขนาดยา เริ่มการรักษาที่เหมาะสมและเฝ้าระวัง ถ้าไม่สามารถทนพิษได้ ให้หยุดยาชั่วคราวจนกว่าอาการจะดีขึ้นจนถึงระดับ ≤ 1 แล้วจึงเริ่มให้ยาซ้ำในขนาดเดิม ถ้าเกิดความเป็นพิษขึ้นในระดับ 2 ให้หยุดยาจนกว่าอาการจะดีขึ้นจนถึงระดับ ≤ 1 แล้วจึงเริ่มให้ยาซ้ำในขนาดที่ลดลง
	ระดับ 3	หยุดยาชั่วคราวจนกว่าอาการจะดีขึ้นจนถึงระดับ ≤ 1 เริ่มการรักษาที่เหมาะสมและเฝ้าระวัง พิจารณาเริ่มให้ยาซ้ำในขนาดยาที่ลดลง ถ้าเกิดความเป็นพิษขึ้นที่ระดับ 3 พิจารณาหยุดยา
	ระดับ 4	หยุดยาและรักษาด้วยวิธีที่เหมาะสม
เหตุการณ์เกี่ยวกับเมตาบอลิซึม (เช่น ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง ภาวะผิดปกติของระดับไขมันในเลือด)	ระดับ 1	ไม่ต้องปรับขนาดยา เริ่มการรักษาที่เหมาะสมและเฝ้าระวัง
	ระดับ 2	ไม่ต้องปรับขนาดยา ให้การรักษาที่เหมาะสมและเฝ้าระวัง
	ระดับ 3	หยุดยาชั่วคราว ให้ยาซ้ำในขนาดที่ลดลง ให้การรักษาที่เหมาะสมและเฝ้าระวัง
	ระดับ 4	หยุดยา และรักษาด้วยวิธีที่เหมาะสม

อาการไม่พึงประสงค์	ความรุนแรง ^a	การปรับขนาดยาของยาแอฟฟินิโทร ^b และคำแนะนำในการบริหารจัดการ
ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (จำนวนเกล็ดเลือด ลดลง)	ระดับ 1 $<LLN^c - 75,000/มม.^3$ ($<LLN^c - 75.0 \times 10^9/ลิตร$)	ไม่ต้องปรับขนาดยา
	ระดับ 2 $<75,000 - 50,000/มม.^3$ ($<75.0 - 50.0 \times 10^9/ลิตร$)	หยุดยาชั่วคราวจนกว่าอาการจะดีขึ้นจนถึงระดับ ≤ 1 แล้วจึงให้ยาซ้ำในขนาดเท่าเดิม
	ระดับ 3 $<50,000 - 25,000/มม.^3$ ($<50.0 - 25.0 \times 10^9/ลิตร$) หรือ	หยุดยาชั่วคราวจนกว่าอาการจะดีขึ้นจนถึงระดับ ≤ 1 แล้วจึงให้ยาซ้ำในขนาดที่ลดลง
	ระดับ 4 $<25,000/มม.^3$ ($25.0 \times 10^9/ลิตร$)	
ภาวะเม็ดเลือดขาว ชนิดนิวโทรฟิลต่ำ (จำนวนเม็ดเลือดขาว ชนิดนิวโทรฟิลลดลง)	ระดับ 1 $<LLN^c - 1,500/มม.^3$ ($<LLN^c - 1.5 \times 10^9/ลิตร$) หรือ	ไม่ต้องปรับขนาดยา
	ระดับ 2 $<1,500 - 1,000/มม.^3$ ($<1.5 - 1.0 \times 10^9/ลิตร$)	
	ระดับ 3 $<1,000 - 500/มม.^3$ ($<1.0 - 0.5 \times 10^9/ลิตร$)	หยุดยาชั่วคราวจนกว่าอาการจะดีขึ้นจนถึงระดับ ≤ 2 แล้วจึงให้ยาซ้ำในขนาดเท่าเดิม
	ระดับ 4 $<500/มม.^3$ ($<0.5 \times 10^9/ลิตร$)	หยุดยาชั่วคราวจนกว่าอาการจะดีขึ้นจนถึงระดับ ≤ 2 แล้วจึงให้ยาซ้ำในขนาดที่ลดลง
ภาวะไข้ร่วมกับเม็ด เลือดขาวชนิดนิวโทร ฟิลต่ำ	ระดับ 3 ANC ^f $<1,000/มม.^3$ ร่วมกับมีอุณหภูมิ $>38.3^\circ C$ ($101^\circ F$) หรือมีอุณหภูมิ $\geq 38^\circ C$ ($100.4^\circ F$) ติดต่อกันนานกว่า 1 ชั่วโมง	หยุดยาชั่วคราวจนกว่าอาการจะดีขึ้นจนถึงระดับ ≤ 2 และไม่มีไข้ แล้วจึงให้ยาซ้ำในขนาดลดลง
	ระดับ 4 เป็นอันตรายถึงชีวิต ต้องได้รับการรักษา อย่างเร่งด่วน	หยุดยา

^aค่าอธิบายระดับความรุนแรง : 1 = อาการแสดงแบบอ่อน; 2 = อาการแสดงแบบปานกลาง; 3 = อาการแสดงแบบรุนแรง; 4 = อาการแสดงที่เป็นอันตรายถึงชีวิต

อาการไม่พึงประสงค์	ความรุนแรง ^a	การปรับขนาดยาของยาแอฟฟินิโทร ^b และคำแนะนำในการบริหารจัดการ
การแบ่งระดับความรุนแรงใช้เกณฑ์ของ National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.03		
^b ถ้าต้องลดขนาดยาลง ขนาดยาที่แนะนำคือลดลง 50% เทียบกับขนาดที่เคยได้รับมาก่อน		
^c กิจกรรมในชีวิตประจำวัน (Activity of daily living, ADL)		
^d หลีกเลียงการใช้สารที่ประกอบด้วยแอลกอฮอล์ ไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ ไอโอดีน และอนุพันธ์ของ thyme ในการบริหารจัดการโรคปากอักเสบ เนื่องจากสิ่งเหล่านี้อาจทำให้แผลเปื่อยที่ปากแย่ลง		
^e Lower limit of normal (LLN)		
^f Absolute Neutrophil Count (ANC)		

ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 / Pgp ปานกลาง

ใช้ยาแอฟฟินิโทรด้วยความระมัดระวังเมื่อให้ร่วมกับยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 / Pgp ปานกลาง หากจำเป็นต้องให้ยาร่วมกัน ให้ลดขนาดของยาแอฟฟินิโทรลงประมาณ 50% อาจต้องปรับขนาดยาลดลงอีกเพื่อบรรเทาอาการไม่พึงประสงค์ สำหรับการลดขนาดยาดำกว่าขนาดความแรงต่ำสุดของยาแอฟฟินิโทรที่มี ควรพิจารณาให้ยาร่วมกัน (ดูหัวข้อ คำเตือนและข้อควรระวัง และ ปฏิกริยาระหว่างยา)

ถ้าหยุดยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4/Pgp ปานกลาง ให้พิจารณาช่วง washout อย่างน้อย 2 ถึง 3 วัน (ค่าเฉลี่ยสำหรับยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ปานกลางซึ่งใช้บ่อยที่สุด) ก่อนที่จะเพิ่มขนาดยาแอฟฟินิโทร ขนาดของยาแอฟฟินิโทรควรกลับมาเท่ากับขนาดยาที่เคยใช้ก่อนเริ่มยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 / Pgp ปานกลาง (ดูหัวข้อ คำเตือนและข้อควรระวัง และ ปฏิกริยาระหว่างยา)

ยาที่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP3A4 อย่างแรง

หลีกเลียงการใช้ยาแอฟฟินิโทรร่วมกับยาที่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP3A4 อย่างแรง หากจำเป็นต้องให้ยาร่วมกันควรพิจารณาเพิ่มขนาดของยาแอฟฟินิโทรต่อวันเป็น 2 เท่า (ขึ้นอยู่กับข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์) โดยเพิ่มขึ้นครั้งละ 5 มก. หรือน้อยกว่า การเพิ่มขึ้นของขนาดยาแอฟฟินิโทรดังกล่าวคาดว่าจะปรับให้ค่า AUC อยู่ในช่วงที่วัดได้เมื่อไม่ได้ใช้ยาที่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำเอนไซม์แล้ว อย่างไรก็ตาม ไม่มีข้อมูลทางคลินิกถึงการปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่ได้รับยาที่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP3A4 อย่างแรง เมื่อมีการหยุดยาที่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP3A4 อย่างแรง ควรพิจารณาช่วง washout อย่างน้อย 3 ถึง 5 วัน (ช่วงเวลาที่สมเหตุผลสำหรับการหยุดเหนี่ยวนำเอนไซม์อย่างมีนัยสำคัญ) ก่อนปรับขนาดยาแอฟฟินิโทรกลับสู่ขนาดยาเดิมที่เคยได้รับก่อนที่จะได้รับยาที่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP3A4 อย่างแรง (ดูหัวข้อ คำเตือนและข้อควรระวัง และ ปฏิกริยาระหว่างยา)

ประชากรกลุ่มพิเศษ

ผู้ป่วยเด็ก (อายุต่ำกว่า 18 ปี)

ไม่แนะนำให้ใช้ยาแอฟฟินิทอร์ในผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคมะเร็ง และไม่ใช้กับผู้ที่อายุต่ำกว่า 18 ปี เนื่องจากขาดข้อมูลด้านความปลอดภัยและประสิทธิผล

ผู้ป่วยสูงอายุ (อายุ 65 ปี ขึ้นไป)

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยสูงอายุ (ดูหัวข้อ เกสัชวิทยาคลินิก)

ไตทำงานบกพร่อง

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่อง (ดูหัวข้อ เกสัชวิทยาคลินิก)

ตับทำงานบกพร่อง

- ตับทำงานบกพร่องน้อย (Child-Pugh A) ขนาดยาที่แนะนำคือ 7.5 มก./วัน
- ตับทำงานบกพร่องปานกลาง (Child-Pugh B) ขนาดยาที่แนะนำคือ 5 มก./วัน ขนาดยาอาจลดลงเป็น 2.5 มก. ถ้าไม่สามารถทนต่อยาได้
- ตับทำงานบกพร่องอย่างรุนแรง (Child-Pugh C) ไม่แนะนำให้ใช้ แต่หากประโยชน์ที่ได้รับมากกว่าความเสี่ยง ขนาดยาที่ใช้ต้องไม่เกิน 2.5 มก./วัน

ควรปรับขนาดยาในระหว่างการรักษา หากผู้ป่วยมีสภาวะของการทำงานของตับ (Child-Pugh) เปลี่ยนแปลง

วิธีการให้ยา

รับประทานยาแอฟฟินิทอร์วันละ 1 ครั้ง เป็นเวลาเดียวกันทุกวันอย่างสม่ำเสมอ พร้อมหรือไม่พร้อมอาหารก็ได้ (ดูหัวข้อ เกสัชวิทยาคลินิก)

ควรกลืนยาทั้งเม็ดพร้อมน้ำ 1 แก้ว ไม่ควรเคี้ยวหรือบดเม็ดยา

กรณีลืมรับประทานยา

หากลืมรับประทานยาแอฟฟินิทอร์ภายในเวลาไม่เกิน 6 ชั่วโมง สามารถรับประทานยาได้ตามปกติ แต่ถ้าลืมรับประทานเป็นเวลามากกว่า 6 ชั่วโมง ให้ข้ามยามื้อนั้นไป แล้วรับประทานยาอีกครั้งในวันถัดไปในเวลาเดิมตามปกติ และไม่ควรเพิ่มขนาดยาเป็นสองเท่าเพื่อชดเชยยาที่ลืมรับประทาน

ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ยาแอฟฟินิทอร์ในผู้ที่แพ้ตัวยาสำคัญ หรือผู้ที่แพ้ยาในกลุ่มอนุพันธ์ของ rapamycin หรือส่วนประกอบอื่นๆ ของตำรับยานี้ (ดูหัวข้อ คำเตือนและข้อควรระวัง)

คำเตือนและข้อควรระวัง

โรคปอดอักเสบที่ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อ (Non-infectious pneumonitis)

โรคปอดอักเสบที่ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อ เป็นผลจากการได้รับยาในกลุ่มอนุพันธ์ของ rapamycin ในผู้ป่วยที่ได้รับยาแอฟฟินิเตอร์ พบรายงานของโรคปอดอักเสบที่ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อ รวมถึงโรคปอดผิดปกติเนื่องจากเนื้อเยื่อในปอดอักเสบหรือเป็นแผล (interstitial lung disease) (คู่มือข้อ อาการไม่พึงประสงค์) บางรายมีอาการรุนแรง และถึงแก่ชีวิต

การวินิจฉัยถึงโรคปอดอักเสบที่ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อ ให้พิจารณาจากอาการและอาการแสดงของทางเดินหายใจชนิดไม่จำเพาะ (non-specific respiratory) ที่ปรากฏในผู้ป่วย เช่น ภาวะที่มีปริมาณ oxygen ต่ำ (hypoxia) น้ำในช่องปอด ไอหรือหายใจขัด เพื่อให้การวินิจฉัยเป็นไปอย่างถูกต้องจึงควรคัดแยกผู้ที่ติดเชื้อหรือผู้ที่ได้รับยาต้านมะเร็ง (neoplastic) หรือจากสาเหตุอื่นที่ไม่ใช่ยาโดยวิธีที่เหมาะสม การติดเชื้อฉวยโอกาส เช่น โรคปอดบวมจากเชื้อ pneumocystis jirovecii (pneumocystis jirovecii pneumonia, PJP) ควรได้รับการวินิจฉัยแยกโรคจากโรคปอดอักเสบที่ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อ

ควรแนะนำผู้ป่วยให้รับรายงานทันทีเมื่อพบอาการของทางเดินหายใจที่เกิดขึ้นใหม่หรือเมื่ออาการของทางเดินหายใจที่เป็นอยู่แย่ลง

ผู้ป่วยที่พบว่าผลทางรังสีวิทยามีการเปลี่ยนแปลงซึ่งอาจเป็นผลจากโรคปอดอักเสบที่ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อโดยที่มีอาการเพียงเล็กน้อยหรือไม่มีอาการใดๆ เลย อาจให้การรักษาด้วยยาแอฟฟินิเตอร์ต่อโดยไม่ต้องปรับขนาดยา (คู่มือข้อ ขนาดยาและวิธีการให้ยา ตารางที่ 1)

ถ้าอาการอยู่ในระดับปานกลาง (ระดับ 2) ควรพิจารณาหยุดยาจนกว่าอาการจะทุเลาลง อาจให้ corticosteroids เพื่อช่วยบรรเทาอาการ อาจเริ่มให้การรักษาด้วยยาแอฟฟินิเตอร์อีกครั้งในขนาดยาต่อวันที่ลดลงประมาณ 50% ของขนาดยาที่เคยได้รับ

ในรายที่มีอาการของโรคปอดอักเสบที่ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อที่ความรุนแรงระดับ 3 ควรหยุดยาแอฟฟินิเตอร์จนกว่าอาการจะดีขึ้นจนถึงระดับ ≤ 1 อาจให้ยาแอฟฟินิเตอร์ซ้ำในขนาดยาต่อวันที่ลดลงประมาณ 50% เทียบกับขนาดยาที่เคยได้รับ ขึ้นกับสถานการณ์ทางคลินิกของผู้ป่วยแต่ละราย ถ้าความเป็นพิษเกิดขึ้นในระดับ 3 พิจารณาหยุดยาแอฟฟินิเตอร์ สำหรับในกรณีของโรคปอดอักเสบที่ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อที่ความรุนแรงระดับ 4 ควรหยุดการรักษาด้วยแอฟฟินิเตอร์ อาจใช้ corticosteroids ในการรักษาจนอาการทางคลินิกดีขึ้น

สำหรับผู้ป่วยที่ต้องการให้ยา corticosteroids สำหรับการรักษาปอดอักเสบที่ไม่ได้มาจากการติดเชื้อ อาจพิจารณาการป้องกันสำหรับโรคปอดอักเสบจากการติดเชื้อ pneumocystis jirovecii (pneumocystis jirovecii pneumonia (PJP))

มีรายงานการเกิดปอดอักเสบในขนาดยาที่ลดลง (คู่มือข้อ ขนาดยาและวิธีการให้ยา ตารางที่ 1)

โรคติดเชื้อ

แอฟฟินิเตอร์มีคุณสมบัติในการกดภูมิคุ้มกันและอาจนำไปสู่ภาวะติดเชื้อแบคทีเรีย รา ไวรัส หรือโปรโตซัว รวมทั้งการติดเชื้อฉวยโอกาส (คูหัวข้อ อาการไม่พึงประสงค์) ในผู้ป่วยที่ได้รับยาแอฟฟินิเตอร์ พบการติดเชื้อเฉพาะที่และการติดเชื้อในระบบร่างกาย ได้แก่ โรคปอดอักเสบ การติดเชื้อแบคทีเรีย การติดเชื้อราที่แพร่กระจายไปยังอวัยวะต่างๆ ของร่างกาย (invasive fungal infections) เช่น aspergillosis candidiasis หรือโรคปอดบวมจากเชื้อ pneumocystis jirovecii และการติดเชื้อไวรัส รวมทั้งการกระตุ้นไวรัสตับอักเสบบีให้กลับเป็นซ้ำ บางรายมีการติดเชื้อรุนแรง (เช่น นำไปสู่การติดเชื้อในกระแสเลือด รวมถึงภาวะช็อคจากการติดเชื้อ ภาวะระบบทางเดินหายใจล้มเหลวหรือการทำงานของตับล้มเหลว) และบางครั้งทำให้ถึงแก่ชีวิตในผู้ป่วยเด็กและผู้ใหญ่ (คูหัวข้อ ปฏิกริยาไม่พึงประสงค์)

แพทย์และผู้ป่วยควรตระหนักถึงความเสี่ยงของการติดเชื้อที่สูงขึ้นจากการใช้ยาแอฟฟินิเตอร์ ควรรักษาอาการติดเชื้อที่เป็นอยู่แล้วก่อนเริ่มการรักษาด้วยยาแอฟฟินิเตอร์ ในระหว่างใช้ยาแอฟฟินิเตอร์ควรเฝ้าระวังถึงอาการและอาการแสดงของการติดเชื้อ หากวินิจฉัยว่ามีการติดเชื้อเกิดขึ้นให้เริ่มการรักษาที่เหมาะสมทันทีและพิจารณาหยุดยาแอฟฟินิเตอร์ชั่วคราวหรือเลิกใช้ยา

หากผลการวินิจฉัยพบว่ามีการติดเชื้อราที่แพร่กระจายไปยังอวัยวะต่างๆ ของร่างกายให้หยุดยาแอฟฟินิเตอร์และรับการรักษาด้วยยาด้านเชื้อราที่เหมาะสม

มีการรายงานการเสียชีวิตจากโรคปอดบวมจากเชื้อ pneumocystis jirovecii ซึ่งอาจมีความสัมพันธ์กับการใช้ยา everolimus ทั้งนี้โรคปอดบวมจากเชื้อ pneumocystis jirovecii อาจสัมพันธ์กับการใช้ยาร่วมกับ corticosteroids หรือสารกดภูมิคุ้มกัน ดังนั้นควรพิจารณาการป้องกันสำหรับโรคปอดบวมจากเชื้อ pneumocystis jirovecii เมื่อต้องใช้ยาร่วมกับยา corticosteroids หรือสารกดภูมิคุ้มกัน

ปฏิกิริยาภูมิไวเกิน (Hypersensitivity reactions)

พบปฏิกิริยาภูมิไวเกิน เช่น แพ้ยารุนแรง anaphylaxis หายใจลำบาก หน้าแดงคอแดง (flushing) เจ็บหน้าอก และภาวะ angioedema (ได้แก่ อาการบวมของทางเดินหายใจหรือลิ้น ร่วมหรือไม่ร่วมกับความผิดปกติของระบบหัวใจ) ในผู้ที่ได้รับยา everolimus (คูหัวข้อ ข้อห้ามใช้)

การบวม (แองจิโออีดีมา) เมื่อใช้ยาร่วมกับสารยับยั้ง angiotensin-converting enzyme (ACE)

ผู้ป่วยที่ได้รับยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ ACE ในการรักษาอาจเพิ่มความเสี่ยงเกิดการบวม (แองจิโออีดีมา เช่น การบวมของทางเดินหายใจหรือลิ้น โดยมีหรือไม่มีทางเดินหายใจบวมพร้อมด้วย)

ปากอักเสบ

ปากอักเสบ รวมถึงแผลในช่องปาก และเชื้อราช่องปากอักเสบ เป็นการรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุดในผู้ป่วยที่ได้รับยาแอฟฟินิเตอร์ (คูหัวข้อ อาการไม่พึงประสงค์) อาการปากอักเสบมักพบหลังจาก

หลังได้รับยาไปแล้ว 8 สัปดาห์ หากมีอาการแนะนำให้การรักษาเฉพาะที่ในกรณีดังกล่าว อย่างไรก็ตาม ควรหลีกเลี่ยงผลิตภัณฑ์ที่มีส่วนผสมของแอลกอฮอล์ ไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ ไอโอดีน หรือ thyme เนื่องจากสารดังกล่าวอาจทำให้อาการแย่ลง (ดูหัวข้อ ขนาดยาและวิธีการให้ยา ตารางที่ 1) ไม่ควรใช้ยาต้านเชื้อรา ยกเว้นในรายที่ผลการวินิจฉัยพบว่ามีอาการติดเชื้อรา (ดูหัวข้อ ปฏิกริยาระหว่างยา)

ในการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยหญิงวัยหมดประจำเดือนที่เป็นมะเร็งเต้านม 92 ราย โดยการใช้ยาบ้วนปากสแตยรอยด์ที่ไม่มีส่วนผสมของแอลกอฮอล์ในระหว่างที่ได้รับการรักษาด้วยยาแอฟฟินิเตอร์ร่วมกับ exemestane ในช่วง 8 สัปดาห์แรก พบว่าอุบัติการณ์การเกิดและความรุนแรงของอาการปากอักเสบนั้นลดลงอย่างมีความหมายทางคลินิก (ดูหัวข้อ อาการไม่พึงประสงค์)

ภาวะไตวาย

พบรายงานภาวะไตวายในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาแอฟฟินิเตอร์ (รวมทั้งภาวะไตวายเฉียบพลัน) และบางรายถึงแก่ชีวิต ควรเฝ้าระวังการทำงานของไตของผู้ป่วยโดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อผู้ป่วยมีปัจจัยเสี่ยง ซึ่งอาจทำให้การทำงานของไตแย่ลง (ดูหัวข้อ ผลทางห้องปฏิบัติการและการเฝ้าระวัง และ อาการไม่พึงประสงค์)

ผลทางห้องปฏิบัติการและการเฝ้าระวัง

การทำงานของไต

พบรายงานของระดับครีอะตินินในซีรัมสูงขึ้นซึ่งส่วนใหญ่สูงขึ้นเพียงเล็กน้อย และพบโปรตีนในปัสสาวะในผู้ป่วยที่ได้รับยาแอฟฟินิเตอร์ (ดูหัวข้อ อาการไม่พึงประสงค์) แนะนำให้เฝ้าระวังการทำงานของไต รวมถึงการวัดระดับ blood urea nitrogen (BUN) ระดับโปรตีนในปัสสาวะ หรือระดับครีอะตินินในซีรัม ก่อนเริ่มการรักษาด้วยยาแอฟฟินิเตอร์และตรวจวัดเป็นระยะๆ หลังได้รับยา

ระดับน้ำตาลในเลือด

พบรายงานของระดับน้ำตาลในเลือดสูงในผู้ป่วยที่ได้รับยาแอฟฟินิเตอร์ (ดูหัวข้อ อาการไม่พึงประสงค์) ดังนั้นจึงแนะนำให้ตรวจวัดระดับน้ำตาลในซีรัมในภาวะ fasting ก่อนเริ่มการรักษาด้วยยาแอฟฟินิเตอร์และตรวจวัดเป็นระยะๆ หลังได้รับยา แนะนำให้มีการเฝ้าระวังบ่อยขึ้นเมื่อให้ยาแอฟฟินิเตอร์ร่วมกับยาอื่นๆ ที่เหนี่ยวนำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูง ก่อนเริ่มให้ยาแอฟฟินิเตอร์ควรควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้อยู่ในภาวะเหมาะสมก่อน

ระดับไขมันในเลือด

มีรายงานการเกิดภาวะผิดปกติของระดับไขมันในเลือด (รวมถึงภาวะโคเลสเตอรอลในเลือดสูงและภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง) ในผู้ป่วยที่ได้รับยาแอฟฟินิเตอร์ แนะนำให้มีการเฝ้าระวังระดับโคเลสเตอรอลและไตรกลีเซอไรด์ในเลือดก่อนเริ่มการรักษาด้วยยาแอฟฟินิเตอร์และเป็นระยะๆ หลังจากได้รับยา รวมทั้งให้การรักษาที่เหมาะสม

ค่าพารามิเตอร์ทางโลหิตวิทยา

พบรายงานของระดับฮีโมโกลบิน ลิมโฟไซต์ เกล็ดเลือด และนิวโทรฟิลลดลง ในผู้ป่วยที่ได้รับยาแอฟฟินิเตอร์ (คูหัวข้อ อาการไม่พึงประสงค์) แนะนำให้ตรวจนับเม็ดเลือดอย่างสมบูรณ์ (complete blood count) ก่อนเริ่มการรักษาด้วยยาแอฟฟินิเตอร์และตรวจวัดเป็นระยะๆ หลังได้รับยา

อันตรกิริยา

ควรหลีกเลี่ยงการให้ยาแอฟฟินิเตอร์ร่วมกับยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 / P-glycoprotein (PgP) อย่างแรง (คูหัวข้อ ปฏิกริยาระหว่างยา)

ใช้ยาแอฟฟินิเตอร์ด้วยความระมัดระวังเมื่อใช้ร่วมกับยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 / PgP ปานกลาง หากจำเป็นต้องให้ยาร่วมกันควรติดตามอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นกับผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด และลดขนาดยาแอฟฟินิเตอร์ลงถ้าจำเป็น (คูหัวข้อ ขนาดยาและวิธีการให้ยา และ ปฏิกริยาระหว่างยา)

ควรหลีกเลี่ยงการให้ยาแอฟฟินิเตอร์ร่วมกับยาที่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP3A4 / PgP อย่างแรง (คูหัวข้อ ปฏิกริยาระหว่างยา) ถ้าจำเป็นต้องให้ยาร่วมกันควรติดตามอาการทางคลินิกอย่างใกล้ชิด อาจพิจารณาเพิ่มขนาดของยาแอฟฟินิเตอร์เมื่อใช้ร่วมกับยาที่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP3A4 / PgP อย่างแรงในกรณีที่ไม่สามารถเปลี่ยนเป็นยาคืออื่น (คูหัวข้อ ขนาดยาและวิธีการให้ยา และ ปฏิกริยาระหว่างยา)

ควรระวังเมื่อให้ยาแอฟฟินิเตอร์ร่วมกับยาที่เป็น substrate ของเอนไซม์ CYP3A4 ชนิดรับประทาน ที่มีดัชนีการรักษาแคบ เนื่องจากมีโอกาสเกิดปฏิกริยาระหว่างยา หากจำเป็นต้องให้ร่วมกัน ผู้ป่วยควรได้รับการเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์ที่อธิบายอยู่ในข้อมูลของผลิตภัณฑ์ของยาที่เป็น substrate ของเอนไซม์ CYP3A4 ชนิดรับประทานนั้น (คูหัวข้อ ปฏิกริยาระหว่างยา)

การทำงานของตับบกพร่อง

ปริมาณยาของ everolimus เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่ตับทำงานบกพร่องน้อย (Child-Pugh A) บกพร่องปานกลาง (Child-Pugh B) และบกพร่องอย่างรุนแรง (Child-Pugh C) (คูหัวข้อ เกสัชวิทยาคลินิก)

ไม่แนะนำให้ใช้ยาแอฟฟินิเตอร์ ในผู้ป่วยที่มีอายุ ≥ 18 ปี ที่ตับทำงานบกพร่องอย่างรุนแรง (Child-Pugh C) นอกจากประโยชน์ที่จะได้รับมากกว่าความเสี่ยง (คูหัวข้อ ขนาดยาและวิธีการให้ยา และ เกสัชวิทยาคลินิก)

การให้วัคซีน

ควรหลีกเลี่ยงการให้วัคซีนชนิดที่มีชีวิต และไม่สัมผัสกับผู้ที่ได้รับวัคซีนชนิดที่มีชีวิตในระหว่างรับการรักษาด้วยยาแอฟฟินิเตอร์ (คูหัวข้อ ปฏิกริยาระหว่างยา)

ภาวะแทรกซ้อนต่อการสมานแผล

กระบวนการสมานแผลที่ผิดปกติเป็นผลมาจากสารกลุ่มอนุพันธ์ของ rapamycin ซึ่งรวมถึง everolimus ดังนั้นควรระวังเมื่อมีการใช้ยาแอฟฟินทอร์ในช่วงที่มีการผ่าตัด

ภาวะแทรกซ้อนจากการฉายรังสี

พบรายงานการเกิดปฏิกิริยาอย่างรุนแรงหลังจากการฉายรังสี (รวมถึง เยื่อบุหลอดอาหาร อักเสบหรือบวมหลังการฉายรังสี ปอดอักเสบหลังการฉายรังสี ผิวหนังได้รับความเสียหายหลังจากการฉายรังสี) ในผู้ป่วยที่ได้รับ everolimus ในระหว่างการรักษาด้วยการฉายรังสีหรือเพิ่งได้รับการฉายรังสี ควรระวังเมื่อผู้ป่วยได้รับ everolimus ในเวลาที่ใกล้เคียงกับการรักษาด้วยการฉายรังสี

นอกจากนี้ ยังมีรายงานการเกิดอาการอักเสบอย่างเฉียบพลันในบริเวณที่ได้รับการฉายรังสีในผู้ป่วยที่ได้รับยา everolimus ที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีมาก่อน

อาการไม่พึงประสงค์

มะเร็งวิทยา - ข้อมูลด้านความปลอดภัยโดยสรุป

ข้อมูลเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์ (ที่ผู้วิจัยคาดว่าเกี่ยวข้องกับการรักษา) เป็นข้อมูลที่ได้จากข้อมูลด้านความปลอดภัยในผู้ป่วยที่ได้รับยาแอฟฟินทอร์ที่นำมารวมกัน (จำนวน 2672 ราย) ในการศึกษาทางคลินิก รวมถึง การศึกษาวิจัยระยะที่ 3 แบบสุ่ม ปกปิดผลาก เปรียบเทียบกับยาหลอกหรือยาที่มีฤทธิ์ และการศึกษาระยะที่ 2 ตามข้อบ่งใช้ที่ได้รับอนุมัติในมะเร็งวิทยา

อาการไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่ (พบอุบัติการณ์ $\geq 1/10$ และผู้วิจัยสงสัยว่าเกี่ยวข้องกับการรักษา) จากข้อมูลด้านความปลอดภัย (เรียงลำดับจากมากไปน้อย) ได้แก่ ปากอักเสบ ผื่น เมื่อยล้า ท้องเสีย ทิดเชื้อ คลื่นไส้ ความอยากอาหารลดลง โลหิตจาง การรับรสเปลี่ยนแปลงไป ปอดอักเสบ บวมตามแขนขา ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง อ่อนเพลียอย่างมาก (asthenia) อาการคันอย่างรุนแรง (pruritus) น้ำหนักลด ภาวะโคเลสเตอรอลในเลือดสูง เลือดกำเดาไหล ไอ และปวดศีรษะ

อาการไม่พึงประสงค์ระดับ 3/4 ที่พบบ่อยมาก (อุบัติการณ์ $\geq 1/100$ ถึง $< 1/10$ และที่สงสัยว่าจะเกี่ยวข้องกับการรักษาโดยผู้วิจัย) ได้แก่ เยื่อช่องปากอักเสบหรือแผลในปาก โลหิตจาง ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง เมื่อยล้า การติดเชื้อ ปอดอักเสบ ท้องเสีย อ่อนเพลียอย่างมาก (asthenia) ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง หายใจลำบาก จำนวนลิมโฟไซต์ลดลง มีโปรตีนในปัสสาวะ เลือดออก ภาวะมีฟอสเฟตในเลือดต่ำ ผื่น ความดันโลหิตสูง เอนไซม์ aspartate aminotransferase (AST) เพิ่มขึ้น เอนไซม์ alanine aminotransferase (ALT) เพิ่มขึ้น ปอดบวม และเบาหวาน

ตารางสรุปอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่ได้จากการศึกษาทางคลินิกในมะเร็งวิทยา

ตารางที่ 2 แสดงความถี่ของการเกิดปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่รายงานในการวิเคราะห์ด้านความปลอดภัย

อาการไม่พึงประสงค์ จัดเรียงตามระบบ MedDRA system organ class ในแต่ละกลุ่มอวัยวะ จัดเรียงตามความถี่ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากมากไปน้อย โดยการจัดกลุ่มความถี่ (ตาม CIOMS III) ดังนี้ : พบบ่อยมาก ($\geq 1/10$) พบบ่อย ($\geq 1/100$ ถึง $< 1/10$) พบไม่บ่อย ($\geq 1/1,000$ ถึง $< 1/100$) พบน้อย ($\geq 1/10,000$ ถึง $< 1/1,000$) พบน้อยมาก ($< 1/10,000$)

ตารางที่ 2 อาการไม่พึงประสงค์จากการศึกษาทางมะเร็งวิทยา

ภาวะติดเชื้อและการติดเชื้อ	
พบบ่อยมาก	การติดเชื้อ ^a
ความผิดปกติของระบบเลือดและน้ำเหลือง	
พบบ่อยมาก	โลหิตจาง
พบบ่อย	ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ ภาวะนิวโทรฟิลต่ำ ภาวะลูโคไซต์ต่ำ จำนวนลิมโฟไซต์ลดลง
พบไม่บ่อย	ภาวะพร่องเม็ดเลือดทุกชนิด
พบน้อย	ภาวะ (ไขกระดูก) ไม่สร้างเม็ดเลือดแดง
ภาวะผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน	
พบไม่บ่อย	ภาวะภูมิไวเกิน
ภาวะผิดปกติของเมตาบอลิซึมและโภชนาการ	
พบบ่อยมาก	ความอยากอาหารลดลง ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง ภาวะโคเลสเตอรอลในเลือดสูง
พบบ่อย	ภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง ภาวะฟอสเฟตในเลือดต่ำ โรคเบาหวาน ภาวะไขมันในเลือดสูง ภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ ภาวะขาดน้ำ
ภาวะผิดปกติทางจิต	
พบบ่อย	นอนไม่หลับ
ภาวะผิดปกติของระบบประสาท	
พบบ่อยมาก	การรับรสเปลี่ยนแปลงไป ปวดศีรษะ
พบไม่บ่อย	ภาวะเสียการรู้รส
ภาวะผิดปกติของหัวใจ	
พบไม่บ่อย	ภาวะหัวใจล้มเหลว
ภาวะผิดปกติของหลอดเลือด	
พบบ่อย	เลือดออกหรือภาวะตกเลือด ^b ความดันโลหิตสูง ภาวะบวมน้ำเหลือง
พบไม่บ่อย	ภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำในชั้นลึก

ภาวะผิดปกติของการหายใจ ช่องอก และช่องหัวใจ	
พบบ่อยมาก	ปอดอักเสบ ^c เลือดกำเดาไหล ไอ
พบบ่อย	หายใจลำบาก
พบไม่บ่อย	การไอเป็นเลือด ภาวะสิ่งหลุดอุดหลอดเลือดแดงในปอด
พบน้อย	กลุ่มอาการหายใจลำบาก
ภาวะผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร	
พบบ่อยมาก	ปากอักเสบ ^d ท้องเสีย คลื่นไส้
พบบ่อย	อาเจียน ปากแห้ง ปวดท้อง ปวดในช่องปาก อาหารไม่ย่อย การกลืนลำบาก
ภาวะผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง	
พบบ่อยมาก	ผื่น คัน
พบบ่อย	ผิวหนังแห้ง เล็บผิดปกติ สีว ลักษณะผิวหนังแดง กลุ่มอาการมือ-เท้า ^e
พบน้อย	การบวมใต้ชั้นผิวหนัง
ภาวะผิดปกติของกล้ามเนื้อ ไครงกระดูก และเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน	
พบบ่อย	ปวดข้อ
ภาวะผิดปกติของไตและทางเดินปัสสาวะ	
พบบ่อย	ภาวะปัสสาวะมีโปรตีน ไตวาย
พบไม่บ่อย	การปัสสาวะในเวลากลางวันเพิ่มขึ้น ไตวายเฉียบพลัน
ภาวะผิดปกติของระบบสืบพันธุ์และทรวงอก	
พบบ่อย	ประจำเดือนมาผิดปกติ ^f
พบไม่บ่อย	ภาวะขาดประจำเดือน ^f
ความผิดปกติทั่วไปและสภาพของตำแหน่งที่ได้รับยา	
พบบ่อยมาก	อ่อนเพลีย อาการอ่อนเพลีย บวมที่อวัยวะส่วนปลาย
พบบ่อย	เป็นไข้ การอักเสบของเยื่อ
พบไม่บ่อย	ปวดหน้าอกที่ไม่ใช่หัวใจ การรักษาแผลที่ผิดปกติ
Investigations	
พบบ่อยมาก	น้ำหนักลด
พบบ่อย	เอนไซม์ aspartate aminotransferase เพิ่ม เอนไซม์ alanine aminotransferase เพิ่ม creatinine ในเลือดเพิ่ม
^a รวมอาการทั้งหมดใน ‘ภาวะติดเชื้อและการติดเชื้อ’ ของระบบอวัยวะ รวมถึงที่พบบ่อย: ปอดบวม ติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ; พบไม่บ่อย: หลอดลมอักเสบ ภูสวัศ ติดเชื้อในกระแสเลือด ฝี และกรณีต่างๆ ของการติดเชื้อฉวยโอกาส (เช่น การติดเชื้อ aspergillus การติดเชื้อ candida และการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี) และพบน้อย: กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบจากไวรัส	

^b รวมการเกิดเลือดออกที่แตกต่างกันจากหลายที่ซึ่งไม่ได้แสดงเป็นแต่ละเหตุการณ์

^c รวมถึงที่พบบ่อย: ปอดอักเสบ โรคปอด การแทรกซึมในปอด และพบน้อย: ถุงลมอักเสบ เลือดออกที่ถุงลมปอด และความเป็นพิษที่ปอด

^d รวมถึงที่พบบ่อยมาก: ปากอักเสบ; พบบ่อย: แผลร้อนใน แผลเปื่อยที่ปากและลิ้น; พบไม่บ่อย: ลิ้นอักเสบ ปวดลิ้น

^e รายงานว่าเป็นกลุ่มอาการ palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome

^f ความถี่ขึ้นกับจำนวนของผู้หญิงที่อายุ 10 ถึง 55 ปี ในข้อมูลรวมด้านความปลอดภัย

ความผิดปกติของผลทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้องกับทางคลินิก

ความผิดปกติของผลทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้องกับทางคลินิกใหม่หรือที่แย่ลง ซึ่งมีรายงานในข้อมูลด้านความปลอดภัยที่ได้จากการศึกษาในระยะที่ 3 แบบปกปิดคนลาก ซึ่งนำมารวมกัน มีอุบัติการณ์ $\geq 1/10$ (พบบ่อยมาก) จัดเรียงความถี่ของการเกิดจากมากไปน้อย) ได้แก่:

- โลหิตวิทยา : ซีโมโกลบินลดลง ลิมโฟไซต์ลดลง เม็ดเลือดขาวลดลง เกล็ดเลือดลดลง และนูโทรฟิลลดลง (หรือโดยรวมคือภาวะเม็ดเลือดและเกล็ดเลือดต่ำทุกชนิด)
- เคมีวิทยาคลินิก : กลูโคสเพิ่มขึ้น (ภาวะอดอาหาร) โคลเลสเตอรอลเพิ่มขึ้น ไตรกลีเซอไรด์เพิ่มขึ้น เอนไซม์ aspartate transaminases เพิ่มขึ้น ฟอสเฟตลดลง เอนไซม์ alanine transaminases เพิ่มขึ้น ครีเอตินีนเพิ่มขึ้น โปแตสเซียมลดลง และแอลบูมินลดลง

ความผิดปกติที่พบส่วนใหญ่ ($\geq 1/100$) ไม่รุนแรง (ระดับ 1) หรือปานกลาง (ระดับ 2) ส่วนความผิดปกติทางโลหิตวิทยาและเคมีวิทยาระดับ 3/4 รวมถึง:

- โลหิตวิทยา: ลิมโฟไซต์ลดลง ซีโมโกลบินลดลง (พบบ่อยมาก) นูโทรฟิลลดลง จำนวนเกล็ดเลือดลดลง เม็ดเลือดขาวลดลง (พบบ่อยทั้งหมด)
- เคมีวิทยาคลินิก: กลูโคสเพิ่มขึ้น (ภาวะอดอาหาร) (พบบ่อยมาก) ฟอสเฟตลดลง โปแตสเซียมลดลง เอนไซม์ AST เพิ่มขึ้น เอนไซม์ ALT เพิ่มขึ้น ครีเอตินีนเพิ่มขึ้น โคลเลสเตอรอล (ทั้งหมด) เพิ่มขึ้น ไตรกลีเซอไรด์เพิ่มขึ้น แอลบูมินลดลง (พบบ่อยทั้งหมด)

อาการไม่พึงประสงค์จากการรายงานแบบ spontaneous และจากข้อมูลตีพิมพ์ในวารสารทางวิชาการ (ไม่ทราบความถี่)

รายการอาการไม่พึงประสงค์ดังต่อไปนี้มาจากการรายงานหลังยา Afimitor ออกสู่ตลาด โดยได้จากการรายงานแบบ spontaneous และจากข้อมูลตีพิมพ์ในวารสารทางวิชาการ เนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์เหล่านี้มาจากการรายงานโดยสมัครใจและได้จากประชากรที่ไม่ได้กำหนดจำนวนที่แน่นอน จึงไม่สามารถประมาณความถี่ในการเกิดได้ ทำให้ถูกจัดอยู่ในหมวดหมู่ที่ไม่ทราบความถี่ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ การรายงานอาการไม่พึงประสงค์จะรายงานอ้างอิงตามระบบของร่างกายจาก MedDRA ในแต่ละระบบของร่างกาย โดยรายงานอาการไม่พึงประสงค์จะรายงานตามความรุนแรงจากมากไปน้อย

ตารางที่ 3 อาการไม่พึงประสงค์จากการรายงานแบบ spontaneous และจากข้อมูลตีพิมพ์ในวารสารทางวิชาการ ในการรักษามะเร็งและ tuberous sclerosis complex (TSC) (ไม่ทราบความถี่)

ความเสียหาย ความเป็นพิษ และภาวะแทรกซ้อน

การอักเสบอย่างเฉียบพลัน ในบริเวณที่ได้รับการฉายรังสี

ลักษณะของอาการไม่พึงประสงค์บางรายการ

จากการศึกษาทางคลินิกหลายการศึกษา และจาก spontaneous reports หลังการจำหน่าย พบว่ายา everolimus เกี่ยวข้องกับการกระตุ้นไวรัสตับอักเสบบีให้กลับเป็นซ้ำ (hepatitis B reactivation) รุนแรง รวมถึงรายที่เสียชีวิต การกระตุ้นโรคติดเชื้อให้กลับเป็นซ้ำเป็นเหตุการณ์ที่คาดเดาได้ในระหว่างการให้ยากดภูมิคุ้มกัน (ดูหัวข้อ คำเตือนและข้อควรระวัง)

จากการศึกษาทางคลินิกหลายการศึกษา และจาก spontaneous reports หลังการจำหน่าย พบว่ายา everolimus สัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวาย (รวมถึงการเสียชีวิต) และพบโปรตีนในปัสสาวะ แนะนำให้เฝ้าระวังการทำงานของไต (ดูหัวข้อ คำเตือนและข้อควรระวัง)

จากการศึกษาทางคลินิกหลายการศึกษา และจาก spontaneous reports หลังการจำหน่าย พบว่ายา everolimus เกี่ยวข้องกับภาวะขาดประจำเดือน (รวมถึงภาวะขาดประจำเดือนระดับทุติยภูมิ)

ในการศึกษาทางคลินิกและรายงานภายหลังจากที่ยาออกจำหน่าย พบว่ายา everolimus สัมพันธ์กับโรคปอดบวมจากเชื้อ pneumocystis jirovecii โดยบางรายเสียชีวิตจากภาวะติดเชื้อดังกล่าว (ดูหัวข้อ คำเตือนและข้อควรระวัง)

ในการศึกษาทางคลินิกและรายงานภายหลังจากที่ยาออกจำหน่าย พบเกิดการบวมได้ขึ้นผิวหนังขึ้นทั้งที่ใช้และไม่ใช้ยาร่วมกับยากดภูมิ ACE inhibitors (ดูหัวข้อ คำเตือนและข้อควรระวัง)

ในการศึกษาทางคลินิกภายหลังจากที่ยาออกสู่ตลาด ในผู้ป่วยหญิงวัยหมดประจำเดือนที่เป็นมะเร็งเต้านมระยะลุกลามที่มี hormone receptor เป็นบวก และ HER-2 เป็นลบ โดยทำในผู้ป่วยจำนวน 92 คน ที่ได้รับยาแอฟินิทอร์ (10 มก./วัน) ร่วมกับ exemestane (25 มก./วัน) โดยให้การรักษาแบบเฉพาะที่ด้วยยา dexamethasone 0.5 มก./5 มล. ที่ปราศจากแอลกอฮอล์ในรูปแบบน้ำยาบ้วนปาก นำมากลั้วปากในปริมาณ 10 มล. เป็นเวลา 2 นาที แล้วบ้วนทิ้ง ทำซ้ำ 4 ครั้งต่อวัน ติดต่อกันเป็นเวลา 8 สัปดาห์ เพื่อลดอุบัติการณ์การเกิดและความรุนแรงของอาการปากอักเสบ โดยห้ามผู้ป่วยรับประทานน้ำหรืออาหารภายหลังจากการบ้วนปากด้วยน้ำยา dexamethasone อย่างน้อย 1 ชั่วโมง พบว่าอุบัติการณ์การเกิดปากอักเสบในระดับตั้งแต่ 2 ขึ้นไป ที่เวลา 8 สัปดาห์ มีค่าเท่ากับ 2.4% (n = 2/85 ในผู้ป่วยที่ทำการประเมินได้) ซึ่งลดลงจากที่เคยมีรายงานในการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 ในผู้ป่วยที่เป็นโรคแบบเดียวกัน (BOLERO-2) ซึ่งเท่ากับ 27.4% (n = 132/482) สำหรับอุบัติการณ์การเกิดปากอักเสบในระดับ 1 นั้นเท่ากับ 18.8% (n = 16/85) และไม่มีการรายงานการเกิดปากอักเสบในระดับ 3 และ 4 เลย

โดยในภาพรวมในการศึกษาถึงความปลอดภัยพบว่าในการศึกษานี้มีความสอดคล้องกับข้อมูลของ everolimus ที่ใช้เป็นยาต้านมะเร็ง หรือใช้ในการรักษาผู้ป่วย tuberous sclerosis complex (TSC) ยกเว้นผู้ป่วยที่เป็นเชื้อราในช่องปาก ซึ่งจากการศึกษานี้มีค่าเท่ากับ 2.2% (n = 2/92) เทียบกับผู้ป่วยในการศึกษา BOLERO-2 มีค่าเท่ากับ 0.2% (n = 1/482)

ประชากรกลุ่มพิเศษ

ผู้ป่วยสูงอายุ (อายุ 65 ปี) ขึ้นไป

จากข้อมูลด้านความปลอดภัยของกลุ่มมะเร็งวิทยาที่นำมารวมกัน พบว่า 37% ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยแอฟฟินิทอร์มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี

ผู้ป่วยมะเร็งในกลุ่มที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี ที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ซึ่งนำไปสู่การหยุดการรักษาด้วยยาแอฟฟินิทอร์ มีจำนวนสูงกว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่มีอายุน้อยกว่า (20% เปรียบเทียบกับ 13%) อาการไม่พึงประสงค์ที่พบมากที่สุด ($\geq 1/100$) ซึ่งนำไปสู่การหยุดการรักษาคือ ปอดอักเสบ (รวมถึง โรคของปอด) ปากอักเสบ เหนื่อยล้า และหายใจลำบาก

ปฏิกริยาระหว่างยา

ยา everolimus เป็น substrate ของเอนไซม์ CYP3A4 นอกจากนี้ยังเป็น substrate และตัวยับยั้งปานกลางต่อ multidrug efflux pump P-glycoprotein (Pgp) ดังนั้น การดูดซึมและการขจัดของ everolimus อาจถูกรบกวนโดยยาที่มีผลต่อเอนไซม์ CYP3A4 และ/หรือ Pgp

ในหลอดทดลอง everolimus เป็น competitive inhibitor ของเอนไซม์ CYP3A4 และเป็น mixed inhibitor ของเอนไซม์ CYP2D6

ยาที่อาจมีผลทำให้ความเข้มข้นของ everolimus ในเลือดเพิ่มขึ้น

สารที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 อาจทำให้ความเข้มข้นของ everolimus ในเลือดสูงขึ้น มีผลทำให้เมตาบอลิซึมของ everolimus ลดลง

สารที่มีฤทธิ์ยับยั้ง Pgp อาจทำให้ความเข้มข้นของ everolimus ในเลือดสูงขึ้น จึงอาจลดการขับ everolimus ออกจากเซลล์ไตได้

ควรหลีกเลี่ยงการให้ everolimus ร่วมกับยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 / Pgp อย่างแรง (เช่น ketoconazole, itraconazole, ritonavir, clarithromycin และ telithromycin)

การให้ยา everolimus ร่วมกับ ketoconazole (ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้ง CYP3A4 และยับยั้ง Pgp อย่างแรง) ในอาสาสมัครสุขภาพแข็งแรง พบว่าปริมาณของ everolimus เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (ค่า C_{max} เพิ่มขึ้น 3.9 เท่า และ AUC เพิ่มขึ้น 15.0 เท่า)

ควรระวังเมื่อให้ยาแอฟฟิโทรร่วมกับยาที่มีฤทธิ์ยับยั้ง CYP3A4 ปานกลาง (เช่น erythromycin, verapamil, ciclosporin, fluconazole, diltiazem, amprenavir, fosamprenavir หรือ aprepitant) และยาที่มีฤทธิ์ยับยั้ง Pgp ปานกลาง ในกรณีที่ต้องได้รับยาร่วมกัน ให้ลดขนาดของยาแอฟฟิโทร (ดูหัวข้อ ขนาดยาและวิธีการให้ยา และ คำเตือนและข้อควรระวัง)

ในอาสาสมัครสุขภาพแข็งแรง พบว่า ปริมาณของ everolimus เพิ่มขึ้นเมื่อให้ร่วมกับยาต่อไปนี้ :

- erythromycin (มีฤทธิ์ยับยั้ง CYP3A4 และ Pgp ปานกลาง) ทำให้ค่า C_{max} เพิ่มขึ้น 2.0 เท่า และ AUC เพิ่มขึ้น 4.4 เท่า
- verapamil (มีฤทธิ์ยับยั้ง CYP3A4 และ Pgp ปานกลาง) ทำให้ค่า C_{max} เพิ่มขึ้น 2.3 เท่า และ AUC เพิ่มขึ้น 3.5 เท่า
- ciclosporin (เป็น substrate ของ CYP3A4 และมีฤทธิ์ยับยั้ง Pgp) ทำให้ค่า C_{max} เพิ่มขึ้น 1.8 เท่า และ AUC เพิ่มขึ้น 2.7 เท่า

ควรหลีกเลี่ยงการบริโภคผลไม้จำพวกส้มเปลือกหนา (Grapefruit) น้ำผลไม้จำพวกส้มเปลือกหนา (Grapefruit juice) มะเฟือง ส้มซ่า และอาหารอื่นๆ ที่มีผลต่อการทำงานของ cytochrome P450 และ Pgp ในระหว่างการรักษาด้วยยาแอฟฟิโทร

หลังการรักษาด้วยยา everolimus ขนาด 10 มก. หรือ 5 มก./วัน ค่า C_{min} ของ everolimus ไม่มีความแตกต่างกันเมื่อให้หรือไม่ให้สารอื่นที่เป็น substrate ของเอนไซม์ CYP3A4 และ/หรือ Pgp ร่วมด้วย

หลังการรักษาด้วยยา everolimus ขนาด 10 มก. หรือ 5 มก./วัน การให้สารที่มีฤทธิ์ยับยั้ง CYP3A4 อย่างอ่อนร่วมหรือไม่ร่วมกับสารที่มีฤทธิ์ยับยั้ง Pgp พบว่า ไม่มีผลต่อค่า C_{min} ของ everolimus

ยาที่อาจมีผลทำให้ความเข้มข้นของ everolimus ในเลือดลดลง

สารที่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP3A4 หรือ Pgp อาจมีผลทำให้ความเข้มข้นของ everolimus ในเลือดลดลงโดยไปเพิ่มกระบวนการเมตาบอลิซึมหรือเพิ่มการขับ everolimus ออกจากเซลล์ลำไส้เล็ก

ควรหลีกเลี่ยงการให้ยาแอฟฟิโทรร่วมกับยาที่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP3A4 / Pgp อย่างแรง (เช่น rifampicin และ rifabutin) ในกรณีที่ต้องได้รับยาร่วมกัน อาจจำเป็นต้องปรับขนาดของยาแอฟฟิโทร (ดูหัวข้อ ขนาดยาและวิธีการให้ยา และ คำเตือนและข้อควรระวัง)

การให้ยา rifampicin (สารที่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP3A4 และ Pgp อย่างแรง) ขนาด 600 มก./วัน เป็นเวลา 8 วัน ตามด้วย everolimus ครั้งเดียว แก่อาสาสมัครสุขภาพแข็งแรง พบว่าค่าการจับตัวของ everolimus ที่ให้ทางปากเพิ่มขึ้นเกือบ 3 เท่า ค่า C_{max} และ AUC ลดลง 58% และ 63% ตามลำดับ

สารอื่นๆ ที่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP3A4 และ/หรือ P-gP อย่างแรง ได้แก่ St. John's wort (*Hypericum perforatum*) ยากันชัก (เช่น carbamazepine, phenobarbital, phenytoin) และยาต้าน HIV (เช่น efavirenz, nevirapine) อาจเพิ่มเมตาบอลิซึมของ everolimus และลดระดับยา everolimus ในเลือด

ยาที่ความเข้มข้นในพลาสมาอาจถูกเปลี่ยนแปลงโดย everolimus

จากการศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพแข็งแรง ไม่พบปฏิกริยาทางเภสัชจลนศาสตร์ที่มีความสัมพันธ์ทางคลินิกอย่างมีนัยสำคัญระหว่างยาแอฟฟิโนทอร์กับยาในกลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors ได้แก่ ยา atorvastatin (substrate ของ CYP3A4) และ pravastatin (non-CYP3A4 substrate) นอกจากนี้ จากการวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์ (population pharmacokinetic) ก็ไม่พบว่ายา simvastatin (substrate ของ CYP3A4) มีผลต่อการกำจัดยาแอฟฟิโนทอร์

ในหลอดทดลอง everolimus มีฤทธิ์ยับยั้งชนิดแข่งจับในกระบวนการเมตาบอลิซึมของ ciclosporin (substrate ของ CYP3A4) ในขณะที่ everolimus มีฤทธิ์ยับยั้งแบบผสมกับ dextromethorphan (substrate ของ CYP2D6) ค่า C_{max} โดยเฉลี่ยของ everolimus ในภาวะ steady-state เมื่อให้ยาทางปากในขนาด 10 มก./วันหรือ 70 มก./สัปดาห์ มีค่าต่ำกว่า K_i -value ที่วัดได้จากการทดสอบความสามารถในการยับยั้งในหลอดทดลอง 12 เท่า ถึง 36 เท่า ดังนั้นผลของยา everolimus ต่อกระบวนการเมตาบอลิซึมของ CYP3A4 และ CYP2D6 substrates จึงไม่น่าเป็นไปได้

การศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพแข็งแรง แสดงให้เห็นว่าการให้ยาร่วมกันของ midazolam ชนิดรับประทาน (substrate ของ CYP3A4) ร่วมกับ everolimus ส่งผลให้ค่า C_{max} และ $AUC_{(0-inf)}$ ของ midazolam เพิ่มขึ้น 25% และ 30% ตามลำดับ ในขณะที่ metabolic $AUC_{(0-inf)}$ ratio (1-hydroxy-midazolam/midazolam) และค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยาของ midazolam ไม่เปลี่ยนแปลง ผลดังกล่าวแสดงให้เห็นว่าปริมาณ midazolam ที่เพิ่มขึ้นเนื่องมาจากผลของ everolimus ในระบบทางเดินอาหารเมื่อให้ยาทั้งสองชนิดพร้อมกัน ดังนั้น everolimus อาจมีผลต่อค่าชีวอนุเคราะห์ของยาที่เป็น substrate ของเอนไซม์ CYP3A4 ที่ให้ร่วมกัน โดยการรับประทาน แต่ everolimus ไม่มีผลต่อยาที่เป็น substrate ของเอนไซม์ CYP3A4 ที่ไม่ใช่รูปแบบการรับประทาน เช่น ยาที่ให้ทางหลอดเลือดดำ ยาฉีดเข้าใต้ผิวหนัง และยาสำหรับให้ทางผิวหนัง (ดูหัวข้อ คำเตือนและข้อควรระวัง)

ยา everolimus มีผลต่อการเพิ่มความเข้มข้นของ pre-dose ในกลุ่มยากันชัก เช่น carbamazepine clobazam และเมตาบอลิต์ของ clobazam (N-desmethylclobazam) โดยเพิ่มขึ้นประมาณ 10% ทั้งนี้การเพิ่มความเข้มข้นของ pre-dose ในกลุ่มยากันชัคนั้นอาจไม่มีผลอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก สำหรับยากันชักชนิดที่มีดัชนีการรักษาแคบ เช่น carbamazepine อาจต้องพิจารณาปรับขนาดยา นอกจากนี้ยา everolimus นั้นไม่มีผลกับความเข้มข้นของ pre-dose ในกลุ่มยากันชักที่เป็น substrate ของ CYP3A4 เช่น clonazepam, diazepam, felbamate และ zonisamide รวมถึงยากันชักอื่นๆ เช่น valproic acid, topiramate, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin และ primidone

การให้ยา everolimus ร่วมกับ depot octreotide พบว่า ค่า C_{min} ของ octreotide เพิ่มขึ้น โดยมีค่า geometric mean ratio (อัตราส่วนเมื่อให้ everolimus/ยาหลอก) เท่ากับ 1.47 (90% CI: 1.32 ถึง 1.64) ซึ่งมีโอกาสน้อยที่จะมีผลต่อการตอบสนองต่อยา everolimus ในผู้ป่วยโรคมะเร็งชนิด neuroendocrine tumors ระยะลุกลาม อย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก

การให้ยาร่วมกันของ everolimus และ exemestane มีผลให้ค่า C_{max} และ C_{2h} ของ exemestane เพิ่มขึ้น 45% และ 71% ตามลำดับ อย่างไรก็ตาม ระดับของ estradiol ที่สภาวะคงที่ (4 สัปดาห์) ไม่มีความแตกต่างระหว่าง 2 กลุ่มการรักษา ผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมระยะลุกลามที่มีผล hormone receptor เป็นบวก ที่ได้รับยาทั้ง 2 ชนิดร่วมกัน ไม่พบว่าการเพิ่มขึ้นของอาการไม่พึงประสงค์จาก exemestane การเพิ่มขึ้นของ exemestane ไม่มีผลกระทบต่อประสิทธิผลหรือความปลอดภัย

การให้วัคซีน

ยากดภูมิคุ้มกันอาจมีผลทำให้การตอบสนองต่อวัคซีนเปลี่ยนไป ดังนั้นการให้วัคซีนในระหว่างการรักษาด้วยยาแอฟินิทอร์อาจมีประสิทธิผลลดลง ควรหลีกเลี่ยงการใช้วัคซีนชนิดที่มีชีวิตในระหว่างการรักษาด้วยยาแอฟินิทอร์ (ดูหัวข้อ คำเตือนและข้อควรระวัง) ตัวอย่างของวัคซีนที่มีชีวิต ได้แก่ วัคซีนสำหรับโรคไขหวัดใหญ่ชนิดพ่นเข้าจมูก (intranasal influenza) โรคหัด (measles) โรคคางทูม (mumps) โรคหัดเยอรมัน (rubella) โรคโปลิโอที่ให้ทางปาก (oral polio) บีซีจี (BCG) ไข้เหลือง (yellow fever) อีสุกอีใส (varicella) และไข้ไทฟอยด์ (TY21a typhoid)

การตั้งครรภ์ การให้นมบุตร สตรีและบุรุษที่มีความสามารถในการเจริญพันธุ์

การตั้งครรภ์

ข้อมูลความเสี่ยงโดยสรุป

ไม่มีข้อมูลเพียงพอจากการใช้ยาแอฟินิทอร์ในสตรีมีครรภ์ การศึกษาในสัตว์ทดลอง พบความเป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์ รวมถึงพบความเป็นพิษต่อตัวอ่อน (embryo-toxicity และ fetotoxicity) (ดูหัวข้อ ข้อมูลความปลอดภัยที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิก) ความเสี่ยงในมนุษย์ยังไม่ทราบ ไม่ควรใช้ยาแอฟินิทอร์ในสตรีมีครรภ์ ยกเว้นเมื่อประเมินแล้วว่าประโยชน์ที่ได้รับมากกว่าความเสี่ยงต่อทารกในครรภ์

ข้อมูลการศึกษาในสัตว์ทดลอง

ขนาดยา everolimus ในหนู rats เพศเมียที่ ≥ 0.1 มก./กก. (ประมาณ 4% ของ AUC_{0-24h} ในผู้ป่วยที่ได้รับขนาด 10 มก./วัน) ส่งผลให้อุบัติการณ์การสูญเสียก่อนการฝังตัวของตัวอ่อนเพิ่มขึ้น ยา everolimus ผ่านทางรกและมีพิษต่อตัวอ่อน ยา everolimus ทำให้เกิดความเป็นพิษต่อตัวอ่อนในหนู rats ที่ระดับยาที่ต่ำกว่าระดับยาที่ใช้รักษา เป็นผลให้ตัวอ่อนเสียชีวิตและน้ำหนักลดลง อุบัติการณ์ของความพิการทางกระดูกและความพิการอื่น (เช่น sternal cleft) เพิ่มขึ้นเมื่อให้ยาในขนาด 0.3 และ 0.9 มก./กก. ในกระต่ายพบความเป็นพิษต่อตัวอ่อน ได้แก่

การตายของตัวอ่อนในท้องแม่เพิ่มขึ้น ซึ่งเกิดขึ้นหลังจากการให้ยาขนาด 0.8 มก./กก. (9.6 มก./ม³) ซึ่งคิดเป็นประมาณ 1.6 เท่า ของการให้ยาในขนาด 10 มก./วันที่ให้ในผู้ใหญ่ หรือของขนาดยาปานกลางที่ให้ในผู้ป่วย SEGA และคิดเป็น 1.3 เท่า ของขนาดยาปานกลางที่ให้ในผู้ป่วย TSC และผู้ป่วยลมชักที่ต้องการรักษา โดยคำนวณตามพื้นที่ผิวกายของผู้ป่วย ส่วนผลการทดลองในหนู rats พบว่า ไม่มีหลักฐานในการเกิดผลข้างเคียงต่อตัวอ่อนจากการใช้ยา everolimus ในหนูเพศผู้

ข้อมูลการศึกษาในคน

จากข้อมูลการใช้ยา everolimus ในระหว่างการตั้งครรภ์ ซึ่งมีทั้งที่ได้รับยาผ่านทางบิดาและมารดา (การตั้งครรภ์ของมารดากับบิดาที่กำลังได้รับการรักษาด้วยยา everolimus) ไม่มีรายงานการเกิดทารกวิรูป และในบางรายที่การตั้งครรภ์ดำเนินไปได้ตามปกติ พบว่าทารกที่เกิดมานั้นมีสุขภาพแข็งแรงเป็นปกติ

การให้นมบุตร

ข้อมูลความเสี่ยงโดยสรุป

ยังไม่ทราบว่ายาน everolimus ขับออกทางน้ำนมมนุษย์หรือไม่ ยังไม่มีการรายงานการใช้ยา everolimus ระหว่างการให้นมบุตร อย่างไรก็ตามจากการศึกษาในสัตว์ทดลอง พบว่ายาน everolimus และ/หรือเมตาบอไลต์ของมันสามารถผ่านออกได้ทางน้ำนมหนู rats ที่ความเข้มข้นมากกว่าความเข้มข้นในซีรัมตัวแม่ถึง 3.5 เท่า ดังนั้นสตรีที่ใช้ยาแอฟฟินิทอร์จึงควรงดให้นมบุตรในระหว่างที่ได้รับการรักษา และหลังจากสิ้นสุดการรักษาไปแล้ว 2 สัปดาห์

สตรีและบุรุษที่มีความสามารถในการเจริญพันธุ์

การคุมกำเนิด

สตรีวัยเจริญพันธุ์ในภาวะที่อาจตั้งครรภ์ได้ควรได้รับคำแนะนำถึงการศึกษานิสัยที่พบว่ายานแอฟฟินิทอร์เป็นอันตรายต่อตัวอ่อนที่กำลังพัฒนา ดังนั้นสตรีวัยเจริญพันธุ์จึงควรใช้วิธีคุมกำเนิดที่มีประสิทธิภาพในขณะที่ใช้ยาแอฟฟินิทอร์ (วิธีที่สามารถควบคุมให้อัตราการตั้งครรภ์ต่อปี <1% เมื่อมีการใช้อย่างถูกต้อง) และต่อเนื่องไปจนถึง 8 สัปดาห์หลังเสร็จสิ้นการรักษา ผู้ป่วยชายที่ได้รับยาแอฟฟินิทอร์ไม่ควรถูกห้ามจากการมีบุตร (ดูหัวข้อ ข้อมูลความปลอดภัยที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิก)

ภาวะมีบุตรยาก

สตรีและบุรุษ

ข้อมูลการศึกษาในสัตว์ทดลอง

ในการศึกษาระบบสืบพันธุ์ในสัตว์ ยาแอฟฟินิทอร์ไม่มีผลต่อภาวะเจริญพันธุ์ในเพศเมีย อย่างไรก็ตามพบว่าการสูญเสียก่อนการฝังตัวของตัวอ่อน ในการศึกษาการเจริญพันธุ์ของหนู rats เพศผู้ พบว่ายามีผลต่อ

ลักษณะของอัมพาตเมื่อให้ในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับ 0.5 มก./กก. การเคลื่อนที่ของตัวสเปิร์ม จำนวนตัวสเปิร์ม และระดับฮอร์โมนเทสโทสเตอโรนในพลาสมาลดลงเมื่อให้ยาในช่วงของขนาดยาที่ใช้ในการรักษาที่ 5 มก./กก. (ปริมาณยาเท่ากับ 52 นาโนกรัม.ชม./มล. และ 414 นาโนกรัม.ชม./มล. ตามลำดับ เปรียบเทียบกับปริมาณยาในมนุษย์ 560 นาโนกรัม.ชม./มล. ที่ขนาดยา 10 มก./วัน) ซึ่งเป็นสาเหตุทำให้การเจริญพันธุ์ในเพศผู้ลดลง แต่สามารถกลับคืนปกติได้

ข้อมูลการศึกษาในคน

ภาวะเจริญพันธุ์ทั้งในผู้ป่วยชายและหญิงอาจถูกรบกวนจากการใช้ everolimus (ดูหัวข้อ ข้อมูลความปลอดภัยที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิก) ในผู้ป่วยหญิงที่ใช้ everolimus พบภาวะประจำเดือนไม่ปกติ ภาวะขาดประจำเดือน ชนิดทุติยภูมิ และความไม่สมดุลของ luteinizing hormone (LH)/ follicle stimulating hormone (FSH) ที่สัมพันธ์กัน ส่วนในผู้ป่วยชายที่ใช้ everolimus พบว่ามีระดับของ FSH และ LH ในกระแสเลือดเพิ่มสูงขึ้น ระดับ testosterone ในกระแสเลือดลดลง และเป็นหมัน (ไม่พบตัวสเปิร์มในน้ำเชื้อ)

การได้รับยาเกินขนาด

การศึกษาในสัตว์ทดลอง พบว่ายา everolimus มีโอกาสเกิดพิษเฉียบพลันต่ำ ไม่พบการตายหรือพิษรุนแรงจากการให้ยาทางปากในขนาดยาค้างเดียวที่ขนาดยา 2,000 มก./กก. (limit test) ในหนู mice หรือหนู rats

การได้รับยาเกินขนาดในมนุษย์ยังมีรายงานจำกัดมาก มีรายงานว่าผู้ที่ได้รับยาค้างเดียวในขนาดสูงถึง 70 มก. ผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้

ควรให้การรักษาแบบประคับประคองทั่วไปในรายที่ได้รับยาเกินขนาด

เภสัชวิทยาคลินิก

กลไกการออกฤทธิ์

Everolimus มีฤทธิ์ยับยั้ง mTOR (mammalian target of rapamycin) แบบจำเพาะเจาะจง โดยเฉพาะที่ mTORC1 (mammalian 'target of rapamycin' complex 1) ยา everolimus มีความชอบจับกับ receptor protein FKBP12 ภายในเซลล์ ก่อเกิดสารประกอบเชิงซ้อน FKBP12-everolimus จับอยู่ที่ mTORC1 ส่งผลยับยั้งความสามารถในการส่งสัญญาณ mTOR เป็น serine-threonine kinase ชนิดหลักที่มีบทบาทสำคัญในการควบคุมการเจริญของเซลล์ การแบ่งเซลล์และการอยู่รอดของเซลล์ การควบคุมสัญญาณ mTORC1 มีความซับซ้อน ถูก modulated โดย mitogens, growth factors พลังงานและอาหาร mTORC1 เป็นตัวควบคุมที่จำเป็นของกระบวนการสังเคราะห์ global protein ในส่วนที่ต่อเนื่องจาก P13K/AKT pathway ซึ่งความผิดปกติของ pathway นี้ เป็นสาเหตุของการเกิดโรคมะเร็งในมนุษย์

การส่งสัญญาณของ mTORC1 มีผลควบคุมกระบวนการ phosphorylation ของ downstream effectors ได้แก่ translational regulators S6 ribosomal protein kinase (S6K1) และ eukaryotic initiation factor 4E-binding

protein (4E-BP1) การขัดขวางการทำงานของ S6K1 และ 4E-BP1 ที่มีผลมาจากการยับยั้ง mTORC1 จะไปรบกวนการแปลผลของ mRNAs ซึ่งเป็น protein ที่สำคัญในการควบคุม cell cycle, การสลายน้ำตาลและการปรับตัวในสภาวะที่มี oxygen ต่ำ (hypoxia) จึงยับยั้งการเจริญของเนื้องอกและการแสดงออกของ hypoxia-inducible factors (เช่น HIF-1 transcription factors) การที่โปรตีน hypoxia-inducible factors แสดงออกน้อยลงส่งผลให้กระบวนการสร้างหลอดเลือดใหม่ของเซลล์มะเร็ง (เช่น vascular endothelial growth factor VEGF) ลดลง ในมะเร็งหลายชนิด เช่น RCC และ angiomyolipoma ตัวควบคุมการส่งสัญญาณของ mTORC1 ที่สำคัญมี 2 ตัว ซึ่งเป็นตัวกดการเกิดมะเร็ง (oncogene suppressor) ได้แก่ tuberin-sclerosis complex 1 และ 2 (TSC1, TSC2) การไม่ทำงานหรือขาดหายไปของ TSC1 หรือ TSC2 ทำให้ระดับของ rheb-GTP (จัดอยู่ใน ras family GTPase) เพิ่มขึ้น ซึ่งทำให้ mTORC1 complex ถูกกระตุ้นตามมา และตามด้วยการกระตุ้นเอนไซม์ kinases ในลำดับต่อๆ มา รวมถึงการกระตุ้นของ S6K1 ซึ่งเมื่อ S6K1 ไปเติมหมู่ฟอสเฟต (phosphorylate) กับ estrogen receptor แล้วจะเป็น substrate ของ mTORC1 ซึ่งทำหน้าที่กระตุ้นการทำงานของ receptor แบบ ligand-independent

Everolimus มีฤทธิ์ยับยั้งที่แรงต่อการเจริญและการแบ่งเซลล์ของ tumors cell, endothelial cells, fibroblasts และ smooth muscle cells ของหลอดเลือด ในสัตว์ทดลอง everolimus ยับยั้งการทำงานของ mTORC1 ส่งผลให้มีการแบ่งเซลล์ลดลง การสลายน้ำตาลและกระบวนการสร้างเนื้อเยื่อใหม่ของเซลล์มะเร็งชนิด solid tumors ลดลง ดังนั้น จึงสรุปได้ว่า everolimus มีกลไกการออกฤทธิ์ 2 แบบในการยับยั้งการเจริญของเซลล์มะเร็ง คือ มีฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็งโดยตรงและยับยั้ง tumor stromal compartment

การกระตุ้น mTOR pathway เป็นการเปลี่ยนแปลงหลักในการผลักดันให้เกิดการติดต่อ endocrine ในโรคมะเร็งเต้านม มี signal transduction pathway มากมายที่ถูกกระตุ้นเพื่อหลีกเลี่ยงผลของ endocrine therapy PI3K/Akt/mTOR pathway เป็น pathway หนึ่งในหลายๆ pathway ซึ่งถูกกระตุ้นอย่างต่อเนื่องในเซลล์มะเร็งเต้านมที่ติดต่อยากลุ่ม aromatase inhibitor และขาด estrogen เป็นเวลานาน การศึกษาใน *in vitro* แสดงให้เห็นว่าเซลล์มะเร็งเต้านมที่เป็น estrogen-dependent และ HER2+ ไวต่อการยับยั้งของ everolimus และการรักษาโดยใช้ everolimus ร่วมกับ aromatase inhibitors เพิ่มฤทธิ์ในการต้านมะเร็งของ everolimus ในลักษณะที่เสริมกันแบบ synergy ในเซลล์มะเร็งเต้านม การติดต่อ aromatase inhibitor ที่เป็นผลมาจากการกระตุ้น Akt สามารถแก้ไขได้ด้วยการใช้ everolimus ร่วมด้วย

เภสัชพลศาสตร์

กระบวนการ phosphorylation ของ 4E-BP1 (P4E-BP1) ใน tumor tissue ที่ลดลงและค่า C_{min} เฉลี่ยของ everolimus ในเลือดที่สภาวะคงที่ หลังจากให้ยา everolimus ในขนาด 5 หรือ 10 มก./วัน แปรผันตามกันในระดับ moderate correlation การศึกษาอื่นๆ แสดงให้เห็นว่า การยับยั้งกระบวนการ phosphorylation ของ S6

kinase มีผลมากต่อการยับยั้ง mTOR โดย everolimus ผลการยับยั้งกระบวนการ phosphorylation ของ eIF-4G สมบูรณ์ที่ค่า C_{min} ทุกๆ ค่า หลังจากให้ยาในขนาด 10 มก./วัน

มีแนวโน้มที่แสดงถึงการมีระยะปลอดการลุกลามของโรคที่ยาวนานขึ้น ร่วมกับมีค่า C_{min} ของ everolimus ที่เป็น time-normalized ที่สูงขึ้น (จำกัดความว่า (พื้นที่ใต้กราฟระหว่าง C_{min} กับเวลาจากเริ่มการศึกษาจนถึงเวลาที่เกิดเหตุการณ์)/(เวลาจากเริ่มการศึกษาจนถึงเวลาที่เกิดเหตุการณ์)) ในผู้ป่วยมะเร็งระดับอ่อนชนิด neuroendocrine tumors ระยะลุกลาม, pNET (risk ratio 0.73; 95% CI: 0.50 ถึง 1.08) และในผู้ป่วย carcinoid tumor ระยะลุกลาม (risk ratio 0.66; 95% CI: 0.40 ถึง 1.08) ที่มีระยะเวลาที่ค่า C_{min} เข้าสู่ระดับปกติยาวนานขึ้น โดยพบว่าค่า C_{min} ของ everolimus มีผลต่อโอกาสที่ขนาดเนื้องอกจะเล็กลง ($p < 0.001$) ซึ่งสังเกตได้จากการเปลี่ยนขนาดของยาจาก 5 นาโนกรัม/มล. เป็น 10 นาโนกรัม/มล. ในผู้ป่วยโรคมะเร็งระดับอ่อนชนิด neuroendocrine tumors ระยะลุกลาม, pNET และในผู้ป่วย carcinoid tumor ระยะลุกลาม ซึ่งค่า odds ratios เท่ากับ 1.62 และ 1.46 ตามลำดับ

เภสัชจลนศาสตร์

การดูดซึม

หลังจากให้ยาแอฟฟินิโทร์ชนิดเม็ดในผู้ป่วยที่มี solid tumors ในระยะลุกลาม ระดับยา everolimus สูงสุดพบใน 1 ถึง 2 ชั่วโมง หลังจากรับประทานยาในขนาด 5 ถึง 70 มก. ในขณะที่ท้องว่างหรือพร้อม snack ที่มีไขมันต่ำ ค่า C_{max} จะเป็นสัดส่วนกับขนาดยาต่อวัน ที่ขนาดยา 5 ถึง 10 มก. ในการให้ยาขนาด 20 มก. และมากกว่าเพียงครึ่งเดียว ค่า C_{max} จะเพิ่มขึ้นน้อยกว่า dose-proportional อย่างไรก็ตาม ค่า AUC ยังคงเป็นสัดส่วนกับขนาดยาที่ขนาดยาระหว่าง 5 มก. จนถึง 70 มก.

ผลของอาหาร

ในอาสาสมัครสุขภาพแข็งแรง อาหารที่มีไขมันสูงทำให้ปริมาณยาแอฟฟินิโทร์ชนิดเม็ด ขนาด 10 มก. ในกระแสเลือด (วัดจากค่า AUC) ลดลงร้อยละ 22 และความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือด (C_{max}) ลดลงร้อยละ 54 ในขณะที่อาหารที่มีไขมันต่ำมีผลทำให้ค่า AUC และ C_{max} ลดลงร้อยละ 32 และ 42 ตามลำดับ

การกระจายยา

อัตราส่วนของ everolimus ในเลือดต่อพลาสมาซึ่งขึ้นกับความเข้มข้นในช่วงความเข้มข้นระหว่าง 5 ถึง 5000 นาโนกรัม/มล. มีค่าร้อยละ 17 ถึง 73 ปริมาณ everolimus ที่จับกับพลาสมาพบประมาณร้อยละ 20 ในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยาแอฟฟินิโทร์ขนาด 10 มก./วัน การจับกับโปรตีนในพลาสมาประมาณร้อยละ 74 ทั้งในอาสาสมัครสุขภาพแข็งแรงและผู้ป่วยที่ดับทำงานบกพร่องปานกลาง

เมื่อให้ยาทางหลอดเลือดดำในหนู rat พบว่า everolimus ผ่าน blood-brain barrier ในลักษณะไม่เป็นเส้นตรง (non-linear) กับขนาดยา แสดงถึงการอิ่มตัวของ efflux pump ที่ blood-brain barrier นอกจากนี้ ในหนู rats ที่ได้รับ everolimus ทางปาก ยังพบว่าการซึมผ่านของ everolimus เข้าสู่สมองด้วย

การเปลี่ยนแปลงทางชีว/เมตาบอลิซึม

Everolimus เป็น substrate ของ CYP3A4 และ P-gP หลังจากรับประทานยา พบส่วนประกอบของยาไหลเวียนอยู่ในกระแสโลหิตของมนุษย์ โดยพบเมตาบอไลต์หลัก 6 ชนิด ได้แก่ monohydroxylated metabolites 3 ชนิด hydrolytic ring-opened products 2 ชนิด และ phosphatidylcholine conjugate ของ everolimus เมตาบอไลต์เหล่านี้ถูกพบในสัตว์ทดลองหลายพันธุ์ในการศึกษาถึงความเป็นพิษของยา และพบว่ามีฤทธิ์น้อยกว่าสารตั้งต้นคือ everolimus ประมาณ 100 เท่า ดังนั้น สารตั้งต้น everolimus จึงเป็นสารสำคัญหลักที่ส่งผลกระทบต่อเภสัชวิทยาโดยรวม

การกำจัดยา

ไม่มีการศึกษาถึงการกำจัดยาอย่างจำเพาะในผู้ป่วยโรคมะเร็ง อย่างไรก็ตาม จากข้อมูลการใช้ยาในกรณีปลูกถ่ายอวัยวะ หลังจากให้ยา everolimus ที่คิดผลลากัมมันตรังสีครั้งเดียวร่วมกับยา ciclosporin พบว่าร้อยละ 80 ถูกขับออกทางอุจจาระ และร้อยละ 5 ถูกขับออกทางปัสสาวะ ไม่พบสารตั้งต้นในปัสสาวะหรืออุจจาระ

เภสัชจลนศาสตร์ในสภาวะคงที่

หลังจากให้ยาแอฟฟินิเตอร์ชนิดเม็ด ในผู้ป่วยที่มี solid tumors ในระยะลุกลาม พบว่าค่า $AUC_{0-\tau}$ ในสภาวะคงที่เป็นสัดส่วนกับขนาดยาที่ขนาดยาระหว่าง 5 ถึง 10 มก./วัน โดยเข้าสู่ระดับสภาวะคงที่ภายใน 2 สัปดาห์ ค่า C_{max} เป็นสัดส่วนกับขนาดยาที่ขนาดยาระหว่าง 5 ถึง 10 มก./วัน พบค่า t_{max} ที่เวลา 1-2 ชั่วโมงหลังได้รับยา ค่า $AUC_{0-\tau}$ และค่า pre-dose trough concentration มีค่าสอดคล้องกันอย่างมีนัยสำคัญที่สภาวะคงที่เมื่อให้ขนาดยาต่อวัน ค่าครึ่งชีวิตในการกำจัดยาเฉลี่ยของ everolimus ประมาณ 30 ชั่วโมง

ประชากรกลุ่มพิเศษ

ผู้ป่วยที่ตับทำงานบกพร่อง

การประเมินความปลอดภัย ความสามารถในการทนต่อยา และเภสัชจลนศาสตร์ของยาแอฟฟินิเตอร์ใน 2 การศึกษาโดยการให้รับประทานยาแอฟฟินิเตอร์ชนิดเม็ด เพียงครั้งเดียว ในผู้ป่วยที่ตับทำงานบกพร่องเทียบกับผู้ที่ตับทำงานปกติ ค่า AUC เฉลี่ยในการศึกษาหนึ่งของ everolimus ในผู้ป่วย 8 รายที่ตับทำงานบกพร่องขั้นปานกลาง (Child-Pugh B) มีค่าเป็น 2 เท่า เทียบกับค่าที่พบในผู้ป่วย 8 รายที่ตับทำงานปกติ ส่วนการศึกษาที่ 2 ซึ่งมีผู้ป่วย 34 รายที่มีการทำงานของตับบกพร่องในระดับแตกต่างกัน เปรียบเทียบกับผู้ที่มีการทำงานของตับปกติ ผู้ป่วยที่ตับทำงานบกพร่องน้อย (Child-Pugh A) บกพร่องปานกลาง (Child-Pugh B) และบกพร่องรุนแรง (Child-Pugh C) พบว่าค่า $AUC_{(0-in)}$ เพิ่มขึ้น 1.6 เท่า, 3.3 เท่า และ 3.6 เท่า ตามลำดับ การจำลองเภสัชจลนศาสตร์

โดยการให้ยาหลายครั้งสนับสนุนคำแนะนำในการให้ยาในผู้ที่ปฏิบัติงานบกพร่องโดยพิจารณาจากสถานะของการทำงานระดับตาม Child-Pugh status ของผู้ป่วย ด้วยข้อมูลจากการศึกษาทั้งสองนี้ จึงแนะนำให้มีการปรับขนาดยาสำหรับผู้ป่วยที่การทำงานของตับบกพร่อง (ดูหัวข้อ คำเตือนและข้อควรระวัง และ ขนาดยาและวิธีการให้ยา)

ผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่อง

จากการวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยโรคมะเร็งระยะลุกลาม จำนวน 170 ราย พบว่าค่า creatinine clearance (ที่อยู่ในช่วง 25 ถึง 178 มล./นาที) ไม่มีผลอย่างมีนัยสำคัญต่อค่าการขจัดยา (CL/F) ของ everolimus ความบกพร่องของไตหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ (ค่า creatinine clearance อยู่ในช่วง 11 ถึง 107 มล./นาที) ไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา everolimus ในผู้ป่วยที่ปลูกถ่ายอวัยวะ

ผู้ป่วยเด็ก (อายุต่ำกว่า 18 ปี)

ไม่มีข้อบ่งชี้ของยาแอฟฟินิทอร์ในผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคมะเร็ง (ดูหัวข้อ ขนาดยาและวิธีการให้ยา)

ผู้ป่วยสูงอายุ (อายุ 65 ปี ขึ้นไป)

จากการประเมินผลทางเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยโรคมะเร็งพบว่า อายุ (ในช่วงอายุ 27 ถึง 85 ปี) ไม่มีผลต่อการขจัดยา (CL/F อยู่ในช่วง 4.8 ถึง 54.5 ลิตร/ชั่วโมง) ของ everolimus อย่างมีนัยสำคัญ เมื่อให้ยาในรูปปรับประทาน

เชื้อชาติ

การขจัดยา (CL/F) ในผู้ป่วยโรคมะเร็งชาวญี่ปุ่นและผิวขาวที่มีการทำงานของตับใกล้เคียงกัน พบว่าคล้ายคลึงกัน เมื่อให้ยาโดยการปรับประทาน

ในผู้ป่วยผิวดำที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ การขจัดยา (CL/F) โดยเฉลี่ยสูงขึ้นร้อยละ 20 ทั้งนี้ เป็นผลสรุปที่ได้จากการวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์

การศึกษาทางคลินิก

โรคมะเร็งเต้านมระยะลุกลามที่มีผล hormone receptor เป็นบวก

BOLERO-2 (Study CRAD001Y2301) เป็นการศึกษาทางคลินิกในระยะที่ 3 ในหลายสถาบัน แบบสุ่ม ปกปิด ฉุกเฉิน โดยให้ยาแอฟฟินิทอร์ + exemestane เปรียบเทียบกับให้ยาหลอก + exemestane ในผู้ป่วยสตรีวัยหลังหมดประจำเดือนโรคมะเร็งเต้านมระยะลุกลามที่กลับเป็นซ้ำหรือมีการกำเริบของโรคหลังการรักษาด้วย letrozole หรือ anastrozole ที่มีผล hormone receptor เป็นบวกและ HER 2-neu/non-amplified ผู้ป่วยได้รับการสุ่มในอัตราส่วน 2:1 เพื่อให้ยา everolimus ขนาด 10 มก./วัน หรือยาหลอกเพิ่มจาก exemestane ขนาด 25 มก./วันที่ให้แบบเปิดฉุกเฉิน การสุ่มทำโดยแบ่งตามความไวต่อการรักษาด้วยฮอร์โมนครั้งก่อนที่มีการบันทึกไว้ (ใช้กับไม่ใช่) และตามการแพร่กระจายของโรคเข้าสู่อวัยวะภายในที่สำคัญ (ใช้กับไม่ใช่) ความไวต่อการรักษาด้วย

ฮอร์โมนที่เคยได้รับมาก่อนหมายถึง (1) ประโยชน์ทางคลินิกที่มีการบันทึกไว้ [การตอบสนองสมบูรณ์ (complete response, [CR]), การตอบสนองบางส่วน (partial response, [PR]), ภาวะของโรคคงที่ (stable disease) ≥ 24 สัปดาห์] จากการได้รับการรักษาด้วยฮอร์โมนอย่างน้อย 1 ชนิดก่อนหน้านี้ในระยะเวลาที่มีการลุกลาม หรือ (2) ได้รับการรักษาเสริมด้วยฮอร์โมนอย่างน้อย 24 เดือน ก่อนที่จะกลับเป็นซ้ำ

จุดยุติปฐมภูมิสำหรับการศึกษาคือ ระยะเวลาปลอดการลุกลามของโรค ใช้เกณฑ์ RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) ประเมินการตอบสนองต่อการรักษาโดยผู้วิจัยทางรังสีวิทยาท้องถิ่น และมีการวิเคราะห์ระยะเวลาปลอดการลุกลามของโรคเพิ่มเติมโดยผู้วิจัยทางรังสีวิทยาส่วกลางที่เป็นอิสระ

จุดยุติทุติยภูมิได้แก่ อัตราการรอดชีวิตโดยรวม อัตราการตอบสนองโดยรวม การประเมินถึงประโยชน์ทางคลินิก ความปลอดภัย การเปลี่ยนแปลงคุณภาพชีวิต และระยะเวลาที่ถึง ECOG PS deterioration จุดยุติเพิ่มเติมยังรวมถึงการเปลี่ยนแปลงใน bone turnover markers ที่ 6 และ 12 สัปดาห์

ผู้ป่วยทั้งหมด 724 รายได้รับการสุ่มในอัตราส่วน 2:1 เพื่อให้ยา everolimus 10 มก./วัน + exemestane 25 มก./วัน (จำนวน 485 ราย) และยาหลอก + exemestane 25 มก./วัน (จำนวน 239 ราย) มีการปรับความสมดุลในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม โดยพิจารณาจากโรคและประวัติการใช้ยาต้านมะเร็งที่เคยได้รับมาก่อน ค่ามัธยฐานอายุของผู้ป่วยคือ 61 ปี (อยู่ในช่วง 28 ถึง 93 ปี) และ 75% เป็นคอเคเซียน ค่ามัธยฐานของระยะเวลาของการศึกษาแบบปกปิดฉลากคือ 24 สัปดาห์ สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาแอฟฟินิทอร์ร่วมกับ exemestane และ 13.4 สัปดาห์ สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกร่วมกับ exemestane

ผลจากการศึกษาด้านประสิทธิภาพ ได้จากการวิเคราะห์สุดท้าย ของ PFS หลังจากพบเหตุการณ์ซึ่งเป็นรายงานถึงระยะเวลาปลอดการลุกลามของโรคจากท้องถิ่นจำนวน 510 รายงาน และจากส่วนกลางจำนวน 320 รายงาน ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก + exemestane ที่โรคลุกลามมากขึ้นไม่ได้มีการ cross over มารับ everolimus

จากการศึกษา แสดงให้เห็นประโยชน์ทางคลินิกที่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของการให้ everolimus + exemestane ที่เหนือกว่าการให้ยาหลอก + exemestane โดยมีค่ามัธยฐานของระยะเวลาปลอดการลุกลามของโรคมามากกว่า 2.5 เท่า (ค่ามัธยฐาน: 7.82 เดือนในกลุ่มที่ได้รับ everolimus + exemestane เทียบกับ 3.19 เดือนในกลุ่มที่ได้รับ ยาหลอก + exemestane) ส่งผลให้ลดความเสี่ยงของการกำเริบของโรคหรือการเสียชีวิตลง 55% (PFS HR 0.45; 95% CI: 0.38, 0.54; one-sided log-rank test p-value <0.0001) จากการประเมินของผู้วิจัยท้องถิ่น (ดูตารางที่ 4)

การวิเคราะห์ระยะเวลาปลอดการลุกลามของโรค ที่ได้จากการประเมินทางรังสีวิทยาของส่วนกลางที่เป็นอิสระสนับสนุนข้อสรุปข้างต้นและแสดงค่ามัธยฐานของระยะเวลาปลอดการลุกลามของโรคมามากกว่า 2.7 เท่า (11.01 เดือนในกลุ่มที่ได้รับ everolimus + exemestane เทียบกับ 4.14 เดือนในกลุ่มที่ได้รับ ยาหลอก + exemestane) ส่งผลให้ลดความเสี่ยงของการกำเริบของโรคหรือการเสียชีวิตลง 62% (PFS HR 0.38; 95% CI: 0.31, 0.48; one-sided log-rank test p-value <0.0001 (ดูตารางที่ 4)

จากการประเมิน Objective response โดยใช้เกณฑ์ RECIST พบว่ามีการตอบสนอง 12.6% ของผู้ป่วย (95% CI: 9.8, 15.9) ในกลุ่มที่ได้รับ everolimus + exemestane เทียบกับ 1.7% (95% CI: 0.5-4.2) ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก + exemestane ($p < 0.0001$ สำหรับการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม) ส่วนการประเมินด้านประโยชน์ทางคลินิก (Clinical benefit rate) ในกลุ่มที่ได้รับ everolimus + exemestane เท่ากับ 51.3% เทียบกับ 26.4% ในกลุ่มควบคุม; $p < 0.0001$ (ดูตารางที่ 4)

ตารางที่ 4 BOLERO-2 – ผลลัพธ์ด้านประสิทธิภาพ

การวิเคราะห์	ยาแอฟฟินิทอร์ ^a N = 485	ยาหลอก ^a N = 239	Hazard ratio	P-value
ค่ามัธยฐานของระยะปลอดการลุกลามของโรค (เดือน, 95% CI)				
ประเมินผลทางรังสีวิทยาโดย ผู้วิจัย	7.82 (6.93 ถึง 8.48)	3.19 (2.76 ถึง 4.14)	0.45 (0.38 ถึง 0.54)	<0.0001
ประเมินผลทางรังสีวิทยาโดย ส่วนกลางที่เป็นอิสระ	11.01 (9.66 ถึง 15.01)	4.14 (2.89 ถึง 5.55)	0.38 (0.31 ถึง 0.48)	<0.0001
การตอบสนองโดยรวมที่ดีที่สุด (% , 95% CI)				
Objective response rate (ORR) ^b	12.6% (9.8 ถึง 15.9)	1.7% (0.5 ถึง 4.2)	n/a ^d	<0.0001 ^c
Clinical benefit rate (CBR) ^c	51.3% (46.8 ถึง 55.9)	26.4% (20.9 ถึง 32.4)	n/a ^d	<0.0001 ^c
^a บวก exemestane				
^b Objective response rate = proportion of patients with CR or PR				
^c Clinical benefit rate = proportion of patients with CR or PR or SD \geq 24 weeks				
^d ไม่ได้วิเคราะห์, ไม่มีข้อมูล				
^e p-value is obtained from the exact CMH test using a stratified version of the Cochran-Armitage permutation test				

ณ เวลาที่วิเคราะห์การรอดชีวิตโดยรวมครั้งสุดท้าย ระยะเวลาเฉลี่ยของการรอดชีวิตโดยรวมคือ 31 เดือน กับ 26.6 เดือน สำหรับผู้ป่วยที่มีรายงานในกลุ่มที่ได้รับ everolimus + exemestane กับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก + exemestane ตามลำดับ [HR = 0.89 (95% CI: 0.73, 1.10; $p = 0.1426$)]

อัตราการปลอดการลุกลามของโรคในเวลา 12 เดือน คือ 33% ในผู้ป่วยที่ได้รับ everolimus + exemestane เปรียบเทียบกับ 11% ในผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก + exemestane

ผลของการรักษาแสดงด้วยค่าประมาณของระยะปลอดการลุกลามของโรคที่วิเคราะห์ตามการแบ่งเป็นกลุ่มย่อย โดยผู้ประเมิน จากการวิเคราะห์ของกลุ่มย่อยทั้งหมด (เช่น กลุ่มอายุ (น้อยกว่า 65 ปี และ มากกว่าหรือเท่ากับ

65 ปี) พื้นที่ เชื้อชาติ จำนวนของอวัยวะที่เกี่ยวข้อง จำนวนวิธีที่เคยได้รับการรักษา ความไวต่อการรักษาด้วยฮอร์โมนในครั้งก่อน การแพร่กระจายเข้าสู่อวัยวะภายในที่สำคัญ การรักษาด้วยเคมีบำบัดมาก่อน โรคลุกลามมาที่กระดูกก่อนเริ่มการรักษา สถานะของ ECOG performance ก่อนเริ่มการรักษา สถานะของ PgR และการได้รับการรักษาด้วยฮอร์โมนที่ไม่ใช่ NSAI มาก่อน) ผลการรักษาในเชิงบวกพบได้ในกลุ่มที่ได้รับ everolimus + exemestane โดยใช้ค่าประมาณ hazard ratio เทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก + exemestane อยู่ในช่วงจาก 0.25 ถึง 0.62 การวิเคราะห์หากลุ่มย่อยแสดงให้เห็นถึงความสอดคล้องกันของผลการรักษาโดยไม่ขึ้นกับความไวต่อการรักษาด้วยฮอร์โมนที่เคยได้รับมาก่อน การแพร่กระจายของมะเร็งเข้าสู่อวัยวะภายในที่สำคัญ กลุ่มประชากรและลักษณะพื้นฐานต่างๆ ของผู้ป่วยก่อนเริ่มการรักษา

การลดขนาดของเนื้องอกพบได้ใน 70.8% ของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับ everolimus + exemestane เทียบกับ 29.7% ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก + exemestane

ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกหรือทางสถิติระหว่าง 2 กลุ่มการรักษาในด้านของ time to deterioration ของ ECOG PS (≥ 1 point) และค่ามัธยฐานของ time to deterioration ($\geq 5\%$) of QLQ-C30 domain scores

ผลต่อกระดูก

ไม่มีข้อมูลในระยะยาวถึงผลของ everolimus ต่อกระดูก ข้อมูลเปรียบเทียบที่ได้จากการศึกษา BOLERO-2 พบว่า serum bone-turnover markers ดีขึ้นในช่วง 12 สัปดาห์แรกของการรักษา แสดงถึงผลดีต่อ bone turnover

โรคมะเร็งชนิด neuroendocrine tumors ระยะลุกลาม ที่มีต้นกำเนิดมาจากทางเดินอาหาร ปอด หรือตับอ่อน

RADIANT-3 (Study CRAD001C2324), ในการศึกษาวิจัยระยะที่ 3 ในหลายสถาบัน แบบสุ่ม ปกปิดผลตก เปรียบเทียบการให้ยาแอฟฟินิเตอร์ร่วมกับ best supportive care กับการให้ยาหลอกร่วมกับ best supportive care ในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับอ่อนชนิด neuroendocrine tumors ระยะลุกลาม (pNET) พบว่าแอฟฟินิเตอร์มีประสิทธิผลเหนือกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก โดยมีค่ามัธยฐานของระยะปลอดการลุกลามของโรคที่ยาวนานขึ้น 2.4 เท่า (11.04 เดือน เปรียบเทียบกับ 4.6 เดือน) โดยลดความเสี่ยงของการลุกลามหรือเสียชีวิตได้ 65% (HR 0.35; 95% CI: 0.27, 0.45; $p < 0.0001$) (ดูตารางที่ 5)

RADIANT-3 ผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการวิจัยเป็นผู้ป่วยโรคมะเร็งตับอ่อนชนิด neuroendocrine tumors ระยะลุกลาม (pNET) โดยมีการลุกลามของโรครายในช่วง 12 เดือนที่ผ่านมา ผู้ป่วยถูกจัดกลุ่มตามเกณฑ์ว่าผู้ป่วยเคยได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดมาก่อน (ใช่/ไม่ใช่) และตามเกณฑ์การประเมินสถานะสุขภาพของ WHO (0 เปรียบเทียบกับ 1 และ 2) การได้รับการรักษาด้วยอนุพันธ์ของ somatostatin เป็นส่วนหนึ่งใน best supportive care

จุดยุติปฐมภูมิ (primary endpoint) ของการวิจัยนี้คือ ระยะปลอดการลุกลามของโรค ใช้เกณฑ์ RECIST (version 1.0) ประเมินการตอบสนองต่อการรักษา ตามการทบทวนทางรังสีวิทยาของผู้วิจัย โดยหลังจากทราบบลทางรังสีวิทยาว่ามีการลุกลามของโรคแล้ว ผู้วิจัยสามารถเปิดเผยข้อมูลกลุ่มการรักษาแก่ผู้ป่วยได้ ทั้งนี้เพื่อให้ผู้ป่วยที่มีการลุกลามของโรคและอยู่ในกลุ่มที่ได้ยาหลอกสามารถได้รับยาแอฟฟินิเตอร์แบบเปิดฉลากต่อไป

จุดยุติทุติยภูมิ (secondary endpoints) ได้แก่ ข้อมูลความปลอดภัย อัตราการตอบสนอง (การตอบสนองแบบสมบูรณ์หรือการตอบสนองบางส่วน) ระยะเวลาการตอบสนอง และอัตราการรอดชีวิตโดยรวม

ผู้ป่วยจำนวนทั้งหมด 410 รายได้รับยาแบบสุ่มในอัตราส่วน 1:1 โดยผู้ป่วยได้รับยาแอฟฟินิเตอร์ขนาด 10 มก./วัน (n = 207) หรือยาหลอก (n = 203) มีการแบ่งกลุ่มประชากรอย่างสมดุล (ค่ากลางของอายุเท่ากับ 58 ปี โดยมีผู้ป่วยเพศชาย 55%, ผู้ป่วยคอเคเซียน 78.5%) ค่ามัธยฐานของระยะเวลาในการรักษาแบบปิดฉลากคือ 37.8 สัปดาห์ สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาแอฟฟินิเตอร์ และ 16.1 สัปดาห์ สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก

ตารางที่ 5 RADIANT-3 – ระยะปลอดการลุกลามของโรค

การวิเคราะห์	จำนวน 410 ราย	ยาแอฟฟินิเตอร์	ยาหลอก	Hazard Ratio	p-value ^b
		N=207	N=203	(95% CI)	
ค่ามัธยฐานของระยะปลอดการลุกลามของโรค (เดือน) (95% CI)					
ประเมินผลทางรังสีวิทยา โดยผู้วิจัย		11.04 (8.41 ถึง 13.86)	4.60 (3.06 ถึง 5.39)	0.35 (0.27 ถึง 0.45)	<0.0001
ทบทวนผลทางรังสีวิทยา ที่เป็นอิสระ ^a		11.40 (10.84 ถึง 14.75)	5.39 (4.34 ถึง 5.55)	0.34 (0.26 ถึง 0.44)	<0.0001

^a รวมถึงการปรับการประเมินผลทางรังสีวิทยาที่แตกต่างกันระหว่างผู้วิจัยและส่วนกลาง

^b One-sided p-value จาก stratified log-rank test

ระยะปลอดการลุกลามของโรคที่เวลา 18 เดือนในกลุ่มที่ได้รับยาแอฟฟินิเตอร์เท่ากับ 34.2% เทียบกับ 8.9% ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

อัตราการตอบสนองต่อวัตถุประสงค์จากการประเมินของผู้วิจัยคือ 4.8% สำหรับกลุ่มที่ได้รับ everolimus เปรียบเทียบกับ 2.0% สำหรับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก การลดลงของมะเร็งแสดงในผู้ป่วย 64.4% จากกลุ่มที่ได้รับ everolimus เปรียบเทียบกับผู้ป่วย 20.6% จากกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

ณ เวลาที่ทำการวิเคราะห์อัตราการรอดชีวิตโดยรวมครั้งสุดท้ายพบว่า ค่ามัธยฐานของระยะเวลาของอัตราการรอดชีวิตโดยรวมคือ 44 เดือนสำหรับกลุ่มที่ได้รับ everolimus เทียบกับ 37.7 เดือนสำหรับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ตามลำดับ [HR 0.94; (95% CI: 0.73 ถึง 1.20)]; p = 0.300 ทั้งนี้ผู้ป่วย 172 ราย จาก 203 ราย (84.7%) ที่ได้รับ

การสุ่มให้ได้ยาหลอก ได้รับยาข้ามกลุ่มมาเป็นยาแอฟฟินิทอร์แบบเปิดฉลากหลังจากการดำเนินไปของโรค ซึ่งอาจส่งผลต่อการไม่พบความแตกต่างในอัตราการรอดชีวิตโดยรวม

RADIANT-4 (Study CRAD001T2302) เป็นการศึกษาวิจัยระยะที่ 3 ในหลายสถาบัน แบบสุ่ม ปกปิดฉลาก เปรียบเทียบการให้ยาแอฟฟินิทอร์ร่วมกับ best supportive care (BSC) กับยาหลอกร่วมกับ BSC ในผู้ป่วยโรคมะเร็งชนิด non-functional neuroendocrine tumors ระยะลุกลาม ที่มีต้นกำเนิดมาจากทางเดินอาหารหรือปอด โดยไม่เคยมีประวัติหรือไม่มีอาการที่กำลังเป็นอยู่ซึ่งเกี่ยวข้องกับ carcinoid syndrome โดยผู้ป่วยถูกสุ่มตามการใช้ somatostatin analog (SSA) มาก่อน ต้นกำเนิดของเนื้องอก และตามเกณฑ์การประเมินสถานะสุขภาพของ WHO

จุดยุติปฐมภูมิ (primary endpoint) ของการศึกษานี้คือ ระยะปลอดการลุกลามของโรคโดยใช้เกณฑ์ RECIST version 1.0 ประเมินโดยผู้วิจัยทางรังสีวิทยาที่เป็นอิสระ และมีการวิเคราะห์ระยะปลอดการลุกลามของโรคเพิ่มเติมจากผู้วิจัยท้องถิ่น

จุดยุติทุติยภูมิ (secondary endpoint) ได้แก่ อัตราการรอดชีวิตโดยรวม อัตราการตอบสนองโดยรวม อัตราการควบคุมโรค (คือสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีการตอบสนองโดยรวมที่ดีที่สุดของการตอบสนองแบบสมบูรณ์ การตอบสนองบางส่วน หรือภาวะของโรคคงที่) ความปลอดภัย การเปลี่ยนแปลงคุณภาพชีวิตโดย FACT-G และระยะเวลาจนถึงการลดลงของสถานะสุขภาพตามเกณฑ์ของ WHO

ผู้ป่วยทั้งหมด 302 รายได้รับการสุ่มในอัตราส่วน 2:1 เพื่อให้ยา everolimus 10 มก./วัน (n = 205) หรือยาหลอก (n = 97) ทั้งนี้ลักษณะประชากรระหว่างสองกลุ่มมีความสมดุลกันทั้งลักษณะของโรคและประวัติการใช้ยา somatostatin analog ค่ามัธยฐานอายุของผู้ป่วยคือ 63 ปี (อยู่ในช่วง 22 ถึง 86 ปี) และ 76% เป็นคอเคเชียน ค่ามัธยฐานของระยะเวลาของการศึกษาแบบปกปิดฉลากคือ 40.4 สัปดาห์ สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาแอฟฟินิทอร์ และ 19.6 สัปดาห์ สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก ผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกไม่ได้ข้ามกลุ่มไปรับยา everolimus เมื่อโรคมีการลุกลามมากขึ้น

ผลการศึกษาประสิทธิภาพของยาวิเคราะห์จากระยะปลอดการลุกลามของโรค โดยผู้วิจัยทางรังสีวิทยาที่เป็นอิสระประเมินว่ามี 178 รายที่พบการลุกลามของโรค

การศึกษานี้แสดงให้เห็นประโยชน์ทางคลินิกของการให้ everolimus ที่เหนือกว่าการให้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่ามัธยฐานของระยะปลอดการลุกลามของโรคมมากกว่า 2.8 เท่า (11.01 เดือน เทียบกับ 3.91 เดือน) ส่งผลให้ลดความเสี่ยงของการกำเริบของโรคหรือการเสียชีวิตลง 52% (HR 0.48; 95% CI: 0.35, 0.67; one-sided stratified log-rank test p-value <0.0001) จากการประเมินที่เป็นอิสระ (ดูตารางที่ 6)

การวิเคราะห์ระยะปลอดการลุกลามของโรค โดยผู้วิจัยท้องถิ่นแสดงให้เห็นเช่นกันว่า ค่ามัธยฐานของระยะปลอดการลุกลามของโรคมมากกว่า 2.5 เท่า (13.96 เดือน เทียบกับ 5.45 เดือน) ส่งผลให้ลดความเสี่ยงของการ

กำเริบของโรคหรือการเสียชีวิตลง 61% (HR 0.39; 95% CI: 0.28, 0.54; one-sided stratified log-rank test p-value <0.0001) (ดูตารางที่ 6)

ตารางที่ 6 RADIANT-4 – ระยะปลอดการลุกลามของโรค

การวิเคราะห์	จำนวน 302 ราย	ยาแอฟฟินิทอร์ N=205 ค่ามัธยฐานของระยะปลอดการ ลุกลามของโรค (เดือน) (95% CI)	ยาหลอก N=97	Hazard Ratio (95% CI)	p-value ^a
ทบทวนผลทางรังสีวิทยา ที่เป็นอิสระ		11.01 (9.2 ถึง 13.3)	3.91 (3.6 ถึง 7.4)	0.48 (0.35 ถึง 0.67)	<0.0001
ประเมินผลทางรังสีวิทยา โดยผู้วิจัย		13.96 (11.2 ถึง 17.7)	5.45 (3.7 ถึง 7.4)	0.39 (0.28 ถึง 0.54)	<0.0001

^a One-sided p-value จาก stratified log-rank test

ระยะปลอดการลุกลามของโรค โดยรวมแสดงให้เห็นถึงประโยชน์จากการใช้ยาแอฟฟินิทอร์ในกลุ่มย่อยของผู้ป่วยซึ่งแบ่งตามลักษณะประชากรและการพยากรณ์โรค (เช่น การได้รับยา somatostatin analog มาก่อน การแบ่งกลุ่มตามต้นกำเนิดของเนื้องอก และการแบ่งกลุ่มตามเกณฑ์การประเมินสถานะสุขภาพของ WHO) ด้วย hazard ratio ในช่วง 0.43 ถึง 0.63 การวิเคราะห์เพิ่มเติมในกลุ่มย่อยแสดงให้เห็นผลในเชิงบวกของระยะปลอดการลุกลามของโรคสำหรับเนื้องอกที่มีต้นกำเนิดจากทางเดินอาหาร [HR = 0.60 (95% CI: 0.39 ถึง 0.91)] จากปอด [HR = 0.50 (95% CI: 0.28 ถึง 0.88)] และมะเร็งที่ไม่ทราบต้นกำเนิดหรือมีต้นกำเนิดจากที่อื่น [HR = 0.50 (95% CI: 0.22 ถึง 1.16)]

อัตราการตอบสนองโดยรวมซึ่งประเมินอย่างอิสระ คือ 2% ในผู้ป่วยที่ได้รับยา everolimus เทียบกับ 1% ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก อัตราการควบคุมโรค (การตอบสนองแบบสมบูรณ์ หรือการตอบสนองบางส่วน หรือภาวะของโรคคงที่) สำหรับกลุ่ม everolimus คือ 82.4% เทียบกับ 64.9% สำหรับกลุ่มยาหลอก การลดลงของก้อนมะเร็งพบได้ในผู้ป่วย 63.6% ของกลุ่มที่ได้รับยา everolimus และ 25.9% ของกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

การวิเคราะห์อัตราการรอดชีวิตโดยรวมยังไม่สมบูรณ์ โดย ณ เวลาที่ทำการวิเคราะห์เบื้องต้นมีผู้ป่วย 42 ราย (20.5%) จากกลุ่มที่ได้รับยาแอฟฟินิทอร์เสียชีวิต เทียบกับ 28 ราย (28.9%) จากกลุ่มยาหลอกเสียชีวิต อย่างไรก็ตาม ผลการวิเคราะห์นี้ยังไม่ถึงเกณฑ์ที่จะแสดงความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [HR = 0.64 (95% CI: 0.40 ถึง 1.05; p = 0.037)]

ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทั้งทางคลินิกหรือทางสถิติระหว่างการรักษาทั้งสองกลุ่มในแง่ของระยะเวลาจนถึงการลดลงของสถานะสุขภาพตามเกณฑ์ของ WHO (≥ 1 point) และระยะเวลาจนถึงการแย่งของคะแนนรวมของ FACT-G (≥ 7 point)

RADIANT-2 (Study CRAD001C2325), ในการศึกษาวิจัยระยะที่ 3 ในหลายสถาบัน แบบสุ่ม ปกปิดผลาก เปรียบเทียบการให้ยาแอฟฟินิเตอร์ + depot octreotide (Sandostatin LAR[®]) กับยาหลอก + depot octreotide ในผู้ป่วย โรคมะเร็งชนิด neuroendocrine tumors ระยะลุกลาม (carcinoid tumor) ที่มีต้นกำเนิดหลักมาจากทางเดินอาหารหรือปอด พบว่าแอฟฟินิเตอร์มีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอก โดยมีค่ามัธยฐานของระยะปลอดการลุกลามของโรคที่ยาวนานขึ้น 5.1 เดือน (16.43 เดือน เปรียบเทียบกับ 11.33 เดือน; HR 0.77; 95% CI: 0.59 ถึง 1.00; one-sided $p = 0.026$) โดยลดความเสี่ยงของการลุกลามหรือเสียชีวิตได้ 23% (ดูตารางที่ 7) แม้ว่าผลจาก primary analysis ไม่ถึงค่านัยสำคัญทางสถิติ (เกณฑ์สำหรับนัยสำคัญทางสถิติคือ $p = 0.0246$) การวิเคราะห์เพิ่มเติมโดยการคัดเลือกข้อมูลและปรับความไม่สมดุลของการกระจายตัวของตัวแปรในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม พบว่าผลการรักษาในกลุ่มที่ได้รับยา everolimus ดีกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอก

ผู้ป่วยที่เข้าร่วม โครงการวิจัย RADIANT-2 เป็นผู้ป่วย neuroendocrine tumors ระยะลุกลาม (carcinoid tumor) ที่มีต้นกำเนิดหลักมาจากทางเดินอาหารหรือปอด โดยมีการลุกลามของโรภายในช่วง 12 เดือนที่ผ่านมา และเคยมี secretory symptoms 80.1% ของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาแอฟฟินิเตอร์ เคยได้รับการรักษาด้วยอนุพันธ์ของ somatostatin ก่อนที่จะเข้าร่วม โครงการวิจัย เปรียบเทียบกับ 77.9% ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

จุดยุติปฐมภูมิ (primary endpoint) ของการวิจัยนี้คือ ระยะปลอดการลุกลามของโรค ใช้เกณฑ์ RECIST ประเมินการตอบสนองต่อการรักษาจากการทบทวนทางรังสีวิทยาที่เป็นอิสระ โดยหลังจากทราบบทผลทางรังสีวิทยาว่ามีการลุกลามของโรคแล้ว ผู้วิจัยสามารถเปิดเผยข้อมูลกลุ่มการรักษาแก่ผู้ป่วยได้ ทั้งนี้เพื่อให้ผู้ป่วยที่มีการลุกลามของโรคและอยู่ในกลุ่มที่ได้ยาหลอกสามารถได้รับยาแอฟฟินิเตอร์แบบเปิดผลากต่อไป

จุดยุติทุติยภูมิ (secondary endpoints) ได้แก่ ความปลอดภัย การตอบสนองต่อวัตถุประสงค์ ระยะเวลาการตอบสนอง และอัตราการรอดชีวิตโดยรวม

ผู้ป่วยจำนวนทั้งหมด 429 รายได้รับยาแบบสุ่มในอัตราส่วน 1:1 โดยกลุ่มที่ได้รับยาแอฟฟินิเตอร์ขนาด 10 มก./วัน (จำนวน 216 ราย) หรือยาหลอก (จำนวน 213 ราย) เพิ่มเติมจากยา depot octreotide (Sandostatin LAR[®] ชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อ) 30 มก. ทุก 28 วัน ค่ามัธยฐานของระยะเวลาในการรักษาแบบปกปิดผลากคือ 37.0 สัปดาห์ สำหรับผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาแอฟฟินิเตอร์ และ 36.6 สัปดาห์ สำหรับผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ความไม่สมดุลที่พบได้แก่ ค่าตัวแปรที่แสดงลักษณะพื้นฐานต่างๆ ของผู้ป่วยก่อนเริ่มการรักษา (baseline prognostic factors) ซึ่งพบว่า ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีตัวแปรหลายตัวแปรที่ดีกว่า

ตารางที่ 7 RADIANT-2 – ระยะปลอดการลุกลามของโรค

การวิเคราะห์	จำนวน 429 ราย	ยาแอฟฟินิทอร์ ^a N=216	ยาหลอก ^a N=213	Hazard Ratio (95% CI)	p-value ^c
ค่ามัธยฐานของระยะปลอดการลุกลามของโรค (เดือน) (95% CI)					
ทบทวนผลทางรังสีวิทยาที่เป็นอิสระ ^b		16.43 (13.67 ถึง 21.19)	11.33 (8.44 ถึง 14.59)	0.77 (0.59 ถึง 1.00)	0.026
ประเมินผลทางรังสีวิทยาโดยผู้วิจัย		11.99 (10.61 ถึง 16.13)	8.61 (8.08 ถึง 11.14)	0.78 (0.62 ถึง 0.98)	0.018

^a ให้ร่วมกับ octreotide (Sandostatin LAR[®])

^b รวมถึงการปรับการประเมินผลทางรังสีวิทยาที่แตกต่างกันระหว่างผู้วิจัยและส่วนกลาง

^c One-sided p-value จาก stratified log-rank test

การวิเคราะห์เพิ่มเติมสำหรับการทบทวนทางรังสีวิทยาที่เป็นอิสระ โดยการคัดเลือกข้อมูลและปรับความไม่สมดุลของการกระจายตัวของตัวแปรในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม พบว่าผลการรักษาในกลุ่มที่ได้รับยา everolimus เป็นที่พอใจ ผลจากการวิเคราะห์พหุตัวแปรที่ได้รับการปรับแก้ไขแล้วเพิ่มเติม (adjusted multivariate analysis) เพื่อให้เกิดความสมดุลในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ได้ค่า HR = 0.73 (95% CI 0.56 ถึง 0.97) และเมื่อใช้ Cox model with Inverse Probability of Censoring Weights (IPCW) ในการคัดเลือกข้อมูลและปรับความไม่สมดุลของค่าตัวแปรพื้นฐานต่างๆ ในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ค่า HR (95% CI) โดยประมาณที่ได้จากวิเคราะห์ด้วย IPCW เท่ากับ 0.60 (0.44 ถึง 0.84) ซึ่งแสดงว่าผลการรักษาในกลุ่มที่ได้รับยาแอฟฟินิทอร์ ดีกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอก

ระยะปลอดการลุกลามของโรคที่เวลา 18 เดือนในกลุ่มที่ได้รับยา everolimus + depot octreotide (Sandostatin LAR[®]) เท่ากับ 47.2% เทียบกับ 37.4% ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก + depot octreotide (Sandostatin LAR[®])

อัตราการตอบสนองต่อวัตถุประสงค์จากการทบทวนทางรังสีวิทยาที่เป็นอิสระคือ 2.3% สำหรับกลุ่มที่ได้รับ everolimus ร่วมกับ depot octreotide (Sandostatin LAR[®]) เปรียบเทียบกับ 1.9% สำหรับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ร่วมกับ depot octreotide (Sandostatin LAR[®]) การลดลงของมะเร็งพบได้ในผู้ป่วย 75.0% จากกลุ่มที่ได้รับ everolimus ร่วมกับ depot octreotide (Sandostatin LAR[®]) เปรียบเทียบกับผู้ป่วย 44.8% ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ร่วมกับ depot octreotide (Sandostatin LAR[®])

การวิเคราะห์สุดท้ายของการรอดชีวิตโดยรวมไม่ได้แสดงความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR เท่ากับ 1.16; (95% CI: 0.91 ถึง 1.49)) มีผู้ป่วยเสียชีวิต 133 ราย (61.6%) ในกลุ่มที่ได้รับ everolimus ร่วมกับ depot octreotide และ 120 ราย (56.3%) ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกร่วมกับ depot octreotide การ crossover >58% ของผู้ป่วยจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอกไปเป็นกลุ่มที่ได้รับยาแอฟฟินิทอร์แบบเปิดฉากหลังจากที่โรคลุกลามมาก

ขึ้น ความไม่สมดุลระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาโดยการให้ยา octreotide ต่อ และความไม่สมดุลของปัจจัยในการวินิจฉัยโรคที่สำคัญ ณ ตอนเริ่มการรักษา อาจส่งผลกระทบต่อการประเมินความแตกต่างในอัตราการรอดชีวิตโดยรวมในการวิจัยนี้ เมื่อได้ทำการปรับปัจจัยในการวินิจฉัยโรคที่สำคัญ พบว่า ค่า hazard ratio ของอัตราการรอดชีวิตโดยรวมลดลงไปสู่ความเป็นเอกภาพ (HR 1.06; 95% CI: 0.82, 1.36)

โรคมะเร็งไตระยะลุกลาม (advanced renal cell carcinoma)

ในการศึกษาวิจัยระยะที่ 3 ที่ชื่อ RECORD-1 (CRAD001C2240) ระหว่างประเทศในหลายสถาบัน แบบสุ่มปกปิดผลึก เปรียบเทียบยาแอฟฟินิทอร์ขนาด 10 มก./วัน กับยาหลอก ร่วมกับการให้ best supportive care ในผู้ป่วยโรคมะเร็งไตระยะแพร่กระจาย (metastatic renal cell carcinoma) ที่มีการกำเริบของโรคแม้ว่าจะเคยได้รับการรักษาด้วย VEGFR-TKI (vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor) ได้แก่ sunitinib, sorafenib หรือได้รับยาทั้ง 2 ชนิดดังกล่าว ผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการวิจัยยังรวมถึงผู้ที่เคยได้รับการรักษาด้วยยา bevacizumab และ interferon- α ผู้ป่วยถูกจัดกลุ่มตาม Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) prognostic score เป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่มที่มีความเสี่ยงต่ำ กลุ่มที่มีความเสี่ยงปานกลาง และกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง และผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาด้วยยาโรคมะเร็งมาก่อน (เคยได้รับ VEGFR-TKIs 1 หรือ 2 ชนิดมาก่อน)

จุดยุติปฐมภูมิของการวิจัย (primary endpoint) ของการวิจัยนี้คือ ระยะปลอดการลุกลามของโรค ใช้วิธี RECIST ที่ได้รับการประเมินแบบปกปิดและอย่างอิสระ ส่วนจุดยุติทุติยภูมิ (secondary endpoint) นั้น ได้แก่ ข้อมูลความปลอดภัย อัตราการตอบสนองของเนื้องอก อัตราการรอดชีวิตโดยรวม อาการต่างๆ ที่สัมพันธ์กับโรค และคุณภาพชีวิต โดยที่หลังจากทราบผลการลุกลามของโรคจากผลทางรังสีวิทยา ผู้ป่วยสามารถได้รับการเปิดเผยกลุ่มการรักษาได้จากผู้วิจัย ได้แก่ ผู้ที่ได้รับการสุ่มคัดเลือกให้ได้รับยาหลอกแล้วมีการลุกลามของโรค สามารถได้รับยาแอฟฟินิทอร์แบบเปิดผลึกในขนาด 10 มก./วัน ทั้งนี้คณะกรรมการอิสระที่ตรวจสอบข้อมูลและผลของการวิจัย แนะนำให้ยุติการวิจัยเมื่อการวิเคราะห์ผล second interim ซึ่งคือจุดยุติปฐมภูมิถึงจุดยุติ

จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 416 รายได้รับยาแอฟฟินิทอร์และยาหลอกแบบสุ่มในอัตราส่วน 2:1 โดยผู้ป่วยที่ได้รับยาแอฟฟินิทอร์มีจำนวน 277 ราย และผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก 139 ราย มีการแบ่งกลุ่มประชากรอย่างสมดุล (ค่ากลางของอายุเท่ากับ 61 ปี จากช่วงอายุ 27 ถึง 85 ปี) โดยมีผู้ป่วยเพศชาย 77%, ผู้ป่วยคอเคเซียน 88% และผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาด้วย VEGFR-TKI มาก่อน 1 ชนิดเท่ากับ 74% ค่ามัธยฐานของระยะเวลาในการรักษาแบบปกปิดผลึกคือ 141 วัน สำหรับผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาแอฟฟินิทอร์ และ 60 วัน สำหรับผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

ผลจาก interim analysis แสดงให้เห็นว่าแอฟฟินิทอร์มีประสิทธิผลเหนือกว่ายาหลอก ณ จุดยุติปฐมภูมิของระยะปลอดการลุกลามของโรค โดยลดความเสี่ยงของการลุกลามหรือเสียชีวิตได้ 67% อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ดูตารางที่ 8)

ตารางที่ 8 RECORD-1 ระยะปลอดการลุกลามของโรค

กลุ่มประชากร	จำนวน	ยาเอพฟิไนทอร์ (N=277)	ยาหลอก (N=139)	Hazard Ratio (95% CI)	p-value
		ค่ามัธยฐานของระยะปลอดการลุกลามของโรค (เดือน) (95% CI)			
<u>การวิเคราะห์ปฐมภูมิ</u>					
- ทั้งหมด (ทบทวนโดยส่วนกลางที่เป็นอิสระและแบบปกปิด)	416	4.9 (4.0 ถึง 5.5)	1.9 (1.8 ถึง 1.9)	0.33 (0.25 ถึง 0.43)	<0.001 ^a
<u>การวิเคราะห์แบบ Supportive/ sensitivity analyses</u>					
- ทั้งหมด (ประเมินโดยผู้วิจัย)	416	5.5 (4.6 ถึง 5.8)	1.9 (1.8 ถึง 2.2)	0.32 (0.25 ถึง 0.41)	<0.001 ^a
- MSKCC prognostic score					
- กลุ่มที่มีความเสี่ยงต่ำ	120	5.8 (4.0 ถึง 7.4)	1.9 (1.9 ถึง 2.8)	0.31 (0.19 ถึง 0.50)	<0.001 ^b
- กลุ่มที่มีความเสี่ยงปานกลาง	235	4.5 (3.8 ถึง 5.5)	1.8 (1.8 ถึง 1.9)	0.32 (0.22 ถึง 0.44)	<0.001 ^b
- กลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง	61	3.6 (1.9 ถึง 4.6)	1.8 (1.8 ถึง 3.6)	0.44 (0.22 ถึง 0.85)	0.007 ^b
- ผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาด้วย VEGFR-TKI					
- sunitinib อย่างเดียว	184	3.9 (3.6 ถึง 5.6)	1.8 (1.8 ถึง 1.9)	0.34 (0.23 ถึง 0.51)	<0.001 ^b
- sorafenib อย่างเดียว	124	5.9 (4.9 ถึง 11.4)	2.8 (1.9 ถึง 3.6)	0.25 (0.16 ถึง 0.42)	<0.001 ^b
- ใ้รับ sunitinib และ sorafenib	108	4.0 (3.6 ถึง 5.4)	1.8 (1.8 ถึง 2.0)	0.32 (0.19 ถึง 0.54)	<0.001 ^b

^a Log-rank test stratified by prognostic score

^b Unstratified one-sided log-rank test

ระยะปลอดการลุกลามของโรคเป็นเวลา 6 เดือนในกลุ่มที่ได้รับยาแอฟฟินิเตอร์เท่ากับ 36% เทียบกับ 9% ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

พบการตอบสนองต่อ tumors (Confirmed objective tumor responses) ในผู้ป่วยที่ได้รับยาแอฟฟินิเตอร์ 5 ราย (2%) โดยไม่พบในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ดังนั้น ระยะปลอดการลุกลามของโรคโดยหลักจึงหมายถึงกลุ่มประชากรที่อาการของโรคลดลงที่ (คิดเป็น 67% ของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาแอฟฟินิเตอร์)

ผลครั้งสุดท้ายของอัตราการรอดชีวิตโดยรวม มีแนวโน้มที่น่าพอใจกว่า ในกลุ่มที่ได้รับยาแอฟฟินิเตอร์ แต่ความแตกต่างระหว่างกลุ่มการรักษาไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (HR 0.90; 95% CI: 0.71 ถึง 1.14; p = 0.183) การ crossover มาได้รับยาแอฟฟินิเตอร์แบบเปิดผลึกในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาหลอกที่โรคลุกลามมากขึ้นนั้น เกิดขึ้นในผู้ป่วย 111 รายจาก 139 ราย (79.9%) ที่ได้รับยาหลอก ซึ่งอาจมีผลกระทบต่อการศึกษาไม่พบความแตกต่างในอัตราการรอดชีวิตโดยรวมในการวิจัยนี้ มีหลักฐานสนับสนุนถึงคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นในกลุ่มที่ได้รับยาแอฟฟินิเตอร์ โดยวัดจากอาการต่างๆ ที่สัมพันธ์กับโรค (HR 0.75; 95% CI: 0.53 ถึง 1.06; p = 0.053)

ข้อมูลความปลอดภัยที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิก

จากการศึกษาข้อมูลความปลอดภัยก่อนคลินิกของยา everolimus ได้ทำการศึกษาในหนู mice หนู rats หนูขนาดเล็ก ลิง และกระต่าย พบว่ายามีผลต่อระบบอวัยวะสืบพันธุ์ของสัตว์เพศผู้และเมียในสัตว์หลายชนิด (ความเสื่อมของ testicular tubules ลดปริมาณสเปิร์มใน epididymides และมดลูกฝ่อ) และพบว่ามีผลต่อปอด (เพิ่ม alveolar macrophages) ในหนู rats และหนู mice และมีผลต่อตา (เลนส์ตาขุ่นด้านหน้า) ในหนู rats เท่านั้น พบไตของหนู rat มีการเปลี่ยนแปลงเล็กน้อย (กระตุ้นความเสื่อมเยื่อหุ้มไต พบภาวะไตบวมน้ำเพิ่มขึ้น) และมีผลต่อหนู mouse (กระตุ้นรอยโรคเคิม) แต่ไม่พบว่าเกิดความผิดปกติต่อไตของลิงหรือหนูขนาดเล็ก

ยา everolimus ทำให้โรคที่เป็นอยู่กำเริบขึ้น (กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบเรื้อรังในหนู rats การติดเชื้อ Coxsackie virus ในปลาสมและหัวใจของลิง การติดเชื้อ coccidian ในทางเดินอาหารของหนูขนาดเล็ก รอยโรคผิวหนังในหนู mice และลิง) อาการเหล่านี้พบโดยทั่วไปเมื่อให้ระดับยาในขนาดที่ใช้ในการรักษาหรือมากกว่า ยกเว้นที่พบในหนู rats ที่พบในขนาดที่ต่ำกว่าที่ใช้ในการรักษาเนื่องจากมีการกระจายยาในเนื้อเยื่อสูง

จากการศึกษาความเป็นพิษในหนู rat อายุขัยที่ขนาดยาต่ำเพียง 0.15 มก./กก./วัน พิษที่เกิดขึ้นกับระบบร่างกาย ได้แก่ อัตราการเพิ่มของน้ำหนักตัวต่ำลงและกินอาหารได้น้อยลง การพัฒนาและการเจริญเติบโตตามวัยช้าลงในทุกขนาดยาที่ให้ แต่มีการฟื้นตัวอย่างสมบูรณ์หรือบางส่วนเกิดขึ้นหลังจากหยุดยา อาจมีข้อยกเว้นกับการเกิดความผิดปกติชนิดที่มีความจำเพาะกับเลนส์ตาของหนู rat (โดยปกติสัตว์อายุน้อยจะมีความไวต่อการเกิดพิษได้มากกว่า) แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของความไวต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา everolimus ในสัตว์ที่อายุน้อยเมื่อเทียบกับสัตว์ที่โตเต็มที่เมื่อให้ยาขนาด 0.5-5 มก./กก./วัน ไม่พบความสัมพันธ์ของพิษที่เกิดขึ้นในลิงอายุขัยน้อยเมื่อให้ขนาดยามากถึง 0.5 มก./กก./วัน เป็นเวลา 4 สัปดาห์

จากการศึกษาความเป็นพิษต่อยีน พบว่าไม่มีผลต่อการเกิด clastogenic หรือการกลายพันธุ์ การให้ยา everolimus เป็นเวลานานถึง 2 ปี ในหนู mice และหนู rats ไม่พบว่ามีโอกาสในการก่อมะเร็ง จนถึงขนาดยาสูงสุดที่เทียบเท่ากับขนาดยาที่ใช้ในการรักษา 3.9 เท่าและ 0.2 เท่าจากขนาดยา 10 มก./วันตามลำดับ

ความเป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์

สำหรับข้อมูลด้านความเป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์ ดูหัวข้อ การตั้งครรภ์ การให้นมบุตร สตรีและบุรุษที่มีความสามารถในการเจริญพันธุ์

ความไม่เข้ากันของยา

ไม่มีข้อมูล (not applicable)

การเก็บรักษา

คูบนกล่องยา

เก็บยาไว้ในบรรจุภัณฑ์เดิม เก็บยาให้พ้นแสงและความชื้น

ไม่ควรใช้ยาหลังจากวันหมดอายุ โดยดูได้จาก “EXP” ที่บรรจุภัณฑ์

เก็บยาให้พ้นมือและสายตาเด็ก

เก็บยาที่อุณหภูมิต่ำกว่า 30 องศาเซลเซียส

ขนาดบรรจุที่มีจำหน่าย :

แผงอลูมิเนียมบลิสเตอร์ (PA/AL/PVC)

บรรจุในกล่องกระดาษกล่องละ 1 และ 3 แผง แผงละ 10 เม็ด

คำเตือน

ยานี้อาจทำให้เกิดอันตรายร้ายแรงได้ ต้องใช้ภายใต้การควบคุมของแพทย์เท่านั้น

ผู้ผลิต ดูที่กล่อง

ข้อมูลตีพิมพ์ พฤษภาคม 2564

บริษัท โนวาร์ตีส (ประเทศไทย) จำกัด

689 อาคารภิรัช ทาวน์เวอร์แอดเอ็มควอเทียร์ ชั้น 25 ถนนสุขุมวิท แขวงคลองตันเหนือ เขตวัฒนา

กรุงเทพฯ 10110 โทรศัพท์ 02 080 0999