

OSYS[®]
(everolimo)

Destinação comercial

Libbs Farmacêutica Ltda.

Comprimidos

0,5 mg

0,75 mg

1,0 mg

OSYS®
everolimo

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES

Comprimidos de 0,5 mg, 0,75 mg e 1,0 mg. Embalagens com 60 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém 0,5 mg, 0,75 mg ou 1,0 mg de everolimo.

Excipientes: butil-hidroxitolueno, hipromelose, lactose, crospovidona e estearato de magnésio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Transplante de coração e rim

Osys® é indicado para a profilaxia da rejeição de órgãos em pacientes adultos receptores de transplante alogênico renal ou cardíaco com risco imunológico baixo a moderado. No transplante de coração e rim, Osys® deve ser utilizado em combinação com ciclosporina para microemulsão e corticosteroides.

Transplante de fígado

Osys® é indicado para a profilaxia da rejeição de órgãos em pacientes adultos receptores de transplante hepático. No transplante hepático, Osys® deve ser utilizado em combinação com tacrolimo e corticosteroides.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Transplante renal

O everolimo em doses fixas de 1,5 mg/dia e 3 mg/dia em associação com doses padrões de ciclosporina para microemulsão e corticosteroides foi estudado em dois estudos clínicos de fase III em receptores de transplante renal “de novo” (B201 e B251). Como comparador foi utilizado o micofenolato de mofetila (MMF) na dose de 1 g duas vezes ao dia. Os desfechos coprimários compostos foram falha de eficácia (rejeição aguda confirmada por biópsia, perda do enxerto, morte ou perda de acompanhamento) no mês 6, e perda do enxerto, morte ou perda do acompanhamento com 12 meses. Em geral, everolimo não se mostrou inferior ao MMF nestes estudos. A incidência de rejeição aguda confirmada por biópsia no mês 6, no estudo B201 foi 21,6%, 18,2% e 23,5% para os grupos de everolimo 1,5 mg/dia, everolimo 3,0 mg/dia e MMF, respectivamente. No estudo B251, as incidências foram 17,1%, 20,1% e 23,5% para grupos everolimo 1,5 mg/dia, everolimo 3 mg/dia e MMF, respectivamente.

Foi observada com maior frequência redução da função do aloenxerto com aumento da creatinina sérica em pacientes utilizando combinação de everolimo com doses plenas de ciclosporina para microemulsão do que em pacientes tratados com MMF. Este efeito sugere que o everolimo aumenta a nefrotoxicidade da ciclosporina. A análise da farmacodinâmica-concentração do medicamento mostrou que a função renal pode ser melhorada com a exposição reduzida à ciclosporina mantendo a eficácia enquanto a concentração sanguínea mínima de everolimo foi mantida acima de 3 ng/mL. Este conceito foi posteriormente confirmado em dois estudos adicionais fase III (A2306 e A2307, incluindo 237 e 256 pacientes, respectivamente) que avaliaram a eficácia e segurança de everolimo 1,5 e 3 mg por dia (dose inicial; a dose subsequente foi baseada na concentração mínima (C0) pretendida de ≥ 3 ng/mL) em associação com uma exposição reduzida à ciclosporina. Nos dois estudos, houve melhora da função renal sem o comprometimento da eficácia. No entanto, nestes estudos, não houve braço comparativo sem everolimo.

O estudo A2309 fase III, multicêntrico, randomizado, aberto, controlado, foi realizado com 833 receptores de transplante renal “de novo”, que foram randomizados para um dos dois regimes de doses diferentes de everolimo, em combinação com dose reduzida de ciclosporina ou um regime padrão de micofenolato de sódio (MPA) + ciclosporina, e tratados por 12 meses. Todos os pacientes receberam terapia de indução com basiliximabe no pré-transplante e no dia 4 pós-transplante. Esteroides podiam ser administrados conforme necessários após o transplante.

As doses iniciais dos dois grupos de everolimo foram 1,5 mg/d e 3 mg, duas vezes ao dia, que foram, modificadas a partir do dia 5 para manter os níveis sanguíneos mínimos de everolimo no alvo de 3 a 8 ng/mL e 6 a 12 ng/mL, respectivamente. A dose de micofenolato de sódio foi de 1,44 g/d. As doses de ciclosporina foram adaptadas para manter os níveis sanguíneos mínimos no intervalo alvo, como mostrado na Tabela 1. Os valores reais medidos das concentrações sanguíneas de everolimo e ciclosporina (Co e C2) são mostrados na Tabela 2.

Embora o regime de dose mais alta com everolimo tenha sido tão eficaz quanto o regime com dose mais baixa, a segurança em geral foi pior e, por isso, o regime de dose maior não é recomendado. O regime recomendado é o de dose mais baixa de everolimo (vide “Posologia e modo de usar”).

Tabela 1: Estudo A2309: Intervalo do nível mínimo alvo de ciclosporina no sangue.

Alvo de ciclosporina C ₀ (ng/mL)	Mês 1	Meses 2-3	Meses 4-5	Meses 6-12
Grupos everolimo	100-200	75-150	50-100	25-50
Grupo MPA	200-300	100-250	100-250	100-250

Tabela 2: Estudo A2309: Níveis sanguíneos mínimos medidos de ciclosporina e everolimo.

Níveis mínimos (ng/mL)	Grupo everolimo (dose baixa de ciclosporina)				MPA (ciclosporina padrão)	
	everolimo 1,5 mg		everolimo 3,0 mg		Myfortic® 1,44 g	
ciclosporina	Nível C ₀	Nível C ₂	Nível C ₀	Nível C ₂	Nível C ₀	Nível C ₂
Dia 7	195±106	847±412	192±104	718±319	293±130	934±438
Mês 1	173±84	770±364	177±99	762±378	250±119	992±482
Mês 3	122±53	580±322	123±75	548±272	182±65	821±273
Mês 6	88±55	408±226	80±40	426±225	163±103	751±269
Mês 9	55±24	319±172	51±30	296±183	149±69	648±265
Mês 12	55±38	291±155	49±27	281±198	137±55	587±241
everolimo	(Alvo C ₀ 3-8)		(Alvo C ₀ 6-12)			
Dia 7	4,5±2,3		8,3±4,8		-	
Mês 1	5,3±2,2		8,6±3,9		-	
Mês 3	6,0±2,7		8,8±3,6		-	
Mês 6	5,3±1,9		8,0±3,1		-	
Mês 9	5,3±1,9		7,7±2,6		-	
Mês 12	5,3±2,3		7,9±3,5		-	

Os valores são a média ± DP das medidas dos valores com C₀ = nível mínimo, C₂ = valores de 2 horas pós-dose. Fonte: App 1: Tabelas 4-3-1.5; 14.3-1.7c; 14.3-1.7c.

O desfecho primário de eficácia foi uma variável combinada de falha (rejeição aguda comprovada por biópsia, perda do enxerto, morte ou perda de acompanhamento). O resultado é demonstrado na Tabela 3.

Tabela 3: Estudo A2309: Desfecho composto e individual de eficácia nos meses 6 e 12 (incidência em população ITT).

	everolimo 1,5 mg N = 277 % (n)		everolimo 3,0 mg N = 279 % (n)		MPA 1,44 g N = 277 % (n)	
	Mês 6	Mês 12	Mês 6	Mês 12	Mês 6	Mês 12
Desfecho composto (1º critério)	19,1 (53)	25,3 (70)	16,8 (47)	21,5 (60)	18,8 (52)	24,2 (67)
Diferença % (everolimo – MPA)	0,4%	1,1%	-1,9%	-2,7%	-	-
95% IC	(-6,2,6,9)	(-6,1,8,3)	(-8,3,4,4)	(-9,7,4,3)	-	-
Desfechos individuais (2º critério)						
BPARG tratada	10,8 (30)	16,2 (45)	10,0 (28)	13,3 (37)	13,7 (38)	17,0 (47)
Perda do enxerto	4,0 (11)	4,3 (12)	3,9 (11)	4,7 (13)	2,9 (8)	3,2 (9)
Morte	2,2 (6)	2,5 (7)	1,8 (5)	3,2 (9)	1,1 (3)	2,2 (6)
Perda de acompanhamento	3,6 (10)	4,3 (12)	2,5 (7)	2,5 (7)	1,8 (5)	3,2 (9)
Desfechos combinados (2º critério)						
Perda do enxerto/morte	5,8 (16)	6,5 (18)	5,7 (16)	7,5 (21)	4,0 (11)	5,4 (15)
Perda do enxerto/morte/perda de acompanhamento	9,4 (26)	10,8 (30)	8,2 (23)	10,0 (28)	5,8 (16)	8,7 (24)

1º = primário, 2º = secundário, IC = intervalo de confiança, a margem de não-inferioridade foi 10%.

Desfecho composto: rejeição aguda comprovada por biópsia (BPARG) tratada, perda de enxerto, morte ou perda de acompanhamento.

Alterações na função renal, como demonstradas pelo cálculo da taxa de filtração glomerular (TFG), utilizando a fórmula MDRD, estão apresentadas na Tabela 4.

A proteinúria foi avaliada em visitas agendadas por meio de análise local de proteína urinária/creatinina e categorizadas por níveis de relevância clínica como representado na Tabela 5. Poucos pacientes em qualquer um dos grupos de tratamento alcançaram o limiar nefrótico, mas houve uma proporção consistentemente maior de pacientes que receberam everolimo na categoria subnefrótica que no caso do grupo MPA. Um efeito de concentração mostrou-se relacionando aos níveis de proteinúria para níveis mínimos de everolimo particularmente em valores de $C_{\text{mín}}$ acima de 8 ng/mL. As reações medicamentosas adversas relatadas com regime de everolimo foram incluídas abaixo (Tabela 17).

Foi relatada uma frequência menor de infecção viral nos pacientes tratados com everolimo resultante principalmente das menores taxas de notificação de infecção por CMV (0,7% versus 5,95%) e infecção pelo vírus BK (1,5% versus 4,8%).

Tabela 4: Estudo A2309: Função renal (TFG calculada pela MDRD) em 12 meses (população ITT).

	everolimo 1,5 mg N=277	everolimo 3,0 mg N=279	MPA 1,44 g N=277
TFG média no mês 12 (mL/min/1,73 m ²)	54,6	51,3	52,2
Diferença em média (everolimo – MPA)	2,37	-0,89	-
IC 95%	(-1,7, 6,4)	(-5,0, 3,2)	-

Valor não inserido de TFG no mês 12: perda do enxerto = 0; morte ou perda do acompanhamento para função renal = LOCF1 (abordagem com base na observação mais recente 1: final do tratamento (até o mês 12)).

MDRD: Modificação da dieta na doença renal.

Tabela 5: Estudo A2309: Razão proteína urinária e creatinina.

Tratamento	Categoria de proteinúria (mg/mmol)			
	Normal % (n) (< 3,39)	Leve % (n) (3,39 - < 33,9)	Subnefrótica % (n) (33,9 - < 339)	Nefrótica % (n) (> 339)
Mês 12				
everolimo 1,5 mg	0,4 (1)	64,2 (174)	32,5 (88)	3,0 (8)
(TED) everolimo 3 mg	0,7 (2)	59,2 (164)	33,9 (94)	5,8 (16)
MPA 1,44 g	1,8 (5)	73,1 (198)	20,7 (56)	4,1 (11)

1 mg/mmol = 8,84 mg/g.

TED: Final do tratamento (valor do mês 12 ou abordagem com base na observação mais recente).

Transplante cardíaco

No estudo cardíaco de fase III (B253), foram estudados everolimo 1,5 mg/dia e everolimo 3 mg/dia em combinação com doses padrões de ciclosporina para microemulsão e corticosteroides versus azatioprina (AZA), 1-3 mg/kg/dia. O desfecho primário foi composto por: incidência de rejeição aguda \geq ISHLT grau 3A, rejeição aguda associada com comprometimento hemodinâmico, perda de enxerto, morte do paciente ou perda de acompanhamento nos meses 6, 12 e 24. A incidência de rejeição aguda confirmada por biópsia \geq ISHLT grau 3A, no mês 6, foi de 27,8% para o grupo de 1,5 mg/dia, 19% para o grupo de 3 mg/dia e 41,6% para o grupo AZA, respectivamente ($p = 0,003$ para 1,5 mg versus controle, $p < 0,001$ para 3 mg versus controle).

Baseando-se em dados de ultrassom intravascular da artéria coronária obtidos de um subgrupo da população estudada, ambas as doses de everolimo foram estatística e significativamente mais eficazes do que AZA na prevenção da vasculopatia do aloenxerto (definida como um aumento na espessura máxima da íntima $\geq 0,5$ mm em relação ao valor basal, em pelo menos um corte de uma sequência automatizada), um importante fator de risco para perda do enxerto a longo prazo.

Nível sérico elevado de creatinina foi observado mais frequentemente em pacientes que estavam utilizando everolimo em combinação com doses plenas de ciclosporina para microemulsão do que em pacientes utilizando AZA. Este resultado indica que everolimo aumenta a nefrotoxicidade induzida pela ciclosporina. Entretanto, análises adicionais sugeriram que a função renal poderia ser melhorada com a redução da dose de ciclosporina sem perda da eficácia se os níveis sanguíneos de everolimo forem mantidos acima dos valores mínimos. Os estudos A2411 e A2310 foram posteriormente conduzidos para investigar isso.

O estudo A2411, aberto, randomizado, com duração de 12 meses, comparou everolimo em combinação com doses reduzidas de ciclosporina para microemulsão e corticosteroides ao micofenolato de mofetila (MMF) e doses padrão de ciclosporina para microemulsão e corticosteroides em pacientes receptores de transplante cardíaco “de novo”. O estudo incluiu um total de 174 pacientes. A dose inicial de everolimo (N = 92) foi de 1,5 mg/dia e ajustada para manter o nível sanguíneo de everolimo entre 3-8 ng/mL. A MMF (N = 84) foi iniciada com uma dose de 1.500 mg duas vezes ao dia.

As doses de ciclosporina para microemulsão foram ajustadas para atingir os seguintes níveis mínimos (ng/mL):

Tabela 6.

Objetivo de C ₀ de ciclosporina	Mês 1	Mês 2	Meses 3-4	Meses 5-6	Meses 7-12
Grupo everolimo	200-350	150-250	100-200	75-150	50-100
Grupo MMF	200-350	200-350	200-300	150-250	100-250

A função renal foi melhorada com a redução da dosagem de ciclosporina com clearance (depuração) de creatinina médio (fórmula de Cockcroft-Gault) em 6 meses: everolimo: 65,4 v. MMF: 72,2 mL/mn, e em 12 meses: everolimo: 68,7 v. MMF: 71,8 mL/mn. Eficácia, expressa como a taxa de episódios de rejeição aguda comprovados por biópsia (grau ISHLT \geq 3A), foi mantida como comparável nos dois grupos aos 12 meses (everolimo: 22,8% v. MMF: 29,8%).

O estudo A2310 é um estudo fase III, multicêntrico, aberto, randomizado que compara a eficácia e a segurança de dois tratamentos everolimo/ciclosporina dose reduzida, contra um tratamento padrão de micofenolato de mofetila (MMF)/ciclosporina por 24 meses. O uso da terapia de indução foi centro-específico, as opções sendo de não-indução ou indução com basiliximabe ou timoglobulina. Todos os pacientes receberam corticosteroides.

As doses iniciais nos dois grupos de everolimo foram de 1,5 mg/dia e 3 mg/dia, posteriormente modificadas a partir do dia 4 em diante, para manter os níveis sanguíneos mínimos de everolimo de 3 a 8 ng/mL e 6 a 12 ng/mL, respectivamente. A dose de MMF foi de 3 g/dia. As doses de ciclosporina foram adaptadas para manter o mesmo objetivo de intervalo dos níveis sanguíneos mínimos como no estudo A2411. As concentrações sanguíneas de ciclosporina e everolimo são apresentadas na Tabela 7.

O recrutamento para o tratamento experimental com everolimo no braço de dosagem superior foi interrompido prematuramente devido a um aumento da taxa de mortalidade dentro deste grupo de tratamento, causado por infecções e doenças cardiovasculares, que ocorreram dentro dos primeiros 90 dias pós-randomização. A natureza e o padrão das fatalidades neste braço de dosagem não sugerem que a diferença esteja vinculada à presença ou ao tipo de terapia de indução.

Comparações estatísticas são limitadas a comparações entre os braços do tratamento concluído. Os níveis de concentração sanguínea do medicamento efetivamente alcançados estão descritos na Tabela 7.

Tabela 7: Estudo A2310: Medição dos níveis mínimos sanguíneos de ciclosporina (CsA) e everolimo.

Janela de visitação	everolimo 1,5 mg/dose reduzida de CsA N=279		MMF 3 g/dose padrão de CsA N= 268
	everolimo (C ₀ ng/mL)	ciclosporina (C ₀ ng/mL)	ciclosporina (C ₀ ng/mL)
Dia 4	5,7 (4,6)	153 (103)	151 (101)
Mês 1	5,2 (2,4)	247 (91)	269 (99)
Mês 3	5,7 (2,3)	209 (86)	245 (90)
Mês 6	5,5 (2,2)	151 (76)	202 (72)
Mês 9	5,4 (2,0)	117 (77)	176 (64)
Mês 12	5,6 (2,5)	102 (48)	167 (66)

Os números são m dias \pm DP dos valores medidos com C₀ = nível mínimo.

Fonte: Tabela PT-14,3-1,5, Tabela PT-14,3-1.7a.

O desfecho primário de eficácia foi uma variável composta de falha, implicando na ocorrência de qualquer das seguintes características: episódio de rejei o aguda comprovada por biópsia (BPAR) de ISHLT grau \geq 3A, episódio de rejei o aguda (AR) associada com comprometimento hemodinâmico (HDC), perda de enxerto/retransplante, morte ou perda de acompanhamento. O resultado da eficácia em 12 meses é mostrado na Tabela 8.

Tabela 8: Estudo A2310: Taxas de incidência de desfecho de eficácia, por grupo de tratamento (Popula o ITT - 12 meses de análise).

	everolimo 1,5 mg N=279 n (%)	MMF N=271 n (%)
Desfechos de eficácia		
Primário: falha de eficácia composta	99 (35,1)	91 (33,6)
- AR associada com HDC	11 (3,9)	7 (2,6)
- BPAR de ISHLT grau \geq 3A	63 (22,3)	67 (24,7)
- Morte	22 (7,8)	13 (4,8)

	everolimo 1,5 mg N=279 n (%)	MMF N=271 n (%)
Desfechos de eficácia		
- Perda de enxerto/retransplante	4 (1,4)	5 (1,8)
- Perda de acompanhamento*	9 (3,2)	10 (3,7)
Secundário:		
Perda de enxerto/retransplante, morte ou perda de acompanhamento**	33 (11,7)	24 (8,9)
- Perda de acompanhamento **	11 (3,9)	11 (4,1)
Rejeição de aguda tratada com anticorpos	13 (4,6)	9 (3,3)

Falha de eficácia composta: rejeição aguda comprovada por biópsia (BPAR) episódios de ISHLT grau $\geq 3A$, rejeição aguda (AR) associada com Comprometimento Hemodinâmico (HDC), perda do enxerto/retransplante, morte ou perda de acompanhamento.

* Perda de acompanhamento para desfechos relevantes (primário ou secundário).

Fonte: PT-Tabela 14.2-1.1a.

A alta taxa de fatalidade no braço everolimo em relação ao braço MMF foi, principalmente, o resultado de aumento na taxa de fatalidades por infecção, nos três primeiros meses, entre os pacientes de everolimo no subgrupo do estudo de pacientes que receberam terapia de indução com timoglobulina. A incidência de 3 meses notavelmente alta de infecções graves em pacientes que receberam everolimo do que nos que receberam MMF no subgrupo com timoglobulina parece refletir maior potência imunossupressora. O desequilíbrio das fatalidades no subgrupo com timoglobulina, sendo particularmente evidente entre os pacientes internados antes do transplante e com dispositivos de assistência ventricular-L, sugere maior vulnerabilidade desses pacientes às consequências de complicações infecciosas.

Estudos de ultrassonografia intravascular (IVUS) foram realizados em um subgrupo de pacientes para investigar mudanças pós-transplante (valor relativo do mês 12 a um valor basal efetivo durante os três primeiros meses pós-transplante) na espessura da íntima dentro de um segmento descendente anterior esquerdo (LAD) da artéria coronária.

Os resultados da medida da variação da espessura da íntima máxima, juntamente com frequência de pacientes com doença vascular do aloenxerto cardíaco (definido como um aumento na espessura da íntima máxima de 0,5 mm ou mais) são descritos na Tabela 9.

Tabela 9: Alteração média da espessura da íntima máxima (mm) desde o início até o Mês 12 e incidência de doença vascular do aloenxerto cardíaco (CAV) por doença dos doadores e tratamento (População IVUS – 12 meses de análise).

	everolimo 1,5 mg N= 88	MMF N= 101	Valor p de teste t (everolimo v. MMF)
Variação na média da espessura da íntima máxima (mm) do início ao mês 12			
Média (DP)	0,03 (0,05)	0,07 (0,11)	<0,001
Mediana (intervalo)	0,02 (-0,12;0,19)	0,03 (-0,15;0,56)	
Doença vascular do aloenxerto cardíaco (CAV) por doença do doador e tratamento			
Doença do doador	n/M (%)	n/M (%)	n/M (%)
- Total	11/88 (12,5)	27/101 (26,7)	0,018
Doença do doador	10/42 (23,8)	24/54 (44,4)	0,052
Sem doença do doador	1/46 (2,2)	3/47 (6,4)	0,617

Avaliação da IVUS basal foi realizada até o dia 105.

O valor p para a variação do início deve ser comparado com o nível de significância de dois lados 0,025.

n = número de pacientes com um evento de CAV no estado de doença do doador; M = o número total de pacientes dentro do estado de doença do doador.

Fonte: PT-Tabela 14.2-3.2a, PT-Tabela 14.2-3.7.

O reduzido aumento na espessura da íntima coronariana em pacientes usando everolimo em relação aos pacientes de MMF foi aparente independentemente da idade, sexo, presença ou ausência de diabetes e nível máximo de colesterol sérico observado no Mês 12.

A função renal ao longo do estudo A2310, avaliada pela taxa de filtração glomerular (TFG), calculada utilizando a fórmula MDRD, indica uma diferença estatisticamente significativa de 5,5 mL/min/1,73m² (97,5% IC -10,9; -0,2) inferior para o grupo de everolimo 1,5 mg no Mês 12.

Os dados sugerem que a diferença observada foi associada principalmente à exposição à ciclosporina. Essa diferença foi reduzida para 3,6 mL/min/1,73m² e não estatisticamente significativa (97,5% IC -8,9, 1,8) em centros onde os níveis médios de ciclosporina foram menores nos pacientes que recebem everolimo do que em pacientes randomizados para o braço de controle, como recomendado.

Adicionalmente, a diferença foi impulsionada principalmente por uma diferença desenvolvida durante o primeiro mês pós-transplante, quando os pacientes ainda estão em uma situação de instabilidade hemodinâmica, possivelmente, confundindo a análise da função renal. Posteriormente, a diminuição da TFG média do Mês 1 ao Mês 12 foi significativamente menor no grupo everolimo do que no grupo controle (-6,4 vs -13,7 mL/min, p = 0,002).

Proteinúria, expressa como proteína urinária: níveis de creatinina urinária medidos em amostras de urina tenderam ser mais elevados nos pacientes tratados com everolimo. Os valores subnefróticos foram observados em 22% dos pacientes que receberam everolimo comparados aos pacientes MMF (8,6%); níveis nefróticos também foram relatados (0,8%), representando 2 pacientes em cada grupo de tratamento.

As reações adversas para o grupo de 1,5 mg de everolimo no estudo A2310 são consistentes com reações adversas a medicamentos apresentados na Tabela 17. Uma menor taxa de infecções virais foi relatada em pacientes tratados com everolimo resultando principalmente em uma menor taxa de relatos de infecção pelo CMV em comparação com MMF (7,2% versus 19,4%).

Transplante hepático

Em um estudo fase III (H2304) de transplante hepático em adultos, exposição reduzida à tacrolimo e everolimo 1,0 mg duas vezes ao dia foram administrados a pacientes HCV+ e HCV-, com dose inicial de everolimo administrada aproximadamente 4 semanas após o transplante e investigada versus exposição padrão ao tacrolimo até 24 meses (estudo principal) e por um período de extensão adicional de 12 meses totalizando 36 meses após o transplante. A dose de everolimo foi ajustada para manter níveis sanguíneos mínimos de everolimo entre 3-8 ng/mL para o braço de everolimo + tacrolimo reduzido. Os níveis mínimos médios de everolimo estiveram dentro da variação alvo durante todo o tempo, variando entre 3,4 a 6,3 ng/mL no braço de everolimo + tacrolimo reduzido. As doses de tacrolimo foram subsequencialmente ajustadas para atingir os níveis mínimos alvo entre 3 a 5 ng/mL por 12 meses no braço de everolimo + tacrolimo reduzido.

O desfecho primário do estudo foi comparar a taxa de eficácia/falha, definido como o desfecho composto de rejeição aguda comprovada por biópsia tratada, perda do enxerto ou morte com minimização prematura de tacrolimo, facilitada por introdução de everolimo iniciado aproximadamente 4 semanas após o transplante hepático, até a exposição padrão à tacrolimo no mês 12.

No geral, durante os 12 meses de análise, a incidência do desfecho composto (BPAR tratada, perda de enxerto ou morte) foi menor no braço de everolimo + tacrolimo reduzido (6,7%) comparado ao braço controle de tacrolimo (9,7%) (Tabela 10). A diferença nas estimativas entre everolimo + tacrolimo reduzido e tacrolimo controle foi de -3,0%, com IC 97,5%: (-8,7% a 2,6%). Em relação às taxas de perda de enxerto e casos fatais, o braço de everolimo + tacrolimo reduzido foi não-inferior se comparado ao braço tacrolimo controle, indicando risco de mortalidade não aumentado nesta população. Uma taxa significativa e estatisticamente menor de rejeição aguda foi observada no braço de everolimo + tacrolimo reduzido (3,7%), se comparado ao braço controle (10,7%) (Tabela 11). Os resultados são similares entre pacientes HCV+ e HCV-.

Tabela 10: Estudo H2304: Comparação entre os grupos de tratamento para as taxas de incidência Kaplan-Meier (KM) de desfechos primários de eficácia (população ITT – 12 e 24 meses de análise).

Estatística	EVR + TAC reduzido N=245		Controle TAC N= 243	
	12 meses	24 meses	12 meses	24 meses
Número de falha de eficácia composta (tBPAR, perda de enxerto ou morte) da randomização até os meses 12 e 24	16	24	23	29
KM estimado da taxa de incidência de falha de eficácia composta (tBPAR, perda de enxerto ou morte) nos meses 12 e 24	6,7%	10,3%	9,7%	12,5%
Diferença nas estimativas de KM (versus controle)	-3,0%	-2,2%	-	-
IC 97,5% para diferença	(-8,7%; 2,6%)	(-8,8%, 4,4%)		
Valor P do teste Z para (TAC reduzido – Controle = 0) (teste de não-diferença)	0,230	< 0,452	-	-
Valor P* do teste Z para (TAC reduzido – Controle ≥ 0,12) (teste de não-inferioridade)	< 0,001	< 0,001	-	-

1. tBPAR = rejeição aguda comprovada por biópsia tratada. Os resultados laboratoriais locais de biópsia são usados para definir tBPAR.

- *Valor P do teste Z para o teste de não-inferioridade (margem de não-inferioridade = 12%) é para um teste unilateral e foi comparado a um nível de significância de 0,0125.
- Na estimativa de Kaplan-Meier, o dia censura para pacientes sem o evento é o dia de último contato.

Tabela 11: Estudo H2304: Comparação entre grupos de tratamento para taxas de incidência de desfechos de eficácia secundários (população ITT – 12 e 24 meses de análise).

Desfechos de eficácia	EVR/TAC reduzido N=245 n (%)	TAC controle N=243 n (%)	Diferença no risco (IC*)	Valor P
Perda de enxerto**				
12 meses	6 (2,4)	3 (1,2)	1,2 (-7,8; 10,2)	0,5038
24 meses	9 (3,9)	7 (3,2)	0,8% (-3,2, 4,7)	0,6605
Morte**				
12 meses	9 (3,7)	6 (2,5)	1,2 (-7,8; 10,1)	0,6015
24 meses	12 (5,2)	10 (4,4)	0,8% (-3,7, 5,2)	0,7012
AR				
12 meses	9 (3,7)	26 (10,7)	-7,0 (-11,6; -2,5)	0,0026
24 meses	11 (4,8)	28 (12,4)	-7,6 (-13,5, -1,7)	0,0039
tAR				
12 meses	6 (2,4)	17 (7,0)	-4,5 (-8,3; -0,8)	0,0178
24 meses	8 (3,5)	17 (7,2)	-3,7 (-8,3, 1,0)	0,0765
BPAR				
12 meses	10 (4,1)	26 (10,7)	-6,6 (-11,2; -2,0)	0,0052
24 meses	14 (6,1)	30 (13,3)	-7,2% (-13,5,-0,9)	0,0100
tBPAR				
12 meses	7 (2,9)	17 (7,0)	-4,1 (-8,0; -0,3)	0,0345
24 meses	11 (4,8)	18 (7,7)	-2,9 (-7,9, 2,2)	0,2031
AR subclínica*				
12 meses	1 (0,4)	5 (2,1)	-1,6 (-10,6; 7,3)	0,1216
24 meses	3 (1,4)	7 (3,5)	-2,1 (-5,6, 1,3)	0,1640

1. AR = Rejeição aguda; BPAR = rejeição aguda comprovada por biópsia; tBPAR = rejeição aguda comprovada por biópsia tratada; tAR = rejeição aguda tratada. Os resultados laboratoriais locais de biópsia são usados para definir BPAR e tBPAR.

2. Perda de seguimento por “perda de enxerto, morte ou perda de seguimento” é definida como um paciente que não morreu, não apresentou perda de enxerto e cujo último dia de contato é anterior ao limite inferior da janela de visita dos meses 12/24.

3. ** = intervalo de confiança exato e teste de Fisher bilateral exato utilizados para essas variáveis. Para outras, intervalo de confiança assintomático e teste Chi-quadrado de Pearson são usados.

4. Todos os valores P são para teste bilateral e foram comparados a um nível de significância de 0,05.

Extensão – resultados da eficácia primária em 36 meses

Do total de 231 pacientes que entraram na extensão para everolimo + tacrolimo reduzido (n=106) e controle de tacrolimo (n=125), 84% e 86% dos pacientes completaram a medicação do estudo, 91% e 94% dos pacientes completaram a fase de estudo com 16% e 14% dos pacientes interrompendo a medicação, respectivamente.

A incidência de pacientes com eventos de falha de eficácia composta (tBPAR, perda do enxerto ou morte) no mês 36 desde a linha de base de extensão (Mês 24) foi baixa e semelhante entre os braços de tratamento com 1,9% (n = 2) e 2,4% (n = 3) nos braços de everolimo + tacrolimo reduzido e controle de tacrolimo, respectivamente.

Para a população ITT (todos os pacientes randomizados no estudo principal), as estimativas de Kaplan-Meier do desfecho primário de eficácia composta (tBPAR, perda ou morte do enxerto) para 36 meses foram menores no braço everolimo + tacrolimo reduzido (11,5%) do que no controle de tacrolimo (14,6%). A diferença entre everolimo + tacrolimo reduzido e controle de tacrolimo foi de -3,2% (97,5% CI: -10,5%, 4,2%, p-valor 0,3337).

Função Renal

A comparação entre os grupos de tratamento para mudança no eGFR (MDRD4) [mL/min/1,73 m²] do tempo de randomização (dia 30) ao mês 12, 24 e 36 para a população ITT está representada na Tabela 12. A eGFR aos 12 meses foi maior para o everolimo + tacrolimo reduzido (80,6 mL/min/1,73m²) em comparação ao controle de tacrolimo (70,3 mL/min/1,73 m²) e uma maior eGRF também foi observada durante todo o estudo.

Tabela 12: Estudo H2304: Comparação entre grupos de tratamento para eGFR (MDRD4) no mês 12 (população ITT – 12, 24 e 36 meses de análise).

Diferença versus Controle						
Tratamento	N	LS Médio (SE)	LSM Médio (SE)	IC 97,5%	Valor P (1)	Valor P (2)
EVR+TAC reduzido						
12 meses	244	-2,23 (1,54)	8,50 (2,12)	(3,74; 13,27)	< 0,0001	< 0,0001
24 meses	245	-7,94 (1,53)	6,66 (2,12)	(1,9, 11,42)	< 0,0001	0,0018
36 meses	106	-4,98 (2,06)	12,37 (2,66)	(6,38, 18,37)	< 0,0001	< 0,0001
TAC controle						
12 meses	243	-10,73 (1,54)	-	-	-	-
24 meses	243	-14,60 (1,54)	-	-	-	-
36 meses	125	-17,36 (1,88)	-	-	-	-

1. Mínimos quadrados significam intervalos de confiança de 97,5%, valores P são de um modelo ANCOVA contendo tratamento e estado HCV como fatores, e eGFR inicial como covariável.
2. Regras de imputação de valores ausentes de eGFR nos meses 12, 24 e 36 (MDRD4):
 - 1) usam o último valor disponível antes da randomização para pacientes sem eGFR pós-randomização;
 - 2) usam o valor mínimo entre a randomização e o mês 6 se o último valor é observado entre a randomização e o mês 6;
 - 3) usam o mínimo valor entre mês 6 e mês 12 se o último valor é observado no mês 6 ou após;
 - 4) usam o mínimo valor entre o mês 12 e mês 24 se o último valor é observado no mês 12 ou após;
 - 5) usam o mínimo de valor entre o mês 24 e mês 36 se o último valor é observado no mês 24 ou após;
 - 6) usam 15 mL/min/1,73 m² se o paciente estava em diálise após a randomização.
3. Valor P (1): Teste de não-inferioridade com margem NI = -6 mL/min/1,73 m², com nível unilateral de 0,0125.
4. Valor P (2): Teste de superioridade com níveis bilaterais de 0,025.

Foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos de tratamento (everolimo + tacrolimo reduzido vs. Controle de tacrolimo) em favor do braço everolimo + tacrolimo reduzido para a eGFR média a partir da semana 6 até o mês 36 (incluindo o final do estudo e o final do tratamento). Na randomização, a média de eGFR foi de 85,0 e 78,0 mL/min/1,73m² para os grupos everolimo + tacrolimo reduzido e controle de tacrolimo reduzidos, respectivamente. No mês 36, a diferença na média de eGFR entre everolimo + tacrolimo reduzido e controle de tacrolimo foi de 15,2 mL/min/1,73m². A média da eGFR no mês 36 foi de 78,7 e 63,5 mL/min/1,73m² para os grupos de everolimo + tacrolimo reduzido e controle de tacrolimo, respectivamente.

Referências Bibliográficas

1. A three-year, double blind, double-dummy, randomized, multicenter, parallel-group study of the efficacy and safety of SDZ RAD tablets versus mycophenolate mofetil as part of a triple immunosuppressive therapy in de novo renal transplant recipients. Clinical Research Report. Study CRAD001 B251. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 07 Mar 01. Part IV A, Volume 10, Page 001. (Dados em arquivo);
2. A 1 year double-blind, double-dummy and 2 year open-label, randomized, multicenter, parallel group study of the efficacy and safety of RAD001 tablets versus mycophenolate mofetil as part of triple immunosuppressive therapy in de novo renal transplant recipients. Study No. B201 36 Month. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 06 Nov 02. Part IV B, Volume 111, Page 001. (Dados em arquivo);
3. A 1-year, double blind, double-dummy, and 2-year open-label randomized, multicenter, parallel-group study of the efficacy and safety of RAD001 tablets versus mycophenolate mofetil as part of a triple immunosuppressive therapy in the novo renal transplant recipients. Clinical Research Report CRAD001 B201. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 12 Mar 01. Part IV A, Volume 25, Page 001. (Dados em arquivo);
4. Compound/Project: RAD001A B251. A three-year, double-blind, double-dummy, randomized, multicenter, parallel group study of the efficacy and safety of SDZ RAD tablets versus mycophenolate mofetil as part of triple immunosuppressive therapy in de novo renal transplant recipients. Study No. B251 (36 month). Novartis Pharmaceuticals Corp. East Hanover, NJ, USA. 06 Nov 02. Part IV B, Volume 120, Page 001. (Dados em arquivo);

5. A 1 year multicenter, randomized, open label, parallel group study of the safety tolerability and efficacy of two doses (1.5 and 3 mg/day) of Everolimo (RAD001) with steroids and optimized administration of Neoral in de novo renal transplant recipients, Study No. CRAD001 A2306. Novartis Pharma Ag. Basel, Switzerland. 20 Nov 02. Part IV, Volume 132, Page 001. (Dados em arquivo);
6. A 1 year multicenter, randomized, open label, parallel group study of the safety, tolerability and efficacy of two doses (1.5 and 3 mg/day) of Everolimo (RAD001) with Simulect, corticosteroids and optimized administration of Neoral in de novo renal transplant recipients. Study A2307. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 20 Nov 02. Part IV, Volume 135, Page 001. (Dados em arquivo);
7. A two-year randomized, multicenter, double-blind study of the efficacy and safety of SDZ RAD versus azathioprine as part of a triple immunosuppressive therapy regimen in de novo heart transplant recipients (24-month analysis). Study No. B253 24 Months. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 30 Oct 02. Part IV B, Volume 138, Page 001. (Dados em arquivo);
8. Clinical overview. Everolimo (everolimus, RAD001). Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 12 Dec 07. (Dados em arquivo);
9. A two-year, randomized, multicenter, double-blind study of the efficacy and safety of SDZ RAD versus azathioprine as part of a triple immunosuppressive therapy regimen in de novo heart transplant recipients. Study CRAD001 B253. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 14 May 02. Part IV B, Volume 41, Page 001. (Dados em arquivo);
10. Clinical Overview - Rationale for changes to Novartis Core Data Sheet (CDS) / Product Information – 12 month results from Study CRAD001A2310 – implications for use of Certican in heart transplantation. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. Mar 11
11. 2.5 Clinical Overview - Rationale for changes to Core Data Sheet (CDS) / Product Information ADR Section – Ovarian cyst. Novartis. Oct-2018;
12. Extension study to the multicenter, open-label, randomized, controlled study CRAD001H2304 to evaluate the longterm efficacy and safety of concentration-controlled everolimus in liver transplant recipients. Study CRAD001H2304E1. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 7 Nov 2018.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico, ATC

Grupo farmacoterapêutico: agente imunossupressor seletivo. Código ATC: L04A A18.

Mecanismo de ação

O everolimo é um inibidor do sinal de proliferação que previne a rejeição ao aloenxerto em modelos de alotransplantes em roedores e primatas não humanos. Exerce efeito imunossupressor pela inibição da proliferação das células T ativadas por antígenos e, conseqüentemente, da expansão clonal, controladas por interleucinas específicas de células T como interleucina-2 e interleucina-15. O everolimo inibe uma via de sinalização intracelular que normalmente leva à proliferação celular quando desencadeada pela ligação desses fatores de crescimento de células T aos seus respectivos receptores. O bloqueio deste sinal pelo everolimo faz com que as células estacionem no estágio G₁ do ciclo celular.

No nível molecular, o everolimo forma um complexo com a proteína citoplasmática FKBP-12. Na presença do everolimo, a fosforilação estimulada pelo fator de crescimento da p70 S6 quinase é inibida. Uma vez que a fosforilação da p70 S6 quinase está sob controle da FRAP (também chamada de m-TOR), esta descoberta sugere que o complexo de everolimo-FKBP-12 se liga e, assim, interfere com a função da FRAP. A FRAP é uma proteína regulatória chave que controla o metabolismo, crescimento e proliferação celular; o bloqueio da função da FRAP explica a interrupção do ciclo celular causada pelo everolimo.

Portanto, o everolimo tem um mecanismo de ação diferente da ciclosporina. Em modelos pré-clínicos de alotransplantes, a combinação de everolimo e ciclosporina foi mais eficaz do que cada fármaco sozinho.

O efeito do everolimo não se restringe às células T. O everolimo geralmente inibe a proliferação de células hematopoiéticas estimulada por fatores de crescimento e de células não hematopoiéticas, tais como as células de músculo liso vascular. A proliferação de células de músculo liso vascular estimulada por fatores de crescimento, que é induzida por lesão das células endoteliais e que leva à formação da neointima, desempenha um papel fundamental na patogênese da rejeição crônica. Estudos pré-clínicos com everolimo mostraram a inibição da formação da neointima em um modelo de alotransplante de aorta em ratos.

Farmacocinética

- Absorção

O pico da concentração de everolimo ocorre 1 a 2 horas após administração de uma dose oral. As concentrações sanguíneas do everolimo em pacientes receptores de transplante são proporcionais à dose, sobre o intervalo de dose de 0,25 mg a 15 mg. **Efeito da alimentação:** quando a forma farmacêutica comprimidos é administrada com uma refeição rica em lipídeos, a $C_{\text{máx}}$ e a ASC de everolimo são reduzidas em 60% e 16%, respectivamente. Para minimizar a variabilidade, Osys[®] deve ser administrado sempre da mesma maneira com ou sem alimentos.

- Distribuição

A proporção sangue-plasma de everolimo, que é dependente da concentração dentro da faixa de 5 a 5.000 ng/mL, é de 17% a 73%. A ligação às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 74% em voluntários sadios e pacientes com insuficiência hepática moderada. O volume de distribuição associado com a fase final (V_z/F) em pacientes receptores de transplante renal em manutenção é de 342 ± 107 L.

- Biotransformação/Metabolismo

O everolimo é um substrato do CYP3A4 e glicoproteína-P. Após a administração oral, este é o principal componente circulante no sangue humano. Seis metabólitos principais de everolimo foram detectados no sangue humano, incluindo três metabólitos mono-hidroxilados, dois produtos hidrolíticos de anel aberto e um conjugado fosfatidilcolina de everolimo. Estes metabólitos foram também identificados em várias espécies de animais utilizadas nos estudos de toxicidade e mostrou aproximadamente 100 vezes menos atividade do que o próprio everolimo. Assim, a substância mãe contribui para a maior parte da atividade farmacológica total do everolimo.

- Excreção

Após a administração de dose única de everolimo radiomarcado a pacientes receptores de transplante recebendo ciclosporina, a maioria da radioatividade (80%) foi recuperada nas fezes e apenas uma quantidade menor (5%) foi excretada na urina. Não foi detectada substância mãe na urina ou nas fezes.

- Farmacocinética no estado de equilíbrio

A farmacocinética foi comparável em pacientes receptores de transplante renal e cardíaco recebendo everolimo duas vezes ao dia simultaneamente com ciclosporina para microemulsão. O estado de equilíbrio é alcançado no 4º dia com acúmulo nos níveis sanguíneos de 2 a 3 vezes comparado com a exposição após a primeira dose. O $t_{\text{máx}}$ ocorre de 1 a 2 horas após a administração da dose. Com 0,75 mg e 1,5 mg duas vezes ao dia, as $C_{\text{máx}}$ médias observadas foram de $11,1 \pm 4,6$ e $20,3 \pm 8,0$ ng/mL, respectivamente, e as ASC médias foram de 75 ± 31 e 131 ± 59 ng.h/mL, respectivamente. Com 0,75 mg e 1,5 mg duas vezes ao dia, as concentrações médias sanguíneas mínimas pré-dose ($C_{\text{mín}}$) foram $4,1 \pm 2,1$ e $7,1 \pm 4,6$ ng/mL, respectivamente. A exposição ao everolimo permanece estável com o tempo no primeiro ano após o transplante. A $C_{\text{mín}}$ está significativamente correlacionada com a ASC produzindo um coeficiente de correlação entre 0,86 e 0,94. Baseado na análise farmacocinética da população, o clearance (depuração) oral (CL/F) é de 8,8 L/h (27% de variação interpaciente) e o volume de distribuição central (V_c/F) é 110 L (36% de variação interpaciente). A variabilidade residual na concentração sanguínea é 31%. A meia-vida de eliminação é de 28 ± 7 h.

- Insuficiência hepática

Em relação à ASC de everolimo em indivíduos com função hepática normal, a ASC média de 6 pacientes com insuficiência hepática leve (Child-Pugh Classe A) foi 1,6 vezes maior; em dois grupos estudados de forma independente com 8 e 9 pacientes com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh Classe B), a ASC média foi 2,1 vezes e 3,3 vezes maior; e em 6 pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh Classe C), a ASC média foi 3,6 vezes maior. Significa que as meias-vidas foram 52, 59 e 78 horas na insuficiência hepática leve, moderada e grave. As meias-vidas prolongadas atrasam o tempo para atingir o estado de equilíbrio nos níveis sanguíneos de everolimo (vide “Posologia e modo de usar”).

- Insuficiência renal

Insuficiência renal pós-transplante (faixa de clearance (depuração) de creatinina, 11 – 107 mL/min) não afetou a farmacocinética do everolimo.

- Pacientes Pediátricos (menores de 18 anos): o CL/F do everolimo aumentou de modo linear com a idade do paciente (1 a 16 anos), superfície de área corpórea (0,49-1,92 m²) e peso (11-77 kg) dos pacientes. O estado de equilíbrio CL/F foi de $10,2 \pm 3,0$ L/h/m² e a meia-vida de eliminação foi de 30 ± 11 h.

- Pacientes Geriátricos (65 anos ou mais): uma redução limitada do clearance (depuração) oral do everolimo de 0,33% ao ano foi estimada em adultos (faixa de idade estudada foi 16 a 70 anos). O ajuste de dose não é considerado necessário.

- **Raça/Etnia:** baseado na análise farmacocinética da população, o clearance (depuração) oral (CL/F) é, em média, 20% maior em pacientes negros receptores de transplante (vide “Posologia e modo de usar”).

- **Relação exposição-resposta:** a média da concentração mínima de everolimo nos 6 primeiros meses pós-transplante foi relacionada à incidência de rejeição aguda confirmada por biópsia e à trombocitopenia em pacientes receptores de transplante renal e cardíaco (vide Tabela 13). Em pacientes com transplante hepático, a relação dos níveis mínimos de everolimo e eventos clínicos não é bem estabelecida, entretanto, altas exposições não estão relacionadas com aumento de eventos adversos.

Tabela 13: Relação exposição-resposta para everolimo em pacientes transplantados.

Transplante renal					
Concentração mínima (CO) (ng/mL)	≤ 3,4	3,5-4,5	4,6-5,7	5,8-7,7	7,8-15,0
Ausência de rejeição	68%	81%	86%	81%	91%
Trombocitopenia (< 100 x 10 ⁹ /L)	10%	9%	7%	14%	17%
Transplante cardíaco					
Concentração mínima (CO) (ng/mL)	≤ 3,5	3,6-5,3	5,4-7,3	7,4-10,2	10,3-21,8
Ausência de rejeição	65%	69%	80%	85%	85%
Trombocitopenia (< 75 x 10 ⁹ /L)	5%	5%	6%	8%	9%
Transplante hepático					
Concentração mínima (CO) (ng/mL)	≤ 3	3-8			≥ 8
Ausência de RACB tratada	88%	98%			92%
Trombocitopenia (≤ 75 x 10 ⁹ /L)	35%	13%			18%
Neutropenia (< 1,75 x 10 ⁹ /L)	70%	31%			44%

Dados de segurança pré-clínicos

O perfil de segurança pré-clínico do everolimo foi avaliado em camundongos, ratos, mini porcos, macacos e coelhos.

Os principais órgãos-alvo foram os sistemas reprodutores femininos e masculinos (degeneração tubular testicular, contagem reduzida de esperma no epidídimo e atrofia uterina) em diversas espécies e, somente em ratos, os pulmões (aumento de macrófagos alveolares) e olhos (opacidade da linha da sutura lenticular anterior). Alterações menores no rim foram observadas em ratos (exacerbação de lipofuscinose idade-dependente no epitélio tubular) e em camundongos (exacerbação de lesões secundárias). Não há indicações de toxicidade renal em macacos ou mini porcos.

O everolimo parece exacerbar a ocorrência espontânea de outras doenças de base (miocardite crônica em ratos, infecção por vírus *coxsackie* no plasma e coração em macacos, infestação coccidial do trato gastrointestinal em mini porcos, lesões na pele em camundongos e macacos). Estes fatos foram observados pela exposição sistêmica em níveis dentro da faixa terapêutica de exposição ou acima, com exceção das ocorrências em ratos que ocorreram abaixo da exposição terapêutica devido à alta distribuição tecidual.

A ciclosporina em combinação com everolimo causou maior exposição sistêmica ao everolimo e aumentou a toxicidade. Não houve órgão-alvo novo em ratos. Macacos apresentaram hemorragia e arterite em muitos órgãos.

Em um estudo de fertilidade em ratos machos, a morfologia testicular foi afetada com $\geq 0,5$ mg/kg; e a motilidade dos espermatozoides, contagem de cabeças de espermatozoides e níveis de testosterona plasmática foram diminuídos com 5 mg/kg, que está dentro da faixa de exposição terapêutica e causou uma diminuição da fertilidade nos machos. Houve evidência de reversibilidade.

Estudos de genotoxicidade que levaram em consideração todos os desfechos relevantes não mostraram evidência de atividade clastogênica ou mutagênica. A administração de everolimo durante 2 anos para camundongos e ratos não indicou qualquer potencial oncogênico até as maiores doses correspondentes respectivamente a 8,6 e 0,3 vezes a exposição clínica estimada.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Osys[®] está contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao everolimo, sirolimo ou a qualquer um dos excipientes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Administração da imunossupressão

Existem poucos dados sobre o uso de Osys[®] sem o inibidor de calcineurina (CNI) (ciclosporina ou tacrolimo). Um aumento do risco de rejeição aguda foi observado em pacientes que interromperam a administração do CNI comparado àqueles que continuaram a administração do CNI.

Em estudos clínicos, everolimo foi administrado concomitantemente à ciclosporina para microemulsão, ou com tacrolimo, basiliximabe e corticosteroides. O uso de everolimo em combinação com outros agentes imunossuppressores, além destes, não foi extensivamente investigado.

Osys[®] não foi adequadamente estudado em pacientes com alto risco imunológico.

Combinação com indução da timoglobulina

Aconselha-se cautela com o uso de indução com timoglobulina (globulina de coelho antitimócitos) e tratamento de Osys[®]/ciclosporina/esteroides. Em um estudo clínico de receptores de transplante cardíaco (estudo A2310, vide “Características farmacológicas - Farmacodinâmica”), um aumento da incidência de infecções graves foi observado nos primeiros três meses após o transplante no subgrupo de pacientes que receberam indução com globulina de coelho antitimócitos combinada com everolimo, esteroides e ciclosporina, na concentração sanguínea recomendada para o transplante cardíaco (superior ao transplante renal). Isto foi associado com maior mortalidade entre os pacientes que foram hospitalizados e necessitaram de dispositivo de assistência ventricular antes do transplante, sugerindo que os mesmos podem ter sido particularmente vulneráveis ao aumento da imunossupressão.

Infecções graves e oportunistas

Pacientes em tratamento com medicamentos imunossuppressores, incluindo everolimo, têm um risco aumentado de desenvolver infecções, especialmente por patógenos oportunistas (bactérias, fungos, vírus, protozoários). Foram relatadas infecções fatais e sepse em pacientes tratados com everolimo (vide “Reações adversas”). Entre as infecções oportunistas, as quais os pacientes imunodeprimidos podem ser vulneráveis, estão infecções por poliomavírus, que incluem nefropatia associada ao vírus BK, que pode levar à perda do enxerto renal e a leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) potencialmente fatal associada ao vírus JC. Estas infecções, muitas vezes relacionadas com o grau de imunossupressão total, devem ser consideradas no diagnóstico diferencial de pacientes imunodeprimidos com deterioração da função renal do enxerto ou sintomas neurológicos.

Nos estudos clínicos com everolimo, foi recomendada profilaxia antibacteriana para pneumonia causada por *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*) e citomegalovírus (CMV) após o transplante, particularmente em pacientes com risco aumentado para infecções oportunistas.

Comprometimento da função hepática

Recomenda-se ajuste da dose de everolimo e que as concentrações sanguíneas mínimas totais para everolimo (C₀) sejam rigorosamente monitoradas em pacientes com insuficiência da função hepática (vide “Posologia e modo de usar”).

Interação com fortes inibidores, indutores da CYP3A4

Não é recomendada a coadministração com fortes inibidores da CYP3A4 (por exemplo, cetoconazol, itraconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina, ritonavir) e indutores (por exemplo, rifampicina, rifabutina) a menos que os benefícios superem os possíveis riscos.

Recomenda-se o monitoramento das concentrações sanguíneas mínimas totais (C₀) para everolimo quando indutores ou inibidores do CYP3A4 são coadministrados ou descontinuados (vide “Interações medicamentosas”).

Linfomas e outras malignidades

Pacientes recebendo regime de medicamentos imunossuppressores, incluindo everolimo, apresentam maior risco de desenvolver linfomas ou outras malignidades, particularmente da pele (vide “Reações adversas”). O risco absoluto parece estar mais relacionado com a duração e a intensidade da imunossupressão do que com o uso de um medicamento específico. Pacientes devem ser monitorados regularmente para neoplasias de pele e aconselhados a reduzir a exposição à luz solar UV, e para o uso apropriado de protetor solar.

Hiperlipidemia

O uso de Osys[®] com ciclosporina para microemulsão ou tacrolimo em pacientes receptores de transplante foi associado com aumento do colesterol e triglicérides séricos, que pode precisar de tratamento. Pacientes recebendo Osys[®] devem ser monitorados para hiperlipidemia e, se necessário, tratados com medicamentos redutores de lipídeos e devem ser feitos ajustes para uma dieta apropriada (vide “Interações medicamentosas”). O risco/benefício deve ser considerado em pacientes com hiperlipidemia estabelecida antes de se iniciar um regime imunossupressor incluindo Osys[®]. De forma semelhante, o risco/benefício da terapia contínua com Osys[®] deve ser reavaliado em pacientes com hiperlipidemia refratária grave.

Os pacientes que utilizam inibidor da HMG-CoA redutase e/ou fibrato devem ser monitorados quanto ao possível desenvolvimento de rabdomiólise e outras reações adversas como descrito nas respectivas bulas destes medicamentos (vide “Interações medicamentosas”).

Angioedema

Osys[®] tem sido associado com o desenvolvimento de angioedema. Na maioria dos casos relatados, os pacientes foram tratados com inibidores da ECA como comedição.

Disfunção renal induzida por everolimo e inibidores de calcineurina

Em transplante cardíaco e renal, Osys[®] em combinação com dose plena de ciclosporina aumenta o risco de disfunção renal. Doses reduzidas de ciclosporina são necessárias para o uso combinado com Osys[®], para evitar a disfunção renal. Devem ser considerados ajustes apropriados do regime imunossupressor, em particular, a redução na dose de ciclosporina em pacientes com níveis elevados de creatinina sérica.

Em um estudo de transplante hepático, everolimo com exposição reduzida ao tacrolimo não se verificou a piora da função renal em comparação com a exposição padrão ao tacrolimo.

O monitoramento regular da função renal é recomendado em todos os pacientes. Deve-se ter cautela na coadministração com outros medicamentos que têm efeitos deletérios conhecidos na função renal.

Proteinúria

O uso de Osys[®] com inibidores da calcineurina em receptores de transplante tem sido associado com aumento de proteinúria. O risco aumenta com níveis mais elevados de everolimo no sangue.

Em pacientes receptores de transplante renal com proteinúria leve durante a terapia de manutenção imunossupressora incluindo um CNI, há relatos de agravamento da proteinúria quando o CNI é substituído por Osys[®]. Foi observada reversibilidade com a interrupção do Osys[®] e reintrodução do CNI. A segurança e a eficácia da conversão do CNI para everolimo em tais pacientes não foram estabelecidas.

Os pacientes que recebem Osys[®] devem ter a proteinúria monitorada.

Trombose do enxerto renal

Foi relatado aumento do risco de trombose arterial e venosa do rim, resultando na perda do enxerto, principalmente nos primeiros 30 dias pós-transplante.

Complicações na cicatrização da ferida

Osys[®], como outros inibidores da mTOR, pode prejudicar a cicatrização, aumentando a ocorrência de complicações pós-transplante, tais como deiscência da ferida, coleções de fluido e infecção da ferida que podem exigir mais atenção cirúrgica. Linfocele é o evento mais frequentemente relatado em receptores de transplante renal e tende a ser mais frequente em pacientes com maior índice de massa corporal. A frequência de derrame pericárdico e pleural é aumentada nos receptores de transplante cardíaco e a frequência de hérnias incisionais é aumentada em receptores de transplante hepático.

Distúrbios trombóticos microangiopáticos

A administração concomitante de Osys[®] com um inibidor da calcineurina (CNI) pode aumentar o risco da síndrome hemolítica urêmica induzida por CNI, púrpura trombocitopênica trombótica e microangiopatia trombótica.

Doença pulmonar intersticial/pneumonite não infecciosa

Casos de doença pulmonar intersticial, implicando na inflamação intraparenquimal pulmonar (pneumonite) e/ou fibrose de etiologia não infecciosa, algumas fatais, têm ocorrido em pacientes que receberam rapamicina e seus derivados, incluindo Osys[®]. O diagnóstico de doença pulmonar intersticial (DPI) deve ser considerado em pacientes que apresentem sintomas consistentes com pneumonia infecciosa, mas não respondem à terapia antibiótica e naqueles pacientes em que infecções, neoplasias e outras causas não medicamentosas tenham sido descartadas através de investigações apropriadas. Na maioria, a condição desaparece depois da suspensão de Osys[®] e/ou adição de glicocorticoides. Entretanto, casos fatais também ocorreram.

Aparecimento de diabetes mellitus

Foi demonstrado que Osys[®] aumenta o risco de novos casos de diabetes mellitus após o transplante. Os pacientes tratados com Osys[®] devem ter a concentração de glicose no sangue monitorada rigorosamente.

Infertilidade masculina

Há relatos na literatura de azoospermia reversível e oligospermia em pacientes tratados com inibidores da mTOR. Os estudos de toxicologia pré-clínica mostraram que o everolimo pode reduzir a espermatogênese, a infertilidade masculina deve ser considerada como um risco potencial da terapia prolongada com Osys[®].

Risco de intolerância a excipientes

Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência grave de lactase ou má-absorção de glicose-galactose não devem tomar este medicamento.

Gravidez, lactação e mulheres e homens com potencial reprodutivo

- Gravidez

Resumo de Risco

Não há dados adequados sobre o uso de Osys® em mulheres grávidas. Estudos em animais demonstraram efeitos de toxicidade reprodutiva incluindo embriotoxicidade e fetotoxicidade (vide “Dados de segurança pré-clínicos”). O risco potencial em humanos é desconhecido. Osys® deve apenas ser administrado em mulheres grávidas a menos que o benefício potencial exceda o risco potencial para o feto.

Dados em Animais

Em ratos, o everolimo ultrapassou a placenta e apresentou toxicidade para o embrião. O everolimo causou embrio/fetotoxicidade que se manifestou como mortalidade, redução do peso fetal e um aumento na incidência de variações esqueléticas e malformações em exposições sistêmicas abaixo da exposição terapêutica alvo em humanos. Nos coelhos, a embriotoxicidade foi evidente pelo aumento das reabsorções tardias em exposições sistêmicas semelhantes à dos seres humanos.

Este medicamento pertence à categoria de risco na gravidez C. Logo, **este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

- Lactação

Não se sabe se o everolimo é excretado no leite humano, mas em estudos em animais, everolimo e/ou seus metabólitos foram rapidamente transferidos para o leite em ratas lactantes. Portanto, mulheres que estejam tomando everolimo não devem amamentar.

- Mulheres e Homens com potencial reprodutivo

Contraceção

Mulheres com potencial para engravidar devem ser orientadas para utilizar métodos contraceptivos altamente efetivos enquanto estiverem recebendo Osys®, mantendo-o por até 8 semanas após o término do tratamento.

- Fertilidade

Existem relatos na literatura de azoospermia reversível e oligospermia em pacientes tratados com inibidores de mTOR (vide “Advertências e precauções” e “Dados de segurança pré-clínicos”).

Em estudos com ratos, a fertilidade feminina não foi afetada.

Em função da pouca experiência clínica com agentes imunossupressores desta categoria (everolimo e sirolimo), pacientes de ambos os sexos devem usar métodos contraceptivos até que informações mais conclusivas possam ser obtidas.

Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Os médicos que acompanham pacientes sob imunossupressão devem estar alertas quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando, assim, todos os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O everolimo é preferencialmente metabolizado pela CYP3A4 no fígado e em alguma extensão na parede intestinal. Adicionalmente, é um substrato para a bomba de efluxo multidroga, glicoproteína-P (PgP). Portanto, a absorção e subsequente eliminação do everolimo absorvido sistemicamente podem ser influenciadas por fármacos que afetam a CYP3A4 e/ou a PgP.

Interações observadas resultantes do uso concomitante não sendo recomendado

- Rifampicina (indutor da CYP3A4)

O pré-tratamento de voluntários saudáveis com dose múltipla de rifampicina seguida de uma dose única de everolimo elevou o clearance (depuração) de everolimo em aproximadamente 3 vezes e diminuiu a $C_{máx}$ em 58% e a ASC em 63%. A combinação com rifampicina não é recomendada (vide “Advertências e precauções”).

- Cetoconazol (inibidor da CYP3A4)

O pré-tratamento de voluntários saudáveis com doses múltiplas de cetoconazol seguido de uma dose única de everolimo aumentou o $C_{máx}$ do everolimo em 3,9 vezes e a ASC em 15,0 vezes (vide “Advertências e precauções”).

Interações antecipadas resultantes do uso concomitante não sendo recomendado

- Fortes inibidores, indutores da CYP3A4

Não é recomendado o tratamento concomitante com fortes inibidores e/ou indutores da CYP3A4 (por exemplo, itraconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina, ritonavir e/ou rifampicina, rifabutina) (vide “Advertências e precauções”).

Interações observadas a serem consideradas

Interações que afetam o uso de everolimo

- Ciclosporina (inibidor da CYP3A4/PgP)

A biodisponibilidade do everolimo foi aumentada significativamente pela coadministração de ciclosporina. Em um estudo de dose única em voluntários saudáveis, a ciclosporina para microemulsão aumentou a ASC de everolimo em 168% (faixa, 46% a 365%) e a $C_{máx}$ em 82% (faixa, 25% a 158%) comparado com a administração de everolimo sozinho.

Pode ser necessário ajuste de dose de everolimo se a dose de ciclosporina for alterada (vide “Posologia e modo de usar”).

- Eritromicina (inibidor da CYP3A4)

O pré-tratamento de indivíduos saudáveis com doses múltiplas de eritromicina seguido por uma dose única de everolimo aumentou a $C_{máx}$ do everolimo em 2,0 vezes e ASC em 4,4 vezes.

- Verapamil (inibidor da CYP3A4)

O pré-tratamento de indivíduos saudáveis com doses múltiplas de verapamil seguido por uma dose única de everolimo aumentou a $C_{máx}$ do everolimo em 2,3 vezes e ASC em 3,5 vezes.

Interações resultantes em efeitos em outros medicamentos

- Ciclosporina (inibidor CYP3A4/PgP)

O everolimo teve uma influência clínica menor na farmacocinética da ciclosporina em pacientes receptores de transplante renal e cardíaco recebendo ciclosporina para microemulsão.

- Octreotida

A coadministração de everolimo com octreotida depositada aumentou o $C_{mín}$ de octreotida numa relação da média geométrica (everolimo/placebo) de 1,47 vezes.

- Atorvastatina (substrato da CYP3A4) e pravastatina (substrato da PgP)

A administração de dose única de everolimo tanto com atorvastatina quanto com pravastatina em voluntários saudáveis não influenciou a farmacocinética da atorvastatina, da pravastatina e do everolimo, assim como a biorreatividade total da HMG-CoA redutase no plasma a uma extensão clinicamente relevante. Entretanto, estes resultados não podem ser extrapolados aos outros inibidores da HMG-CoA redutase.

Os pacientes devem ser monitorados para o desenvolvimento de rabdomiólise e outras reações adversas descritas nas bulas dos inibidores da HMG-CoA redutase.

- Midazolam (substrato da CYP3A4)

Em um estudo de interação cruzada de fármacos, de dois períodos e a uma sequência fixa, 25 voluntários saudáveis receberam uma dose oral única de 4 mg de midazolam no período 1. No período 2, eles receberam 10 mg de everolimo, uma vez ao dia por 5 dias e uma dose única de 4 mg de midazolam com a última dose de everolimo. A $C_{máx}$ do midazolam aumentou 1,25 vezes (IC 90% 1,14 – 1,37) e a ASC_{inf} aumentou 1,30 vezes (1,22 a 1,39). A meia-vida do midazolam manteve-se inalterada. Esse estudo indicou que o everolimo é um fraco inibidor da CYP3A4.

Interações antecipadas a serem consideradas

Interações que afetam o uso de everolimo

- Indutores moderados de CYP3A4

Indutores da CYP3A4 podem aumentar o metabolismo de everolimo e reduzir os níveis sanguíneos de everolimo (por exemplo: erva de São João (*Hypericum perforatum*); anticonvulsivantes: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína; medicamentos anti-HIV (por exemplo, efavirenz, nevirapina).

- Inibidores moderados de CYP3A4

Inibidores moderados da CYP3A4 e PgP podem elevar os níveis sanguíneos de everolimo (por exemplo, **agentes antifúngicos**: fluconazol; **bloqueadores de canal de cálcio**: nicardipino, diltiazem; inibidores de proteases: nelfinavir, indinavir, amprenavir).

- Inibidores da PgP

Inibidores da PgP podem diminuir o efluxo de everolimo das células intestinais e aumentar as concentrações sanguíneas de everolimo.

- Substratos de CYP3A4 e CYP2D6

In vitro, o everolimo foi um inibidor competitivo da CYP3A4 e da CYP2D6, aumentando potencialmente as concentrações dos medicamentos eliminados por estas enzimas. Portanto, deve-se ter cautela na coadministração de everolimo com substratos da CYP3A4 e CYP2D6 com índice terapêutico estreito. Todos os estudos de interação in vivo foram conduzidos sem a administração concomitante de ciclosporina.

- Vacinação

Imunossupressores podem afetar a resposta a vacinações e, portanto, vacinações durante o tratamento com Osys[®] podem ser menos eficazes. Vacinas com vírus vivos devem ser evitadas.

Interação medicamento/alimento-bebida

- Toranja

Toranja e suco de toranja afetam a atividade do citocromo P450 e da PgP e devem, portanto, ser evitados.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Os comprimidos de Osys[®] devem ser conservados em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz e umidade. O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação.

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

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

Aspectos físicos/Características Organolépticas

Osys[®]: comprimido circular, branco a quase branco.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento com Osys[®] deve somente ser iniciado e mantido apenas por médicos experientes na terapêutica imunossupressora após transplante de órgãos e por aqueles que tenham acesso ao monitoramento completo dos níveis de everolimo no sangue.

Método de administração

Osys[®] deve ser utilizado apenas para administração oral.

Os comprimidos de Osys[®] devem ser engolidos inteiros com um copo de água e não devem ser triturados antes do uso.

A dose diária de Osys[®] deve sempre ser administrada por via oral em duas doses divididas (duas vezes ao dia).

Osys[®] deve ser administrado constantemente, com ou sem alimentos (vide “Farmacocinética”) concomitantemente com a ciclosporina para microemulsão ou tacrolimo (vide “Monitoramento terapêutico”).

Pacientes que recebem Osys[®] podem precisar de ajustes de dose dependendo dos níveis sanguíneos alcançados, tolerabilidade, resposta individual, alteração nas comediações e na situação clínica. O ajuste de dose pode ser realizado em intervalos de 4 - 5 dias (vide “Monitoramento terapêutico”).

Regime de Dosagem

População-alvo geral

Adultos

- Transplante de coração e rim

Para pacientes de transplante renal e cardíaco, é recomendado um regime posológico inicial de 0,75 mg duas vezes ao dia, administrado o mais rápido possível após o transplante.

- Transplante de fígado

A dose de 1,0 mg duas vezes ao dia é recomendada para pacientes receptores de transplante hepático com a dose inicial aproximadamente 4 semanas após o transplante.

Populações especiais

- Pacientes negros

A incidência de episódios de rejeição aguda confirmada por biópsia foi significativamente maior em pacientes negros receptores de transplante renal quando comparada com não-negros. Há informações limitadas que indicam que pacientes negros possam precisar de uma dose maior de everolimo para alcançar uma eficácia semelhante à dos pacientes não-negros na dose recomendada para adultos (vide “Características farmacológicas - Farmacocinética”). No momento, dados de eficácia e segurança são muito limitados para permitir recomendações específicas para o uso de everolimo em pacientes negros.

- Pacientes pediátricos (menores de 18 anos)

Não há dados suficientes do uso de everolimo em crianças e adolescentes para suportar seu uso em pacientes nesta faixa de idade. Em pacientes pediátricos receptores de transplante renal, as informações disponíveis são limitadas (vide “Características farmacológicas - Farmacocinética”).

- Pacientes geriátricos (65 anos ou mais)

A experiência clínica em pacientes com 65 anos ou mais de idade é limitada. Embora os dados sejam limitados, não há diferença aparente na farmacocinética do everolimo entre pacientes com idade ≥ 65 a 70 anos e adultos mais jovens (vide “Características farmacológicas - Farmacocinética”).

- Insuficiência renal

Não é necessário ajuste de dose (vide “Características farmacológicas - Farmacocinética”).

- Insuficiência hepática

A concentração sanguínea mínima para everolimo (C₀) deve ser monitorada com cautela em pacientes com comprometimento da função hepática. Para pacientes com insuficiência hepática leve (Child-Pugh Classe A), a dose deve ser reduzida para aproximadamente dois terços da dose normal. Para pacientes com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh B), a dose deve ser reduzida para aproximadamente metade da dose normal. Para pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh C), a dose deve ser reduzida para, pelo menos, metade da dose normal. O ajuste adicional da dose deve ser baseado no monitoramento terapêutico (vide “Características farmacológicas - Farmacocinética”).

Monitoramento terapêutico

Osys[®] tem um índice terapêutico estreito que pode demandar ajustes na dosagem para manter a resposta terapêutica. É recomendado o monitoramento rotineiro das concentrações terapêuticas de everolimo no sangue. Baseando-se em análises de exposição-eficácia e exposição-segurança, pacientes com concentrações sanguíneas mínimas (C₀) de everolimo $\geq 3,0$ ng/mL apresentaram uma menor incidência de rejeição aguda confirmada por biópsia no transplante renal, cardíaco e hepático, se comparado aos pacientes que apresentaram níveis (C₀) menores que 3,0 ng/mL. O limite superior recomendado para faixa terapêutica é 8 ng/mL. Não foi estudada a exposição acima de 12 ng/mL. Essas faixas recomendadas para everolimo são baseadas em métodos cromatográficos.

É especialmente importante monitorar as concentrações sanguíneas de everolimo, em pacientes com insuficiência hepática, durante a administração concomitante de fortes indutores e inibidores da CYP3A4 quando há alteração da formulação e/ou se a dosagem de ciclosporina é acentuadamente reduzida (vide “Interações medicamentosas”). Ajustes ótimos da dose de everolimo devem ser baseados nos níveis mínimos (C₀) obtidos acima de 4 a 5 dias após a alteração prévia de dose. Há interação da ciclosporina com everolimo e, conseqüentemente, os níveis de everolimo podem diminuir se a exposição à ciclosporina for acentuadamente reduzida (por exemplo, concentrações mínimas (C₀) < 50 ng/mL).

Recomendação de dose de ciclosporina no transplante renal

O everolimo não deve ser utilizado por longo período em associação com doses máximas de ciclosporina. A exposição reduzida à ciclosporina em pacientes receptores de transplante renal tratados com everolimo é associada a uma melhor função renal. Com base na experiência adquirida com o estudo A2309, a redução à exposição à ciclosporina deve ser iniciada imediatamente após o transplante com a seguinte recomendação de intervalo de nível mínimo no sangue total:

Tabela 15: Transplante renal: intervalo de nível mínimo alvo recomendado de ciclosporina no sangue.

Alvo de ciclosporina C ₀ (ng/mL)	Mês 1	Meses 2-3	Meses 4-5	Meses 6-12
Grupos everolimo	100-200	75-150	50-100	25-50

(Níveis medidos são mostrados em “Características farmacológicas - Farmacodinâmica”).

Antes da redução da dose de ciclosporina, deve-se assegurar que a concentração sanguínea total mínima de everolimo (C₀) no estado de equilíbrio seja ≥ 3 ng/mL.

Os dados que relacionam a dose de everolimo com concentrações mínimas de ciclosporina (C0) abaixo de 50 ng/mL ou níveis de C2 abaixo de 350 ng/mL, na fase de manutenção, são limitados. Caso o paciente não tolere a redução da exposição à ciclosporina, o uso contínuo do everolimo deve ser reconsiderado.

Recomendação de dose de ciclosporina no transplante cardíaco

Pacientes receptores de transplante cardíaco no período de manutenção devem ter as doses da ciclosporina reduzidas, iniciando um mês após o transplante de acordo com a tolerabilidade para melhorar a função renal. Caso a disfunção renal seja progressiva ou se o clearance (depuração) de creatinina calculado for < 60 mL/min, o regime de tratamento deve ser ajustado. Para os pacientes receptores de transplante cardíaco, a dose de ciclosporina deve ser guiada pela experiência do estudo 2411 e confirmada no estudo 2310, no qual everolimo foi administrado com ciclosporina com recomendadas concentrações mínimas (C0) alvo reduzidas conforme segue:

Tabela 16: Transplante cardíaco: intervalo de nível mínimo alvo recomendado de ciclosporina no sangue.

Alvo de ciclosporina C₀ (ng/mL)	Mês 1	Mês 2	Meses 3-4	Meses 5-6	Meses 7-12
Grupos everolimo	200-350	150-250	100-200	75-150	50-100

(Níveis medidos são mostrados em “Características Farmacológicas – Farmacodinâmica”).

Antes da redução da dose de ciclosporina, deve-se assegurar que a concentração sanguínea mínima total de everolimo (C0) no estado de equilíbrio seja ≥ 3 ng/mL.

No transplante cardíaco, os dados disponíveis são limitados em relação à dose de everolimo com concentrações mínimas de ciclosporina (C0) reduzidas de 50 a 100 ng/mL após 12 meses. Se o paciente não tolerar a redução da exposição à ciclosporina, o uso contínuo de everolimo deve ser reconsiderado.

Recomendação de dose de tacrolimo no transplante hepático

Pacientes receptores de transplante hepático devem ter a exposição reduzida ao tacrolimo a fim de se minimizar a toxicidade renal relacionada à calcineurina. A dose de tacrolimo deve ser reduzida a partir de aproximadamente 3 semanas após início de sua associação com everolimo, baseando-se nos níveis sanguíneos mínimos alvo de tacrolimo (C0), de 3 a 5 ng/mL. O everolimo não foi estudado com doses máximas de tacrolimo em estudos clínicos controlados.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do Perfil de Segurança

O everolimo combinado com a ciclosporina foi estudado em cinco ensaios em receptores de transplante renal, totalizando 2.497 pacientes (incluindo dois estudos sem um grupo controle “sem everolimo”) e três ensaios em receptores de transplante cardíaco totalizando 1.531 pacientes (populações com intenção de tratar (ITT), vide “Características Farmacológicas - Farmacodinâmica”). O perfil de segurança não foi diferente das experiências anteriores com everolimo e as expectativas em uma população de transplante hepático com até 36 meses.

O everolimo, combinado com o tacrolimo, foi estudado em um ensaio clínico que incluiu 719 pacientes receptores de transplante de fígado (população ITT, vide “Características Farmacológicas - Farmacodinâmica”).

A ocorrência de reações adversas pode depender do grau e da duração do regime imunossupressor. Nos estudos combinando everolimo com dose plena de ciclosporina para microemulsão, foi observada creatinina sérica elevada mais frequentemente do que em pacientes-controle. O aumento da creatinina sérica foi menos frequente e os valores da média e da mediana de creatinina sérica foram menores nos estudos em que everolimo foi administrado com redução de dose da ciclosporina.

Com exceção do aumento da creatinina sérica, o perfil de segurança de everolimo nos estudos clínicos em que foi administrado com doses reduzidas de ciclosporina foi semelhante àqueles descritos nos três estudos piloto em que foram administradas doses plenas de ciclosporina, embora a incidência total de reações adversas tenha sido menor com dose reduzida de ciclosporina (vide “Resultados de eficácia”).

Em estudos clínicos controlados, nos quais um total de 3.256 pacientes recebendo everolimo em combinação com outros imunossupressores foram monitorados por pelo menos 1 ano, um total de 3,1% desenvolveu malignidades, sendo 1,0% malignidades de pele e 0,6% linfoma ou distúrbio linfoproliferativo.

Resumo tabelado de reações adversas a medicamentos de ensaios clínicos

As frequências das reações adversas listadas abaixo são derivadas da análise das incidências de 12 meses de eventos relatados em estudos multicêntricos, randomizados e controlados que investigaram everolimo em combinação com

inibidores da calcineurina (CNI) e corticosteroides em pacientes transplantados. Todos os ensaios incluíram braços de terapia-padrão baseada em CNI, “sem everolimo”.

A Tabela 17 contém reações adversas a medicamentos possivelmente ou provavelmente relacionadas ao everolimo observadas em estudos clínicos de fase III. Exceto quando indicado de outra forma, esses transtornos foram identificados por um aumento da incidência nos estudos de fase III comparando pacientes tratados com everolimo aos pacientes sem everolimo, em regime de terapia padrão ou a mesma incidência no caso do evento é conhecida como uma RAM do comparador (MPA em estudos de transplante de coração e renal) (vide “Características Farmacológicas - Farmacodinâmica”). Exceto onde observado de outra maneira, o perfil de reações adversas é relativamente consistente em todas as indicações de transplante.

As reações adversas medicamentosas provenientes de ensaios clínicos são listadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA. Dentro de cada classe, as reações adversas a medicamentos são classificadas pela frequência, com as reações mais frequentes primeiro. Além disso, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa ao medicamento baseia-se na seguinte convenção (CIOMS III): Muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $\geq 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $\geq 1/1.000$), muito raro ($\geq 1/10.000$).

Tabela 17: Porcentagem de pacientes com reações adversas a medicamentos em ensaios clínicos.

		Experiência do ensaio de fase III por indicação					
		Transplante de rim (Estudo A2309)		Transplante de coração (Estudo A2310)		Transplante de fígado (Estudo H2304)	
Reações Adversas a medicamentos	Categoria de frequência	EVR ⁹ 1,5 mg N= 274 (100%)	MPA ⁹ regime N=273 (100%)	EVR 1,5 mg N= 279 (100%)	MPA regime n N=268 (100%)	EVR + red TAC ⁹ N=245 (100%)	TAC ⁹ control N=241 (100%)
Infecções e infestações							
Infecções (virais, bacterianas e fúngicas)	Muito Comum	173 (63,1)	190 (69,6)	174 (62,4)	161 (60,1)	124 (50,6)	104 (43,2)
Infecções do trato respiratório inferior e pulmonares (incluindo pneumonia)	Muito Comum ¹	20 (7,3)	15 (5,5)	36 (12,9)	32 (11,9)	14 (5,7)	14 (5,8)
Infecções do trato respiratório superior	Muito Comum	68 (24,8)	76 (27,8)	51 (18,3)	63 (23,5)	38 (15,5)	32 (13,3)
Infecções do trato urinário	Muito Comum ²	68 (24,8)	66 (24,2)	22 (7,9)	22 (8,2)	21 (8,6)	11 (4,6)
Sepse	Comum	10 (3,6)	9 (3,3)	17 (6,1)	7 (2,6)	11 (4,5)	8 (3,3)
Infecção de feridas	Comum	6 (2,2)	4 (1,5)	1 (0,4)	0	8 (3,3)	0
Neoplasias benigna, maligna e indeterminada (incluindo cistos e pólipos)							
Tumores malignos ou indeterminados	Comum	4 (1,5)	7 (2,6)	12 (4,3)	8 (3,0)	5 (2,0)	11 (4,6)
Neoplasias de pele malignas e não especificadas	Comum	3 (1,1)	6 (2,2)	5 (1,8)	2 (0,7)	0	3 (1,2)
Linfomas/distúrbios linfoproliferativos pós- transplante (PTLD)	Incomum	0	0	0	1 (0,4)	2 (0,8)	0
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático							
Anemia/eritropenia	Muito	72	71	117	88	23	22

	Comum	(26,3)	(26,0)	(41,9)	(32,8)	(9,4)	(9,1)
Leucopenia	Muito Comum	15 (5,5)	44 (16,1)	44 (15,8)	94 (35,1)	35 (14,3)	17 (7,1)
Trombocitopenia	Muito Comum	8 (2,9)	6 (2,2)	31 (11,1)	29 (10,8)	14 (5,7)	5 (2,1)
Pancitopenia	Comum	2 (0,7)	4 (1,5)	0	0	9 (3,7)	2 (0,8)
Microangiopatias trombóticas (incluindo púrpura trombocitopênica, trombótica, síndrome urêmica hemolítica)	Comum	4 (1,5)	0	3 (1,1)	0	0	0

Distúrbios endócrinos

Hipogonadismo masculino (redução de testosterona, aumento de FSH e LH)	Incomum	0	2 (1,1)	0	0	1 (0,6)	0
--	---------	---	------------	---	---	------------	---

Distúrbios do metabolismo e nutricionais

Hiperlipidemia (colesterol e triglicérides)	Muito Comum	143 (52,2)	105 (38,5)	83 (29,7)	60 (22,4)	58 (23,7)	23 (9,5)
Aparecimento de diabetes mellitus	Muito Comum	58 (21,2)	68 (24,9)	53 (19,0)	52 (19,4)	28 (11,4)	29 (12,0)
Hipopotassemia	Muito Comum	33 (12,0)	32 (11,7)	36 (12,9)	32 (11,9)	7 (2,9)	5 (2,1)

Distúrbios psiquiátricos

Insônia	Muito Comum	47 (17,2)	43 (15,8)	75 (26,9)	54 (20,1)	14 (5,7)	19 (7,9)
Ansiedade	Muito Comum	26 (9,5)	19 (7,0)	42 (15,1)	32 (11,9)	11 (4,5)	4 (1,7)

Distúrbios do sistema nervoso

Dor de Cabeça	Muito Comum	49 (17,9)	40 (14,7)	78 (28,0)	63 (23,5)	47 (19,2)	46 (19,1)
---------------	-------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------

Distúrbios cardíacos

Derrame pericárdico	Muito Comum ³	1 (0,4)	1 (0,4)	111 (39,8)	74 (27,6)	1 (0,4)	2 (0,8)
Taquicardia	Comum	14 (5,1)	8 (2,9)	18 (6,5)	19 (7,1)	5 (2,0)	8 (3,3)

Distúrbios vasculares

Hipertensão	Muito Comum	89 (32,5)	89 (32,6)	129 (46,2)	127 (47,4)	44 (18,0)	38 (15,8)
Eventos tromboembólicos venosos	Muito Comum	15 (5,5)	8 (2,9)	34 (12,2)	22 (8,2)	9 (3,7)	3 (1,2)
Epistaxe	Comum	6 (2,2)	3 (1,1)	15 (5,4)	7 (2,6)	5 (2,0)	1 (0,4)
Linfocele	Comum ⁴	21 (7,7)	16 (5,9)	12 (4,3)	6 (2,2)	0	1 (0,4)

Trombose no enxerto renal	Comum	6 (2,2)	3 (1,1)	-	-	-	-
---------------------------	-------	------------	------------	---	---	---	---

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais

Derrame pleural	Muito Comum ¹	8 (2,9)	5 (1,8)	71 (25,4)	58 (21,6)	11 (4,5)	11 (4,6)
Tosse	Muito Comum ¹	20 (7,3)	30 (11,0)	57 (20,4)	42 (15,7)	15 (6,1)	15 (6,2)
Dispneia	Muito Comum ¹	20 (7,3)	24 (8,8)	47 (16,8)	43 (16,0)	15 (6,1)	12 (5,0)
Doença intersticial pulmonar	Incomum ⁵	2 (0,7)	2 (0,7)	7 (2,5)	2 (0,7)	1 (0,4)	1 (0,4)

Distúrbios gastrintestinais

Diarreia	Muito Comum	51 (18,6)	54 (19,8)	51 (18,3)	63 (23,5)	47 (19,2)	50 (20,7)
Náusea	Muito Comum	81 (29,6)	86 (31,5)	58 (20,8)	71 (26,5)	33 (13,5)	28 (11,6)
Vômito	Muito Comum	40 (14,6)	60 (22,0)	29 (10,4)	42 (15,7)	14 (5,7)	18 (7,5)
Dor abdominal	Muito Comum	50 (18,2)	67 (24,5)	32 (11,5)	38 (14,2)	45 (18,4)	35 (14,5)
Dor orofaríngea	Comum	14 (5,1)	10 (3,7)	17 (6,1)	10 (3,7)	13 (5,3)	5 (2,1)
Pancreatite	Comum	1 (0,4)	1 (0,4)	4 (1,4)	0	2 (0,8)	2 (0,8)
Estomatite/ulceração na boca	Comum	24 (8,8)	7 (2,6)	23 (8,2)	13 (4,9)	23 (9,4)	3 (1,2)

Distúrbios hepatobiliares

Hepatite não infecciosa	Incomum	1 (0,4)	1 (0,4)	1 (0,4)	1 (0,4)	5 (2,0)	5 (2,1)
Icterícia	Incomum	0	0	1 (0,4)	2 (0,7)	2 (0,8)	5 (2,1)

Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos

Acne	Comum	26 (9,5)	23 (8,4)	21 (7,5)	28 (10,4)	4 (1,6)	0
Angioedema	Comum ⁶	11 (4,0)	10 (3,7)	14 (5,0)	7 (2,6)	3 (1,2)	3 (1,2)
Erupção cutânea	Comum	13 (4,7)	17 (6,2)	15 (5,4)	17 (6,3)	9 (3,7)	9 (3,7)

Distúrbios do tecido conjuntivo e musculoesquelético

Mialgia	Comum	15 (5,5)	10 (3,7)	20 (7,2)	18 (6,7)	7 (2,9)	4 (1,7)
Artralgia	Comum	25 (9,1)	26 (9,5)	17 (6,1)	23 (8,6)	17 (6,9)	18 (7,5)

Distúrbios renal e urinário

Proteinúria	Comum ²	25 (9,1)	20 (7,3)	9 (3,2)	4 (1,5)	7 (2,9)	2 (0,8)
Necrose tubular renal	Comum ⁷	15 (5,5)	13 (4,8)	2 (0,7)	1 (0,4)	0	0

Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama

Disfunção erétil	Comum	10 (5,7)	5 (2,7)	15 (6,7)	7 (3,2)	3 (1,7)	5 (2,8)
------------------	-------	-------------	------------	-------------	------------	------------	------------

Distúrbios gerais e condições no local da administração

Dor	Muito Comum	27 (9,9)	27 (9,9)	43 (15,4)	33 (12,3)	8 (3,3)	10 (4,1)
Pirexia	Muito Comum	51 (18,6)	41 (15,0)	46 (16,9)	40 (14,9)	32 (13,1)	25 (10,4)
Edema periférico	Muito Comum	123 (44,9)	108 (39,6)	124 (44,4)	103 (38,4)	43 (17,6)	26 (10,8)
Cicatrização prejudicada	Muito Comum	89 (32,5)	77 (28,2)	55 (19,7)	52 (19,4)	27 (11,0)	19 (7,9)
Hérnia incisional	Comum	5 (1,8)	3 (1,1)	9 (3,2)	4 (1,5)	17 (6,9)	13 (5,4)

Laboratoriais

Enzima hepática anormal	Comum ⁸	6 (2,2)	12 (4,4)	6 (2,2)	5 (1,9)	16 (6,5)	24 (10,0)
-------------------------	--------------------	------------	-------------	------------	------------	-------------	--------------

¹ Comum em transplante renal e hepático.

² Comum em transplante cardíaco e hepático.

³ Em transplante cardíaco.

⁴ Em transplante cardíaco e renal.

⁵ A busca baseada SMQ para a doença pulmonar intersticial (DPI) mostrou uma frequência de DPI em ensaios clínicos como apresentados na Tabela 17. Esta ampla pesquisa incluiu também casos que são provocados por eventos relacionados, por exemplo, por infecções. A categoria de frequência dada aqui é derivada após revisão médica dos casos conhecidos.

⁶ Predominantemente em pacientes tratados com inibidores da ECA concomitantemente.

⁷ Em transplante renal.

⁸ AST, ALT, GGT elevadas, as frequências dadas aqui são derivadas dos testes de função hepática anormal TP, os níveis de enzimas eram revisados através dos estudos.

⁹ EVR: everolimo, MPA: micofenolato de sódio, TAC: tacrolimo.

Reações adversas a medicamentos de relatos espontâneos pós-comercialização

As seguintes reações adversas a medicamentos foram derivadas de experiência pós-comercialização com everolimo através de relatos de casos espontâneos e casos da literatura. Como estas reações são reportadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, não é possível estimar com segurança a sua frequência, que é, portanto, classificada como desconhecida. As reações adversas a medicamentos estão listadas de acordo com as classes de sistema de órgãos em MedDRA. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Tabela 18. Reações adversas a medicamentos de relatos espontâneos e da literatura (frequência desconhecida).

Distúrbios vasculares	Vasculite leucocitoclástica
Distúrbios respiratório, torácico e mediastinais	Proteinose alveolar pulmonar
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos	Eritrodermia Sistema Reprodutivo e distúrbios mamários Cisto ovariano

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

10. SUPERDOSE

Em estudos animais, everolimo demonstrou um baixo potencial tóxico agudo. Não foram observadas toxicidade severa ou letal após dose única oral de 2000 mg/kg (teste limite) em camundongos ou ratos.

Relatos de experiências com superdose em humanos são muito limitados, havendo apenas um único caso de ingestão acidental de 1,5 mg de everolimo por uma criança de 2 anos no qual não foram observadas reações adversas. Doses únicas de até 25 mg têm sido administradas em pacientes transplantados com tolerabilidade aguda aceitável.

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

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

DIZERES LEGAIS

MS nº: 1.0033.0198

Farmacêutica Responsável: Cintia Delphino de Andrade – CRF-SP nº: 25.125

Registrado por: Libbs Farmacêutica Ltda.

Rua Josef Kryss, 250 – São Paulo – SP

CNPJ: 61.230.314/0001-75

Fabricado por: Libbs Farmacêutica Ltda.

Rua Alberto Correia Francfort, 88 – Embu das Artes – SP

Indústria Brasileira

www.libbs.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 12/02/2020.



Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
11/03/2021	Gerado no ato do peticionamento	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	- O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? - QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP	Comprimidos 0,5 mg, 0,75 mg e 1,0 mg
							- RESULTADOS DE EFICÁCIA - CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - POSOLOGIA E MODO DE USAR - REAÇÕES ADVERSAS	VPS	
29/05/2019	0478516199	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Inclusão inicial de texto de bula	VP/VPS	Comprimidos 0,5 mg, 0,75 mg e 1,0 mg