

## **ANEXO I**

### **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Afinitor 2,5 mg comprimidos  
Afinitor 5 mg comprimidos  
Afinitor 10 mg comprimidos

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Afinitor 2,5 mg comprimidos

Cada comprimido contém 2,5 mg de everolimus.

### Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido contém 74 mg de lactose.

### Afinitor 5 mg comprimidos

Cada comprimido contém 5 mg de everolimus.

### Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido contém 149 mg de lactose.

### Afinitor 10 mg comprimidos

Cada comprimido contém 10 mg de everolimus.

### Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido contém 297 mg de lactose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

### Afinitor 2,5 mg comprimidos

Comprimidos alongados com aproximadamente 10,1 mm de comprimento e 4,1 mm de largura, brancos a ligeiramente amarelos, com bordos biselados e sem incisão, gravados com “LCL” numa das faces e “NVR” na outra.

### Afinitor 5 mg comprimidos

Comprimidos alongados com aproximadamente 12,1 mm de comprimento e 4,9 mm de largura, brancos a ligeiramente amarelos, com bordos biselados e sem incisão, gravados com “5” numa das faces e “NVR” na outra.

### Afinitor 10 mg comprimidos

Comprimidos alongados com aproximadamente 15,1 mm de comprimento e 6,0 mm de largura, brancos a ligeiramente amarelos, com bordos biselados e sem incisão, gravados com “UHE” numa das faces e “NVR” na outra.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

#### Cancro da mama avançado positivo para recetores hormonais

Afinitor está indicado no tratamento de mulheres pós-menopáusicas com cancro da mama avançado positivo para recetores hormonais, HER2/neu negativo, em associação com exemestano sem doença visceral sintomática na sequência de recorrência ou progressão após um inibidor da aromatase não esteroide.

#### Tumores neuroendócrinos de origem pancreática

Afinitor está indicado para o tratamento de tumores neuroendócrinos de origem pancreática bem- ou moderadamente- diferenciados que não são passíveis de cirurgia ou metastizados, em adultos com doença progressiva.

#### Tumores neuroendócrinos de origem gastrointestinal ou pulmonar

Afinitor está indicado para o tratamento de tumores neuroendócrinos de origem gastrointestinal ou pulmonar não funcionantes, bem diferenciados (Grau 1 ou Grau 2) que não são passíveis de cirurgia ou metastizados, em adultos com doença progressiva (ver secções 4.4 e 5.1).

#### Carcinoma das células renais

Afinitor está indicado para o tratamento de doentes com carcinoma de células renais avançado, cuja doença tenha progredido durante ou após tratamento com terapêutica direccionada para o Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF).

### **4.2 Posologia e modo de administração**

O tratamento com Afinitor deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência na utilização de terapêuticas antineoplásicas.

#### Posologia

Para os diferentes regimes posológicos Afinitor encontra-se disponível em comprimidos de 2,5 mg, 5 mg e 10 mg.

A dose recomendada é de 10 mg de everolimus uma vez por dia. O tratamento deve continuar enquanto se observar benefício clínico ou até ocorrer toxicidade inaceitável.

Caso seja omitida uma dose, o doente não deve tomar uma dose adicional, mas tomar a dose seguinte conforme prescrito.

#### Ajuste de dose devido a reações adversas

A gestão das reações adversas suspeitas graves e/ou intoleráveis poderá requerer redução e/ou interrupção temporária da terapêutica com Afinitor. Para as reações adversas de Grau 1, não é geralmente necessário ajuste de dose. Se for necessário reduzir a dose, a dose diária recomendada é de 5 mg e não deve ser inferior a 5 mg por dia.

A Tabela 1 resume as recomendações para redução de dose na gestão de reações adversas específicas (ver também a secção 4.4).

**Tabela 1    Recomendações de ajuste de dose de Afinitor**

<b>Reação adversa</b>	<b>Gravidade<sup>1</sup></b>	<b>Ajuste de dose de Afinitor</b>
Pneumonite não infecciosa	Grau 2	Considerar interrupção do tratamento até melhoria dos sintomas até Grau ≤1. Reiniciar o tratamento com 5 mg por dia. Interromper o tratamento se não houver recuperação dentro de 4 semanas.
	Grau 3	Interromper o tratamento até resolução dos sintomas até Grau ≤1. Considerar reiniciar o tratamento com 5 mg por dia. Se houver recorrência de toxicidade Grau 3, considerar interrupção.
	Grau 4	Interromper o tratamento.
Estomatite	Grau 2	Interrupção temporária de dose até recuperação para Grau ≤1. Reiniciar o tratamento com a mesma dose. Se a estomatite recidivar como Grau 2, interromper até recuperação para Grau ≤1. Reiniciar o tratamento com 5 mg por dia.
	Grau 3	Interrupção temporária de dose até recuperação para Grau ≤1. Reiniciar o tratamento com 5 mg por dia.
	Grau 4	Descontinuar o tratamento.
Outras toxicidades não hematológicas (excluindo alterações metabólicas)	Grau 2	Se a toxicidade é tolerável, não é necessário ajuste de dose Se a toxicidade se tornar intolerável, interromper temporariamente a dose até recuperação para Grau ≤1. Reiniciar o tratamento com a mesma dose. Se a toxicidade recidivar com Grau 2, interromper o tratamento até recuperação para Grau ≤1. Reiniciar o tratamento com 5 mg por dia.
	Grau 3	Interrupção temporária de dose até recuperação para Grau ≤1. Considerar reiniciar o tratamento com 5 mg por dia. Se houver recorrência de toxicidade Grau 3, considerar a descontinuação.
	Grau 4	Descontinuar o tratamento.
Alterações metabólicas (p.ex. hiperglicemia, dislipidemia)	Grau 2	Não é necessário ajuste de dose.
	Grau 3	Interrupção temporária da dose. Reiniciar o tratamento com 5 mg por dia.
	Grau 4	Descontinuar o tratamento.
Trombocitopenia	Grau 2 ( $<75, \geq 50 \times 10^9/l$ )	Interrupção temporária da dose até recuperação para Grau ≤1 ( $\geq 75 \times 10^9/l$ ). Reiniciar o tratamento na mesma dose.
	Grau 3 & 4 ( $<50 \times 10^9/l$ )	Interrupção temporária da dose até recuperação para Grau ≤1 ( $\geq 75 \times 10^9/l$ ). Reiniciar o tratamento com 5 mg por dia.

Neutropenia	Grau 2 ( $\geq 1 \times 10^9/l$ )	Não é necessário ajuste de dose.
	Grau 3 ( $< 1, \geq 0,5 \times 10^9/l$ )	Interrupção temporária da dose até recuperação para Grau $\leq 2$ ( $\geq 1 \times 10^9/l$ ). Reiniciar o tratamento na mesma dose.
	Grau 4 ( $< 0,5 \times 10^9/l$ )	Interrupção temporária da dose até recuperação para Grau $\leq 2$ ( $\geq 1 \times 10^9/l$ ). Reiniciar o tratamento com 5 mg por dia.
Neutropenia febril	Grau 3	Interrupção temporária até recuperação para Grau $\leq 2$ ( $\geq 1,25 \times 10^9/l$ ) e sem febre. Reiniciar o tratamento com 5 mg por dia.
	Grau 4	Descontinuar o tratamento.
<sup>1</sup> Graus baseados na <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (CTCAE) v3.0 do National Cancer Institute (NCI)		

#### Populações especiais

##### *Doentes idosos ( $\geq 65$ anos)*

Não são necessários ajustes de dose (ver secção 5.2).

##### *Compromisso renal*

Não são necessários ajustes de dose (ver secção 5.2).

##### *Compromisso hepático*

- Compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh A) – a dose recomendada é 7,5 mg por dia.
- Compromisso hepático moderado (Child-Pugh B) – a dose recomendada é 5 mg por dia.
- Compromisso hepático grave (Child-Pugh C) – Afinitor é apenas recomendado se o benefício desejado ultrapassar o risco. Neste caso, não deve ser ultrapassada uma dose diária de 2,5 mg. Deve ser efetuado ajuste posológico se o estado de um doente com compromisso hepático (Child-Pugh) se alterar durante o tratamento (ver também secções 4.4 e 5.2).

##### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de Afinitor em crianças com 0 a 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

#### Modo de administração

Afinitor deve ser administrado oralmente uma vez por dia, todos os dias à mesma hora, com ou sem alimentos (ver secção 5.2). Os comprimidos de Afinitor devem ser deglutidos inteiros com um copo de água. Os comprimidos não devem ser mastigados nem esmagados.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa, a outros derivados da rapamicina ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Pneumonite não-infecciosa

A pneumonite não-infecciosa é um efeito de classe dos derivados da rapamicina, incluindo everolimus. Também tem sido frequentemente notificada pneumonia não-infecciosa (incluindo doença pulmonar intersticial) em doentes a tomar Afinitor (ver secção 4.8). Alguns casos foram graves e em raras ocasiões, observou-se um resultado fatal. Deve ser considerado um diagnóstico de pneumonite não-infecciosa em doentes que apresentem sinais e sintomas respiratórios inespecíficos tais como hipóxia, derrame pleural, tosse e dispneia, e em quem as infeções, as neoplasias e outras causas não medicamentosas tenham sido excluídas através dos exames adequados. Devem ser descartadas

infecções oportunistas, como pneumonia secundária a *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*) no diagnóstico diferencial de pneumonite não-infecciosa (ver "Infecções" abaixo). Os doentes devem ser aconselhados a notificar imediatamente qualquer sintoma respiratório novo ou que se agrave.

Os doentes que desenvolvam alterações radiológicas sugestivas de pneumonite não-infecciosa e que tenham poucos ou nenhum sintoma podem continuar a terapêutica com Afinitor sem ajuste de dose. Se os sintomas forem moderados (Grau 2) ou graves (Grau 3), a utilização de corticosteroides poderá ser indicada até os sintomas desaparecerem.

Nos doentes em que seja necessário o uso de corticosteróides para o tratamento de pneumonite não-infecciosa, pode considerar-se a profilaxia da pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*).

### Infecções

Everolimus tem propriedades imunossupressoras e poderá predispor os doentes a infecções bacterianas, fúngicas, virais ou por protozoários, incluindo infecções com patógenos oportunistas (ver secção 4.8). Foram descritas infecções localizadas e sistêmicas em doentes a tomar Afinitor, incluindo pneumonia, outras infecções bacterianas, infecções fúngicas invasivas, como a aspergilose, candidíase ou pneumonia por *pneumocystis jirovecii* (*carinii*) e infecções virais incluindo a reativação do vírus da hepatite B. Algumas destas infecções foram graves (p.ex. originando *sepsis*, insuficiência respiratória ou hepática) e ocasionalmente fatais.

Os médicos e os doentes devem ser alertados para o aumento do risco de infecções com Afinitor. As infecções pré-existentes devem ser tratadas adequadamente e devem estar totalmente resolvidas antes do início do tratamento com Afinitor. Durante o tratamento com Afinitor, vigie os sintomas e sinais de infecção; se for feito um diagnóstico de infecção, institua imediatamente tratamento apropriado e considere a interrupção ou descontinuação do Afinitor.

Se for feito um diagnóstico de infecção fúngica sistémica invasiva o tratamento com Afinitor deve ser imediata e permanentemente descontinuado e o doente deve ser tratado com terapêutica antifúngica apropriada.

Foram notificados casos de pneumonia por *pneumocystis jirovecii* (*carinii*), alguns com desfecho fatal, em doentes que receberam everolimus. A pneumonia por *pneumocystis jirovecii* (*carinii*) pode estar associada ao uso de corticosteróides ou outros agentes imunossupressores. Deve considerar-se profilaxia de pneumonia por *pneumocystis jirovecii* (*carinii*) quando for necessário o uso concomitante de corticosteroides ou outros agentes imunossupressores.

### Reações de hipersensibilidade

Observaram-se reações de hipersensibilidade com everolimus que se manifestaram através de sintomas incluindo, mas não restritos a, anafilaxia, dispneia, rubor, dor no peito ou angioedema (p.ex. edema das vias respiratórias ou da língua, com ou sem compromisso respiratório) (ver secção 4.3).

### Utilização concomitante com inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA)

Os doentes a tomar inibidores da ECA (p. ex. ramipril) concomitantemente podem ter risco aumentado de angioedema (p. ex. inchaço das vias respiratórias ou língua, com ou sem insuficiência respiratória) (ver secção 4.5).

### Estomatite

A estomatite, incluindo ulcerações orais e mucosite oral, é a reação adversa mais frequentemente notificada em doentes tratados com Afinitor (ver secção 4.8). A estomatite ocorre maioritariamente nas primeiras 8 semanas de tratamento. Um estudo de grupo único em doentes pós-menopáusicas com cancro da mama tratadas com Afinitor com exemestano sugeriu que uma solução oral de corticosteroides sem álcool, administrada como colutório durante as 8 semanas iniciais de tratamento,

pode diminuir a incidência e gravidade da estomatite (ver secção 5.1). O tratamento da estomatite pode, assim, incluir a utilização profilática e/ou terapêutica de tratamentos tópicos, como uma solução oral de corticosteroides sem álcool como colutório. Contudo, deve evitar-se o uso de produtos que contenham álcool, peróxido de hidrogénio, iodo e derivados do tomilho uma vez que são suscetíveis de exacerbar a situação. Recomenda-se a monitorização e tratamento da infeção por fungos, especialmente em doentes tratados com medicamentos à base de esteroides. Não devem ser utilizados agentes antifúngicos, exceto se tiver sido diagnosticada uma infeção fúngica (ver secção 4.5).

### Insuficiência renal

Foram observados em doentes tratados com Afinitor, casos de insuficiência renal (incluindo insuficiência renal aguda), alguns com resultados fatais (ver secção 4.8). A função renal deve ser monitorizada, em particular quando os doentes têm fatores de riscos adicionais que podem prejudicar ainda mais a função renal.

### Análises laboratoriais e monitorização

#### *Função renal*

Foram notificados aumentos dos níveis de creatinina sérica, habitualmente moderados e proteinúria (ver secção 4.8). Antes do início da terapêutica com Afinitor e depois, periodicamente, recomenda-se a monitorização da função renal, nomeadamente através da ureia sérica (BUN), proteína urinária ou da creatinina sérica.

#### *Glicemia*

Foi notificada hiperglicemia (ver secção 4.8). Antes do início da terapêutica com Afinitor e depois, periodicamente, recomenda-se a monitorização da glicemia em jejum. Recomenda-se monitorização mais frequente quando Afinitor é co-administrado com outros medicamentos que possam induzir hiperglicemia. Quando possível, deve obter-se um controlo ótimo da glicemia antes de se iniciar a terapêutica com Afinitor.

#### *Lípidos*

Foi notificada dislipidemia (incluindo hipercolestolemia e hipertrigliceridemia). Antes do início da terapêutica com Afinitor e depois, periodicamente, recomenda-se a monitorização do colesterol sanguíneo e dos triglicéridos, bem como gestão com terapêutica apropriada.

#### *Parâmetros hematológicos*

Foram notificadas diminuições da hemoglobina, dos linfócitos, dos neutrófilos e das plaquetas (ver secção 4.8). Antes do início da terapêutica com Afinitor e depois, periodicamente, recomenda-se a realização de um hemograma completo.

### Tumores carcinoides funcionantes

Num estudo aleatorizado, em dupla ocultação, multicêntrico em doentes com tumores carcinoides funcionantes, Afinitor mais octreótido *depot* foi comparado a placebo mais octreótido *depot*. Este estudo não atingiu o parâmetro de avaliação primário (sobrevivência livre de progressão) e a análise interina da sobrevivência global (OS) favoreceu numericamente o grupo do placebo mais octreótido *depot*. Como tal, a segurança e eficácia do Afinitor em doentes com tumores carcinoides funcionantes não foi estabelecida.

### Fatores de prognóstico em doentes com tumores neuroendócrinos de origem gastrointestinal ou pulmonar

Em doentes com tumores neuroendócrinos pulmonares ou gastrointestinais não funcionantes e bons fatores de prognóstico iniciais, p.ex. tumor primário com origem no íleo e valores normais de cromogranina A ou sem envolvimento do osso, deve ser efetuada uma avaliação individual do benefício-risco antes de iniciar a terapêutica com Afinitor. Foi notificada evidência limitada do

benefício de sobrevivência livre de progressão no subgrupo de doentes com tumor neuroendócrino de origem primária do íleo (ver secção 5.1).

### Interações

Deve ser evitada a administração concomitante com inibidores e indutores da CYP3A4 e/ou da bomba de efluxo de múltiplos fármacos, a glicoproteína-P (gp-P). Caso não seja possível evitar a coadministração com um inibidor ou indutor moderado da CYP3A4 e/ou da gp-P, o estado clínico do doente deve ser cuidadosamente monitorizado. Podem ser considerados ajustes de dose de Afinitor com base na AUC esperada (ver secção 4.5).

O tratamento concomitante com inibidores potentes da CYP3A4/gp-P provoca um aumento muito marcado das concentrações plasmáticas de everolimus (ver secção 4.5). Atualmente não existem dados suficientes que permitam fazer recomendações de dose nesta situação. Assim, não é recomendado o tratamento concomitante de Afinitor com inibidores potentes.

Deve ter-se precaução quando Afinitor é tomado concomitantemente com substratos da CYP3A4 administrados oralmente que possuem janela terapêutica estreita devido ao potencial de interações medicamentosas. Se o Afinitor for tomado com substratos da CYP3A4 administrados oralmente que possuem janela terapêutica estreita (ex. pimozida, terfenadina, astemizol, cisapride, quinidina ou derivados alcaloides da ergotamida), o doente deve ser monitorizado no que diz respeito a efeitos indesejáveis descritos no documento informativo do substrato da CYP3A4 administrado oralmente (secção 4.5).

### Compromisso hepático

A exposição a everolimus foi aumentada em doentes com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh A), moderado (Child-Pugh B) e grave (Child-Pugh C) (ver secção 5.2).

A utilização de Afinitor é apenas recomendada em doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh C) se o benefício potencial ultrapassar o risco (ver secções 4.2 e 5.2).

Não existem atualmente dados de eficácia ou segurança clínica disponíveis para suportar recomendações de ajuste de dose na gestão de reações adversas em doentes com afção hepática.

### Vacinação

Durante o tratamento com Afinitor, deve evitar-se a utilização de vacinas vivas (ver secção 4.5).

### Lactose

Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

### Complicações na cicatrização de feridas

O compromisso da cicatrização de feridas é um efeito de classe dos derivados da rapamicina, incluindo everolimus. Desta forma, deve ser-se prudente na utilização de Afinitor no período peri-operatório.

### Complicações de tratamento com radioterapia

Foram notificadas reações graves (tais como, esofagite por radioterapia, pneumonite por radioterapia e lesão cutânea devido a radioterapia), incluindo casos fatais, quando o everolimus foi tomado durante, ou pouco tempo após tratamento com radioterapia. Assim, deve ter-se precaução quanto à potenciação da toxicidade da radioterapia em doentes a tomar everolimus com uma relação temporal próxima com tratamento com radioterapia.



Adicionalmente, foi notificada reação inflamatória local em zona irradiada em doentes a tomar everolimus que tinham feito tratamento com radiação no passado. Caso ocorra reação inflamatória local em zona irradiada, deve ser considerada a interrupção ou paragem do tratamento com everolimus.

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O everolimus é um substrato da CYP3A4, e também é um substrato e inibidor moderado da gp-P. Por esta razão, a absorção e eliminação subsequente do everolimus pode ser influenciada por produtos que afetem a CYP3A4 e/ou a gp-P. *In vitro*, o everolimus é um inibidor competitivo da CYP3A4 e um inibidor misto da CYP2D6.

Na Tabela 2 abaixo são listadas interações conhecidas e teóricas com inibidores e indutores de CYP3A4 e gp-P.

##### Inibidores da CYP3A4 e da gp-P que aumentam as concentrações de everolimus

Os inibidores da CYP3A4 ou da gp-P podem aumentar as concentrações sanguíneas de everolimus por diminuição do metabolismo ou do efluxo de everolimus das células intestinais.

##### Indutores da CYP3A4 e da gp-P que diminuem as concentrações de everolimus

Os indutores da CYP3A4 ou da gp-P podem diminuir as concentrações sanguíneas de everolimus por aumento do metabolismo ou do efluxo de everolimus das células intestinais.

**Tabela 2 Efeitos de outras substâncias ativas no everolimus**

Substância ativa por interação	Interação – Alteração na AUC/C <sub>max</sub> de Everolímus Taxa média geométrica (intervalo observado)	Recomendações respeitantes à coadministração
<b>Inibidores <i>potentes</i> da CYP3A4/gp-P</b>		
<b>Cetoconazol</b>	AUC ↑15,3 vezes (intervalo 11,2-22,5) C <sub>max</sub> ↑4,1 vezes (intervalo 2,6-7,0)	Não é recomendado o tratamento concomitante de Afinitor com inibidores potentes.
<b>Itraconazol, posaconazol, voriconazol</b>	Não estudada. É esperado um grande aumento na concentração de everolímus.	
<b>Telitromicina, claritromicina</b>		
<b>Nefazodona</b>		
<b>Ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir</b>		
<b>Inibidores <i>moderados</i> da CYP3A4/gp-P</b>		
<b>Eritromicina</b>	AUC ↑4,4 vezes (intervalo 2,0-12,6) C <sub>max</sub> ↑2,0 vezes (intervalo 0,9-3,5)	Seja prudente quando a co-administração de inibidores moderados da CYP3A4 ou da gp-P não puder ser evitada. Se for necessário co-administrar um inibidor moderado da CYP3A4 ou
<b>Imatinib</b>	AUC ↑ 3,7 vezes C <sub>max</sub> ↑ 2,2 vezes	

<b>Verapamilo</b>	AUC ↑3,5 vezes (intervalo 2,2-6,3) C <sub>max</sub> ↑2,3 vezes (intervalo 1,3-3,8)	da gp-P, pode ser considerada uma redução de dose para 5 mg por dia ou 2,5 mg por dia. No entanto, não existem dados clínicos com este ajuste de dose. Devido à variabilidade entre sujeitos os ajustes de dose recomendados podem não ser ótimos para todos os indivíduos, pelo que é recomendada a monitorização atenta dos efeitos secundários (ver secções 4.2 e 4.4). Se o inibidor moderado for interrompido, considerar um período de lavagem de pelo menos 2 a 3 dias (tempo de eliminação médio para os inibidores moderados usados mais frequentemente) antes de retomar a dose de Afinitor na dose utilizada antes do início da co-administração.
<b>Ciclosporina oral</b>	AUC ↑2,7 vezes (intervalo 1,5-4,7) C <sub>max</sub> ↑1,8 vezes (intervalo 1,3-2,6)	
<b>Canabidiol (inibidor da gp-P)</b>	AUC ↑2,5 vezes C <sub>max</sub> ↑2,5 vezes	
<b>Fluconazol</b>	Não estudada. É esperado um aumento na exposição.	
<b>Diltiazem</b>		
<b>Dronedarona</b>	Não estudada. É esperado um aumento na exposição.	
<b>Amprenavir, fosamprenavir</b>	Não estudada. É esperado um aumento na exposição.	
<b>Sumo de toranja ou outros alimentos que afetem a CYP3A4/gp-P</b>	Não estudada. É esperado um aumento na exposição vezes (o efeito é muito variável).	A combinação deve ser evitada.
<b>Indutores <i>potentes e moderados</i> da CYP3A4</b>		
<b>Rifampicina</b>	AUC ↓63% (intervalo 0-80%) C <sub>max</sub> ↓58% (intervalo 10-70%)	Evite o uso concomitante de indutores potentes da CYP3A4. Se for necessário co-administrar um indutor potente da CYP3A4, deve considerar-se um aumento da dose de Afinitor de 10 mg por dia até 20 mg por dia utilizando incrementos de 5 mg ou menos efetuados no 4.º e no 8.º dia após o início do indutor. Esta dose de Afinitor é calculada para ajustar a AUC ao intervalo observado sem indutores. No entanto, não existem dados clínicos com este ajuste de dose. Caso o indutor seja descontinuado, considerar um período de lavagem de pelo menos 3 a 5 dias (tempo razoável para eliminação significativa da indução da enzima) antes de restabelecer a dose de Afinitor conforme prescrita antes do início da coadministração.
<b>Dexametasona</b>	Não estudada. É esperada uma diminuição na exposição.	
<b>Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína</b>	Não estudada. É esperada uma diminuição na exposição.	
<b>Efavirenz, nevirapina</b>	Não estudada. É esperada uma diminuição na exposição.	
<b>Hipericão (erva de S. João) (<i>Hypericum Perforatum</i>)</b>	Não estudada. É esperada grande diminuição na exposição.	As preparações contendo hipericão não devem ser utilizadas durante o tratamento com everolímus.

### Agentes cujas concentrações plasmáticas podem ser alteradas pelo everolimus

Com base em resultados *in vitro*, as concentrações sistémicas obtidas após doses diárias orais de 10 mg provavelmente não irão inibir a gp-P, a CYP3A4, e a CYP2D6. No entanto, a inibição da CYP3A4 e da gp-P no intestino não pode ser excluída. Um estudo de interação em doentes saudáveis demonstrou que a coadministração de uma dose oral de midazolam, um pró-fármaco sensível ao CYP3A, com everolimus foi responsável pelo aumento de 25% da  $C_{\max}$  do midazolam e de um aumento de 30% na  $AUC_{(0-\infty)}$ . O efeito é provável que se deva à inibição da CYP3A4 intestinal pelo everolimus. Consequentemente o everolimus pode afetar a biodisponibilidade de substratos da CYP3A4 coadministrados oralmente. No entanto, não é esperado um efeito clínico relevante na exposição de substratos CYP3A4 administrados sistemicamente (ver secção 4.4).

A administração concomitante de everolimus e de octreótido *depot* aumentou a  $C_{\min}$  de octreótido com uma razão média geométrica (everolimus/placebo) de 1,47. Não pode ser estabelecido um efeito clinicamente significativo nas respostas de eficácia ao everolimus em doentes com tumores neuroendócrinos avançados.

A coadministração de everolimus e exemestano aumentou a  $C_{\min}$  e  $C_{2h}$  de exemestano em 45% e 64%, respetivamente. No entanto, os níveis correspondentes de estradiol no estado estacionário (4 semanas) não foram diferentes entre os dois braços de tratamento. Não foi observado um aumento de reações adversas relacionadas com o exemestano nos doentes com cancro da mama avançado positivo aos recetores hormonais que receberam a associação. Não é provável que o aumento dos níveis de exemestano tenha impacto na eficácia ou na segurança.

### Utilização concomitante com inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA)

Os doentes a tomar inibidores da ECA (p. ex. ramipril) concomitantemente podem ter risco aumentado de angioedema (ver secção 4.4).

### Vacinação

A resposta imunitária à vacinação pode ser afetada e, por esta razão, a vacina pode ser menos eficaz durante o tratamento com Afinitor. A utilização de vacinas vivas deve ser evitada durante o tratamento com Afinitor (ver secção 4.4). Alguns exemplos de vacinas vivas são: vacina intranasal contra a gripe, vacina contra o sarampo, vacina contra a parotidite infecciosa, vacina contra a rubéola, vacina oral contra a poliomielite, vacina BCG (Bacilo Calmette-Guérin), vacina contra a febre amarela, vacina contra a varicela e vacina tifoide TY21a.

### Tratamento com radioterapia

Foi notificada potenciação da toxicidade da radioterapia em doentes a tomar everolimus (ver secções 4.4 e 4.8).

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção masculina e feminina

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar um método contraceutivo altamente eficaz (por exemplo um método hormonal de contraceção oral, injetado ou implantado que não contenha estrogénios, anticoncecionais de progesterona, histerectomia, laqueação de trompas, abstinência completa, métodos de barreira, dispositivo intrauterino (DIU), e/ou esterilização feminina/masculina) durante o tratamento com everolimus, e por até 8 semanas após o fim do tratamento. Doentes do sexo masculino não devem ser proibidos de tentar ter filhos.

## Gravidez

Não existem dados adequados sobre a utilização de everolimus em mulheres grávidas. Estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva, incluindo a embriotoxicidade e fetotoxicidade (ver secção 5.3). O risco potencial para seres humanos é desconhecido.

O everolimus não é recomendado durante a gravidez e as mulheres com potencial para engravidar deverão utilizar um método contraceptivo eficaz.

## Amamentação

Desconhece-se se o everolimus é excretado no leite materno humano. No entanto, em ratos, o everolimus ou os seus metabolitos passaram para o leite (ver secção 5.3). Por esta razão, as mulheres a tomar everolimus não devem amamentar durante o tratamento e durante 2 semanas após a última dose.

## Fertilidade

O potencial do everolimus para causar infertilidade em doentes do sexo masculino ou feminino é desconhecido, contudo foi observada em doentes do sexo feminino amenorreia (amenorreia secundária e outras irregularidades menstruais) e desequilíbrio associado à hormona luteinizante (LH)/hormona folículo estimulante (FSH). Com base nos resultados de estudos não clínicos, a fertilidade masculina e feminina pode ser comprometida pelo tratamento com everolimus (ver secção 5.3).

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Afinitor pode ter efeitos reduzidos ou moderados sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Os doentes devem ser aconselhados a serem prudentes ao conduzir ou utilizar máquinas caso sintam fadiga durante o tratamento com Afinitor.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança é baseado em dados agregados de 2.879 doentes tratados com Afinitor em onze estudos clínicos, sendo cinco estudos de fase III, aleatorizados, em dupla ocultação, controlados com placebo e seis estudos abertos de fase I e estudos de fase II, relacionados com as indicações aprovadas.

As reações adversas mais frequentes (incidência  $\geq 1/10$ ) dos dados de segurança agregados foram (por ordem decrescente): estomatite, erupção cutânea, fadiga, diarreia, infeções, náuseas, diminuição do apetite, anemia, disgeusia, pneumonite, edema periférico, hiperglicemia, astenia, prurido, diminuição de peso, hipercolesterolemia, epistaxe, tosse e cefaleia.

As reações adversas mais frequentes de Grau 3-4 (incidência  $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ) foram estomatite, anemia, hiperglicemia, infeções, fadiga, diarreia, pneumonite, astenia, trombocitopenia, neutropenia, dispneia, proteinúria, linfopenia, hemorragia, hipofosfatemia, erupção cutânea, hipertensão, pneumonia, aumento da alanina aminotransferase (ALT), aumento da aspartato aminotransferase (AST) e diabetes *mellitus*. Os graus estão de acordo com a versão 3.0 e 4.03 dos *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE).

#### Lista tabulada das reações adversas

A Tabela 3 apresenta a frequência das categorias de reações adversas notificadas na análise agregada considerada para os dados de segurança. As reações adversas são listadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos do MedDRA e com a categoria de frequências. As categorias de frequência são definidas utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $<1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $<1/1.000$ ); muito raros ( $<1/10.000$ );

desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

**Tabela 3 Reações adversas notificadas nos estudos clínicos**

<b>Infeções e infestações</b>	
Muito frequentes	Infeções <sup>a, *</sup>
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>	
Muito frequentes	Anemia
Frequentes	Trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, linfopenia
Pouco frequentes	Pancitopenia
Raros	Aplasia pura das células vermelhas
<b>Doenças do sistema imunitário</b>	
Pouco frequentes	Hipersensibilidade
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>	
Muito frequentes	Diminuição do apetite, hiperglicemia, hipercolesterolemia
Frequentes	Hipertrigliceridemia, hipofosfatemia, diabetes <i>mellitus</i> , hiperlipidemia, hipocaliemia, desidratação, hipocalcemia
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>	
Frequentes	Insónia
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	
Muito frequentes	Disgeusia, cefaleias
Pouco frequentes	Ageusia
<b>Afeções oculares</b>	
Frequentes	Edema das pálpebras
Pouco frequentes	Conjuntivite
<b>Cardiopatias</b>	
Pouco frequentes	Insuficiência cardíaca congestiva
<b>Vasculopatias</b>	
Frequentes	Hemorragia <sup>b</sup> , hipertensão, linfodema <sup>g</sup>
Pouco frequentes	Rubor, trombose venosa profunda
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>	
Muito frequentes	Pneumonite <sup>c</sup> , epistaxis, tosse
Frequentes	Dispneia
Pouco frequentes	Hemoptise, embolia pulmonar
Raros	Síndrome da dificuldade respiratória aguda
<b>Doenças gastrointestinais</b>	
Muito frequentes	Estomatite <sup>d</sup> , diarreia, náuseas
Frequentes	Vómitos, xerostomia, dor abdominal, inflamação das mucosas, dor oral, dispepsia, disfagia
<b>Afeções hepatobiliares</b>	
Frequentes	Aumento da aspartato aminotransferase, aumento da alanina aminotransferase
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	
Muito frequentes	Exantema, prurido
Frequentes	Pele seca, doenças das unhas, alopecia ligeira, acne, eritema, onicoclase, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, descamação da pele, lesão da pele
Raros	Angioedema*
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>	
Frequentes	Artralgia
<b>Doenças renais e urinárias</b>	
Frequentes	Proteinúria*, aumento da creatinina sérica, insuficiência renal*
Pouco frequentes	Aumento de urina durante o dia, insuficiência renal aguda*

<b>Doenças dos órgãos genitais e da mama</b>	
Frequentes	Menstruação irregular <sup>c</sup>
Pouco frequentes	Amenorreia <sup>c*</sup>
<b>Perturbações gerais e alterações no local da administração</b>	
Muito frequentes	Fadiga, astenia, edema periférico
Frequentes	Pirexia
Pouco frequentes	Dor no peito não cardíaca, compromisso da cicatrização de feridas
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>	
Muito frequentes	Diminuição do peso
<b>Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações</b>	
Desconhecido <sup>f</sup>	Reação inflamatória local em zona irradiada, potenciação da toxicidade da radioterapia
<p>* Ver também a subsecção “Descrição das reações adversas selecionadas”</p> <p><sup>a</sup> Inclui todas as reações dentro da classe de sistema de órgãos ‘infecções e infestações’ incluindo (frequentes) pneumonia, infecção do trato urinário (pouco frequentes) bronquite, <i>herpes zoster</i>, <i>sepsis</i>, abscesso e casos isolados de infecções oportunistas [p.ex. aspergilose, candidíase, pneumonia por <i>pneumocystis jirovecii</i> (<i>carinii</i>) e hepatite B (ver também a secção 4.4)] e (raros) miocardite viral</p> <p><sup>b</sup> Inclui diferentes acontecimentos de hemorragia de diversas localizações não mencionados individualmente</p> <p><sup>c</sup> Inclui (muito frequentes) pneumonite, (frequentes) doença intersticial pulmonar, infiltração pulmonar e (raros) hemorragia pulmonar alveolar, toxicidade pulmonar, e alveolite</p> <p><sup>d</sup> Inclui (muito frequentes) estomatite, (frequentes) e estomatite aftosa, ulceração da boca e da língua e (pouco frequentes) glossodinia, glossite</p> <p><sup>e</sup> Frequência baseada no número de mulheres de 10 a 55 anos de idade nos dados agregados</p> <p><sup>f</sup> Reação adversa identificada no contexto pós-comercialização</p> <p><sup>g</sup> A reação adversa foi determinada com base em notificações após comercialização. A frequência foi determinada com base nos resultados agregados de estudos de segurança oncológicos.</p>	

#### Descrição das reações adversas selecionadas

Em estudos clínicos e notificações espontâneas pós-comercialização, o everolimus esteve associado a casos graves de reativação de hepatite B, incluindo casos fatais. A reativação da infecção é um acontecimento esperado durante os períodos de imunossupressão.

O everolimus foi associado a casos de insuficiência renal (incluindo resultados fatais) e proteinúria nos ensaios clínicos e nas notificações espontâneas pós-comercialização. É recomendada a monitorização da função renal (ver secção 4.4).

As notificações espontâneas provenientes de estudos clínicos e após comercialização, revelaram a associação do everolimus a casos de amenorreia (amenorreia secundária e outras irregularidades menstruais).

Em estudos clínicos e notificações espontâneas após comercialização, everolimus esteve associado a casos de pneumonia por *pneumocystis jirovecii* (*carinii*), alguns com desfecho fatal (ver secção 4.4).

Em estudos clínicos e notificações espontâneas após comercialização, foi notificado angioedema com e sem utilização concomitante de inibidores da ECA (ver secção 4.4).

#### Doentes idosos

Nos dados de segurança, 37% dos doentes tratados com Afinitor tinham  $\geq 65$  anos de idade. O número de doentes com uma reação adversa que conduziu à descontinuação do medicamento foi superior em doentes com  $\geq 65$  anos de idade (20% vs. 13%). As reações adversas mais frequentes que levaram à descontinuação do tratamento foram pneumonite (incluindo doença pulmonar intersticial), estomatite, fadiga e dispneia.

## Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

### **4.9 Sobredosagem**

A notificação de casos de sobredosagem em seres humanos é muito reduzida. Foram administradas doses únicas até 70 mg com uma tolerabilidade aguda aceitável. As medidas gerais de suporte devem ser iniciadas em todos os casos de sobredosagem.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, inibidores de proteínas cinases, código ATC: L01EG02

#### Mecanismo de ação

O everolímus é um inibidor do mTOR (alvo da rapamicina nos mamíferos). O mTOR é uma cinase serina-treonina essencial cuja atividade se sabe estar desregulada em determinados cânceros humanos. O everolímus liga-se à proteína intracelular FKBP-12, formando um complexo que inibe a atividade do complexo-1 do mTOR (mTORC1). A inibição da via de sinalização do mTORC1 interfere com a translação e síntese de proteínas através da redução da atividade da proteína cinase ribossômica S6 (S6K1) e da proteína de ligação do fator eucariótico de alongação 4E (4EBP-1) que regulam as proteínas envolvidas no ciclo celular, na angiogénese e na glicólise. Pensa-se que S6K1 fosforila o domínio 1 para ativação funcional do recetor de estrogénio, que é responsável pela ativação do recetor independente do ligando. O everolímus reduz os níveis do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), que potencia os processos angiogénicos tumorais. O everolímus é um inibidor potente do crescimento e da proliferação das células tumorais, das células endoteliais, dos fibroblastos e das células de músculo liso associadas a vasos sanguíneos e demonstrou-se que reduz a glicólise em tumores sólidos *in vitro* e *in vivo*.

#### Eficácia e segurança clínicas

##### *Câncer da mama avançado positivo para recetores hormonais*

O BOLERO-2 (estudo CRAD001Y2301), um estudo aleatorizado, duplamente cego, multicêntrico de fase III com Afinitor + exemestano versus placebo + exemestano, foi realizado em mulheres pós-menopáusicas com câncer da mama avançado positivo para recetores de estrogénio, HER2/neu negativo com recorrência ou progressão após terapêutica anterior com letrozol ou anastrozol. A aleatorização foi estratificada por sensibilidade documentada a terapêutica hormonal prévia e pela presença de metástases viscerais. A sensibilidade à terapêutica hormonal prévia foi definida como (1) benefício clínico documentado (resposta completa [RC], resposta parcial [RP], doença estável  $\geq 24$  semanas) de pelo menos uma terapêutica hormonal prévia no contexto de doença avançada ou (2) pelo menos 24 meses de terapêutica hormonal adjuvante antes da recidiva.

O objetivo primário do estudo foi a sobrevivência livre de progressão (PFS, *progression-free survival*) avaliada por critérios RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos), com base na avaliação do investigador (radiologia local). Análises de suporte à PFS foram baseadas numa revisão radiológica central independente.

Os objetivos secundários incluíram a sobrevivência global (*OS, Overall Survival*), taxa de resposta objetiva, taxa de benefício clínico, segurança, alteração na qualidade de vida (*QoL, quality of life*) e tempo para a deterioração da situação de desempenho, *ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group performance status*, situação de desempenho definida pelo Grupo de Oncologia Cooperativo do Leste).

Foram aleatorizados um total de 724 doentes, numa proporção 2:1 para receberem everolímus (10 mg diários) + exemestano (25 mg diários) (n=485) ou placebo + exemestano (25 mg diários) (n=239). No momento da análise final de OS, a duração mediana do tratamento de everolímus foi de 24,0 semanas (intervalo 1,0-199,1 semanas). A duração mediana do tratamento com exemestano foi maior no grupo everolímus + exemestano, de 29,5 semanas (1,0-199,1) comparativamente com 14,1 semanas (1,0-156,0) no grupo placebo + exemestano.

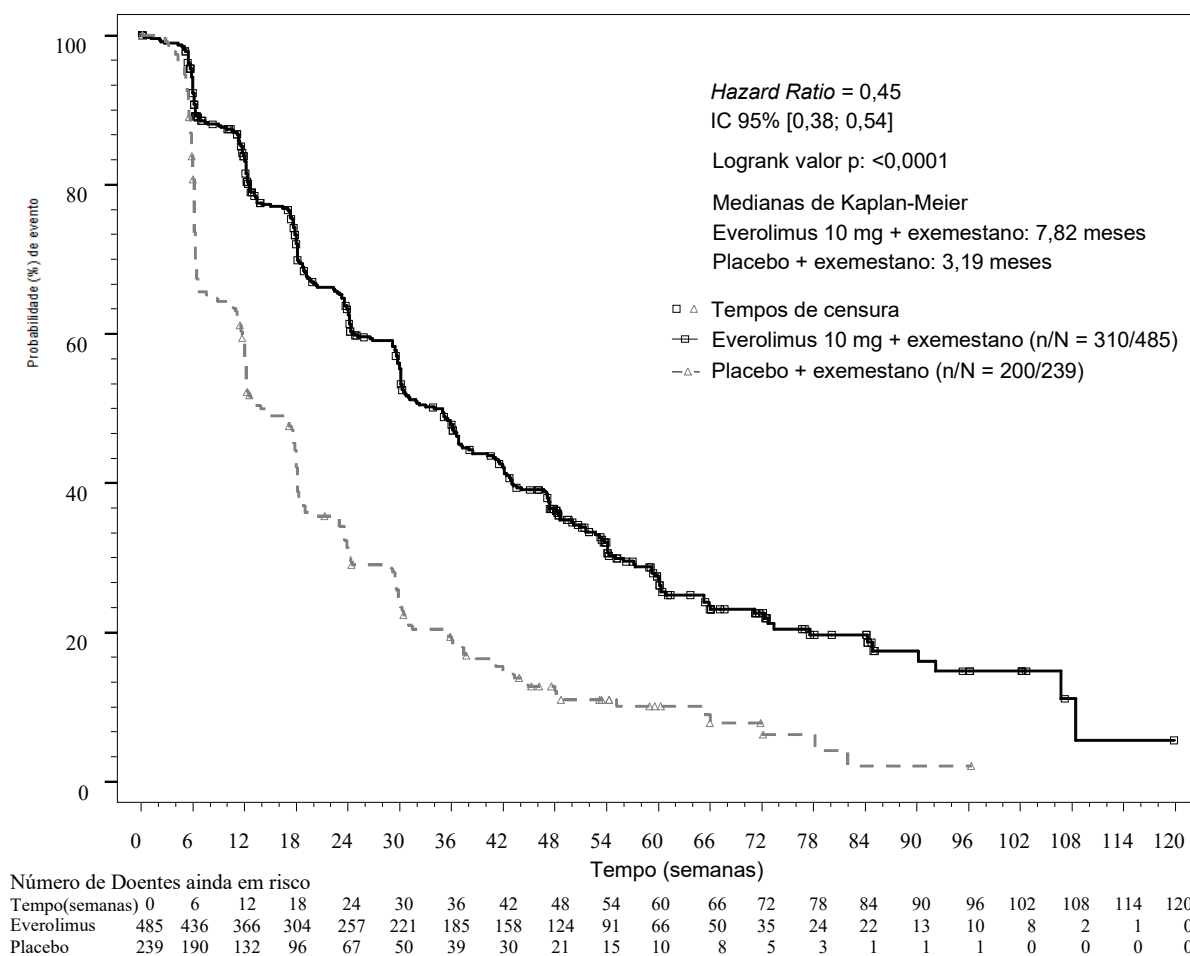
Os resultados de eficácia relativos ao objetivo primário foram obtidos da análise final (ver Tabela 4 e Figura 1). Os doentes no grupo tratado com placebo + exemestano não tiveram a possibilidade de receber everolímus quando da evidência de progressão.

**Tabela 4 BOLERO-2 resultados de eficácia**

Análise	Afinitor <sup>a</sup> n=485	Placebo <sup>a</sup> n=239	Taxa de risco	Valor p
<b>Mediana da sobrevivência livre de progressão (meses) (95% IC)</b>				
Revisão radiológica pelo investigador	7,8 (6,9 a 8,5)	3,2 (2,8 a 4,1)	0,45 (0,38 a 0,54)	<0,0001
Revisão radiológica independente	11,0 (9,7 a 15,0)	4,1 (2,9 a 5,6)	0,38 (0,31 a 0,48)	<0,0001
<b>Mediana da sobrevivência global (meses) (95% IC)</b>				
Mediana da sobrevivência global	31,0 (28,0 – 34,6)	26,6 (22,6 – 33,1)	0,89 (0,73 – 1,10)	0,1426
<b>Melhor resposta global (%) (95% IC)</b>				
Taxa de resposta objetiva <sup>b</sup>	12,6% (9,8 a 15,9)	1,7% (0,5 a 4,2)	n/a <sup>d</sup>	<0,0001 <sup>e</sup>
Taxa de benefício clínico <sup>c</sup>	51,3% (46,8 a 55,9)	26,4% (20,9 a 32,4)	n/a <sup>d</sup>	<0,0001 <sup>e</sup>
<sup>a</sup> Com exemestano <sup>b</sup> Taxa de resposta objetiva = proporção de doentes com resposta completa ou parcial <sup>c</sup> Taxa de benefício clínico = proporção de doentes com resposta completa ou parcial ou doença estável ≥24 semanas <sup>d</sup> Não aplicável <sup>e</sup> O valor p é obtido a partir do teste exato Cochran-Mantel-Haenszel usando uma versão estratificada do teste de tendência de Cochran-Armitage.				



**Figura 1 BOLERO-2 Curvas de Kaplan-Meier da sobrevivência livre de progressão (revisão radiológica pelo investigador)**



O efeito do tratamento estimado na PFS foi suportado por uma análise PFS de subgrupos planeada por avaliação dos investigadores. Para todos os subgrupos analisados (idade, sensibilidade prévia à terapêutica hormonal, número de órgãos envolvidos, situação de lesões ósseas exclusivas de base e presença de metástases viscerais, bem como através dos subgrupos demográficos e de prognóstico principais), foi observado um efeito positivo do tratamento com everolimus + exemestano com uma taxa de risco (HR, *Hazard Ratio*) estimada versus placebo + exemestano que varia de 0,25 a 0,60.

Os tempos medianos de deterioração ( $\geq 5\%$ ) do domínio global e funcional QLQ-C30 foram semelhantes nos dois braços de tratamento.

O BOLERO-6 (Estudo CRAD001Y2201), um estudo com três braços, aleatorizado, sem ocultação, de fase II, com everolimus em associação com exemestano *versus* everolimus em monoterapia *versus* capecitabina, no tratamento de mulheres pós-menopáusicas com cancro da mama localmente avançado, recorrente ou metastático, positivo para recetores de estrogénio, HER2/neu negativo, após recorrência ou progressão com letrozol ou anastrozol anterior.

O objetivo primário do estudo foi estimar a HR da SLP para everolimus + exemestano *versus* everolimus em monoterapia. O principal objetivo secundário foi estimar a HR da SLP para everolimus + exemestano *versus* capecitabina.

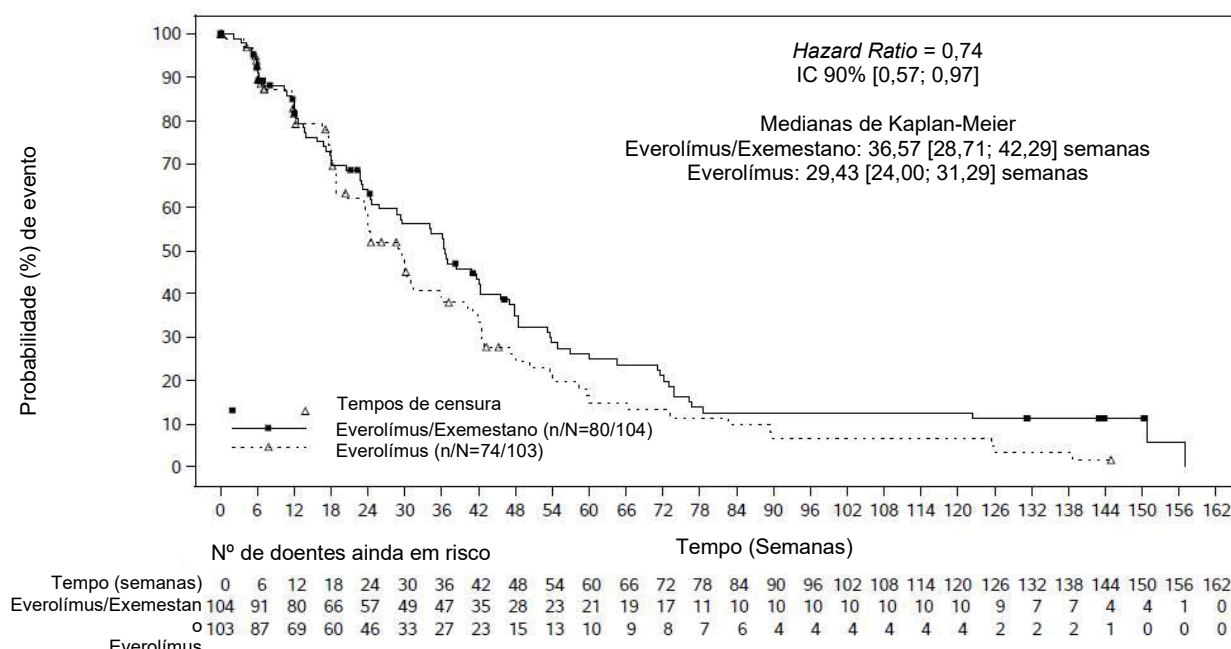
Outros objetivos secundários incluíram avaliação da SG, taxa de resposta objetiva, taxa de benefício clínico, segurança, tempo até deterioração de desempenho ECOG, tempo até deterioração da QoL e

satisfação em relação ao tratamento (TSQM, *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication*). Não foram planejadas comparações estatísticas formais.

Um total de 309 doentes foram aleatorizadas na razão de 1:1:1 para a associação de everolimus (10 mg por dia) + exemestano (25 mg por dia) (n=104), everolimus em monoterapia (10 mg por dia) (n=103), ou capecitabina (dose de 1250 mg/m<sup>2</sup> duas vezes por dia durante 2 semanas, seguida de descanso de uma semana, ciclo de 3 semanas) (n=102). Na data de fecho dos dados, a duração mediana do tratamento foi 27,5 semanas (intervalo 2,0-165,7) no braço everolimus + exemestano, 20 semanas (1,3-145,0) no braço everolimus e 26,7 semanas (1,4-177,1) no braço capecitabina.

O resultado da análise final da SLP, com 154 eventos de SLP observados com base em avaliação pelo investigador local, mostrou uma HR estimada de 0,74 (IC 90%: 0,57; 0,97) a favorecer o braço everolimus + exemestano relativamente ao braço everolimus. A SLP mediana foi 8,4 meses (IC 90%: 6,6; 9,7) e 6,8 meses (IC 90%: 5,5; 7,2), respetivamente.

**Figura 2 BOLERO-6 Curvas de Kaplan-Meier da sobrevivência livre de progressão (revisão radiológica pelo investigador)**



Para o principal objetivo secundário SLP, a HR estimada foi 1,26 (IC 90%: 0,96; 1,66) a favorecer a capecitabina em relação ao braço associação everolimus + exemestano, com base num total de 148 eventos de SLP observados

Os resultados do objetivo secundário SG não foram consistentes com o objetivo primário SLP, observando-se uma tendência que favorece o braço everolimus em monoterapia. A HR estimada foi 1,27 (IC 90%: 0,95; 1,70) para a comparação de SG no braço everolimus em monoterapia em relação ao braço associação everolimus + exemestano. A HR estimada para a comparação da SG no braço associação everolimus + exemestano em relação ao braço capecitabina foi 1,33 (IC 90%: 0,99; 1,79).

#### *Tumores neuroendócrinos avançados de origem pancreática (pNET)*

RADIANT-3 (estudo CRAD001C2324), um estudo de fase III, multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, de Afinitor mais melhores cuidados de suporte versus placebo mais melhores cuidados de suporte em doentes com pNET avançado, demonstrou um benefício clínico estatisticamente significativo de Afinitor sobre o placebo por um aumento de 2,4 vezes da mediana de sobrevivência livre de progressão (11,04 meses versus 4,6 meses), (HR 0,35; 95% IC: 0,27, 0,45; p<0,0001) (ver Tabela 5 e Figura 3).

RADIANT-3 envolveu doentes com pNET bem- e moderadamente- diferenciados avançados, cuja doença tenha progredido nos 12 meses anteriores. O tratamento com análogos da somatostatina foi permitido como parte dos melhores cuidados de suporte.

O parâmetro de avaliação primário para o estudo foi a sobrevivência livre de progressão avaliada pelo RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos). Após documentação radiológica da progressão o investigador pôde revelar o tratamento dos doentes. Os que foram aleatorizados para o grupo placebo tiveram então oportunidade de receber Afinitor sem ocultação.

Os parâmetros de avaliação secundários incluíram segurança, taxa de resposta objetiva, duração da resposta e sobrevivência global (*Overall Survival*, OS).

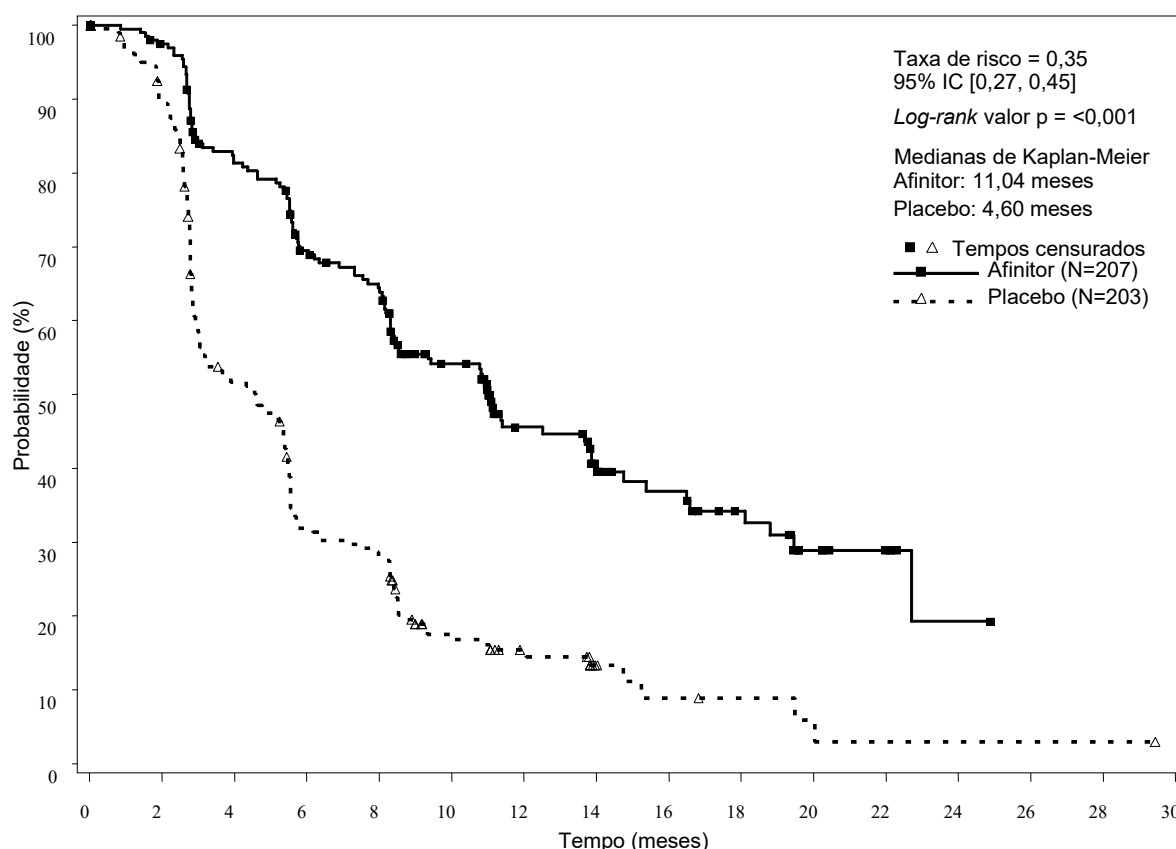
No total, 410 doentes foram aleatorizados 1:1 para receberem Afinitor 10 mg/dia (n=207) ou placebo (n=203). As características demográficas estavam bem equilibradas (mediana da idade 58 anos, 55% homens, 78,5% caucasianos). Cinquenta e oito por cento dos doentes em ambos os grupos receberam terapêutica sistémica prévia. A duração mediana do tratamento do estudo em ocultação foi de 37,8 semanas (intervalo de 1,1-129,9 semanas) para doentes a receberem everolimus e 16,1 semanas (intervalo 0,4-147,0 semanas) para os que receberam placebo.

Após progressão da doença ou após a desocultação do estudo, 172 dos 203 doentes (84,7%) inicialmente aleatorizados para o grupo placebo receberam tratamento com Afinitor sem ocultação. A duração mediana do tratamento sem ocultação foi de 47,7 semanas para todos os doentes no estudo; 67,1 semanas para os 53 doentes aleatorizados no grupo everolimus e que receberam tratamento com everolimus sem ocultação e 44,1 semanas para os 172 doentes aleatorizados para o grupo placebo e que receberam tratamento com everolimus sem ocultação.

**Tabela 5 RADIANT-3 – Resultados de eficácia**

População	Afinitor n=207	Placebo n=203	Taxa de risco (95% IC)	Valor-p
<b>Mediana da sobrevivência livre de progressão (meses) (95% IC)</b>				
Revisão radiológica pelo investigador	11,04 (8,41; 13,86)	4,60 (3,06; 5,39)	0,35 (0,27; 0,45)	<0,0001
Revisão radiológica independente	13,67 (11,17; 18,79)	5,68 (5,39; 8,31)	0,38 (0,28; 0,51)	<0,0001
<b>Mediana da sobrevivência global (meses) (95% IC)</b>				
Mediana da sobrevivência global	44,02 (35,61; 51,75)	37,68 (29,14; 45,77)	0,94 (0,73; 1,20)	0,300

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



Nº. de doentes ainda em risco

Afinitor	207	189	153	126	114	80	49	36	28	21	10	6	2	0	0	0
Placebo	203	117	98	59	52	24	16	7	4	3	2	1	1	1	1	0

#### Tumores neuroendócrinos avançados de origem gastrointestinal ou pulmonar

RADIANT-4 (estudo CRAD001T2302), um estudo de fase III, multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação de Afinitor mais melhores cuidados de suporte *versus* placebo mais melhores cuidados de suporte que envolveu doentes com tumores neuroendócrinos avançados, não-funcionantes bem diferenciados (Grau 1 ou Grau 2), de origem gastrointestinal ou pulmonar sem antecedentes e sem sintomas ativos relacionados com síndrome carcinoide.

O parâmetro de avaliação primário para o estudo foi a sobrevivência livre de progressão avaliada pelo RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos), com base na avaliação radiológica independente. A análise da sobrevivência livre de progressão de suporte foi baseada na revisão do investigador local. Os parâmetros de avaliação secundários incluíram sobrevivência global (*Overall survival, OS*), taxa de resposta global, taxa de controlo da doença, segurança, alteração da qualidade de vida (FACT-G) e tempo até deteiorização do estado funcional (PS) classificado pela escala de estado de saúde da Organização Mundial de Saúde (WHO).

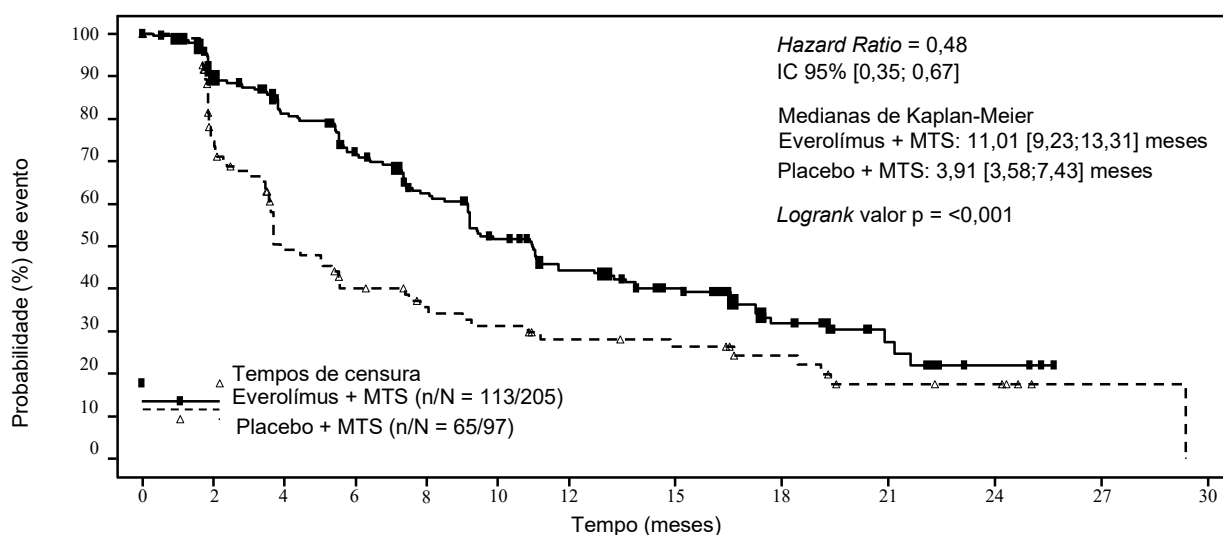
No total, 302 doentes foram aleatorizados à razão de 2:1 para receberem everolimus (10 mg/dia) (n=205) ou placebo (n=97). As características demográficas e da doença foram geralmente equilibradas (mediana de idade 63 anos [intervalo 22 a 86], 76% Caucasianos, utilização prévia de análogos da somatostatina [ASS]). A duração mediana do tratamento em ocultação foi de 40,4 semanas para doentes a receberem Afinitor e 19,6 semanas para os que receberam placebo. Após a análise primária de SLP, 6 doentes do grupo de placebo passaram para o grupo de tratamento com everolimus sem ocultação.

Os resultados de eficácia para o objetivo primário SLP (avaliação radiológica independente) foram obtidos da análise final de SLP (ver Tabela 6 e Figura 4). Os resultados de eficácia para SLP (revisão radiológica pelo investigador) foram obtidos da análise final de sobrevivência global (ver Tabela 6).

**Tabela 6 RADIANT-4 – Resultados de sobrevivência livre de progressão**

População	Afinitor n=205	Placebo n=97	Hazard ratio (95% IC)	Valor p <sup>a</sup>
<b>Mediana da sobrevivência livre de progressão (meses) (IC 95%)</b>				
Revisão radiológica independente	11,01 (9,2; 13,3)	3,91 (3,6; 7,4)	0,48 (0,35; 0,67)	<0,001
Revisão radiológica pelo investigador	14,39 (11,24; 17,97)	5,45 (3,71; 7,39)	0,40 (0,29; 0,55)	<0,001
<sup>a</sup> Valor p unilateral de teste de <i>log-rank</i> estratificado				

**Figura 4 RADIANT-4 – Curvas de Kaplan-Meier de sobrevivência livre de progressão (revisão radiológica pelo investigador)**

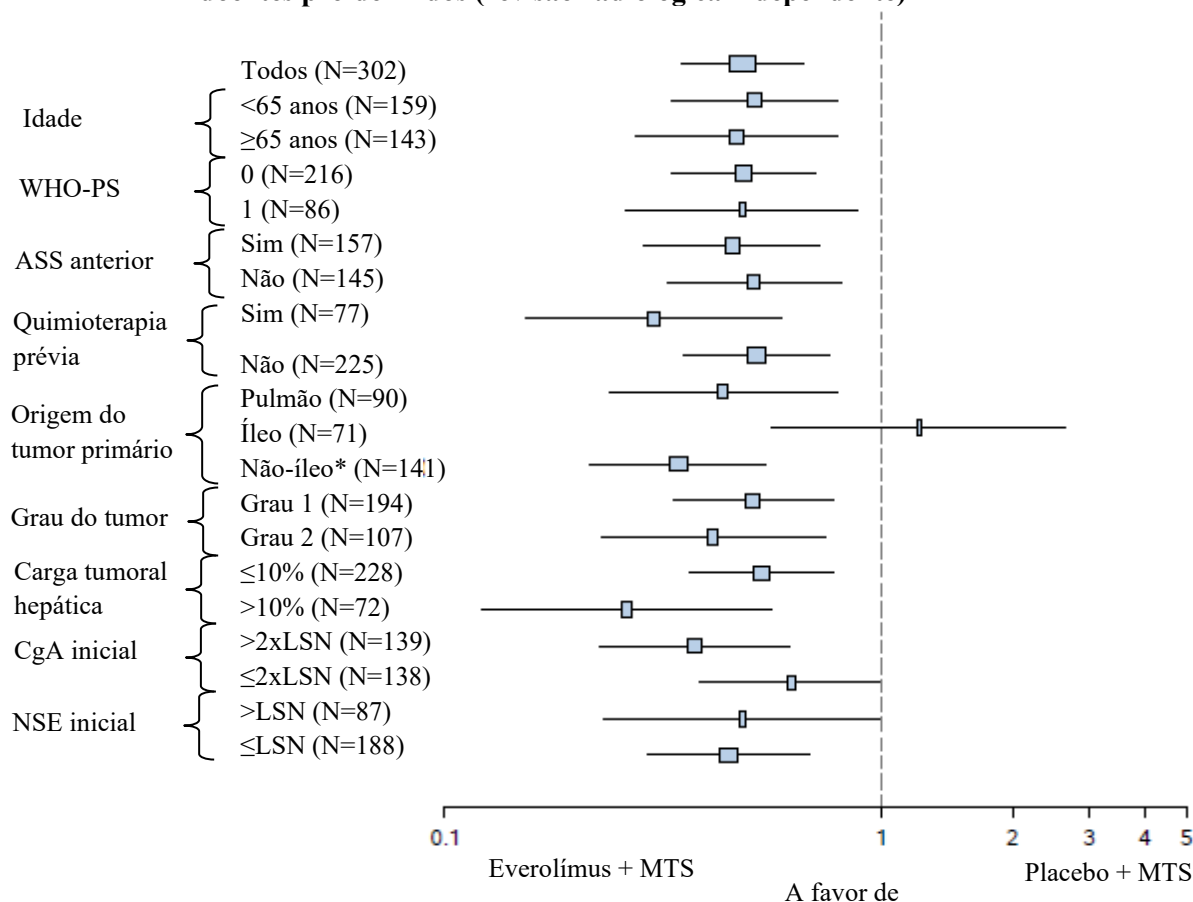


Número de Doentes ainda em risco

Tempo(meses)	0	2	4	6	8	10	12	15	18	21	24	27	30
Everolimus	205	168	145	124	101	81	65	52	26	10	3	0	0
Placebo	97	65	39	30	24	21	17	15	11	6	5	1	0

Na análise de suporte, o efeito positivo do tratamento foi observado em todos os subgrupos com exceção do subgrupo de doentes com íleo como local primário de origem do tumor (Íleo: HR=1,22 [IC 95%: 0,56 a 2,65]; Não-íleo: HR=0,34 [IC 95%: 0,22 a 0,54]; Pulmão: HR=0,43 [IC 95%: 0,24 a 0,79]) (ver Figura 5).

**Figura 5 RADIANT-4 – Resultados de Sobrevivência Livre de Progressão de subgrupos de doentes pré-definidos (revisão radiológica independente)**



\*Não-íleo: estômago, cólon, reto, apêndice, ceco, duodeno, jejuno, carcinoma de origem primária desconhecida e outros de origem gastrointestinal

LSN: Limite Superior do Normal

CgA: Cromogranina A

NSE: Enolase Específica do Neurónio

Hazard ratio (IC 95%) do modelo de Cox estratificado.

A análise final de Sobrevivência Global não mostrou uma diferença com significado estatístico entre os doentes que receberam Afinitor ou placebo durante o período de tratamento em ocultação (HR=0,90 [IC 95%: 0,66 a 1,22]).

Não se observou diferença entre os dois grupos no tempo de deteiorização definitiva do estado funcional (PS) classificado pela WHO (HR=1,02; [IC 95%: 0,65; 1,61]) e tempo até deteiorização definitiva da qualidade de vida (pontuação total FACT-G HR=0,74; [IC 95%: 0,50; 1,10]).

#### Carcinoma avançado de células renais

RECORD-1 (estudo CRAD001C2240), foi realizado um estudo de fase III, internacional, multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, para comparar 10 mg de everolimus por dia e placebo, ambos em conjugação com o melhor tratamento de suporte, em doentes com carcinoma das células renais metastático cuja doença tenha progredido durante ou após tratamento com terapêutica VEGFR-TKI (inibidores tirosina cinase do recetor do fator de crescimento endotelial vascular) (sunitinib, sorafenib, ou ambos). A terapêutica anterior com bevacizumab e interferon-α também foi permitida. Os doentes foram estratificados de acordo com a escala de prognóstico do *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC) (grupos de risco favorável vs. intermédio vs. baixo) e com a terapêutica antineoplásica anterior (1 vs. 2 VEGFR-TKIs).

O parâmetro de avaliação primário foi a sobrevivência livre de progressão, documentada por utilização do RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, Critérios de Avaliação de Resposta em

Tumores Sólidos) e avaliada através de uma revisão em ocultação, centralizada e independente. Como parâmetros de avaliação secundários incluíram-se a segurança, a taxa de resposta tumoral objetiva, a sobrevivência global, os sintomas relacionados com a doença, e a qualidade de vida. Os doentes puderam ser desocultados pelo investigador após documentação radiológica da progressão: os que tinham sido aleatorizados para placebo puderam passar a receber 10 mg de everolimus por dia sem ocultação. O Comité Independente de Monitorização dos Dados (*Independent Data Monitoring Committee*) recomendou a conclusão do estudo por altura da segunda análise interina, uma vez que foi alcançado o parâmetro de avaliação primário.

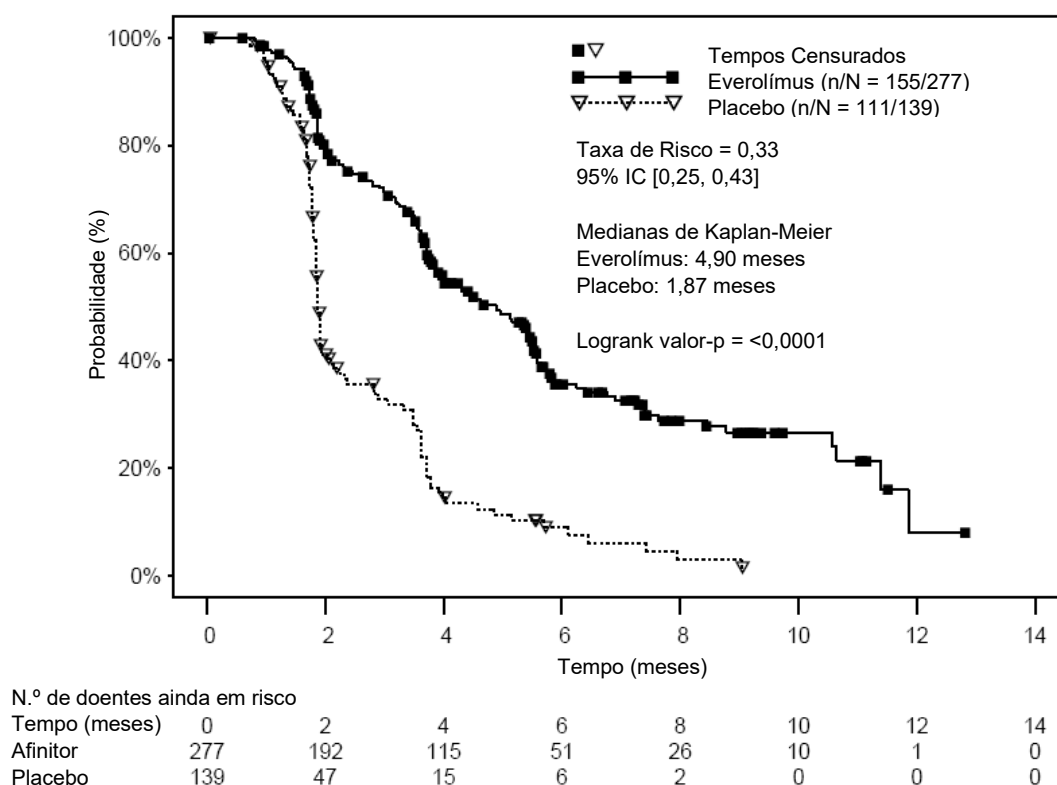
No total, foram aleatorizados 416 doentes na proporção de 2:1 para receber Afinitor (n=277) ou placebo (n=139). As características demográficas estavam bem equilibradas (mediana da idade [61 anos; intervalo 27-85], 78% homens, 88% caucasianos, número de terapêuticas VEGFR-TKI anteriores [1-74%, 2-26%]). A duração mediana do tratamento do estudo em ocultação foi de 141 dias (intervalo de 19-451 dias) para doentes a receber everolimus e 60 dias (intervalo 21-295 dias) para os que receberam placebo.

Afinitor revelou superioridade em relação ao placebo no parâmetro de avaliação primário, sobrevivência livre de progressão, com 67% estatisticamente significativos na redução do risco de progressão ou morte (ver Tabela 7 e Figura 6).

**Tabela 7 RECORD-1 – Resultados da sobrevivência livre de progressão**

População	n	Afinitor n=277	Placebo n=139	Taxa de Risco (95%IC)	Valor-p
		Mediana da sobrevivência livre de progressão (meses) (95% IC)			
Análise primária					
Todos (revisão em ocultação, centralizada e independente)	416	4,9 (4,0-5,5)	1,9 (1,8-1,9)	0,33 (0,25-0,43)	<0,0001 <sup>a</sup>
Análises de suporte/sensibilidade					
Todos (revisão local pelo investigador)	416	5,5 (4,6-5,8)	1,9 (1,8-2,2)	0,32 (0,25-0,41)	<0,0001 <sup>a</sup>
Escala de prognóstico MSKCC (revisão central independente em ocultação)					
Risco favorável	120	5,8 (4,0-7,4)	1,9 (1,9-2,8)	0,31 (0,19-0,50)	<0,0001
Risco intermédio	235	4,5 (3,8-5,5)	1,8 (1,8-1,9)	0,32 (0,22-0,44)	<0,0001
Baixo risco	61	3,6 (1,9-4,6)	1,8 (1,8-3,6)	0,44 (0,22-0,85)	0,007
<sup>a</sup> Teste <i>log-rank</i> estratificado					

**Figura 6 RECORD-1 – Curvas de Kaplan-Meier da sobrevivência livre de progressão (revisão central independente)**



A taxa de sobrevivência livre de progressão aos seis meses foi de 36% para a terapêutica com Afinitor e de 9% para o placebo.

Observaram-se respostas tumorais objetivas confirmadas em 5 doentes (2%) a receber Afinitor, não se observando nenhuma em doentes a receber placebo. Assim, a vantagem na sobrevivência livre de progressão reflete, principalmente, a população com estabilização da doença (correspondente a 67% do grupo de tratamento com Afinitor).

Não se verificou qualquer diferença estatisticamente significativa na sobrevivência global (taxa de risco 0,87; intervalo de confiança: 0,65–1,17;  $p=0,177$ ). Nos doentes alocados a placebo, a mudança de tratamento para Afinitor sem ocultação, após progressão da doença, foi fator de confundimento na deteção de qualquer diferença relacionada com o tratamento na sobrevivência global.

#### Outros estudos

A estomatite é a reação adversa mais frequentemente notificada em doentes tratados com Afinitor (ver secções 4.4 e 4.8). Num estudo pós-comercialização de grupo único em mulheres pós-menopáusicas com cancro da mama avançado ( $N=92$ ), o tratamento tópico com solução oral de dexametasona 0,5 mg/5 ml sem álcool foi administrada como colutório (4 vezes por dia durante as 8 semanas iniciais de tratamento) aos doentes no momento do início do tratamento com Afinitor (10 mg/dia) com exemestano (25 mg/dia) para reduzir a incidência e gravidade da estomatite. A incidência de estomatite de Grau  $\geq 2$  às 8 semanas foi de 2,4% ( $n=2/85$  doentes avaliáveis), que foi inferior ao notificado historicamente. A incidência de estomatite de Grau 1 foi de 18,8% ( $n=16/85$ ) e não foram notificados casos de estomatite de Grau 3 ou 4. O perfil geral de segurança deste estudo foi consistente com o estabelecido para o everolimus nas configurações de oncologia e complexo da esclerose tuberosa (TSC), com exceção de uma frequência ligeiramente aumentada de candidíase oral, que foi notificada em 2,2% ( $n=2/92$ ) dos doentes.



## População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Afinitor em todos os subgrupos da população pediátrica em tumores neuroendócrinos de origem pancreática, tumores neuroendócrinos de origem torácica e em carcinoma de células renais (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

Em doentes com tumores sólidos avançados, as concentrações máximas de everolímus ( $C_{\max}$ ) são obtidas num tempo mediano de 1 hora após administração diária de 5 e 10 mg de everolímus em jejum ou com uma refeição ligeira sem gorduras. A  $C_{\max}$  é proporcional à dose entre 5 e 10 mg. O everolímus é um substrato e inibidor moderado da gp-P.

### Efeito dos alimentos

Em indivíduos saudáveis, as refeições ricas em gorduras reduziram em 22% a exposição sistémica a everolímus 10 mg (tal como medido pela AUC), e em 54% a concentração máxima plasmática  $C_{\max}$ . As refeições pobres em gorduras reduziram em 32% a AUC e em 42% a  $C_{\max}$ . No entanto, aparentemente, os alimentos não têm efeito na fase pós-absorção do perfil concentração/tempo.

### Distribuição

A taxa sangue/plasma do everolímus, que é dependente da concentração no intervalo de 5 a 5.000 ng/ml, é de 17% a 73%. Aproximadamente 20% da concentração de everolímus no sangue total está confinada ao plasma nos doentes oncológicos a tomar everolímus 10 mg/dia. A ligação às proteínas plasmáticas é aproximadamente 74% tanto em indivíduos saudáveis como em doentes com compromisso hepático moderado. Em doentes com tumores sólidos avançados o  $V_d$  foi 191 l no compartimento central aparente e 517 l no compartimento periférico aparente.

### Biotransformação

O everolímus é um substrato do CYP3A4 e da gp-P. Após administração oral, o everolímus é o componente principal em circulação no sangue humano. Foram detetados seis metabolitos principais de everolímus no sangue humano, incluindo três metabolitos mono-hidroxilados, dois produtos hidrolíticos de anel aberto, e um conjugado fosfatidilcolina de everolímus. Estes metabolitos foram também identificados em espécies animais utilizadas em estudos de toxicidade, e revelaram aproximadamente 100 vezes menos atividade que o próprio everolímus. Logo, considera-se que o everolímus contribui maioritariamente para a atividade farmacológica global.

### Eliminação

A depuração oral (Cl/F) média do everolímus após uma dose diária de 10 mg em doentes com tumores sólidos avançados foi 24,5 l/h. O tempo de semivida médio do everolímus é de aproximadamente 30 horas.

Não foram realizados estudos de excreção em doentes oncológicos, no entanto, estão disponíveis dados de estudos em doentes transplantados. Após a administração de uma dose única de everolímus radiomarcado em conjunto com ciclosporina, foi recuperada 80% de radioatividade nas fezes, enquanto 5% foi excretada na urina. A substância inicial não foi detetada na urina nem nas fezes.

### Farmacocinética no estado estacionário

Após administração do everolímus em doentes com tumores sólidos avançados, o estado estacionário  $AUC_{0-\tau}$  foi proporcional à dose no intervalo de dose de 5 a 10 mg diárias. O estado estacionário foi alcançado em 2 semanas. A  $C_{\max}$  é proporcional à dose entre 5 e 10 mg. O  $t_{\max}$  obtém-se de 1 a 2 horas

após a dose. Observou-se uma correlação significativa entre a  $AUC_{0-\tau}$  e a pré-dose através da concentração no estado estacionário.

### Populações especiais

#### Compromisso hepático

A segurança, tolerabilidade e farmacocinética de everolimus foram avaliadas em dois estudos de dose única oral de Afinitor comprimidos em 9 e 34 indivíduos com compromisso da função hepática relativamente a indivíduos com função hepática normal.

No primeiro estudo, a AUC média de everolimus em 8 indivíduos com compromisso hepático moderado (Child-Pugh B) foi o dobro da observada em 8 indivíduos com função hepática normal.

No segundo estudo de 34 indivíduos com diferentes compromissos da função hepática comparativamente aos indivíduos normais, houve um aumento de 1,6-vezes, 3,3-vezes e 3,6-vezes na exposição (i.e.  $AUC_{0-inf}$ ) para indivíduos com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh A), moderado (Child-Pugh B) e grave (Child-Pugh C), respetivamente.

Simulações de farmacocinética de administração de doses repetidas suportam as recomendações em doentes com compromisso hepático baseado no seu estágio Child-Pugh.

Com base nos resultados dos dois estudos, é recomendado o ajuste de dose em doentes com compromisso hepático (ver secções 4.2 e 4.4).

#### Compromisso renal

Numa análise farmacocinética de população em 170 doentes com tumores sólidos avançados, não foi detetada qualquer influência significativa da depuração da creatinina (25-178 ml/min) na Cl/F do everolimus. A compromisso renal pós-transplante (intervalo de depuração da creatinina: 11-107 ml/min) não afetou a farmacocinética do everolimus em doentes transplantados.

#### Doentes idosos

Numa avaliação farmacocinética de população em doentes oncológicos, não foi detetada qualquer influência significativa da idade (27-85 anos) na depuração oral do everolimus.

#### Etnia

A depuração oral (Cl/F) é idêntica em doentes oncológicos japoneses e caucasianos com funções hepáticas semelhantes. Com base numa análise farmacocinética populacional, a Cl/F é em média 20% superior nos doentes negros transplantados.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

O perfil de segurança pré-clínica do everolimus foi avaliado em ratinhos, ratos, mini-porco, macacos e coelhos. Os principais órgãos-alvo foram os sistemas reprodutivos dos machos e das fêmeas (degeneração tubular testicular, redução do conteúdo em espermatozoides nos epidídimos e atrofia uterina) em várias espécies; os pulmões (aumento dos macrófagos alveolares) em ratos e ratinhos; pâncreas (desgranulação e vacuolização das células exócrinas, em macacos e porquinhos, respetivamente; e degeneração das células dos ilhéus, em macacos); e os olhos (opacidades do cristalino da linha de sutura anterior) apenas em ratos. Foram observadas alterações renais no rato (exacerbação da lipofuscinose no epitélio tubular relacionada com a idade, aumento da hidronefrose), e no ratinho (exacerbação de lesões prévias). Não houve indicação de toxicidade renal em macacos ou porquinhos.

O everolimus pareceu exacerbar espontaneamente doenças prévias (miocardite crónica em ratos, infeção por vírus coxsackie plasmática ou cardíaca em macacos, infestação coccídica do trato gastrointestinal em porquinhos, lesões da pele em ratinhos e macacos). Estes factos foram geralmente observados com níveis de exposição sistémica dentro ou acima do intervalo terapêutico, com exceção

dos observados em ratos, que ocorreram abaixo da exposição terapêutica devido a uma elevada distribuição nos tecidos.

Num estudo de fertilidade em ratos macho, a morfologia testicular foi afetada com 0,5 mg/kg e acima, e a motilidade e o número dos espermatozoides e os níveis de testosterona plasmática diminuíram com 5 mg/kg, o que causou uma redução na fertilidade nos machos. Houve evidência de reversibilidade.

Em estudos de reprodução em animais a fertilidade feminina não foi afetada. Contudo, doses orais de everolimus em ratos fêmeas a  $\geq 0,1$  mg/kg (aproximadamente 4% da AUC<sub>0-24h</sub> em doentes a receber 10 mg por dia resultaram num aumento das perdas pré-implantação.

Everolimus atravessou a placenta verificando-se toxicidade para o feto. Em ratos, o everolimus provocou embriofetotoxicidade com exposição sistêmica abaixo do nível terapêutico. Isto manifestou-se com mortalidade e redução do peso fetais. A incidência de alterações do esqueleto e malformações (p.ex. esterno bífido) aumentou com 0,3 a 0,9 mg/kg. Em coelhos, a embriotoxicidade foi evidenciada pelo aumento de absorções tardias.

Os estudos de genotoxicidade que abrangeram parâmetros de avaliação relevantes não evidenciaram atividade clastogénica ou mutagénica. A administração de everolimus durante até 2 anos não indicou qualquer potencial oncogénico em ratinhos e ratos até às doses mais elevadas, correspondendo respetivamente a 3,9 e 0,2 vezes a exposição clínica esperada.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Butil-hidroxitolueno  
Estearato de magnésio  
Lactose mono-hidratada  
Hipromelose  
Crospovidona tipo A  
Lactose anidra

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Não conservar acima de 25°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blister de Alumínio/poliamida/alumínio/PVC contendo 10 comprimidos.

Afinitor 2,5 mg comprimidos

Embalagens contendo 30 ou 90 comprimidos.

#### Afinitor 5 mg comprimidos

Embalagens contendo 10, 30 ou 90 comprimidos.

#### Afinitor 10 mg comprimidos

Embalagens contendo 10, 30 ou 90 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlanda

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

#### Afinitor 2,5 mg comprimidos

EU/1/09/538/009

EU/1/09/538/010

#### Afinitor 5 mg comprimidos

EU/1/09/538/001

EU/1/09/538/003

EU/1/09/538/007

#### Afinitor 10 mg comprimidos

EU/1/09/538/004

EU/1/09/538/006

EU/1/09/538/008

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 03 de agosto de 2009

Data da última renovação: 02 de abril de 2019

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

### Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Novartis Farmacéutica SA  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
Espanha

Novartis Pharma GmbH  
Sophie-Germain-Strasse 10  
90443 Nuremberga  
Alemanha

Novartis Pharmaceuticals S.R.L.  
Str. Livezeni nr. 7A  
540472 Targu Mures  
Roménia

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver Anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2 da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**

**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**



**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Afinitor 2,5 mg comprimidos  
everolímus

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 2,5 mg de everolímus.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

30 comprimidos  
90 comprimidos

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 25°C.  
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/09/538/009	30 comprimidos
EU/1/09/538/010	90 comprimidos

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

afinitor 2,5 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Afinitor 2,5 mg comprimidos  
everolimus

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Afinitor 5 mg comprimidos  
everolimus

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 5 mg de everolimus.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

10 comprimidos  
30 comprimidos  
90 comprimidos

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 25°C.  
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/09/538/007	10 comprimidos
EU/1/09/538/001	30 comprimidos
EU/1/09/538/003	90 comprimidos

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

afinitor 5 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Afinitor 5 mg comprimidos  
everolimus

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Afinitor 10 mg comprimidos  
everolimus

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 10 mg de everolimus.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

10 comprimidos  
30 comprimidos  
90 comprimidos

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 25°C.  
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/09/538/008	10 comprimidos
EU/1/09/538/004	30 comprimidos
EU/1/09/538/006	90 comprimidos

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

afinitor 10 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN



**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Afinitor 10 mg comprimidos  
everolimus

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## **Folheto informativo: Informação para o doente**

**Afinitor 2,5 mg comprimidos**  
**Afinitor 5 mg comprimidos**  
**Afinitor 10 mg comprimidos**  
everolimus

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

### **O que contém este folheto**

1. O que é Afinitor e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Afinitor
3. Como tomar Afinitor
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Afinitor
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Afinitor e para que é utilizado**

Afinitor é um medicamento para tratar o cancro, contendo a substância ativa everolimus. O everolimus reduz a irrigação sanguínea do tumor e atrasa o crescimento e a disseminação das células cancerígenas.

Afinitor é utilizado para tratar doentes adultos:

- mulheres pós-menopáusicas com cancro da mama avançado positivo para recetores hormonais para as quais outros tratamentos (chamados “inibidores da aromatase não esteroídes”) já não mantêm a doença controlada. É administrado com outro tipo de medicamento chamado exemestano, um inibidor esteroide da aromatase, que é utilizado na terapêutica hormonal contra o cancro.
- doentes com tumores neuroendócrinos avançados que têm origem no estômago, intestinos, pulmões ou pâncreas. É administrado quando os tumores não são operáveis e não produzem demasiadas hormonas específicas ou outras substâncias naturais relacionadas.
- doentes com cancro renal avançado (carcinoma das células renais avançado) quando outros tratamentos (conhecidos como “terapêutica anti-VEGF”) não tenham ajudado a controlar a sua doença.

#### **2. O que precisa de saber antes de tomar Afinitor**

Afinitor ser-lhe-á prescrito apenas por um médico com experiência no tratamento do cancro. Siga todas as instruções do seu médico cuidadosamente. Estas podem divergir das informações gerais contidas neste folheto. Se tiver qualquer questão sobre Afinitor ou por que lhe foi prescrito este medicamento, pergunte ao seu médico.

### **Não tome Afinitor**

- **se tem alergia** ao everolímus, a substâncias relacionadas como o sirolímus ou o temsirolímus, ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Se pensa que pode ser alérgico, peça conselho ao seu médico.

### **Advertências e precauções**

#### **Fale com o seu médico antes de tomar Afinitor:**

- se tiver problemas no fígado ou se alguma vez teve alguma doença que possa ter afetado o seu fígado. Se for este o caso, o seu médico poderá ter de prescrever uma dose diferente de Afinitor.
- se tiver diabetes (níveis elevados de açúcar no seu sangue). Afinitor pode aumentar o nível de açúcar no sangue e agravar a diabetes mellitus. Isto pode resultar na necessidade de administrar insulina ou de um agente terapêutico oral. Informe o seu médico caso sinta sede excessiva ou frequência aumentada de micção.
- se tiver de tomar uma vacina enquanto estiver a tomar Afinitor.
- se tiver colesterol elevado. Afinitor pode aumentar o colesterol e/ou outras gorduras do sangue.
- se tiver sido operado, ou se após a cirurgia ainda tiver uma ferida não sarada, Afinitor pode aumentar o risco de problemas na cicatrização.
- se tiver uma infeção. Poderá ser necessário tratar a sua infeção antes de começar a tomar Afinitor.
- se já teve hepatite B, porque esta poderá ser reativada durante o tratamento com Afinitor (ver secção 4 “Efeitos indesejáveis possíveis”).
- se já recebeu ou vai receber tratamento com radioterapia.

#### **Afinitor também poderá:**

- enfraquecer o seu sistema imunitário. Desta forma, enquanto estiver a tomar Afinitor, pode estar em risco de contrair uma infeção. Se tiver febre ou outros sinais de uma infeção, consulte o seu médico. Algumas infeções podem ser graves e podem ter consequências fatais.
- ter impacto na sua função renal. Desta forma, o seu médico vigiará a sua função renal enquanto estiver a tomar Afinitor.
- provocar dificuldade em respirar, tosse e febre.
- causar o desenvolvimento de úlceras (aftas) e feridas na boca. O seu médico poderá precisar de interromper ou descontinuar o seu tratamento com Afinitor. Poderá necessitar de tratamento com um colutório, um gel ou outros produtos. Alguns colutórios ou géis podem agravar as úlceras, por isso não tome nenhuma medida sem falar primeiro com o seu médico. O seu médico poderá reiniciar o tratamento com Afinitor com a mesma dose ou com uma dose reduzida.
- causar complicações do tratamento com radioterapia. Foram observadas reações de radioterapia graves (tais como falta de ar, náuseas, diarreia, erupções na pele e inflamação na boca, gengivas e garganta), incluindo casos fatais, em alguns doentes que estavam a tomar everolímus ao mesmo tempo que o tratamento com radioterapia ou que tomaram everolímus pouco tempo após terem feito tratamento com radioterapia. Adicionalmente, foram também notificadas reações de radioterapia (incluindo vermelhidão da pele ou inflamação dos pulmões no local do tratamento com radioterapia anterior) em doentes que tinham feito tratamento com radioterapia no passado. Informe o seu médico se está a planear fazer tratamento com radioterapia num futuro próximo ou se fez tratamento com radioterapia anteriormente.

#### **Informe o seu médico caso sinta estes sintomas.**

Irá fazer regularmente análises ao sangue durante o tratamento. Estas irão verificar a quantidade de células sanguíneas (glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e plaquetas) para saber se Afinitor está a ter algum efeito indesejado nestas células. Também serão realizadas análises ao sangue para verificar a sua função renal (nível de creatinina) e função hepática (nível de transaminases) e os seus níveis de açúcar no sangue e de colesterol, uma vez que estes também podem ser afetados por Afinitor.

### **Crianças e adolescentes**

Afinitor não deve ser utilizado por crianças ou adolescentes (idade inferior a 18 anos).

## Outros medicamentos e Afinitor

Afinitor pode afetar a forma como alguns outros medicamentos atuam. Se está a tomar outros medicamentos ao mesmo tempo que Afinitor, o seu médico poderá ter de alterar a dose de Afinitor ou dos outros medicamentos.

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

As seguintes podem aumentar o risco de efeitos indesejáveis com Afinitor:

- cetoconazol, itraconazol, voriconazol, ou fluconazol e outros antifúngicos usados para tratar infeções fúngicas.
- claritromicina, telitromicina ou eritromicina, antibióticos usados para tratar infeções bacterianas.
- Ritonavir e outros medicamentos, utilizados no tratamento da infeção por VIH/SIDA.
- verapamilo ou diltiazem, utilizados para tratar doenças do coração ou pressão arterial elevada.
- dronedarona, um medicamento utilizado para ajudar a regular o batimento cardíaco.
- ciclosporina, um medicamento utilizado para impedir que o organismo rejeite o transplante de órgãos.
- imatinib, utilizado para inibir o desenvolvimento de células anormais.
- inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) (tais como ramipril) utilizados para tratar a tensão arterial alta ou outros problemas cardiovasculares.
- nefazodona, utilizada para tratar a depressão.
- canabidiol (utilizado, por exemplo, no tratamento de convulsões).

As seguintes podem reduzir a eficácia de Afinitor:

- rifampicina, usada para tratar a tuberculose (TB).
- efavirenz ou nevirapina, utilizados no tratamento da infeção por VIH/SIDA.
- hipericão (erva de S. João) (*Hypericum perforatum*) um produto à base de plantas usado em estados depressivos e outras situações.
- dexametasona, um corticosteroide utilizado para tratar uma ampla variedade de condições, incluindo problemas inflamatórios e imunes.
- fenitoína, carbamazepina ou fenobarbital e outros antiepiléticos usados para impedir convulsões ou crises epiléticas.

Estes medicamentos devem ser evitados durante o seu tratamento com Afinitor. Caso esteja a tomar algum deles, o seu médico poderá prescrever-lhe um medicamento diferente, ou poderá alterar a sua dose de Afinitor.

## Afinitor com alimentos e bebidas

Evite toranja e sumo de toranja enquanto estiver em tratamento com Afinitor. Isto pode aumentar a quantidade de Afinitor no sangue, levando possivelmente a um efeito prejudicial.

## Gravidez, amamentação e fertilidade

### Gravidez

Afinitor pode prejudicar o seu bebé antes do nascimento e não é recomendado durante a gravidez. Informe o seu médico caso esteja grávida ou pensa que pode estar grávida. O seu médico irá discutir consigo se deve tomar este medicamento durante a sua gravidez.

As mulheres que possam engravidar devem utilizar um método contraceptivo altamente eficaz durante o tratamento e por até 8 semanas após o fim do tratamento. Se, apesar destas medidas, pensa que pode ter engravidado, peça conselho ao seu médico **antes** de continuar a tomar Afinitor.

### Amamentação

Afinitor pode prejudicar o seu bebé enquanto estiver a ser amamentado. Não deve amamentar durante o tratamento e durante 2 semanas após a última dose de Afinitor. Informe o seu médico caso esteja a amamentar.

### Fertilidade feminina

Observou-se a ausência de períodos menstruais (amenorreia) em algumas doentes a receber Afinitor.

Afinitor pode ter um impacto na fertilidade feminina. Fale com o seu médico se pretende ter filhos.

### Fertilidade masculina

Afinitor pode afetar a fertilidade masculina. Consulte o seu médico caso queira ser pai.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Caso se sinta cansado de uma forma não habitual (a fadiga é um efeito secundário muito frequente), tome especial cuidado ao conduzir ou utilizar máquinas.

### **Afinitor contém lactose**

Afinitor contém lactose (açúcar do leite). Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

## **3. Como tomar Afinitor**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada é de 10 mg, uma vez por dia. O seu médico irá dizer-lhe quantos comprimidos de Afinitor deve tomar.

Caso tenha problemas no fígado, o seu médico poderá iniciar o tratamento com uma dose mais baixa de Afinitor (2,5, 5 ou 7,5 mg por dia).

Caso desenvolva determinados efeitos indesejáveis enquanto estiver a tomar Afinitor (ver secção 4), o seu médico poderá diminuir a dose ou interromper o tratamento, durante um curto período ou definitivamente.

Tome Afinitor uma vez por dia, todos os dias aproximadamente à mesma hora, consistentemente com ou sem alimentos.

Engula os comprimidos inteiros com um copo de água. Não mastigue nem esmague os comprimidos.

### **Se tomar mais Afinitor do que deveria**

- Caso tenha tomado Afinitor em excesso, ou se acidentalmente alguém tiver tomado os seus comprimidos, consulte um médico ou dirija-se imediatamente a um hospital. Poderá ser necessário tratamento médico urgente.
- Leve a embalagem dos comprimidos e este folheto, de modo a que o médico saiba o que foi tomado.

### **Caso se tenha esquecido de tomar Afinitor**

Caso se tenha esquecido de tomar uma dose, tome a sua próxima dose tal como planeado. Não tome uma dose a dobrar para compensar os comprimidos que se esqueceu de tomar.

### **Se parar de tomar Afinitor**

Não pare de tomar Afinitor a não ser que o seu médico lho indique.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

#### **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

PARE de tomar Afinitor e informe o seu médico imediatamente caso sinta quaisquer dos seguintes sinais de reação alérgica:

- Dificuldade em respirar ou engolir
- Inchaço da face, lábios, língua ou garganta
- Comichão grave na pele, com vermelhidão ou nódulos

#### **Efeitos indesejáveis graves com Afinitor incluem:**

**Muitos frequentes** (*podem afetar mais de 1 em 10 pessoas*)

- Aumento da temperatura, arrepios (sinais de infecção)
- Febre, tosse, dificuldade em respirar, pieira (sinais de inflamação dos pulmões, também conhecida por pneumonite)

**Frequentes** (*podem afetar até 1 em 10 pessoas*)

- Sede excessiva, elevada quantidade de urina, aumento de apetite com perda de peso, cansaço (sinais de diabetes)
- Sangramento (hemorragia), por exemplo na parede intestinal
- Redução grave da quantidade de urina (sinal de insuficiência renal)

**Pouco frequentes** (*podem afetar até 1 em 100 pessoas*)

- Febre, erupção cutânea, dor nas articulações e inflamação, bem como cansaço, perda de apetite, náuseas, icterícia (pele amarela), dor na parte superior direita do abdômen, fezes claras, urina escura (podem ser sinais de reativação de hepatite B)
- Falta de ar, dificuldade em respirar enquanto está deitado, inchaço dos pés ou das pernas (sinais de insuficiência cardíaca)
- Inchaço e/ou dor numa das pernas, geralmente na barriga da perna, vermelhidão ou sensação de calor na área afetada (sinais de bloqueio de um vaso sanguíneo (veia) nas pernas provocada por coagulação do sangue)
- Dificuldade em respirar repentina, dor no peito ou tosse com sangue (sinais potenciais de embolia pulmonar, uma condição que acontece quando uma ou mais artérias dos pulmões ficam bloqueadas)
- Diminuição grave da urina, inchaço das pernas, sensação de confusão, dor nas costas (sinais de insuficiência renal repentina)
- Erupção cutânea, comichão, urticária, dificuldade em respirar ou engolir, tonturas (sinais de reação alérgica grave, também conhecida por hipersensibilidade)

**Raros** (*podem afetar até 1 em 1.000 pessoas*)

- Falta de ar ou respiração ofegante (sinais de síndrome de dificuldade respiratória aguda)

**Se sentir algum destes efeitos indesejáveis, informe o seu médico imediatamente porque podem ter consequências que podem colocar a vida em perigo.**

#### **Outros efeitos indesejáveis de Afinitor incluem:**

**Muito frequentes** (*pode afetar mais do que 1 em 10 pessoas*)

- Nível elevado de açúcar no sangue (hiperglicemia)
- Perda de apetite

- Alterações do paladar (disgeusia)
- Dor de cabeça
- Sangramento nasal (epistaxe)
- Tosse
- Aftas
- Dor no estômago incluindo enjoos (náuseas) ou diarreia
- Erupção cutânea
- Comichão (prurido)
- Sentir-se fraco ou cansado
- Cansaço, falta de ar, tonturas, palidez, sinais de nível baixo de glóbulos vermelhos (anemia)
- Inchaço dos braços, mãos, pés, tornozelos ou outras partes do corpo (sinais de edema)
- Perda de peso
- Níveis elevados de lípidos (gorduras) no sangue (hipercolesterolemia)

**Frequentes** (*podem afetar até 1 em 10 pessoas*)

- Sangramento espontâneo ou hematomas (sinais de níveis baixos de plaquetas, também conhecido como trombocitopenia)
- Falta de ar (dispneia)
- Sede, quantidade baixa de urina, urina escura, pele seca e avermelhada, irritabilidade (sinais de desidratação)
- Dificuldade em dormir (insónia)
- Dor de cabeça, tonturas (sinais de pressão arterial elevada, também conhecida como hipertensão)
- Inchaço em parte do braço ou em todo o braço (incluindo nos dedos) ou nas pernas (incluindo nos dedos dos pés), sensação de peso, movimentos presos, desconforto (possíveis sintomas de linfedema)
- Febre, garganta inflamada, aftas devidas a infeções (sinais de nível baixo de glóbulos brancos, leucopenia, linfopenia e/ou neutropenia)
- Febre
- Inflamação do revestimento da boca, estômago, intestino
- Boca seca
- Azia (dispepsia)
- Estar enjoado (vômitos)
- Dificuldade em engolir (disfagia)
- Dor abdominal
- Acne
- Erupção cutânea e dor nas palmas das suas mãos ou solas dos pés (síndrome mão-pé)
- Vermelhidão da pele (eritema)
- Dor nas articulações
- Dor na boca
- Alterações da menstruação tais como períodos irregulares
- Nível alto de lípidos (gorduras) no sangue (hiperlipidemia, aumento de triglicerídeos)
- Nível baixo de potássio no sangue (hipocalemia)
- Nível baixo de fósforo no sangue (hipofosfatemia)
- Nível baixo de cálcio no sangue (hipocalcemia)
- Pele seca, descamação da pele, lesões na pele
- Distúrbios nas unhas, unhas quebradiças
- Perda de cabelo ligeira
- Resultados anormais das análises sanguíneas ao fígado (aumento da alanina e aspartato aminotransferase)
- Resultados anormais das análises sanguíneas aos rins (aumento da creatinina)
- Inchaço da pálpebra
- Proteína na urina



**Pouco frequentes** (*podem afetar até 1 em 100 pessoas*)

- Fraqueza, sangramento espontâneo ou hematomas e infecções frequentes com sinais tais como febre, arrepios, garganta inflamada ou úlceras na boca (sinais de nível baixo de glóbulos sanguíneos, também conhecido por pancitopenia)
- Perda de sensação de paladar (ageusia)
- Tosse com sangue (hemoptise)
- Alterações da menstruação tais como ausência de períodos menstruais (amenorreia)
- Urinar mais frequente durante o dia
- Dor no peito
- Problemas de cicatrização de feridas
- Afrontamentos
- Secreção ocular com comichão e vermelhidão, olhos avermelhados ou vermelhos (conjuntivite)

**Raros** (*podem afetar até 1 em 1.000 pessoas*)

- Cansaço, falta de ar, tonturas, palidez (sinais de nível baixo de glóbulos vermelhos, possivelmente devido a um tipo de anemia denominada aplasia de glóbulos vermelhos)
- Inchaço da face, em redor dos olhos, boca, e dentro da boca e/ou garganta, incluindo língua e dificuldade em respirar ou engolir (também conhecido como angioedema), podem ser sinais de reação alérgica

**Desconhecido** (*a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis*)

- Reação no local de radioterapia anterior, por ex. vermelhidão da pele ou inflamação pulmonar (reação inflamatória local em zona irradiada)
- Agravamento dos efeitos secundários do tratamento com radioterapia

**Se estes efeitos indesejáveis se tornarem graves fale com o seu médico e/ou farmacêutico. A maioria destes efeitos indesejáveis são ligeiros ou moderados e irão geralmente desaparecer se interromper o tratamento durante uns dias.**

**Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Afinitor**

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Não conservar acima de 25°C.
- Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.
- Abra o blister apenas antes de tomar os comprimidos.
- Não utilize este medicamento se verificar que qualquer embalagem esteja danificada ou apresente sinais de adulteração.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### Qual a composição de Afinitor

- A substância ativa é everolímus.
  - Cada comprimido de Afinitor 2,5 mg contém 2,5 mg de everolímus.
  - Cada comprimido de Afinitor 5 mg contém 5 mg de everolímus.
  - Cada comprimido de Afinitor 10 mg contém 10 mg de everolímus.
- Os outros componentes são butil-hidroxitolueno, estearato de magnésio, lactose mono-hidratada, hipromelose, crospovidona tipo A e lactose anidra.

### Qual o aspeto de Afinitor e conteúdo da embalagem

Os comprimidos de Afinitor 2,5 mg são comprimidos alongados, brancos a ligeiramente amarelados. São gravados com “LCL” numa das faces e “NVR” na outra.

Os comprimidos de Afinitor 5 mg são comprimidos alongados, brancos a ligeiramente amarelados. São gravados com “5” numa das faces e “NVR” na outra.

Os comprimidos de Afinitor 10 mg são comprimidos alongados, brancos a ligeiramente amarelados. São gravados com “UHE” numa das faces e “NVR” na outra.

Afinitor 2,5 mg está disponível em embalagens blister, contendo 30 ou 90 comprimidos.

Afinitor 5 mg e Afinitor 10 mg estão disponíveis em embalagens blister, contendo 10, 30 ou 90 comprimidos.

Nem todas as apresentações poderão estar disponíveis no seu país.

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlanda

### Fabricante

Novartis Farmacéutica SA  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
Espanha

Novartis Pharma GmbH  
Sophie-Germain-Strasse 10  
90443 Nuremberga  
Alemanha

Novartis Pharmaceuticals S.R.L.  
Str. Livezeni nr. 7A  
540472 Targu Mures  
Roménia

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

#### **België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

#### **Lietuva**

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  
Tel: +370 5 269 16 50

#### **България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 2 489 98 28

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

**Danmark**

Novartis Healthcare A/S  
Tlf: +45 39 16 84 00

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 66 30 810

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**España**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 93 306 42 00

**France**

Novartis Pharma S.A.S.  
Tél: +33 1 55 47 66 00

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 6274 220

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**Magyarország**

Novartis Hungária Kft.  
Tel.: +36 1 457 65 00

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 88 04 52 555

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**Portugal**

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 21 000 8600

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5542 5439

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>