

AFINITOR™

everolimo

APRESENTAÇÕES

Afinitor™ de 2,5 mg, 5 mg ou 10 mg - embalagens contendo 30 comprimidos.

VIA ORAL**USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 3 ANOS (uso pediátrico apenas para tratamento de SEGA associado 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, crospovidona, hipromelose, lactose monoidratada, estearato de magnésio e butil-hidroxitolueno.

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.
- Pacientes com angiomiolipoma renal associado à complexo de esclerose tuberosa (TSC) não necessitando de cirurgia imediata (em pacientes acima de 18 anos).
- Pacientes com astrocitoma subependimário de células gigantes (SEGA, um tumor cerebral específico) associado à complexo de esclerose tuberosa (TSC).

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 estrogênio 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 ou não e pela presença de metástase visceral ou não. A sensibilidade à terapia hormonal prévia foi definida como (1) benefício clínico documentado (resposta completa [RC], resposta parcial [RP], 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 recorrência¹⁶.

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 (TRG), Taxa de Benefício Clínico (TBC), 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% caucasianas¹⁶. A duração média do tratamento cego foi de 24,0 semanas para as pacientes recebendo AfinitorTM + 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 progressão¹⁶.

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 1-1 BOLERO-2)¹⁶.

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 independente))¹⁶.

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)¹⁶.

Tabela 1-1 BOLERO-2 – resultados de eficácia

Análise	AfinitorTM^a n = 485	Placebo^a n = 239	Razão de risco	Valor-p
Mediana da Sobrevida livre de progressão (meses, IC 95%)				
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
Melhor resposta global (% , IC 95%)				
Taxa de resposta objetiva (TRG) ^b	12,6% (9,8 a 15,9)	1,7% (0,5 a 4,2)	n/a ^d	< 0,0001 ^e
Taxa de benefício clínico (TBC) ^c	51,3% (46,8 a 55,9)	26,4% (13,3 a 23,5)	n/a ^d	< 0,0001 ^e

^a Mais exemestano

^b Taxa de resposta objetiva = proporção de pacientes com RC ou RP

^c Taxa de benefício clínico = proporção de pacientes com RC ou RP ou SD \geq 24 semanas

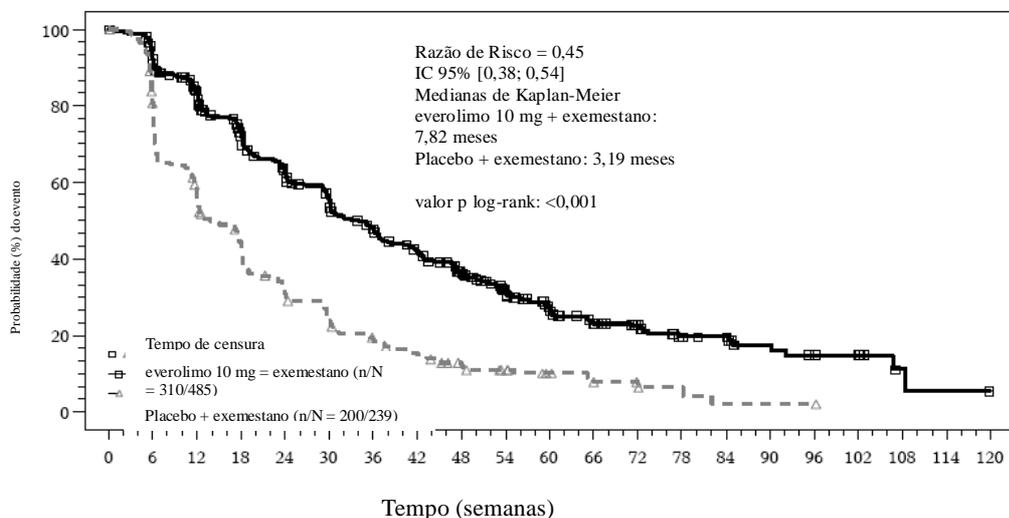
^d não aplicável

^e valor p é obtido a partir do teste exato de CMH usando uma versão estratificada do teste de permutação de Cochran-Armitage

No final da análise de Sobrevida Global (SG), a duração média da SG foi de 31 meses vs 26,6 meses para o braço everolimo + exemestano vs o braço placebo + exemestano, respectivamente [Razão de risco = 0,89 (IC 95%: 0,73 a 1,10; $p=0,1426$)] (vide Figura 1- 3).

A taxa de SLP de doze meses foi de 33% para os pacientes recebendo everolimo + exemestano comparado a 11% do braço recebendo placebo + exemestano¹⁷.

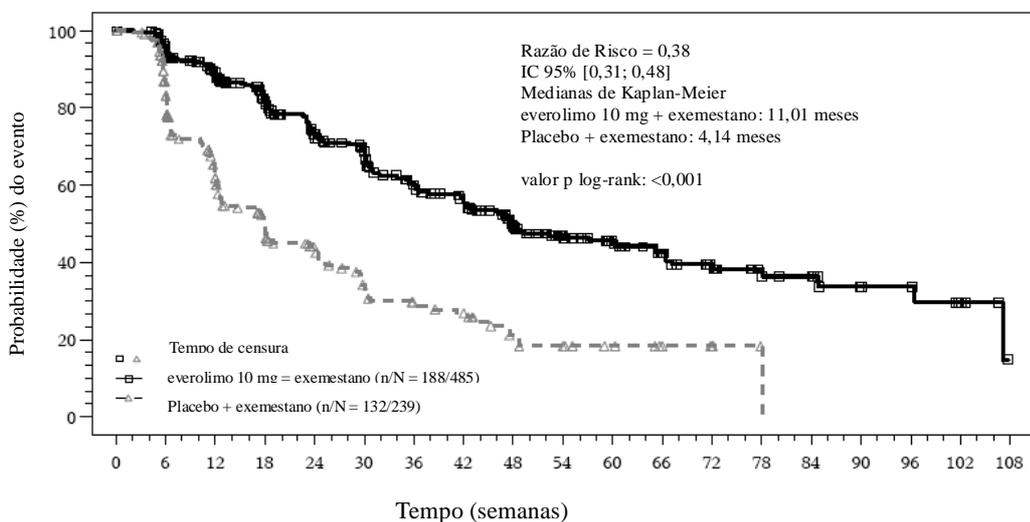
Figura 1-1 BOLERO-2 – Curvas de sobrevida livre de progressão de Kaplan-Meier (revisão radiológica do investigador)



No. De pacientes ainda em Risco																					
Tempo (semanas)	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	102	108	114	120
Everolimo	485	436	366	304	257	221	185	158	124	91	66	50	35	24	22	13	10	8	2	1	0
Placebo	239	190	132	96	67	50	39	30	21	15	10	8	5	3	1	1	1	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.

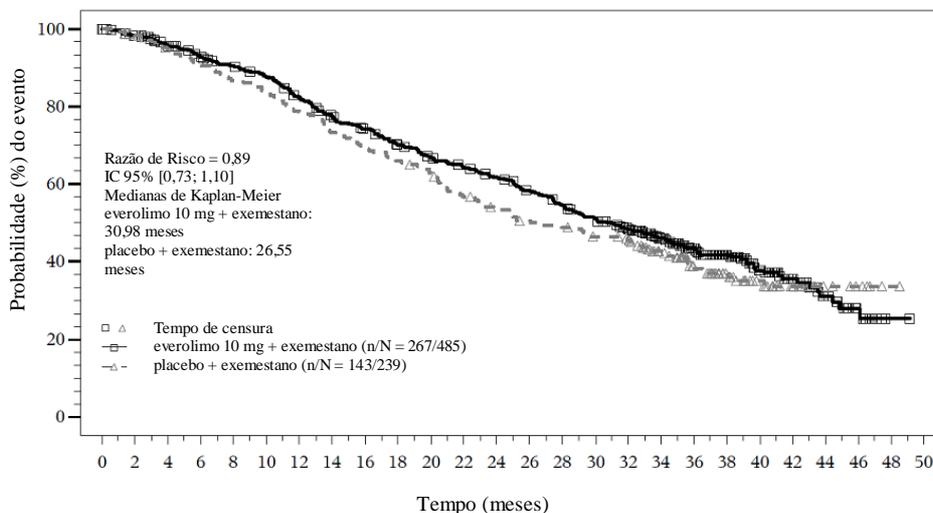
Figura 1-2 BOLERO-2 – Curvas de sobrevida livre de progressão de Kaplan-Meier (revisão radiológica independente)



No. De pacientes ainda em Risco																			
Tempo (semanas)	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	102	108
Everolimo	485	427	359	292	239	211	166	140	108	77	62	48	32	21	18	11	10	5	0
Placebo	239	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.

Figura 1-3 BOLERO-2 – Curvas de sobrevida global de Kaplan-Meier (análise do conjunto completo)



No. De pacientes ainda em Risco	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48	50
Tempo (semanas)																									
everolimo	471	448	429	414	399	373	347	330	311	292	279	266	248	232	216	196	154	118	91	58	39	23	11	1	0
placebo	232	220	211	201	194	182	170	162	153	145	130	120	113	109	102	98	77	56	41	28	18	8	5	1	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)¹⁶. 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 prognósticos¹⁶.

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

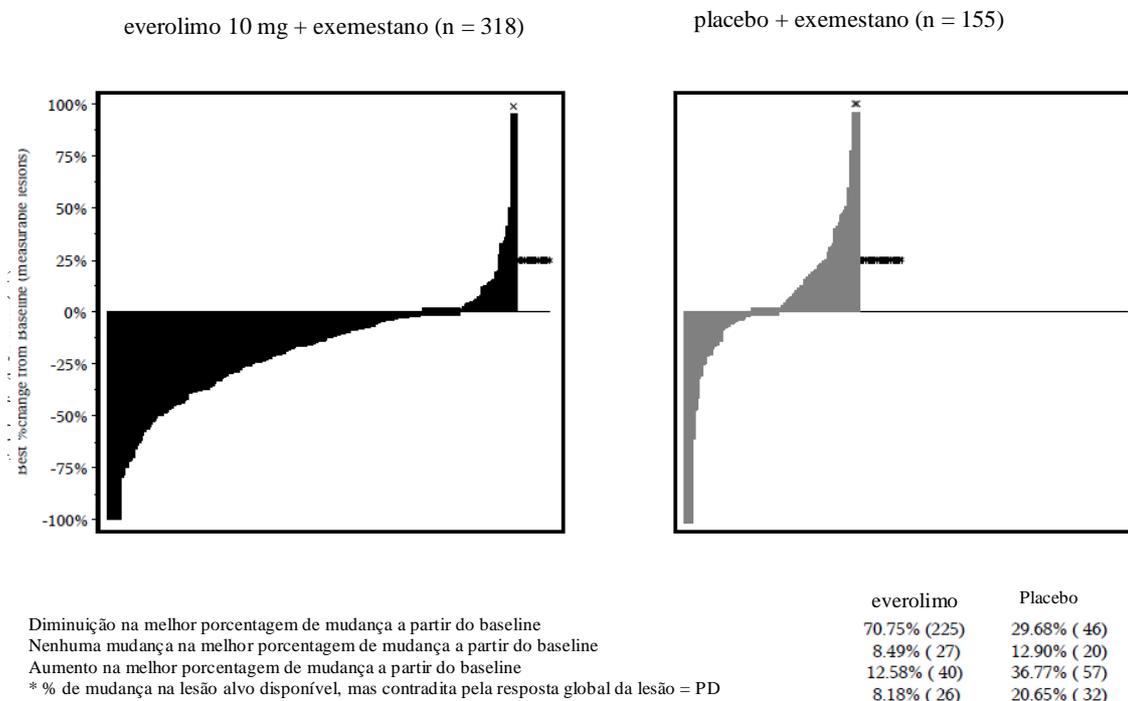
	n	everolimo + exemestano	placebo + exemestano	Razão de risco (HR) ¹	IC de 95%
SLP Média (meses)					
Sensibilidade à terapia hormonal anterior					
Não	114	6,83	2,83	0,55	0,35; 0,84
Sim	610	8,05	3,94	0,43	0,35; 0,53
Presença de metástase visceral					
Não	318	9,86	4,21	0,41	0,31; 0,55
Sim	406	6,83	2,76	0,47	0,37; 0,60
Faixa etária					
< 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

	n	everolimo + exemestano	placebo + exemestano	Razão de risco (HR) ¹	IC de 95%
SLP Média (meses)					
Região					
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
Japoneses					
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
Quimioterapia anterior					
Não	231	6,97	3,45	0,53	0,39; 0,73
Sim	493	8,18	3,19	0,41	0,33; 0,52
Apenas lesões ósseas na baseline					
Não	573	6,90	2,83	0,48	0,39; 0,58
Sim	151	12,88	5,29	0,33	0,21; 0,53
Capacidade Funcional ECOG na Baseline					
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
Status PgR					
Negativo	184	6,93	2,83	0,51	0,36; 0,73
Positivo	523	8,08	3,32	0,41	0,33; 0,51
Etnia					
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
Uso de terapia hormonal prévia diferente de NSAI					
Não	326	7,00	4,11	0,52	0,40; 0,68
Sim	398	8,11	2,76	0,39	0,31; 0,50
Número de órgãos envolvidos					
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
Número de terapias prévias					
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

¹ 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 1-4)¹⁷.

Figura 1-4 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 (≥ 1 ponto) e mediana do tempo até deterioração ($\geq 5\%$) das pontuações do domínio QLQ-C30¹⁶.

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 ósseo¹⁶.

Tumores neuroendócrinos avançados de origem gastrointestinal, pulmonar ou pancreática

O RADIANT-3 (Estudo CRAD001C2324), um estudo de fase III, randomizado, duplo-cego e multicêntrico de AfinitorTM 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 AfinitorTM 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 1-5)¹.

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 AfinitorTM 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 AfinitorTM (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™ e de 16,1 semanas para pacientes recebendo placebo.¹

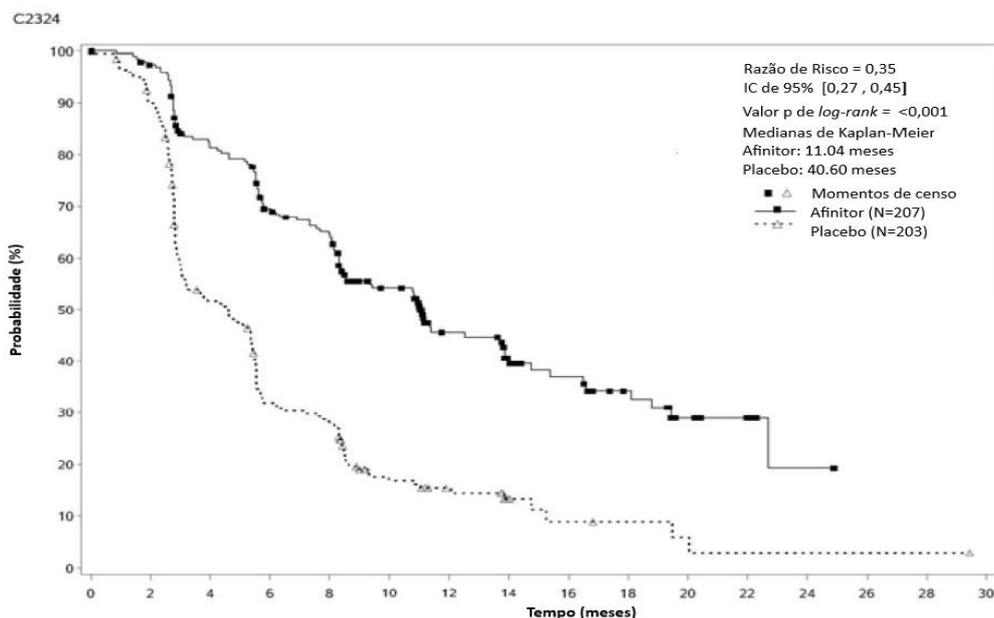
Tabela 1-3 RADIANT-3 – Resultados da Sobrevida Livre de Progressão

Análise	n	Afinitor™ n = 207	Placebo n = 203	Razão de Risco (IC de 95%)	Valor p ^b
	410	Mediana de sobrevida livre de progressão (meses) (IC de 95%)			
Revisão radiológica do investigador		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 ^a		11,40 (10,84 a 14,75)	5,39 (4,34 a 5,55)	0,34 (0,26 a 0,44)	< 0,0001

^a Inclui adjudicação quanto a avaliações discrepantes entre a revisão radiológica do investigador e a revisão radiológica central

^b Valor p unilateral do teste log-rank estratificado

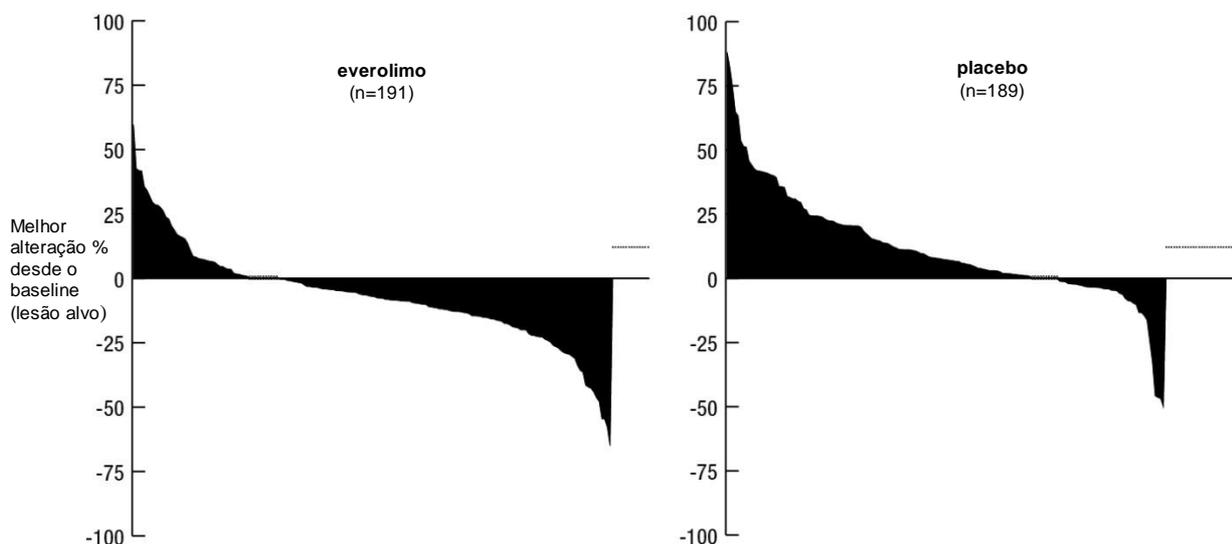
Figura 1-5 RADIANT-3 – Curvas da sobrevida livre de progressão de Kaplan-Meier (revisão radiológica do investigador)



As taxas de SLP de dezoito meses foram de 34,2% para a terapia com Afinitor™ 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 1-6)¹.

Figura 1-6 **Regressão tumoral: melhor alteração percentual desde o baseline na soma dos maiores diâmetros de acordo com a avaliação do investigador**

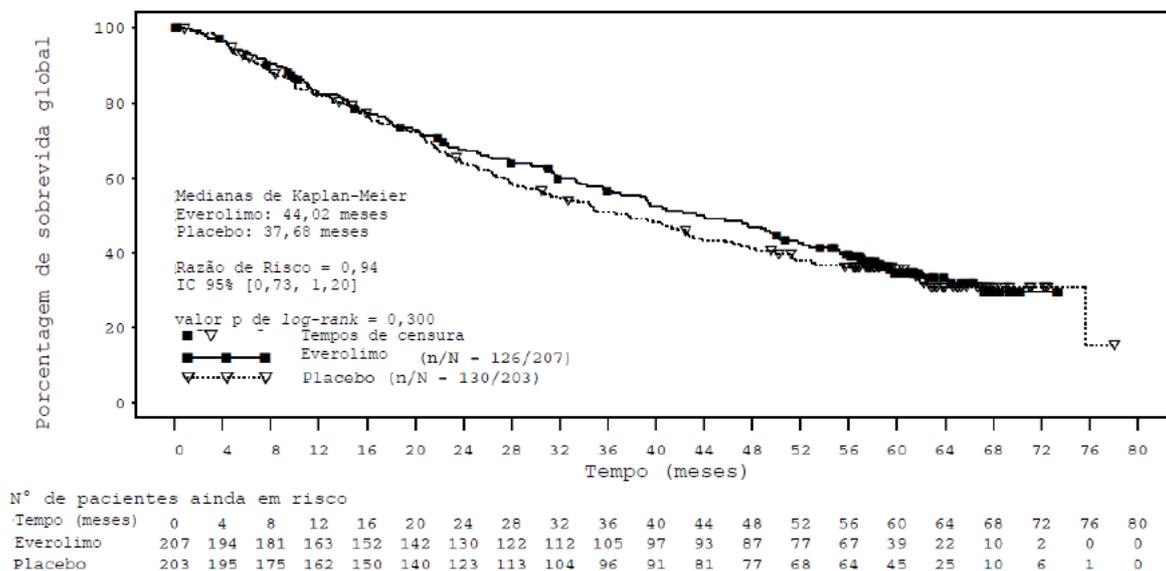


	Everolimo n (%)	Placebo n (%)
Redução na melhor alteração percentual desde a baseline	123 (64,4%)	39 (20,6%)
Sem mudanças na melhor alteração percentual desde a baseline	11 (5,8%)	10 (5,3%)
Aumento na melhor alteração percentual desde a baseline	43 (22,5%)	112 (59,3%)
Alteração % na lesão alvo disponível, 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.

No momento da análise final da sobrevida global (SG), a duração mediana de sobrevida global foi 44 meses para o braço de everolimo versus 37,7 meses para o braço de placebo, respectivamente [Razão de Risco = 0,94 (IC de 95% 0,73 a 1,20)]; p=0,300 (Figura 1-7). Seguindo a progressão da doença, o cruzamento de Afinitor™ aberto ocorreu em 172 dos 203 pacientes (84,7%) randomizados para placebo e provavelmente confundiu a detecção de qualquer diferença relacionada ao tratamento na SG^{12,22}.

Figura 1-7 RADIANT-3 – Curvas de sobrevida global de Kaplan-Meier (análise do conjunto completo)



RADIANT-4 (Estudo CRAD001T2302), um estudo de fase III, randomizado, duplo-cego e multicêntrico de Afinitor™ mais o “melhor tratamento de suporte” (BSC) versus placebo mais o BSC foi conduzido em pacientes com tumores avançados neuroendócrinos não funcionais (NET) de origem gastrointestinal ou pulmonar sem histórico ou sintomas ativos relacionados à síndrome carcinóide. A randomização foi estratificada pelo uso prévio de análogo da somatostatina (SSA), origem do tumor e classificação de desempenho da OMS.

O desfecho primário do estudo era a sobrevida livre de progressão (SLP) avaliada pelos Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST modificado versão 1.0), com base na avaliação radiológica independente. A análise da SLP de apoio foi baseada na avaliação do investigador local.

Os desfechos secundários incluíram sobrevida global (SG), taxa de resposta global (TRG), taxa de controle da doença (TCD = proporção de pacientes com uma melhor resposta global da resposta completa, resposta parcial ou doença estável), segurança, mudança na qualidade de vida (QoL) através da FACT-G e tempo da deterioração da PS OMS.

Um total de 302 pacientes foi randomizado em uma proporção de 2:1 para receber everolimo (10 mg diariamente) (n = 205) ou placebo (n = 97). Os dois grupos de tratamento foram geralmente balanceados em relação à linha base demográfica, às características da doença e ao histórico prévio de utilização de análogos de somatostatina (SSA). A idade mediana dos pacientes foi de 63 anos (variação de 22 a 86) e 76% eram caucasianos. A duração média do tratamento cego foi de 40,4 semanas para os pacientes que receberam Afinitor™ e 19,6 semanas para aqueles que receberam o placebo. Os pacientes no braço do placebo não cruzaram para o everolimo no momento da progressão^{26, 27}.

Os resultados de eficácia foram obtidos a partir da análise final do SLP após 178 eventos de SLP terem sido observados por análise radiológica independente.

O estudo demonstrou um benefício clínico estatisticamente significativo de everolimo sobre o placebo por um prolongamento de 2,8 vezes do SLP médio (11,01 meses versus 3,91 meses), resultando em uma redução do risco de 52% de progressão ou morte (razão de risco 0,48; IC de 95%: 0,35, 0,67; valor p unilateral do teste log-rank estratificado < 0,001) por avaliação independente (ver Tabela 1-4 e Figura 1-8)^{26,27}.

A análise de SLP com base na avaliação do investigador local apoiou e demonstrou um prolongamento de 2,6 vezes na sobrevida livre de progressão média (14,39 meses versus 5,45 meses), resultando em uma redução de risco de 60% de progressão ou morte (razão de risco 0,40; IC de 95%: 0,29, 0,55; valor p unilateral do teste log-rank estratificado < 0,001) (ver Tabela 1-4 e Figura 1-9)²⁹.

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

Análise	N	Afinitor™ n = 205	Placebo n = 97	Razão de Risco (IC de 95%)	Valor pa
	302	Sobrevida livre de progressão média (meses) (IC de 95%)			
Revisão radiológica independente		11,01 (9,2 a 13,3)	3,91 (3,6 a 7,4)	0,48 (0,35 a 0,67)	< 0,001
Revisão radiológica do investigador		14,39 (11,24 a 17,97)	5,45 (3,71 a 7,39)	0,40 (0,29 a 0,55)	< 0,001

^aValor p unilateral do teste log-rank estratificado

Figura 1-8 RADIANT-4 – Curvas de sobrevida livre de progressão de Kaplan-Meier (revisão radiológica independente)

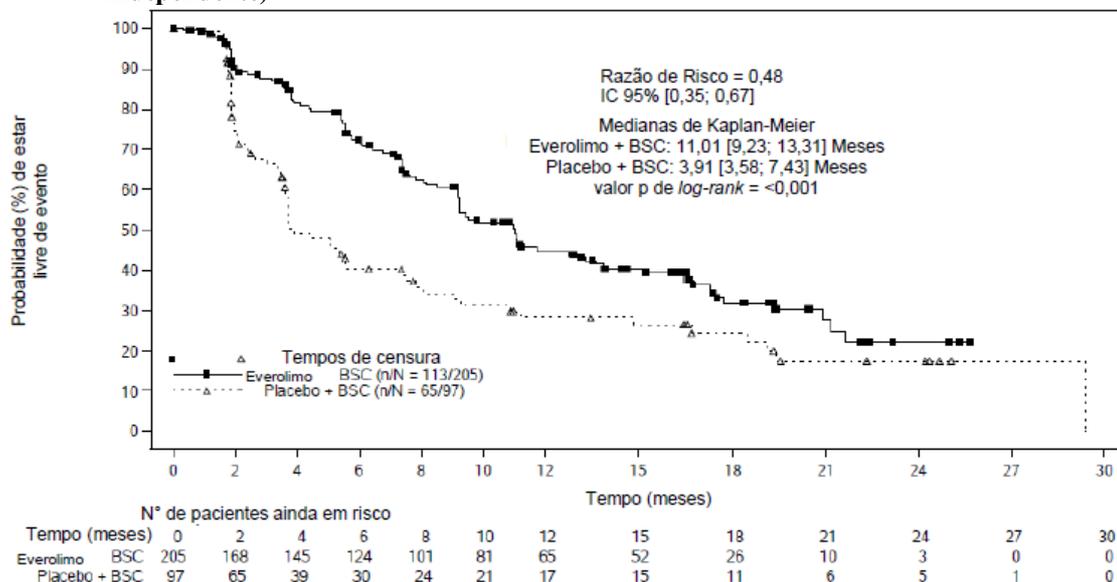
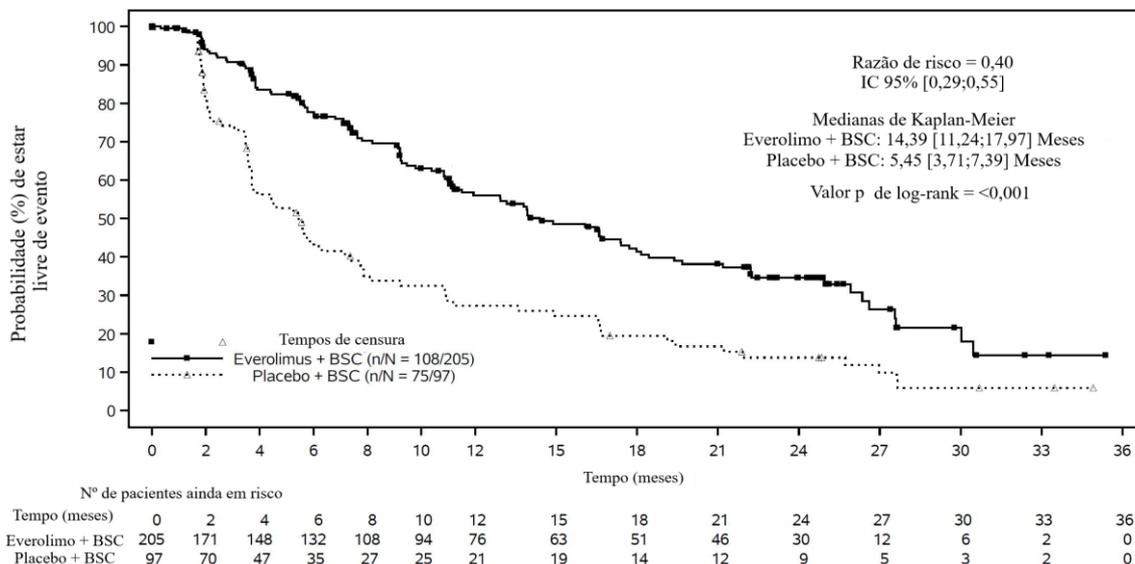
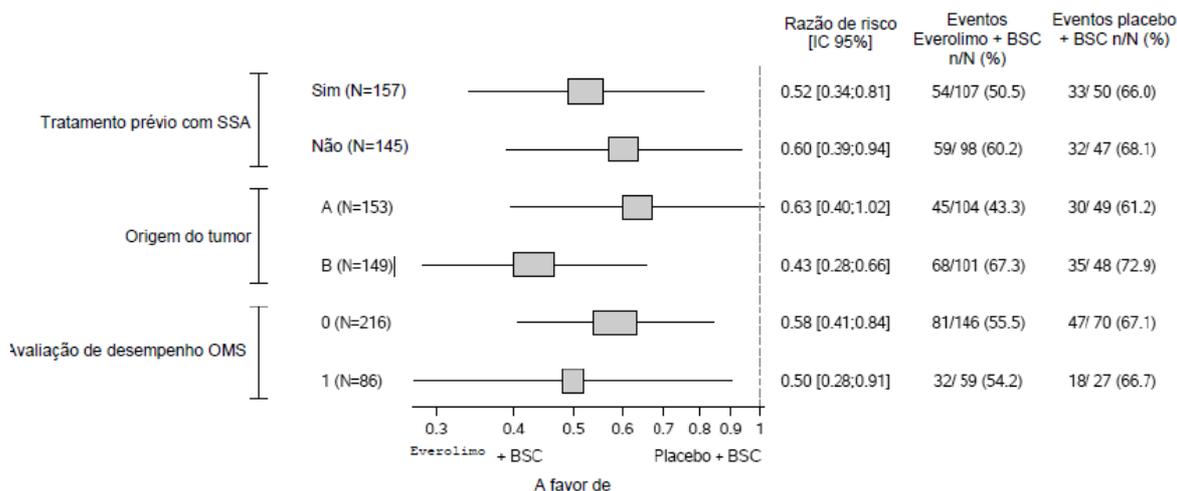


Figura 1-9 RADIANT-4 – Curvas da sobrevida livre de progressão de Kaplan-Meier (revisão radiológica do investigador)



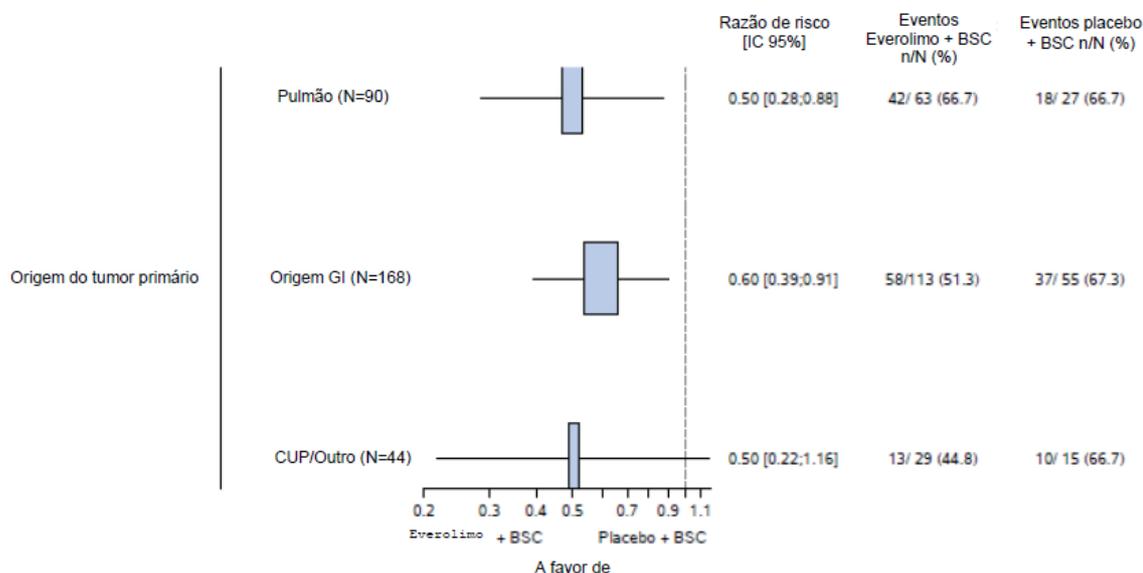
O benefício global na SLP favoreceu o Afinitor™ nos subgrupos predefinidos demograficamente e na estratificação prognóstica (Figura 1-10). Uma análise do subgrupo post-hoc de SLP em locais cuja origem tumoral seja gastrointestinal, pulmonar e carcinoma de origem primária/outra desconhecida mostrou um benefício positivo na SLP (Veja a Figura 1-11)^{26,27}.

Figura 1-10 Gráfico da taxa de risco para SLP com base na avaliação radiológica independente pelo subgrupo baseado em fatores de estratificação (Análise do conjunto completo)



- A razão de risco é obtida a partir do modelo de Cox não estratificado
- O estrato pré-tratado com análogos de somatostatina (SSA) é definido como pacientes que haviam recebido SSA continuamente por ≥ 12 semanas em qualquer momento antes da inclusão no estudo.
- O estrato de origem do tumor é A para apêndice, ceco, jejuno, íleo, duodeno e carcinoma de primário desconhecido (CUP).
- O estrato de origem do tumor é B para pulmão, estômago, reto e colo, exceto ceco.
- Os fatores de estratificação são conforme IRT.

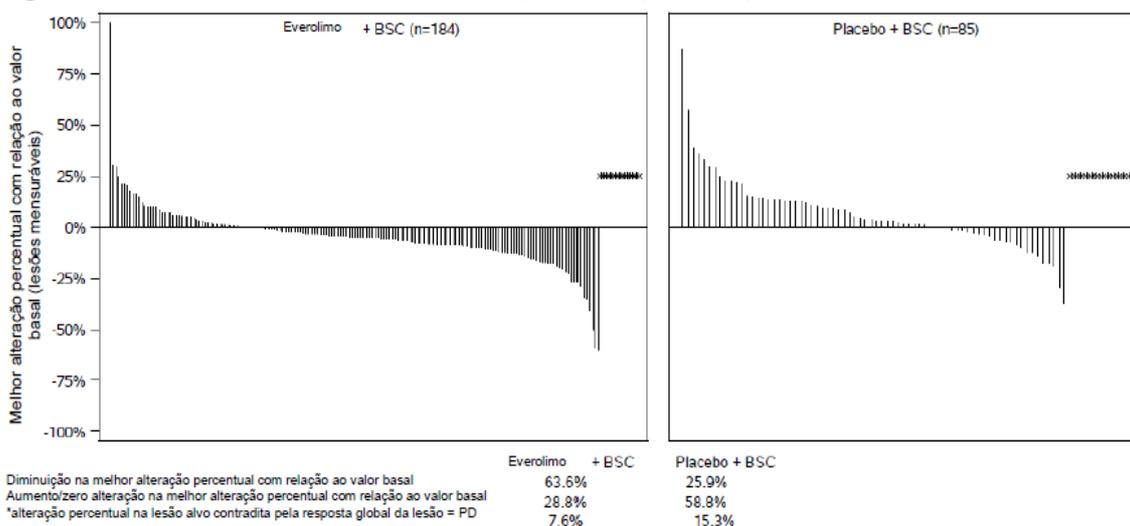
Figura 1-11 Gráfico da taxa de risco para SLP com base na avaliação radiológica independente pelo subgrupo baseado em fatores de estratificação (Análise do conjunto completo)



-A razão de risco é obtida a partir do modelo de Cox não estratificado
 -Estômago, Colo, Reto, Apêndice, Ceco, Íleo, Duodeno e Jejunos estão agrupados como origem GI.

A taxa de resposta global por avaliação independente foi de 2% no braço do everolimo vs. 1% no braço do placebo. A Taxa de Controle da Doença (RC ou RP ou SD) para everolimo foi de 82,4% vs. 64,9% no braço do placebo. A redução tumoral também foi evidente segundo o gráfico em cascata correspondente. Os resultados indicam que 63,6% dos pacientes no braço de everolimo experimentaram redução do tumor contra 25,9% para o placebo (ver Figura 1-12)^{26,27}.

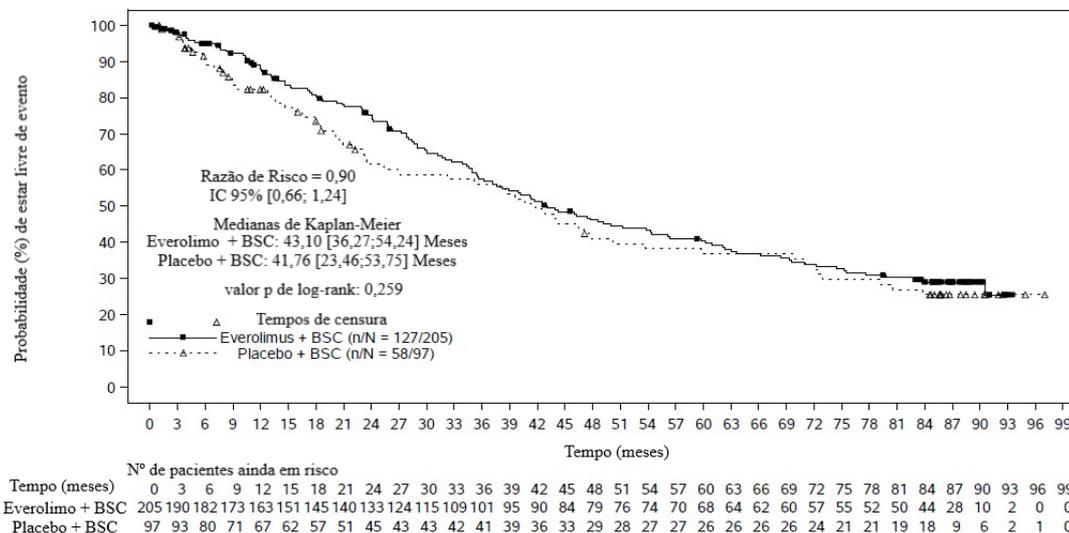
Figura 1-12 Regressão tumoral: melhor alteração percentual desde o baseline na soma dos maiores diâmetros de acordo com a avaliação radiológica independente



Pacientes para os quais a melhor alteração percentual nas lesões alvo não estava disponível e pacientes para os quais a melhor alteração percentual nas lesões alvo foi contradita pela resposta global da lesão = desconhecido foram excluídas da análise, percentuais acima usam n como denominador.

A análise de sobrevida global (SG) final não mostrou diferença estatisticamente significativa entre os pacientes que receberam Afinitor™ ou placebo durante o período de tratamento cego do estudo [Razão de risco = 0,90 (IC de 95%: 0,66 para 1,24) (ver Figura 1-13)²⁹.

Figura 1-13 RADIANT-4 – Curvas de sobrevida global de Kaplan-Meier (análise do conjunto completo)



Diferenças clinicamente ou estatisticamente significativas não foram observadas entre os dois braços de tratamento em relação ao tempo para deterioração da OMS PS (Razão de risco: 1,02; IC de 95%: 0,65, 1,61) e ao tempo para deterioração da classificação total da FACT-G (Razão de risco: 0,74; IC de 95%: 0,50, 1,10)²⁹.

O RADIANT-2 (Estudo CRAD001C2325), um estudo de fase III, randomizado, duplo-cego e multicêntrico de Afinitor™ mais octreotida de depósito (Sandostatín LAR®) versus placebo mais octreotida de depósito em pacientes com tumores neuroendócrinos (tumor carcinoide) avançados primariamente de origem gastrointestinal 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 (vide a Tabela 1-5 e a Figura 1-14). 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 gastrointestinal 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 placebo².

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 (Sandostatín 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 1-5 RADIANT-2 – Resultados da Sobrevida Livre de Progressão

Análise	n	Afinitor™ ^a n = 216	Placebo ^a n = 213	Razão de Risco (IC de 95%)	Valor p ^c
	429	Sobrevida livre de progressão mediana (meses) (IC de 95%)			
Revisão radiológica independente ^b		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

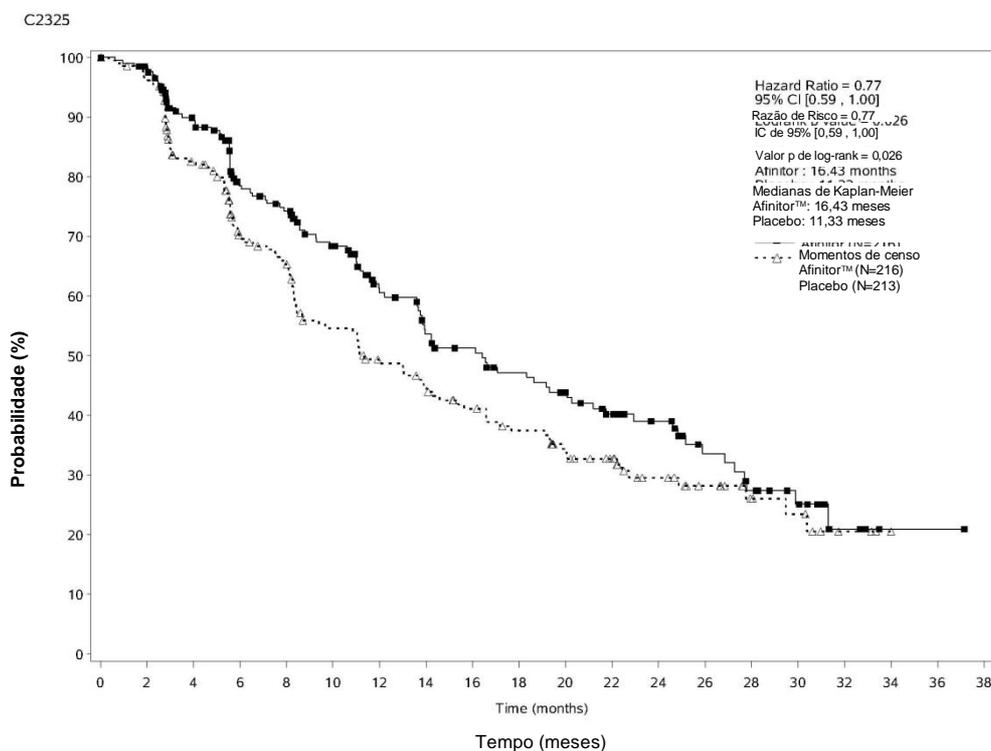
^a mais depósito de octreotida (Sandostatín LAR®)

^b inclui adjudicação quanto a avaliações discrepantes entre a revisão radiológica do investigador e a revisão radiológica central

^c 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™.

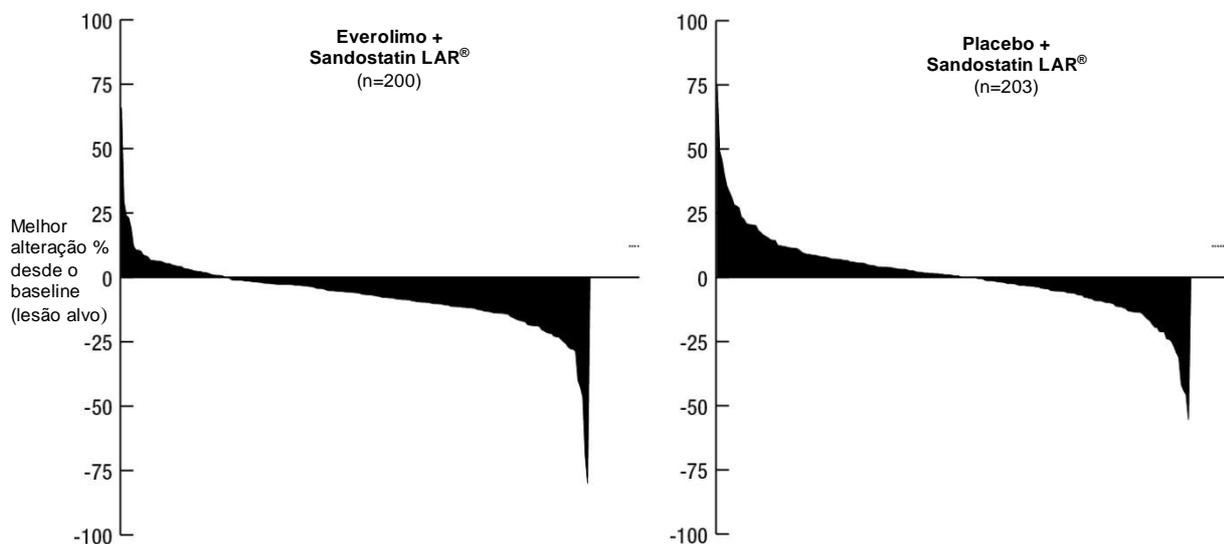
Figura 1-14 RADIANT-2 – Curvas da sobrevida livre de progressão de Kaplan-Meier (revisão radiológica independente)



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

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[®]) em comparação com 1,9% para o braço de placebo mais octreotida de depósito (Sandostatin LAR[®]). 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[®]) apresentaram regressão tumoral em comparação com 44,8% no braço de placebo mais octreotida de depósito (Sandostatin LAR[®]) (Figura 1-15)¹².

Figura 1-15 **Regressão tumoral: melhor alteração percentual desde a baseline na soma dos maiores diâmetros de acordo com a revisão radiológica independente**



	Everolimo + Sandostatin LAR® n (%)	Placebo + Sandostatin LAR® n (%)
Redução na melhor alteração percentual desde a baseline	150 (75,0%)	91 (44,8%)
Aumento na melhor alteração percentual desde a baseline	43 (21,5%)	94 (46,3%)
Sem mudanças na melhor alteração percentual desde a baseline	3 (1,5%)	10 (4,9%)
Alteração % na lesão alvo disponível, mas contestada pela resposta da lesão global = PD*	4 (2,0%)	8 (3,9%)

*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))^{13,14}. 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 AfinitorTM 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 AfinitorTM 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 alfa interferona 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)^{3,4}.

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 alcançado³.

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^{3,5,6}. A duração mediana do tratamento no estudo cego foi de 141 dias para pacientes recebendo Afinitor™ e 60 dias para aqueles recebendo placebo.

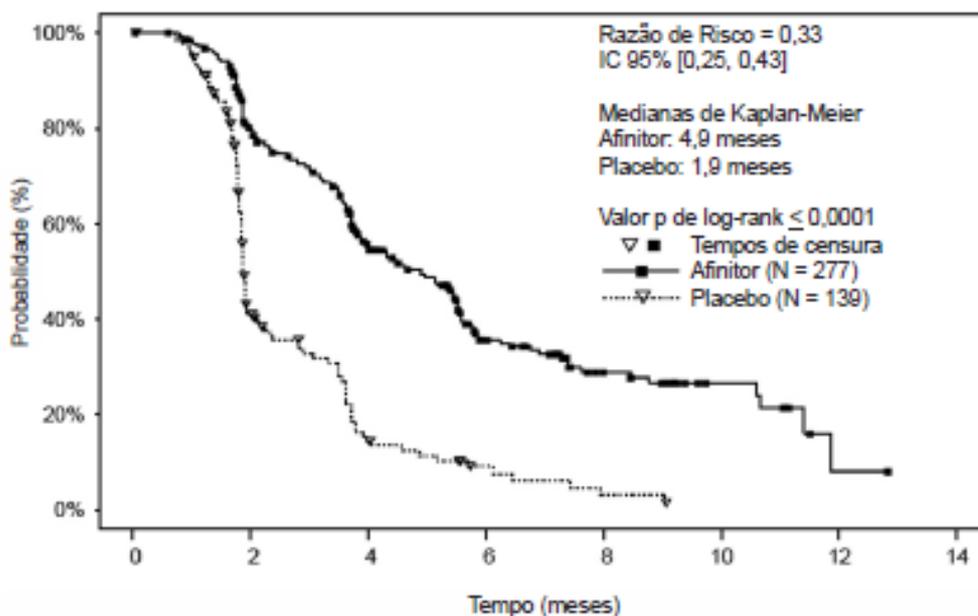
Os resultados da análise interina mostraram que o Afinitor™ foi superior ao placebo para o objetivo primário de sobrevida livre de progressão, com uma redução estatisticamente significativa de 67% no risco de progressão ou morte (vide Tabela 1-6 e Figura 1-16)^{3,5,6}.

Tabela 1-6 RECORD-1 - Resultados da Sobrevida Livre de Progressão

População	n	Afinitor™ n = 277	Placebo n = 139	Razão de Risco (IC 95%)	Valor p
Sobrevida média Livre de Progressão (meses) (IC 95%)					
Análise primária					
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 ^a
Análise de suporte/sensibilidade					
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 ^a
Pontuação de prognóstico do MSKCC					
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 ^b
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 ^b
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 ^b
Terapia prévia com VEGFR-TKI					
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 ^b
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 ^b
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 ^b

^a Teste de log-rank estratificado por grupo prognóstico.

^b Teste de log-rank unilateral não estratificado.

Figura 1-16 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 AfinitorTM comparado com 9 % para placebo^{5,6}.

Respostas tumorais objetivas confirmadas foram observadas em 5 pacientes (2%) que receberam AfinitorTM 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 AfinitorTM)⁵.

Os resultados na sobrevida global final, geraram uma tendência a favor do AfinitorTM; 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 AfinitorTM 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^{5,6}.

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

Complexo de esclerose tuberosa (TSC) com angiomiolipoma renal (em pacientes acima de 18 anos)

EXIST-2 (Estudo CRAD001M2302), estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, multicêntrico de AfinitorTM versus placebo foi conduzido em pacientes com TSC que apresentavam angiomiolipoma (n = 113) ou LAM esporádica e que apresentavam angiomiolipoma (n = 5). Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 2:1 para receber AfinitorTM ou placebo correspondente. A presença de pelo menos um angiomiolipoma ≥ 3 cm no maior diâmetro por TC/RMI (com base em avaliação radiológica local) foi exigida para inclusão¹⁹.

O desfecho de eficácia primário foi a taxa de resposta para angiomiolipoma com base na revisão radiológica central independente. A análise foi estratificada pelo uso de medicamentos antiepilépticos indutores de enzima (EIAEDs) na randomização (sim/não)¹⁹.

Os desfechos secundários principais incluíram tempo para progressão de angiomiolipoma e taxa de resposta para lesão cutânea¹⁹.

Um total de 118 pacientes foi randomizado, 79 para AfinitorTM 10 mg, diariamente, e 39 para placebo. Os dois braços de tratamento foram, em geral, bem equilibrados no que se refere às características demográficas de baseline da doença e história de terapias anti-angiomiolipomas anteriores. A idade média foi de 31 anos de

idade (faixa: 18 a 61; 46,6% tinham < 30 anos na inclusão), 33,9% eram homens e 89,0% eram caucasianos. Dos pacientes incluídos, 83,1% apresentavam angiomiolipomas ≥ 4 cm (sendo 28,8% com angiomiolipomas ≥ 8 cm), 78,0% apresentavam angiomiolipomas bilaterais, e 39,0% haviam se submetido a nefrectomia/embolização renal anterior; 96,6% apresentavam lesões cutâneas e 44,1% apresentavam SEGAs (pelo menos um SEGA ≥ 1 cm no maior diâmetro)^{18,19}. A duração média do tratamento do estudo cego foi de 48,1 semanas (intervalo de 2 a 115) para pacientes que receberam Afinitor™ e 45,0 semanas (intervalo de 9 a 115) para aqueles que receberam placebo.

Os resultados mostraram que Afinitor™ foi superior ao placebo em relação ao desfecho primário de melhor resposta geral do angiomiolipoma ($p < 0,0001$); a diferença observada foi tanto clinicamente relevante quanto estatisticamente significativa. A melhor taxa de resposta global foi de 41,8% (IC de 95%: 30,8, 53,4) para o braço de Afinitor™ em comparação a 0% (IC de 95%: 0,0, 9,0) para o braço de placebo (Tabela 1-7)^{18,19,20}.

Pacientes inicialmente tratados com placebos foram permitidos ao cruzamento para everolimo no momento da progressão da angiomiolipoma e após o reconhecimento que o tratamento com everolimo foi superior ao tratamento com o placebo. No momento da análise final (4 anos após a última randomização de pacientes), a duração média de exposição ao everolimo foi 204,1 semanas (intervalo de 2 a 278). A melhor taxa de resposta global de angiomiolipoma havia aumentado para 58,0% (IC 95%: 48,3, 67,3), com taxa de doença estável de 30,4%^{21,25}.

Entre os pacientes tratados com everolimo durante o estudo, nenhum caso de angiomiolipoma relacionado à nefrectomia e apenas um caso de embolização renal foram reportados^{21,25}.

Tabela 1-7 EXIST-2 – Resposta do Angiomiolipoma

	Análise Primária ³			Análise final ⁴
	Afinitor™ n = 79	Placebo n = 39	Valor p	Afinitor™ n = 112
Taxa de resposta do angiomiolipoma^{1,2} - %	41,8	0	< 0,0001	58,0
IC de 95%	(30,8, 53,4)	(0,0, 9,0)		(48,3, 67,3)
Melhor resposta geral do angiomiolipoma – %				
Resposta	41,8	0		58,0
Doença estável	40,5	79,5		30,4
Progressão	1,3	5,1		0,9
Não avaliável	16,5	15,4		10,7

¹ Por revisão radiológica central independente

² As respostas do angiomiolipoma foram confirmadas com uma repetição do scan. A resposta foi definida como: $\geq 50\%$ de redução no volume total do angiomiolipoma relativo ao baseline, mais a ausência de novo angiomiolipoma $\geq 1,0$ cm no maior diâmetro, mais nenhum aumento no volume renal $> 20\%$ a partir do nadir, mais a ausência de sangramento grau ≥ 2 relacionado ao angiomiolipoma.

³ Análise primária no período duplo-cego.

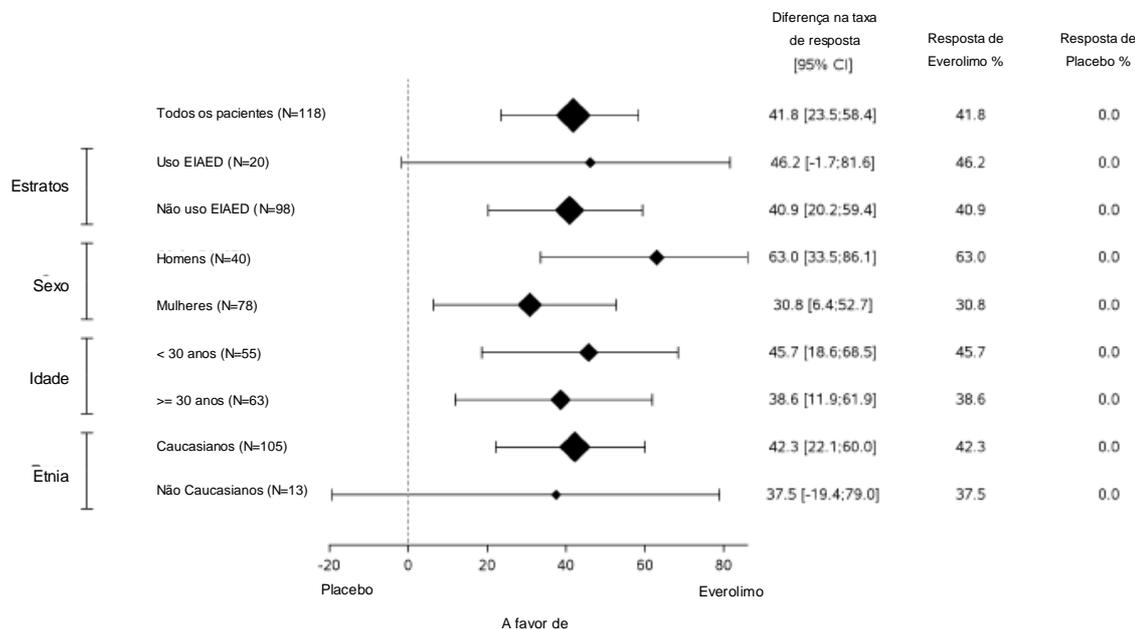
⁴ Análise final inclui pacientes que cruzaram do grupo placebo; duração média de exposição ao everolimo de 204,1 semanas.

Efeitos consistentes do tratamento foram observados em todos os subgrupos avaliados (i.e., uso de EIAED *versus* não uso de EIAED, sexo, idade e etnia) (Tabela 1-8, Figura 1-17)^{18,19,20}.

Tabela 1-8 **EXIST-2 – Resposta do Angiomiolipoma por subgrupo na análise primária**

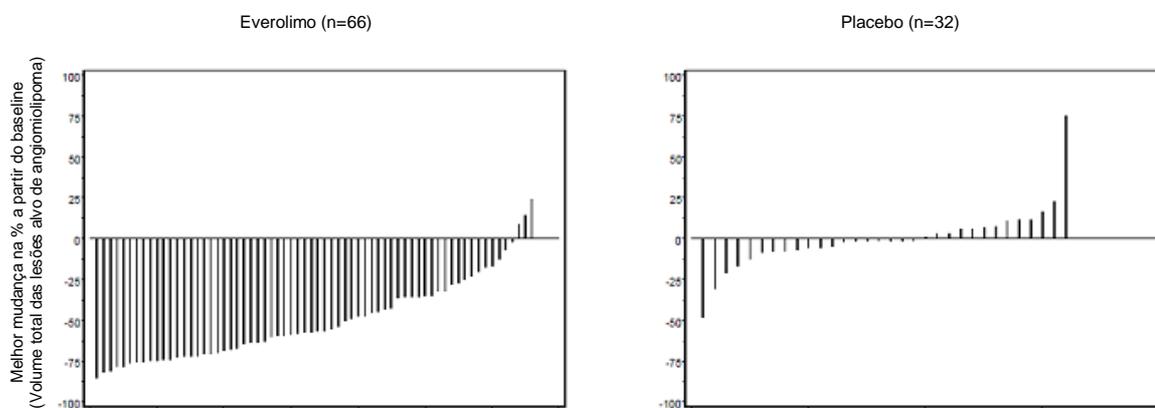
Subgrupo	Afinitor™		Placebo		Diferença nas taxas de resposta (IC de 95%)
	n	Responsivos: %	n	Responsivos: %	
Todos os pacientes	79	41,8	39	0	41,8 (23,5, 58,4)
Estratos modificados					
Uso de EIAED	13	46,2	7	0	46,2 (-1,7, 81,6)
Sem uso de EIAED	66	40,9	32	0	40,9 (20,2, 59,4)
Sexo					
Homens	27	63,0	13	0	63,0 (33,5, 86,1)
Mulheres	52	30,8	26	0	30,8 (6,4, 52,7)
Idade					
< 30 anos	35	45,7	20	0	45,7 (18,7, 68,5)
≥ 30 anos	44	38,6	19	0	38,6 (11,9, 61,9)
Etnia					
Caucasiano	71	42,3	34	0	42,3 (22,1, 60,0)
Não Caucasiano	8	37,5	5	0	37,5 (-19,4, 79,0)

Figura 1-17 **EXIST-2 – Forest Plot da resposta do angiomiolipoma por subgrupo na análise primária**



O Gráfico Cascata (waterfall plot) fornece uma representação gráfica da redução no volume do angiomiolipoma (Figura 1-18) na análise primária; 95,5% dos pacientes no braço do Afinitor™ apresentaram redução do angiomiolipoma *versus* 59,4% no braço de placebo^{18,19,20}.

Figura 1-18 **EXIST-2 – Redução do angiomiolipoma: melhor resposta em relação ao baseline na análise primária^{1,2}**



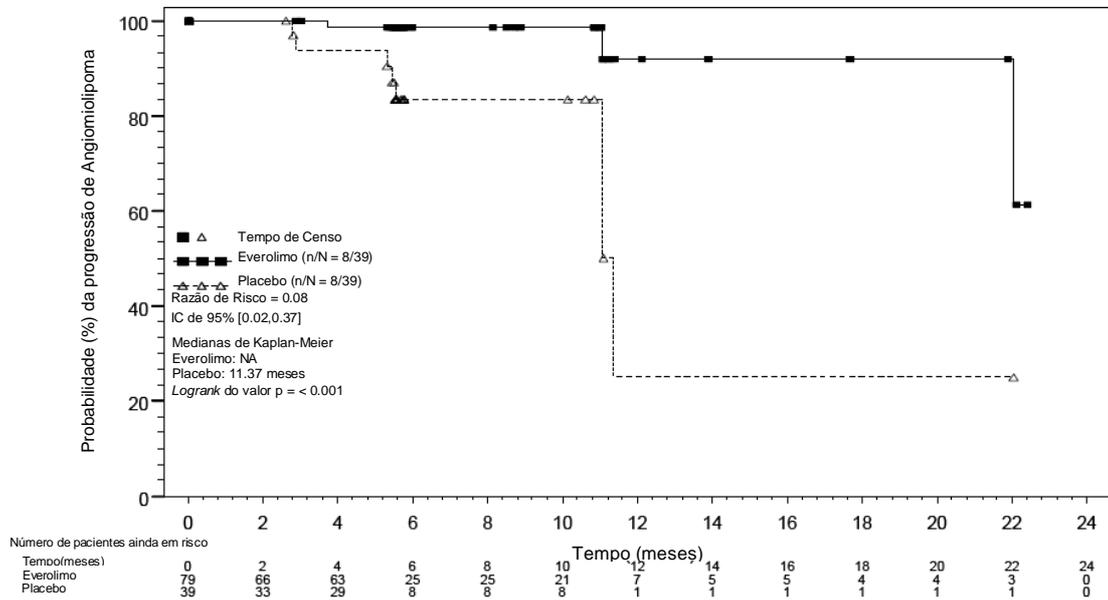
¹ Por revisão radiológica central independente

² Pacientes para os quais a melhor % da mudança no volume total das lesões alvo de angiomiolipoma não estavam disponíveis e pacientes com resposta geral do angiomiolipoma = Não avaliáveis foram excluídos do gráfico.

Na análise final, redução em do volume de angiomiolipoma aumentou com tratamento a longo prazo com Afinitor™. Nas semanas 12, 96 e 192, $\geq 30\%$ de reduções no volume foram observadas em 75,0% (78/104), 80,6% (79/98) e 85,2% (52/61) dos pacientes tratados, respectivamente. Similarmente, nos mesmos períodos de tempo, $\geq 50\%$ de reduções no volume foram observadas em 44,2% (46/104), 63,3% (62/98) e 68,9% (42/61) dos pacientes tratados, respectivamente^{21,25}.

Afinitor™ foi associado a um prolongamento clinicamente relevante e estatisticamente significativo no tempo de progressão do angiomiolipoma (HR 0,08; IC de 95%: 0,02, 0,37; $p < 0,0001$) (Figura 1-11) na análise primária. O tempo médio de progressão do angiomiolipoma foi de 11,4 meses no braço de placebo e não foi alcançado no braço de Afinitor™. Progressões foram observadas em 3,8% (3/79) dos pacientes no braço de Afinitor™ em comparação com 20,5% (8/39) no braço de placebo. As taxas estimadas livres de progressão em 6 meses foram de 98,4% para o braço de Afinitor™ e de 83,4% para o braço de placebo^{18,19,20}. No final da análise, o tempo médio de progressão do angiomiolipoma não foi atingido. Progressões do angiomiolipoma não foram observadas em 14,3% dos pacientes (16/112). As taxas estimadas de angiomiolipoma livre de progressão aos 24 meses e 48 meses foram 91,6% (IC de 95%: 84,0%, 95,7%) e 83,1% (IC de 95%: 73,4%, 89,5%) respectivamente (vide Figura 1-20)^{21,25}.

Figura 1-19 **EXIST-2 Gráfico Kaplan-Meier do tempo para a progressão do angiomiolipoma na análise primária^{1,2}**



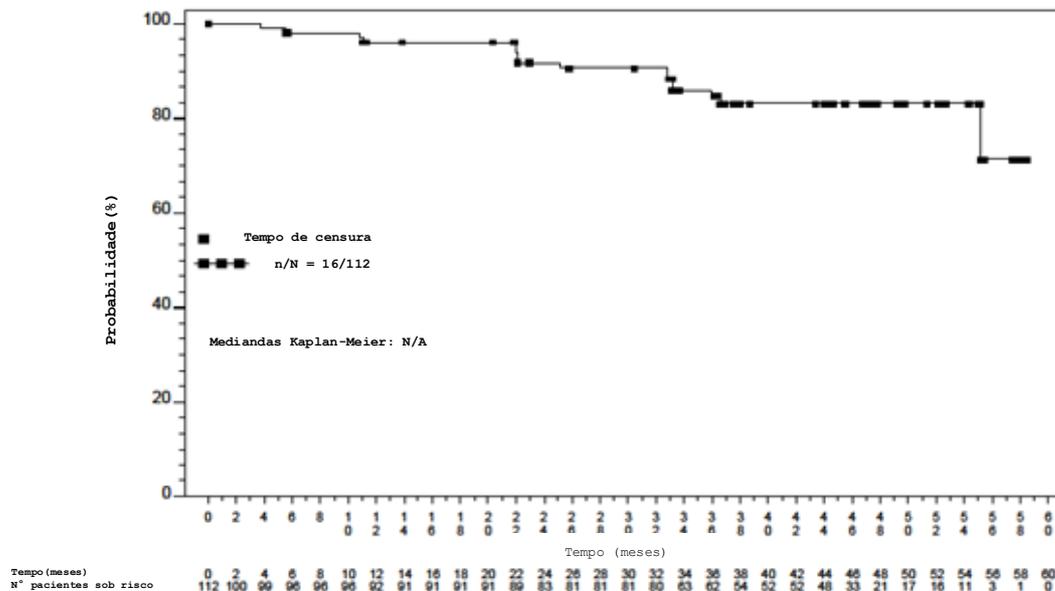
[1] valor p é obtido a partir do teste de logrank de um lado estratificado

[2] Razão de risco <1 implica menor risco de progressão do angiomiolipoma no grupo de Everolimo

¹ Por revisão radiológica central independente

² Progressão do angiomiolipoma foi definida como: $\geq 25\%$ de aumento no volume total do angiomiolipoma relativo ao baseline, ou surgimento de novo angiomiolipoma $\geq 1,0$ cm no maior diâmetro, ou um aumento no volume renal $> 20\%$ a partir do nadir, ou sangramento grau ≥ 2 relacionado ao angiomiolipoma.

Figura 1-20 **EXIST-2 Gráfico Kaplan-Meier do tempo para progressão do AML^{1,2} na análise final**



¹ Por revisão radiológica central independente

² Progressão do angiomiolipoma foi definida como: $\geq 25\%$ de aumento na soma do volume de angiomiolipoma relative ao baseline com um valor maior do que a baseline, ou aparecimento de novo angiomiolipoma $\geq 1,0$ cm no diâmetro mais longo, ou aumento do volume renal em $> 20\%$ de nadir com um valor maior do que a baseline, ou Grau ≥ 2 de hemorragia relacionada ao angiomiolipoma.

Na análise primária, Afinitor™ também demonstrou melhoras clinicamente relevantes e estatisticamente significativas na resposta de lesões cutâneas ($p = 0,0002$), com taxas de resposta de 26,0% (20/77) (IC de 95%: 16,6, 37,2) para o braço de Afinitor™ e de 0% (0/37) (IC de 95%: 0,0, 9,5) para o braço de placebo (Tabela 1-9)^{18,19,20}. No final da análise, a taxa de resposta de lesão cutânea aumentou para 68,2% (73/107) (IC de 95%: 58,5%, 76,9%) (vide Tabela 1-9), com um paciente reportando uma resposta clínica de lesão cutânea completa confirmada e nenhum paciente experimentando doença progressiva como sua melhor resposta^{21,25}.

Tabela 1-9 **EXIST-2 – Melhor resposta geral de lesões cutâneas**

	Análise primária ⁵		Valor p ¹	Análise final ⁶
	Afinitor™ n = 77	Placebo n = 37		Afinitor n = 107
Taxa de resposta de lesões cutâneas 1,2,3,4 - %	26,0	0	0,0002	68,2
IC de 95%	(16,6, 37,2)	(0,0, 9,5)		(58,5, 76,9)
Melhor resposta geral de lesões cutâneas – %				
Resposta clínica completa	0	0		0,9
Resposta parcial	26,0	0		67,3
Doença estável	71,4	97,3		27,1
Doença progressiva	0	0		0
Não avaliável	2,6	2,7		4,7

¹ Resposta clínica completa ou resposta parcial

² Por investigador

³ Resposta de lesões cutâneas foi determinada para 114 pacientes com lesão cutânea ≥ 1 no baseline.

⁴ Resposta de lesões cutâneas foi definida como $\geq 50\%$ de melhora no surgimento de lesões cutâneas pela Avaliação Médica Global de Condição Clínica.

⁵ Análise primária para o período duplo cego

⁶ Análise final inclui pacientes que fizeram o cruzamento do grupo placebo; duração média de exposição ao everolimo de 204,1 semanas.

Em uma análise exploratória de pacientes com TSC com angiomiolipoma que também tiveram SEGA, a taxa de resposta do SEGA (proporção de pacientes com redução $\geq 50\%$ da baseline em volumes de lesão alvo na ausência de progressão) foi 10,3% (4/39) no braço de everolimo na análise primária (versus nenhuma resposta reportada nos 13 pacientes randomizados para o placebo com lesão SEGA na baseline) e aumentou para 48,0% (24/50) no final da análise^{21,25}.

No EXIST-2, 12 de 16 pacientes que foram avaliados quanto ao volume de angiomiolipoma por até 1 ano após a interrupção do everolimo, apresentaram um aumento no volume tumoral em comparação com a sua mais recente avaliação de volume tumoral realizada antes da descontinuação do tratamento; embora o volume de angiomiolipoma não tenha excedido o valor medido na linha de base. Dois dos 16 pacientes que foram avaliados desenvolveram progressão definida de angiomiolipoma em virtude de sangramento relacionado ao angiomiolipoma (n = 1) e aumento do volume renal (n = 1). Esses achados sugerem que a persistência da

redução do volume do angiomiolipoma clinicamente significativo requer tratamento contínuo na maioria dos pacientes.²⁸

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 $\geq 1,0$ 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^{9,10,11,15}.

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 antiepiléticos indutores de enzimas (EIAEDs) na randomização (sim / não)^{9,10,11,15}.

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. A taxa de resposta de angiomiolipoma foi avaliada com uma análise exploratória^{9,10,11,15}.

No total, 117 pacientes foram randomizados, sendo 78 para Afinitor™ 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™ e 46,6 semanas (variação 14 a 88) para aqueles que receberam placebo^{9,10,11,15}.

Os resultados demonstram que Afinitor™ 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™ comparado a 0% (IC 95%: 0,0; 9,0) para o braço de placebo (Tabela 1-10). Além disso, todos os 8 pacientes do braço de Afinitor™ 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^{9,10,11,15}.

Tabela 1-10 **EXIST-1 – Resposta do SEGA**

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

¹ De acordo com a análise radiológica central independente

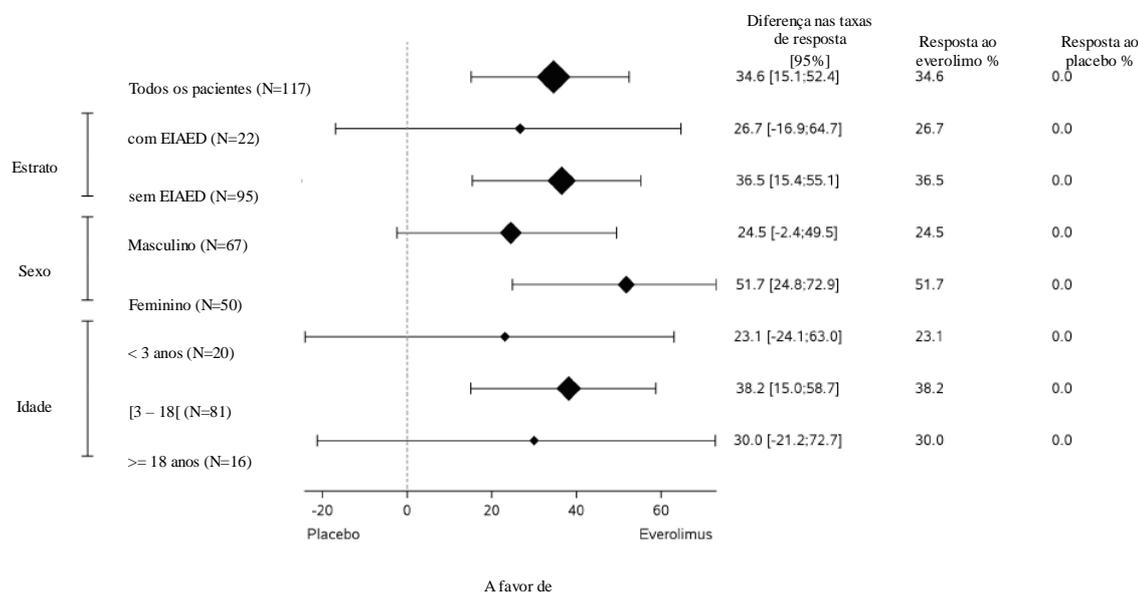
² As respostas ao SEGA foram confirmadas com uma varredura repetida. A resposta foi definida como: redução de $\geq 50\%$ na soma do volume do ASCG com relação à baseline, além da ausência de agravamento inequívoco de lesões não alvo do SEGA, mais a ausência de uma nova lesão de SEGA ≥ 1 cm, no seu maior 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 1-11, Figura 1-21)^{9,10,11,15}.

Tabela 1-11 **EXIST-1 – Resposta ao SEGA por subgrupo**

Subgrupo	Afinitor™		Placebo		Diferença nas taxas de resposta (IC 95%)
	n	Responsivos %	n	Responsivos %	
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)

Figura 1-21 **EXIST-1 – Gráfico de Metanálise da resposta do SEGA por subgrupo**

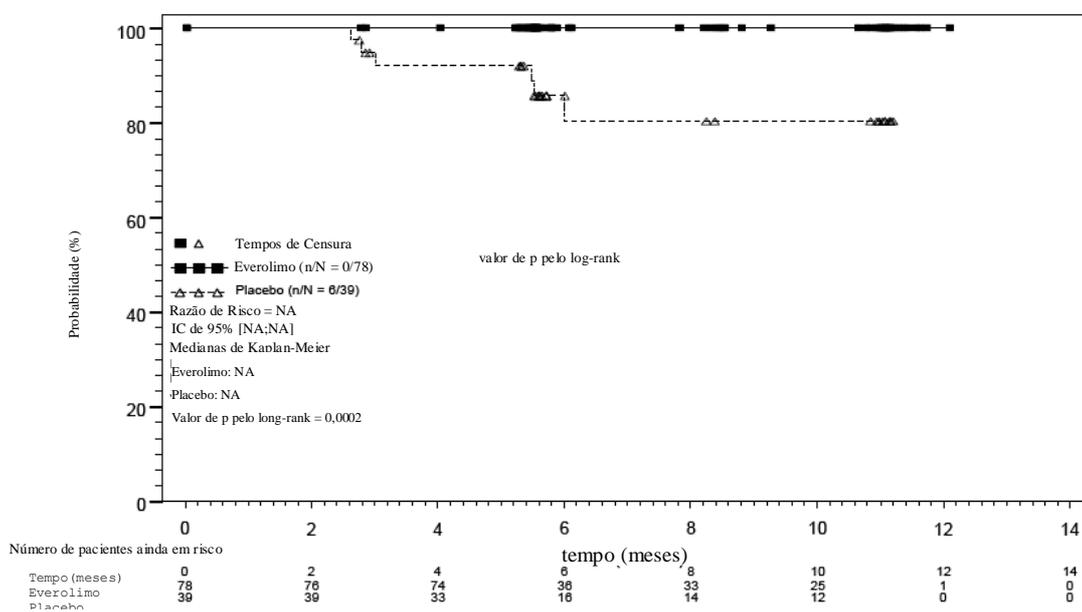


Nas primeiras 12 semanas de tratamento com AfinitorTM, a redução do SEGA foi evidente: 73,0% dos pacientes apresentaram reduções de $\geq 30\%$ e 29,7% apresentaram reduções de $\geq 50\%$ na ocasião da primeira avaliação radiológica (Semana 12). Nos períodos subsequentes, reduções consistentes foram evidentes; na Semana 24, 78,4% dos pacientes apresentaram reduções $\geq 30\%$ e 41,9% apresentaram reduções $\geq 50\%$ ^{9,10,11}.

A análise do primeiro desfecho secundário principal, alteração da frequência de crises epiléticas, 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 1-22). As taxas estimadas livres de progressão no sexto mês foram de 100% para o braço de AfinitorTM e 85,7% para o braço de placebo^{9,10,11,15}.

Figura 1-22 **EXIST-1 – Gráfico Kaplan-Meier do tempo até a progressão do SEGA^{1,2}**



¹ De acordo com a análise radiológica central independente

² 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 ≥ 1 cm no seu maior diâmetro, ou surgimento de nova/agravamento de hidrocefalia

AfinitorTM 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 AfinitorTM e 10,5% (IC de 95%: 2,9, 24,8) para o braço de placebo (Tabela 1-12)^{9,10,11,15}.

Tabela 1-12 **EXIST-1 – Melhor resposta geral de lesões cutâneas**

	Afinitor™ n = 72	Placebo n = 38	Valor de p
Taxa de resposta de lesões cutâneas^{1,2,3,4} - %	41,7	10,5	0,0004
IC de 95%	(30,2, 53,9)	(2,9, 24,8)	
Melhor resposta geral de lesões cutâneas - %			
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	

¹ Resposta clínica completa ou resposta parcial

² De acordo com o investigador

³ Resposta de lesões cutâneas foi determinada para os 110 pacientes com ≥ 1 lesão cutânea na baseline.

⁴ Resposta de lesões cutâneas foi definida como melhora de $\geq 50\%$ no aspecto das lesões cutâneas pela Avaliação da Condição 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^{7, 8}.

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^{7,8}.

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 contralateral⁸. 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 1-13). Nenhum paciente desenvolveu novas lesões, agravamento de hidrocefalia, aumento da pressão intracraniana e nenhum necessitou de ressecção cirúrgica ou outra terapia para SEGA.^{7, 8}

Tabela 1-13 C2485 – Resposta da lesão primária do SEGA à terapia com Afinitor™

Volume do ASCG (cm ³)	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	Mês 60 n = 23	Mês 72 n = 8
Volume do tumor primário									
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)	1,24 (0,959)	1,24 (1,004)
Mediana	1,74	0,84	0,93	0,84	0,94	1,12	0,77	1,17	0,81
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	0,21 - 4,39	0,35 - 2,94
Redução a partir da baseline									
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)	1,44 (2,230)	1,80 (1,816)
Mediana		0,63	0,83	0,85	0,71	0,71	1,00	0,50	1,32
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	-0,74 - 9,84	0,09 - 4,51
Redução percentual a partir da baseline, n (%)									
≥ 50%		10 (38,5)	9 (33,3)	9 (34,6)	12 (50,0)	10 (43,5)	5 (50,0)	12 (52,2)	4 (50,0)
≥ 30%		17 (65,4)	21 (77,8)	20 (76,9)	19 (79,2)	18 (78,3)	9 (90,0)	14 (60,9)	6 (75,0)
> 0%		25 (96,2)	27 (100,0)	26 (100,0)	23 (95,8)	23 (100,0)	10 (100,0)	21 (91,3)	8 (100,0)
Sem alteração		0	0	0	0	0	0	0	0
Aumento		1 (3,8)	0	0	1 (4,2)	0	0	2 (8,7)	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 67,8 meses (faixa: 4,7 a 83,2) demonstrou eficácia sustentada^{9,10,11,15,23,24}.

Referências bibliográficas

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.
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.
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.
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.
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.
6. Expert Statement – Update to Warning and Precautions and Adverse Drug Reactions. 02 Apr 09.
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. Jul-2014.
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.
18. [Clinical Overview] Tuberous sclerosis complex with angiomyolipoma. Novartis Pharmaceuticals Corporation. East Hanover, USA. 22-Nov-2011.
19. [Study M2302] A randomized, double-blind, placebo-controlled study of RAD001 in the treatment of angiomyolipoma in patients with either Tuberous Sclerosis Complex (TSC) or Sporadic Lymphangiomyomatosis. Novartis Pharmaceuticals Corporation. East Hanover, USA. 02-Nov-2011.
20. [Summary of Clinical Efficacy] Tuberous sclerosis complex with angiomyolipoma. Novartis Pharmaceuticals Corporation. East Hanover, USA. 16-Nov-2011.
21. [Study M2302] A randomized, double-blind, placebo-controlled study of RAD001 in the treatment of Angiomyolipoma in patients with either Tuberous Sclerosis Complex (TSC) or Sporadic

Lymphangiomyomatosis (LAM) – End of extension phase / longer term follow-up with a data cut-off of 04-Feb-2015. Novartis. 06-Jul-2015.

22. [Clinical Overview] Study CRAD001C2324 (RADIANT-3) final overall survival results. Novartis. 01-Jul-2014.

23. [Clinical Overview] Study C2485 Everolimus (RAD001) therapy of giant cell astrocytoma in patients with tuberous sclerosis complex – Final results. Novartis 01-Jul-2014.

24. [Study CRAD001C2485] Everolimus (RAD001) therapy of giant cell astrocytomas in patients with tuberous sclerosis complex – 5 yr Report (Final analysis). Novartis. Jul-2014.

25. [Clinical Overview] Rationale for changes to Core Data Sheet (CDS) – Study M2302 Everolimus (RAD001) therapy of AML in patients with tuberous sclerosis complex - Final efficacy results. Novartis. 14-Jul-2015.

26. [Clinical Overview]. Advanced neuroendocrine tumors of gastrointestinal or lung origin. Novartis. 31-Jul-2015.

27. [Study T2302]. A randomized, double-blind, multicenter, Phase III study of everolimus (RAD001) plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in the treatment of patients with advanced NET of GI or lung origin - RADIANT-4. Novartis. 01-Jul-2015.

28. 2.5 Clinical Overview Rationale for changes to Core Data Sheet (CDS) / Product information – Section 12 Clinical studies - non-interventional phase of Study CRAD001M2302 [EXIST-2]. Novartis. Nov-2016.

29. 2.5 Clinical Overview in advanced non-functional neuroendocrine tumors of gastrointestinal or lung origin, May-2021

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 sobrevivência 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 estrogênio por período prolongado e resistentes a inibidores da aromatase (IA). 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 IAs 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 (hipóxia). Isso inibe o crescimento do tumor e a expressão de fatores indutores de hipóxia (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 sobrevivência 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 sobrevivência 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, conseqüentemente, o tamanho celular e a mielinização.

Propriedades farmacocinéticas

- Absorção

Após a administração de AfinitorTM 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 AfinitorTM 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 AfinitorTM 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 fosfatidilcolina 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™ comprimidos em pacientes com tumores sólidos avançados, a $AUC_{0-\tau}$ 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 $C_{máx}$ é proporcional às doses diárias entre 5 e 10 mg. O $t_{máx}$ ocorre de 1 a 2 horas após a dose. Houve uma correlação significativa entre a $AUC_{0-\tau}$ 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 lipofuscinose 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 coccídios do trato gastrointestinal 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 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 retardo 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™ 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™ (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).

Estomatite

Estomatite, incluindo úlceras na boca e mucosite oral é a reação adversa mais comumente reportada em pacientes tratados com Afinitor™ (vide “Reações adversas”). A estomatite ocorre principalmente nas primeiras 8 semanas de tratamento. Em caso de estomatite, recomenda-se tratamentos tópicos, porém produtos que contêm álcool, peróxido de hidrogênio, iodo ou tomilho, devem ser evitados pois podem exacerbar a condição (vide “Posologia e modo de usar”, tabela 2-1). Os agentes antifúngicos não devem ser usados a menos que tenha sido diagnosticada infecção fúngica (vide “Interações medicamentosas”).

Em um estudo braço único com 92 pacientes com câncer da mama pós-menopausa, administrou-se uma solução oral tópica de corticosteróide sem álcool, como enxaguatório bucal durante as primeiras 8 semanas de tratamento inicial com Afinitor mais exemestano. Neste estudo, observou-se uma redução clinicamente significativa da incidência e gravidade da estomatite (vide “Reações Adversas”).

Hemorragia

Foram notificados casos graves de hemorragia, alguns com desfecho fatal, em doentes tratados com AfinitorTM em doença oncológica. Não foram notificados casos graves de hemorragia renal em TSC.

Recomenda-se precaução em pacientes que estejam tomando AfinitorTM, particularmente durante a administração concomitante com substâncias ativas conhecidas por afetarem a função das plaquetas ou que podem aumentar o risco de hemorragia bem como em pacientes com antecedentes de distúrbios hemorrágicos. Os profissionais de saúde e os pacientes devem estar atentos aos sinais e sintomas de hemorragia ao longo do período de tratamento, especialmente se houver combinação dos fatores de risco de hemorragia.

Insuficiência renal

Casos de insuficiência renal (incluindo insuficiência renal aguda), alguns com desfecho fatal, foram observados em pacientes tratados com AfinitorTM. 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 AfinitorTM. Recomenda-se o monitoramento da função renal, incluindo a avaliação de ureia, proteína urinária e creatinina sérica, antes do início da terapia com AfinitorTM e depois periodicamente.

- Glicose sérica

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

- Lipídios séricos

Relatou-se dislipidemia (incluindo hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia) em pacientes tomando AfinitorTM. Recomenda-se o monitoramento de colesterol e triglicérides séricos, antes do início do tratamento com AfinitorTM 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 AfinitorTM (vide “Reações adversas”). Recomenda-se o monitoramento do hemograma completo antes do início da terapia com AfinitorTM e depois periodicamente.

Interações

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 AfinitorTM 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 AfinitorTM 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 AfinitorTM 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 AfinitorTM 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™ for administrado em combinação com substratos do CYP3A4 administrados oralmente, com um estreito índice terapêutico, devido ao potencial para interações medicamentosas. Se Afinitor™ 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™ não é recomendado a pacientes ≥ 18 anos com insuficiência hepática grave (Child-Pugh C) a menos que o benefício potencial supere o risco (vide “Posologia e modo de usar” e “Características farmacológicas”). Afinitor™ 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) (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™ (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.

Complicações da cicatrização

O comprometimento da cicatrização de feridas é um efeito da classe de derivados de rapamicina, incluindo o everolimo. Portanto, deve-se ter cuidado com o uso de Afinitor™ no período perioperatório cirúrgico.

Complicações da radioterapia

Foram relatadas reações graves à radiação (incluindo esofagite por radiação, pneumonite por radiação e lesão cutânea por radiação) quando o everolimo foi utilizado durante ou imediatamente após a radioterapia. Portanto, deve-se ter cuidado para pacientes em uso de everolimo em estreita relação temporal com a radioterapia.

Além disso, a síndrome de reativação por radiação foi relatada em pacientes em uso de everolimo que receberam radioterapia prévia.

Potencial reprodutivo (homens e mulheres), gravidez, e lactação

-Contraceção

Mulheres com potencial de engravidar devem ser avisadas que estudos em animais tem mostrado que Afinitor™ é prejudicial ao feto em desenvolvimento. Mulheres sexualmente ativas com potencial reprodutivo devem usar método de contracepção eficaz (que resulta em uma taxa anual de gravidez $<1\%$ quando usado corretamente) enquanto recebem Afinitor™ e por até 8 semanas após o término do tratamento. Pacientes masculinos tomando Afinitor™ não estão impedidos da procriação.

-Infertilidade

Dados em animais

Em estudos reprodutivos com animais, a fertilidade das fêmeas não foi afetada. Contudo, observaram-se perdas pré-implantação. Em ratos, a morfologia testicular foi afetada a 0,5 mg/kg e acima, e a motilidade espermática, contagem de espermatozoides e níveis plasmáticos de testosterona diminuíram a 5 mg/kg, o que está dentro da faixa de exposição terapêutica (52 ng.hr/mL e 414 ng.hr/mL respectivamente comparado a 560 ng.hr/mL de exposição humana a 10 mg/dia) e que causou uma redução na fertilidade masculina. Há evidências de reversibilidade.

Dados em humanos

A fertilidade masculina e feminina, podem ser comprometidas pelo tratamento com everolimo (vide “Dados de segurança pré-clínicos”).

Irregularidades na menstruação, amenorreia secundária e desequilíbrio associado aos níveis de hormônio luteinizante (LH)/hormônio folículo-estimulante (FSH) foram observados em pacientes mulheres recebendo

everolimo. Em pacientes masculinos em uso de everolimo, os níveis séricos de FSH e LH aumentaram, os níveis séricos de testosterona diminuíram e azoospermia foi observada.

- Gravidez

Afinitor™ enquadra-se na categoria D de risco na gravidez.

Não existem dados adequados sobre o uso de Afinitor™ em mulheres grávidas. O risco potencial para humanos é desconhecido. Estudos em animais mostraram efeitos da toxicidade reprodutiva incluindo toxicidade embrionária e toxicidade fetal. Afinitor™ não deve ser administrado em mulheres grávidas, a menos que o benefício potencial supere o risco potencial ao feto.

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

Dados em animais

Doses orais de everolimo $\geq 0,1$ mg/kg em ratos fêmeas (aproximadamente 4% da AUC_{0-24h} em pacientes recebendo dose diária de 10 mg) resultaram em aumento da incidência de perda pré-implantação. Everolimo atravessou a placenta e foi tóxico para o embrião. Em ratos, everolimo causou embrio/feto-toxicidade na exposição sistêmica abaixo do nível terapêutico. Isto se manifestou como mortalidade e peso fetal reduzido. A incidência de alterações esqueléticas e malformações (por exemplo, fenda esternal) foi aumentada em 0,3 e 0,9 mg / kg. Em coelhos, a embriotoxicidade foi evidente através de um aumento nas reabsorções tardias que ocorreram numa dose oral de 0,8 mg/kg (9,6 mg/m²), aproximadamente 1,6 vezes a dose diária de 10 mg em adultos ou a dose mediana administrada a doentes com SEGA, e 1,3 vezes a dose mediana para pacientes com TSC e convulsões refratárias, em uma base de superfície corporal. Em ratos, não houve evidência de efeitos adversos pelo tratamento de machos com everolimo em parâmetros embrio-fetais.

Dados em humanos

Houve relatos de exposição a everolimo durante a gravidez, alguns devido à exposição através da mãe e alguns via pai (gravidez em uma parceira de um paciente do sexo masculino que estava sob tratamento com everolimo). Não houve relatos de anomalias congênitas. Em alguns casos, as gestações progrediram sem intercorrências com o parto de bebês saudáveis e normais.

- Lactação

Não se sabe se o everolimo é transferido no leite materno humano. Não há casos reportados de exposição a everolimo durante a amamentação em humanos. Entretanto, em estudos com animais, everolimo e/ou seus metabólitos passaram rapidamente para o leite de ratas lactantes com concentração 3,5 vezes maior que no soro materno.

Portanto, mulheres que tomam Afinitor™ não devem amamentar durante o tratamento e por 2 semanas após a última dose.

Lactose

Os pacientes com problemas hereditários de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Atenção: este medicamento contém lactose.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas. Os pacientes devem ser aconselhados a serem prudentes ao dirigir veículos e/ou operar máquinas caso sintam fadiga durante o tratamento com Afinitor™.

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™ 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_{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_{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 indutores 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 indutores da CYP3A4/PgP deve ser evitado. Se Afinitor™ tiver que ser coadministrado com indutores potentes da CYP3A4/PgP (ex.: rifampicina e rifabutina), pode ser necessário ajustar a dose de Afinitor™ (vide “Posologia e modo de usar” e “Advertências” e precauções”).

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

Outros indutores 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™ e os inibidores da HMG-CoA redutase 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 sinvastatina (um substrato da CYP3A4) sobre o clearance (de purificação) de Afinitor™.

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 K_i 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_{max} do midazolam e um aumento de 30% na $AUC_{(0-\text{inf})}$ de midazolam, enquanto que a razão $AUC_{(0-\text{inf})}$ 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 gastrointestinal 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™ pode ser menos efetiva. O uso de vacinas atenuadas deve ser evitado durante o tratamento com Afinitor™ (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 24 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™ 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™ 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™ 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™ 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™ 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 gastrointestinal, pulmonar ou pancreática, em Carcinoma Avançado de Células Renais e Angiomiolipoma renal associado ao TSC

A dose recomendada de Afinitor™ 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 m²) 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™ para o tratamento de pacientes com TSC e SEGA é 4,5 mg/m², arredondada para a concentração mais próxima de Afinitor™. Diferentes concentrações de comprimidos de Afinitor™ 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™, 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™. 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 2-1 resume as recomendações para interrupção, redução ou descontinuação da dose de Afinitor™ 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 2-1 Ajuste da dose de Afinitor™ e recomendações de tratamento para reações adversas ao medicamento

Reação Adversa ao Medicamento	Gravidade ¹	Ajuste da Dose de Afinitor™ ² e Recomendações de Tratamento
Pneumonite não infecciosa	Grau 1	Não é necessário ajuste da dose. Iniciar o monitoramento adequado.
	Grau 2	Considerar a interrupção da terapia, descartar infecção, e considerar tratamento com corticosteroides até a melhora dos sintomas para ≤ Grau 1. Reiniciar o tratamento com uma dose 50% mais baixa que a dose diária previamente administrada. Descontinuar o tratamento se houver falha na recuperação dentro de 4 semanas.

Reação Adversa ao Medicamento	Gravidade ¹	Ajuste da Dose de Afinitor ^{TM2} e Recomendações de Tratamento
	<p>Sintomática, intervenção médica indicada; limitação instrumental nasatividades diárias³</p> <p>Grau 3</p> <p>Sintomas graves; limitando o auto-cuidado nas atividades diárias, O₂ indicado</p> <p>Grau 4</p> <p>comprometimento respiratório com risco de morte; indicação de intervenção urgente (por exemplo traqueostomia ou intubação)</p>	<p>Interromper o tratamento até os sintomas regredirem para Grau ≤ 1. Descartar infecção e considerar tratamento com corticosteroides.</p> <p>Considerar reiniciar o tratamento com uma dose 50% mais baixa que a dose diária previamente administrada.</p> <p>Se toxicidade recorrer para Grau 3, considerar a descontinuação.</p> <p>Descontinuar o tratamento, descartar infecção, e considerar tratamento com corticosteroides.</p>
Estomatite	<p>Grau 1</p> <p>Assintomático ou sintomas leves; intervenção não indicada.</p> <p>Grau 2</p> <p>Dor moderada; não interferindo na ingestão oral; dieta modificada é indicada.</p> <p>Grau 3</p> <p>Dor grave; interferindo na ingestão oral</p> <p>Grau 4</p>	<p>Não é necessário ajuste da dose.</p> <p>Tratar com enxaguatório bucal sem álcool ou água com sal (0,9%) diversas vezes ao dia.</p> <p>Interrupção temporária da dose até a recuperação para Grau ≤1.</p> <p>Reiniciar o tratamento na mesma dose.</p> <p>Se a estomatite ocorrer novamente em Grau 2, interromper a dose até a recuperação para Grau ≤1. Reiniciar o tratamento com uma dose 50% mais baixa que a dose diária previamente administrada.</p> <p>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).⁴</p> <p>Interrupção temporária da dose até a recuperação para Grau ≤1.</p> <p>Reiniciar o tratamento com uma dose 50% mais baixa que a dose diária previamente administrada.</p> <p>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).⁴</p> <p>Descontinuar o tratamento e tratar com terapia médica adequada.</p>

Reação Adversa ao Medicamento	Gravidade ¹	Ajuste da Dose de Afinitor ^{TM2} e Recomendações de Tratamento
	Consequências que ameaçam a vida; intervenção urgente é indicada	
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 tratamento na mesma dose. Se a toxicidade ocorrer novamente em Grau 2, interromper o tratamento até a recuperação para Grau ≤1. Reiniciar o tratamento com uma dose 50% mais baixa que a dose diária previamente administrada.
	Grau 3	Interrupção temporária da dose até a recuperação para Grau ≤1. Iniciar terapia médica e monitoramento adequados. Considerar reiniciar o tratamento com uma dose 50% mais baixa que a dose diária previamente administrada.
	Grau 4	Descontinuar o tratamento 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 tratamento com uma dose 50% mais baixa que a dose diária previamente administrada. Tratar com terapia médica e monitoramento adequados.
	Grau 4	Descontinuar o tratamento e tratar com terapia médica adequada.
Trombocitopenia (diminuição na contagem de plaquetas)	Grau 1 (<LIN ⁵ - 75,000/mm ³ ; <LIN ⁵ - 75,0 x 10 ⁹ /L)	Nenhum ajuste é requerido
	Grau 2 (<75.000 50.000/mm ³ ; <75,0 - 50,0 x 10 ⁹ /L)	Interrupção temporária da dose até a recuperação do grau ≤ 1. Reiniciar o tratamento com a mesma dose.
	Grau 3 (<50.000 25.000/mm ³ ; <50,0 - 25,0 x 10 ⁹ /L) OU	Interrupção temporária da dose até a recuperação do grau ≤ 1. Reiniciar o tratamento com uma dose menor.
	Grau 4 (<25.000/mm ³ ;	

Reação Adversa ao Medicamento	Gravidade ¹	Ajuste da Dose de Afinitor ^{TM2} e Recomendações de Tratamento
	<25,0 x 10 ⁹ /L)	
Neutropenia (diminuição de contagem de neutrófilos)	Grau 1	Nenhum ajuste é requerido
	na (<LIN ⁵ - 1.500/mm ³ ;	
	de (<LIN ⁶ - 1,5 x 10 ⁹ /L) OU	
	Grau 2	
	(<1.500 - 1.000/mm ³ ; <1,5 - 1.0 x 10 ⁹ /L)	
	Grau 3	Interrupção temporária da dose até a recuperação do grau ≤2. Reiniciar o tratamento com a mesma dose.
	(<1.000 - 500/mm ³ ; <1,0 - 0,5 x 10 ⁹ /L)	
	Grau 4	Interrupção temporária da dose até a recuperação do grau ≤2. Reiniciar o tratamento com uma dose menor.
	(<500/mm ³ ; <0,5 x 10 ⁹ /L)	
Neutropenia febril	Grau 3	Interrupção temporária da dose até a recuperação do grau ≤2 e sem febre. Reiniciar o tratamento com uma dose menor.
	CAN ⁶ <1.000 / mm ³ com uma única temperatura >38,3°C ou uma temperatura mantida ≥38°C por mais de uma hora	
	Grau 4	Descontinuar o tratamento
	Consequências que ameaçam a vida; intervenção urgente é indicada	

¹ Descrição dos Graus de gravidade: 1 = sintomas leves; 2 = sintomas moderados; 3 = sintomas severos; 4 = sintomas de ameaça à vida.

Classificação baseada no National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.03

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

³ ADL = atividades diárias de vida.

⁴ 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.

⁵ Limite Inferior da Normalidade : LIN

⁶ Contagem absoluta de neutrófilos: CAN

- Inibidores moderados da CYP3A4/PgP

Precaução deve ser tomada quando inibidores moderados da CYP3A4/PgP são administrados concomitantemente com AfinitorTM. Se um paciente precisar da coadministração de um inibidor moderado da CYP3A4/PgP, a dose de AfinitorTM 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 gastrointestinal, pulmonar ou pancreática, carcinoma de células renais avançado e Angiomiolipoma renal associado ao TSC:** 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™ seja aumentada. A dose de Afinitor™ 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™ 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 gastrointestinal, pulmonar ou pancreática, carcinoma de células renais avançado e Angiomiolipoma renal associado ao TSC:** se for necessária a coadministração de indutores potentes da CYP3A4, deve-se considerar a duplicação da dose diária de Afinitor™ (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 5 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 antiepiléticos 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 aproximadamente 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 (abaixo de 18 anos)

- Afinitor™ não é recomendado para uso em pacientes pediátricos com câncer renal.
- Afinitor™ não é recomendado para uso em pacientes pediátricos com TSC que têm angiomiolipoma renal na ausência de SEGA.
- 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 (≥ 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 gastrointestinal, pulmonar ou pancreática, carcinoma de células renais avançado e TSC associado ao angiomiolipoma renal:**

- 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 ≥ 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) - 50% da dose calculada sobre a ASC (arredondada para a concentração mais próxima)
- Comprometimento hepático grave (Child-Pugh C) - não recomendado. Se o benefício desejado superar o risco, 25% da dose calculada com base na ASC (arredondado para a concentração mais próxima) não deve ser excedido.

As concentrações séricas totais de everolimo no sangue devem ser avaliadas cerca de uma a 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™ 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 indutores e/ou 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 concentrações mínimas devem ser avaliadas aproximadamente 2 semanas após o início ou alteração na co-administração de indutores de CYP3A4 / PgP (vide “Advertências e precauções” e “Interações Medicamentosas”). 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.

Dose perdida

Afinitor™ pode ser tomado até 6 horas após o horário de tomada habitual. Após mais de 6 horas, a dose deve ser ignorada para esse dia. No dia seguinte, Afinitor™ deve ser tomado no horário habitual. Doses duplas não devem ser tomadas para compensar aquela que foi perdida.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

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™ (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, edema periférico, hiperglicemia, astenia, prurido, diminuição do peso, prurido, astenia, hipercolesterolemia, epistaxe, tosse 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), pneumonia e diabetes mellitus.

Resumo tabulado das reações adversas obtidas nos estudos clínicos

A Tabela 3-1 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. Dentro de cada grupo de frequências, as reações adversas estão apresentadas por ordem decrescente de frequência. Além disso, a categoria de frequência correspondente usa a seguinte convenção (CIOMS III): 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 3-1 Reações adversas do medicamento em estudos oncológicos

Infecções e Infestações	
Muito Comum	Infecções ^a
Distúrbios do sangue e sistema linfático	
Muito comum	Anemia
Comum	Trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, linfopenia
Incomum	Pancitopenia
Rara	Aplasia de células vermelhas puras
Distúrbios do sistema imunológico	
Incomum	Hipersensibilidade
Distúrbios do metabolismo e da nutrição	
Muito comum	Diminuição de apetite, hiperglicemia, hipercolesterolemia
Comum	Hipertrigliceridemia, hipofosfatemia, diabetes mellitus, hiperlipidemia, hipocalcemia, desidratação

Distúrbios psiquiátricos	
Comum	Insônia
Distúrbios do sistema nervosa	
Muito comum	Disgeusia, cefaleia
Incomum	Ageusia
Distúrbios cardíacos	
Incomum	Insuficiência cardíaca congestiva
Distúrbios vasculares	
Comum	Hemorragia ^b , hipertensão, linfedema ^g
Incomum	Trombose venosa profunda
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	
Muito comum	Pneumonite ^c , epistaxe, tosse
Comum	Dispneia
Incomum	Hemoptise, embolismo pulmonar
Rara	Síndrome da angústia respiratória aguda
Distúrbios gastrintestinais	
Muito comum	Estomatites ^d , diarreia, náusea
Comum	Vômito, boca seca, dor abdominal, dor na boca, dispepsia, disfagia
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	
Muito comum	Erupção cutânea, prurido
Comum	Pele seca, distúrbio na unha, acne, eritema, síndrome mão-pé ^e
Rara	Angioedema
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	
Comum	Artralgia
Distúrbios renais e urinários	
Comum	Proteinúria, falência renal
Incomum	Aumento da frequência para urinar durante o dia, insuficiência renal aguda
Distúrbios do sistema reprodutor e mamas	
Comum	Irregularidade menstrual ^f
Incomum	Amenorreia ^f
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, cicatrização prejudicada
Laboratoriais	
Muito comum	Diminuição de peso
Comum	Aumento de aminotransferase aspartato, aumento de aminotransferase alanina, aumento de creatinina no sangue
<p>^a Inclui todas as reações dentro do sistema de órgão de classe “infecções e infestações” incluindo comum: pneumonia, infecção do trato urinário; incomum: bronquite, herpes zoster, sepse, abscessos e casos isolados de infecções oportunistas (por exemplo, aspergilose, candidíase e hepatite B); e rara: miocardite viral.</p> <p>^b Inclui diferentes eventos hemorrágicos provenientes de locais diferentes não listados individualmente;</p> <p>^c Inclui comum: pneumonite, doença pulmonar intersticial, infiltração pulmonar e rara: alveolite, hemorragia alveolar pulmonar e toxicidade pulmonar;</p> <p>^d Inclui muito comum: estomatite; comum: estomatite aftosa, ulceração da boca e língua; incomum: glossite, glossodinia</p> <p>^e Reportado como síndrome eritrodisestesia palmar-plantar;</p> <p>^f A frequência é baseada na quantidade de mulheres na faixa etária de 10 a 55 anos de idade no agrupamento de segurança.</p> <p>^g A reação adversa foi determinada com base em relatórios de pós-comercialização. A frequência foi determinada com base no pool de segurança dos ensaios oncológicos.</p>	

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 $\geq 1/10$ (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, diminuição de potássio, e albumina diminuída.

A maioria das anormalidades observadas ($\geq 1/100$) 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, albumina diminuída (todos comuns).

Complexo Esclerose Tuberosa (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 3-2 Estudos de Afinitor™ TSC agrupamento de dados de segurança

Indicação	Nome do Estudo	Braço ativo do tratamento	Braço controle ou comparativo
TSC - Angiomiolipoma Renal	EXIST-2 (M2302)	everolimo, n = 79	placebo, n = 39
TSC - SEGA	EXIST-1 (M2301)	everolimo, n = 78	placebo, n = 39
TSC – SEGA¹	CRAD001C2485	everolimo, n = 28	n/a

Indicação	Nome do Estudo	Braço ativo do tratamento	Braço controle ou comparativo
¹ 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, infecções respiratórias do trato respiratório superior, amenorreia, hipercolesterolemia, nasofaringite, acne, irregularidade menstrual, 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 3-3 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) cobrindo uma duração média de exposição de até 204,9 semanas. 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 3-3 Reações Adversas ao medicamento de estudos clínicos TSC

Infecções e infestações	
Muito Comum	Infecção do trato respiratório superior, nasofaringite, sinusite, otite média, pneumonia
Comum	Infecção do trato urinário, faringite, celulite, faringite estreptocócica, gastroenterite viral, gengivite
Incomum	Herpes zoster, bronquite viral
Distúrbios sanguíneos e linfáticos	
Comum	Neutropenia, anemia, leucopenia, linfopenia, trombocitopenia
Distúrbios do sistema imunológico	
Incomum	Hipersensibilidade
Distúrbios metabólicos e nutricionais	
Muito comum	Hipercolesterolemia
Comum	Hiperlipidemia, diminuição do apetite, hipertrigliceridemia, hipofosfatemia, hiperglicemia
Distúrbios psiquiátricos	
Comum	Irritabilidade, agressividade
Incomum	Insonia
Distúrbios do sistema nervosa	
Comum	Cefaleia, disgeusia
Distúrbios vasculares	
Comum	Hipertensão, linfedema

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	
Comum	Tosse, epistaxe, pneumonite
Distúrbios gastrintestinais	
Muito comum	Estomatite ^a
Comum	Diarreia, náusea, vômito, dor abdominal, dor oral, flatulência, constipação, gastrite
Distúrbios de pele e do tecido subcutâneo	
Muito comum	Acne
Comum	Erupção cutânea ^b , dermatite acneiforme, pele seca, prurido, alopecia
Incomum	Angioedema
Distúrbios renais e urinários	
Comum	Proteinúria
Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas	
Muito comum	Amenorreia ^c , irregularidade menstrual ^c
Comum	Hemorragia vaginal, menorragia, cisto de ovário, menstruação atrasada ^c
Distúrbios gerais e condições no local da administração	
Comum	Fadiga, pirexia
Laboratoriais	
Comum	Aumento de lactato desidrogenase no sangue, aumento de hormônio luteinizante no sangue, diminuição de peso
Incomum	Aumento de hormônio folículo estimulante no sangue
^a Incluído em muito comum: estomatite, ulceração na boca, estomatite aftosa; incomum: dor na gengiva, glossite, ulceração nos lábios, ulceração da língua; ^b Incluído em comum: erupção cutânea, erupção cutânea eritematosa, eritema; incomum: exantema macular, exantema máculo-papular, erupção cutânea generalizada; ^c A frequência é baseada no número de mulheres de 10 a 55 anos de idade no agrupamento de segurança durante o tratamento.	

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, 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 hipocalemia.

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, hipocalemia e hiperglicemia (jejum) (incomum).

Reações adversas ao medicamento de relatos espontâneos e casos da literatura (frequência desconhecida)

- As seguintes reações adversas ao medicamento foram derivadas da experiência pós-comercialização com Afinitor™ por meio de relatos de casos espontâneos e casos da literatura. Como essas reações são relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, não é possível estimar com segurança sua frequência, que é, portanto, categorizada como desconhecida. As reações adversas a medicamentos são listadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos no MedDRA. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as RAMs são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Tabela 3-4 Reações Adversas ao medicamento de relatos espontâneos e da literatura na Oncologia e TSC (frequência desconhecida)

Lesões, envenenamento e complicações do procedimento

Síndrome de reativação por radiação

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 desfechos 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”).

Em um estudo pós-comercialização de braço único em mulheres pós-menopausa com câncer de mama avançado receptor hormonal positivo, HER2-negativo (N = 92), tratamento tópico com dexametasona 0,5 mg / 5 mL de solução oral sem álcool (bochechar 10 mL na boca durante 2 minutos e depois cuspir, repetido 4 vezes ao dia durante 8 semanas) foi administrado como um enxaguatório bucal no momento do início do tratamento aos pacientes utilizando Afinitor (10 mg/dia) mais exemestano (25 mg / dia) para reduzir a incidência e gravidade da estomatite. Nenhum alimento ou bebida deveria ser consumido durante pelo menos 1 hora após bochechar e cuspir a solução oral de dexametasona. A incidência de estomatite de grau ≥ 2 em 8 semanas foi de 2,4% (n = 2/85 pacientes avaliados), que foi inferior ao historicamente relatado de 27,4% (n = 132/482) no estudo de fase III nesta população de pacientes (BOLERO- 2). A incidência de estomatite grau 1 foi de 18,8% (n = 16/85) e nenhum caso de estomatite de grau 3 ou 4 foi relatado. O perfil de segurança geral neste estudo foi consistente com o estabelecido para o everolimo em oncologia e TSC, com exceção da candidíase oral que foi relatada em 2,2% (n = 2/92) dos pacientes neste estudo em comparação com 0,2% (N = 1/482) dos pacientes no BOLERO-2.

Populações especiais

- Pacientes pediátricos (abaixo de 18 anos de idade)

O uso pediátrico de Afinitor™ é recomendado para pacientes com TSC que possuem SEGA e não necessitam de cirurgia imediata. A segurança e eficácia de Afinitor™ não foram estabelecidas em pacientes pediátricos com angiomiolipoma renal com TSC na ausência de SEGA ou em pacientes pediátricos com câncer.

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

Em EXIST-1 e no 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 impactos 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 (≥ 65 anos de idade)

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 (≥ 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 gastrointestinal, pulmonar ou pancreática

Os dados descritos a seguir na Tabela 4-1 refletem a exposição a Afinitor™ (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™ 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™ 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™ 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™ 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 (≥ 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 4-1 RADIANT-3 – 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 = 204			Placebo n = 203		
		Todos	Gr 3	Gr 4	Todos	Gr 3	Gr 4
		%	%	%	%	%	%
Qualquer reação adversa		95,6	40,2	4,9	74,4	12,8	1,0
Infecções e infestações							
Infecções ^a	Muito comum	22,5	1,5	1	5,9	< 1	0
Distúrbios gastrointestinais							
Estomatite ^b	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
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo							

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
Distúrbios gerais e condições do local de administração							
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
Distúrbios do metabolismo e nutrição							
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
Distúrbios do sistema nervoso							
Cefaleia	Muito comum	19,1	0	0	6,4	0	0
Disgeusia	Muito comum	17,2	0	0	3,9	0	0
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais							
Epistaxe	Muito comum	17,2	0	0	0	0	0
Pneumonite ^c	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
Laboratoriais							
Diminuição de peso	Muito comum	15,7	0	0	4,4	0	0
Duração Mediana do Tratamento^d (semanas)		37,8			16,1		

^a 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.

^b Inclui estomatite aftosa e ulceração da boca e língua.

^c Inclui doença pulmonar intersticial, infiltração pulmonar, pneumonite, fibrose pulmonar e doença pulmonar restritiva.

^d 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 musculoesqueléticos 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 AfinitorTM que no grupo de placebo são apresentadas na Tabela 4-2.

Tabela 4-2 RADIANT-3 – Principais anormalidades laboratoriais

Parâmetro laboratorial	Afinitor™ 10 mg/dia n = 204			Placebo n = 203		
	Todos os graus	Grau 3	Grau 4	Todos os graus	Grau 3	Grau 4
	%	%	%	%	%	%
Hematologia^a						
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
Bioquímica clínica						
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

^a 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 4-3 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 gastrointestinal 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 4-3 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
		%	%	%	%	%	%
Qualquer reação adversa		96,3	40,5	4,7	63,0	14,2	0,9
Infecções e infestações							
Infecções ^a	Muito comum	19,5	4,7	< 1	6,2	< 1	0
Distúrbios gastrointestinais							
Estomatite ^b	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
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo							
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
Distúrbios gerais e condições do local de administração							
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
Distúrbios do metabolismo e nutrição							
Diminuição do apetite	Muito comum	13,5	0	0	6,2	0	0
Distúrbios do sistema nervoso							
Cefaleia	Comum	8,8	0	0	8,5	0,5	0
Disgeusia	Muito comum	16,7	0,5	0	3,3	0	0
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais							
Epistaxe	Comum	5,6	0	0	0,9	0	0
Pneumonite ^c	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
Laboratoriais							
Diminuição de peso	Muito comum	14,9	0,5	0	3,3	0	0
Distúrbios vasculares							
Hipertensão	Comum	5,1	0,9	0	1,9	0,9	0
Duração Mediana do Tratamento^d (semanas)		37,0			36,6		

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

^b Inclui estomatite aftosa e ulceração da boca e língua.

^c Inclui doença pulmonar intersticial, infiltração pulmonar, pneumonite, fibrose pulmonar e doença pulmonar restritiva.

^d 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 AfinitorTM que no grupo de placebo são apresentadas na Tabela 4-4.

Tabela 4-4 RADIANT-2 — Principais anormalidades laboratoriais relatadas com maior frequência no grupo de AfinitorTM que no grupo de placebo

Parâmetro laboratorial	Afinitor™ 10 mg/dia n = 215			Placebo n = 211		
	Todos os graus	Grau 3	Grau 4	Todos os graus	Grau 3	Grau 4
	%	%	%	%	%	%
Hematologia^a						
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
Bioquímica clínica						
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

^a 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™ (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™ por ≥ 4 meses. A idade mediana dos pacientes foi de 61 anos (intervalo de 27 a 85).

As reações adversas mais comuns (incidência $\geq 10\%$ 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 $\geq 2\%$) 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™ 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™ 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™ e placebo, respectivamente.

A Tabela 4-5 compara a incidência de reações adversas emergentes do tratamento relatadas com uma incidência $\geq 5\%$ para pacientes que receberam 10 mg/dia de Afinitor™ 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 ($\geq 1/10$); 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 4-5 RECORD-1 – Reações adversas relatadas em pelo menos 5% dos pacientes e com uma taxa mais elevada no grupo de Afinitor™ que no grupo de placebo

	Frequência	Afinitor™ 10 mg/dia	Placebo
--	------------	---------------------	---------

		n = 274			n = 137		
		Todos	Gr 3	Gr 4	Todos	Gr 3	Gr 4
		%	%	%	%	%	%
Qualquer reação adversa		89	35	3,3	58	6,6	0
Infecções e infestações							
Infecções ^a	Muito comum	13	2,2	2,2	2,2	0	0
Distúrbios do metabolismo e nutrição							
Anorexia	Muito comum	19	< 1	0	5,8	0	0
Distúrbios do sistema nervoso							
Disgeusia	Comum	9,9	0	0	1,5	0	0
Cefaleia	Comum	8,8	0	0	5,1	0	0
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais							
Tosse	Muito comum	14	0	0	4,4	0	0
Pneumonite ^b	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
Distúrbios gastrintestinais							
Estomatite ^c	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
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo							
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
Distúrbios gerais e condições do local de administração							
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
Laboratoriais							
Diminuição de peso	Comum	5,5	0	0	< 1	0	0
Duração Mediana do Tratamento^d		141			60		

CTCAE Versão 3.0

^a Todas as infecções relatadas incluindo pneumonia, aspergilose, candidíase e sepse.

^b Inclui alveolite, doença pulmonar intersticial, infiltração pulmonar, pneumonite, hemorragia alveolar pulmonar e toxicidade pulmonar.

^c Estomatite (incluindo estomatite aftosa) e ulceração da boca e língua.

^d 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%), dispepsia (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 4-6.

Tabela 4-6 RECORD-1 - Principais anormalidades laboratoriais relatadas com maior frequência no grupo de Afinitor™ que no grupo de placebo

Parâmetro laboratorial	Afinitor™ 10 mg/dia n = 274			Placebo n = 137		
	Todos os graus	Grau 3	Grau 4	Todos os graus	Grau 3	Grau 4
	%	%	%	%	%	%
Hematologia^a						
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
Bioquímica clínica						
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

^a Inclui relatos de anemia, leucopenia, linfopenia, neutropenia, pancitopenia, trombocitopenia.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

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 Anovis Industrial Farmacêutica Ltda., Taboão da Serra, SP (vide cartucho)

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

TM = Marca depositada em nome de Novartis AG, Basileia, Suíça.



CDS 07.07.21

NA

VPS20

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 22/10/2021.