

CDS20ABR23



VERZENIOS®
abemaciclibe

APRESENTAÇÕES

VERZENIOS é apresentado na forma de comprimidos revestidos com 50 ou 100 mg de abemaciclibe, em embalagens contendo 30 comprimidos, ou com 150 ou 200 mg de abemaciclibe, em embalagens contendo 30 ou 60 comprimidos.

VIA ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

abemaciclibe.....50, 100, 150 ou 200 mg

Excipientes: croscarmelose sódica, lactose monoidratada, celulose microcristalina, dióxido de silício, estearilfumarato de sódio.

Mistura de cor bege (50 mg, 200 mg): álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, talco, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho.

Mistura de cor branca (100 mg): álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol e talco.

Mistura de cor amarela (150 mg): álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, talco e óxido de ferro amarelo.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Câncer de mama precoce

VERZENIOS é indicado em combinação com terapia endócrina para o tratamento adjuvante de pacientes adultos com câncer de mama precoce, com alto risco de recorrência, receptor hormonal positivo (HR positivo), receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 negativo (HER2 negativo) e linfonodo positivo.

Câncer de mama avançado ou metastático

VERZENIOS é indicado para o tratamento de pacientes adultos com câncer de mama avançado ou metastático, receptor hormonal positivo (HR positivo) e receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 negativo (HER2 negativo):

- em combinação com um inibidor da aromatase como terapia endócrina inicial.
- em combinação com fulvestranto como terapia endócrina inicial ou após terapia endócrina.
- como agente único, após progressão da doença após o uso de terapia endócrina e 1 ou 2 regimes quimioterápicos anteriores para doença metastática.

As mulheres tratadas com a combinação de VERZENIOS mais terapia endócrina diferente de tamoxifeno devem estar em um estado de pós-menopausa antes da terapia.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Câncer de mama precoce

VERZENIOS em combinação com terapia endócrina padrão (monarchE)

Pacientes com câncer de mama precoce, com alto risco de recorrência, HR positivo, HER2 negativo e linfonodo positivo

MonarchE foi um estudo randomizado (1:1), aberto, multicêntrico em mulheres e homens adultos com câncer de mama precoce (*Early Breast Cancer, EBC*), com características clínicas e patológicas consistentes com um alto risco de recorrência da doença, HR positivo, HER2 negativo, linfonodo positivo, ressecado. Para serem recrutados, todos os pacientes deveriam ter EBC, HR positivo, HER2

negativo com envolvimento tumoral em pelo menos 1 linfonodo axilar (pALN). Duas coortes de pacientes foram recrutadas. Para serem recrutados na coorte 1, os pacientes precisavam ter ≥ 4 pALN ou pALN 1-3 e tumor de Grau 3 ou tamanho do tumor ≥ 50 mm. Para serem recrutados na coorte 2, os pacientes deveriam ter pALN 1-3 e índice Ki-67 $\geq 20\%$ medido em tecido tumoral de mama não previamente tratado, analisado por meio de um teste em um laboratório central. Para pacientes na coorte 1 com amostras de tecido mamário não tratados disponíveis, foi conduzido teste central retrospectivo do tecido para estabelecer se o índice Ki-67 era alto ($\geq 20\%$) ou baixo. A população com intenção de tratar (ITT) incluiu pacientes da coorte 1 (n = 5120) e da coorte 2 (n = 517). A randomização para o tratamento foi estratificada por tratamento prévio (quimioterapia neoadjuvante *versus* quimioterapia adjuvante *versus* nenhuma quimioterapia); estado da menopausa (pré-menopausa *versus* pós-menopausa); e região (América do Norte/Europa *versus* Ásia *versus* outra). Os homens foram estratificados como pós-menopáusicos.

Um total de 5.637 pacientes foram randomizados para receber 2 anos de VERZENIOS mais terapia endócrina padrão ou terapia endócrina padrão isolada à escolha do médico. Após o final do período de tratamento do estudo, a terapia endócrina adjuvante padrão deve ser mantida por um período de pelo menos 5 anos se considerado clinicamente apropriado. A terapia endócrina inicial recebida pelos pacientes incluiu letrozol (38,2%), tamoxifeno (31,4%), anastrozol (22,0%) ou exemestano (8,1%).

A idade mediana dos pacientes foi de 51 anos (variação de 22-89 anos), 99% eram mulheres, 71% eram brancos e 24% eram asiáticos. Quarenta e quatro por cento dos pacientes estavam na pré-menopausa. A maioria dos pacientes recebeu quimioterapia prévia (37% neoadjuvante, 62% adjuvante) e radioterapia prévia (95%). Sessenta por cento dos pacientes tinham 4 ou mais linfonodos positivos com 20% sendo ≥ 10 linfonodos positivos, 38% tinham tumor de Grau 3 e 22% tinham tumor patológico de tamanho ≥ 50 mm. A maioria dos pacientes apresentava receptor de progesterona positivo (87%) e 44% apresentavam índice Ki-67 elevado, conforme determinado pela análise central do estudo clínico.

O desfecho primário foi a sobrevida livre de doença invasiva (*invasive disease-free survival*, IDFS). IDFS foi definido como o tempo desde a randomização até a primeira ocorrência de recorrência de tumor de mama invasivo ipsilateral, recorrência de câncer de mama invasivo regional, recorrência à distância, câncer de mama invasivo contralateral, segundo câncer primário invasivo não mama ou morte atribuível a qualquer causa. Na segunda análise de eficácia interina, com um acompanhamento mediano de 15,5 meses, uma melhora estatisticamente significativa na IDFS foi observada em pacientes que receberam VERZENIOS mais terapia endócrina em comparação com aqueles que receberam terapia endócrina isolada. Resultados consistentes foram observados em subgrupos de estratificação de pacientes de região geográfica, quimioterapia prévia e estado da menopausa

Os resultados de eficácia para a análise IDFS final estão resumidos nas Tabelas 1 e 2 e Figura 1. Na análise IDFS final, com um acompanhamento mediano de 19,1 meses, uma análise adicional de sobrevida livre de recidiva à distância (*distant relapse-free survival*, DRFS) foi realizada (Tabela 1), além de análises de IDFS nesses pacientes na população ITT com índice Ki-67 elevado e pacientes na coorte 1 com índice Ki-67 elevado (Tabela 2). Um total de 106 (1,9%) dos pacientes tinham morrido e os dados de sobrevida global eram imaturos.

Tabela 1: Resultados de eficácia na análise final de IDFS em monarchE (população com intenção de tratar)

	VERZENIOS mais terapia endócrina N=2808	Terapia endócrina isolada N=2829
Sobrevida livre de doença invasiva (IDFS)		
Número de pacientes com um evento (n, %)	163 (5,8)	232 (8,2)
Proporção de risco (IC de 95%)	0,713 (0,583; 0,871)	
Valor-p	0,00089	
IDFS em 24 meses (% , IC de 95%)	92,3 (90,9; 93,5)	89,3 (87,7; 90,7)
Sobrevida livre de recidiva à distância (DRFS)^a		
Número de pacientes com um evento (n, %)	131 (4,7)	193 (6,8)
Proporção de risco (IC de 95%)	0,687 (0,551; 0,858)	

Abreviações: IC=intervalo de confiança.

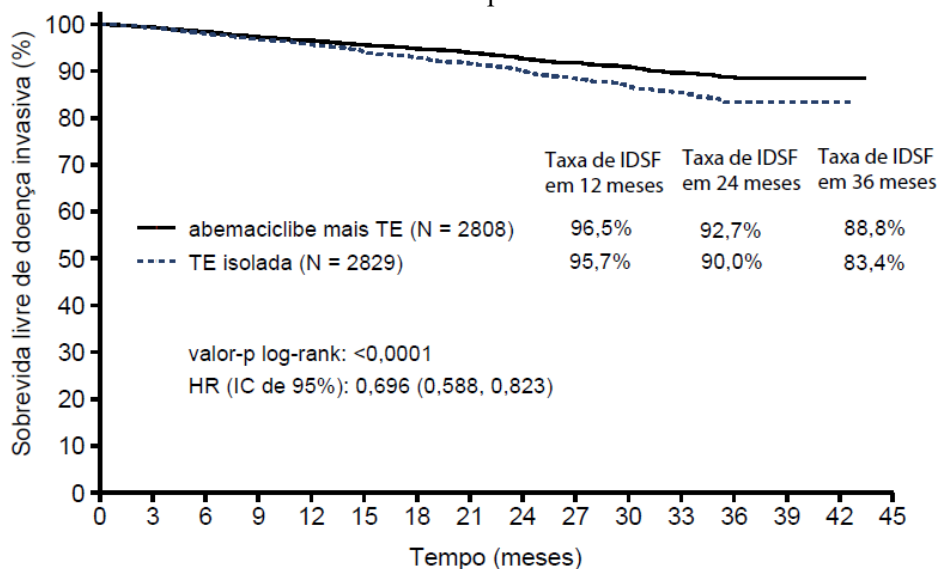
^a Sobrevida livre de recidiva à distância é definida como o tempo desde a randomização até a recorrência à distância ou morte por qualquer causa, o que ocorrer primeiro.

Tabela 2: Resultados de eficácia na análise final de IDFS no monarchE para pacientes com índice Ki-67 elevado ITT e coorte 1

	Índice Ki-67 elevado na ITT		Índice Ki-67 elevado na coorte 1	
	VERZENIOS mais terapia endócrina N=1262	Terapia endócrina isolada N=1236	VERZENIOS mais terapia endócrina N=1017	Terapia endócrina isolada N=986
Sobrevida livre de doença invasiva (IDFS)				
Número de eventos (n, %)	82 (6,5)	115 (9,3)	71 (7,0)	106 (10,8)
Proporção de risco (IC de 95%)	0,691 (0,519; 0,920)		0,643 (0,475; 0,872)	
Valor-p	0,0111		0,0042	
IDFS em 24 meses (% , IC de 95%)	91,6 (89,4; 93,4)	87,1 (84,3; 89,5)	91,3 (88,9; 93,2)	86,1 (83,1; 88,7)

Abreviações: IC=intervalo de confiança.

Em uma análise subsequente (corte de 01 de abril de 2021), a duração mediana do acompanhamento foi de aproximadamente 27 meses em ambos os braços de tratamento. O benefício clínico de VERZENIOS mais terapia endócrina se intensificou ainda mais: o risco de desenvolver doença invasiva ou morte foi reduzido em 30,4% (HR = 0,696, IC de 95% [0,588, 0,823]), em comparação com a terapia endócrina isolada (Figura 1). Além disso, um benefício clinicamente significativo em DRFS (HR = 0,687, IC 95% [0,571, 0,826]) foi observado com VERZENIOS mais terapia endócrina.



Número de pacientes em risco:

abemaciclibe mais TE	2808	2680	2621	2579	2547	2508	2477	2430	1970	1287	919	522	275	67	8	0
TE isolada	2829	2700	2652	2608	2572	2513	2472	2400	1930	1261	906	528	281	64	10	0

Figura 1: monarchE - Curvas de Kaplan-Meier de Sobrevida Livre de Doença Invasiva (IDFS)

Câncer de mama avançado ou metastático

VERZENIOS em combinação com um inibidor da aromatase (anastrozol ou letrozol) (MONARCH 3)

Pacientes com câncer de mama avançado ou metastático HR positivo e HER2 negativo, sem terapia sistêmica anterior.

MONARCH 3 foi um estudo randomizado (2:1), duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico, em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado ou metastático, HR positivo e HER2

negativo, de Verzenios em combinação com um inibidor de aromatase não esteroideal (NSAI) como terapia endócrina inicial, incluindo pacientes não tratadas anteriormente com terapia sistêmica para câncer de mama.

A randomização foi estratificada pela localização da doença (visceral, apenas óssea, ou outra) e por terapia endócrina (neo)adjuvante anterior (inibidor de aromatase *versus* outra terapia hormonal *versus* sem terapia endócrina). O total de 493 pacientes foram randomizados para receber 150 mg de VERZENIOS ou placebo via oral duas vezes ao dia, mais a terapia hormonal de escolha do médico [letrozol (80% dos pacientes) ou anastrozol (20% dos pacientes)].

A idade mediana dos pacientes foi de 63 anos (variação 32-88 anos) e a maioria era caucasiana (58%) ou asiática (30%). Um total de 51% recebeu terapia sistêmica anterior e 39% dos pacientes receberam quimioterapia, 53% apresentavam doença visceral e 22% apresentavam doença apenas óssea.

Os resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 3 e na Figura 2. A sobrevida livre de progressão (*progression-free survival*, PFS) foi avaliada de acordo com o RECIST versão 1.1 e a avaliação de PFS com base em uma revisão radiológica independente em caráter cego foi compatível com a avaliação do investigador. Resultados consistentes foram observados entre os subgrupos de pacientes estratificados por localização da doença e terapia endócrina (neo)adjuvante anterior. No momento da análise da PFS, 19% dos pacientes haviam morrido e dados de sobrevida global ainda eram imaturos.

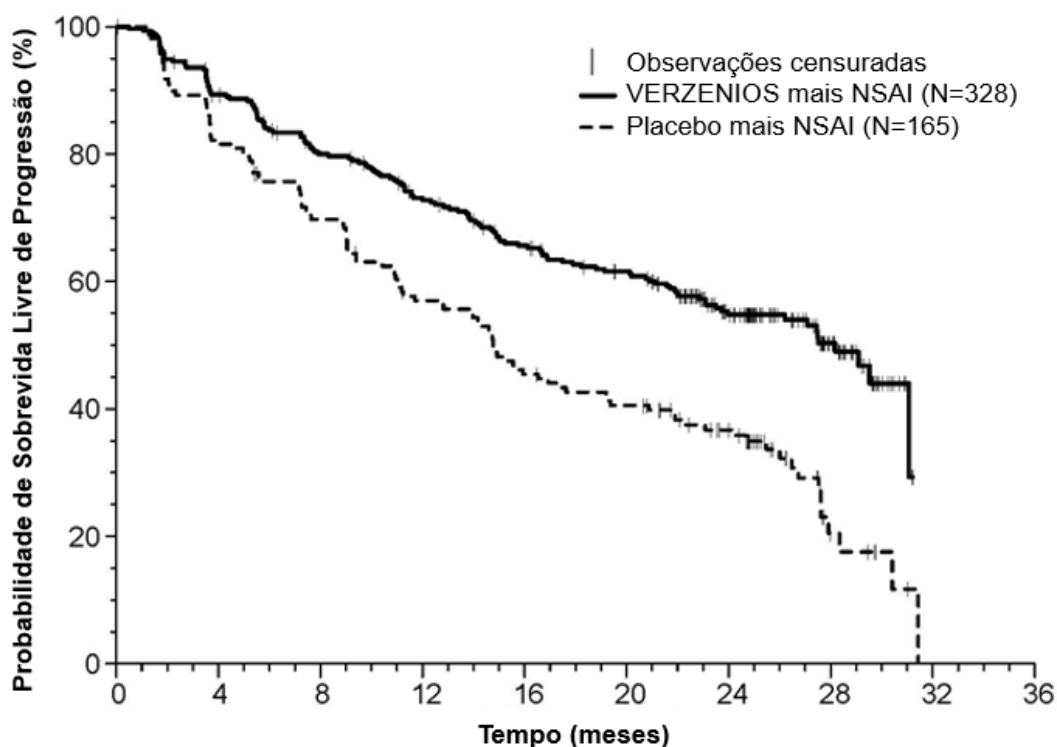
Tabela 3: Resultados de eficácia no MONARCH 3 (Avaliação do Investigador, População com Intenção de Tratar)

	VERZENIOS mais anastrozol ou letrozol	Placebo mais anastrozol ou letrozol
Sobrevida livre de progressão	N=328	N=165
Número de pacientes com um evento (n, %)	138 (42,1)	108 (65,5)
Mediana (meses, IC de 95%)	28,2 (23,5; NR)	14,8 (11,2; 19,2)
Proporção de risco (IC de 95%)	0,540 (0,418; 0,698)	
Valor-p	< 0,0001	
Resposta Objetiva para Pacientes com Doença Mensurável	N=267	N=132
Taxa de resposta objetiva ^{a,b} (n, %)	148 (55,4)	53 (40,2)
IC de 95%	49,5; 61,4	31,8; 48,5

Abreviações: IC=intervalo de confiança, NR=não atingido.

^a Resposta completa + resposta parcial.

^b Baseado em respostas confirmadas.



Pacientes em risco:											
VERZENIOS mais NSAID	328	272	236	208	181	164	106	40	0	0	
Placebo mais NSAID	165	126	105	84	66	58	42	7	0	0	

Figura 2: Curvas de Kaplan-Meier de Sobrevida Livre de Progressão: VERZENIOS mais anastrozol ou letrozol versus Placebo mais anastrozol ou letrozol (MONARCH 3)

VERZENIOS em combinação com fulvestranto (MONARCH 2)

Pacientes com câncer de mama avançado ou metastático HR positivo e HER2 negativo, com progressão da doença durante ou após terapia endócrina adjuvante ou para doença metastática ou como terapia endócrina inicial.

MONARCH 2 foi um estudo randomizado, controlado por placebo, multicêntrico, em mulheres com câncer de mama metastático HR positivo e HER2 negativo, de VERZENIOS em combinação com fulvestranto, em pacientes com progressão da doença após terapia endócrina e que não receberam quimioterapia para doença metastática. A randomização foi estratificada por local da doença (visceral, apenas óssea, ou outra) e por sensibilidade à terapia endócrina anterior (resistência primária ou secundária). A resistência primária à terapia endócrina foi definida como recidiva durante os primeiros 2 anos de terapia endócrina adjuvante ou doença progressiva nos primeiros 6 meses de terapia endócrina de primeira linha para câncer de mama metastático. Um total de 669 pacientes foram randomizadas para receber VERZENIOS ou placebo via oral duas vezes ao dia mais injeção intramuscular de 500 mg de fulvestranto nos dias 1 e 15 do ciclo 1 e, depois no dia 1 do ciclo 2 e demais ciclos (ciclos de 28 dias). Mulheres na pré/perimenopausa foram admitidas no estudo e receberam o agonista do hormônio de liberação de gonadotrofina, goserrelina, por pelo menos 4 semanas antes e durante o MONARCH 2. Os pacientes permaneceram em tratamento até progressão da doença ou toxicidade não manejável. A idade mediana dos pacientes foi de 60 anos (variação 32-91 anos) e 37% dos pacientes tinham mais de 65 anos. A maioria era caucasiana (56%) e 99% dos pacientes apresentavam um status de desempenho (PS) do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0 ou 1. Vinte por cento (20%) dos pacientes apresentavam doença metastática *de novo*, 27% apresentavam doença apenas óssea e 56% apresentavam doença visceral. Vinte e cinco por cento (25%) dos pacientes, apresentavam resistência primária à terapia endócrina. Dezessete por cento (17%) dos pacientes estavam na pré ou perimenopausa.

Os resultados de eficácia do estudo MONARCH 2 estão resumidos na Tabela 4 e na Figura 3 e Figura 4. A avaliação de PFS com base em uma revisão radiológica independente em caráter cego foi compatível com a avaliação do investigador. Resultados consistentes foram observados entre os subgrupos de pacientes estratificados de acordo com o local da doença e resistência à terapia endócrina para sobrevida livre de progressão (PFS) e sobrevida global (OS).

Tabela 4: Resultados de Eficácia do MONARCH 2 (População com Intenção de Tratar)

	VERZENIOS mais fulvestranto	Placebo mais fulvestranto
Sobrevida Livre de Progressão (Avaliação do investigador)	N=446	N=223
Número de pacientes com um evento (n, %)	222 (49,8)	157 (70,4)
Mediana (meses, IC de 95%)	16,4 (14,4; 19,3)	9,3 (7,4; 12,7)
Proporção de risco (IC de 95%) ^a	0,553 (0,449; 0,681)	
Valor-p ^a	p < 0,0001	
Sobrevida global^b		
Número de mortes (n, %)	211 (47,3)	127 (57,0)
OS mediana em meses (IC de 95%)	46,7 (39,2; 52,2)	37,3 (34,4; 43,2)
Proporção de risco (IC de 95%) ^a	0,757 (0,606; 0,945)	
Valor-p ^a	p = 0,0137	
Resposta Objetiva para Pacientes com Doença Mensurável	N=318	N=164
Taxa de resposta objetiva ^c (n, %)	153 (48,1)	35 (21,3)
IC de 95%	42,6; 53,6	15,1; 27,6

Abreviação: IC=intervalo de confiança, OS = sobrevida global.

^a Estratificados de acordo com o local da doença (metástase visceral vs. metástase exclusivamente óssea vs. outras) e resistência à terapia endócrina (resistência primária vs. resistência secundária).

^b Dados de uma análise interina pré-especificada (77% do número de eventos necessários para a análise final planejada) com o valor-p comparado com alfa alocado de 0,021.

^c Resposta completa + resposta parcial.

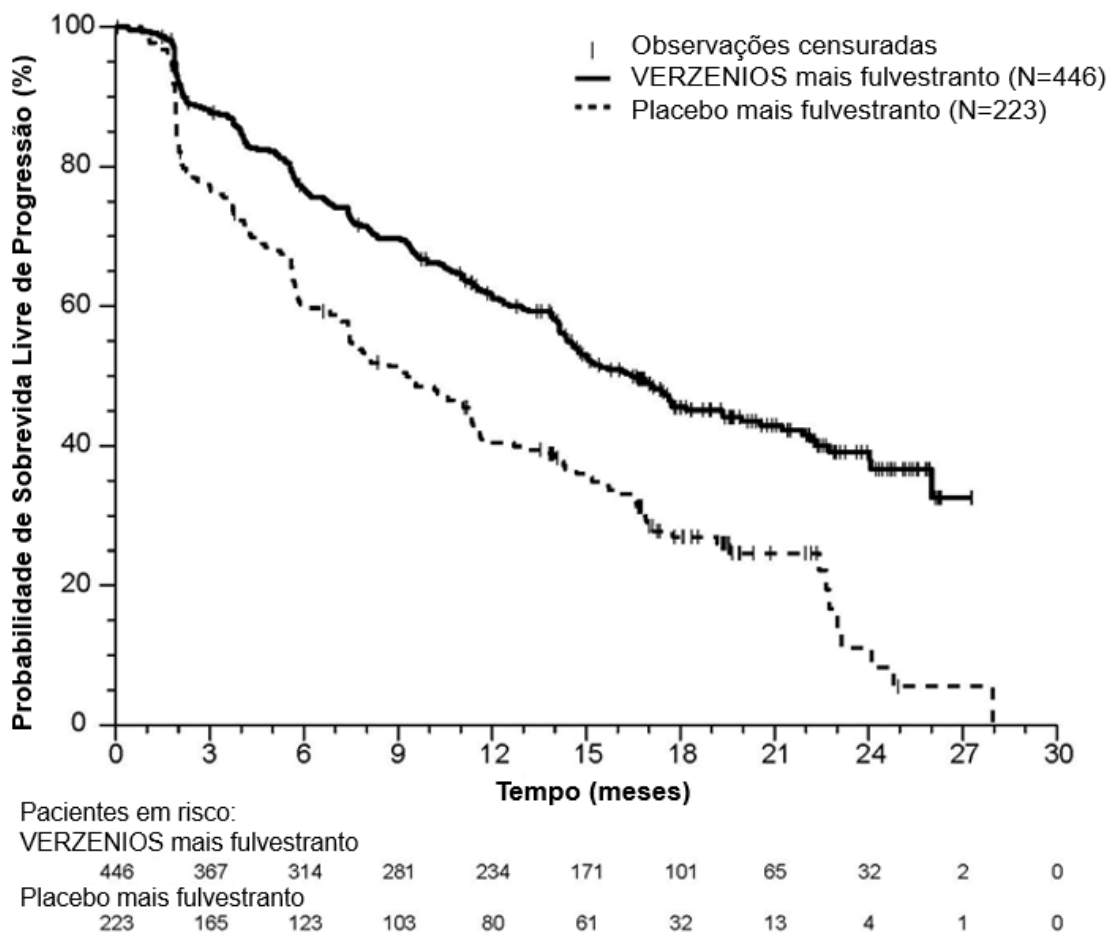


Figura 3: Curvas de Kaplan-Meier de Sobrevida Livre de Progressão: VERZENIOS mais fulvestranto *versus* Placebo mais fulvestranto (MONARCH 2)

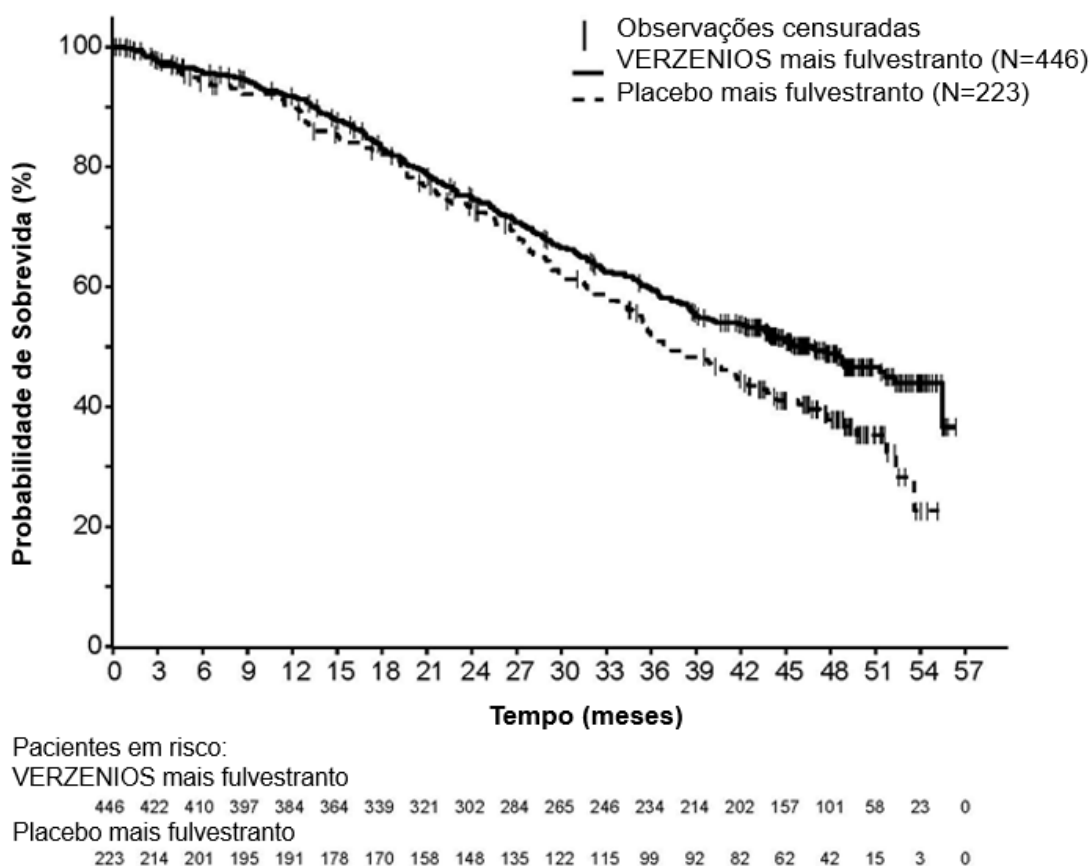


Figura 4: Curvas de Kaplan-Meier de Sobrevida Global: VERZENIOS mais fulvestranto *versus* Placebo mais fulvestranto (MONARCH 2)

VERZENIOS em monoterapia para câncer de mama metastático (MONARCH 1)

Pacientes com câncer de mama HR positivo e HER2 negativo que receberam terapia endócrina anterior e 1-2 regimes quimioterápicos para doença metastática.

MONARCH 1 foi um estudo multicêntrico, aberto, de grupo único em mulheres com câncer de mama metastático HR positivo e HER2 negativo cuja doença progrediu durante ou após terapia endócrina, que receberam um taxano em qualquer contexto da doença e que receberam 1 ou 2 regimes quimioterápicos anteriores para doença metastática. Um total de 132 pacientes receberam 200 mg de VERZENIOS via oral duas vezes ao dia em um cronograma contínuo até progressão da doença ou toxicidade não manejável.

A idade mediana dos pacientes foi de 58 anos (variação 36-89 anos) e a maioria dos pacientes era caucasiana (85%). Os pacientes apresentavam status de desempenho (PS) do *Eastern Cooperative Oncology Group* de 0 (55% dos pacientes) ou 1 (45%). A duração mediana da doença metastática era de 27,6 meses. Noventa por cento (90%) dos pacientes apresentavam metástase visceral e 51% dos pacientes tinham 3 ou mais locais de doença metastática. Cinquenta e um por cento (51%) dos pacientes haviam recebido uma linha de quimioterapia para doença metastática. Sessenta e nove por cento (69%) dos pacientes receberam um regime à base de taxano para doença metastática e 55% receberam capecitabina para doença metastática. A Tabela 5 contém os resultados de eficácia do MONARCH 1.

Tabela 5: Resultados de Eficácia do MONARCH 1 (População com Intenção de Tratar)

	VERZENIOS 200 mg N=132	
	Avaliado pelo Investigador	Revisão Independente
Taxa de Resposta Objetiva ^{a, b} , n (%)	26 (19,7)	23 (17,4)

IC de 95% (%)	13,3; 27,5	11,4; 25,0
Duração Mediana da Resposta	8,6 meses	7,2 meses
IC de 95% (%)	5,8; 10,2	5,6; NR

Abreviações: IC=intervalo de confiança, NR=não atingido.

^a Todas as respostas foram respostas parciais.

^b Baseado em respostas confirmadas.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição: VERZENIOS (abemaciclibe) é um inibidor de quinase com nome químico 2-Pirimidinamina, N-[5-[(4-etil-1-piperazinil)metil]-2-piridinil]-5-fluoro-4-[4-fluoro-2-metil-1-(1-metiletil)-1H-benzimidazol-6-il]. Abemaciclibe possui a fórmula empírica $C_{27}H_{32}F_2N_8$ e um peso molecular de 506,59.

Mecanismo de ação: VERZENIOS é um inibidor das quinases 4 e 6 dependentes da ciclina D (CDK4 e CDK6) e foi mais ativo contra a ciclina D1/CDK4 em ensaios enzimáticos. No câncer de mama, foi demonstrado que a ciclina D1/CDK4 promove a fosforilação da proteína do retinoblastoma (Rb), a proliferação celular e o crescimento tumoral. VERZENIOS previne a fosforilação da Rb, bloqueando a progressão de G1 para a fase S do ciclo celular, levando à supressão do crescimento tumoral em modelos pré-clínicos após a inibição do alvo de curta duração. Em linhagens celulares de câncer de mama com receptores de estrogênio positivos, a inibição prolongada do alvo pelo VERZENIOS previne o rebote da fosforilação da Rb e a reentrada no ciclo celular, resultando em senescência e apoptose. Em modelos de xenoinxerto de câncer de mama, VERZENIOS administrado diariamente sem interrupção nas concentrações clinicamente relevantes – como um agente único ou em combinação com antiestrogênios – resultou na redução do tamanho tumoral.

Propriedades farmacodinâmicas

Em pacientes com câncer, VERZENIOS inibe a CDK4 e a CDK6, conforme indicado por meio da inibição da fosforilação da Rb e da topoisomerase II alfa, que resulta na inibição do ciclo celular a partir do ponto de restrição G1 nas doses de 50 mg a 200 mg duas vezes ao dia. As análises de resposta à exposição do MONARCH 2 e MONARCH 3 apoiam a dose inicial de 150 mg duas vezes ao dia em combinação com a terapia endócrina e apoiam as reduções da dose, conforme necessárias em virtude de tolerância, até uma dose tão baixa quanto de 50 mg duas vezes ao dia. A análise de resposta à exposição do MONARCH 1 apoia a dose inicial de 200 mg duas vezes ao dia, quando utilizada como agente único. O efeito de VERZENIOS sobre o intervalo QTcF foi avaliado em 144 pacientes com câncer avançado. Não foi detectada uma grande alteração (ou seja, > 20 ms) no intervalo QTcF na concentração máxima média de VERZENIOS observada no estado de equilíbrio após um esquema de dose terapêutica.

Em uma análise de resposta à exposição em indivíduos hígidos nas mais altas exposições clinicamente relevantes, VERZENIOS não prolongou o intervalo QTcF em qualquer extensão clinicamente relevante.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A absorção de VERZENIOS é lenta, com um $T_{máx}$ mediano de 8,0 horas. A biodisponibilidade absoluta de VERZENIOS é de 45% (intervalo de confiança de 90%: 40-51%). Na variação de doses terapêuticas de 50 a 200 mg, o aumento na exposição plasmática (AUC) e na $C_{máx}$ é proporcional à dose. O estado de equilíbrio foi alcançado em 5 dias após a administração repetida duas vezes ao dia, e VERZENIOS sofreu acúmulo, com uma proporção de acúmulo média geométrica de 3,7 (CV de 58%) e 5,8 (CV de 65%) com base na $C_{máx}$ e na AUC, respectivamente.

Distribuição

VERZENIOS teve alta ligação às proteínas plasmáticas em seres humanos (a fração de ligação média foi de aproximadamente 96-98%) e a ligação foi independente da concentração de 152 ng/mL a 5.066 ng/mL. VERZENIOS se liga à albumina sérica humana e à glicoproteína alfa-1-ácida. O volume de distribuição sistêmico médio geométrico é de aproximadamente 747 L (CV de 68,6%).

Em pacientes com câncer avançado, as concentrações de VERZENIOS e seus metabólitos ativos M2 e M20 no líquido cérebro-espinhal são comparáveis às concentrações plasmáticas não ligadas.

Metabolismo

O metabolismo hepático é a principal via de *clearance* de VERZENIOS. VERZENIOS é metabolizado em diversos metabólitos, primariamente pelo citocromo P450 (CYP) 3A, com a formação de N-desetilabemaciclibe (M2) representando a principal via metabólica. Os metabólitos adicionais incluem hidroxiabemaciclibe (M20), hidroxi-N-desetilabemaciclibe (M18) e um metabólito oxidativo (M1). Os metabólitos N-desetilabemaciclibe (M2) e hidroxiabemaciclibe (M20) são ativos, com potência semelhante à de VERZENIOS.

Eliminação

O *clearance* (CL) hepático médio geométrico de VERZENIOS foi de 21,8 L/h (CV de 39,8%) e a meia-vida de eliminação plasmática média de VERZENIOS em pacientes foi de 24,8 horas (CV de 52,1%). Após uma única dose oral de [14C]-abemaciclibe, aproximadamente 81% da dose foi excretada nas fezes e 3,4% foi excretada na urina. A maioria da dose eliminada nas fezes eram metabólitos.

Farmacocinética em populações especiais

A idade, o sexo e o peso corporal não apresentaram efeitos sobre a exposição de VERZENIOS em uma análise farmacocinética de população em pacientes com câncer (135 homens e 859 mulheres; faixa etária de 24 a 91 anos; e variação do peso corporal de 36 a 175 kg).

Insuficiência hepática

VERZENIOS é metabolizado no fígado. Em indivíduos com comprometimento hepático grave, a exposição total de VERZENIOS não ligado aumentou 2,69 vezes, e a meia-vida de VERZENIOS aumentou de 24 para 55 horas. Reduza a frequência de administração de VERZENIOS para uma vez ao dia em pacientes com comprometimento hepático grave.

Insuficiência renal

VERZENIOS e seus metabólitos não são submetidos ao *clearance* renal de modo significativo. Não é necessário o ajuste da dose em pacientes com comprometimento renal leve ou moderado. Não existem dados em pacientes com comprometimento renal grave, nefropatia em estágio terminal, ou em pacientes em diálise.

4. CONTRAINDICAÇÕES

VERZENIOS é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao produto ou a qualquer um de seus componentes da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Diarreia: a incidência de diarreia ocorreu em pacientes que receberam VERZENIOS em estudos de câncer de mama. Instruir os pacientes de que ao primeiro sinal de intestino solto, eles devem iniciar terapia antidiarreica como loperamida, aumentar os fluidos orais e notificar seu médico ou profissional de saúde para instruções adicionais e acompanhamento apropriado. Para diarreia Grau 2 persistente, Grau 3 ou 4 ou diarreia que exija hospitalização, suspender VERZENIOS até que a toxicidade se resolva para \leq Grau 1, e depois reiniciar VERZENIOS na próxima dose mais baixa (ver seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Neutropenia: foi relatada neutropenia Grau ≥ 3 em pacientes que receberam VERZENIOS em estudos de câncer de mama. Realize hemogramas completos antes do início da terapia com VERZENIOS, a cada 2 semanas durante os primeiros 2 meses, mensalmente durante os próximos 2 meses e conforme clinicamente indicado. A modificação da dose é recomendada para os pacientes que desenvolvem neutropenia Graus 3 ou 4 (ver seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Aumento de ALT: foi relatado aumento de ALT Grau ≥ 3 em pacientes que receberam VERZENIOS em estudos de câncer de mama. Monitore a ALT antes do início da terapia com VERZENIOS, a cada 2 semanas durante os primeiros 2 meses, mensalmente durante os próximos 2 meses e conforme clinicamente indicado. Com base no nível das elevações de ALT, pode ser necessária a modificação da dose de VERZENIOS (ver seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Tromboembolismo venoso: foram relatados eventos tromboembólicos venosos em pacientes tratados com VERZENIOS combinado com fulvestranto ou inibidores da aromatase em estudos de câncer de

mama. Monitore os pacientes para sinais e sintomas de trombose venosa profunda e embolismo pulmonar e tratar conforme clinicamente apropriado (ver seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Doença pulmonar intersticial/pneumonite: foi relatada doença pulmonar intersticial e/ou pneumonite em pacientes recebendo VERZENIOS (ver seção 9. REAÇÕES ADVERSAS). Monitorar pacientes para sintomas pulmonares indicativos de doença pulmonar intersticial/pneumonite e tratar conforme clinicamente apropriado. Baseado na gravidade da doença pulmonar intersticial/pneumonite, pode ser requerida modificação na dose de VERZENIOS (ver seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Eventos tromboembólicos arteriais: eventos tromboembólicos arteriais (ETA) graves incluindo acidente vascular cerebral isquêmico e infarto do miocárdio, foram relatados com mais frequência nos braços de tratamento com VERZENIOS quando administrado em combinação com terapias endócrinas nos estudos de câncer de mama metastático. Uma associação causal não foi estabelecida. Devem ser considerados os benefícios e riscos da continuação de VERZENIOS em pacientes que apresentam ETA grave.

Carcinogênese, mutagênese e danos à fertilidade: em ratos machos tratados por aproximadamente dois anos com VERZENIOS em níveis de exposição menores ou semelhantes aos observados em pacientes tratados com VERZENIOS 150 mg ou 200 mg duas vezes ao dia, VERZENIOS causou hiperplasia das células intersticiais (Leydig) e adenomas benignos nos testículos. Não se sabe se esse efeito ocorrerá em humanos. Os estudos de genotoxicidade em relação a VERZENIOS e seus principais metabólitos humanos ativos foram negativos.

Os efeitos de VERZENIOS sobre os órgãos reprodutores primários em camundongos, ratos e cães; na fertilidade masculina em ratos; e na fertilidade feminina e no desenvolvimento embrionário inicial em ratos foram avaliados em estudos de toxicidade de doses repetidas. Embora nenhum efeito sobre a fertilidade masculina tenha sido observado em ratos, os efeitos citotóxicos para o trato reprodutor masculino em camundongos, ratos e cães indicam que VERZENIOS pode comprometer a fertilidade em machos. Não foram observados efeitos sobre os órgãos reprodutores femininos em camundongos, ratos ou cães. Não foram observados efeitos na fertilidade feminina e no desenvolvimento embrionário inicial em ratos.

Potencial reprodutivo: mulheres com potencial reprodutor devem utilizar contracepção altamente eficaz durante o tratamento e por 3 semanas após a última dose de VERZENIOS.

Gravidez (categoria C): com base nos achados em animais, VERZENIOS pode causar dano fetal quando administrado para uma mulher grávida. Em estudos em animais, VERZENIOS foi teratogênico e causou diminuição do peso fetal nas exposições maternas que foram semelhantes à exposição clínica humana, com base na AUC na dose humana recomendada. Não existem dados disponíveis em seres humanos que informem o risco associado ao medicamento. Informe as mulheres grávidas sobre o possível risco para o feto.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação: não existem dados sobre a presença de VERZENIOS no leite materno, os efeitos de VERZENIOS sobre a criança lactente ou os efeitos de VERZENIOS sobre a produção de leite. Tendo em vista que muitos medicamentos são excretados no leite humano e em virtude do potencial de reações adversas graves em crianças lactentes devido a VERZENIOS, aconselhe a mulher lactante a descontinuar a amamentação durante o tratamento com VERZENIOS.

Uso pediátrico: A segurança e a eficácia de VERZENIOS em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

Uso geriátrico: em geral, nenhuma diferença na segurança ou eficácia foi observada entre pacientes \geq 65 anos de idade e pacientes mais jovens. Dos 2.791 pacientes tratados com VERZENIOS no monarchE, 15,4% tinham 65 anos ou mais e 2,7% tinham 75 anos ou mais. Dos 900 pacientes que receberam

VERZENIOS nos estudos MONARCH 1, MONARCH 2 e MONARCH 3, 38% tinham 65 anos ou mais e 10% tinham 75 anos ou mais. As reações adversas mais comuns ($\geq 5\%$) de Grau 3 ou 4 em pacientes com ≥ 65 anos de idade nos estudos MONARCH 1, 2 e 3 foram neutropenia, diarreia, fadiga, náusea, desidratação, leucopenia, anemia, infecções e aumento da ALT. (ver seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Farmacocinética em populações especiais).

Pacientes com insuficiência hepática: nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com comprometimento hepático leve ou moderado (Child-Pugh A ou B). Reduzir a frequência de dose ao administrar VERZENIOS a pacientes com comprometimento hepático grave (Child-Pugh C) (ver seções 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR e 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Farmacocinética em populações especiais).

Pacientes com insuficiência renal: nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com comprometimento renal leve ou moderado ($CL_{cr} \geq 30-89$ mL/min, estimado por Cockcroft-Gault [C-G]). A farmacocinética de VERZENIOS em pacientes com comprometimento renal grave ($CL_{cr} < 30$ mL/min, C-G), nefropatia em estágio terminal ou em pacientes em diálise é desconhecida (ver seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Farmacocinética em populações especiais).

Efeito sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas: não foram realizados estudos para determinar os efeitos de VERZENIOS sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Potencial de outros medicamentos em afetar abemaciclibe

Enzimas do citocromo CYP3A: VERZENIOS é primariamente metabolizado por CYP3A. A coadministração de um inibidor de CYP3A (claritromicina) resultou em um aumento de 3,4 vezes na exposição plasmática de VERZENIOS e um aumento de 2,2 vezes na exposição plasmática de VERZENIOS e dos seus metabólitos ativos em pacientes com câncer avançado e/ou metastático (ver seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

A coadministração de VERZENIOS com o indutor de CYP3A rifampicina diminuiu a exposição plasmática de VERZENIOS e dos seus metabólitos ativos em 77% com base na $AUC_{0-\infty}$ e em 45% com base na $C_{m\acute{a}x}$ (ver seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Potencial de abemaciclibe em afetar outros medicamentos

Transportador de cátions orgânicos 2 (OCT2): VERZENIOS e seus principais metabólitos ativos inibem os transportadores renais de cátions orgânicos 2 (OCT2), proteína de extrusão de multidrogas e toxinas 1 (MATE1) e MATE2-K. Podem ocorrer interações *in vivo* de VERZENIOS com substratos clinicamente relevantes destes transportadores, tais como creatinina (ver seção 9. REAÇÕES ADVERSAS).

Glicoproteína P (P-gp): com base na inibição *in vitro* da glicoproteína P (P-gp) e da proteína de resistência do câncer de mama (BCRP) observada com VERZENIOS, podem ocorrer interações *in vivo* de VERZENIOS com substratos destes transportadores com índice terapêutico estreito, tais como digoxina.

Em estudos clínicos em pacientes com câncer de mama, não foram observadas interações medicamentosas farmacocinéticas clinicamente relevantes entre VERZENIOS e anastrozol, exemestano, fulvestranto, letrozol ou tamoxifeno.

Nenhum estudo foi conduzido para investigar possível interação entre VERZENIOS e plantas medicinais, álcool, nicotina e realização de exames laboratoriais e não laboratoriais.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

VERZENIOS deve ser armazenado à temperatura ambiente ($15^{\circ}C$ a $30^{\circ}C$) e em sua embalagem original. O prazo de validade do produto nestas condições de armazenagem é de 36 meses.

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

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

Aspecto físico: os comprimidos revestidos e de liberação imediata possuem uma área gravada em baixo relevo em cada face da superfície do comprimido.

Comprimidos de 50 mg: comprimido oval bege com “Lilly” gravado em baixo relevo de um lado e “50” do outro lado.

Comprimidos de 100 mg: comprimido oval branco a praticamente branco com “Lilly” gravado em baixo relevo de um lado e “100” do outro lado.

Comprimidos de 150 mg: comprimido oval amarelo com “Lilly” gravado em baixo relevo de um lado e “150” do outro lado.

Comprimidos de 200 mg: comprimido oval bege com “Lilly” gravado em baixo relevo de um lado e “200” do outro lado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar: VERZENIOS é administrado por via oral, com ou sem alimento.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Posologia:

Câncer de mama precoce

A dose recomendada de VERZENIOS é 150 mg via oral, duas vezes ao dia, em combinação com terapia endócrina. Administrar a dose recomendada da terapia endócrina, conforme a sua bula, quando administrada com VERZENIOS.

Recomenda-se que o tratamento com VERZENIOS continue por um período de 2 anos ou até a recorrência da doença ou toxicidade inaceitável.

Câncer de mama avançado ou metastático

A dose recomendada de VERZENIOS é de 150 mg via oral, duas vezes ao dia, em combinação com terapia endócrina. Administrar a dose recomendada da terapia endócrina, conforme a sua bula, quando administrada com VERZENIOS.

A dose recomendada de VERZENIOS como agente único é de 200 mg via oral, duas vezes ao dia.

Recomenda-se que o tratamento seja continuado até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Ajustes da dose

O tratamento de algumas reações adversas pode exigir a interrupção da dose e/ou a redução da dose. Se a redução da dose for necessária, diminua a dose em 50 mg por vez. Descontinue VERZENIOS para os pacientes que não conseguirem tolerar 50 mg duas vezes ao dia.

Tabela 6: Modificação da dose recomendada para reações adversas

Nível de dose	Dose de VERZENIOS Combinação com terapia endócrina	Dose de VERZENIOS Agente único
Dose inicial recomendada	150 mg duas vezes ao dia	200 mg duas vezes ao dia
Primeira redução da dose	100 mg duas vezes ao dia	150 mg duas vezes ao dia
Segunda redução da dose	50 mg duas vezes ao dia	100 mg duas vezes ao dia
Terceira redução da dose		50 mg duas vezes ao dia

Toxicidades hematológicas

Tabela 7: Modificação da dose e gerenciamento das toxicidades hematológicas

Realizar hemograma completo antes do início da terapia com VERZENIOS, a cada 2 semanas durante os primeiros 2 meses, mensalmente durante os próximos 2 meses e conforme clinicamente indicado.	
Grau dos CTCAE	Modificações da dose de VERZENIOS
Grau 1 ou 2	Não é necessária a modificação da dose.
Grau 3	Suspenda a dose até que a toxicidade seja resolvida para Grau ≤ 2. Não é necessária a redução da dose.
Grau 3 recorrente ou grau 4	Suspenda a dose até que a toxicidade seja resolvida para Grau ≤ 2. Retome VERZENIOS no nível da próxima dose mais baixa.
O paciente necessita da administração de fator de crescimento de células sanguíneas	Suspenda a dose de VERZENIOS por no mínimo 48 horas após a última dose do fator de crescimento de células sanguíneas e até que a toxicidade seja resolvida para Grau ≤ 2. Retome VERZENIOS no nível da próxima dose mais baixa, exceto se a dose já foi reduzida em virtude da toxicidade que levou ao uso do fator de crescimento.

Diarreia

Tabela 8: Modificação da dose e gerenciamento da diarreia

Ao primeiro sinal de diarreia, inicie o tratamento com agentes antidiarreicos, tal como loperamida.	
Grau dos CTCAE	Modificações da dose de VERZENIOS
Grau 1	Não é necessária a modificação da dose.
Grau 2	Se a toxicidade não for resolvida dentro de 24 horas para Grau \leq 1, suspenda a dose até a resolução. Não é necessária a redução da dose.
Grau 2 persistente ou recorrente após a retomada da mesma dose, apesar das medidas de suporte máximas	Suspenda a dose até que a toxicidade seja resolvida para Grau \leq 1. Retome VERZENIOS no nível da próxima dose mais baixa.
Grau 3 ou 4, ou que exige hospitalização	

Aumento de ALT/AST

Tabela 9: Modificação da dose e gerenciamento do aumento de ALT/AST

Monitorar a ALT/AST antes do início da terapia com VERZENIOS, a cada 2 semanas durante os primeiros 2 meses, mensalmente durante os próximos 2 meses e conforme clinicamente indicado.	
Grau dos CTCAE	Modificações da dose de VERZENIOS
Grau 1 ($>$ ULN a $3,0 \times$ ULN) Grau 2 ($>$ $3,0$ a $5,0 \times$ ULN)	Não é necessária a modificação da dose.
Grau 2 persistente ou recorrente, ou Grau 3 ($>$ $5,0$ a $20,0 \times$ ULN)	Suspenda a dose até que a toxicidade seja resolvida para o valor basal ou Grau 1. Retome VERZENIOS no nível da próxima dose mais baixa.
\geq Grau 2 ($>$ $3,0 \times$ ULN) com bilirrubina total $>$ $2 \times$ ULN, na ausência de colestase	Descontinue VERZENIOS.
Grau 4 ($>$ $20,0 \times$ ULN)	Descontinue VERZENIOS.

Doença pulmonar intersticial/pneumonite

Tabela 10: Modificação da dose e gerenciamento da doença pulmonar intersticial/pneumonite

Grau dos CTCAE	Modificações da dose de VERZENIOS
Grau 1 ou 2	Não é necessária a modificação da dose.
Grau 2 persistente ou recorrente que apesar das medidas de suporte máximas, não retorna para o valor basal ou Grau 1 dentro de 7 dias	Suspenda a dose até que a toxicidade seja resolvida para o valor basal ou \leq Grau 1. Retome VERZENIOS no nível da próxima dose mais baixa.
Grau 3 ou 4	Descontinue VERZENIOS.

Eventos tromboembólicos venosos (VTEs)

Tabela 11: Modificação da dose e gerenciamento dos eventos tromboembólicos venosos

Grau dos CTCAE	Modificações da dose de VERZENIOS
Grau 1 ou 2	
<i>Câncer de mama precoce</i>	Suspenda a dose e trate conforme indicação clínica. VERZENIOS pode ser retomado quando o paciente estiver clinicamente estável.
<i>Câncer de mama avançado ou metastático</i>	Não é necessária a modificação da dose.
Grau 3 ou 4	Suspenda a dose e trate conforme indicação clínica. VERZENIOS pode ser retomado quando o paciente estiver clinicamente estável.

Toxicidades não hematológicas, excluindo diarreia, aumento da ALT/AST, doença pulmonar intersticial/pneumonite e eventos tromboembólicos venosos

Tabela 12: Modificação da dose e gerenciamento das toxicidades não hematológicas, excluindo diarreia, aumento de ALT/AST, doença pulmonar intersticial/pneumonite e eventos tromboembólicos venosos

Grau dos CTCAE	Modificações da dose de VERZENIOS
Grau 1 ou 2	Não é necessária a modificação da dose.
Toxicidade Grau 2 persistente ou recorrente, que não retorna para o valor basal ou Grau 1 em 7 dias, com as medidas de suporte máximas	Suspenda a dose até que a toxicidade seja resolvida para o valor basal ou \leq Grau 1. Retome VERZENIOS no nível da próxima dose mais baixa.

Inibidores de CYP3A: Evite o uso concomitante de inibidores de CYP3A potentes (por exemplo, voriconazol) e tenha cautela com a coadministração de inibidores de CYP3A moderados (por exemplo, ciprofloxacino) ou fracos (por exemplo, ranitidina). Se a coadministração com um inibidor de CYP3A potente for inevitável, reduza a dose de VERZENIOS para 100 mg duas vezes ao dia ou, no caso de cetoconazol, reduza a dose de VERZENIOS para 50 mg duas vezes ao dia. Para os pacientes que tiveram que reduzir a dose para 100 mg duas vezes ao dia devido à reações adversas, a dose de VERZENIOS deverá ser reduzida ainda mais, para 50 mg duas vezes ao dia.

Evite toranja ou suco de toranja. Se um inibidor de CYP3A for descontinuado, aumente a dose de VERZENIOS (após 3 a 5 meias-vidas do inibidor) até a dose que foi utilizada antes do início do inibidor (ver seção 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Indutores de CYP3A: evite o uso concomitante de indutores de CYP3A. Considere agentes alternativos sem indução de CYP3A (ver seção 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Comprometimento hepático grave: diminua a frequência de administração para uma vez ao dia (ver seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Propriedades farmacocinéticas).

9. REAÇÕES ADVERSAS

Câncer de mama precoce - VERZENIOS em combinação com terapia endócrina como tratamento adjuvante em pacientes adultos com câncer de mama precoce, com alto risco de recorrência, HR +, HER2- e linfonodo positivo (monarchE)

A Tabela 13 demonstra a frequência e a gravidade das reações adversas a medicamento relatadas em $\geq 10\%$ dos pacientes tratados com VERZENIOS em um estudo multicêntrico de fase 3, randomizado, aberto, em pacientes adultos com câncer de mama precoce, com alto risco de recorrência, HR +, HER2- e linfonodo positivo. A Tabela 14 demonstra os valores laboratoriais anormais.

Tabela 13: Reações adversas, monarchE

Classe de sistema e órgão	Evento	VERZENIOS mais terapia endócrina (N=2791)			Terapia endócrina isolada (N=2800)		
		Todos os graus de toxicidade (%)	Toxicidade grau 3 (%)	Toxicidade grau 4 (%)	Todos os graus de toxicidade (%)	Toxicidade grau 3 (%)	Toxicidade grau 4 (%)
Distúrbios gastrointestinais	Diarreia ^a	82,6	7,7	0	7,8	0,2	0
	Náusea	28,5	0,5	0	8,3	<0,1	0
	Vômito	16,7	0,5	0	4,4	0,1	0
	Estomatite	13,1	0,1	0	5,0	0	0
Distúrbios dos sistemas hematológico e linfático	Neutropenia	45,2	18,5	0,6	5,2	0,6	0,1
	Leucopenia	37,2	10,8	0,1	6,3	0,4	0
	Anemia	23,5	1,8	<0,1	3,4	0,3	<0,1
	Linfopenia	13,5	5,2	0,1	3,4	0,5	0
	Trombocitopenia	12,6	1,0	0,2	1,6	<0,1	0,1
Infecções e infestações	Infecções ^{b,c}	47,7	4,2	0,5	36,4	2,3	0,1
Distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração	Fadiga	39,2	2,8	0	16,6	0,1	0
Distúrbios do sistema nervoso	Dor de cabeça	17,9	0,2	0	13,8	0,1	0
	Tontura	10,3	0,1	0	6,2	0,1	0
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Diminuição do apetite	11,5	0,6	0	2,2	0,1	0

Investigações	Aumento de alanina aminotransferase	10,4	2,3	0,2	4,9	0,6	0
	Aumento de aspartato aminotransferase	10,1	1,6	0,1	4,3	0,5	0
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea	10,3	0,5	0	4,0	0	0
	Alopecia	10,0	0	0	2,2	0	0

^a Um evento de Grau 5 foi relatado no braço de VERZENIOS mais terapia endócrina.

^b Quatro eventos de Grau 5 foram relatados no braço de terapia endócrina isolada.

^c Infecções incluem todos os Termos Preferidos relatados que são parte da Classe de Sistema e Órgão (*System Organ Class, SOC*) de Infecções e Infestações. As infecções mais comuns (> 5%) incluem infecção do trato urinário (11,0%), infecção do trato respiratório superior (10,5%) e nasofaringite (8,7%).

As reações adversas adicionais que ocorreram com uma incidência global de < 10% dos pacientes que receberam VERZENIOS mais terapia endócrina foram: prurido (8,1%), dispepsia (7,6%), disgeusia (5,2%), distúrbio das unhas (5,3%), aumento do lacrimejamento (5,2%), doença pulmonar intersticial/pneumonite (2,9%) e eventos tromboembólico venoso (2,4%).

Mortes durante o tratamento ou durante o acompanhamento de 30 dias, independentemente da causalidade, foram relatadas em 15 casos (0,5%) de pacientes tratados com VERZENIOS mais terapia endócrina *versus* 16 casos (0,6%) de pacientes tratados com terapia endócrina. As causas de morte para os pacientes que receberam VERZENIOS mais terapia endócrina foram: parada cardíaca (n=1), insuficiência cardíaca (n=2), infarto do miocárdio (n=1), fibrilação ventricular (n=1), hemorragia cerebral (n=1), pneumonite (n=1), hipóxia (n=1), diarreia (n=1), deterioração geral da saúde física (n=1) e doença do estudo (n=4).

Tabela 14: Valores laboratoriais anormais, monarchE

Anormalidade laboratorial	VERZENIOS mais terapia endócrina (N=2791)			Terapia endócrina isolada (N=2800)		
	Todos os graus (%)	Grau 3 (%)	Grau 4 (%)	Todos os graus (%)	Grau 3 (%)	Grau 4 (%)
Aumento de creatinina	99,3	0,4	0	89,4	<0,1	0
Diminuição de leucócitos	88,8	19,1	<0,1	27,1	1,0	0
Diminuição da contagem de neutrófilos	83,6	17,9	0,7	21,1	1,4	0,2
Anemia	66,1	0,9	0	15,9	0,1	0
Diminuição da contagem de linfócitos	57,8	12,6	0,2	23,5	2,2	0,1
Diminuição da contagem de plaquetas	35,2	0,6	0,2	9,0	0,1	0,1
Aumento de alanina aminotransferase	27,8	2,3	<0,1	21,5	1,1	0
Aumento de aspartato aminotransferase	24,1	1,4	<0,1	16,0	0,8	0

Câncer de mama avançado ou metastático HR+ e HER2- – VERZENIOS em combinação com um inibidor de aromatase como terapia endócrina inicial (MONARCH 3)

A Tabela 15 demonstra a frequência e a gravidade das reações adversas a medicamento relatadas em ≥ 10% dos pacientes tratados com VERZENIOS em um estudo de câncer de mama metastático de fase 3,

randomizado, controlado por placebo e multicêntrico em mulheres na pós-menopausa. A Tabela 16 demonstra os valores laboratoriais anormais.

Tabela 15: Reações adversas, MONARCH 3

Classe de sistema e órgão	Evento	VERZENIOS com anastrozol ou letrozol (N=327)			Placebo com anastrozol ou letrozol (N=161)		
		Todos os graus de toxicidade (%)	Toxicidade grau 3 (%)	Toxicidade grau 4 (%)	Todos os graus de toxicidade (%)	Toxicidade grau 3 (%)	Toxicidade grau 4 (%)
Distúrbios gastrointestinais	Diarreia	81,3	9,5	0	29,8	1,2	0
	Náusea	38,5	0,9	0	19,9	1,2	0
	Vômito	28,4	1,2	0	11,8	1,9	0
Infecções e infestações	Infecções ^a	39,1	4,0	0,9	28,6	2,5	0,6
Distúrbios dos sistemas hematológico e linfático	Neutropenia	41,3	19,6	1,5	1,9	0,6	0,6
	Anemia	28,4	5,8	0	5,0	1,2	0
	Leucopenia	20,8	7,3	0,3	2,5	0	0,6
	Trombocitopenia	10,4	2,4	0,3	1,9	0,6	0
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopecia	26,6	0	0	10,6	0	0
	Erupção cutânea	14,4	0,9	0	5,0	0	0
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Diminuição do apetite	24,5	1,2	0	9,3	0,6	0
Investigações	Aumento de alanina aminotransferase	15,6	5,8	0,3	6,8	1,9	0
	Aumento de aspartato aminotransferase	14,7	3,4	0	7,5	1,2	0

^a Inclui todos os termos preferidos relatados que são parte da SOC de infecções e infestações. As infecções mais comuns (> 1%) incluem infecção no trato respiratório superior (9,5%), infecção pulmonar (5,8%) e faringite (3,1%).

As reações adversas adicionais que ocorreram com incidência geral de < 10% dos pacientes que receberam VERZENIOS com anastrozol ou letrozol foram: disgeusia (9,2%), pele seca (8,3%), linfopenia (7,0%), aumento do lacrimejamento (5,8%), doença pulmonar intersticial/pneumonite (5,2%) e eventos tromboembólicos venosos (4,9%). Os eventos tromboembólicos venosos incluíram trombose venosa profunda, embolismo pulmonar e trombose venosa pélvica.

Mortes durante o tratamento ou durante o acompanhamento de 30 dias, independentemente da causalidade, foram relatadas em 11 casos (3%) de pacientes tratados com VERZENIOS mais inibidor de aromatase *versus* 3 casos (2%) de pacientes tratados com placebo mais inibidor de aromatase. As causas de morte para os pacientes que receberam VERZENIOS mais inibidor de aromatase incluíram: 3 (0,9%) mortes de pacientes devido à doença de base, 3 (0,9%) devido à infecção pulmonar, 3 (0,9%) devido a evento tromboembólico venoso, 1 (0,3%) devido à pneumonite e 1 (0,3%) devido a infarto cerebral.

Tabela 16: Valores laboratoriais anormais, MONARCH 3

Anormalidade laboratorial	VERZENIOS com anastrozol ou letrozol (N=327)			Placebo com anastrozol ou letrozol (N=161)		
	Todos os graus (%)	Grau 3 (%)	Grau 4 (%)	Todos os graus (%)	Grau 3 (%)	Grau 4 (%)
Aumento de creatinina	98,1	2,2	0	84,0	0,0	0

Diminuição de leucócitos	82,4	12,8	0	26,9	0,6	0
Anemia	81,8	1,6	0	27,6	0	0
Diminuição da contagem de neutrófilos	80,2	19,2	2,9	20,5	2,6	0
Diminuição da contagem de linfócitos	52,7	7,3	0,6	25,6	1,9	0
Diminuição da contagem de plaquetas	36,2	1,3	0,6	11,6	0,6	0
Aumento de alanina aminotransferase	47,6	6,4	0,6	25,2	1,9	0
Aumento de aspartato aminotransferase	36,7	3,8	0	23,2	0,6	0

Câncer de mama avançado ou metastático HR+ e HER2- – VERZENIOS em combinação com fulvestranto em mulheres com progressão da doença após a terapia endócrina (MONARCH 2)

A Tabela 17 demonstra a frequência e a gravidade das reações adversas a medicamento relatadas em $\geq 10\%$ das pacientes tratadas com VERZENIOS em um estudo do câncer de mama metastático de fase 3, randomizado, controlado por placebo e multicêntrico. A Tabela 18 demonstra os valores laboratoriais anormais.

Tabela 17: Reações adversas, MONARCH 2

Classe de sistema e órgão	Evento	VERZENIOS com fulvestranto (N=441)			Placebo com fulvestranto (N=223)		
		Todos os graus de toxicidade (%)	Toxicidade Grau 3 (%)	Toxicidade Grau 4 (%)	Todos os graus de toxicidade (%)	Toxicidade Grau 3 (%)	Toxicidade Grau 4 (%)
Distúrbios gastrointestinais	Diarreia	86,4	13,4	0	24,7	0,4	0
	Náusea	45,1	2,7	0	22,9	0,9	0
	Vômito	25,9	0,9	0	10,3	1,8	0
Infecções e infestações	Infecções ^a	42,6	5,0	0,7	24,7	3,1	0,4
Distúrbios dos sistemas hematológico e linfático	Neutropenia	46,0	23,6	2,9	4,0	1,3	0,4
	Anemia	29,0	7,0	0,2	3,6	0,9	0
	Leucopenia	28,3	8,6	0,2	1,8	0	0
	Trombocitopenia	15,6	2,0	1,4	2,7	0	0,4
Distúrbios gerais e quadros clínicos no do local de administração	Fadiga	39,9	2,7	0	26,9	0,4	0
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Diminuição do apetite	26,5	1,1	0	12,1	0,4	0
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopecia	15,6	0	0	1,8	0	0
	Prurido	12,9	0	0	5,8	0	0
	Erupção cutânea	11,1	1,1	0	4,5	0	0
Distúrbios do sistema nervoso	Disgeusia	17,9	0	0	2,7	0	0
	Tontura	12,5	0,7	0	5,8	0	0
Investigações	Aumento de alanina aminotransferase	13,4	3,9	0,2	5,4	1,8	0
	Aumento de aspartato aminotransferase	12,2	2,3	0	6,7	2,7	0

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Fraqueza muscular	10,7	0,9	0	5,8	0	0
---	-------------------	------	-----	---	-----	---	---

^a Inclui todos os termos preferidos relatados que são parte da SOC de infecções e infestações. As infecções mais comuns (> 1%) incluem infecção no trato respiratório superior, infecção no trato urinário, infecção pulmonar, faringite, conjuntivite, sinusite, infecção vaginal e sepse.

As reações adversas adicionais que ocorreram a uma incidência geral de < 10% dos pacientes que receberam VERZENIOS com fulvestranto foram pele seca (8,6%), linfopenia (7,3%), aumento do lacrimejamento (6,6%), eventos tromboembólicos venosos (4,8%) e doença pulmonar intersticial/pneumonite (2,0%). Os eventos tromboembólicos venosos incluem trombose venosa profunda, embolismo pulmonar, trombose em seio venoso cerebral, trombose em veia subclávia, axilar e TVP em veia cava inferior.

Mortes durante o tratamento ou durante o acompanhamento de 30 dias, independentemente da causalidade, foram relatadas em 18 casos (4%) de pacientes tratados com VERZENIOS mais fulvestranto *versus* 10 casos (5%) de pacientes tratados com placebo mais fulvestranto. As causas de morte para os pacientes que receberam VERZENIOS mais fulvestranto incluíram: 7 (2%) mortes de pacientes devido à doença de base, 4 (0,9%) devido à sepse, 2 (0,5%) devido à pneumonite, 2 (0,5%) devido à hepatotoxicidade e uma (0,2%) devido a infarto cerebral.

Tabela 18: Valores laboratoriais anormais, MONARCH 2

Anormalidade laboratorial	VERZENIOS com fulvestranto N=441			Placebo com fulvestranto N=223		
	Todos os graus (%)	Grau 3 (%)	Grau 4 (%)	Todos os graus (%)	Grau 3 (%)	Grau 4 (%)
Aumento de creatinina	98,4	1,2	0	73,5	0	0
Diminuição de leucócitos	90,1	22,5	0,7	32,6	0,9	0
Diminuição da contagem de neutrófilos	87,1	28,6	3,5	30,3	3,7	0,5
Anemia	83,8	2,6	0	33,5	0,5	0
Diminuição da contagem de linfócitos	62,9	12,0	0,2	31,7	1,8	0
Diminuição da contagem de plaquetas	53,2	0,9	1,2	14,7	0	0
Aumento de alanina aminotransferase	41,0	3,9	0,7	32,4	1,4	0
Aumento de aspartato aminotransferase	37,4	3,9	0	25,1	3,7	0,5

Câncer de mama metastático HR+ e HER2- – VERZENIOS como agente único em mulheres com progressão da doença após a terapia endócrina e que receberam 1 ou 2 regimes quimioterápicos anteriores para doença metastática (MONARCH 1)

A Tabela 19 demonstra a frequência e a gravidade das reações adversas a medicamento relatadas em ≥ 10% dos pacientes tratados com VERZENIOS em um estudo do câncer de mama metastático de fase 2, de grupo único, aberto e multicêntrico. A Tabela 20 demonstra os valores laboratoriais anormais.

Tabela 19: Reações adversas, MONARCH 1

Classe de sistema e órgão	Evento	VERZENIOS (N=132)				
		Todos os graus de toxicidade ^a (%)	Toxicidade Grau 1 (%)	Toxicidade Grau 2 (%)	Toxicidade Grau 3 (%)	Toxicidade Grau 4 (%)
Distúrbios gastrointestinais	Diarreia	90,2	41,7	28,8	19,7	0
	Náusea	64,4	39,4	20,5	4,5	0

	Vômito	34,8	22,7	10,6	1,5	0
	Boca seca	13,6	12,1	1,5	0	0
	Estomatite	13,6	11,4	2,3	0	0
Distúrbios gerais e quadros clínicos no do local de administração	Fadiga	65,2	21,2	31,1	12,9	0
Distúrbios dos sistemas hematológico e linfático	Neutropenia	37,1	1,5	11,4	18,9	5,3
	Anemia	25,0	8,3	12,1	4,5	0
	Trombocitopenia	20,5	9,8	6,8	3,8	0
	Leucopenia	17,4	2,3	9,1	5,3	0,8
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Diminuição do apetite	45,5	28,0	14,4	3,0	0
Distúrbios do sistema nervoso	Disgeusia	12,1	10,6	1,5	0	0
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopecia	12,1	9,8	2,3	0	0

^a Consulte a Versão 4.03 dos Critérios CTCAE do NCI para cada grau de toxicidade.

As reações adversas adicionais que ocorreram a uma incidência geral de < 10% dos pacientes que receberam VERZENIOS foram linfopenia (3,0%) e doença pulmonar intersticial/pneumonite (2,3%).

Mortes durante o tratamento ou durante o acompanhamento de 30 dias foram relatadas em 2% dos pacientes. A causa de morte nestes pacientes foi devido à infecção.

Tabela 20: Valores laboratoriais anormais, MONARCH 1

Anormalidade laboratorial	VERZENIOS N=132				
	Todos os graus %	Grau 1 %	Grau 2 %	Grau 3 %	Grau 4 %
Aumento de creatinina	98,5	46,9	50,8	0,8	0
Diminuição de leucócitos	90,8	18,5	44,6	27,7	0
Diminuição da contagem de neutrófilos	87,7	17,7	43,1	22,3	4,6
Anemia	68,5	30,0	38,5	0	0
Diminuição da contagem de linfócitos	42,3	4,6	23,8	13,1	0,8
Diminuição da contagem de plaquetas	41,4	28,9	10,2	2,3	0

Diarreia

A incidência de diarreia foi mais alta durante o primeiro mês de administração de VERZENIOS e mais baixa nos meses subsequentes. Entre os quatro estudos, o tempo mediano para o início do primeiro evento de diarreia de qualquer grau variou de 6 a 8 dias. A duração mediana da diarreia variou de 6 a 11 dias (Grau 2) e de 5 a 8 dias (Grau 3). Os pacientes se recuperaram para diarreia de grau basal ou inferior com tratamento de suporte, tal como loperamida, e/ou reduções da dose (ver seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Aumento de creatinina sérica

Foi demonstrado que VERZENIOS aumenta a creatinina sérica em virtude da inibição dos transportadores tubulares renais sem afetar a função glomerular (conforme medida por meio do *clearance* de iohexol) (ver seção 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS). Em estudos clínicos,

ocorreram aumentos da creatinina sérica no primeiro mês de administração de VERZENIOS, os quais permaneceram elevados, porém estáveis, durante o tratamento, foram reversíveis com a descontinuação do tratamento e não foram acompanhados por alterações nos marcadores da função renal, tais como nitrogênio uréico sanguíneo (BUN), cistatina C ou taxa de filtração glomerular calculada com base na cistatina C.

Dados espontâneos

As seguintes reações adversas ao medicamento são baseadas em relatos pós-comercialização.

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino:

Comum ($\geq 1\%$ e $< 10\%$): doença pulmonar intersticial/pneumonite.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Em caso de superdosagem, utilize terapia de suporte. Não existe um antídoto conhecido para a superdosagem de VERZENIOS.

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

DIZERES LEGAIS

Registro MS – 1.1260.0199

Farm. Resp.: Felipe B. Z. da Silva – CRF-SP nº 76601

Fabricado por:

LILLY DEL CARIBE, INC. – Carolina – Porto Rico

Embalado por:

LILLY S.A. – Alcobendas – Espanha

Importado por:

ELI LILLY DO BRASIL LTDA.

Av. Morumbi, 8264 – São Paulo, SP – Brasil

CNPJ 43.940.618/0001-44

Venda sob prescrição médica.

Lilly SAC 0800 701 0444

sac_brasil@lilly.com

www.lilly.com.br



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 01/06/2023.