

# הודעה על החמרה (מידע בטיחות)

תאריך: 10.02.2013

שם תכשיר באנגלית: Afinitor 2.5, 5, 10 mg

מספר רישום: 142-87-32046-01, 142-86-32045-02, 142-86-32045-00, 142-82-33388-00

142-87-32046-00

שם בעל הרישום: Novartis Pharma Services AG

השינויים בעלון מסומנים על רקע צהוב

**בעלון לרופא**

פרטים על השינויים המבוקשים		
טקסט חדש	טקסט נוכחי	פרק בעלון
<p><b>Adults</b></p> <p>...</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dose modifications in advanced neuroendocrine tumors of pancreatic origin and advanced renal cell carcinoma:</li> </ul> <p>...</p> <p><u>Attached app 1- Table 4-1</u></p> <p>...</p> <p><b>Pediatric population</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Afinitor is not recommended for use in pediatric cancer patients.</li> <li>• Dosing recommendations for pediatric patients with TSC who have SEGA are consistent with those for the corresponding adult population with the exception of those patients with hepatic impairment. Afinitor is not recommended for patients &lt;18 years of age with TSC who have SEGA and hepatic impairment.</li> <li>• .</li> </ul> <p>...</p> <p><b>Patients &lt;18 years of age</b></p> <p>Afinitor is not recommended for patients &lt;18 years of age with TSC who have SEGA and hepatic impairment.</p>	<p><b>Adults</b></p> <p>...</p> <p><b>Paediatric population</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Afinitor is not recommended for use in paediatric cancer patients.</li> <li>• Dosing recommendations for paediatric patients with SEGA are consistent with those for the adult SEGA population. Afinitor has not been studied in paediatric SEGA patients &lt; 3 years of age and is currently not recommended for use in this age group.</li> </ul>	<p><b>Dosage and administration</b></p>

<p>...</p> <p><b>Hepatic impairment</b></p> <p>Exposure to everolimus was increased in patients with mild (Child-Pugh A), moderate (Child-Pugh B), and severe (Child-Pugh C) hepatic impairment (see section section 12 Clinical pharmacology).</p> <p>Afinitor is not recommended in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C) for the treatment of advanced neuroendocrine tumors of pancreatic origin or advanced renal cell carcinoma with severe hepatic impairment (Child-Pugh C) unless the potential benefit outweighs the risk (see section 4 Dosage and administration and section 12 Clinical pharmacology).</p> <p>Afinitor is not recommended for use in patients &lt; 18 years of age with TSC who have SEGA with concomitant hepatic impairment (Child-Pugh A, B or C) or in patients ≥ 18 years of age with severe hepatic impairment (Child-Pugh C) (see section 4 Dosage and administration and section 12 Clinical pharmacology).</p> <p>...</p>	<p>....</p> <p><b>Hepatic impairment</b></p> <p>Exposure to everolimus was increased in patients with mild (Child-Pugh A), moderate (Child-Pugh B), and severe (Child-Pugh C) hepatic impairment (see section section 12 Clinical pharmacology).</p> <p>Everolimus is not recommended for use in patients with advanced neuroendocrine tumors of pancreatic origin or advanced renal cell carcinoma with severe hepatic impairment (Child-Pugh C) unless the potential benefit outweighs the risk (see section 4 Dosage and administration and section 12 Clinical pharmacology).</p> <p>Everolimus is not recommended for use in patients with SEGA who have severe hepatic impairment (Child-Pugh C) (see section 4 Dosage and administration and section 12 Clinical pharmacology).</p>	<p><b>Warnings and precaution</b></p>
--	--	---------------------------------------

<p>...</p> <p>The most common ADR (incidence <math>\geq 10\%</math> and suspected to be related to treatment by the investigator) was stomatitis. The most common Grade 3 ADRs (incidence <math>\geq 2\%</math> and suspected to be related to treatment by the investigator) were stomatitis, neutropenia, and gastroenteritis viral. No grade 4 ADRs were reported.</p> <p>...</p> <p><b>Attached app 2- Table 7-2</b></p> <p>Other ADRs occurring more frequently with Afinitor than with placebo, but with an incidence of <math>&lt; 5\%</math> and considered clinically relevant are listed below for the phase III trial.</p> <p><b>Infections and infestations</b></p> <p>Common: Otitis media (3.8%), gastroenteritis viral (2.6%)</p> <p><b>Blood and lymphatic system disorders</b></p> <p>Common: Anemia (2.6%)</p> <p><b>Psychiatric disorders</b></p> <p>Common: Aggression (1.3%), insomnia (1.3%)</p> <p><b>Nervous system disorders</b></p> <p>Common: Convulsion (2.6%)</p> <p><b>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</b></p> <p>Common: Epistaxis (1.3%), pneumonitis (1.3%)</p> <p><b>Gastrointestinal disorders</b></p> <p>Common: Oral pain (3.8%)</p> <p><b>Reproductive system and breast disorders</b></p> <p>Common: Amenorrhea (2.6%), menstruation irregular (1.3%)</p> <p><b>General disorders and administration site conditions</b></p> <p>Common: Gait disturbance (1.3%)</p> <p><b>Investigations</b></p> <p>Common: Blood triglycerides increased (2.6%)</p>		<p><b>adverse drug reactions</b></p>
---	--	--------------------------------------

<p><b>Clinically relevant laboratory abnormalities</b></p> <p>The clinically relevant laboratory abnormalities reported with an incidence of <math>\geq 10\%</math> (listed in decreasing frequency):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hematology parameters included partial thromboplastin time increased, neutropenia, and anemia.</li> <li>• Clinical chemistry parameters included hypercholesterolemia, aspartate aminotransferase (AST) increased, hypertriglyceridaemia, alanine aminotransferase (ALT) increased, hypophosphataemia, and hypokalemia.</li> </ul> <p>Most of the laboratory abnormalities were mild (Grade 1) or moderate (Grade 2). The most common Grade 3 laboratory abnormality (incidence <math>\geq 2\%</math> and occurring more frequently with Afinitor than with placebo) was neutropenia.</p> <p>...</p> <p><b>Adverse drug reactions</b></p> <p>The following additional clinically relevant ADRs were reported in the phase II trial and not in the controlled Phase III trial (Note: The protocol mandated that all infections be classified ADRs):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Very common: Sinusitis, cellulitis, gastroenteritis, pharyngitis, otitis externa, skin infection, body tinea, gastric infection, urinary tract infection, furuncle, nasopharyngitis, diarrhea, dermatitis acneiform, acne, conjunctivitis, and hypertriglyceridaemia</li> <li>• Common: Infection, abscess limb, bronchitis viral, agitation, pharyngeal inflammation, gastritis, vomiting, proteinuria, blood immunoglobulin G decreased</li> </ul> <p>Additional clinically relevant Grade 3 ADRs reported in the phase II trial (incidence <math>\geq 2\%</math>) were neutropenia and single cases of sinusitis, pneumonia, abscess limb, and bronchitis viral.</p>		
--	--	--

<p>The following clinically relevant ADRs were reported in a higher frequency category in the phase II trial than in the controlled phase III trial (<i>increase from common to very common</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Very common: Upper respiratory tract infection, otitis media, pneumonia, cough, pyrexia, Blood cholesterol increased, blood triglycerides increased, and neutrophil count decreased.</li> </ul> <p><b>Clinically relevant laboratory abnormalities</b></p> <p>The following additional clinically relevant laboratory abnormalities with an incidence of <math>\geq 10\%</math> were reported in the phase II trial and not listed with controlled Phase III trial:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hematology parameters included leukopenia, thrombocytopenia, and lymphopenia.</li> <li>• Clinical chemistry parameters included blood alkaline phosphatase increased, hyperglycemia, hypercreatinemia, and hypoglycemia.</li> </ul> <p>Additional clinically relevant grade 3 laboratory abnormalities reported in the phase II trial were blood alkaline phosphatase increased, and aspartate aminotransferase increased. Clinically relevant grade 4 laboratory abnormalities were neutropenia and lymphopenia.</p> <p><b>Description of selected adverse reactions</b></p> <p>....</p> <p>In clinical trials and post-marketing spontaneous reports, everolimus has been associated with cases of amenorrhea (including secondary amenorrhea)</p>		
--	--	--

<p>...</p> <p><b>Women of childbearing potential</b></p> <p>Women of childbearing potential should be advised to use an <b>highly</b> effective method of contraception while receiving Afinitor, and for up to 8 weeks after ending treatment.</p> <p><b>Fertility</b></p> <p>The potential for everolimus to cause infertility in male and female patients is unknown. However, amenorrhea (including secondary amenorrhea) has been observed.</p> <p>Based on non-clinical findings, male fertility may be compromised by treatment with Afinitor. Female fertility was not affected (see section 14 Non-clinical safety data).</p>	<p>...</p> <p><b>Women of childbearing potential</b></p> <p>Women of childbearing potential should be advised to use an effective method of contraception while receiving Afinitor, and for up to 8 weeks after ending treatment.</p> <p><b>Fertility</b></p> <p>Based on non-clinical findings, male fertility may be compromised by treatment with Afinitor (see section 14 Non-clinical safety data).</p>	<p><b><u>Pregnancy and breast-feeding</u></b></p>
--	--	---

## בעלו לצרכן

פרטים על השינויים המבוקשים		
פרק בעלון	טקסט נוכחי	טקסט חדש
אזהרות	<p>טיפול בסרטן כליות מתקדם ובגידולים נירואנדוקריניים מתקדמים שמקורם בבלב:</p> <p>אפיניטור יירשם לך רק על ידי רופא בעל ניסיון במחלת הסרטן.</p> <p>טיפול ב- SEGA הקשור בטרשת קרשית (tuberous sclerosis):</p> <p>אפיניטור יירשם לך רק על ידי רופא בעל ניסיון בטיפול בחולים עם SEGA ועם גישה לבדיקות דם אשר ימדדו כמה אפיניטור יש בדמך.</p> <p>אם במהלך הטיפול באפיניטור הינך מפתח/ת סימפטומים כגון נפיחות של דרכי הנשימה או הלשון ו/או קשיי נשימה, אלו עשויים להיות סימנים של תגובה אלרגית חמורה. במקרה כזה יש להתקשר מיידית עם רופא.</p> <p>....</p> <p>נשים בגיל הפוריות צריכות להשתמש באמצעי מניעה יעילים (כגון קונדומים או גלולות) במהלך הטיפול באפיניטור ולמשך 8 שבועות לאחר הפסקת הטיפול. במידה והינך חושבת שנכנסת להריון, פני לרופא לייעוץ לפני נטילה נוספת של אפיניטור.</p> <p>ייתכן ויש לאפיניטור השפעה על פוריות הגבר: אם הנכם מעוניינים בהריון - היוועצו ברופא.</p>	<p>טיפול בסרטן כליות מתקדם ובגידולים נירואנדוקריניים מתקדמים שמקורם בבלב:</p> <p>אפיניטור יירשם לך רק על ידי רופא בעל ניסיון במחלת הסרטן.</p> <p>טיפול בטרשת קרשית (tuberous sclerosis) עם SEGA:</p> <p>אפיניטור יירשם לך רק על ידי רופא בעל ניסיון בטיפול בחולים עם טרשת קרשית שיש להם SEGA ועם גישה לבדיקות דם אשר ימדדו כמה אפיניטור יש בדמך.</p> <p><b>אין להשתמש באפיניטור בילדים ומתבגרים (מתחת לגיל 18) עם בעיות בכבד</b></p> <p><b>תגובות אלרגיות:</b> אם במהלך הטיפול באפיניטור הינך מפתח/ת סימפטומים כגון נפיחות של דרכי הנשימה או הלשון ו/או קשיי נשימה, אלו עשויים להיות סימנים של תגובה אלרגית חמורה. במקרה כזה יש להתקשר מיידית עם רופא.</p> <p><b>הפרעות בכליה:</b> אי ספיקת כליות נצפתה בחולים מסוימים אשר טופלו באפיניטור. אי ספיקת כליות יכולה להיות חמורה ועלולה להיות בעלת השלכות מסכנות חיים.</p> <p>...</p> <p>נשים בגיל הפוריות צריכות להשתמש באמצעי מניעה יעילים <b>ביותר</b> (כגון קונדומים או גלולות) במהלך הטיפול באפיניטור ולמשך 8 שבועות לאחר הפסקת הטיפול. במידה והינך חושבת שנכנסת להריון, פני לרופא לייעוץ לפני נטילה נוספת של אפיניטור.</p> <p>ייתכן ויש לאפיניטור השפעה על פוריות הגבר. <b>בנשים מסוימות אשר נטלו אפיניטור נצפתה היעדרות של מחזור הווסת (amenorrhea).</b> אם הנכם מעוניינים בהריון - היוועצו ברופא.</p>

<p>אפיניטור מכליל לקטוז. אם נאמר לך על-ידי רופא שהינך רגישה/לסוכרים מסוימים, היוועץ/י ברופא לפני נטילת אפיניטור.</p>	<p>אפיניטור מכליל לקטוז. אם נאמר לך על-ידי רופא שהינך רגישה/לסוכרים מסוימים, היוועץ/י ברופא לפני נטילת אפיניטור.</p>	
<p><b>טיפול בסרטן כליות מתקדם או גידולים נירואנדוקריניים מתקדמים שמקורם בבלב:</b></p> <p>...  <b>תופעות לוואי שאינן שכיחות</b> (תופעות לוואי אלה עלולות להשפיע על בין 1 ל- 10 מתוך 1,000 מטופלים):  סוג של אנמיה הנקראת pure red cell aplasia (ageusia) התחלה של סוכרת;אובדן חוש הטעם (ageusia)  סימפטומים של אי ספיקת לב כגון: קוצר נשימה, קושי בנשימה בזמן שכבה, נפיחות של הרגליים או כף הרגל;  חסם או הפרעה של כלי דם (ורידים) ברגליים (פקקת בווריד עמוק). התסמינים העלולים להופיע: התנפחות ו/או כאב באחת מהרגליים שלך בדרך כלל בבשר השוק שלך. אודם או עור חם באזור הנגוע;  קוצר נשימה או נשימה מהירה (תסמונת מצוקה נשימתית חד);החלמה לא תקינה של פצעים.  אם אחת מהתופעות המצוינות מעלה משפיעות עליך באופן חמור, <b>פנה/י לרופא המטפל שלך.</b>  <b>בנשים מסוימות אשר נטלו אפיניטור נצפתה היעדרות של מחזור הווסת (amenorrhea).</b></p> <p><b>טיפול בטרשת קרשית (tuberous sclerosis) עם SEGA:</b></p> <p><b>תופעות לוואי שכיחות מאוד</b> (תופעות לוואי אלה עלולות להשפיע על יותר מ-1 מתוך 10 מטופלים):  זיהומים, כגון דלקות של הסינוסים והמעברים של האף (סינוסיטיס), זיהום של האוזן החיצונית ותיכונה, דלקת של הקיבה, גרון כואב ונזלת, זיהומים בעור, גזזת (זיהום פטרייתי של העור), זיהומים של זקיק השיערה, זיהום של דרכי השתן, דלקת של הלחמית, דלקת של דרכי הנשימה העליונות, דלקת ריאות; רמה נמוכה של תאי דם לבנים (סוג של תאי דם אשר נאבק בזיהומים: הרופא יבדוק זאת באופן תקופתי); <b>רמה גבוהה של כולסטרול בדם;</b> רמה גבוהה של שומנים בדם (עלייה בטריגליצרידים) שיעול;  ...  <b>תופעות לוואי שכיחות</b> (תופעות לוואי אלה עלולות להשפיע על בין 1 ל- 10 מתוך 100 מטופלים):</p> <p><b>כיב בגפיים</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• דלקת סימפונות ויראלית</li> <li>• רמות נמוכות של תאי דם אדומים (אנמיה)</li> <li>• תוקפנות</li> <li>• חוסר יכולת לישון</li> <li>• מרגיש מוטרד</li> <li>• התקפים (עוויתות)</li> <li>• דימום מהאף</li> <li>• דלקת גרון</li> <li>• הפרעה במערכת הנשימה או הריאות (כגון: קוצר נשימה, שיעול יבש, קושי לנשום)</li> <li>• דלקת של הקרום הירי המרפד את הקיבה (גסטריטיס)</li> <li>• הקאה</li> <li>• פריחה בעור</li> <li>• הופעת חלבון בשתן</li> <li>• הפרעות במחזור הווסת כגון היעדר של מחזור הווסת (amenorrhea), מחזורי וסת לא סדירים</li> <li>• עייפות</li> <li>• חוסר שקט</li> <li>• בעיית שיווי משקל (gait disturbance)</li> <li>• ירידה ברמות נוגדנים בדם (יש לפנות לרופא)</li> <li>• עלייה ברמות הליפופרוטאינים בעלי צפיפות נמוכה בדם</li> </ul>	<p><b>טיפול בסרטן כליות מתקדם או גידולים נירואנדוקריניים מתקדמים שמקורם בבלב:</b></p> <p>...  <b>תופעות לוואי שאינן שכיחות</b> (תופעות לוואי אלה עלולות להשפיע על בין 1 ל- 10 מתוך 1,000 מטופלים):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• סוג של אנמיה הנקראת pure red cell aplasia</li> <li>• התחלה של סוכרת</li> <li>• אובדן חוש הטעם</li> <li>• סימפטומים של אי ספיקת לב כגון: קוצר נשימה, קושי בנשימה בזמן שכבה, נפיחות של הרגליים או כף הרגל</li> <li>• חסם או הפרעה של כלי דם (ורידים) ברגליים (פקקת בווריד עמוק). התסמינים העלולים להופיע: התנפחות ו/או כאב באחת מהרגליים שלך בדרך כלל בבשר השוק שלך. אודם או עור חם באזור המושפע.</li> <li>• קוצר נשימה או נשימה מהירה (תסמונת מצוקה נשימתית חד)</li> <li>• החלמה לא תקינה של פצעים</li> </ul> <p>אם אחת מהתופעות המצוינות מעלה משפיעות עליך באופן חמור, <b>פנה/י לרופא המטפל שלך.</b></p> <p><b>טיפול ב- SEGA הקשור בטרשת קרשית (tuberous sclerosis):</b></p> <p><b>תופעות לוואי שכיחות מאוד</b> (תופעות לוואי אלה עלולות להשפיע על יותר מ-1 מתוך 10 מטופלים):  זיהומים  ...  אם אחת מהתופעות המצוינות מעלה משפיעות עליך באופן חמור, <b>פנה/י לרופא המטפל שלך.</b></p> <p><b>תופעות לוואי שכיחות</b> (תופעות לוואי אלה עלולות להשפיע על בין 1 ל- 10 מתוך 100 מטופלים):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• דלקת גרון</li> <li>• דלקת של הקרום הירי המרפד את הקיבה (גסטריטיס)</li> <li>• הקאה</li> <li>• דלקת של הריאות</li> <li>• חרדה</li> <li>• ישנוניות</li> <li>• יתר לחץ דם</li> <li>• הפרעה במערכת הנשימה או הריאות (כגון: קוצר נשימה, שיעול יבש, קושי לנשום)</li> <li>• עור יבש</li> <li>• פריחה ורודה מגרדת על הגוף הנקראת פיטריאזיס רוזאיה</li> <li>• הופעת חלבון בשתן</li> <li>• עייפות</li> <li>• נפיחות של זרועות, ידיים, רגליים, קרסוליים או חלק אחר של הגוף (סימנים של בצקת)</li> <li>• עיניים אדומות, נפוחות</li> <li>• ירידה ברמות נוגדנים בדם (יש לפנות לרופא)</li> </ul> <p>אם אחת מהתופעות המצוינות מעלה משפיעות עליך באופן חמור, <b>פנה/י לרופא המטפל שלך.</b></p>	<p><b>תופעות לוואי</b></p>

<p>אם אחת מהתופעות המצוינות מעלה משפיעות עליך באופן חמור, פנה/י לרופא המטפל שלך.</p> <p>טיפול בסרטן כליות מתקדם ובגידולים נירואנדוקרינים מתקדמים שמקורם בבלב:</p> <p>אין להשתמש באפיניטור בילדים ומתבגרים.</p> <p>הרופא עשוי להמליץ על מינון גבוה או נמוך יותר לפי צרכי הטיפול האישיים שלך.</p> <p>טיפול בטרשת קרשית (tuberous sclerosis) עם SEGA:</p> <p>ניתן להשתמש באפיניטור בילדים ומתבגרים בעלי תפקודי כבד תקינים.</p> <p>הרופא יחליט על מינון אפיניטור שיש ליטול כתלות בגודל גופך, מצבו הבריאותי של הכבד שלך, ותרופות אחרות שהינך נוטל/ת. במהלך הטיפול עם אפיניטור נדרשות בדיקות דם למדידת כמות אפיניטור בדמך וקביעת המינון היומי הטוב ביותר עבורך. יש לעקוב אחר הוראות הרופא לגבי מינון האפיניטור שיש ליטול.</p> <p>במידה והינך סובל/ת מתופעות לוואי מסוימות (כגון בעיות בריאות או בנשימה, כיבים בפה), ייתכן והרופא יצטרך להפחית את מינון האפיניטור שאתה צריך/ה ליטול; או להורות לך להפסיק את הטיפול באפיניטור לזמן מה או באופן קבוע.</p> <p>אין להפסיק ליטול אפיניטור, אלא בהוראת הרופא.</p>	<p>טיפול בסרטן כליות מתקדם ובגידולים נירואנדוקרינים מתקדמים שמקורם בבלב:</p> <p>אין להשתמש באפיניטור בילדים ומתבגרים.</p> <p>הרופא עשוי להמליץ על מינון גבוה או נמוך יותר לפי צרכי הטיפול האישיים שלך.</p> <p>טיפול ב- SEGA (קשור בטרשת קרשית tuberous sclerosis):</p> <p>אין להשתמש באפיניטור בילדים מתחת לגיל 3.</p> <p>הרופא יחליט על מינון אפיניטור שיש ליטול כתלות בגודל גופך, מצבו הבריאותי של הכבד שלך, ותרופות אחרות שהינך נוטל/ת. במהלך הטיפול עם אפיניטור נדרשות בדיקות דם למדידת כמות אפיניטור בדמך וקביעת המינון היומי הטוב ביותר עבורך. יש לעקוב אחר הוראות הרופא לגבי מינון האפיניטור שיש ליטול.</p> <p>במידה והינך סובל/ת מתופעות לוואי מסוימות (כגון בעיות בנשימה), ייתכן והרופא יצטרך לשנות את כמות האפיניטור שאתה צריך/ה ליטול או להורות לך להפסיק את הטיפול באפיניטור לזמן מה.</p> <p>אין להפסיק ליטול אפיניטור, אלא בהוראת הרופא.</p>	מינון
--	---	-------

## App 1:

Table 4-1 Afinitor dose adjustment and management recommendations for adverse drug reactions

Adverse Reaction	Drug	Severity <sup>1</sup>	Afinitor Dose Adjustment <sup>2</sup> and Management Recommendations
Non-infectious pneumonitis		Grade 1	No dose adjustment required. Initiate appropriate monitoring.
		Grade 2	Consider interruption of therapy, rule out infection and consider treatment with corticosteroids until symptoms improve to Grades $\leq 1$ . Re-initiate Afinitor at a lower dose. Discontinue treatment if failure to recover within 3 wks.
		Grade 3	Interrupt Afinitor until symptoms resolve to Grade $\leq 1$ . Rule out infection and consider treatment with corticosteroids. Consider re-initiating Afinitor at a lower dose.
		Grade 4	Discontinue Afinitor, rule out infection, and consider treatment with corticosteroids.
Stomatitis		Grade 1	No dose adjustment required. Manage with non-alcoholic or salt water (0.9%) mouth wash several times a day.
		Grade 2	Temporary dose interruption until recovery to Grade $\leq 1$ . Re-initiate Afinitor at same dose.



Adverse Reaction	Drug	Severity <sup>1</sup>	Afinitor Dose Adjustment <sup>2</sup> and Management Recommendations
		Grade 3	If stomatitis recurs at Grade 2, interrupt dose until recovery to Grade $\leq 1$ . Re-initiate Afinitor at lower dose.
			Manage with topical analgesic mouth treatments (e.g. benzocaine, butyl aminobenzoate, tetracaine hydrochloride, menthol or phenol) with or without topical corticosteroids (i.e. triamcinolone oral paste). <sup>3</sup>
			Temporary dose interruption until recovery to Grade $\leq 1$ .
			Re-initiate Afinitor at a lower dose.
		Grade 4	Manage with topical analgesic mouth treatments (i.e. benzocaine, butyl aminobenzoate, tetracaine hydrochloride, menthol or phenol) with or without topical corticosteroids (i.e. triamcinolone oral paste). <sup>3</sup>
			Discontinue Afinitor and treat with appropriate medical therapy.
		Grade 1	If toxicity is tolerable, no dose adjustment required.
			Initiate appropriate medical therapy and monitor.
Other non-hematologic toxicities (excluding metabolic events)		Grade 2	If toxicity is tolerable, no dose adjustment required.
			Initiate appropriate medical therapy and monitor.
			If toxicity becomes intolerable, temporary dose interruption until recovery to Grade $\leq 1$ . Re-initiate Afinitor at same dose.
			If toxicity recurs at Grade 2, interrupt Afinitor until recovery to Grade $\leq 1$ . Re-initiate Afinitor at lower dose.
		Grade 3	Temporary dose interruption until recovery to Grade $\leq 1$ .
			Initiate appropriate medical therapy and monitor.
			Re-initiate Afinitor at a lower dose.
			Discontinue Afinitor and treat with appropriate medical therapy.
Metabolic events (e.g. hyperglycemia, dyslipidemia)		Grade 1	No dose adjustment required.
			Initiate appropriate medical therapy and monitor.
		Grade 2	No dose adjustment required.
			Manage with appropriate medical therapy and monitor.
		Grade 3	Temporary dose interruption.
			Re-initiate Afinitor at lower dose.
			Manage with appropriate medical therapy and monitor.
			Discontinue Afinitor and treat with appropriate medical therapy.

<sup>1</sup> Severity Grade description: 1 = mild symptoms; 2 = moderate symptoms; 3 = severe symptoms; 4 = life-threatening symptoms.

<sup>2</sup> If dose reduction is required, the suggested dose is approximately 50% lower than the dose previously administered.

<sup>3</sup>Avoid using agents containing hydrogen peroxide, iodine, and thyme derivatives in management of

Adverse Reaction	Drug	Severity <sup>1</sup>	Afinitor Dose Adjustment <sup>2</sup> and Management Recommendations
stomatitis as they may worsen mouth ulcers.			

## App 2:

**Table 7-2 Adverse reactions reported in at least 5% of patients and at a higher rate in the Afinitor arm than in the placebo arm of the phase III trial**

System Organ Class	Very common	Common
Infections and infestations		upper respiratory tract infection, pneumonia
Blood and lymphatic system disorders		neutropenia
Metabolism and nutrition disorders		hypercholesterolemia
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		cough
Gastrointestinal disorders	stomatitis <sup>1</sup>	
Skin and subcutaneous tissue disorders		rash <sup>2</sup>
General disorders and administration site conditions		fatigue, irritability, pyrexia
Investigations		blood cholesterol increased, low density lipoprotein increased, neutrophil count decreased

<sup>1</sup> Includes mouth ulceration, stomatitis, and lip ulceration

<sup>2</sup> Includes rash, rash maculo-papular, rash generalized, rash macular