

**Afinitor  
(everolimo)**

Novartis Biociências SA

comprimidos

2,5 mg, 5 mg e 10 mg

Bula do Profissional da Saúde

**AFINITOR™**

everolimo

**APRESENTAÇÕES**

Comprimidos - embalagens com 30 comprimidos de 2,5 mg, 5 mg ou 10 mg.

**VIA ORAL****USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 3 ANOS (para tratamento de SEGA associada ao TSC)****COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido de Afinitor™ 2,5 mg, 5 mg e 10 mg contém respectivamente 2,5 mg, 5 mg e 10 mg de everolimo.

*Excipientes:* lactose anidra, crospovidona, hipromelose, lactose monoidratada, estearato de magnésio e butildroxitolueno.**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DA SAÚDE****1. INDICAÇÕES**

Afinitor™ é indicado para o tratamento de:

- Mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado, receptor hormonal positivo, em combinação com um inibidor da aromatase, após terapia endócrina prévia.
- Pacientes com tumores neuroendócrinos avançados (NET) localizados no estômago e intestino, pulmão ou pâncreas.
- Pacientes com câncer avançado do(s) rim(ns) (Carcinoma avançado de Células Renais (CCR)) cuja doença tenha progredido durante ou após o tratamento com VEGFR – TKI, quimioterápicos ou imunoterápicos.
- Astrocitoma subependimário de células gigantes (SEGA, um tumor cerebral específico) associado à esclerose tuberosa (TS).

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA****Câncer de mama avançado receptor hormonal positivo**

O estudo BOLERO-2 (Estudo CRAD001Y2301), de Fase III, multicêntrico, duplo-cego, randomizado de Afinitor™ + exemestano versus placebo + exemestano foi realizado com mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado, receptor de estrógeno positivo e HER 2-neu/não amplificado, com recorrência ou progressão após terapia prévia com letrozol ou anastrozol. As pacientes foram randomizadas em uma proporção de 2:1 para receber everolimo (10 mg ao dia) ou placebo, além de exemestano em regime aberto (25 mg ao dia). A randomização foi estratificada com base na sensibilidade documentada à terapia hormonal prévia (sim vs. não) e pela presença de metástase visceral (sim vs. não). A sensibilidade à terapia hormonal prévia foi definida como (1) benefício clínico documentado (resposta completa [CR], resposta parcial [PR], doença estável [SD] ≥24 semanas) a pelo menos uma terapia hormonal prévia no contexto da doença avançada, ou (2) pelo menos um histórico de 24 meses de terapia hormonal adjuvante antes da recorrência<sup>16</sup>.

O desfecho primário do estudo foi a sobrevida livre de progressão (SLP) avaliada pelos Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST), com base na avaliação do investigador (radiologia local). As análises corroborativas de SLP foram baseadas em uma revisão radiológica central independente.

Os desfechos secundários incluíram sobrevida global (SG), Taxa de Resposta Global (ORR), Taxa de Benefício Clínico (CBR), Segurança, mudança na Qualidade de vida (QoL) e tempo até deterioração da Capacidade Funcional por ECOG. Os desfechos adicionais incluíram alterações nos marcadores de remodelamento ósseo nas semanas 6 e 12.

No total, 724 pacientes foram randomizadas em uma proporção de 2:1 para a combinação de everolimo (10 mg ao dia) + exemestano (25 mg ao dia) (n=485) ou placebo + exemestano (25 mg ao dia) (n=239). Os dois grupos de tratamento foram em geral, equilibrados no que se refere às características demográficas basais da doença e histórico de uso prévio de antineoplásicos. A idade média das pacientes era de 61 anos (faixa de 28

a 93), sendo 75% caucasianas<sup>16</sup>. A duração média do tratamento cego foi de 24,0 semanas para as pacientes recebendo Afinitor™ + exemestano e de 13,4 semanas para aquelas recebendo placebo + exemestano.

Os resultados de eficácia foram obtidos a partir da observação da análise final de 510 eventos de SLP locais e 320 eventos de SLP centralmente avaliados. As pacientes no braço de placebo+exemestano não foram alocadas para o braço com everolimo no momento da progressão<sup>16</sup>.

O estudo demonstrou um benefício clínico estatisticamente significativo de everolimo + exemestano quando comparado a placebo + exemestano através de um prolongamento de 2,45 vezes da mediana de SLP (mediana: 7,82 meses versus 3,19 meses), resultando em uma redução de risco de 55% na progressão ou morte (SLP HR 0,45; IC 95%: 0,38, 0,54; teste de log-rank unilateral com valor  $p < 0,0001$  de acordo com a avaliação do investigador local (vide Tabela 1-1 e Figura 1-2 BOLERO-2)<sup>16</sup>.

A análise de SLP com base em uma avaliação radiológica central independente foi favorável e mostrou um prolongamento de 2,7 vezes da mediana de sobrevida livre de progressão (11,01 meses versus 4,14 meses), resultando em uma redução de risco de 62% na progressão ou morte (SLP HR 0,38; IC 95%: 0,31, 0,48; teste log-rank unilateral com valor  $p < 0,0001$ ) (vide Tabela 1-1 e Figura 1-2 BOLERO-2 – Curvas de sobrevida livre de progressão de Kaplan-Meier (revisão radiológica do investigador))<sup>16</sup>.

A resposta objetiva de acordo com a avaliação do investigador baseada no RECIST foi observada em 12,6% dos pacientes (IC 95%: 9,8, 15,9) no braço de everolimo + exemestano vs. 1,7% (IC 95%: 0,5-4,2) no braço de placebo + exemestano ( $p < 0,0001$  para comparação entre os braços). A taxa de benefício clínico para everolimo + exemestano foi 51,3% vs. 26,4% no braço de controle;  $p < 0,0001$  (vide Tabela 1-1)<sup>16</sup>.

## **Tabela 1-1 BOLERO-2 – resultados de eficácia**

Análise	Afinitor <sup>TMA</sup> N = 485	Placebo <sup>a</sup> N = 239	Razão de risco	Valor-p
<b>Mediana da Sobrevida livre de progressão (meses, IC 95%)</b>				
Revisão radiológica do investigador	7,82 (6,93 a 8,48)	3,19 (2,76 a 4,14)	0,45 (0,38 a 0,54)	<0,0001
Revisão radiológica independente	11,01 (9,66 a 15,01)	4,14 (2,89 a 5,55)	0,38 (0,31 a 0,48)	<0,0001
<b>Melhor resposta global (%), IC 95%</b>				
Taxa de resposta objetiva (ORR) <sup>b</sup>	12,6% (9,8 a 15,9)	1,7% (0,5 a 4,2)	n/a <sup>d</sup>	<0,0001 <sup>e</sup>
Taxa de benefício clínico (CBR) <sup>c</sup>	51,3% (46,8 a 55,9)	26,4% (13,3 a 23,5)	n/a <sup>d</sup>	<0,0001 <sup>e</sup>

<sup>a</sup> Mais exemestano

<sup>b</sup> Taxa de resposta objetiva = proporção de pacientes com CR ou PR.

<sup>c</sup> Taxa de benefício clínico = proporção de pacientes com CR ou PR ou SD  $\geq 24$  semanas

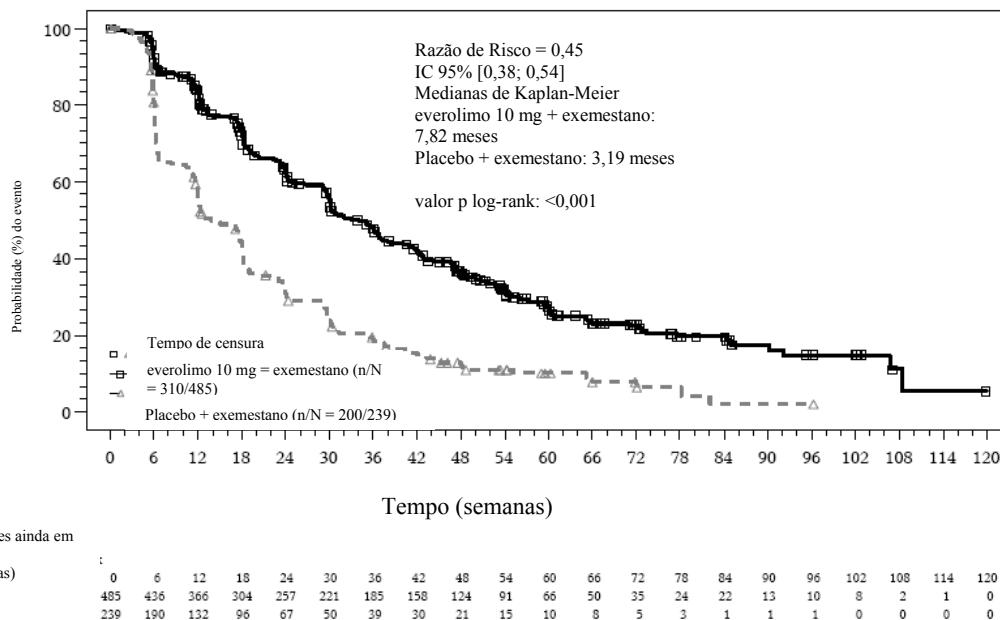
<sup>d</sup> não aplicável

<sup>e</sup> valor p é obtido a partir do teste exato de CMH usando uma versão estratificada do teste de permutação de Cochran-Armitage.

Os dados de Sobrevida Global (SG) não estavam maduros no momento da análise final da SLP. Cento e oitenta e duas mortes foram relatadas na análise interina de sobrevida global (OS), representando 23% e 29% das mortes de pacientes nos braços de everolimo + exemestano e placebo + exemestano, respectivamente (Razão de risco = 0,77 [IC 95%: 0,57; 1,04])<sup>16</sup>

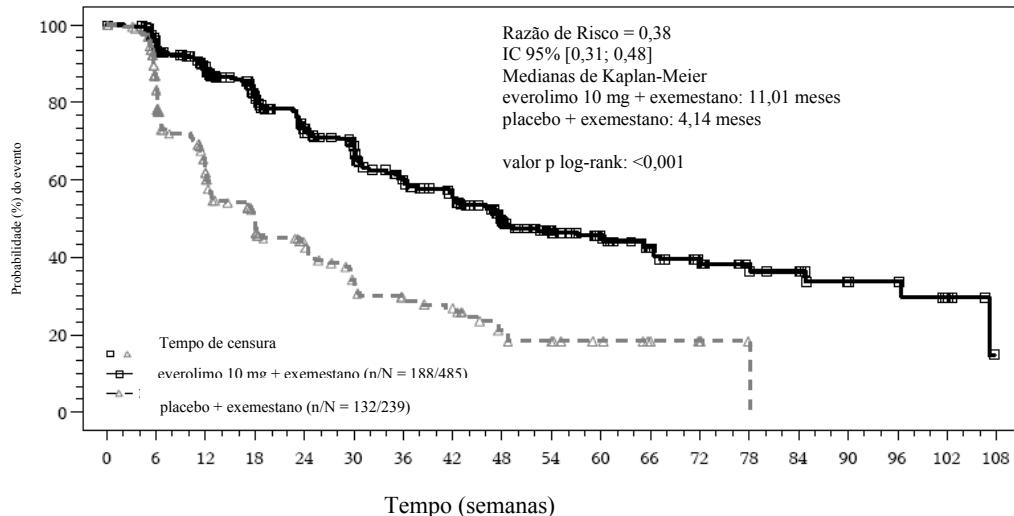
A taxa de SLP de doze meses foi de 33% para os pacientes recebendo everolimo + exemestano comparado a 11% do braco recebendo placebo + exemestano<sup>17</sup>

**Figura 1-1 BOLERO-2 – Curvas de sobrevida livre de progressão de Kaplan-Meier (revisão radiológica do investigador)**



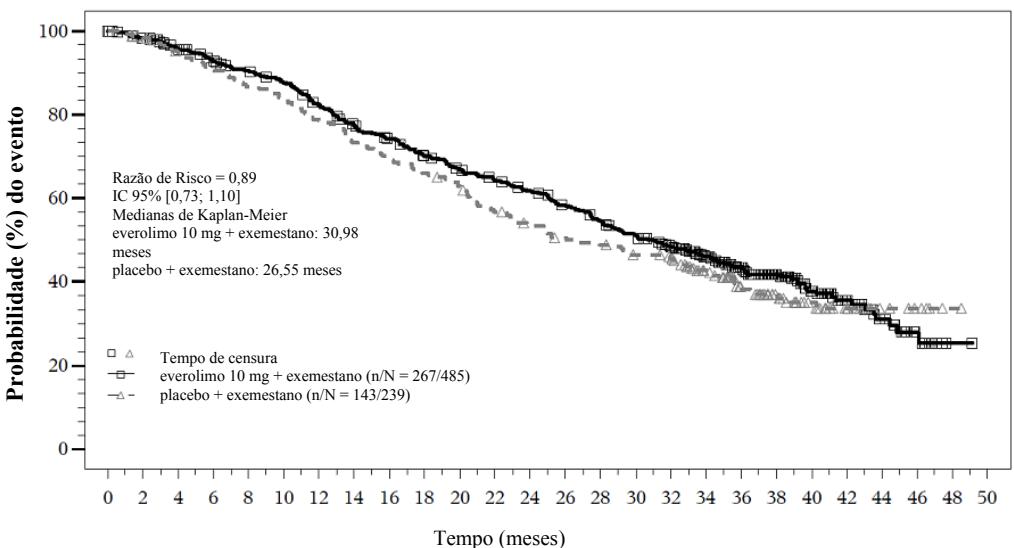
- Valor-P é obtido do teste de log-rank unilateral estratificado por sensibilidade à terapia hormonal prévia e presença de metástase visceral a partir de IXRS.

**Figura 1-2 BOLERO-2 – Curvas de sobrevida livre de progressão de Kaplan-Meier (revisão radiológica independente)**



No. De pacientes ainda em Risco  
 Tempo (semanas)  
 everolimo 427 359 292 239 211 166 140 108 77 62 48 32 21 18 11 10 5 0  
 placebo 179 114 76 56 39 31 27 16 13 9 6 4 1 0 0 0 0 0

- Valor-P é obtido do teste de log-rank unilateral estratificado por sensibilidade à terapia hormonal prévia e presença de metástase visceral a partir de IXRS.



No. De pacientes ainda em Risco

Tempo (semanas)	everolimo	placebo
0	485	239
2	471	232
4	448	220
6	429	211
8	414	201
10	399	194
12	373	182
14	347	170
16	330	162
18	311	153
20	292	145
22	279	130
24	266	120
26	248	113
28	232	102
30	216	98
32	196	77
34	154	56
36	118	41
38	91	28
40	58	18
42	39	8
44	23	5
46	11	1
48	1	0
50	0	0

- Valor-P é obtido do teste de log-rank unilateral estratificado por sensibilidade à terapia hormonal prévia e presença de metástase visceral a partir de IXRS.

O efeito do tratamento estimado pela SLP foi corroborado por uma análise de subgrupos planejada referente a SLP de acordo com a avaliação do investigador. Para todos os subgrupos analisados, um efeito de tratamento positivo foi observado com everolimo + exemestano com uma razão de risco estimada vs. placebo + exemestano variando de 0,25 a 0,62 (vide Tabela 1-2)<sup>16</sup>. As análises de subgrupos demonstraram um efeito de tratamento homogêneo e consistente, independentemente da sensibilidade à terapia hormonal prévia e presença de metástase visceral e ao longo dos principais subgrupos demográficos e de prognósticos<sup>16</sup>.

**Tabela 1-2 Análise de SLP de acordo com o investigador por subgrupo - Grupo Análise Completa**

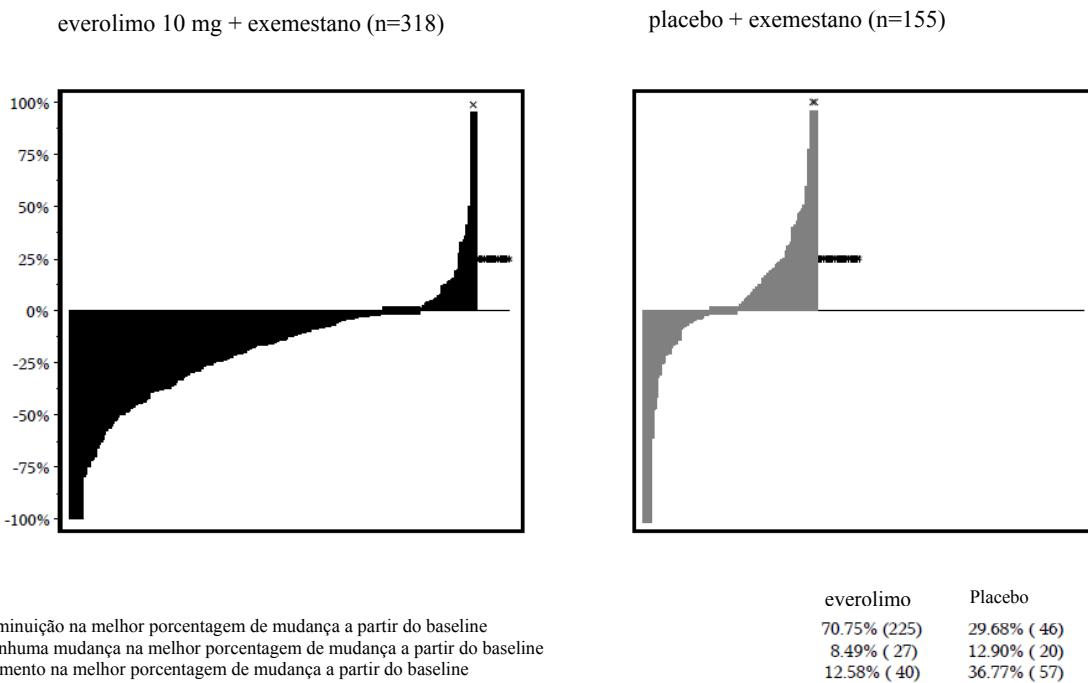
	n	everolimo + exemestano	placebo + exemestano	Razão de risco (HR) <sup>1</sup>	IC de 95%
<b>SLP Média (meses)</b>					
<b>Sensibilidade à terapia hormonal anterior</b>					
Não	114	6,83	2,83	0,55	0,35; 0,84
Sim	610	8,05	3,94	0,43	0,35; 0,53
<b>Presença de metástase visceral</b>					
Não	318	9,86	4,21	0,41	0,31; 0,55
Sim	406	6,83	2,76	0,47	0,37; 0,60
<b>Faixa etária</b>					
<65 anos	449	8,31	2,92	0,38	0,30; 0,47
≥ 65 anos	275	6,83	4,01	0,59	0,43; 0,80
<b>Região</b>					
Ásia	137	8,48	4,14	0,60	0,40; 0,92
Europa	275	7,16	2,83	0,45	0,34; 0,61
América do Norte	274	8,41	2,96	0,38	0,28; 0,51
Outros	38	4,53	1,48	0,40	0,19; 0,87
<b>Japoneses</b>					
Japoneses	106	8,54	4,17	0,58	0,36; 0,94
Não japoneses	618	7,16	2,83	0,42	0,35; 0,51
<b>Quimioterapia anterior</b>					
Não	231	6,97	3,45	0,53	0,39; 0,73
Sim	493	8,18	3,19	0,41	0,33; 0,52

	<b>n</b>	<b>everolimo + exemestano</b>	<b>placebo + exemestano</b>	<b>Razão de risco (HR)<sup>1</sup></b>	<b>IC de 95%</b>
<b>SLP Média (meses)</b>					
<b>Apenas lesões ósseas na baseline</b>					
Não	573	6,90	2,83	0,48	0,39; 0,58
Sim	151	12,88	5,29	0,33	0,21; 0,53
<b>Capacidade Funcional ECOG na Baseline</b>					
0	435	8,25	4,11	0,48	0,38; 0,60
1 ou 2	274	6,93	2,76	0,39	0,29; 0,52
<b>Status PgR</b>					
Negativo	184	6,93	2,83	0,51	0,36; 0,73
Positivo	523	8,08	3,32	0,41	0,33; 0,51
<b>Etnia</b>					
Asiáticos	143	8,48	4,14	0,62	0,41; 0,94
Caucasianos	547	7,36	2,96	0,42	0,64; 0,51
Outros	34	6,93	1,41	0,25	0,10; 0,66
<b>Uso de terapia hormonal prévia diferente de NSAI</b>					
Não	326	7,00	4,11	0,52	0,40; 0,68
Sim	398	8,11	2,76	0,39	0,31; 0,50
<b>Número de órgãos envolvidos</b>					
1	219	11,50	4,37	0,40	0,28; 0,57
2	232	6,70	3,45	0,52	0,39; 0,71
≥ 3	271	6,93	2,56	0,41	0,30; 0,54
<b>Número de terapias prévias</b>					
1	118	8,05	4,37	0,60	0,39; 0,92
2	217	6,93	2,96	0,45	0,32; 0,63
≥ 3	389	8,18	2,96	0,41	0,32; 0,52

<sup>1</sup> Razão de risco obtida usando modelo de Cox não estratificado

A redução tumoral também foi evidente a partir do gráfico em cascata correspondente. Os resultados indicam que 70,8% dos pacientes no braço de everolimo + exemestano apresentaram diminuição tumoral *versus* 29,7% com placebo + exemestano (Figura 1-3)<sup>17</sup>.

**Figura 1-3 Redução tumoral: melhor modificação do percentual, a partir do *baseline*, da soma dos diâmetros mais longos, de acordo com o investigador**



Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas em relação aos parâmetros clínicos, entre os dois braços de tratamento, em termos de tempo até deterioração da capacidade funcional de ECOG ( $\geq 1$  ponto) e mediana do tempo até deterioração ( $\geq 5\%$ ) das pontuações do domínio QLQ-C30<sup>16</sup>.

#### Efeito sobre os ossos

Não há dados a longo prazo sobre o efeito de everolimo sobre os ossos. Dados comparativos do estudo BOLERO-2 mostraram melhoria acentuada nos marcadores séricos de remodelamento ósseo durante as primeiras 12 semanas de terapia, sugerindo um efeito favorável no remodelamento ósseo<sup>16</sup>.

#### Tumores neuroendócrinos avançados de origem gastrintestinal, pulmonar ou pancreática

O RADIANT-3 (Estudo CRAD001C2324), um estudo de fase III, randomizado, duplo-cego e multicêntrico de Afinitor™ mais o “melhor tratamento de suporte” (BSC) versus placebo mais o BSC em pacientes com tumores neuroendócrinos pancreáticos (pNETs) avançados, demonstrou um benefício clínico estatisticamente significativo do Afinitor™ em relação ao placebo por um prolongamento de 2,4 vezes na sobrevida livre de progressão (SLP) mediana (11,04 meses versus 4,6 meses), resultando em uma redução de risco de 65% na SLP (RR de 0,35; IC de 95%: 0,27, 0,45;  $p < 0,0001$ ) (veja a Tabela 1-3 e a Figura 1-4)<sup>1</sup>.

O RADIANT-3 incluiu pacientes com pNET avançado cuja doença havia progredido dentro dos 12 meses anteriores. Os pacientes foram estratificados por quimioterapia citotóxica anterior (sim/não) e por capacidade funcional de acordo com a OMS (0 vs. 1 e 2). O tratamento com análogos da somatostatina foi permitido como parte do BSC.

O desfecho primário para o estudo foi a SLP avaliada pelos RECIST (Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos, versão 1.0), conforme revisão radiológica do investigador. Após a progressão radiológica documentada, os pacientes puderam ter a quebra do código cego pelo investigador: pacientes randomizados para o placebo puderam, então, receber o Afinitor™ aberto.

Os desfechos secundários incluem a segurança, a taxa de resposta objetiva (TRO) (resposta completa (RC) ou resposta parcial (RP)), a duração da resposta e a sobrevida geral (SG).

No total, 410 pacientes foram randomizados, a 1:1, para receber 10 mg/dia de Afinitor™ (n = 207) ou

placebo (n = 203). Os dados demográficos foram bem equilibrados (idade mediana de 58 anos, 55% homens, 78,5% caucasianos). A duração mediana de tratamento do estudo cego, foi de 37,8 semanas para pacientes recebendo Afinitor<sup>TM</sup> e de 16,1 semanas para pacientes recebendo placebo.

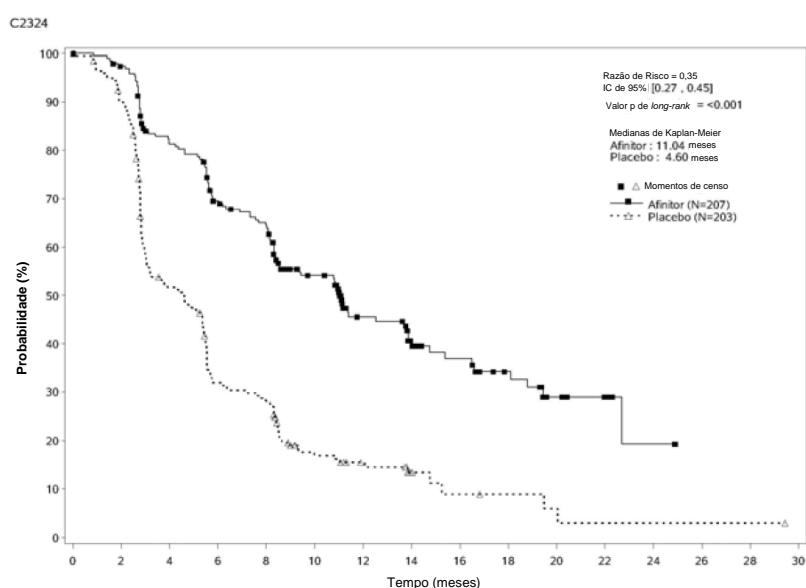
**Tabela 1-3 RADIANT-3 – Resultados da Sobrevida Livre de Progressão**

Análise	N	Afinitor <sup>TM</sup> N = 207	Placebo N = 203	Razão de Risco (IC de 95%)	Valor p <sup>b</sup>
410		<b>Sobrevida livre de progressão</b>			
<b>mediana (meses) (IC de 95%)</b>					
Revisão radiológica do investigador		4,60 11,04 (8,41 a 13,86)	4,60 (3,06 a 5,39)	0,35 (0,27 a 0,45)	< 0,0001
Revisão radiológica independente <sup>a</sup>		11,40 (10,84 a 14,75)	5,39 (4,34 a 5,55)	0,34 (0,26 a 0,44)	< 0,0001

<sup>a</sup> Inclui adjudicação quanto a avaliações discrepantes entre a revisão radiológica do investigador e a revisão radiológica central

<sup>b</sup> Valor p unilateral do teste log-rank estratificado

**Figura 1-4 RADIANT-3 – Curvas da sobrevida livre de progressão de Kaplan-Meier (revisão radiológica do investigador)**

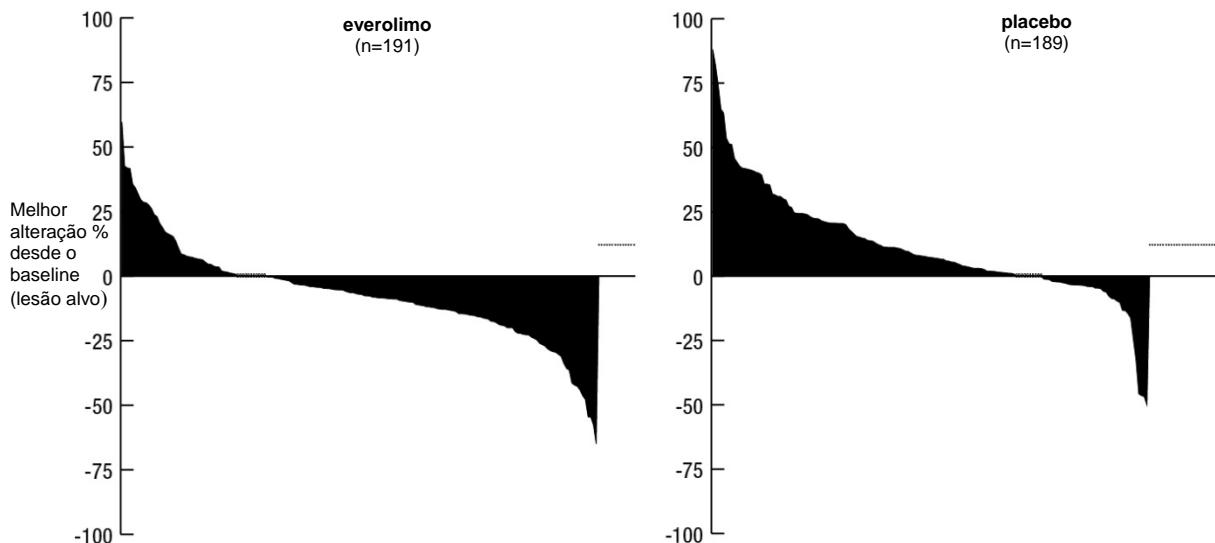


As taxas de SLP de dezoito meses foram de 34,2% para a terapia com Afinitor<sup>TM</sup> em comparação a 8,9% para o placebo.

A taxa de resposta objetiva de acordo com a avaliação do investigador foi de 4,8% para o braço de everolimo em comparação com 2,0% para o braço de placebo. A redução tumoral também foi evidente segundo o gráfico em cascata correspondente. Os resultados indicam que 64,4% dos pacientes no braço de everolimo apresentaram regressão tumoral em comparação com 20,6% no braço de placebo (Figura 1-5)<sup>12</sup>.

**Figura 1-5**

**Regressão tumoral: melhor alteração percentual desde o baseline na soma dos maiores diâmetros de acordo com a avaliação do investigador**



	Everolimo n (%)	Placebo n (%)
Redução na melhor alteração percentual desde a <i>baseline</i>	123 (64,4%)	39 (20,6%)
Sem mudanças na melhor alteração percentual desde a <i>baseline</i>	11 (5,8%)	10 (5,3%)
Aumento na melhor alteração percentual desde a <i>baseline</i>	43 (22,5%)	112 (59,3%)
Alteração % na lesão alvo disponível, mas foi contestada pela resposta da lesão global = PD*	14 (7,3%)	28 (14,8%)

\*Os pacientes para os quais a melhor alteração % nas lesões alvo estava indisponível ou foi contestada pela resposta da lesão global de “desconhecida” foram excluídos desta análise. Os percentuais utilizam o número remanescente de pacientes avaliáveis (n) como denominador.

Os resultados da sobrevida geral ainda não estão inteiramente desenvolvidos e nenhuma diferença estatisticamente significativa na SG foi observada (Razão de Risco = 0,99 (IC de 95% de 0,68 a 1,43) em uma análise atualizada). O cruzamento de  $\geq 72\%$  dos pacientes do placebo para o Afinitor™ aberto após a progressão da doença provavelmente confundiu a detecção de qualquer diferença relacionada ao tratamento na SG.

O RADIANT-2 (Estudo CRAD001C2325), um estudo de fase III, randomizado, duplo-cego e multicêntrico de Afinitor™ mais octreotida de depósito (Sandostatin LAR®) *versus* placebo mais octreotida de depósito em pacientes com tumores neuroendócrinos (tumor carcinoide) avançados primariamente de origem gastrintestinal ou pulmonar, mostrou evidências de benefício clínico do Afinitor™ em relação ao placebo por um prolongamento de 5,1 meses na SLP mediana (16,43 meses *versus* 11,33 meses; RR de 0,77; IC de 95%: 0,59 a 1,00; p = 0,026 unilateral), resultando em uma redução de risco de 23% na SLP primária (veja a Tabela 1-4 e a Figura 1-6). Embora a significância estatística não tenha sido alcançada para a análise primária (o limite para significância estatística foi de p = 0,0246), as análises que realizaram um ajuste em relação à censura informativa e aos desequilíbrios nos dois braços de tratamento mostraram um efeito do tratamento a favor do everolimo.

O RADIANT-2 incluiu pacientes com tumores neuroendócrinos (tumor carcinoide) avançados, primariamente de origem gastrintestinal ou pulmonar, cuja doença havia progredido dentro dos 12 meses anteriores e que apresentavam histórico de sintomas secretores. 80,1% dos pacientes no grupo de Afinitor™ receberam uma terapia com análogo da somatostatina antes da entrada no estudo em comparação a 77,9% no

grupo placebo<sup>2</sup>.

O desfecho primário é a SLP avaliada pelo RECIST conforme revisão radiológica independente. Após a progressão radiológica documentada, os pacientes puderam ter a quebra do código cego pelo investigador: aqueles randomizados para o placebo puderam, então, receber o Afinitor™ aberto.

Os desfechos secundários incluem a segurança, resposta objetiva, a duração da resposta e a sobrevida geral. No total, 429 pacientes foram randomizados, a 1:1, para receber 10 mg/dia de Afinitor™ (n = 216) ou placebo (n = 213), além de 30 mg de octreotida de depósito (Sandostatin LAR®, administrado intramuscularmente) a cada 28 dias. A duração mediana de tratamento no estudo cego, foi de 37,0 semanas para os pacientes recebendo Afinitor™ e de 36,6 semanas para os pacientes recebendo placebo.

Desequilíbrios notáveis foram evidentes para diversos fatores prognósticos importantes de baseline, principalmente a favor do grupo de placebo.

**Tabela 1-4 RADIANT-2 – Resultados da Sobrevida Livre de Progressão**

Análise	N	Afinitor <sup>TM</sup> <sup>a</sup> N = 216	Placebo <sup>a</sup> N = 213	Razão de Risco (IC de 95%)	Valor p <sup>c</sup>
<b>429 Sobrevida livre de progressão mediana (meses) (IC de 95%)</b>					
Revisão radiológica independente <sup>b</sup>		16,43 (13,67 a 21,19)	11,33 (8,44 a 14,59)	0,77 (0,59 a 1,00)	0,026
Revisão radiológica do investigador		11,99 (10,61 a 16,13)	8,61 (8,08 a 11,14)	0,78 (0,62 a 0,98)	0,018

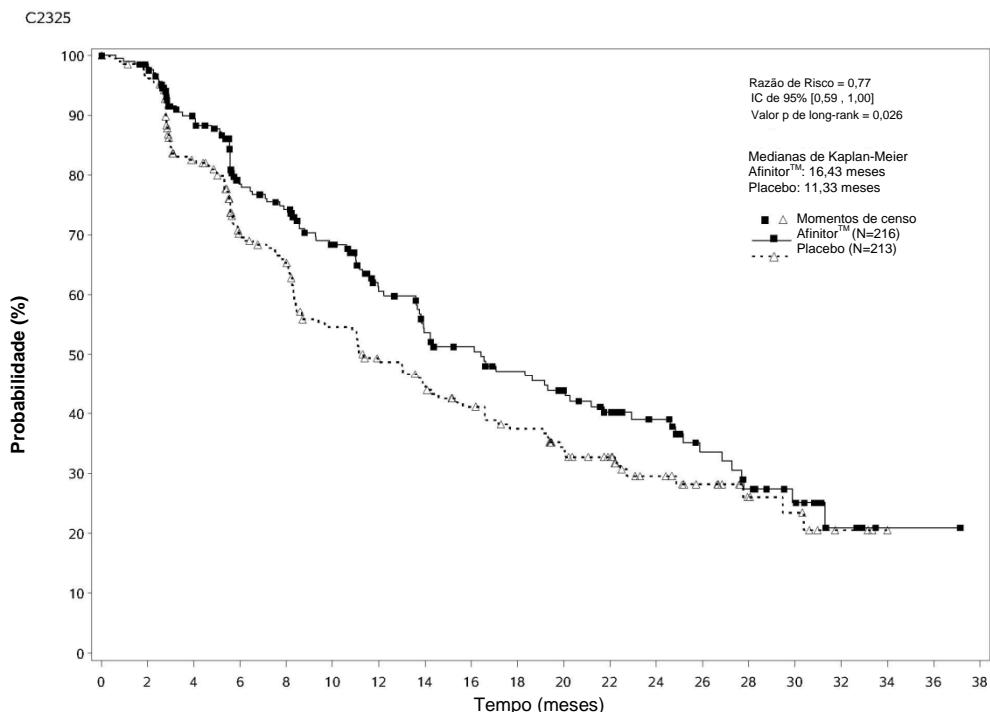
<sup>a</sup> mais depósito de octreotida (Sandostatin LAR®)

<sup>b</sup> Inclui adjudicação quanto a avaliações discrepantes entre a revisão radiológica do investigador e a revisão radiológica central

<sup>c</sup> valor p unilateral a partir do teste log-rank estratificado

As análises adicionais para a revisão radiológica independente, que realizaram um ajuste em relação à censura informativa e aos desequilíbrios nos dois braços de tratamento, mostraram um efeito do tratamento a favor do everolimo. Os resultados de uma análise multivariada ajustada adicional, que realizou uma correção em relação aos desequilíbrios entre os braços de tratamento, produziram uma Razão de Risco de 0,73 (IC de 95% de 0,56 a 0,97). Um modelo de Cox com Probabilidade Inversa dos Pesos de Censura (IPCW) foi usado para abordar e realizar uma correção em relação à censura informativa e aos desequilíbrios nas características de baseline entre os dois braços do estudo. A Razão de Risco estimada (IC de 95%) a partir da análise de IPCW foi de 0,60 (0,44 a 0,84), a favor do Afinitor™.

**Figura 1-6 RADIANT-2 – Curvas da sobrevida livre de progressão de Kaplan-Meier (revisão radiológica independente)**

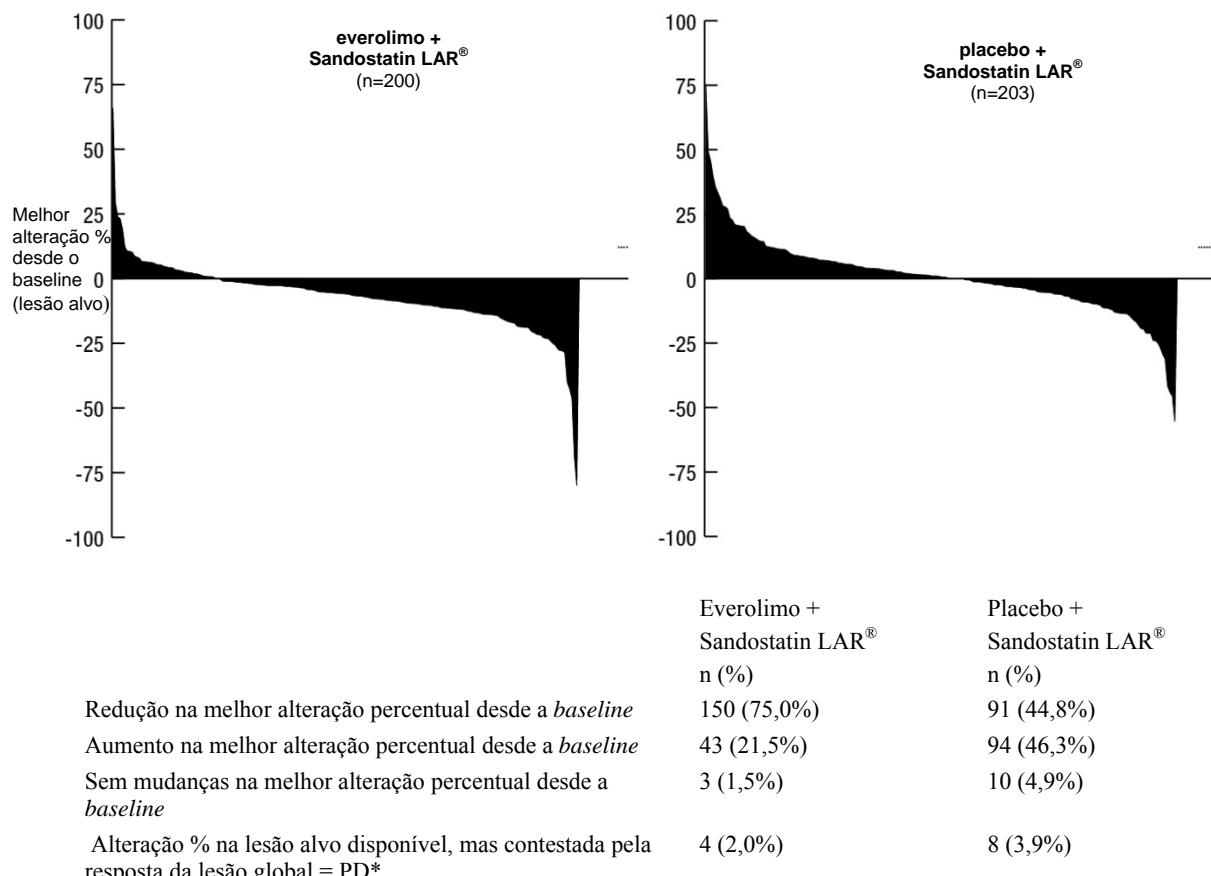


As taxas de SLP aos dezoito meses foram de 47,2% para a terapia com everolimo mais octreotida de depósito (Sandostatin LAR<sup>®</sup>) em comparação a 37,4% para placebo mais octreotida de depósito (Sandostatin LAR<sup>®</sup>).

A taxa de resposta objetiva de acordo com a revisão radiológica independente foi de 2,3% para o braço de everolimo mais octreotida de depósito (Sandostatin LAR<sup>®</sup>) em comparação com 1,9% para o braço de placebo mais octreotida de depósito (Sandostatin LAR<sup>®</sup>). A redução tumoral também foi evidente segundo o gráfico em cascata correspondente. Os resultados indicam que 75,0% dos pacientes no braço de everolimo mais octreotida de depósito (Sandostatin LAR<sup>®</sup>) apresentaram regressão tumoral em comparação com 44,8% no braço de placebo mais octreotida de depósito (Sandostatin LAR<sup>®</sup>) (Figura 1-7)<sup>12</sup>.

**Figura 1-7**

**Ressagem tumoral: melhor alteração percentual desde a baseline na soma dos maiores diâmetros de acordo com a revisão radiológica independente**



\*Os pacientes para os quais a melhor alteração % nas lesões alvo estava indisponível ou foi contestada pela resposta da lesão global “desconhecida” foram excluídos desta análise. Os percentuais utilizam o número remanescente de pacientes avaliáveis (n) como denominador.

A análise final de sobrevida global não mostra nenhuma diferença estatisticamente significativa na SG (Razão de Risco = 1,16 (IC 95%: 0,91 a 1,49))<sup>13,14</sup>. Houve 133 mortes (61,6%), no braço everolimo + octreotida de depósito, e 120 (56,3%), no braço placebo + octreotida de depósito. O cruzamento de 58% dos pacientes do placebo para o Afinitor™ em regime aberto, seguindo a progressão da doença, o desequilíbrio entre os braços de tratamento em uso subsequente de octreotida e desequilíbrio nos fatores prognósticos chave na baseline, provavelmente confundiram a detecção de qualquer diferença relacionada ao tratamento na SG. Quando ajustados para fatores prognósticos importantes, a razão de risco da SG inclinou em direção à unidade (Razão de risco 1,06; IC 95%: 0,82; 1,36).

#### Carcinoma avançado de células renais

O RECORD-1 (Estudo CRAD001C2240), um estudo duplo-cego, randomizado, multicêntrico, internacional de fase III, foi conduzido comparando Afinitor™ 10 mg/dia e placebo, ambos em conjunto com o melhor tratamento de suporte em pacientes com carcinoma metastático de células renais cuja doença evoluiu apesar do tratamento prévio de terapia (sunitinibe, sorafenibe ou ambos sunitinibe e sorafenibe) com VEGFR-TKI (inibidor da quinase de tirosina do receptor do fator de crescimento endotelial vascular). A terapia prévia com bevacizumabe e alfainterferona também foi permitida. Os pacientes foram estratificados de acordo com critérios prognósticos do *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC) (grupos de risco favorável vs intermediário vs desfavorável) e terapia prévia anticâncer (1 vs 2 VEGFR-TKIs anteriores)<sup>3,4</sup>.

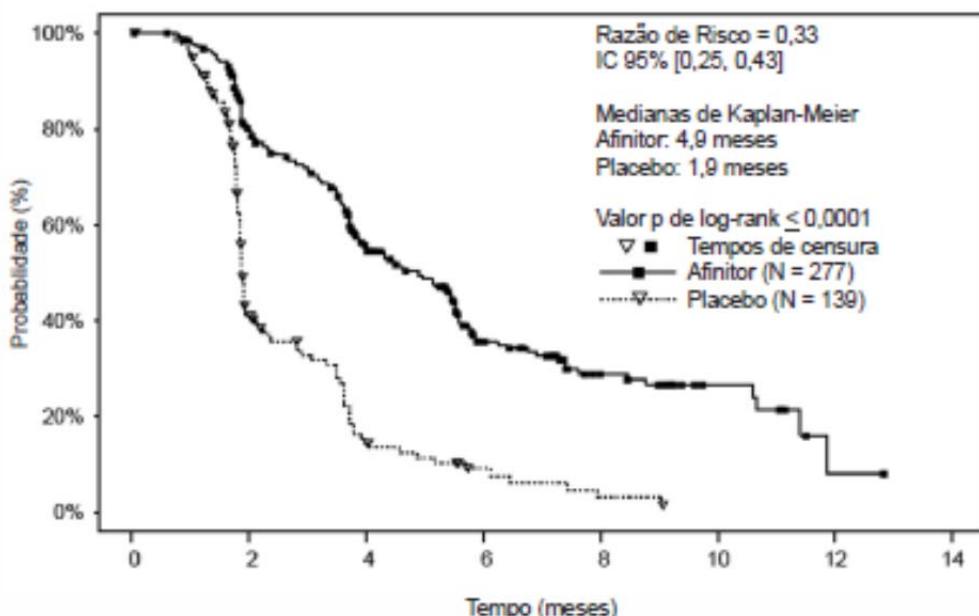
A sobrevida livre de progressão, documentada usando RECIST (Critérios de Avaliação da Resposta em Tumores Sólidos) e avaliada por meio de uma análise central cega e independente, foi o objetivo primário. Os objetivos secundários incluíam segurança, taxa de resposta objetiva tumoral, sobrevida global, sintomas relacionados à doença e qualidade de vida. Após a progressão radiológica documentada, o investigador podia revelar o caráter cego aos pacientes: aqueles randomizados para placebo puderam receber 10 mg/dia de Afinitor™ em regime aberto. O Comitê Independente de Monitoramento de Dados recomendou o término deste estudo no momento da segunda análise interina assim que o objetivo primário foi alcançado<sup>3</sup>. No total, 416 pacientes foram randomizados na proporção 2:1 para receber Afinitor™ (n = 277) ou placebo (n = 139). Os dados demográficos foram bem equilibrados (idade mediana agrupada de 61 anos [variação entre 27 a 85], 77% eram homens, 88% caucasianos e 74 % receberam pelo menos uma terapia prévia com VEGFR-TKI<sup>3,5,6</sup>. A duração mediana do tratamento no estudo cego foi de 141 dias para pacientes recebendo Afinitor™ e 60 dias para aqueles recebendo placebo. Os resultados da análise interina mostraram que o Afinitor™ foi superior ao placebo para o objetivo primário de sobrevida livre de progressão, com uma redução estatisticamente significativa de 67% no risco de progressão ou morte (vide Tabela 1-5 e Figura 1-8)<sup>3,5,6</sup>.

**Tabela 1-5 RECORD-1 Resultados da Sobrevida Livre de Progressão**

População	N	Afinitor™	Placebo	Razão de Risco	Valor
		N = 277	N = 139	(IC 95%)	p
<b>Sobrevida média Livre de Progressão (meses) (IC 95%)</b>					
<b>Análise primária</b>					
Todas (análise central cega e independente)	416	4,9 (4,0 a 5,5)	1,9 (1,8 a 1,9)	0,33 (0,25 a 0,43)	< 0,001 <sup>a</sup>
<b>Análise de suporte/sensibilidade</b>					
Todas (análise local pelo investigador)	416	5,5 (4,6 a 5,8)	1,9 (1,8 a 2,2)	0,32 (0,25 a 0,41)	< 0,001 <sup>a</sup>
<b>Pontuação de prognóstico do MSKCC</b>					
Risco favorável	120	5,8 (4,0 a 7,4)	1,9 (1,9 a 2,8)	0,31 (0,19 a 0,50)	< 0,001 <sup>b</sup>
Risco intermediário	235	4,5 (3,8 a 5,5)	1,8 (1,8 a 1,9)	0,32 (0,22 a 0,44)	< 0,001 <sup>b</sup>
Risco desfavorável	61	3,6 (1,9 a 4,6)	1,8 (1,8 a 3,6)	0,44 (0,22 a 0,85)	0,007 <sup>b</sup>
<b>Terapia prévia com VEGFR-TKI</b>					
Apenas sunitinibe	184	3,9 (3,6 a 5,6)	1,8 (1,8 a 1,9)	0,34 (0,23 a 0,51)	< 0,001 <sup>b</sup>
Apenas sorafenibe	124	5,9 (4,9 a 11,4)	2,8 (1,9 a 3,6)	0,25 (0,16 a 0,42)	< 0,001 <sup>b</sup>
sunitinibe e sorafenibe	108	4,0 (3,6 a 5,4)	1,8 (1,8 a 2,0)	0,32 (0,19 a 0,54)	< 0,001 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Teste de log-rank estratificado por grupo prognóstico.

<sup>b</sup> Teste de log-rank unilateral não estratificado.

**Figura 1-8****RECORD-1 Curvas da Sobrevida Livre de Progressão de Kaplan-Meier**

A taxa de sobrevida livre de progressão aos seis meses foi de 36 % para a terapia com Afinitor™ comparado com 9 % para placebo<sup>5,6</sup>.

Respostas tumorais objetivas confirmadas foram observadas em 5 pacientes (2%) que receberam Afinitor™ enquanto nenhuma foi observada em pacientes que receberam placebo. Portanto, a vantagem da sobrevida livre de progressão reflete principalmente a população com estabilização da doença (correspondente a 67% do grupo de tratamento com Afinitor™)<sup>5</sup>.

Os resultados na sobrevida global final, geraram uma tendência a favor do Afinitor™; a diferença entre os braços de tratamento não foram estatisticamente significativas (Razão de risco 0,90; IC95%: 0,71 a 1,14; p = 0,183). O cruzamento com Afinitor™ em regime aberto após a progressão da doença ocorreu em 111 dos 139 pacientes (79,9%) alocados para placebo e podem ter confundido a detecção de diferenças relacionadas ao tratamento na sobrevida global<sup>5,6</sup>.

Uma melhora na qualidade de vida, medida através dos sintomas relacionados à doença, foi demonstrada nos pacientes que receberam Afinitor™ (Razão de risco 0,75; 95% IC: 0,53 a 1,06; p=0,053)<sup>5,6</sup>.

### Esclerose Tuberosa com SEGA

#### Estudo de fase III em pacientes com TSC que possuem SEGA

O EXIST-1 (Estudo CRAD001M2301), um estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, multicêntrico de Afinitor™ versus placebo, foi conduzido em pacientes com TSC e SEGA, independentemente da idade. Os pacientes foram randomizados a uma razão de 2:1 para receber Afinitor™ ou placebo correspondente. Era exigida a presença de ao menos uma lesão de SEGA ≥ 1,0 cm, no maior diâmetro, definido por ressonância magnética (com base na avaliação radiológica local) para a inclusão. Além disso, era necessária evidência radiológica em série de crescimento do SEGA, presença de uma nova lesão de SEGA ≥ 1 cm, no maior diâmetro, ou hidrocefalia nova ou agravada para a inclusão<sup>9,10,11,15</sup>.

O desfecho primário de eficácia foi uma taxa de resposta do SEGA baseada em uma análise radiológica central independente. A análise foi estratificada pelo uso de medicamentos antiepilepticos induidores de enzimas (EIAEDs) na randomização (sim / não)<sup>9,10,11,15</sup>.

Os principais desfechos secundários, em ordem hierárquica de teste incluíram alteração absoluta na frequência do número total de eventos de crise epiléptica por meio de um EEG de 24 horas, desde a baseline até a Semana 24, tempo até a progressão do SEGA e taxa de resposta de lesões cutâneas<sup>9,10,11,15</sup>.

No total, 117 pacientes foram randomizados, sendo 78 para Afinitor<sup>TM</sup> e 39 para placebo. Os dois braços de tratamento estavam, bem balanceados em relação as características demográficas e da doença na *baseline* e o histórico de terapias anteriores anti- SEGA. A idade mediana foi de 9,5 anos de idade (variação: 0,8 a 26,6; 69,2% estavam entre 3 e < 18 anos de idade no momento da inclusão; 17,1% estava com <3 anos de idade no momento da inclusão), 57,3% eram do sexo masculino e 93,2% eram caucasianos. Dos pacientes incluídos, 79,5% apresentavam SEGAs bilaterais, 42,7% apresentavam ≥ 2 lesões de SEGA, 25,6% apresentavam crescimento inferior, 9,4% apresentavam evidência de invasão profunda no parênquima, 6,8% apresentavam evidência radiológica de hidrocefalia e 6,8% haviam sido submetidos a cirurgia anterior relacionada à SEGA; 94,0% apresentavam lesões cutâneas na *baseline* e 37,6% apresentavam angiomiolipomas renais (ao menos um angiomiolipoma ≥ 1 cm no maior diâmetro). A duração mediana do tratamento do estudo cego foi de 52,2 semanas (variação 24 a 89) para os pacientes que receberam Afinitor<sup>TM</sup> e 46,6 semanas (variação 14 a 88) para aqueles que receberam placebo<sup>9,10,11,15</sup>.

Os resultados demonstram que Afinitor<sup>TM</sup> foi superior ao placebo com relação ao desfecho primário de melhor resposta geral do SEGA ( $p<0,0001$ ). As taxas de resposta foram 34,6% (IC 95%: 24,2; 46,2) para o braço de Afinitor<sup>TM</sup> comparado a 0% (IC 95%: 0,0, 9,0) para o braço de placebo (Tabela 1-6). Além disso, todos os 8 pacientes do braço de Afinitor<sup>TM</sup> que apresentaram evidência radiológica de hidrocefalia na *baseline* apresentaram redução no volume ventricular e nenhuma paciente necessitou de intervenção cirúrgica durante o decorrer deste estudo<sup>9,10,11,15</sup>.

**Tabela 1-6 EXIST-1 – Resposta do SEGA**

	<b>AFINITOR™</b> N=78	<b>Placebo</b> N=39	<b>Valor de p</b>
<b>Análise primária</b>			
Taxa de resposta ao SEGA 1,2 - (%)	34,6	0	<0,0001
IC de 95%	24,2, 46,2	0,0, 9,0	
<b>Melhor resposta geral ao SEGA - (%)</b>			
Resposta	34,6	0	
Doença estável	62,8	92,3	
Progressão	0	7,7	
Não avaliável	2,6	0	

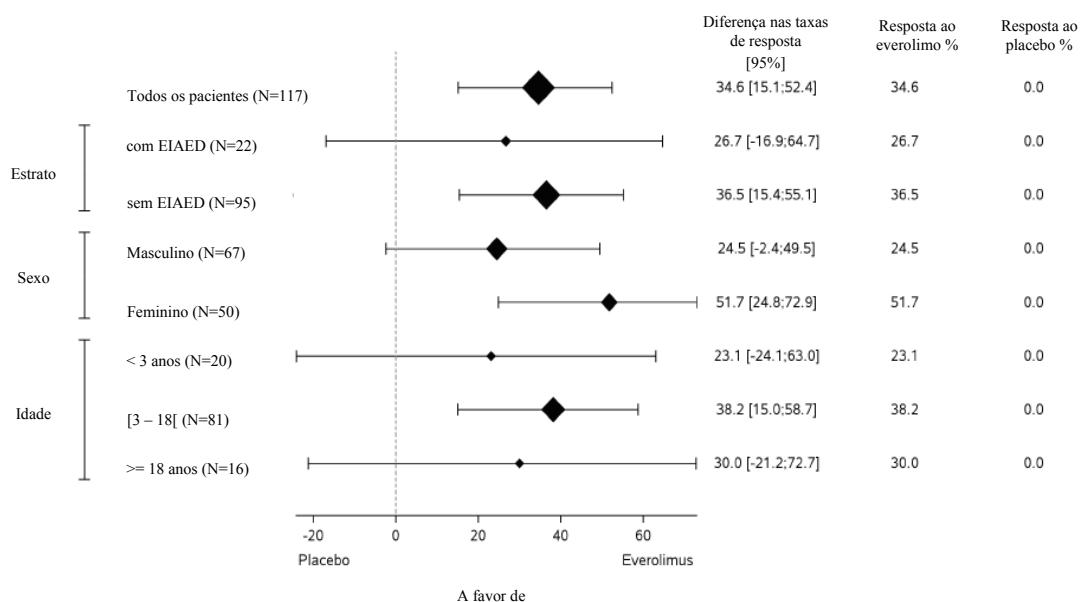
<sup>1</sup> De acordo com a análise radiológica central independente

<sup>2</sup> As respostas ao SEGA foram confirmadas com uma varredura repetida. A resposta foi definida como: redução de ≥ 50% na soma do volume do ASCG com relação à baseline, além da ausência de agravamento inequívoco de lesões não-alvo do SEGA, mais a ausência de uma nova lesão de SEGA ≥ 1 cm, no seu maior diâmetro, mais a ausência de agravamento ou surgimento de nova hidrocefalia

Foram observados efeitos consistentes com o tratamento em todos os subgrupos avaliados (ou seja, uso de EIAED versus sem o uso de EIAED, sexo e idade) (Tabela 1-7, Figura 1-9) <sup>9,10,11,15</sup>.

**Tabela 1-7 EXIST-1 – Resposta ao SEGA por subgrupo**

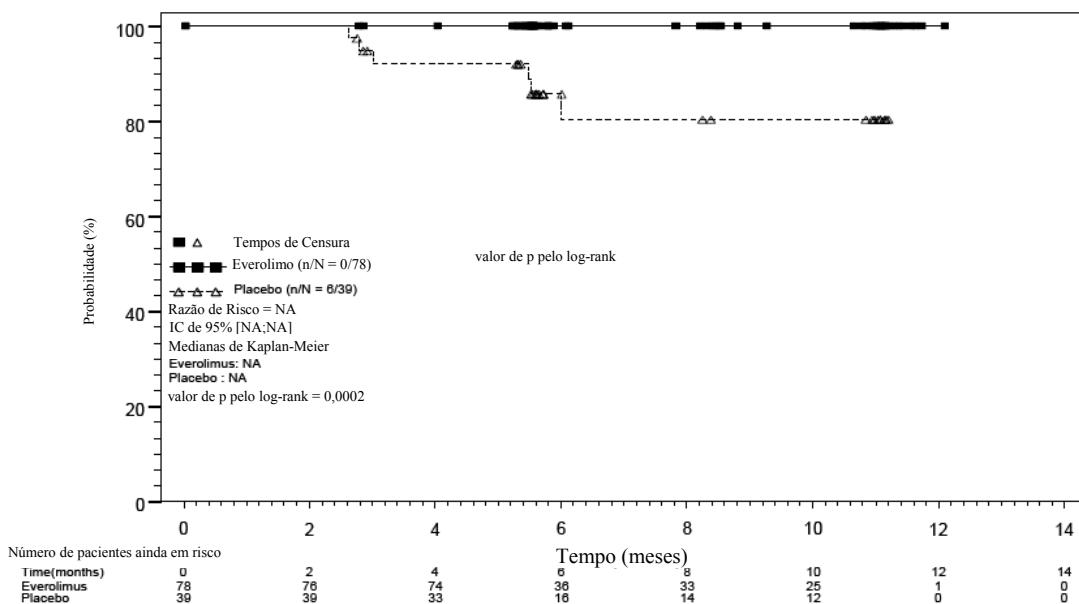
<b>Subgrupo</b>	<b>Afinitor™</b>		<b>Placebo</b>		<b>Diferença nas taxas de resposta (IC 95%)</b>
	<b>N</b>	<b>Responsivos %</b>	<b>N</b>	<b>Responsivos %</b>	
Todos os pacientes	78	34,6	39	0	34,6 (15,1, 52,4)
Subgrupos					
Uso de EIAED	15	26,7	7	0	26,7 (-16,9, 64,7)
Sem o uso de EIAED	63	36,5	32	0	36,5 (15,4, 55,1)
Sexo					
Masculino	49	24,5	18	0	24,5 (-2,4, 49,5)
Feminino	29	51,7	21	0	51,7 (24,8, 72,9)
Idade					
< 3 anos	13	23,1	7	0	23,1 (-24,1, 63,0)
3-< 18 anos	55	38,2	26	0	38,2 (15,0, 58,7)
≥ 18 anos	10	30,0	6	0	30,0 (-21,2, 72,7)

**Figure 1-9**
**EXIST-1 – Gráfico de Metanálise da resposta do SEGA por subgrupo**


Nas primeiras 12 semanas de tratamento com Afinitor<sup>TM</sup>, a redução do SEGA foi evidente: 73,0% dos pacientes apresentaram reduções de ≥ 30% e 29,7% apresentaram reduções de ≥ 50% na ocasião da primeira avaliação radiológica (Semana 12). Nos períodos subsequentes, reduções consistentes foram evidentes; na Semana 24, 78,4% dos pacientes apresentaram reduções ≥ 30% e 41,9% apresentaram reduções ≥ 50%<sup>9,10,11</sup>.

A análise do primeiro desfecho secundário principal, alteração da frequência de crises epilépticas, foi inconclusiva.

O tempo mediano até a progressão do SEGA com base na análise radiológica central não foi alcançado em nenhum braço de tratamento. Foram somente observadas progressões no braço de placebo (15,4%; p=0,0002) (Figura 1-10). As taxas estimadas livres de progressão no sexto mês foram de 100% para o braço de Afinitor<sup>TM</sup> e 85,7% para o braço de placebo<sup>9,10,11,15</sup>.

**Figura 1-10**
**EXIST-1 – Gráfico Kaplan-Meier do tempo até a progressão do SEGA<sup>1,2</sup>**


<sup>1</sup> De acordo com a análise radiológica central independente

<sup>2</sup> A progressão do ASCG foi definida como: aumento  $\geq 25\%$  na soma do volume do SEGA com relação à baseline, ou agravamento inequívoco de lesões não-alvo do ASCG, ou aparecimento de uma nova lesão do SEGA com  $\geq 1\text{ cm}$  no seu maior diâmetro, ou surgimento de nova/agravamento de hidrocefalia

Afinitor<sup>TM</sup> demonstrou melhora clinicamente significativa na resposta de lesões cutâneas ( $p=0,0004$ ), com taxas de resposta de 41,7% (IC de 95%: 30,2, 53,9) para o braço de Afinitor<sup>TM</sup> e 10,5% (IC de 95%: 2,9, 24,8) para o braço de placebo (Tabela 1-8)<sup>9,10,11,15</sup>.

**Tabela 1-8**
**EXIST-1 – Melhor resposta geral de lesões cutâneas**

	Afinitor <sup>TM</sup> N=72	Placebo N=38	Valor de p
<b>Taxa de resposta de lesões cutâneas<sup>1,2,3,4</sup> - %</b>	41,7	10,5	0,0004
IC de 95%	(30,2, 53,9)	(2,9, 24,8)	
<b>Melhor resposta geral de lesões cutâneas - %</b>			
Resposta clínica completa	0	0	
Resposta parcial	41,7	10,5	
Doença estável	58,3	86,8	
Progressão	0	0	
Não avaliável	0	2,6	

<b>Afinitor™</b>	<b>Placebo</b>	<b>Valor de p</b>
<b>N=72</b>	<b>N=38</b>	

<sup>1</sup> Resposta clínica completa ou resposta parcial

<sup>2</sup> De acordo com o investigador

<sup>3</sup> Resposta de lesões cutâneas foi determinada para os 110 pacientes com ≥ 1 lesão cutânea na *baseline*.

<sup>4</sup> Resposta de lesões cutâneas foi definida como melhora de ≥ 50% no aspecto das lesões cutâneas pela Avaliação da Condíção Clínica Global pelo Médico.

#### **Estudos fase II em pacientes com TSC e SEGA**

Um estudo prospectivo (CRAD001C2485), aberto, de fase II foi conduzido para avaliar a segurança e a eficácia de Afinitor™ em pacientes com SEGA. Evidências radiológicas seriadas do crescimento do SEGA foram exigidas para inclusão<sup>7,8</sup>.

A alteração no volume do SEGA durante a fase de tratamento central de 6 meses, avaliada por uma revisão radiológica central independente, constituiu o desfecho primário de eficácia. Após a fase de tratamento central, os pacientes poderiam entrar na fase de tratamento de extensão, onde o volume do SEGA foi avaliado a cada 6 meses<sup>7,8</sup>.

No total, 28 pacientes receberam tratamento com Afinitor™; a idade mediana correspondeu a 11 anos (variação de 3 a 34), 61% do sexo masculino, 86% caucasianos. Treze pacientes (46%) apresentaram um SEGA secundário menor, incluindo 12 pacientes com SEGA no ventrículo contralateral<sup>8</sup>. A duração mediana de exposição foi de 45,7 meses (variação 4,7 a 58,5).

Afinitor™ foi associado a uma redução clinicamente relevante e estatisticamente significativa no volume do SEGA primário após 6 meses em relação à avaliação basal ( $p < 0,001$ ). A redução do tumor foi mais rápida durante os 3 meses de tratamento iniciais, com evidência de uma resposta mantida em pontos de tempo subsequentes (ver Tabela 1-9). Nenhum paciente desenvolveu novas lesões, agravamento de hidrocefalia, aumento da pressão intracraniana e nenhum necessitou de ressecção cirúrgica ou outra terapia para SEGA<sup>7,8</sup>.

**Tabela 1-9****C2485 – Resposta da lesão primária do SEGA à terapia com Afinitor<sup>TM</sup>**

Volume do ASCG (cm <sup>3</sup> )	Análise central independente						
	Baseline N=28	Mês 3 N=26	Mês 6 N=27	Mês 12 N=26	Mês 24 N=24	Mês 36 N=23	Mês 48 N=10
<b>Volume do tumor primário</b>							
Média (desvio padrão)	2,45 (2,813)	1,47 (1,646)	1,33 (1,497)	1,26 (1,526)	1,19 (1,042)	1,26 (1,298)	1,22 (1,228)
Mediana	1,74	0,84	0,93	0,84	0,94	1,12	0,77
Variação	0,49 - 14,23	0,25 - 8,32	0,31 - 7,98	0,29 - 8,18	0,20 - 4,63	0,22 - 6,52	0,31 - 4,19
<b>Redução a partir da baseline</b>							
Média (desvio padrão)	1,08 (1,338)	1,19 (1,433)	1,07 (1,276)	1,25 (1,994)	1,41 (1,814)	1,44 (1,368)	
Mediana	0,63	0,83	0,85	0,71	0,71	1,00	
Variação	-0,12 - 5,91	0,06 - 6,25	0,02 - 6,05	-0,55 - 9,60	0,15 - 7,71	0,13 - 4,04	
<b>Redução percentual a partir da baseline, n (%)</b>							
≥ 50%	10 (38,5)	9 (33,3)	9 (34,6)	12 (50,0)	10 (43,5)	5 (50,0)	
≥ 30%	17 (65,4)	21 (77,8)	20 (76,9)	19 (79,2)	18 (78,3)	9 (90,0)	
> 0%	25 (96,2)	27 (100,0)	26 (100,0)	23 (95,8)	23 (100,0)	10 (100,0)	
Sem alteração	0	0	0	0	0	0	
Aumento	1 (3,8)	0	0	1 (4,2)	0	0	

A análise primária foi confirmada pela:

- Alteração no volume do SEGA primário conforme a avaliação local do investigador ( $p < 0,001$ ), com 75% e 39% dos pacientes apresentando reduções  $\geq 30\%$  e  $\geq 50\%$ , respectivamente.
- Alteração no volume total do SEGA conforme a revisão central independente ( $p < 0,001$ ) ou a avaliação local do investigador ( $p < 0,001$ )

Um paciente satisfez os critérios pré-especificados de sucesso terapêutico (redução  $> 75\%$  no volume do SEGA) e foi descontinuado temporariamente da terapia de estudo; contudo, o novo crescimento do SEGA foi evidente dentro de 3 meses e o tratamento foi reiniciado.

Acompanhamento a longo prazo de duração mediana de 45,7 meses (faixa: 4,7 a 58,5) demonstrou eficácia sustentada<sup>9,10,11,15</sup>.

### Referências

1. [Study C2324] A randomized double-blind phase III study of RAD001 10 mg/d plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in the treatment of patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumor (NET). Novartis Pharmaceuticals Corporation. East Hanover, USA. 29-Aug-2010 [74] (dados em arquivo)
2. [Study C2325] A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III study in patients with advanced carcinoid tumor receiving Sandostatin LAR® Depot and RAD001 10 mg/d or Sandostatin LAR® Depot and placebo. Novartis Pharmaceuticals Corporation. East Hanover, USA. 01-Oct-2010. [75] (dados em arquivo)
3. [Study C2240] A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III study to compare the safety and efficacy of RAD001 plus Best Supportive Care (BSC) versus BSC plus Placebo in patients with metastatic carcinoma of the kidney which has progressed on VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor therapy. Full Clinical Study Report RAD001 C2240. Novartis Pharmaceuticals Corporation. East Hanover, USA. 29 May 08 [2] (dados em arquivo)
4. [Summary of Clinical Efficacy] RAD001 (everolimus) – 2.7.3. Summary of Clinical Efficacy in advanced renal cell carcinoma. Novartis Pharmaceuticals Corporation. East Hanover, USA. 28 May 08. [44] (dados em arquivo).
5. [Study C2240] A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III study to compare the safety and efficacy of RAD001 plus Best Supportive Care (BSC) versus BSC plus Placebo in patients with metastatic carcinoma of the kidney which has progressed on VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor therapy. Full Clinical Study Report-Addendum Report RAD001 C2240. Novartis Pharmaceuticals Corporation. East Hanover, USA. [51] (dados em arquivo)
6. Expert Statement – Update to Warning and Precautions and Adverse Drug Reactions. 02 Apr 09. [54] (dados em arquivo)
7. [Clinical Overview] in Subependymal giant cell astrocytoma associated with tuberous sclerosis. Novartis Pharmaceuticals Corporation. East Hanover, USA. 31-Mar-10.
8. [Study C2485] Everolimus (RAD001) Therapy of Giant Cell Astrocytoma in Patients with Tuberous Sclerosis Complex. Clinical Study Report RAD001 C2485. Novartis Pharmaceuticals Corporation. East Hanover, USA. 31-Mar-10.
9. [Clinical Overview] Tuberous sclerosis complex with subependymal giant cell astrocytoma. Novartis Pharmaceuticals Corporation. East Hanover, USA. 02-Feb-2012
10. [Study M2301] A randomized, double-blind, placebo-controlled study of RAD001 in the treatment of patients with subependymal giant cell astrocytomas (SEGA) associated with tuberous sclerosis complex (TSC). Novartis Pharmaceuticals Corporation. East Hanover, USA. 14-Sep-2011.
11. [Summary of Clinical Efficacy] Tuberous sclerosis complex with subependymal giant cell astrocytoma. Novartis Pharmaceuticals Corporation. East Hanover, USA. 12-Jan-2012.
12. [Study C2324] A randomized double-blind phase III study of RAD001 10 mg/d plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in the treatment of patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumor (NET). Novartis Pharmaceuticals Corporation. East Hanover, USA. 29-Aug-2010
13. [Clinical Overview]. Advanced Neuroendocrine Tumors. Novartis Pharmaceuticals Corporation. East Hanover, USA. 22-Oct-2010
14. [Errata to Clinical Overview]. Errata to Clinical Overview in Advanced Neuroendocrine Tumors. Novartis Pharmaceuticals Corporation. East Hanover, USA. 10-Dec-2010.

15. [Clinical Overview] Tuberous sclerosis complex with subependymal giant cell astrocytoma. Novartis Pharmaceuticals Corporation. East Hanover, USA. 19-Mar-2012
16. [Study Y2301] A randomized double-blind, placebo-controlled study of Everolimus in combination with Exemestane in the treatment of postmenopausal women with estrogen receptor positive locally advanced or metastatic breast cancer who are refractory to Letrozole or Anastrozole. Novartis Pharmaceuticals Corporation. East Hanover, USA. 27-Sep-2011.
17. [Summary of Clinical Efficacy] Hormone receptor-positive advanced breast cancer. Novartis Pharmaceuticals Corporation. East Hanover, USA. 30-Sep-2011.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: inibidor de proteína-quinase, código ATC: L01XE10

#### Mecanismo de ação

O everolimo é um inibidor de transdução de sinal com alvo no mTOR (alvo da rapamicina de mamíferos), ou mais especificamente, mTORC1 ('alvo da rapamicina' complexo 1 de mamíferos). O mTOR é a principal serina-treonina quinase que desempenha função central na regulação do crescimento, proliferação e sobrevida celular. A regulação da sinalização do mTORC1 é complexa, sendo modulada por mitógenos, fatores de crescimento, disponibilidade de energia e nutriente. O mTORC1 é um regulador essencial da síntese proteica downstream global na via PI3K/AKT, que está desregulada na maioria dos cânceres humanos.

Ativação da via mTOR é uma variação adaptativa chave para o desencadeamento e manutenção da resistência endócrina no câncer de mama. Várias vias de transdução de sinais são ativadas como escape frente ao efeito da terapia endócrina. Dentre elas figura a via do PI3K/Akt/mTOR, constitutivamente ativada em células presentes no câncer de mama privadas de estrógeno por período prolongado e resistentes a inibidores da aromatase (AI). Estudos in vitro, mostram que as células de câncer de mama, quando estrogênio-dependentes e HER2+, são sensíveis aos efeitos inibitórios do everolimo e a combinações de tratamento com everolimo, sendo que o Akt, HER2 ou inibidores da aromatase, potencializam de maneira sinérgica, a atividade antitumoral do everolimo. Em células tumorais no câncer de mama, a resistência à AIs associada a ativação de Akt pode ser revertida pela administração concomitante de everolimo.

Dois reguladores primários da sinalização de mTORC1 são os oncogenes supressores do complexo esclerose-tuberina 1 & 2 (TSC1, TSC2). A perda ou a inativação de TSC1 ou TSC2 provoca uma elevação dos níveis de rheb-GTP, uma GTPase da família ras, que interage com o complexo mTORC1 causando sua ativação. A ativação de mTORC1 provoca uma cascata subsequente de sinalização de quinases, incluindo a ativação de S6K1. Um substrato de mTOR complexo 1 (mTOR1), S6K1, fosforila a função de ativação do domínio 1 do receptor de estrogênio, que é responsável pela ativação do receptor independente do ligante. Na síndrome da esclerose tuberosa, um distúrbio genético, mutações de inativação no gene TSC1 ou TSC2 promovem a formação de hamartomas em todo o organismo.

#### Propriedades farmacodinâmicas

O everolimo é um inibidor seletivo de mTOR (alvo da rapamicina de mamíferos), com alvo específico no complexo de transdução do sinal de mTOR-raptor (mTORC1). O mTOR é a principal serina-treonina quinase na cascata de sinalização PI3K/AKT, uma via conhecida por ser desregulada na maioria dos cânceres humanos. O everolimo exerce sua atividade por meio de uma interação de alta afinidade com a proteína do receptor intracelular, FKBP12. O complexo FKBP12/everolimo liga-se ao mTORC1, inibindo sua capacidade de sinalização. A sinalização do mTORC1 é efetuada pela modulação da fosforilação dos efetores downstream, cuja melhor caracterização se dá pela quinase de proteína ribossômica dos reguladores de tradução S6 (S6K1) e a proteína de ligação 4E do fator de alongamento eucariótico (4E-BP). O desdobramento da função S6K1 e 4E-BP1, como consequência da inibição do mTORC1, interfere na tradução dos mRNAs que codificam as proteínas chave envolvidas na regulação do ciclo celular, glicólise e adaptação a baixas condições de oxigênio (hipoxia). Isso inibe o crescimento do tumor e a expressão de fatores indutores de hipoxia (por exemplo, fatores de transcrição de HIF-1); o último resultando na redução de expressão de fatores envolvidos na potencialização dos processos angiogênicos do tumor (por exemplo, o fator de crescimento endotelial vascular, VEGF). O everolimo é um potente inibidor do crescimento e proliferação de células tumorais, células endoteliais, fibroblastos e células do músculo liso associadas ao vaso sanguíneo. De forma consistente com a função reguladora central do mTORC1, o everolimo

demonstrou reduzir a proliferação da célula tumoral, glicólise e angiogênese em tumores sólidos in vivo, e assim propicia dois mecanismos independentes para inibição do crescimento tumoral: a atividade antitumoral direta e a inibição do estroma tumoral.

Em um modelo neuronal murino de TSC, com a ablação de TSC1 na maioria dos neurônios durante o desenvolvimento cortical, everolimo elevou a sobrevida mediana de 33 dias para mais de 100 dias, além de uma melhora acentuada do comportamento, do fenótipo e do ganho de peso. Houve boa penetração cerebral, com acúmulo ao longo do tempo após tratamento repetitivo e redução efetiva dos níveis de fosfo-S6, um marcador subsequente de mTORC1. As anormalidades de neurofilamentos, mielinização e aumento celular melhoraram com o tratamento, embora características neuronais displásicas tenham persistido, e houve alterações apenas modestas na densidade e comprimento das espinhas dendríticas. Camundongos tratados com everolimo apenas por 23 dias (dias pós-natais 7-30) exibiram uma melhora persistente do fenótipo, com uma sobrevida mediana de 78 dias. Em resumo, everolimo é muito ativo neste modelo neuronal de TSC, com o benefício aparentemente atribuível aos efeitos sobre a sinalização de mTORC1 e Akt e, consequentemente, o tamanho celular e a mielinização.

### **Propriedades farmacocinéticas**

#### **- Absorção**

Após a administração de Afinitor<sup>TM</sup> comprimidos, em pacientes com tumores sólidos avançados, as concentrações de pico de everolimo são alcançadas de 1 a 2 horas após a administração de uma dose oral de 5 a 70 mg de everolimo em jejum ou com uma refeição leve sem gordura. A  $C_{\text{máx}}$  é proporcional à dose, com doses diárias entre 5 e 10 mg. Em dose única de 20 mg e superiores, o aumento na  $C_{\text{máx}}$  é menor do que aquela  $C_{\text{máx}}$  proporcional à dose, porém a AUC demonstra uma proporcionalidade à dose com relação à variação da dose de 5 a 70 mg.

Efeito do alimento: em indivíduos saudáveis, uma refeição com alto teor de gordura reduziu em 22% a exposição sistêmica a 10 mg de Afinitor<sup>TM</sup> comprimidos (medida através da AUC) e em 54%, o pico de concentração do sangue ( $C_{\text{máx}}$ ). Refeições com baixo teor de gordura reduziram a AUC e  $C_{\text{máx}}$  em 32% e em 42%, respectivamente. Entretanto, o alimento não apresenta efeito aparente no perfil de concentração versus tempo após a absorção.

#### **- Distribuição**

A razão sangue-plasma de everolimo, que é concentração-dependente da variação de 5 a 5.000 ng/mL, é de 17% a 73%. A quantidade de everolimo restrita ao plasma é de aproximadamente 20% nas concentrações séricas observadas em pacientes com câncer que receberam Afinitor<sup>TM</sup> 10 mg/dia. A ligação proteica no plasma é de aproximadamente 74% tanto em indivíduos saudáveis quanto em pacientes com insuficiência hepática moderada.

Após a administração intravenosa em um modelo de rato, o everolimo demonstrou atravessar a barreira hematoencefálica de forma dose-dependente não linear, sugerindo a saturação da bomba de efluxo na barreira hematoencefálica. A penetração de everolimo no cérebro também foi demonstrada em ratos que receberam doses orais de everolimo.

#### **- Biotransformação/metabolismo**

O everolimo é um substrato da CYP3A4 e PgP. Após a administração oral, ele é o principal componente na circulação do sangue humano. Seis metabólitos principais de everolimo foram detectados no sangue humano, incluindo três metabólitos mono-hidroxilados, dois produtos hidrolíticos com anel aberto e um conjugado fosfatidicolina do everolimo. Esses metabólitos também foram identificados em espécies animais usadas em estudos de toxicidade e demonstraram atividade aproximadamente 100 vezes menor do que o everolimo. Por essa razão, considera-se que a substância inicial contribua para a maioria da atividade farmacológica geral do everolimo.

#### **- Eliminação**

Não foi realizado nenhum estudo específico de excreção em pacientes com câncer; no entanto, estão disponíveis dados do cenário de transplante. Após a administração de uma única dose de everolimo radiomarcado juntamente com ciclosporina, 80% da radioatividade foi recuperada das fezes, enquanto 5% foi excretado na urina. A substância inicial não foi detectada na urina ou nas fezes.

**- Farmacocinética no estado de equilíbrio**

Após a administração de Afinitor<sup>TM</sup> comprimidos em pacientes com tumores sólidos avançados, a AUC<sub>0-t</sub> no estado de equilíbrio foi proporcional à dose na variação de 5 a 10 mg no regime de dosagem diária. O estado de equilíbrio foi alcançado dentro de duas semanas. A C<sub>máx</sub> é proporcional às doses diárias entre 5 e 10 mg. O t<sub>máx</sub> ocorre de 1 a 2 horas após a dose. Houve uma correlação significativa entre a AUC<sub>0-t</sub> e a concentração no vale na pré-dose no estado de equilíbrio no regime diário. A meia-vida de eliminação média do everolimo é de aproximadamente 30 horas.

**Dados de segurança pré-clínicos**

O perfil de segurança pré-clínico de everolimo foi avaliado em camundongos, ratos, mini-porcos, macacos e coelhos. Os principais órgãos-alvo foram os sistemas reprodutivos de machos e fêmeas (degeneração tubular testicular, redução da quantidade de esperma nos epidídimos e atrofia uterina) em várias espécies; pulmões (aumento dos macrófagos alveolares) em ratos e camundongos; e olhos (opacidades lenticulares anteriores do fio de sutura) apenas nos ratos. Alterações menores nos rins foram observadas nos ratos (exacerbação da lipofuscina relacionada à idade no epitélio tubular, aumentos na hidronefrose) e ratos (exacerbação das lesões subjacentes). Não houve indicação de toxicidade renal em macacos ou mini-porcos.

O everolimo pareceu exacerbar espontaneamente doenças subjacentes (miocardite crônica em ratos, infecção pelo vírus de coxsackie do plasma e coração em macacos, infestação por coccídia do trato gastrintestinal em mini-porcos, lesões cutâneas em camundongos e macacos). Esses achados foram geralmente observados nos níveis de exposição sistêmica na variação da exposição terapêutica ou acima, com exceção dos achados em ratos, que ocorreram abaixo da exposição terapêutica devido à elevada distribuição no tecido.

Em um estudo de fertilidade em ratos machos, a morfologia testicular foi afetada com 0,5 mg/kg e acima, e a mobilidade do esperma, contagem de espermatozoides e níveis de testosterona no plasma diminuíram com 5 mg/kg, o que está dentro da variação de exposição terapêutica (52 ng.hr/mL e 414 ng.hr/mL respectivamente comparado a 560 ng.hr/mL exposição humana a 10 mg/dia) e que causou uma redução na fertilidade dos machos. Houve uma evidência de reversibilidade. Em estudos de reproduтивidade em animais a fertilidade em fêmeas não foi afetada. Entretanto, doses orais de everolimo em ratas fêmeas a ≥ 0,1 mg/kg (aproximadamente 4% da AUC<sub>0-24h</sub> em pacientes recebendo doses diárias de 10 mg), resultou em aumento na perda da pré-implantação. O everolimo atravessou a placenta e foi tóxico ao feto. Em ratos, o everolimo causou toxicidade embrionária/fetal na exposição sistêmica abaixo do nível terapêutico. Isso foi manifestado como mortalidade e redução do peso do feto. A incidência de variações esqueléticas e mal-formações (por exemplo, fenda do esterno) aumentou em 0,3 e 0,9 mg/kg. Em coelhos, a embriotoxicidade foi evidente em um aumento de reabsorções tardias.

Em estudos de toxicidade em ratos juvenis com doses baixas de 0,15 mg/kg/dia, a toxicidade sistêmica incluiu diminuição do ganho de peso corporal e do consumo de alimentos e retardamento da obtenção de alguns marcos do desenvolvimento em todas as doses, com recuperação total ou parcial após o fim da administração. Com a possível exceção de achados no cristalino específicos para ratos (onde os animais jovens pareceram ser mais suscetíveis), parece não haver uma diferença significativa na sensibilidade de animais jovens aos efeitos adversos de everolimo em comparação aos animais adultos com doses de 0,5 a 5 mg/kg por dia. Nenhuma toxicidade relevante foi evidente em macacos jovens com doses de até 0,5 mg/kg/dia por 4 semanas.

Estudos de genotoxicidade que incluem objetivos relevantes de genotoxicidade não mostraram nenhuma evidência de atividade clastogênica ou mutagênica. A administração de everolimo por até 2 anos não indicou nenhum potencial oncogênico em camundongos e ratos até as doses mais elevadas, correspondentes, respectivamente, a 3,9 e 0,2 vezes a exposição clínica estimada.

**4. CONTRAINDICAÇÕES**

Afinitor<sup>TM</sup> é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade ao princípio ativo, a outros derivados da rapamicina ou a qualquer um dos excipientes (vide “Advertências e precauções”).

**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES****Pneumonite não-infecciosa**

Pneumonite não-infecciosa é um efeito da classe de derivados da rapamicina. Casos de pneumonite não-infecciosa (incluindo doença intersticial pulmonar) também foram descritos em pacientes tomando Afinitor<sup>TM</sup> (vide “Reações adversas”). Alguns desses casos foram graves e em raras ocasiões, um resultado fatal foi observado.

O diagnóstico de pneumonite não-infecciosa deve ser considerado em pacientes que apresentam sinais e sintomas respiratórios não específicos como hipóxia, derrame pleural, tosse ou dispneia, e nos quais foram excluídas causas infecciosas, neoplásicas e outras não medicinais por meio de investigações apropriadas. As infecções oportunistas como a pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (PJP) deve ser descartada no diagnóstico diferencial de pneumonite não-infecciosa (vide subitem “Infecções”).

Os pacientes devem ser aconselhados a relatar imediatamente qualquer sintoma respiratório novo ou agravamento dos sintomas.

Pacientes que desenvolverem alterações radiológicas sugestivas de pneumonite não-infecciosa e que tenham pouco ou nenhum sintoma, podem continuar a terapia com Afinitor™ sem alteração da dose (vide “Posologia e modo de usar”).

Se os sintomas forem moderados (grau 2), deve-se levar em consideração a suspensão da terapia até que os sintomas melhorem. O uso de corticosteroides pode ser indicado. Afinitor™ pode ser reintroduzido em uma dose diária aproximadamente 50% menor que a dose previamente administrada.

Para casos de pneumonite não-infecciosa de grau 3, interromper Afinitor™ até a resolução seja menor ou igual a grau 1. Afinitor™ pode ser reiniciado em uma dose diária, aproximadamente, 50% menor que a dose previamente administrada dependendo das circunstâncias clínicas individuais. Se a toxicidade reaparecer em grau 3, considerar a descontinuação de Afinitor™. Para os casos de pneumonite não-infecciosa grau 4, o tratamento com Afinitor™ deve ser descontinuado. O uso de corticosteroides pode estar indicado até a resolução dos sintomas.

Para os pacientes que necessitem do uso de corticosteroides para o tratamento de pneumonite não-infecciosa, a profilaxia para a pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (PJP) pode ser considerada.

O desenvolvimento de pneumonite também foi relatado em doses reduzidas (vide “Posologia e modo de usar”).

### **Infecções**

Afinitor™ apresenta propriedades imunossupressoras e pode predispor os pacientes a infecções bacterianas, fúngicas, virais ou por protozoários, incluindo infecções com patógenos oportunistas (vide “Reações adversas”). Infecções localizadas e sistêmicas, incluindo pneumonia, outras infecções bacterianas, infecções fúngicas invasivas, como aspergilose, candidíase ou pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (PJP) e infecções virais incluindo reativação do vírus da hepatite B, foram descritas em pacientes que tomam Afinitor™.

Algumas dessas infecções foram graves (por exemplo, levaram à sepse, insuficiência respiratória ou hepática) e ocasionalmente tiveram um resultado fatal.

Os médicos e pacientes devem estar cientes do aumento do risco de infecção com Afinitor™. Infecções pré-existentes devem ser tratadas antes de iniciar o tratamento com Afinitor™. Enquanto o paciente estiver tomando Afinitor™, deve-se estar alerta aos sinais e sintomas de infecção; se a infecção for diagnosticada, instituir o tratamento apropriado imediatamente e considerar a interrupção ou descontinuação de Afinitor™. Se a infecção fúngica sistêmica invasiva for diagnosticada, Afinitor™ deve ser descontinuado e deve-se tratar a infecção fúngica com uma terapia antifúngica apropriada.

Casos de pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (PJP), alguns com desfecho fatal, foram relatados em pacientes que receberam everolimo. A PJP pode estar associada ao uso concomitante de corticosteroides ou outros agentes imunossupressores. A profilaxia para PJP deve ser considerada quando for necessário o uso concomitante de corticosteroides ou outros agentes imunossupressores.

### **Reações de hipersensibilidade**

As reações de hipersensibilidade manifestada pelos sintomas, incluindo, mas não limitados a, anafilaxia, dispneia, rubor, dor no peito ou angioedema (ex.: inchaço das vias aéreas ou língua, com ou em prejuízo respiratório) foram observados com everolimo (vide “Contraindicações”).

### **Angioedema com o uso concomitante inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA)**

Pacientes em terapia concomitante com inibidores da ECA podem ter risco aumentado de angioedema (por exemplo, inchaço das vias respiratórias ou da língua, com ou sem comprometimento respiratório).

### **Ulceração oral**

Úlceras na boca, estomatite e mucosite oral foram observadas em pacientes tratados com Afinitor™ (vide “Reações adversas”). Nesses casos, recomenda-se tratamentos tópicos, porém enxaguatórios bucais que

contêm álcool, peróxido de hidrogênio, iodo ou tomilho, devem ser evitados pois podem exacerbar a condição. Os agentes antifúngicos não devem ser usados a menos que tenha sido diagnosticada infecção fúngica (vide “Interações medicamentosas”).

### **Insuficiência renal**

Casos de insuficiência renal (incluindo insuficiência renal aguda), alguns com desfecho fatal, foram observados em pacientes tratados com Afinitor<sup>TM</sup>. A função renal dos pacientes deve ser particularmente monitorada, em pacientes onde fatores de risco adicionais podem prejudicar ainda mais a função dos rins (vide subitem “Testes laboratoriais e monitoramento” e “Reações adversas”).

### **Testes laboratoriais e monitoramento**

#### **- Função renal**

Foram relatadas elevações na creatinina sérica, geralmente leves e proteinúria (vide “Reações adversas”) em pacientes tomando Afinitor<sup>TM</sup>. Recomenda-se o monitoramento da função renal, incluindo a avaliação de ureia, proteína urinária e creatinina sérica, antes do início da terapia com Afinitor<sup>TM</sup> e depois periodicamente.

#### **- Glicose sérica**

Foi relatada hiperglicemia em pacientes tomando Afinitor<sup>TM</sup> (vide “Reações adversas”). Recomenda-se o monitoramento da glicose sérica em jejum antes do início da terapia com Afinitor<sup>TM</sup> e depois periodicamente. É recomendado, um monitoramento mais frequente, quando Afinitor<sup>TM</sup> é coadministrado com outros medicamentos que podem induzir a hiperglicemia. O controle glicêmico ideal deve ser alcançado antes de iniciar um paciente com Afinitor<sup>TM</sup>.

#### **- Lípidos séricos**

Relatou-se dislipidemia (incluindo hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia) em pacientes tomando Afinitor<sup>TM</sup>. Recomenda-se o monitoramento de colesterol e triglicérides séricos, antes do início do tratamento com Afinitor<sup>TM</sup> e, periodicamente, após o início, bem como manejo com tratamento médico apropriado.

#### **- Parâmetros hematológicos**

Foram relatadas diminuição da hemoglobina, linfócitos, plaquetas e neutrófilos, em pacientes tratados com Afinitor<sup>TM</sup> (vide “Reações adversas”). Recomenda-se o monitoramento do hemograma completo antes do início da terapia com Afinitor<sup>TM</sup> e depois periodicamente.

### **Interações medicamento-medicamento**

A administração concomitante com fortes inibidores da CYP3A4/PgP deve ser evitada (vide “Interações medicamentosas”).

Precaução deve ser tomada durante a combinação com inibidores moderados da CYP3A4/PgP. Se o Afinitor<sup>TM</sup> tiver que ser administrado concomitantemente com um inibidor moderado da CYP3A4/PgP, o paciente deve ser rigorosamente monitorado quanto a reações adversas e a dose de Afinitor<sup>TM</sup> deve ser reduzida se necessário (vide “Posologia e modo de usar” e “Interações medicamentosas”).

A administração concomitante com indutores potentes da CYP3A4/PgP deve ser evitada (vide “Interações medicamentosas”). Se Afinitor<sup>TM</sup> tiver que ser administrado concomitantemente com um potente indutor da CYP3A4/ PgP, o paciente deve ser rigorosamente monitorado quanto à resposta clínica. Deve-se considerar um aumento de dose de Afinitor<sup>TM</sup> quando for coadministrado com indutores potentes da CYP3A4/PgP se tratamentos alternativos não forem possíveis (vide “Posologia e modo de usar” e “Interações medicamentosas”).

Tenha cuidado quando Afinitor<sup>TM</sup> for administrado em combinação com substratos do CYP3A4 administrados oralmente, com um estreito índice terapêutico, devido ao potencial para interações medicamentosas. Se Afinitor<sup>TM</sup> for tomado com substratos do CYP3A4 administrados oralmente, com uma margem terapêutica estreita, o paciente deve ser monitorado para reações adversas descritas na bula do substrato da CYP3A4 administrado oralmente (vide “Interações medicamentosas”).

### **Insuficiência hepática**

Exposição ao everolimo foi aumentada em pacientes com insuficiência hepática de grau leve (Child-Pugh A), moderado (Child-Pugh B) e grave (Child-Pugh classe C) (vide “Características farmacológicas”).

Afinitor<sup>TM</sup> não é recomendado a pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh C) para tratamento de câncer de mama avançado receptor hormonal positivo, tumores neuroendócrinos avançados de origem pulmonar, gastrintestinal ou pancreática a menos que o benefício potencial supere o risco (vide “Posologia e modo de usar” e “Características farmacológicas”).

Afinitor<sup>TM</sup> não é recomendado para uso em pacientes menores de 18 anos de idade com TSC e SEGA e insuficiência hepática concomitante (Child-Pugh A, B ou C) ou em pacientes ≥ 18 anos de idade com comprometimento hepático grave (Child-Pugh C) (vide “Posologia e modo de usar” e “Características farmacológicas”)

#### Vacinas

O uso de vacinas atenuadas e o contato próximo com aqueles que receberam vacinas atenuadas deve ser evitado durante o tratamento com Afinitor<sup>TM</sup> (vide “Interações medicamentosas”). Para pacientes pediátricos com SEGA que não requerem tratamento imediato, completar a série recomendada na infância de vacinações com vírus atenuados, antes do início do tratamento, seguindo as recomendações locais.

#### Mulheres com potencial para engravidar, fertilidade, gravidez e lactação

##### - Mulheres com potencial para engravidar

Mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a usar um método contraceptivo altamente eficaz enquanto estiverem tomando Afinitor<sup>TM</sup>, e por até 8 semanas após o fim do tratamento.

##### - Fertilidade

O potencial de everolimo em causar infertilidade em pacientes homens e mulheres não é conhecido. Entretanto, foram observadas em pacientes mulheres, irregularidades na menstruação, amenorreia secundária e desequilíbrio associado aos níveis de hormônio luteinizante (LH)/hormônio folículo estimulante (FSH). Com base em achados não-clínicos, a fertilidade masculina e feminina, pode ser comprometida pelo tratamento com Afinitor<sup>TM</sup> (vide “Dados de segurança pré-clínicos”).

##### - Gravidez

Afinitor<sup>TM</sup> enquadra-se na categoria C de risco na gravidez.

Não existem dados adequados sobre o uso de Afinitor<sup>TM</sup> em mulheres grávidas. Estudos em animais mostraram efeitos da toxicidade reprodutiva incluindo toxicidade embrionária e toxicidade fetal (vide “Dados de segurança pré-clínicos”). O risco potencial para humanos é desconhecido. Afinitor<sup>TM</sup> não deve ser administrado em mulheres grávidas, a menos que o benefício potencial supere o risco potencial ao feto. Pacientes masculinos tomando Afinitor<sup>TM</sup> não estão impedidos da procriação.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

##### - Lactação

Não se sabe se o everolimo é excretado no leite materno. Entretanto, em estudos com animais, everolimo e/ou seus metabólitos passaram rapidamente para o leite de ratas lactantes. Portanto, mulheres que tomam Afinitor<sup>TM</sup> não devem amamentar.

#### 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O everolimo é um substrato da CYP3A4, e também um substrato e inibidor moderado da glicoproteína-P (PgP) da bomba de efluxo de múltiplas drogas. Portanto, a absorção e subsequente eliminação de everolimo podem ser influenciadas por produtos que afetam a CYP3A4 e/ou PgP. In vitro, o everolimo é um inibidor competitivo da CYP3A4 e um inibidor misto da CYP2D6.

#### Agentes que podem aumentar as concentrações séricas de everolimo

As concentrações séricas de everolimo podem ser aumentadas por substâncias que inibem a atividade da CYP3A4 e assim diminuem o metabolismo do everolimo.

As concentrações séricas de everolimo podem ser aumentadas por inibidores de PgP que podem diminuir o efluxo de everolimo das células intestinais.

O tratamento concomitante com potentes inibidores da CYP3A4/PgP (incluindo mas não limitado ao cetoconazol, itraconazol, ritonavir, claritromicina e telitromicina) deve ser evitado.

Houve um aumento significativo na exposição ao everolimo ( $C_{\text{máx}}$  e AUC aumentaram 3,9 e 15,0 vezes, respectivamente) em indivíduos sadios quando o everolimo foi administrado concomitantemente com cetoconazol (um potente inibidor da CYP3A4 e PgP).

O tratamento concomitante com inibidores moderados da CYP3A4 incluindo, mas não limitado a eritromicina, verapamil, ciclosporina, fluconazol, diltiazem, amprenavir, fosamprenavir, ou aprepitante, assim como inibidores moderados da PgP, requer cautela. Reduzir a dose de Afinitor<sup>TM</sup> durante a coadministração com inibidores moderados da CYP3A4/PgP (vide “Posologia e modo de usar” e “Advertências e precauções”).

Houve um aumento na exposição ao everolimo em indivíduos sadios quando o everolimo foi administrado concomitantemente com:

- eritromicina (um inibidor moderado da CYP3A4 e inibidor de PgP;  $C_{\text{máx}}$  e AUC aumentaram 2,0 e 4,4 vezes, respectivamente).
- verapamil (um inibidor moderado da CYP3A4 e inibidor de PgP;  $C_{\text{máx}}$  e AUC aumentaram 2,3 e 3,5 vezes, respectivamente).
- ciclosporina (um substrato da CYP3A4 e inibidor de PgP;  $C_{\text{máx}}$  e AUC aumentaram 1,8 e 2,7 vezes, respectivamente).

A toranja (grapefruit), suco de toranja, carambola, laranjas de Sevilha e outros alimentos que são conhecidos por afetar a atividade do citocromo P450 e de PgP devem ser evitados durante o tratamento.

Nenhuma diferença na  $C_{\text{min}}$  do everolimo foi aparente quando administrado na presença ou na ausência de substratos da CYP3A4 e/ou da PgP após o tratamento com a dose diária de 10 mg ou 5 mg.

A administração concomitante de fracos inibidores da CYP3A4, com ou sem inibidores da PgP, não teve nenhum impacto aparente sobre a  $C_{\text{min}}$  do everolimo após o tratamento com o regime de dose diária de 10 mg ou 5 mg.

#### **Agentes que podem diminuir as concentrações séricas de everolimo**

Substâncias que são induktores da CYP3A4 ou PgP podem diminuir as concentrações séricas de everolimo aumentando o metabolismo ou o efluxo de everolimo das células intestinais.

O tratamento concomitante com potentes induktores da CYP3A4/PgP deve ser evitado. Se Afinitor<sup>TM</sup> tiver que ser coadministrado com induktores potentes da CYP3A4/PgP (ex.: rifampicina e rifabutina), pode ser necessário ajustar a dose de Afinitor<sup>TM</sup> (vide “Posologia e modo de usar” e “Advertências” e precauções”).

O pré-tratamento de indivíduos sadios com várias doses de rifampicina (um potente induktor da CYP3A4 e PgP) 600 mg ao dia durante 8 dias, seguida de uma única dose de everolimo, aumentou o clearance (depuração) da dose oral de everolimo quase 3 vezes e diminuiu a  $C_{\text{máx}}$  em 58% e a AUC em 63%.

Outros induktores potentes da CYP3A4 e/ou PgP que podem aumentar o metabolismo do everolimo e diminuir os níveis séricos de everolimo incluem erva de São João (*Hypericum perforatum*), anticonvulsivantes (por exemplo, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína) e agentes anti-HIV (por exemplo, efavirenz, nevirapina).

#### **Agentes cuja concentração plasmática pode ser alterada pelo everolimo**

Estudos em indivíduos sadios indicam que não há nenhuma interação farmacocinética clinicamente significativa entre Afinitor<sup>TM</sup> e os inibidores da HMG-CoA reductase como a atorvastatina (um substrato da CYP3A4) e pravastatina (um não substrato da CYP3A4) e as análises farmacocinéticas da população também não detectaram nenhuma influência da simvastatina (um substrato da CYP3A4) sobre o clearance (depuração) de Afinitor<sup>TM</sup>.

In vitro, o everolimo inibiu competitivamente o metabolismo do substrato CYP3A4 da ciclosporina, e foi um inibidor misto do substrato CYP2D6 do dextrometorfano. A  $C_{\text{máx}}$  média do everolimo no estado de equilíbrio com uma dose oral de 10 mg ao dia ou 70 mg por semana é mais de 12 a 36 vezes inferior aos valores Ki da inibição in vitro. Portanto, foi considerado improvável um efeito de everolimo sobre o metabolismo dos substratos de CYP3A4 e CYP2D6.

Um estudo realizado com indivíduos sadios demonstrou que a coadministração de uma dose oral de midazolam (substrato CYP3A4) com everolimo resultou em um aumento de 25% na  $C_{\text{max}}$  do midazolam e um aumento de 30% na  $AUC_{(0-\infty)}$  de midazolam, enquanto que a razão  $AUC_{(0-\infty)}$  metabólica (1-hidroxi-midazolam/midazolam) e a  $t_{1/2}$  terminal de midazolam não foram afetadas. Isto sugere que uma maior exposição ao midazolam é devido aos efeitos de everolimo no sistema gastrintestinal quando ambos os

medicamentos são tomados ao mesmo tempo. Portanto, o everolimo pode afetar a biodisponibilidade de fármacos coadministrados oralmente, que são substratos da CYP3A4. É improvável que o everolimo afete a exposição de outros fármacos que são substratos da CYP3A4 administrados por via não oral, isto é, por via intravenosa, subcutânea e administração transdérmica (vide “Advertências e precauções”).

A administração concomitante de everolimo e octreotida de depósito aumentou a  $C_{\min}$  da octreotida com uma razão de médias geométricas (everolimo/placebo) de 1,47 (IC de 90%: 1,32 a 1,64), o que provavelmente não apresentaria efeitos clinicamente significativos sobre a resposta de eficácia ao everolimo em pacientes com tumores neuroendócrinos avançados.

A administração concomitante de everolimo e exemestano aumentou a  $C_{\min}$  e  $C_{2h}$  em 45% e 71%, respectivamente. Entretanto, os níveis correspondentes de estradiol no estado de equilíbrio (4 semanas) não foram diferentes entre os dois braços de tratamento. Não foi observado aumento de reações adversas relacionadas ao exemestano, em pacientes com câncer de mama avançado receptor hormonal positivo recebendo a combinação. É improvável que o aumento nos níveis de exemestano tenha impacto na eficácia ou segurança.

#### Vacinas

Os imunossupressores podem afetar a resposta à vacinação e, portanto, a vacinação durante o tratamento com Afinitor<sup>TM</sup> pode ser menos efetiva. O uso de vacinas atenuadas deve ser evitado durante o tratamento com Afinitor<sup>TM</sup> (vide “Advertências e precauções”). Exemplos de vacinas atenuadas são: gripe intranasal, sarampo, caxumba, rubéola, poliomielite oral, BCG, febre amarela, varicela e vacinas contra a febre tifoide TY21a.

### 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30° C). Proteger da luz e da umidade. O prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

#### Aspecto físico

Afinitor<sup>TM</sup> é fornecido em comprimidos.

Os comprimidos são brancos a ligeiramente amarelados.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

### 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Afinitor<sup>TM</sup> deve ser administrado por via oral uma vez ao dia no mesmo horário todos os dias, regularmente, seja com ou sem alimento (vide “Características farmacológicas”).

Os comprimidos de Afinitor<sup>TM</sup> devem ser engolidos inteiros com um copo de água. Os comprimidos não devem ser mastigados ou triturados.

Para pacientes com TSC e SEGA que não conseguirem engolir os comprimidos inteiros, os comprimidos de Afinitor<sup>TM</sup> podem ser dispersos completamente em um copo com água (contendo aproximadamente 30 mL) por agitação suave, até que o comprimido esteja completamente desintegrado (aproximadamente 7 minutos), imediatamente antes da ingestão. O copo deve ser enxaguado com o mesmo volume de água e o enxágue deve ser ingerido completamente para garantir que a dose total seja administrada (vide “Características farmacológicas”).

O tratamento com Afinitor<sup>TM</sup> deve ser iniciado por um médico experiente em tratamentos anticancerígenos ou no tratamento de pacientes com TSC.

O tratamento deve continuar enquanto o benefício clínico seja observado ou até que ocorra toxicidade inaceitável.

#### População-Alvo Geral

**Adultos****- Dosagem em câncer de mama avançado receptor hormonal positivo, tumores neuroendócrinos avançados de origem gastrintestinal, pulmonar ou pancreática e em Carcinoma Avançado de Células Renais**

A dose recomendada de Afinitor<sup>TM</sup> é de 10 mg, uma vez ao dia.

**- Dose em TSC e SEGA**

Individualizar a dosagem com base na Área de Superfície Corporal (ASC, em m<sup>2</sup>) utilizando a fórmula de Dubois, onde o peso (P) é em quilogramas e a altura (H) é em centímetros:

$$ASC = (P^{0,425} \times H^{0,725}) \times 0,007184$$

A dose diária inicial recomendada de Afinitor<sup>TM</sup> para o tratamento de pacientes com TSC e SEGA é 4,5 mg/m<sup>2</sup>, arredondada para a concentração mais próxima de Afinitor<sup>TM</sup>. Diferentes concentrações de comprimidos de Afinitor<sup>TM</sup> podem ser combinadas para obter-se a dose desejada.

É necessário o monitoramento terapêutico da concentração sanguínea de everolimo, em pacientes tratados para TSC com SEGA (vide “Monitoramento terapêutico do medicamento em pacientes tratados para TSC com SEGA”). As concentrações mínimas de everolimo no sangue total devem ser avaliadas aproximadamente 2 semanas após o início do tratamento. Avaliar o volume do SEGA, aproximadamente 3 meses após o início da terapia com Afinitor<sup>TM</sup>, com os ajustes subsequentes da dose levando em conta as alterações no volume do SEGA, concentração mínima correspondente e tolerância (vide “Características farmacológicas”).

Uma vez que a dose estável é atingida, monitorar as concentrações, a cada 3 a 6 meses em pacientes com alteração da área da superfície corporal ou a cada 6 a 12 meses em pacientes com área de superfície corporal estável durante o tratamento.

**Modificações na dose****- Reações adversas ao medicamento [RAMs]**

O tratamento de reações adversas ao medicamento graves ou intoleráveis pode levar a uma interrupção temporária da dose (com ou sem redução da dose) ou descontinuação do tratamento com Afinitor<sup>TM</sup>. Se a redução da dose for necessária, a dose sugerida é, aproximadamente, 50% menor que a dose diária administrada anteriormente (vide “Advertências e precauções”). Para redução de dosagem abaixo da concentração mais baixa disponível, a administração em dias alternados deve ser considerada.

A Tabela 2 resume as recomendações para interrupção, redução ou descontinuação da dose de Afinitor<sup>TM</sup> no tratamento de RAMs. Também são fornecidas recomendações de tratamento gerais, conforme aplicável. O julgamento clínico do médico responsável deve orientar o plano de tratamento de cada paciente com base na avaliação individual de risco/benefício.

**Tabela 2                  Ajuste da dose de Afinitor<sup>TM</sup> e recomendações de tratamento para reações adversas ao medicamento**

Reação Adversa ao Medicamento	Intensidade <sup>1</sup>	Ajuste da Dose de Afinitor <sup>TM</sup> <sup>2</sup> e Recomendações de Tratamento
Pneumonite não infeciosa	Grau 1 Assintomático, achados radiológicos apenas	Não é necessário ajuste da dose. Iniciar o monitoramento adequado.
	Grau 2 sintomática sem interferência nas atividades diárias <sup>3</sup>	Considerar a interrupção da terapia, descartar infecção, e considerar tratamento com corticosteroides até a melhora dos sintomas para ≤ Grau 1. Reinic平ar o Afinitor <sup>TM</sup> com uma dose mais baixa. Descontinuar o tratamento se houver falha na recuperação dentro de 4 semanas.

<b>Reação Adversa ao Medicamento</b>	<b>Intensidade<sup>1</sup></b>	<b>Ajuste da Dose de Afinitor<sup>TM2</sup> e Recomendações de Tratamento</b>
	Grau 3  sintomática com interferência nas atividades diárias <sup>3</sup> . O <sub>2</sub> indicado	Interromper Afinitor <sup>TM</sup> até os sintomas regredirem para Grau ≤ 1. Descartar infecção e considerar tratamento com corticosteroides. Considerar reiniciar o Afinitor <sup>TM</sup> com uma dose mais baixa. Se toxicidade recorrer para Grau 3, considerar a descontinuação.
	Grau 4  Risco de morte; suporte ventilatório indicado	Descontinuar Afinitor <sup>TM</sup> , descartar infecção, e considerar tratamento com corticosteroides.
Estomatite	Grau 1  Sintomas mínimos. Dieta normal.	Não é necessário ajuste da dose. Tratar com enxaguatório bucal sem álcool ou água com sal (0,9%) diversas vezes ao dia.
	Grau 2  Sintomática, mas consegue comer e engolir. Dieta modificada.	Interrupção temporária da dose até a recuperação para Grau ≤ 1. Reiniciar Afinitor <sup>TM</sup> na mesma dose. Se a estomatite ocorrer novamente em Grau 2, interromper a dose até a recuperação para Grau ≤ 1. Reiniciar o Afinitor <sup>TM</sup> com uma dose mais baixa. Tratar com analgésicos tópicos bucais (por exemplo, benzocaína, aminobenzoato de butila, cloridrato de tetracaína, mentol ou fenol) com ou sem corticosteroides tópicos (ou seja, pomada bucal de triancinolona). <sup>4</sup>
	Grau 3  Sintomas e incapacidade de comer adequadamente ou hidratar oralmente	Interrupção temporária da dose até a recuperação para Grau ≤ 1. Reiniciar o Afinitor <sup>TM</sup> a uma dose mais baixa. Tratar com analgésicos tópicos bucais (ou seja, benzocaína, aminobenzoato de butila, cloridrato de tetracaína, mentol ou fenol) com ou sem corticosteroides tópicos (ou seja, pomada bucal de triancinolona). <sup>4</sup>
	Grau 4  Sintomas associados com risco de morte	Descontinuar Afinitor <sup>TM</sup> e tratar com terapia médica adequada.
Outras toxicidades não hematológicas (excluindo eventos metabólicos)	Grau 1	Se a toxicidade for tolerável, não é necessário ajuste da dose. Iniciar terapia médica e monitoramento adequados.
	Grau 2	Se a toxicidade for tolerável, não é necessário ajuste da dose. Iniciar terapia médica e monitoramento adequados. Se a toxicidade tornar-se intolerável, interrupção temporária da dose até a recuperação para Grau ≤ 1. Reiniciar o Afinitor <sup>TM</sup> na mesma dose. Se a toxicidade ocorrer novamente em Grau 2, interromper o Afinitor <sup>TM</sup> até a recuperação para Grau ≤ 1. Reiniciar o Afinitor <sup>TM</sup> a uma dose mais baixa.
	Grau 3	Interrupção temporária da dose até a recuperação para Grau ≤ 1. Iniciar terapia médica e monitoramento adequados.

<b>Reação Adversa ao Medicamento</b>	<b>Intensidade<sup>1</sup></b>	<b>Ajuste da Dose de Afinitor<sup>TM2</sup> e Recomendações de Tratamento</b>
	Grau 4	Considerar reiniciar o Afinitor <sup>TM</sup> a uma dose mais baixa. Descontinuar Afinitor <sup>TM</sup> e tratar com terapia médica adequada.
Eventos metabólicos (por exemplo hiperglicemia, dislipidemia)	Grau 1	Não é necessário ajuste da dose. Iniciar terapia médica e monitoramento adequados.
	Grau 2	Não é necessário ajuste da dose. Tratar com terapia médica e monitoramento adequados.
	Grau 3	Interrupção temporária da dose. Reiniciar o Afinitor <sup>TM</sup> a uma dose mais baixa. Tratar com terapia médica e monitoramento adequados.
	Grau 4	Descontinuar Afinitor <sup>TM</sup> e tratar com terapia médica adequada.

<sup>1</sup> Descrição dos Graus de intensidade: 1 = sintomas leves; 2 = sintomas moderados; 3 = sintomas severos; 4 = sintomas de ameaça à vida.

<sup>2</sup> Se for necessário a redução da dose, a dose sugerida é aproximadamente 50% mais baixa do que a dose administrada anteriormente.

<sup>3</sup> ADL = atividades diárias de vida.

<sup>4</sup> Evitar o uso de agentes contendo álcool, peróxido de hidrogênio, iodo, e derivados do tomilho no tratamento de estomatite visto que podem agravar úlceras bucais.

#### - Inibidores moderados da CYP3A4/PgP

Precaução deve ser tomada quando inibidores moderados da CYP3A4/PgP são administrados concomitantemente com Afinitor<sup>TM</sup>. Se um paciente precisar da coadministração de um inibidor moderado da CYP3A4/PgP, a dose de Afinitor<sup>TM</sup> deve ser reduzida para aproximadamente 50%. Reduções de dose adicionais podem ser requeridas para manejo das RAMs. Para reduções de dose abaixo da menor concentração disponível deve ser considerada a alternância de dias (vide “Advertências e precauções” e “Interações medicamentosas”).

- **Câncer de mama avançado receptor hormonal positivo, tumores neuroendócrinos avançados de origem gastrintestinal, pulmonar ou pancreática e carcinoma de células renais avançado:** se o inibidor moderado da CYP3A4/PgP for descontinuado, considerar um período sem uso da medicação de pelo menos 2 a 3 dias (média geralmente usada para inibidores moderados) antes que a dose de Afinitor<sup>TM</sup> seja aumentada. A dose de Afinitor<sup>TM</sup> deve retornar à dose usada antes do início com inibidores moderados da CYP3A4/PgP (vide “Advertências e precauções” e “Interações medicamentosas”).
- **TSC com SEGA:** a concentração do everolimo deve ser avaliada aproximadamente 2 semanas após a adição do inibidor moderado da CYP3A4/PgP. Caso o inibidor seja descontinuado, a dose de Afinitor<sup>TM</sup> deve retornar à dose usual utilizada anteriormente à administração do inibidor, e a concentração de everolimo deve ser reavaliada aproximadamente após 2 semanas (vide “Monitoramento terapêutico do medicamento em pacientes tratados para TSC com SEGA”, “Advertências e precauções” e “Interações medicamentosas”).

#### - Indutores potentes da CYP3A4

Evitar o uso concomitante de indutores potentes da CYP3A4.

- **Câncer de mama avançado receptor hormonal positivo, tumores neuroendócrinos avançados de origem gastrintestinal, pulmonar ou pancreática e carcinoma de células renais avançado:** se for necessária a coadministração de indutores potentes da CYP3A4, deve-se considerar a duplicação da dose diária de Afinitor<sup>TM</sup> (baseado nos dados farmacocinéticos), usando aumentos de 5 mg ou menos. Esse ajuste de dose prevê que seja atingida a AUC no intervalo observado sem indutores. Entretanto, não há dados clínicos com esse ajuste para pacientes recebendo indutores potentes da CYP3A4. Se os indutores potentes forem descontinuados, considerar um período sem uso da

medicação de pelo menos 3 a 6 dias (tempo razoável para reversão da indução enzimática), antes que os pacientes retornem à dose usual utilizada anteriormente à administração de indutores potentes da CYP3A4 (vide “Advertências e precauções” e “Interações medicamentosas”).

- **TSC com SEGA:** pacientes recebendo indutores potentes da CYP3A4 (por exemplo, medicamentos antiepilepticos indutores enzimáticos, carbamazepina, fenobarbital e fenitoína), podem necessitar de um aumento na dose de Afinitor™ para atingir as concentrações de 3 a 15 ng/mL. Duplicar a dose de Afinitor™ e avaliar a tolerabilidade. Avaliar o nível de everolimo 2 semanas após a duplicação da dose. Podem ser necessários ajustes adicionais para manter a faixa dentro de 3 a 15 ng/mL. Caso o indutor potente seja descontinuado, a dose de Afinitor™ deve retornar à dose usada anterior ao início com indutores potentes da CYP3A4 e a concentração do everolimo deve ser avaliada, aproximadamente, após 2 semanas (vide “Monitoramento terapêutico do medicamento em pacientes tratados para TSC com SEGA”, “Advertências e precauções” e “Interações medicamentosas”).

#### **Populações especiais**

##### **- Pacientes pediátricos**

- Afinitor™ não é recomendado para uso em pacientes pediátricos com câncer renal.
- Afinitor™ não foi estudado em pacientes pediátricos com TSC e SEGA com idade < 1 ano.
- As recomendações de dosagem para pacientes pediátricos com SEGA associado a TSC são equivalentes às aplicadas para a população adulta correspondente com exceção dos pacientes com insuficiência hepática. Afinitor™ não é recomendado para pacientes menores de 18 anos de idade com SEGA associado a TSC e insuficiência hepática.

##### **- Pacientes idosos ( $\geq 65$ anos)**

Nenhum ajuste de dose é necessário (vide “Características farmacológicas”).

##### **- Pacientes com insuficiência renal**

Nenhum ajuste de dose é necessário (vide “Características farmacológicas”).

##### **- Pacientes com insuficiência hepática**

###### **- Câncer de mama avançado receptor hormonal positivo, tumores neuroendócrinos avançados de origem gastrintestinal, pulmonar ou pancreática e carcinoma de células renais avançado:**

- Insuficiência hepática leve (Child-Pugh A) - a dose recomendada é 7,5 mg por dia
- Insuficiência hepática moderada (Child-Pugh B) - a dose recomendada é de 5 mg por dia; a dose pode ser reduzida para 2,5 mg caso não seja bem tolerada.
- Comprometimento hepático grave (Child-Pugh C) - não recomendado. Se o benefício desejado superar o risco, não se deve exceder uma dose de 2,5 mg por dia.

Devem ser feitos ajustes de dose se houver mudança no quadro hepático dos pacientes (Child-Pugh) durante o tratamento.

###### **- TSC com SEGA**

###### **- Pacientes $\geq 18$ anos de idade**

- Insuficiência hepática leve (Child-Pugh A) – 75% da dose calculada sobre a ASC (arredondada para a concentração mais próxima)
- Insuficiência hepática moderada (Child-Pugh B) - 25% da dose calculada sobre a ASC (arredondada para a concentração mais próxima)
- Comprometimento hepático grave (Child-Pugh C) - não recomendado.

As concentrações séricas totais de everolimo no sangue devem ser avaliadas cerca de duas semanas após o início do tratamento ou após qualquer mudança no quadro hepático (Child-Pugh). A dosagem deve ser ajustada para atingir concentrações mínimas de 3 a 15 ng/mL (vide “Monitoramento terapêutico do medicamento em pacientes tratados para TSC com SEGA”).

Durante o tratamento, se houver alteração do quadro hepático do paciente (Child-Pugh), podem ser realizados ajustes de dose (vide “Características farmacológicas”).

###### **- Pacientes menores de 18 anos de idade**

Afinitor<sup>TM</sup> não é recomendado para pacientes menores de 18 anos de idade com SEGA associado à TSC e insuficiência hepática.

#### **Monitoramento terapêutico do medicamento em pacientes tratados para TSC com SEGA**

O monitoramento terapêutico das concentrações sanguíneas de everolimo é necessário aos pacientes tratados para TSC com SEGA usando um método bioanalítico de LC/MS validado. Quando possível, utilizar o mesmo ensaio e laboratório para monitoramento terapêutico do medicamento ao longo do tratamento. As concentrações mínimas devem ser avaliadas aproximadamente 2 semanas após a dose inicial, após qualquer alteração na dose, após o início ou uma mudança da administração concomitante de inibidores de CYP3A4/PgP (vide “Advertências e precauções” e “Interações medicamentosas”), ou após qualquer alteração no quadro hepático (Child-Pugh) (vide “Posologia e modo de usar” e “Características farmacológicas”). As doses devem ser tituladas com o objetivo da obtenção de concentrações mínimas de everolimo de 3 a 15 ng/mL, dependendo da tolerância (vide “Características farmacológicas”). A dose pode ser aumentada para se atingir uma concentração total maior dentro do faixa de intervalo para obter-se eficácia ótima, sujeita a tolerabilidade.

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

### **Oncologia - Resumo do perfil de segurança**

As informações sobre as reações adversas ao medicamento (RAMs, suspeitas pelo investigador de estarem relacionadas ao tratamento) são fundamentadas principalmente em dados agrupados de segurança em pacientes recebendo Afinitor<sup>TM</sup> (N=2.470) em estudos clínicos de fase III, randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo ou comparador ativo e estudos de fase II relacionados com as indicações aprovadas em oncologia.

As reações adversas mais comuns (incidência  $\geq 1/10$  e suspeitas de estarem relacionadas ao tratamento segundo o investigador) de dados agrupados de segurança foram (em ordem decrescente): estomatite, erupção cutânea, fadiga, diarreia, infecções, náusea, apetite diminuído, anemia, disgeusia, pneumonite, hiperglicemia, diminuição do peso, prurido, astenia, edema periférico, hipercolesterolemia, epistaxe e dor de cabeça.

As RAMs de grau 3 a 4 mais comuns (incidência  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$  e suspeitas de estarem relacionadas ao tratamento segundo o investigador) foram: estomatite, anemia, hiperglicemia, fadiga, infecções, pneumonite, diarreia, astenia, trombocitopenia, neutropenia, dispneia, linfopenia, proteinúria, hemorragia, hipofosfatemia, erupção cutânea, hipertensão, aumento da aspartato aminotransferase (AST), aumento da alanina aminotransferase (ALT) e pneumonia.

### **Resumo tabulado das reações adversas obtidas nos estudos clínicos**

A Tabela 3 apresenta a categoria de frequência das RAMs relatadas na análise agrupada de segurança. As reações adversas estão listadas de acordo com a classe de sistema de órgãos MedDRA. Em cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas são classificadas por frequência, sendo primeiro as reações mais frequentes. Além disso, a categoria de frequência correspondente que usa a seguinte convenção (CIOMS III) também é fornecida para cada reação adversa: muito comum ( $\geq 1/10$ ); comum ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); incomum ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muito rara ( $< 1/10.000$ ).

**Tabela 3 Reações adversas do medicamento em estudos oncológicos**

<b>Infecções e Infestações</b>	
Muito Comum	Infecções <sup>a</sup>
<b>Distúrbios do sangue e sistema linfático</b>	
Muito comum	Anemia
Comum	Trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, linfopenia
Incomum	Pancitopenia
Rara	Aplasia de células vermelhas puras

<b>Distúrbios do sistema imunológico</b>	
Incómmum	Hipersensibilidade
<b>Disúrbios do metabolismo e da nutrição</b>	
Muito comum	Diminuição de apetite, hiperglicemia, hipercolesterolemia
Comum	Hipertrigliceridemia, hipofosfatemia, diabetes mellitus, hiperlipidemia, hipocalêmia, desidratação
<b>Distúrbios psiquiátricos</b>	
Comum	Insônia
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>	
Muito comum	Disgeusia, cefaleia
Incómmum	Ageusia
<b>Distúrbios cardíacos</b>	
Incómmum	Insuficiência cardíaca congestiva
<b>Distúrbios vasculares</b>	
Comum	Hemorragia <sup>b</sup> , hipertensão
Incómmum	Trombose venosa profunda
<b>Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais</b>	
Muito comum	Pneumonite <sup>c</sup> , epistaxe
Comum	Tosse, dispneia
Incómmum	Hemoptise, embolismo pulmonar
Rara	Síndrome da angústia respiratória aguda
<b>Distúrbios gastrintestinais</b>	
Muito comum	Estomatites <sup>d</sup> , diarreia, náusea
Comum	Vômito, boca seca, dor abdominal, dor na boca, dispepsia, disfagia
<b>Distúrbios da pele e tecido subcutâneo</b>	
Muito comum	Erupção cutânea, prurido
Comum	Pele seca, distúrbio na unha, acne, eritema, síndrome mão-pé <sup>e</sup>
Rara	Angioedema
<b>Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo</b>	
Comum	Artralgia
<b>Distúrbios renais e urinários</b>	
Comum	Proteinúria, falência renal
Incómmum	Aumento da frequência para urinar durante o dia, insuficiência renal aguda

**Distúrbios do sistema reprodutor e mamas**

Comum	Irregularidade menstrual <sup>f</sup>
Incomum	Amenorreia <sup>f</sup>

**Distúrbios gerais e alterações nos locais de administração**

Muito comum	Fadiga, astenia, edema periférico
Comum	Pirexia, inflamação na mucosa
Incomum	Dor no peito não-cardíaca
Rara	Problemas na cicatrização de feridas

**Laboratoriais**

Muito comum	Diminuição de peso
Comum	Aumento de aminotransferase aspartato, aumento de aminotransferase alanina, aumento de creatinina no sangue

<sup>a</sup> Inclui todas as reações dentro do sistema de órgão de classe “infecções e infestações” incluindo comum: pneumonia e incomum: herpes zoster, sepse e casos isolados de infecções oportunistas (por exemplo, aspergilose, candidase e hepatite B);

<sup>b</sup> Inclui diferentes eventos hemorrágicos não listados individualmente;

<sup>c</sup> Inclui comum: pneumonite, doença pulmonar intersticial, infiltração pulmonar e rara: alveolite, hemorragia alveolar pulmonar e toxicidade pulmonar;

<sup>d</sup> Inclui muito comum: estomatite; comum: estomatite aftosa, ulceração da boca e língua; incomum: glossite, glossodinia

<sup>e</sup> Reportado como síndrome eritrodisestesia palmar-plantar;

<sup>f</sup> A frequência é baseada na quantidade de mulheres na faixa etária de 10 a 55 anos de idade no agrupamento de segurança.

**Anormalidades laboratoriais clinicamente relevantes**

Em dados agrupados de segurança de estudo duplo-cego de fase III, novas reações ou agravamento de anormalidades laboratoriais clinicamente relevantes foram relatadas com uma incidência ≥ 1/10 (muito comum, listadas em frequência decrescente):

- Hematologia: hemoglobina diminuída, diminuição de linfócitos, diminuição de células brancas do sangue, diminuição de plaquetas e diminuição de neutrófilos (ou coletivamente descritos como pancitopenia).

- Bioquímica clínica: aumento da glicemia (jejum), colesterol aumentado, triglicérides aumentado, aumento de AST, diminuição de fosfato, aumento de ALT, creatinina aumentada e diminuição de potássio.

A maioria das anormalidades observadas (≥ 1/100) foi leve (Grau 1) ou moderada (Grau 2). Anormalidades hematológicas e bioquímicas de Grau 3/4 incluíram:

- Hematologia: diminuição de linfócitos, diminuição da hemoglobina (muito comum); diminuição de neutrófilos, diminuição na contagem de plaquetas, diminuição das células brancas do sangue (todas comuns).

- Bioquímica clínica: aumento da glicose (jejum) (muito comum); diminuição fosfato, diminuição de potássio, aumento de AST, aumento de ALT, creatinina aumentada, colesterol (total) aumentado, triglicérides aumentado (todos comuns).

**Complexo Esclerose Tuberous (TSC) - Resumo do perfil de segurança**

A informação das reações adversas ao medicamento (RAMs, suspeitas pelo investigador de estarem relacionadas ao tratamento) está baseada em dados agrupados de pacientes com TSC recebendo Afinitor™ (N=251) em dois estudos randomizados, duplo-cegos, placebo-controlados de fase III, incluindo períodos de tratamento cego e aberto, e um estudo não-randomizado, aberto, de braço único de fase II o qual serve como base para as indicações listadas a seguir:

**Tabela 4      Estudos de Afinitor™ TSC agrupamento de dados de segurança**

Indicação	Nome do Estudo	Braço ativo do tratamento	Braço controle ou comparativo
<b>TSC - Angiomolipoma Renal</b>	EXIST-2 (M2302)	everolimo, N=79	placebo, N=39
<b>TSC - SEGA</b>	EXIST-1 (M2301)	everolimo, N=78	placebo, N=39
<b>TSC – SEGA<sup>1</sup></b>	CRAD001C2485	everolimo, N=28	n/a

<sup>1</sup> ensaio aberto único braço, sem braço controle ou comparativo

As RAMs mais frequentes (incidência  $\geq 1/10$  e suspeita de estar relacionada ao tratamento pelo investigador) do conjunto de dados de segurança são (em ordem decrescente): estomatite, amenorreia, infecções respiratórias do trato respiratório superior, hipercolesterolemia, nasofaringite, irregularidade menstrual, acne, sinusite, otite média e pneumonia.

As reações adversas graus 3/4 mais frequentes (incidência  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$  e suspeita de estar relacionada ao tratamento pelo investigador) foram: estomatite, amenorreia, pneumonia, neutropenia, pirexia, gastroenterite viral e celulite.

#### **Resumo tabulado de reações adversas de estudos clínicos em TSC**

A Tabela 5 mostra a incidência de RAMs baseadas no conjunto de dados em pacientes recebendo everolimo nos estudos TSC (incluindo ambos estudos, duplo-cego e aberto e períodos de extensão). As RAMs estão listadas de acordo com a classe de sistema de órgãos MedDRA. As frequências das categorias são definidas usando a seguinte convenção: muito comum ( $\geq 1/10$ ); comum ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); incomum ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muito rara ( $< 1/10.000$ ); desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as RAMs são apresentadas em ordem decrescente de frequência.

**Tabela 5      Reações Adversas ao medicamento de estudos clínicos TSC**

<b>Infecções e infestações</b>	
Muito Comum	Infecção do trato respiratório superior, nasofaringite, sinusite, otite média, pneumonia
Comum	Infecção do trato urinário, faringite, celulite, faringite estreptocócica, gastroenterite viral, gengivite, herpes zoster
Incomum	Bronquite viral
<b>Distúrbios sanguíneos e linfáticos</b>	
Comum	Neutropenia, anemia, leucopenia, linfopenia, trombocitopenia
<b>Distúrbios do sistema imunológico</b>	
Incomum	Hipersensibilidade
<b>Distúrbios metabólicos e nutricionais</b>	
Muito comum	Hipercolesterolemia
Comum	Hiperlipidemia, diminuição do apetite, hipertrigliceridemia, hipofosfatemia, hiperglicemia
<b>Distúrbios psiquiátricos</b>	
Comum	Irritabilidade, agressividade
Incomum	Insonia
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>	

Comum	Cefaleia, disgeusia
<b>Distúrbios vasculares</b>	
Comum	Hipertensão, linfedema
<b>Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais</b>	
Comum	Tosse, epistaxe
Incomum	Pneumonite
<b>Distúrbios gastrintestinais</b>	
Muito comum	Estomatite <sup>a</sup>
Comum	Diarreia, náusea, vômito, dor abdominal, dor oral, flatulência, constipação, gastrite
<b>Distúrbios de pele e do tecido subcutâneo</b>	
Muito comum	Acne
Comum	Erupção cutânea <sup>b</sup> , dermatite acneiforme, pele seca
Incomum	Angioedema
<b>Distúrbios renais e urinários</b>	
Comum	Proteinúria
<b>Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas</b>	
Muito comum	Amenorreia <sup>c</sup> , irregularidade menstrual <sup>c</sup>
Comum	Hemorragia vaginal, menorragia, cisto de ovário, menstruação atrasada <sup>c</sup>
<b>Distúrbios gerais e condições no local da administração</b>	
Comum	Fadiga, pirexia
<b>Laboratoriais</b>	
Comum	Aumento de lactato desidrogenase no sangue, aumento de hormônio luteinizante no sangue
Incomum	Aumento de hormônio folículo estimulante no sangue

<sup>a</sup> Incluído em muito comum: estomatite, ulceração na boca, estomatite aftosa; incomum: dor na gengiva, glossite, ulceração nos lábios;

<sup>b</sup> Incluído em comum: erupção cutânea, erupção cutânea eritematosa, eritema; incomum: exantema macular, exantema máculo-papular, erupção cutânea generalizada;

<sup>c</sup> A frequência é baseada no número de mulheres de 10 a 55 anos de idade no agrupamento de segurança.

#### **Alterações laboratoriais clinicamente relevantes**

No banco de dados agrupado de segurança de TSC as seguintes alterações laboratoriais clinicamente relevantes novas ou agravadas notificadas com uma incidência de  $\geq 1/10$  (muito comum, listadas em ordem decrescente de frequência):

- Hematologia: tempo de tromboplastina parcial aumentado, diminuição nos níveis de hemoglobina diminuída, neutropenia, leucopenia, linfopenia e trombocitopenia.

• Química clínica: hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, aumento nos níveis séricos de AST, aumento nos níveis séricos de ALT, hipofosfatemia, aumento nos níveis séricos de fosfatase alcalina, hiperglicemia (jejum) e hipocalcemia.

A maior parte das anormalidades laboratoriais foram leves (Grau 1) ou moderadas (Grau 2). Anomalias hematológicas e químicas de Graus 3/4 inclui:

• Hematologia: neutropenia, diminuição dos níveis da hemoglobina, tempo de tromboplastina parcial aumentado, linfopenia (comum); leucopenia (incomum).

• Química clínica: hipofosfatemia, aumento nos níveis séricos de fosfatase alcalina, hipertrigliceridemia, aumento nos níveis séricos de AST (comum); hipercolesterolemia, aumento nos níveis séricos de ALT, hipocalcemia e hiperglicemia (jejum) (incomum).

#### **Reações adversas ao medicamento de interesse especial**

Em estudos clínicos e relatos espontâneos pós-comercialização, o everolimo foi associado com casos graves de reativação da hepatite B, incluindo desfechos fatais. A reativação de infecções é um evento esperado durante períodos de imunossupressão (vide “Advertências e precauções”).

Nos estudos clínicos e relatos espontâneos pós-comercialização, o everolimo tem sido associado a quadros de insuficiência renal (incluindo fatais) e proteinúria. O monitoramento da função renal é recomendado (vide “Advertências e precauções”).

Em estudos clínicos e relatos espontâneos pós-comercialização, o everolimo foi associado a casos de amenorreia (incluindo amenorreia secundária).

Em estudos clínicos e relatos espontâneos pós-comercialização, o everolimo foi associado com pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (PJP), alguns com desfecho fatal (vide “Advertências e precauções”).

Em estudos clínicos e relatos espontâneos pós-comercialização, angioedema foi relatado com e sem o uso concomitante de inibidores da ECA (vide “Advertências e precauções”).

#### **Populações especiais**

##### **- Pacientes pediátricos**

O uso pediátrico de Afinitor™ é recomendado para pacientes com TSC que possuem SEGA e não necessitam de cirurgia imediata.

A segurança de Afinitor™ em pacientes pediátricos com SEGA foi demonstrada em dois estudos clínicos.

Em EXIST-1 e estudo CRAD001C2485, a natureza geral, tipo e frequência de reações adversas em todos os grupos etários avaliados foram similares.

Resultados dos estudos clínicos não mostraram um impacto de Afinitor™ no crescimento e desenvolvimento puberal.

O clearance (depuração) normalizado de everolimo para a área de superfície corporal foi maior nos pacientes pediátricos do que nos pacientes adultos com SEGA (vide “Características farmacológicas”). A dose inicial recomendada e a necessidade posterior para monitoramento de medicamentos terapêuticos para alcançar e manter as concentrações mínimas de 3 a 15 ng/mL são as mesmas para pacientes adultos e pediátricos com SEGA (vide “Posologia e modo de usar”).

##### **- Pacientes geriátricos**

Na base de dados oncológica global de segurança, 35% dos pacientes tratados com Afinitor™ tinham ≥ 65 anos de idade.

O número de pacientes oncológicos com uma RAM levando a descontinuação de Afinitor™ foi maior em pacientes ≥ 65 anos de idade (19% versus 13%). As RAMs mais comuns ( $\geq 1/100$ ) que levaram a descontinuação foram pneumonite, (incluindo doença pulmonar intersticial), estomatite, fadiga e dispneia.

**ANEXO – Informações detalhadas sobre as Reações Adversas (incluindo a intensidade) por estudo principal**

**Tumores neuroendócrinos avançados de origem gastrintestinal, pulmonar ou pancreática**

Os dados descritos a seguir na Tabela 1 refletem a exposição a Afinitor<sup>TM</sup> (n = 204) e placebo (n = 203) no RADIANT-3 (CRAD001C2324), um estudo randomizado de fase III para o tratamento de tumores neuroendócrinos pancreáticos avançados. No total, 63 (30,9%) pacientes foram expostos a 10 mg/dia de Afinitor<sup>TM</sup> por ≥ 52 semanas. A idade mediana dos pacientes foi de 58,0 anos (intervalo de 23 a 87 anos).

A duração mediana do tratamento de estudo cego foi de 37,8 semanas para pacientes que receberam Afinitor<sup>TM</sup> e 16,1 semanas para aqueles que receberam placebo. As taxas de reações adversas emergentes do tratamento que resultaram em descontinuação permanente foram de 13,2% e 2,0% para os grupos de tratamento com Afinitor<sup>TM</sup> e placebo, respectivamente. A maioria das reações adversas emergentes do tratamento foram de grau 1 ou 2 de gravidade. A incidência cumulativa de reações adversas emergentes do tratamento Grau 3 e Grau 4 correspondeu a 45,1% e 13,8% em pacientes recebendo Afinitor<sup>TM</sup> e placebo, respectivamente. As reações adversas estão relacionadas de acordo com a classe de sistema orgânico MedDRA. Dentro de cada classe de sistema orgânico, as reações adversas estão classificadas por frequência, com as reações mais frequentes primeiro. Além disso, a categoria de frequência correspondente usando a convenção a seguir (CIOMS III) também é fornecida para cada reação adversa: muito comum ( $\geq 1/10$ ); comum ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); pouco comum ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muito rara ( $< 1/10.000$ ), incluindo relatos isolados.

**Tabela 1 RADIANT-3 – Reações adversas relatadas em pelo menos 5% dos pacientes e com uma taxa mais elevada no grupo de Afinitor<sup>TM</sup> que no grupo de placebo**

Classe de sistema orgânico Termo preferencial MedDRA	Frequência	Everolimo N = 204			Placebo N = 203		
		Todos	Gr 3	Gr 4	Todos	Gr 3	Gr 4
<b>Qualquer reação adversa</b>		<b>95,6</b>	<b>40,2</b>	<b>4,9</b>	<b>74,4</b>	<b>12,8</b>	<b>1,0</b>
<b>Infecções e infestações</b>							
Infecções <sup>a</sup>	Muito comum	22,5	1,5	1	5,9	< 1	0
<b>Distúrbios gastrintestinais</b>							
Estomatite <sup>b</sup>	Muito comum	64,2	6,9	0	16,7	0	0
Diarreia	Muito comum	33,8	3,4	0	9,9	0	0
Náusea	Muito comum	20,1	1,5	0	18,2	0	0
Vômitos	Muito comum	15,2	0	0	6,4	0	0
Boca seca	Comum	7,4	0	0	3,0	0	0
Dor abdominal	Comum	5,4	1,0	0	4,4	0,5	0
<b>Distúrbios da pele e tecido subcutâneo</b>							
Erupção cutânea	Muito comum	48,5	0,5	0	10,3	0	0
Prurido	Muito comum	14,7	0	0	8,9	0	0
Distúrbio ungueal	Muito comum	11,8	0,5	0	1,0	0	0
Pele seca	Muito comum	10,3	0	0	4,4	0	0
Acne	Comum	5,9	0	0	2,0	0	0
<b>Distúrbios gerais e condições do local de administração</b>							
Fadiga	Muito comum	31,4	1,5	0	14,3	0,5	0
Edema periférico	Muito comum	20,1	0,5	0	3,4	0	0
Astenia	Muito comum	12,7	1,0	0	8,4	1,0	0
Febre	Muito comum	10,8	0	0	0	0	0
<b>Distúrbios do metabolismo e nutrição</b>							
Diminuição do apetite	Muito comum	19,6	0	0	6,9	1,0	0
Diabetes mellitus	Comum	8,3	2,5	0	0	0	0

<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>							
Cefaleia	Muito comum	19,1	0	0	6,4	0	0
Disgeusia	Muito comum	17,2	0	0	3,9	0	0
<b>Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais</b>							
Epistaxe	Muito comum	17,2	0	0	0	0	0
Pneumonite <sup>c</sup>	Muito comum	16,7	2,5	0	0	0	0
Tosse	Muito comum	10,8	0	0	1,5	0	0
Dispneia	Comum	7,4	1,5	0	3,0	0	0
<b>Laboratoriais</b>							
Diminuição de peso	Muito comum	15,7	0	0	4,4	0	0
<b>Duração Mediana do Tratamento<sup>d</sup> (semanas)</b>		<b>37,8</b>			<b>16,1</b>		

<sup>a</sup> Termo combinado de todas as infecções relatadas para a SOC incluindo pneumonia, cistite, infecção do trato urinário e relatos isolados de infecções oportunistas (< 1%), incluindo reativação de hepatite B.

<sup>b</sup> Inclui estomatite aftosa e ulceração da boca e língua.

<sup>c</sup> Inclui doença pulmonar intersticial, infiltração pulmonar, pneumonite, fibrose pulmonar e doença pulmonar restritiva.

<sup>d</sup> Duração do tratamento cego.

Outras reações adversas dignas de nota com uma incidência < 5% incluem:

**Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático:** Pouco comum: Aplasia eritrocitária pura (< 1%)

**Distúrbios do metabolismo e nutrição:** Comum: desidratação (2,5%)

**Distúrbios vasculares:** Comum: hipertensão (4,9%)

**Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais:** Comum: embolia pulmonar (1,5%); Pouco comum: síndrome da angústia respiratória aguda (< 1%)

**Distúrbios gastrintestinais:** Comum: dor oral (2,9%), dispepsia (2,9%)

**Distúrbios da pele e tecido subcutâneo:** Comuns: síndrome mão-pé (2,9%), eritema (2,9%)

**Distúrbios musculosqueléticos e do tecido conjuntivo:** Comum: artralgia (2,5%)

**Distúrbios renais e urinários:** Comuns: proteinúria (2,5%), insuficiência renal (1%, incluindo insuficiência renal aguda)

**Distúrbios gerais e condições do local de administração:** Pouco comum: dor torácica (< 1%); Foram observados casos isolados de hemorragia grau 1 em uma variedade de locais.

As principais anormalidades laboratoriais observadas e relatadas com maior frequência no grupo de Afinitor<sup>TM</sup> que no grupo de placebo são apresentadas na Tabela 2.

**Tabela 2 RADIANT-3 – Principais anormalidades laboratoriais**

Parâmetro laboratorial	Afinitor <sup>TM</sup> 10 mg/dia N = 204			Placebo N = 203		
	Todos os graus	Grau 3	Grau 4	Todos os graus	Grau 3	Grau 4

	%	%	%	%	%	%
<b>Hematologia<sup>a</sup></b>						
Diminuição de hemoglobina	84	12	2	62	2	< 1
Diminuição de linfócitos	45	15	< 1	22	4	0
Diminuição de plaquetas	45	3	< 1	11	0	0
Diminuição de neutrófilos	30	3	< 1	17	2	0
<b>Bioquímica clínica</b>						
Aumento de colesterol	66	< 1	0	22	0	0
Aumento de triglicérides	39	0	0	10	0	0
Aumento de glicose	73	17	0	52	5	< 1
Aumento de creatinina	20	1	1	14	0	0
Diminuição de fosfato	41	10	0	14	3	0
Diminuição de potássio	23	3	2	5	0	0
Aumento de aspartato transaminase (AST)	55	3	< 1	41	4	< 1
Aumento de alanina transaminase (ALT)	47	2	0	35	2	< 1
Aumento de bilirrubina	10	2	0	14	2	< 1

CTCAE Versão 3.0

<sup>a</sup> Reflete relatos correspondentes de reações adversas ao medicamento de anemia, leucopenia, linfopenia, neutropenia, pancitopenia e trombocitopenia que ocorreram com menor frequência.

Os dados descritos a seguir na Tabela 3 refletem a exposição a Afinitor™ (n = 215) e placebo (n = 211) no RADIANT-2 (CRAD001C2325), um estudo randomizado de fase III para o tratamento de tumores neuroendócrinos avançados primariamente de origem gastrintestinal ou pulmonar. No total, 37 (27,4%) pacientes foram expostos a 10 mg/dia de Afinitor™ por ≥ 12 meses. A idade mediana dos pacientes no grupo de Afinitor™ foi de 60,1 anos (intervalo de 22 a 83).

A duração mediana do tratamento de estudo cego correspondeu a 37,0 semanas (intervalo: 1 a 163) para pacientes que receberam Afinitor™ e 36,6 semanas (intervalo: 0 a 152) para aqueles que receberam placebo. As taxas de reações adversas emergentes do tratamento que resultaram em descontinuação permanente foram de 18,6% e 3,3% para os grupos de tratamento com Afinitor™ e placebo, respectivamente. A maioria das reações adversas emergentes do tratamento foram de grau 1 ou 2 de gravidade. Reações adversas emergentes do tratamento de Grau 3 e Grau 4 foram relatadas em 45,1% e 15,2% dos pacientes que receberam Afinitor™ e placebo, respectivamente.

**Tabela 3 RADIANT-2 – Reações adversas relatadas em pelo menos 5% dos pacientes e com uma taxa mais elevada no grupo de Afinitor™ que no grupo de placebo**

Classe de sistema orgânico/ Termo preferencial MedDRA	Frequência	Everolimo N = 215			Placebo N = 211		
		Todos	Gr 3	Gr 4	Todos	Gr 3	Gr 4
<b>Qualquer reação adversa</b>		<b>96,3</b>	<b>40,5</b>	<b>4,7</b>	<b>63,0</b>	<b>14,2</b>	<b>0,9</b>
<b>Infecções e infestações</b>							
Infecções <sup>a</sup>	Muito comum	19,5	4,7	< 1	6,2	< 1	0
<b>Distúrbios gastrintestinais</b>							
Estomatite <sup>b</sup>	Muito comum	61,9	6,5	0	13,7	0	0
Diarreia	Muito comum	27,4	6,0	0	15,6	2,4	0
Náusea	Muito comum	19,5	0,5	0	16,1	0,9	0
Vômitos	Muito comum	10,7	0	0,5	5,2	0,5	0
<b>Distúrbios da pele e tecido subcutâneo</b>							
Erupção cutânea	Muito comum	37,2	0,9	0	12,3	0	0
Prurido	Muito comum	10,7	0	0	3,8	0	0
Pele seca	Comum	7,9	0	0	2,4	0	0

<b>Distúrbios gerais e condições do local de administração</b>							
Fadiga	Muito comum	31,2	6,5	0	23,2	2,8	0
Edema periférico	Muito comum	13,0	0	0	3,3	0	0
Astenia	Muito comum	10,2	0,9	0	6,6	0,5	0
<b>Distúrbios do metabolismo e nutrição</b>							
Diminuição do apetite	Muito comum	13,5	0	0	6,2	0	0
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>							
Cefaleia	Comum	8,8	0	0	8,5	0,5	0
Disgeusia	Muito comum	16,7	0,5	0	3,3	0	0
<b>Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais</b>							
Epistaxe	Comum	5,6	0	0	0,9	0	0
Pneumonite <sup>c</sup>	Muito comum	11,6	2,3	0	0	0	0
Tosse	Comum	7,4	0	0	1,9	0	0
Dispneia	Muito comum	12,1	1,9	0	1,4	0	0
<b>Laboratoriais</b>							
Diminuição de peso	Muito comum	14,9	0,5	0	3,3	0	0
<b>Distúrbios vasculares</b>							
Hipertensão	Comum	5,1	0,9	0	1,9	0,9	0
<b>Duração Mediana do Tratamento<sup>d</sup> (semanas)</b>		<b>37,0</b>		<b>36,6</b>			

<sup>a</sup> Termo combinado de todas as infecções relatadas para a SOC incluindo foliculite, herpes zoster, herpes oral, celulite e relatos isolados de infecções oportunistas (< 1%).

<sup>b</sup> Inclui estomatite aftosa e ulceração da boca e língua.

<sup>c</sup> Inclui doença pulmonar intersticial, infiltração pulmonar, pneumonite, fibrose pulmonar e doença pulmonar restritiva.

<sup>d</sup> Duração do tratamento cego.

Outras reações adversas dignas de nota (com uma incidência < 5%) incluem:

**Distúrbios do metabolismo e nutrição:** Comuns: diabetes mellitus (1,9%), desidratação (1,9%)

**Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais:** Pouco comum: embolia pulmonar (< 1%)

**Distúrbios gastrintestinais:** Comum: dor oral (3,7%); Pouco comum: dispepsia (< 1%)

**Distúrbios da pele e tecido subcutâneo:** Comuns: síndrome mão-pé (1,4%), eritema (3,7%), distúrbio ungueal (2,8%)

**Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo:** Comum: artralgia (2,8%)

**Distúrbios renais e urinários:** Comum: insuficiência renal (2,3%, incluindo insuficiência renal aguda); Pouco comum: proteinúria (< 1%)

Foram observados casos isolados de hemorragia grau 1 em uma variedade de locais.

As principais anormalidades laboratoriais observadas e relatadas com maior frequência no grupo de Afinitor<sup>TM</sup> que no grupo de placebo são apresentadas na Tabela 4.

**Tabela 4 RADIANT-2 — Principais anormalidades laboratoriais relatadas com maior frequência no grupo de Afinitor<sup>TM</sup> que no grupo de placebo**

Parâmetro laboratorial	Afinitor <sup>TM</sup> 10 mg/dia N = 215			Placebo N = 211		
	Todos	Grau 3	Grau 4	Todos	Grau 3	Grau 4

	<b>os graus</b>			<b>os graus</b>		<b>4</b>
	<b>%</b>	<b>%</b>	<b>%</b>	<b>%</b>	<b>%</b>	<b>%</b>
<b>Hematologia<sup>a</sup></b>						
Diminuição de hemoglobina	89	5	< 1	59	2	< 1
Diminuição de linfócitos	56	20	< 1	32	7	0
Diminuição de plaquetas	47	3	< 1	16	< 1	< 1
Diminuição de neutrófilos	41	4	< 1	14	0	0
<b>Bioquímica clínica</b>						
Aumento de colesterol	64	2	0	30	0	0
Aumento de triglicérides	54	0	0	22	0	0
Aumento de glicose	69	9	0	36	< 1	0
Aumento de creatinina	34	2	0	18	< 1	0
Diminuição de fosfato	53	11	< 1	16	4	0
Diminuição de potássio	47	8	< 1	15	< 1	< 1
Aumento de aspartato transaminase (AST)	48	1	< 1	34	< 1	< 1
Aumento de alanina transaminase (ALT)	37	1	0	33	1	0
Aumento de bilirrubina	13	0	< 1	18	2	< 1

CTCAE Versão 3.0

<sup>a</sup> Reflete relatos correspondentes de reações adversas ao medicamento de anemia, leucopenia, linfopenia, neutropenia, pancitopenia e trombocitopenia que ocorreram com menor frequência.

#### Carcinoma de células renais avançado

Os dados descritos a seguir refletem a exposição a Afinitor<sup>TM</sup> (n = 274) e placebo (n = 137) em um estudo randomizado de fase III para o tratamento de carcinoma de células renais metastático. No total, 165 pacientes foram expostos a 10 mg/dia de Afinitor<sup>TM</sup> por ≥ 4 meses. A idade mediana dos pacientes foi de 61 anos (intervalo de 27 a 85).

As reações adversas mais comuns (incidência ≥ 10% e suspeitas de apresentar uma relação com o tratamento conforme o investigador) foram estomatite, erupção cutânea, fadiga, astenia, diarreia, anorexia, náusea, inflamação de mucosa, vômito, tosse, edema periférico, infecções, pneumonite, pele seca, epistaxe, prurido e dispneia. As reações adversas de grau 3-4 mais comuns (incidência ≥ 2%) foram infecções, estomatite, fadiga e pneumonite.

A duração mediana do tratamento de estudo cego foi de 141 dias (intervalo de 19 a 451) para pacientes que receberam Afinitor<sup>TM</sup> e 60 dias (intervalo de 21 a 295) para aqueles que receberam placebo. As taxas de reações adversas emergentes do tratamento que resultaram em descontinuação permanente foram 7% e 0% para os grupos de tratamento com Afinitor<sup>TM</sup> e placebo, respectivamente. A maioria das reações adversas emergentes do tratamento apresentou grau 1 ou 2 de gravidade. Reações adversas emergentes do tratamento Grau 3 ou 4 foram relatadas em 39% versus 7% dos pacientes que receberam Afinitor<sup>TM</sup> e placebo, respectivamente.

A Tabela 5 compara a incidência de reações adversas emergentes do tratamento relatadas com uma incidência ≥ 5% para pacientes que receberam 10 mg/dia de Afinitor<sup>TM</sup> versus placebo. As reações adversas estão relacionadas de acordo com a classe de sistema orgânico MedDRA. Dentro de cada classe de sistema orgânico, as reações adversas estão classificadas por frequência, com as reações mais frequentes primeiro. Além disso, a categoria de frequência correspondente que utiliza a convenção a seguir (CIOMS III) também é fornecida para cada reação adversa: muito comum (≥1/10); comum (≥1/100 a < 1/10); pouco comum (≥1/1.000 a < 1/100); rara (≥1/10.000 a < 1/1.000); muito rara (< 1/10.000), incluindo relatos isolados.

**Tabela 5      RECORD-1 – Reações adversas relatadas em pelo menos 5% dos pacientes e com uma taxa mais elevada no grupo de Afinitor<sup>TM</sup> que no grupo de placebo**

	<b>Frequência</b>	<b>Afinitor<sup>TM</sup> 10 mg/dia</b>	<b>Placebo</b>
--	-------------------	--	----------------

		N = 274			N = 137		
		Todos	Gr 3	Gr 4	Todos	Gr 3	Gr 4
		%	%	%	%	%	%
<b>Qualquer reação adversa</b>		<b>89</b>	<b>35</b>	<b>3,3</b>	<b>58</b>	<b>6,6</b>	<b>0</b>
<b>Infecções e infestações</b>							
Infecções <sup>a</sup>	Muito comum	13	2,2	2,2	2,2	0	0
<b>Distúrbios do metabolismo e nutrição</b>							
Anorexia	Muito comum	19	< 1	0	5,8	0	0
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>							
Disgeusia	Comum	9,9	0	0	1,5	0	0
Cefaleia	Comum	8,8	0	0	5,1	0	0
<b>Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais</b>							
Tosse	Muito comum	14	0	0	4,4	0	0
Pneumonite <sup>b</sup>	Muito comum	12	3,3	0	0	0	0
Epistaxe	Muito comum	12	0	0	0	0	0
Dispneia	Muito comum	10	1,8	0	2,9	0	0
<b>Distúrbios gastrintestinais</b>							
Estomatite <sup>c</sup>	Muito comum	42	3,3	0	8,0	0	0
Diarreia	Muito comum	21	1,5	0	3,6	0	0
Náusea	Muito comum	18	< 1	0	8,0	0	0
Vômitos	Muito comum	15	< 1	0	3,6	0	0
Boca seca	Comum	6,2	0	0	4,4	0	0
<b>Distúrbios da pele e tecido subcutâneo</b>							
Erupção cutânea	Muito comum	28	1,1	0	5,1	0	0
Pele seca	Muito comum	12	< 1	0	4,4	0	0
Prurido	Muito comum	12	< 1	0	2,9	0	0
<b>Distúrbios gerais e condições do local de administração</b>							
Fadiga	Muito comum	23	3,3	0	17	< 1	0
Astenia	Muito comum	22	1,8	0	9,5	< 1	0
Inflamação de mucosa	Muito comum	17	1,1	0	1,5	0	0
Edema periférico	Muito comum	13	< 1	0	3,6	0	0
Febre	Comum	5,5	0	0	2,2	0	0
<b>Laboratoriais</b>							
Diminuição de peso	Comum	5,5	0	0	< 1	0	0
<b>Duração Mediana do Tratamento<sup>d</sup></b>		<b>141</b>			<b>60</b>		

CTCAE Versão 3.0

- <sup>a</sup> Todas as infecções relatadas incluindo pneumonia, aspergilose, candidíase e sepse.
- <sup>b</sup> Inclui alveolite, doença pulmonar intersticial, infiltração pulmonar, pneumonite, hemorragia alveolar pulmonar e toxicidade pulmonar.
- <sup>c</sup> Estomatite (incluindo estomatite aftosa) e ulceração da boca e língua.
- <sup>d</sup> Duração do tratamento.

Outras reações adversas dignas de nota (com uma incidência < 5%) incluem:

**Distúrbios do metabolismo e nutrição:** Comuns: desidratação (1,5%), exacerbação de diabetes mellitus pré-existente (1,1%); Pouco comum: diabetes mellitus de início recente (< 1%)

**Distúrbios psiquiátricos:** Comum: insônia (3,3%)

**Distúrbios do sistema nervoso:** Pouco comum: ageusia (< 1%)

**Distúrbios cardíacos:** Pouco comum: insuficiência cardíaca congestiva (< 1%)

**Distúrbios vasculares:** Comum: hipertensão (1,8%)

**Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais:** Comum: hemoptise (1,1%)

**Distúrbios gastrintestinais:** Comuns: dor abdominal (3,6%), disfagia (2,6%), dispesia (2,6%)

**Distúrbios da pele e tecido subcutâneo:** Comuns: síndrome mão-pé (4,7%), eritema (3,6%)

**Distúrbios renais e urinários:** Comuns: insuficiência renal (1,1%) [50, 71], aumento da micção diurna (1,8%)

**Distúrbios gerais e condições do local de administração:** Comum: dor torácica (1,1%); Pouco comum: prejuízo da cicatrização de feridas (< 1%).

Foram observados casos isolados de hemorragia grau 1 em uma variedade de locais.

As principais anormalidades laboratoriais observadas são apresentadas na Tabela 6.

**Tabela 6      RECORD-1 - Principais anormalidades laboratoriais relatadas com maior frequência no grupo de Afinitor<sup>TM</sup> que no grupo de placebo**

Parâmetro laboratorial	Afinitor <sup>TM</sup> 10 mg/dia N = 274			Placebo N = 137		
	Todos os graus	Grau 3	Grau 4	Todos os graus	Grau 3	Grau 4
		%	%		%	%
<b>Hematologia<sup>a</sup></b>						
Diminuição de hemoglobina	92	12	1,1	79	5,1	< 1
Diminuição de linfócitos	51	16	2,2	28	5,1	0
Diminuição de plaquetas	23	1,1	0	2,2	0	< 1
Diminuição de neutrófilos	14	0	< 1	3,6	0	0
<b>Bioquímica clínica</b>						
Aumento de colesterol	77	4,4	0	35	0	0
Aumento de triglicérides	73	< 1	0	34	0	0
Aumento de glicose	57	15	< 1	25	1,5	0
Aumento de creatinina	50	1,5	0	34	0	0
Diminuição de fosfato	37	6,2	0	8,0	0	0
Aumento de aspartato transaminase (AST)	25	< 1	< 1	6,6	0	0
Aumento de alanina transaminase (ALT)	21	1,1	0	3,6	0	0
Aumento de bilirrubina	2,9	< 1	< 1	2,2	0	0

CTCAE Versão 3.0

<sup>a</sup> Inclui relatos de anemia, leucopenia, linfopenia, neutropenia, pancitopenia, trombocitopenia.

**Atenção:** este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo sistema de notificação em vigilância sanitária – notivisa, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a vigilância sanitária estadual ou municipal.

**10. SUPERDOSE**

Em estudos com animais, o everolimo apresentou um baixo potencial tóxico agudo. Nenhuma letalidade ou toxicidade grave foi observada em camundongos ou ratos que receberam doses únicas orais de 2.000 mg/kg (teste limite).

A experiência relatada com superdose em humanos é muito limitada. Doses únicas de até 70 mg foram administradas com tolerabilidade aguda aceitável.

Medidas gerais de suporte devem ser iniciadas em todos os casos de superdose.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

**DIZERES LEGAIS**

MS – 1.0068.1065

Farm. Resp.: Flavia Regina Pegorer – CRF-SP 18.150

**Importado por:**

Novartis Biociências S.A.  
Av. Prof. Vicente Rao, 90  
São Paulo - SP  
CNPJ: 56.994.502/0001-30  
Indústria Brasileira

**Fabricado por:** Novartis Pharma Stein AG, Stein – Suíça

**Embalado por:** Novartis Pharma Stein AG, Stein – Suíça ou  
Konapharma AG, Pratteln – Suíça

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

<sup>TM</sup> = Marca depositada em nome de Novartis AG, Basileia, Suíça.

CDS 16.03.15  
2015-PSB/GLC-0741-s  
VPS10

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 16/04/2015.**

## Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
08/04/2013	0263990/13-4	MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- O que devo saber antes de usar este medicamento?  - Como devo usar este medicamento?  - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP7	- 2,5 MG COM CT BL AL/ AL X 30  - 5 MG COM CT BL AL/AL X 30  - 10 MG COM CT BL AL/AL X 30
							- Características Farmacológicas  - Advertências e Precauções  - Modo de Usar  - Interações Medicamentosas  - Reações Adversas	VPS7	
14/03/2014	0185651/14-1	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Dizeres Legais	VP8	- 2,5 MG COM CT BL AL/ AL X 30  - 5 MG COM CT BL AL/AL X 30  - 10 MG COM CT BL AL/AL X 30
							- Dizeres Legais	VPS8	
16/07/2014	0569090/14-1	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- O que devo saber antes de usar este medicamento?  - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP9	- 2,5 MG COM CT BL AL/ AL X 30  - 5 MG COM CT BL AL/AL X 30  - 10 MG COM CT BL AL/AL X 30
							- Advertências e Precauções  - Modo de Usar  - Reações Adversas	VPS9	- 2,5 MG COM CT BL AL/ AL X 30  - 5 MG COM CT BL AL/AL X 30  - 10 MG COM CT BL AL/AL X 30

Afinitor® (everolimo)/ Comprimidos / 2,5 mg / 5 mg / 10mg

16/04/2015	NA	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP10	- 2,5 MG COM CT BL AL/ AL X 30 - 5 MG COM CT BL AL/AL X 30 - 10 MG COM CT BL AL/AL X 30
							- Reações Adversas	VPS10	- 2,5 MG COM CT BL AL/ AL X 30 - 5 MG COM CT BL AL/AL X 30 - 10 MG COM CT BL AL/AL X 30

Afinitor® (everolimo)/ Comprimidos / 2,5 mg / 5 mg / 10mg