

# **VERZENIOS®**

Eli Lilly do Brasil Ltda.

Comprimidos revestidos

50 mg, 100 mg, 150 mg e 200 mg

CDS23OUT20



**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

## INDICAÇÕES

VERZENIOS é indicado para o tratamento de pacientes adultos com câncer de mama avançado ou metastático, com 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.

## RESULTADOS DE EFICÁCIA

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

*Pacientes com câncer de mama avançado ou metastático com 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, com HR positivo e HER2 negativo, 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 1 e na Figura 1. A 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 pacientes estratificados por subgrupos de 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.

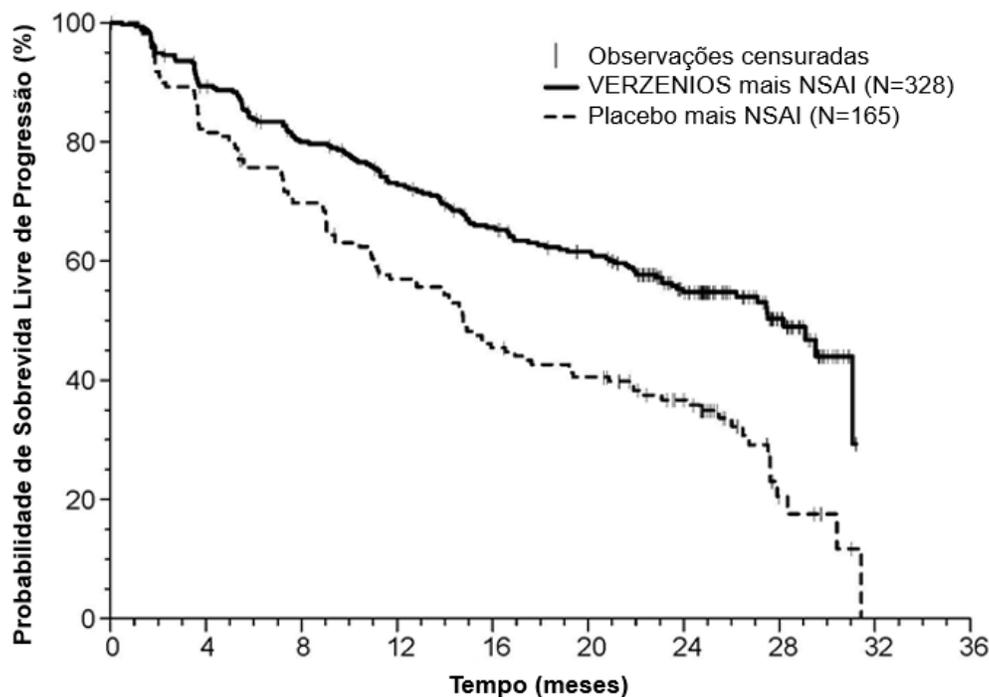
**Tabela 1: Resultados de eficácia no MONARCH 3 (Avaliação do Investigador, População com Intenção de Tratar)**

	VERZENIOS mais anastrozol ou letrozol	Placebo mais anastrozol ou letrozol
<b>Sobrevida livre de progressão</b>	<b>N=328</b>	<b>N=165</b>
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	
<b>Resposta Objetiva para Pacientes com Doença Mensurável</b>	<b>N=267</b>	<b>N=132</b>
Taxa de resposta objetiva <sup>a,b</sup> (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.

<sup>a</sup> Resposta completa + resposta parcial.

<sup>b</sup> Baseado em respostas confirmadas.



Pacientes em risco:

VERZENIOS mais NSAI

328 272 236 208 181 164 106 40 0 0

Placebo mais NSAI

165 126 105 84 66 58 42 7 0 0

**Figura 1: 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 com 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 com HR positivo e HER2 negativo, 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, gosserelelina, 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. Dezesete por cento (17%) dos pacientes estavam na pré ou perimenopausa.

Os resultados de eficácia do estudo MONARCH 2 estão resumidos na Tabela 2 e na Figura 2 e Figura 3. 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 2: Resultados de Eficácia do MONARCH 2 (População com Intenção de Tratar)**

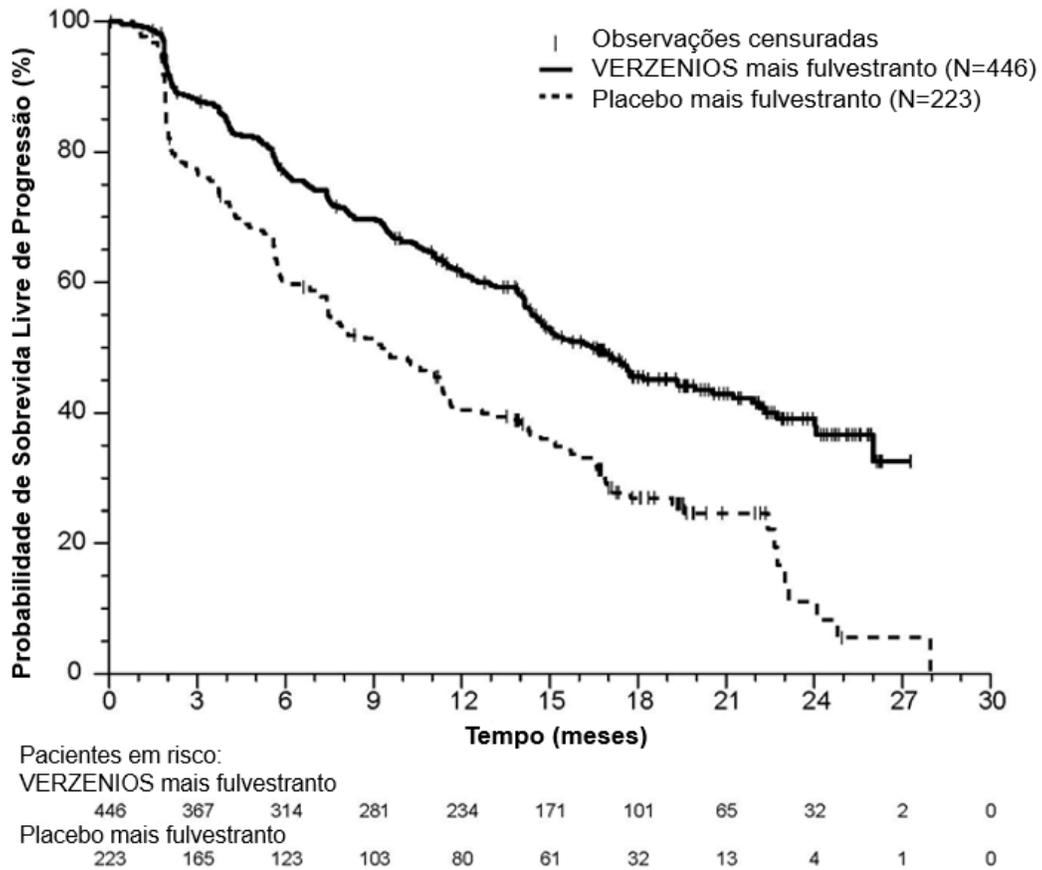
	VERZENIOS mais fulvestranto	Placebo mais fulvestranto
<b>Sobrevida Livre de Progressão (Avaliação do investigador)</b>	<b>N=446</b>	<b>N=223</b>
Número de pacientes com um evento (n, %)	222 (49,8)	157 (70,4)
Mediana (meses, IC de 95%)	16,4 (14,4; 19,3)	9,3 (7,4; 12,7)
Proporção de risco (IC de 95%) <sup>a</sup>	0,553 (0,449; 0,681)	
Valor-p <sup>a</sup>	p < 0,0001	
<b>Sobrevida global<sup>b</sup></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%) <sup>a</sup>	0,757 (0,606; 0,945)	
Valor-p <sup>a</sup>	p = 0,0137	
<b>Resposta Objetiva para Pacientes com Doença Mensurável</b>	<b>N=318</b>	<b>N=164</b>
Taxa de resposta objetiva <sup>c</sup> (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.

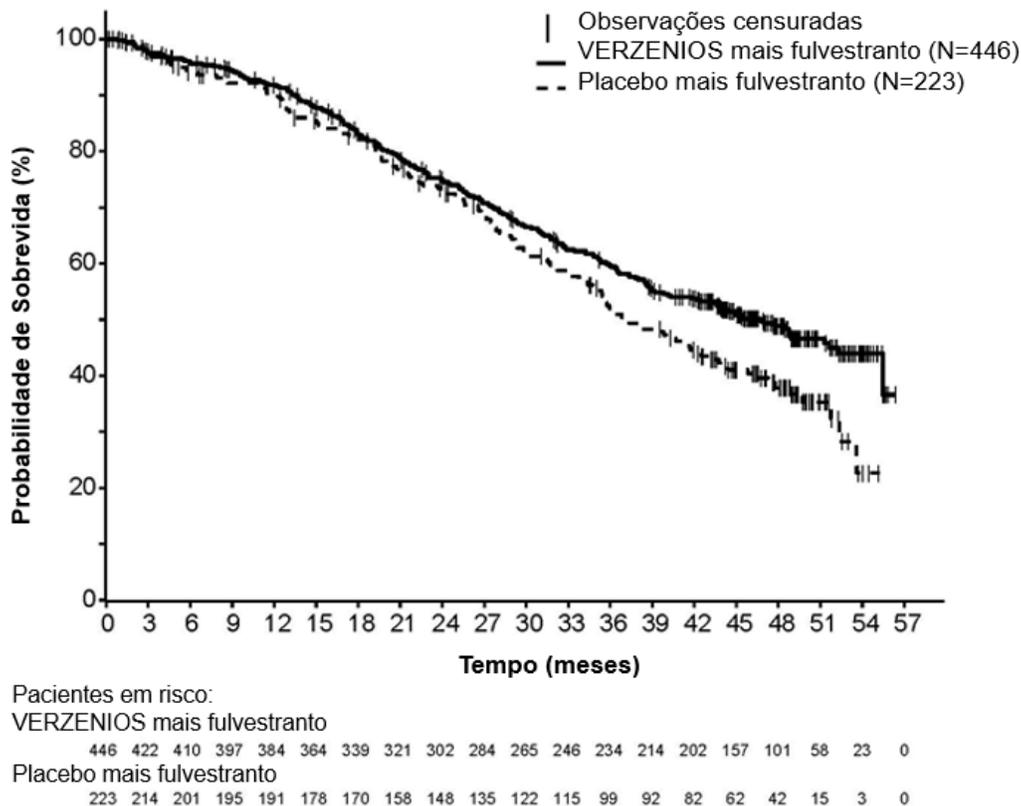
<sup>a</sup> Estratificados de acordo com o local da doença (metástase visceral vs. metástase exclusivamente óssea vs. outras) e resistência à terapia endócrina (resistência primária vs. resistência secundária).

<sup>b</sup> 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.

<sup>c</sup> Resposta completa + resposta parcial.



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



**Figura 3: 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 com 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 com 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 3 contém os resultados de eficácia do MONARCH 1.

**Tabela 3: 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 <sup>a, b</sup> , n (%)	26 (19,7)	23 (17,4)

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

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

<sup>a</sup> Todas as respostas foram respostas parciais.

<sup>b</sup> Baseado em respostas confirmadas.

## **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<sub>27</sub>H<sub>32</sub>F<sub>2</sub>N<sub>8</sub> 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 antiestrogênicos – 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<sub>máx</sub> 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<sub>máx</sub> 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<sub>máx</sub> 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 hidroxibemaciclibe (M20), hidrox-N-desetilabemaciclibe (M18) e um metabólito oxidativo (M1). Os metabólitos N-desetilabemaciclibe (M2) e hidroxibemaciclibe (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 foram excretados nas fezes e 3,4% foram excretados 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.

### **CONTRAINDICAÇÕES**

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

### **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 3 ou 4 ou diarreia que exija hospitalização, descontinuar VERZENIOS até que a toxicidade se resolva para  $\leq$  Grau 1, e depois reiniciar VERZENIOS na próxima dose mais baixa. Caso a diarreia não se resolva com terapia antidiarreica dentro de 24 horas para  $\leq$  Grau 1, suspender a administração de VERZENIOS (ver **POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

**Neutropenia:** Foi relatada neutropenia Grau  $\geq$  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 **POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

**Aumento de ALT:** Foi relatado aumento de ALT Grau  $\geq$  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 **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. Monitorar os pacientes para sinais e sintomas de trombose venosa profunda e embolismo pulmonar e tratar conforme clinicamente apropriado.

**Doença pulmonar intersticial/pneumonite:** Foi relatada doença pulmonar intersticial e/ou pneumonite em pacientes recebendo VERZENIOS (ver **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 **POSOLOGIA**).

**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 à droga. Aconselhe 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 muitas drogas são excretadas 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:** 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  $\geq 65$  anos de idade nos estudos MONARCH 1, 2 e 3 foram neutropenia, diarreia, fadiga, náusea, desidratação, leucopenia, anemia, infecções e aumento da ALT. Nenhuma diferença geral na segurança ou eficácia de VERZENIOS foi observada entre estes pacientes e pacientes mais jovens (ver **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 **POSOLOGIA E MODO DE USAR** e **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Farmacocinética em populações especiais**).

**Pacientes com insuficiência renal:** Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com comprometimento renal leve ou moderado (CLcr  $\geq$  30-89 mL/min, estimado por Cockcroft-Gault [C-G]). A farmacocinética de VERZENIOS em pacientes com comprometimento renal grave (CLcr  $<$  30 mL/min, C-G), nefropatia em estágio terminal ou em pacientes em diálise é desconhecida (ver **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.

## **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

### **Potencial de outras drogas 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 **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<sub>0-∞</sub> e em 45% com base na C<sub>máx</sub> (ver **POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

### **Potencial de abemaciclibe em afetar outras drogas**

**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 **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.

## **CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

VERZENIOS deve ser armazenado à temperatura ambiente (15 a 30°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.**

#### **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:** 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. As mulheres tratadas com a combinação de VERZENIOS e terapia endócrina devem estar na pós-menopausa antes da terapia.

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 conseguem tolerar 50 mg duas vezes ao dia.

**Tabela 4: 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 5: 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 $\leq$ 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 $\leq$ 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 $\leq$ 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 6: 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

**Tabela 7: Modificação da dose e gerenciamento do aumento de ALT**

Monitorar 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.	
<b>Grau dos CTCAE</b>	<b>Modificações da dose de VERZENIOS</b>
Grau 1 (> ULN a 3,0 x ULN) Grau 2 (> 3,0 a 5,0 x ULN)	Não é necessária a modificação da dose.
Grau 2 persistente ou recorrente, ou Grau 3 (> 5,0 a 20,0 x 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.
Grau 4 (> 20,0 x ULN)	Descontinue VERZENIOS.

#### Doença pulmonar intersticial/pneumonite

**Tabela 8: Modificação da dose e gerenciamento da doença pulmonar intersticial/pneumonite**

<b>Grau dos CTCAE</b>	<b>Modificações da dose de VERZENIOS</b>
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 ≤ Grau 1. Retome VERZENIOS no nível da próxima dose mais baixa.
Grau 3 ou 4	Descontinue VERZENIOS.

#### Toxicidades não hematológicas, excluindo diarreia, aumento da ALT e doença pulmonar intersticial/pneumonite

**Tabela 9: Modificação da dose e gerenciamento das toxicidades não hematológicas, excluindo diarreia, aumento de ALT e doença pulmonar intersticial/pneumonite**

<b>Grau dos CTCAE</b>	<b>Modificações da dose de VERZENIOS</b>
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 ≤ Grau 1. Retome VERZENIOS no nível da próxima dose mais baixa.
Grau 3 ou 4	

**Inibidores de CYP3A:** Evitar 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 for inevitável, ajuste a dose de VERZENIOS conforme descrito na Tabela 10.

**Tabela 10: Ajustes na dose de VERZENIOS em combinação com inibidores de CYP3A<sup>a</sup>**

Inibidor de CYP3A	Aumento esperado na exposição	Recomendação da dose de VERZENIOS
<b>Inibidores específicos<sup>b</sup></b>		
Cetoconazol	6,87 vezes	50 mg uma vez ao dia
Itraconazol	3,78 vezes	50 mg duas vezes ao dia
Claritromicina	2,19 vezes	100 mg duas vezes ao dia
Diltiazem	2,41 vezes	100 mg duas vezes ao dia
Verapamil	1,63 vez	100 mg duas vezes ao dia
<b>Para outros inibidores</b>		
Inibidor potente		50 mg duas vezes ao dia
Inibidor moderado		50 mg duas vezes ao dia
Inibidor fraco		100 mg duas vezes ao dia

<sup>a</sup> Com base em uma dose inicial de 150 ou 200 mg duas vezes ao dia.

<sup>b</sup> Com base nos resultados clínicos e nas simulações farmacocinéticas com base fisiológica.

Evitar 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 **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

**Indutores de CYP3A:** Evite o uso concomitante de indutores de CYP3A. Considere agentes alternativos sem indução de CYP3A (ver **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

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

## REAÇÕES ADVERSAS

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

A Tabela 11 demonstra a frequência e a gravidade das reações adversas à droga relatadas em  $\geq 10\%$  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 12 demonstra os valores laboratoriais anormais.

**Tabela 11: Reações adversas, MONARCH 3**

Classe de sistemas e órgãos	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 <sup>a</sup>	39,1	4,0	0,9	28,6	2,5	0,6
Distúrbios do sistema sanguíneo 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 cutâneos e do tecido subcutâneo	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

<sup>a</sup> 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 da lacrimação (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 12: 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 com HR+ e HER2- – VERZENIOS em combinação com fulvestranto em mulheres com progressão da doença após a terapia endócrina (MONARCH 2)**

A Tabela 13 demonstra a frequência e a gravidade das reações adversas à droga relatadas em ≥ 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 14 demonstra os valores laboratoriais anormais.

**Tabela 13: Reações adversas, MONARCH 2**

Classe de sistemas e órgãos	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 <sup>a</sup>	42,6	5,0	0,7	24,7	3,1	0,4
Distúrbios do sistema sanguíneo 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 condições 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 cutâneos e do tecido subcutâneo	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 do tecido muscular esquelético e conjuntivo	Fraqueza muscular	10,7	0,9	0	5,8	0	0

<sup>a</sup> 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 da lacrimação (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 14: 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 com 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 15 demonstra a frequência e a gravidade das reações adversas à droga relatadas em  $\geq 10\%$  dos pacientes tratados com VERZENIOS em um estudo do câncer de mama metastático de fase 2, de grupo único, aberto e multicêntrico. A Tabela 16 demonstra os valores laboratoriais anormais.

**Tabela 15: Reações adversas, MONARCH 1**

Classe de sistemas e órgãos	Evento	VERZENIOS (N=132)				
		Todos os graus de toxicidade <sup>a</sup> (%)	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 condições do local de administração	Fadiga	65,2	21,2	31,1	12,9	0
Distúrbios do sistema sanguíneo 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 cutâneos e do tecido subcutâneo	Alopecia	12,1	9,8	2,3	0	0

<sup>a</sup> 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 16: 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 estudos, o tempo mediano até o início do primeiro evento de diarreia foi de aproximadamente 6 a 8 dias, e a duração mediana da diarreia foi de 7,5 a 10,5 dias (Grau 2) e de 4,5 a 8 dias (Grau 3). Os pacientes se recuperaram para diarreia de grau basal ou inferior com o tratamento de suporte, tal como loperamida, e/ou reduções da dose (ver **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 **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 (≥ 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.**

### **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.**

Registro MS – 1.1260.0199

Farm. Resp.: Márcia A. Preda – CRF-SP nº 19189

### **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](http://www.lilly.com.br)



### Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
11/03/2019	0213387/19-3	Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	16/07/2018	0568612/18-1	Registro de medicamento novo	11/03/2019	INCLUSÃO INICIAL DE TEXTO DE BULA	VPS	Comprimidos revestidos contendo 50 mg, 100 mg, 150 mg ou 200 mg de abemaciclibe
15/04/2019	0338435/19-7	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	15/04/2019	0338435/19-7	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	15/04/2019	ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	Comprimidos revestidos contendo 50 mg, 100 mg, 150 mg ou 200 mg de abemaciclibe
27/06/2019	0568165/19-1	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	27/06/2019	0568165/19-1	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	27/06/2019	REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Comprimidos revestidos contendo 50 mg, 100 mg, 150 mg ou 200 mg de abemaciclibe
17/01/2020	0167576/20-1	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	17/01/2020	0167576/20-1	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	17/01/2020	ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES POSOLOGIA E MODO DE USAR REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VPS	Comprimidos revestidos contendo 50 mg, 100 mg, 150 mg ou 200 mg de abemaciclibe

30/06/2020	2086938/20-0	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	30/06/2020	2086938/20-0	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	30/06/2020	RESULTADOS DE EFICÁCIA	VPS	Comprimidos revestidos contendo 50 mg, 100 mg, 150 mg ou 200 mg de abemaciclibe
04/12/2020	4285172/20-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	04/12/2020	4285172/20-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	04/12/2020	ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Comprimidos revestidos contendo 50 mg, 100 mg, 150 mg ou 200 mg de abemaciclibe
20/04/2021	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	04/12/2020	4288165/20-0	Ampliação do prazo de validade do medicamento	19/04/2021	CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	Comprimidos revestidos contendo 50 mg, 100 mg, 150 mg ou 200 mg de abemaciclibe