

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Verzenios 50 mg comprimidos revestidos por película
Verzenios 100 mg comprimidos revestidos por película
Verzenios 150 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Verzenios 50 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 50 mg de abemaciclib.

Excipientes com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 14 mg de lactose mono-hidratada.

Verzenios 100 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de abemaciclib.

Excipientes com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 28 mg de lactose mono-hidratada.

Verzenios 150 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de abemaciclib.

Excipientes com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 42 mg de lactose mono-hidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Verzenios 50 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido bege, oval com 5,2 x 9,5 mm, gravado com “Lilly” numa das faces e “50” na outra.

Verzenios 100 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido branco, oval com 6,6 x 12,0 mm, gravado com “Lilly” numa das faces e “100” na outra.

Verzenios 150 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido amarelo, oval com 7,5 x 13,7 mm, gravado com “Lilly” numa das faces e “150” na outra.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Cancro da Mama Precoce

Verzenios em combinação com terapêutica endócrina é indicado para o tratamento adjuvante de doentes adultos com cancro da mama precoce com recetor hormonal (HR)-positivo, recetor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2)-negativo, com gânglios positivos e com elevado risco de recorrência (ver secção 5.1).

Em mulheres pré- ou peri-menopáusicas, a terapêutica endócrina com um inibidor da aromatase deve ser combinada com um agonista da hormona de libertação da hormona luteinizante (LHRH).

Cancro da Mama Avançado ou Metastático

Verzenios é indicado para o tratamento de mulheres com cancro da mama localmente avançado ou metastático com recetor hormonal (HR)-positivo e recetor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2)-negativo em combinação com um inibidor da aromatase ou fulvestrant como terapêutica endócrina inicial, ou em mulheres que receberam anteriormente uma terapêutica endócrina.

No caso de mulheres pré- ou peri-menopáusicas, a terapêutica endócrina deve ser combinada com um agonista da LHRH.

4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica com Verzenios deve ser iniciada e supervisionada por médicos com experiência na utilização de terapêuticas anticancerígenas.

Posologia

Verzenios em combinação com a terapêutica endócrina

A dose recomendada de abemaciclib é de 150 mg, duas vezes por dia, quando utilizada em combinação com a terapêutica endócrina. Consulte o Resumo das Características do Medicamento do agente combinado da terapêutica endócrina para a posologia recomendada.

Duração do tratamento

Cancro da Mama Precoce

Verzenios deve ser tomado de forma contínua durante dois anos, ou até ocorrer recorrência da doença ou toxicidade inaceitável.

Cancro da Mama Avançado ou Metastático

Verzenios deve ser tomado concomitantemente, enquanto o doente obtiver benefício clínico da terapêutica ou até ocorrer toxicidade inaceitável.

Se o doente vomitar ou falhar uma dose de Verzenios, deve ser instruído a tomar a dose seguinte à hora marcada; não deve ser tomada uma dose adicional.

Ajustes posológicos

O tratamento de algumas reações adversas pode requerer a interrupção da dose e/ou redução da dose como demonstrado nas Tabelas 1-7.

Tabela 1. Recomendações de ajuste posológico em caso de reações adversas

	Dose de Verzenios terapêutica de combinação
Dose recomendada	150 mg, duas vezes por dia
Ajuste da primeira dose	100 mg, duas vezes por dia
Ajuste da segunda dose	50 mg, duas vezes por dia

Tabela 2. Recomendações de tratamento em caso de toxicidades hematológicas

O hemograma completo deve ser monitorizado antes do início da terapêutica com Verzenios, a cada duas semanas nos primeiros dois meses, mensalmente nos dois meses seguintes e como clinicamente indicado. Antes do início do tratamento, os valores recomendados são: contagem absoluta de neutrófilos (CAN) $\geq 1\ 500/\text{mm}^3$, plaquetas $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$ e hemoglobina ≥ 8 g/dl.

Toxicidade^{a, b}	Recomendações de tratamento
Grau 1 ou 2	Não é necessário qualquer ajuste posológico.
Grau 3	Suspender a dose até a toxicidade regredir para Grau 2 ou inferior. A redução da dose não é necessária.
Grau 3, recorrente; ou Grau 4	Suspender a dose até a toxicidade regredir para Grau 2 ou inferior. Retomar com a dose mais baixa seguinte.
O doente necessita da administração de fatores de crescimento celular	Suspender a dose de abemaciclib durante, pelo menos, 48 horas, depois de a última dose de fatores de crescimento celular ter sido administrada ou até a toxicidade regredir para Grau 2 ou inferior. Retomar com a dose mais baixa seguinte, a não ser que a dose já tenha sido reduzida devido à toxicidade que levou à utilização do fator de crescimento.

^a Critérios da Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos (CTCAE) do National Cancer Institute (NCI) (Instituto Nacional do Cancro)

^b CAN: Grau 1: CAN < LIN – $1\ 500/\text{mm}^3$; Grau 2: CAN $1\ 000 - <1\ 500/\text{mm}^3$;
Grau 3: ANC $500 - <1\ 000/\text{mm}^3$; Grau 4: CAN $<500/\text{mm}^3$

LIN = limite inferior do normal

Tabela 3. Recomendações de tratamento em caso de diarreia

O tratamento com agentes antidiarreicos, como a loperamida, deve ser iniciado ao primeiro sinal de fezes moles.

Toxicidade ^a	Recomendações de tratamento
Grau 1	Não é necessário qualquer ajuste posológico.
Grau 2	Se a toxicidade não regredir em 24 horas para Grau 1 ou inferior, suspenda a dose até à resolução. A redução da dose não é necessária.
Grau 2 que persiste ou reaparece, após retoma da mesma dose, apesar das medidas de suporte.	Suspender a dose até a toxicidade regredir para Grau 1 ou inferior.
Grau 3 ou 4 ou requer hospitalização	Retomar com a dose mais baixa seguinte.

^a CTCAE NCI

Tabela 4. Recomendações de tratamento em caso de aumento de aminotransferases

A alanina aminotransferase (ALT) e a aspartato aminotransferase (AST) devem ser monitorizadas antes do início da terapêutica com Verzenios, a cada duas semanas nos primeiros dois meses, mensalmente nos dois meses seguintes e como clinicamente indicado.

Toxicidade ^a	Recomendações de tratamento
Grau 1 (> LSN - 3,0 x LSN) Grau 2 (> 3,0-5,0 x LSN)	Não é necessário qualquer ajuste posológico.
Grau 2 persistente ou recorrente, ou Grau 3 (>5,0-20,0 x LSN)	Suspender a dose até a toxicidade regredir para o grau inicial ou Grau 1. Retomar com a dose mais baixa seguinte.
Aumento da AST e/ou ALT > 3 x LSN com bilirrubina total > 2 x LSN, na ausência de colestase.	Descontinuar o abemaciclib.
Grau 4 (> 20,0 x LSN)	Descontinuar abemaciclib.

^a CTCAE NCI

LSN = limite superior do normal

Tabela 5. Recomendações de tratamento para doença pulmonar intersticial (DPI)/pneumonite

Toxicidade ^a	Recomendações de tratamento
Grau 1 ou 2	Não é necessário qualquer ajuste posológico.
Toxicidade de Grau 2 persistente ou recorrente que não se resolve com as medidas de suporte máximas para regredir para o grau inicial ou Grau 1 em 7 dias	Suspender a dose até a toxicidade regredir para grau inicial ou Grau 1. Retomar com a dose mais baixa seguinte.
Grau 3 ou 4	Descontinuar abemaciclib.

^a CTCAE NCI

Tabela 6. Recomendações de tratamento em caso de acontecimentos tromboembólicos venosos (TEV)

Toxicidade ^a	Recomendações de tratamento
-------------------------	-----------------------------

Cancro da Mama Precoce	
Todos os Graus (1, 2, 3 ou 4)	Suspender a dose e tratar como clinicamente indicado. O tratamento com abemaciclib pode ser retomado quando o doente estiver clinicamente estável.
Cancro da Mama Avançado ou Metastático	
Grau 1 ou 2	Não é necessário modificar a dose.
Grau 3 ou 4	Suspender a dose e tratar como clinicamente indicado. O tratamento com abemaciclib pode ser retomado quando o doente estiver clinicamente estável.

^a CTCAE NCI

Tabela 7. Recomendações de tratamento em caso de toxicidades não hematológicas (excluindo diarreia, aumento de aminotransferases, DPI/pneumonite e TEV)

Toxicidade ^a	Recomendações de tratamento
Grau 1 ou 2	Não é necessário qualquer ajuste posológico.
Toxicidade de Grau 2 persistente ou recorrente que não se resolve com as medidas de suporte máximas para regredir para o Grau inicial ou Grau 1 em 7 dias	Suspender a dose até a toxicidade regredir para Grau 1 ou inferior. Retomar com a dose mais baixa seguinte.
Grau 3 ou 4	

^a CTCAE NCI

Inibidores da CYP3A4

O uso concomitante de inibidores potentes da CYP3A4 deve ser evitado. Se os inibidores potentes da CYP3A4 não podem ser evitados, a dose de abemaciclib deve ser reduzida para 100 mg duas vezes por dia.

Doentes que tenham a sua dose de abemaciclib reduzida para 100 mg duas vezes por dia e em que a coadministração de um inibidor potente da CYP3A4 não pode ser evitada, a dose de abemaciclib deve ser ainda mais reduzida para 50 mg duas vezes por dia.

Doentes que tenham a sua dose de abemaciclib reduzida para 50 mg duas vezes por dia e em que a coadministração de um inibidor potente da CYP3A4 não pode ser evitada, a dose de abemaciclib deve ser mantida com uma monitorização rigorosa de sinais de toxicidade. Alternativamente, a dose de abemaciclib pode ser reduzida para 50 mg uma vez por dia ou descontinuada.

Se o inibidor da CYP3A4 for descontinuado, a dose de abemaciclib deve ser aumentada para a dose utilizada antes do início do inibidor da CYP3A4 (após 3 a 5 semividas do inibidor da CYP3A4).

Populações especiais

Idosos

Não é necessário qualquer ajuste posológico com base na idade (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não são necessários ajustes posológicos em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado. Não existem dados disponíveis sobre a administração de abemaciclib em doentes com compromisso renal grave, doença renal em fase terminal ou submetidos a diálise (ver secção 5.2). O abemaciclib deve ser administrado com precaução em doentes com compromisso renal grave, com uma monitorização atenta para detetar sinais de toxicidade.

Compromisso hepático

Não são necessários ajustes posológicos em doentes com compromisso hepático ligeiro (Child Pugh A) ou moderado (Child Pugh B). Em doentes com compromisso hepático grave (Child Pugh C), é recomendada uma diminuição na frequência posológica para uma única administração diária (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de abemaciclib em crianças e adolescentes com 18 anos de idade não foram estabelecidas.

Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Verzenios é de administração oral.

A dose pode ser tomada com ou sem alimentos. Não deve ser tomado com toranja ou sumo de toranja (ver secção 4.5).

Os doentes devem tomar as doses aproximadamente à mesma hora, todos os dias.

O comprimido deve ser engolido inteiro (os doentes não devem mastigar, esmagar ou partir os comprimidos antes de os engolir).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Neutropenia

Foi notificada neutropenia em doentes tratados com abemaciclib. É recomendada uma alteração da dose para os doentes que desenvolvam neutropenia de Grau 3 ou 4 (ver secção 4.2). Ocorreram acontecimentos fatais de sépsis neutropénica em <1% dos doentes com cancro da mama metastático. Os doentes devem ser aconselhados a notificar ao seu profissional de saúde qualquer episódio de febre.

Infeções/Infestações

Foram notificadas infeções em maior escala em doentes tratados com abemaciclib e terapêutica endócrina do que em doentes tratados com terapêutica endócrina. Foi notificada infeção pulmonar em doentes tratados com abemaciclib sem neutropenia concomitante. Acontecimentos fatais ocorreram em <1% dos doentes com cancro da mama metastático. Os doentes devem ser monitorizados para detetar sinais e sintomas de infeção e tratados como clinicamente apropriado.

Tromboembolismo venoso

Foram notificados acontecimentos tromboembólicos venosos em doentes tratados com abemaciclib mais terapêutica endócrina. Os doentes devem ser monitorizados para detetar sinais e sintomas de trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar e tratados como clinicamente apropriado. Com base no grau de tromboembolismo venoso, o abemaciclib pode requerer uma modificação da dose (ver secção 4.2)

Aumento de aminotransferases

Foram notificados aumentos na ALT e na AST em doentes tratados com abemaciclib. Com base no nível do aumento da ALT ou da AST, o abemaciclib pode requerer uma modificação da dose (ver secção 4.2).

Diarreia

A diarreia é a reação adversa mais frequente. Nos estudos clínicos, o tempo mediano até ao primeiro acontecimento de diarreia foi aproximadamente 6 a 8 dias, e a duração mediana da diarreia foi de 7 a 12 dias (Grau 2) e 5 a 8 dias (Grau 3). A diarreia pode estar associada a desidratação. Os doentes devem iniciar o tratamento com agentes antidiarreicos, como a loperamida, ao primeiro sinal de fezes moles, aumentar a ingestão oral de líquidos e informar o seu médico. É recomendada uma alteração da dose para os doentes que desenvolvam diarreia \geq Grau 2 (ver secção 4.2).

Doença Pulmonar Intersticial (DPI)/Pneumonite

Foi notificado DPI/Pneumonite em doentes a tomar abemaciclib. Os doentes devem ser monitorizados para detetar sintomas pulmonares indicativos da DPI/ Pneumonite e tratados como clinicamente apropriado. Com base no grau de DPI/pneumonite, o abemaciclib pode requerer uma modificação da dose (ver secção 4.2). Em doentes com Grau 3 e 4 da DPI/Pneumonite descontinue permanentemente abemaciclib.

Utilização concomitante de indutores da CYP3A4

A utilização concomitante de indutores da CYP3A4 deve ser evitada, devido ao risco de eficácia reduzida do abemaciclib (ver secção 4.5).

Crise visceral

Não existem dados disponíveis sobre a eficácia e segurança de abemaciclib em doentes com crise visceral.

Lactose

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

Sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por cada comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos de outros medicamentos na farmacocinética do abemaciclib

O abemaciclib é principalmente metabolizado pela CYP3A4.

Inibidores da CYP3A4

A coadministração de abemaciclib com inibidores da CYP3A4 pode aumentar as concentrações plasmáticas do abemaciclib. Em doentes com cancro avançado e/ou metastático, a coadministração do inibidor da CYP3A4 claritromicina resultou num aumento de 3,4-vezes na exposição plasmática de

abemaciclib e num aumento de 2,5-vezes na exposição plasmática combinada livre ajustada à potência de abemaciclib e dos seus metabolitos ativos.

A utilização de inibidores fortes da CYP3A4 em conjunto com o abemaciclib deve ser evitada. Se é necessário coadministrar inibidores fortes da CYP3A4, a dose de abemaciclib deve ser reduzida (ver secção 4.2), seguida por uma monitorização cuidadosa da toxicidade. Exemplos de inibidores fortes da CYP3A4 incluem, mas não se limitam: claritromicina, itraconazol, cetoconazol, lopinavir/ritonavir, posaconazol ou o voriconazol. Evitar a ingestão de toranja ou sumo de toranja.

Para doentes tratados com inibidores fracos ou moderados da CYP3A4, não é necessário um ajuste de dose. No entanto, deve existir uma monitorização atenta dos sinais de toxicidade.

Indutores da CYP3A4

A coadministração de abemaciclib com o indutor forte da CYP3A4 rifampicina diminuiu a concentração plasmática de abemaciclib em 95% e a concentração plasmática de abemaciclib livre ajustada à potência mais dos seus metabolitos ativos em 77% com base na $AUC_{0-\infty}$. A utilização concomitante de indutores fortes da CYP3A4 (incluem, mas não se limitam: carbamazepina, fenitoína, rifampicina e hipericão) deve ser evitada, devido ao risco de eficácia reduzida do abemaciclib.

Efeitos do abemaciclib na farmacocinética de outros medicamentos

Medicamentos que são substratos de transportadores

O abemaciclib e os seus principais metabolitos ativos inibem os transportadores renais, o transportador de cationes orgânicos 2 (OCT2), o transportador (proteína) da extrusão de múltiplos fármacos e toxinas (MATE1) e MATE2-K. Podem ocorrer interações *in vivo* do abemaciclib com substratos clinicamente relevantes destes transportadores, tais como a dofetilida ou a creatinina (ver secção 4.8). Num estudo clínico de interação medicamentosa com metformina (substrato de OCT2, MATE1 e 2), coadministrada com 400 mg de abemaciclib, foi observado um pequeno aumento, mas não clinicamente relevante (37%) na exposição plasmática da metformina. Concluiu-se que isto deveu-se à reduzida secreção renal sem afetar a filtração glomerular.

Em indivíduos saudáveis, a coadministração de abemaciclib e loperamida, um substrato da P-glicoproteína (P-gp), resultou num aumento de 9% na exposição plasmática da loperamida, com base na $AUC_{0-\infty}$ e de 35% com base na C_{max} . Isto não foi considerado clinicamente relevante. Contudo, com base na inibição *in vitro* da P-gp e da proteína de resistência do cancro da mama (BCRP), observada com abemaciclib, podem ocorrer interações *in vivo* do abemaciclib com substratos destes transportadores com índice terapêutico estreito, como a digoxina ou o dabigatrano etexilato.

Num estudo clínico realizado com doentes com cancro da mama, não houve qualquer interação medicamentosa farmacocinética clinicamente relevante entre abemaciclib e anastrozol, fulvestrant, exemestano, letrozol ou tamoxifeno.

É atualmente desconhecido se o abemaciclib pode reduzir a eficácia de contraceptivos hormonais de atuação sistémica.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção em mulheres

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes (por exemplo, contraceção de dupla barreira) durante e até 3 semanas após o tratamento (ver secção 4.5).

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de abemaciclib em mulheres grávidas é inexistente. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Verzenios não é recomendado

durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

Amamentação

Desconhece-se se abemaciclib é excretado no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. As doentes tratadas com abemaciclib não devem amamentar.

Fertilidade

Desconhece-se o efeito de abemaciclib na fertilidade humana. Enquanto que em ratos não foram observados efeitos sobre a fertilidade masculina, os efeitos citotóxicos sobre o trato reprodutor masculino em ratinhos, ratos e cães indicam que o abemaciclib pode comprometer a fertilidade nos machos. Não foram observados quaisquer efeitos adversos sobre os órgãos reprodutores femininos em ratinhos, ratos ou cães, nem efeitos sobre a fertilidade feminina e no desenvolvimento embrionário precoce em ratos (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Verzenios tem um efeito mínimo na capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. No caso de terem fadiga e tonturas durante o tratamento com Verzenios, os doentes devem ser aconselhados a ter precaução quando conduzirem ou utilizarem máquinas (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas que ocorrem mais frequentemente são diarreia, infeções, neutropenia, leucopenia, anemia, fadiga, náuseas, vômitos, alopecia e diminuição do apetite.

Das reações adversas mais frequentes, as de Grau ≥ 3 foram menos de 5% com exceção da neutropenia, leucopenia e diarreia.

Lista tabelada de reações adversas

Nas tabelas seguintes, as reações adversas são listadas de acordo com a ordem das classes de sistemas de órgãos da MedDRA e frequência. Os níveis de frequência são: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muitos raros ($< 1/10000$), e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Em cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 8. Reações adversas notificadas em estudos de Fase 3 com abemaciclib em combinação com terapêutica endócrina^a (N = 3 559)

Classe de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes
Infeções e infestações	Infeções ^b		
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia Leucopenia Anemia Trombocitopenia Linfopenia ^h		Neutropenia febril ^e
Doenças do metabolismo e da nutrição	Diminuição do apetite		
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias ^f Disgeusia ^g Tonturas ^g		

Afeções oculares		Aumento da lacrimação	
Vasculopatias		Tromboembolismo venoso ^c	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		DPI/pneumonite ^d	
Doenças gastrointestinais	Diarreia Vômitos Náuseas Estomatite ^f	Dispepsia ^f	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopecia ^g Prurido ^g Erupção cutânea ^g	Alterações ungueais ^f Pele seca ^e	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Fraqueza muscular ^e	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pirexia ^e Fadiga		
Exames complementares de diagnóstico	Aumento da alanina aminotransferase ^g Aumento da aspartato aminotransferase ^g		

^a Abemaciclib em combinação com anastrozol, letrozol, exemestano, tamoxifeno ou fulvestrant.

^b Infecções inclui todos os Termos Preferenciais que fazem parte da Classe de Sistema de Órgãos “Infecções e infestações”.

^c Os acontecimentos tromboembólicos venosos incluem trombose venosa profunda (TVP), embolia pulmonar, trombose dos seios venosos cerebrais, trombose das veias axilar-subclávia, TVP da veia cava inferior e trombose venosa pélvica.

^d Doença Pulmonar Intersticial (DPI)/pneumonite no cancro da mama precoce inclui todos os Termos Preferidos que fazem parte de doença pulmonar intersticial do MedDRA SMQ. No cancro da mama metastático, os Termos Preferidos incluem doença pulmonar intersticial, pneumonite, pneumonia em organização, fibrose pulmonar e bronquiolite obliterante.

^e Considerados Reações Adversas apenas no contexto do cancro da mama metastático (MONARCH 2 e MONARCH 3).

^f Considerados Reações Adversas apenas no contexto do cancro da mama precoce (monarchE).

^g Frequentes no contexto do cancro da mama precoce (monarchE), muito frequentes no contexto do cancro da mama metastático (MONARCH 2 e MONARCH 3).

^h Frequentes no contexto de cancro da mama metastático (MONARCH 2 e MONARCH 3), muito frequentes no contexto do cancro da mama precoce (monarchE).

Descrição das reações adversas selecionadas

Neutropenia

Foi frequentemente notificada neutropenia em todos os estudos. No estudo monarchE, foi notificada neutropenia em 45,8% dos doentes. Foi notificada uma diminuição da contagem do número de neutrófilos de Grau 3 ou 4 (com base nos resultados laboratoriais) em 19,1% dos doentes tratados com abemaciclib em combinação com terapêutica endócrina com uma mediana do tempo até ao início de 30 dias, e uma mediana do tempo até à resolução de 16 dias. Foi notificada neutropenia febril em 0,3% dos doentes. Nos estudos MONARCH 2 e MONARCH 3 foi notificada neutropenia em 45,1 % dos doentes. Foi notificada uma diminuição da contagem do número de neutrófilos de Grau 3 ou 4 (com base nos resultados laboratoriais) em 28,2% dos doentes tratados com abemaciclib em combinação com inibidores da aromatase ou fulvestrant. A mediana do tempo até ao início de neutropenia de Grau 3 ou 4 foi de 29 a 33 dias, e a mediana do tempo até à resolução foi de 11 a 15 dias. Foi notificada

neutropenia febril em 0,9% dos doentes. É recomendada uma alteração da dose para os doentes que desenvolvam neutropenia de Grau 3 ou 4 (ver secção 4.2).

Diarreia

A diarreia foi a reação adversa notificada mais frequentemente (ver Tabela 8). A incidência foi superior durante o primeiro mês de tratamento com abemaciclib e foi inferior subsequentemente. No estudo monarchE, a mediana do tempo até à ocorrência do primeiro acontecimento de diarreia de qualquer grau foi de 8 dias. A mediana da duração da diarreia foi de 7 dias para o Grau 2 e 5 dias para o Grau 3. Nos estudos MONARCH 2 e MONARCH 3, a mediana do tempo até à ocorrência do primeiro acontecimento de diarreia de qualquer grau foi aproximadamente 6 a 8 dias. A duração mediana da diarreia foi de 9 a 12 dias para o Grau 2 e 6 a 8 dias para o Grau 3. A diarreia regrediu ao grau inicial ou a um grau inferior com um tratamento de suporte, como a loperamida, e/ou um ajuste posológico (ver secção 4.2).

Aumento de aminotransferases

No estudo monarchE, foram notificados com frequência aumentos da ALT e AST (12,3% e 11,8%, respetivamente) em doentes tratados com abemaciclib em combinação com terapêutica endócrina. Foram notificadas elevações da ALT ou AST de Grau 3 ou 4 (com base nos resultados laboratoriais) em 2,6% e 1,6% dos doentes. A mediana do tempo para o início da elevação da ALT de Grau 3 ou 4 foi de 118 dias, e a mediana do tempo até à resolução foi de 14,5 dias. A mediana do tempo para o início da elevação da AST de Grau 3 ou 4 foi de 90,5 dias, e a mediana do tempo até à resolução foi de 11 dias. Nos estudos MONARCH 2 e MONARCH 3, foram notificadas com frequência elevações da ALT e AST (15,1% e 14,2%, respetivamente) em doentes tratados com abemaciclib em combinação com inibidores da aromatase ou fulvestrant. Foram notificadas elevações de ALT e AST de Grau 3 ou 4 (com base nos resultados laboratoriais) em 6,1% e 4,2% dos doentes. A mediana do tempo para o início da elevação da ALT de Grau 3 ou 4 foi de 57 a 61 dias, e a mediana do tempo até à resolução foi de 14 dias. A mediana do tempo para o início da elevação da AST de Grau 3 ou 4 foi de 71 a 185 dias, e a mediana do tempo até à resolução foi de 13 a 15 dias. É recomendada uma alteração da dose para os doentes que desenvolvam um aumento da ALT ou AST de Grau 3 ou 4 (ver secção 4.2).

Creatinina

Apesar de não ser uma reação adversa, o abemaciclib demonstrou aumentar a creatinina sérica. No estudo monarchE, 99,3% dos doentes tiveram elevações da creatinina sérica (com base nos resultados laboratoriais) e, entre eles, 0,5% dos doentes tiveram elevações de Grau 3 ou 4. Nos doentes tratados apenas com terapêutica endócrina, 91,0% notificaram uma elevação da creatinina sérica (com todos os graus laboratoriais). Nos estudos MONARCH 2 e MONARCH 3, 98,3% dos doentes tiveram elevações da creatinina sérica (com base nos resultados laboratoriais) e, destes, 1,9% dos doentes tiveram elevações de Grau 3 ou 4. Nos doentes tratados com um inibidor da aromatase ou fulvestrant em monoterapia, 78,4% notificaram um aumento na creatinina sérica (todos os graus laboratoriais). Foi demonstrado que o abemaciclib aumenta a creatinina sérica devido à inibição dos transportadores da secreção tubular renal sem afetar a função glomerular (como medida pela depuração do iohexol) (ver secção 4.5). Nos estudos clínicos, ocorreram aumentos na creatinina sérica no primeiro mês de tratamento com abemaciclib, permaneceram elevados mas estáveis durante o período de tratamento, foram reversíveis após a descontinuação do tratamento e não foram acompanhados por alterações nos marcadores da função renal, como o nitrogénio ureico no sangue (BUN), cistatina C ou taxa de filtração glomerular calculada com base na cistatina C.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita). E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Em caso de uma sobredosagem com abemaciclib, pode ocorrer fadiga e diarreia. Deve ser assegurado um tratamento geral de suporte.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, inibidores da proteína quinase, código ATC L01 EF03

Mecanismo de ação

O abemaciclib é um potente e seletivo inibidor das cinases dependentes da ciclina 4 e 6 (CDK4 e CDK6) e em ensaios enzimáticos demonstrou ser muito ativo contra a ciclina D1/CDK4. O abemaciclib evita a fosforilação da proteína do retinoblastoma (Rb), bloqueando a progressão do ciclo celular da G1 para a fase-S da divisão celular, levando à supressão do crescimento do tumor. Em linhas celulares de cancro da mama positivas ao recetor de estrogénio, a inibição alvo obtida com abemaciclib evitou o rebound da fosforilação do Rb resultando em senescência celular e apoptose. *In vitro*, linhas celulares de cancro Rb-negativo e Rb-reduzido são geralmente menos sensíveis ao abemaciclib. Nos modelos de xenoinxertos de cancro da mama, o abemaciclib administrado diariamente sem interrupção, em concentrações clinicamente relevantes em monoterapia ou em combinação com antiestrogénios, resultaram na redução do tamanho do tumor.

Efeitos farmacodinâmicos

Nos doentes com cancro, o abemaciclib inibe as CDK4 e CDK6, como indicado pela inibição da fosforilação do Rb e da topoisomerase II alfa, o que resulta na inibição do ciclo celular a montante do ponto de restrição da G1.

Eletrofisiologia cardíaca

O efeito de abemaciclib sobre o intervalo QTcF foi avaliado em 144 doentes com cancro avançado. Não foi detetada qualquer grande alteração (isto é, >20 ms) no intervalo QTcF na concentração máxima de abemaciclib média observada em estado de equilíbrio após uma calendarização posológica terapêutica.

Numa análise da resposta à exposição realizada em indivíduos saudáveis com exposições comparáveis a uma dose de 200 mg, administrada duas vezes por dia, o abemaciclib não prolongou o intervalo QTcF em qualquer extensão clinicamente relevante.

Eficácia e segurança clínica

Cancro da Mama Precoce

Estudo aleatorizado de Fase 3 monarchE: Verzenios em combinação com terapêutica endócrina
A eficácia e a segurança de Verzenios em combinação com terapêutica endócrina adjuvante foram avaliadas no monarchE, um estudo de fase 3 aleatorizado, aberto, com duas coortes, em mulheres e homens com cancro da mama precoce HR-positivo, HER2-negativo, com gânglios positivos e com

elevado risco de recorrência. Na Coorte 1 o elevado risco de recorrência foi definido através de características clínicas e patológicas: ou ≥ 4 pALN (gânglios linfáticos axilares positivos), ou 1-3 pALN e, pelo menos, um dos seguintes critérios: dimensão do tumor ≥ 5 cm ou grau histológico 3.

Foram aleatorizados no total 5 637 doentes na proporção de 1:1 para tratamento durante 2 anos com Verzenios 150 mg duas vezes por dia em combinação com terapêutica endócrina padrão ou apenas com terapêutica endócrina padrão, segundo a escolha do médico. A aleatorização foi estratificada por quimioterapia anterior, estado menopáusico e região. Os homens foram estratificados como pós-menopáusicos. Os doentes tinham completado terapêutica locoregional definitiva (com ou sem quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante). Os doentes deviam ter recuperado dos efeitos secundários agudos de qualquer quimioterapia ou radioterapia anteriores. Era necessário um período de *washout* de 21 dias após quimioterapia e 14 dias após radioterapia antes da aleatorização. Os doentes podiam fazer terapêutica endócrina adjuvante até 12 semanas antes da aleatorização. O tratamento adjuvante com fulvestrant não era permitido como terapêutica endócrina padrão. Os doentes com *Performance Status* 0 ou 1 do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) eram elegíveis. Os doentes com história de TEV foram excluídos do estudo. Após o final do período de tratamento do estudo, os doentes de ambos os braços de tratamento continuaram a receber terapêutica endócrina adjuvante por um período cumulativo de, pelo menos, 5 anos e no máximo até 10 anos, caso fosse considerado apropriado em termos médicos. Eram administrados agonistas da LHRH quando clinicamente indicado a mulheres pré- e peri-menopáusicas, e a homens.

Entre os 5 637 doentes aleatorizados, 5 120 foram incluídos na Coorte 1, representando 91% da população ITT. Na Coorte 1, as características demográficas e tumorais no início do estudo estavam equilibradas entre os braços de tratamento. A mediana da idade dos doentes incluídos era aproximadamente de 51 anos (intervalo, 22-89 anos), 15% dos doentes tinham 65 anos ou mais, 99% eram mulheres, 71% eram caucasianos, 24% eram asiáticos e 5% de outras raças. Quarenta e três por cento das doentes eram pré- ou peri-menopáusicas. A maioria dos doentes tinha recebido quimioterapia anterior (36% neoadjuvante, 62% adjuvante) e radioterapia anterior (96%). A terapêutica endócrina inicial recebida pelos doentes incluía letrozol (39%), tamoxifeno (31%), anastrozol (22%) ou exemestano (8 %).

Sessenta e cinco por cento dos doentes tinham 4 ou mais gânglios linfáticos positivos, 41% tinham tumor de Grau 3, e 24% tinham uma dimensão patológica do tumor ≥ 5 cm aquando da cirurgia.

O parâmetro de avaliação primário era a sobrevivência livre de doença invasiva (IDFS) na população ITT, definida como o tempo desde a aleatorização até à primeira ocorrência de recorrência de tumor invasivo da mama ipsilateral, recorrência de cancro da mama invasivo regional, recorrência à distância, cancro da mama invasivo contralateral, um segundo cancro invasivo primário que não seja cancro da mama, ou morte atribuível a qualquer causa. O principal parâmetro de avaliação secundário era a sobrevivência livre de recidiva à distância (DRFS) na população ITT, definida como o tempo desde a aleatorização até à primeira ocorrência de recorrência à distância, ou morte atribuível por qualquer causa.

O objetivo primário do estudo foi atingido na análise intercalar previamente planeada (*cut-off* 16 de Março de 2020). Observou-se uma melhoria estatisticamente significativa da IDFS em doentes tratados com Verzenios mais terapêutica endócrina *versus* apenas terapêutica endócrina em monoterapia na população ITT. A aprovação foi obtida para a subpopulação alargada, Coorte 1.

Numa análise posterior (*cut-off* 1 de Abril de 2021), 91% dos doentes da Coorte 1 estavam fora do período de tratamento de 2 anos do estudo e a mediana da duração do *follow-up* foi de 27,7 meses.

Os resultados de eficácia da Coorte 1 estão resumidos na Tabela 9 e na Figura 1.

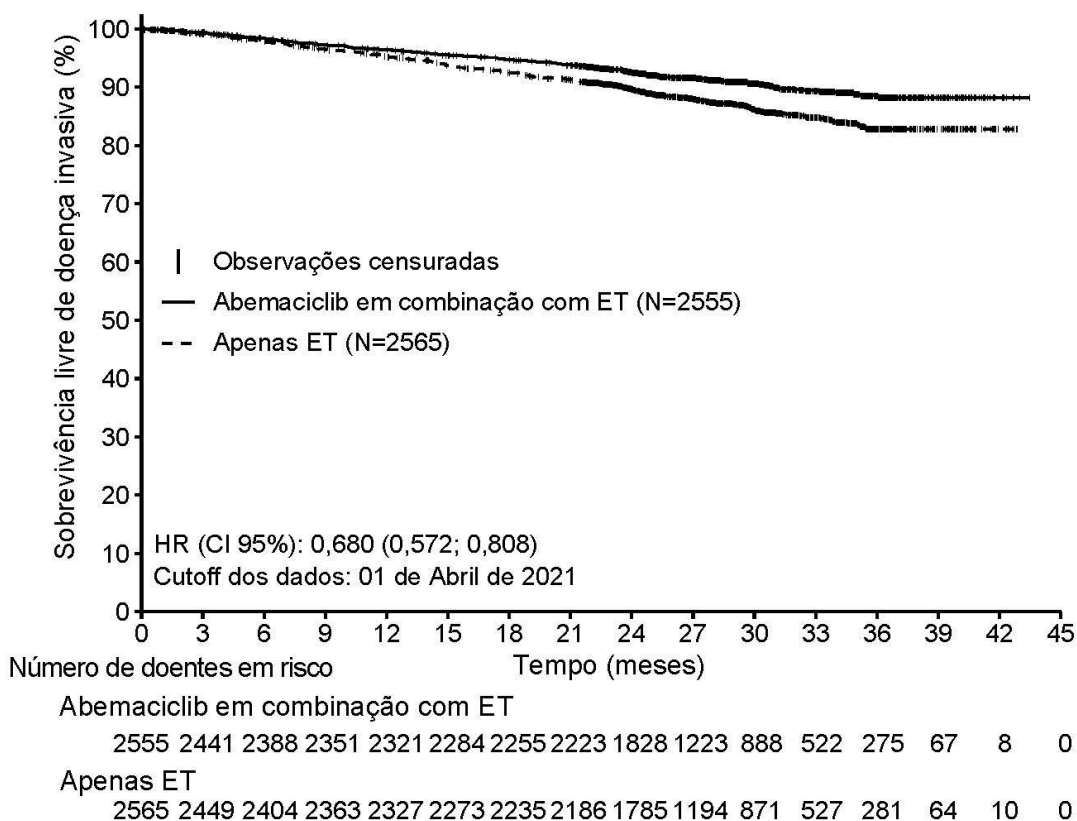
Tabela 9. monarchE: Resumo dos dados de eficácia (população da Coorte 1)

	Verzenios mais terapêutica endócrina N = 2 555	Apenas terapêutica endócrina N = 2 565
Sobrevivência livre de doença invasiva (IDFS)		
Número de doentes com acontecimento (n, %)	218 (8,5)	318 (12,4)
<i>Hazard ratio</i> (IC a 95%)	0,680 (0,572; 0,808)	
IDFS aos 24 meses (%; IC a 95%)	92,6 (91,4; 93,5)	89,6 (88,3; 90,8)
Sobrevivência livre de recidiva à distância (DRFS)		
Número de doentes com um acontecimento (n, %)	179 (7,0)	266 (10,4)
<i>Hazard ratio</i> (IC 95%)	0,669 (0,554; 0,809)	
DRFS aos 24 meses (%; IC a 95%)	94,1 (93,0; 95,0)	91,2 (90,0; 92,3)

Abreviatura: IC = intervalo de confiança.

Data de *cut-off* dos dados: 1 de Abril de 2021

Figura 1. monarchE: Gráfico de Kaplan-Meier da IDFS (Avaliação do investigador, população da Coorte 1)



Abreviaturas: IC=intervalo de confiança; ET = terapêutica endócrina; HR = hazard ratio; IDFS = sobrevivência sem doença invasiva; N = número de doentes da população. Data de *cut-off* dos dados: 1 de Abril de 2021

O benefício foi observado em subgrupos de doentes definidos por região, estado da menopausa e quimioterapia prévia dentro da Coorte 1

Cancro da Mama Avançado ou Metastático

Estudo de Fase 3 aleatorizado MONARCH 3: Verzenios em combinação com inibidores da aromatase
A eficácia e segurança de Verzenios em combinação com um inibidor da aromatase (anastrozol ou letrozol) foram avaliadas em MONARCH 3, um estudo de Fase 3, aleatorizado, de dupla ocultação e controlado com placebo, realizado em mulheres com cancro da mama localmente avançado ou metastático, com HR positivo e HER2 negativo, que não tenham recebido uma terapêutica sistémica anterior neste cenário da doença. As doentes foram aleatorizadas num rácio de 2:1 para receberem Verzenios 150 mg, administrados duas vezes por dia, mais um inibidor da aromatase não-esteróide administrado diariamente na dose recomendada *versus* o placebo mais um inibidor da aromatase não-esteróide de acordo com o mesmo esquema. O parâmetro de avaliação primário foi a sobrevivência livre de progressão (PFS) analisada pelo investigador, avaliada de acordo com RECIST 1:1; os principais parâmetros de avaliação secundários de eficácia incluíram taxa de resposta objetiva (ORR), taxa de benefício clínico (CBR) e sobrevivência global (OS).

A idade mediana das doentes participantes no estudo foi de 63 anos (intervalo: 32-88). Aproximadamente 39% das doentes tinham recebido quimioterapia e 44% tinham recebido uma

terapêutica anti-hormonal no cenário (neo)adjuvante. Os doentes com terapêutica endócrina (neo)adjuvante prévia, devem ter completado esta terapêutica pelo menos 12 meses antes da aleatorização do estudo. A maioria das doentes (96%) tinha uma doença metastática no início do estudo. Aproximadamente 22% das doentes tinham a doença unicamente nos ossos e 53% das doentes tinham metástases viscerais.

O estudo cumpriu o seu parâmetro de avaliação primário de melhorar a PFS. Os resultados da eficácia primária estão resumidos na Tabela 10 e na Figura 2.

Tabela 10. MONARCH 3: Resumo dos dados de eficácia (avaliação do investigador, população com intenção de tratar)

	Verzenios mais inibidor da aromatase	Placebo mais inibidor da aromatase
Sobrevivência livre de progressão	N=328	N=165
Avaliação do investigador, número de acontecimentos (%)	138 (42,1)	108 (65,5)
Mediana [meses] (IC a 95%)	28,18 (23,51; NA)	14,76 (11,24; 19,20)
<i>Hazard ratio (IC a 95%) e valor p</i>	0,540 (0,418; 0,698), p=0,000002	
Revisão radiográfica independente, número de acontecimentos (%)	91 (27,7)	73 (44,2)
Mediana [meses] (IC a 95%)	NA (NA; NA)	19,36 (16,37; 27,91)
<i>Hazard ratio (IC a 95%) e valor p</i>	0,465 (0,339; 0,636); p<0,000001	
Taxa de resposta objetiva^b [%] (IC a 95%)	49,7 (44,3; 55,1)	37,0 (29,6; 44,3)
Duração da resposta [meses] (IC a 95%)	27,39 (25,74; NA)	17,46 (11,21; 22,19)
Resposta objetiva para doentes com doença mensurável^a	N=267	N=132
Taxa de resposta objetiva ^b [%] (IC a 95%)	61,0 (55,2; 66,9)	45,5 (37,0; 53,9)
Resposta completa (%)	3,4	0
Resposta parcial (%)	57,7	45,5
Taxa de benefício clínico^d (doença mensurável) [%] (IC a 95%)	79,0 (74,1; 83,9)	69,7 (61,9; 77,5)

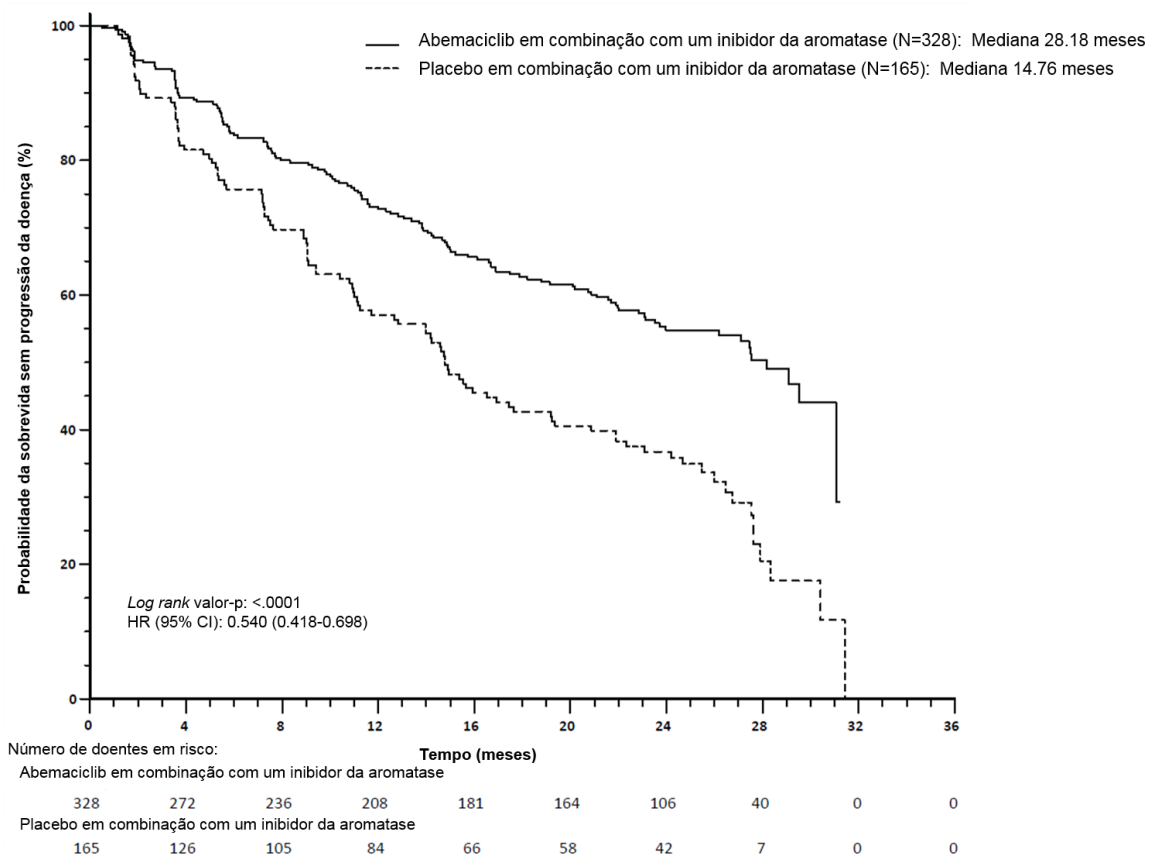
^a Doença mensurável definida por RECIST versão 1.1

^b Resposta completa + resposta parcial

^c Resposta completa + resposta parcial + doença estável durante ≥ 6 meses

N = número de doentes; IC = intervalo de confiança; NA = não atingido.

Figura 2. MONARCH 3: Gráfico da sobrevivência livre de progressão de acordo com Kaplan-Meier (avaliação do investigador, população com intenção de tratar)



A sobrevivência livre de progressão (PFS) foi significativamente prolongada no grupo de Verzenios mais inibidor da aromatase (IA), (HR de 0,540 [IC a 95%, 0,418 a 0,698]); a PFS mediana foi de 28,18 meses no grupo de Verzenios mais IA e foi de 14,76 meses no grupo do placebo mais IA. Os resultados correspondem a uma redução clinicamente significativa no risco de progressão de doença ou morte de 46% das doentes tratadas com abemaciclib mais um inibidor da aromatase.

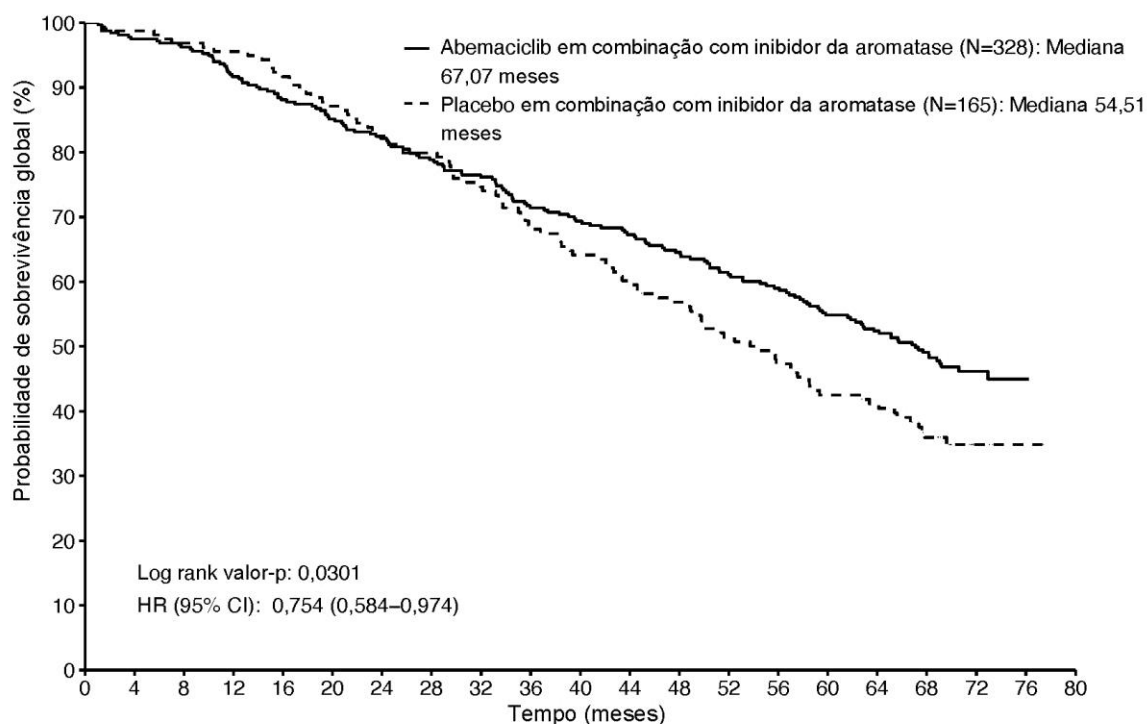
A sobrevivência global não estava consolidada na análise final da PFS (93 acontecimentos observados nos dois grupos do estudo). O HR foi de 1,057 (IC a 95%: 0,683; 1,633), p = 0,8017.

Inúmeras análises da PFS em subgrupos pré-especificados demonstraram resultados consistentes nos subgrupos de doentes, incluindo idade (<65 ou ≥65 anos), local da doença, cenário da doença (doença *de novo* versus doença metastática recorrente versus doença localmente avançada recorrente), presença de doença mensurável, estado do recetor da progesterona e estado de desempenho ECOG inicial. Foi observada uma redução no risco de progressão da doença ou morte em doentes com doença visceral, (HR de 0,567 [IC a 95%: 0,407; 0,789]), PFS mediana de 21,6 meses versus 14,0 meses; em doentes apenas com doença óssea (HR de 0,565, [IC a 95%: 0,306; 1,044]); e nos doentes com doença mensurável (HR de 0,517, [IC a 95%: 0,392; 0,681]).

Na primeira análise provisória da sobrevivência global (OS), 197 acontecimentos foram observados nos dois grupos e o HR foi de 0,786 (IC 95%: 0,589; 1,049).

Na segunda análise provisória da OS, 255 acontecimentos foram observados nos dois grupos. A OS mediana foi de 67,1 meses no grupo de abemaciclib mais IA e foi de 54,5 meses no grupo do placebo mais IA. Como o HR observado de 0,754 (IC a 95%: 0,584; 0,974) não foi estatisticamente significativo (Figura 3), o estudo continua a caracterizar completamente a sobrevivência global.

Figura 3. MONARCH 3: Gráfico da sobrevivência global de acordo com Kaplan-Meier (população com intenção de tratar)



Número de doentes em risco:

Abemaciclib em combinação com inibidor da aromatase	328	310	300	281	268	258	248	236	226	211	202	196	187	177	170	157	150	120	52	2	0
Placebo em combinação com inibidor da aromatase	165	158	151	148	142	133	126	122	114	104	97	91	84	76	69	62	59	45	18	1	0

Estudo de Fase 3 aleatorizado MONARCH 2: Verzenios em combinação com fulvestrant

A eficácia e segurança de Verzenios em combinação com fulvestrant foram avaliadas em MONARCH 2, um estudo de Fase 3 aleatorizado, de dupla ocultação e controlado com placebo, realizado em mulheres com cancro da mama localmente avançado ou metastático, com HR positivo e HER2 negativo. As doentes foram aleatorizadas num rácio de 2:1 para receberem Verzenios 150 mg, administrados duas vezes por dia, mais fulvestrant 500 mg em intervalos de um mês, com uma dose adicional de 500 mg a ser administrada duas semanas depois da dose inicial, versus placebo mais fulvestrant, de acordo com a mesma calendarização. O parâmetro de avaliação primário foi a sobrevivência livre de progressão (PFS) avaliada pelo investigador, de acordo com RECIST 1:1; os principais parâmetros de avaliação secundários de eficácia incluíram taxa de resposta objetiva (ORR), taxa de benefício clínico (CBR) e sobrevivência global (OS).

A idade mediana das doentes participantes no estudo foi de 60 anos (intervalo: 32 - 91). Em cada grupo de tratamento, a maioria das doentes era caucasiana, e não tinha recebido quimioterapia para a doença metastática. Dezassete por cento das doentes eram pré- e peri-menopáusicas em supressão ovárica com um agonista GnRH. Aproximadamente 56% das doentes tinham metástases viscerais. Aproximadamente 25% das doentes tiveram resistência endócrina primária (progressão sob terapêutica endócrina nos primeiros 2 anos de terapêutica endócrina adjuvante ou nos primeiros 6 meses de terapêutica endócrina de primeira linha para cancro da mama metastático) e na maioria dos casos, a resistência endócrina desenvolveu-se mais tarde. Cinquenta e nove por cento dos doentes receberam terapêutica endócrina mais recente em contexto (neo)adjuvante e 38% em contexto metastático.

O estudo alcançou o seu parâmetro de avaliação primário de prolongar a PFS. Os resultados da eficácia primária estão resumidos na Tabela 11 e na Figura 4.

Tabela 11. MONARCH 2: Resumo dos dados de eficácia (avaliação do investigador, população com intenção de tratar)

	Verzenios mais fulvestrant	Placebo mais fulvestrant
Sobrevivência livre de progressão	N=446	N=223
Avaliação do investigador, número de acontecimentos (%)	222 (49,8)	157 (70,4)
Mediana [meses] (IC a 95%)	16,4 (14,4; 19,3)	9,3 (7,4; 12,7)
<i>Hazard ratio</i> (IC a 95%) e valor-p	0,553 (0,449; 0,681), p = 0,0000001	
Revisão radiográfica independente, número de acontecimentos (%)	164 (36,8)	124 (55,6)
Mediana [meses] (IC a 95%)	22,4 (18,3; NA)	10,2 (5,8; 14,0)
<i>Hazard ratio</i> (IC a 95%) e valor-p	0,460 (0,363; 0,584); p < 0,000001	
Taxa de resposta objetiva^b [%] (IC a 95%)	35,2 (30,8; 39,6)	16,1 (11,3; 21,0)
Duração da resposta [meses] (IC a 95%)	NA (18,05; NA)	25,6 (11,9; 25,6)
Resposta objetiva para doentes com doença mensurável^a	N=318	N=164
Taxa de resposta objetiva ^b [%] (IC a 95%)	48,1 (42,6; 53,6)	21,3 (15,1; 27,6)
Resposta completa (%)	3,5	0
Resposta parcial (%)	44,7	21,3
Taxa de benefício clínico^d (doença mensurável) [%] (IC a 95%)	73,3 (68,4; 78,1)	51,8 (44,2; 59,5)

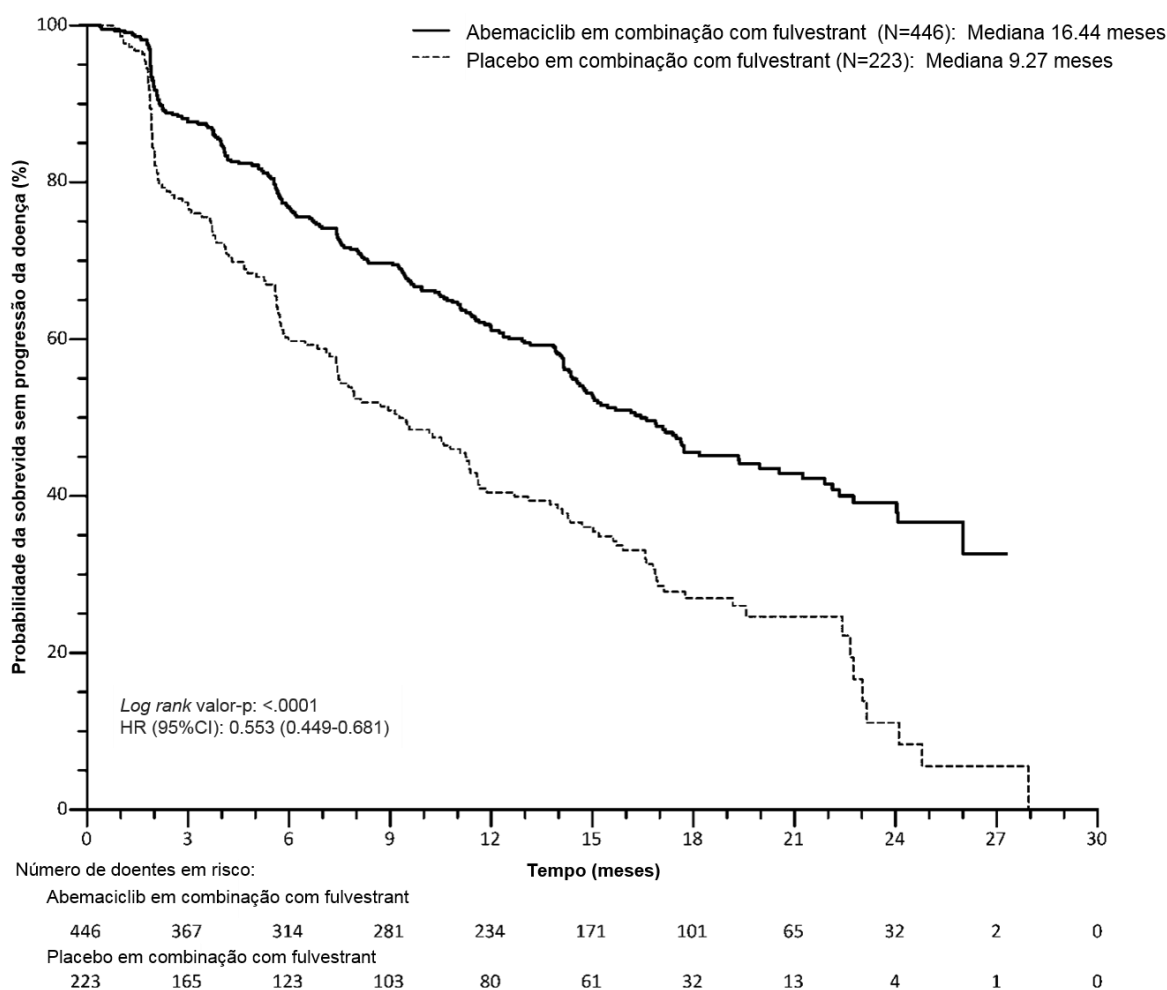
^a Doença mensurável definida por RECIST versão 1.1

^b Resposta completa + resposta parcial

^c Resposta completa + resposta parcial + doença estável durante ≥ 6 meses

N = número de doentes; IC = intervalo de confiança; NA = não atingido.

Figura 4. MONARCH 2: Gráfico da sobrevivência livre de progressão de acordo com Kaplan-Meier (avaliação do investigador, população de intenção de tratar)



A PFS mediana foi significativamente prolongada no grupo de Verzenios mais fulvestrant (HR de 0,553 [IC a 95%: 0,449; 0,681]); a PFS mediana foi de 16,4 meses versus 9,3 no grupo do placebo mais fulvestrant. Estes resultados correspondem a uma redução clinicamente significativa no risco de progressão de doença ou morte de 44,7% e uma melhoria de 7,2 meses na PFS mediana das doentes tratadas com Verzenios mais fulvestrant. Verzenios mais fulvestrant prolongou a sobrevivência livre de progressão sem um detrimento clinicamente relevante nem significativo na qualidade de vida relacionada com a saúde.

Inúmeras análises da PFS em subgrupos pré-especificados demonstraram resultados consistentes nos subgrupos de doentes, incluindo idade (<65 ou ≥65 anos), raça, região geográfica, local da doença, resistência à terapêutica endócrina, presença de doença mensurável, estado do recetor da progesterona e estado menopáusico. Foi observada uma redução no risco de progressão da doença ou morte em doentes com doença visceral, (HR de 0,481[IC a 95%: 0,369; 0,627]), PFS mediana de 14,7 meses versus 6,5 meses; em doentes apenas com doença óssea (HR de 0,543 [IC a 95%: 0,355; 0,833]); doentes com doença mensurável (HR de 0,523 [IC a 95%: 0,412; 0,644]). Em doentes que eram pré- e peri-menopáusicas, o índice de risco foi de 0,415 (IC a 95%: 0,246; 0,698); em doentes negativas ao recetor da progesterona, o índice de risco foi de 0,509 (IC a 95%: 0,325; 0,797).

Na subpopulação com doença localmente avançada ou metastática que não tinha recebido qualquer terapêutica endócrina anterior, a PFS também foi consistente.

A análise da sobrevivência global (OS) na população ITT demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa em doentes tratados com Verzenios mais fulvestrant comparativamente aqueles tratados

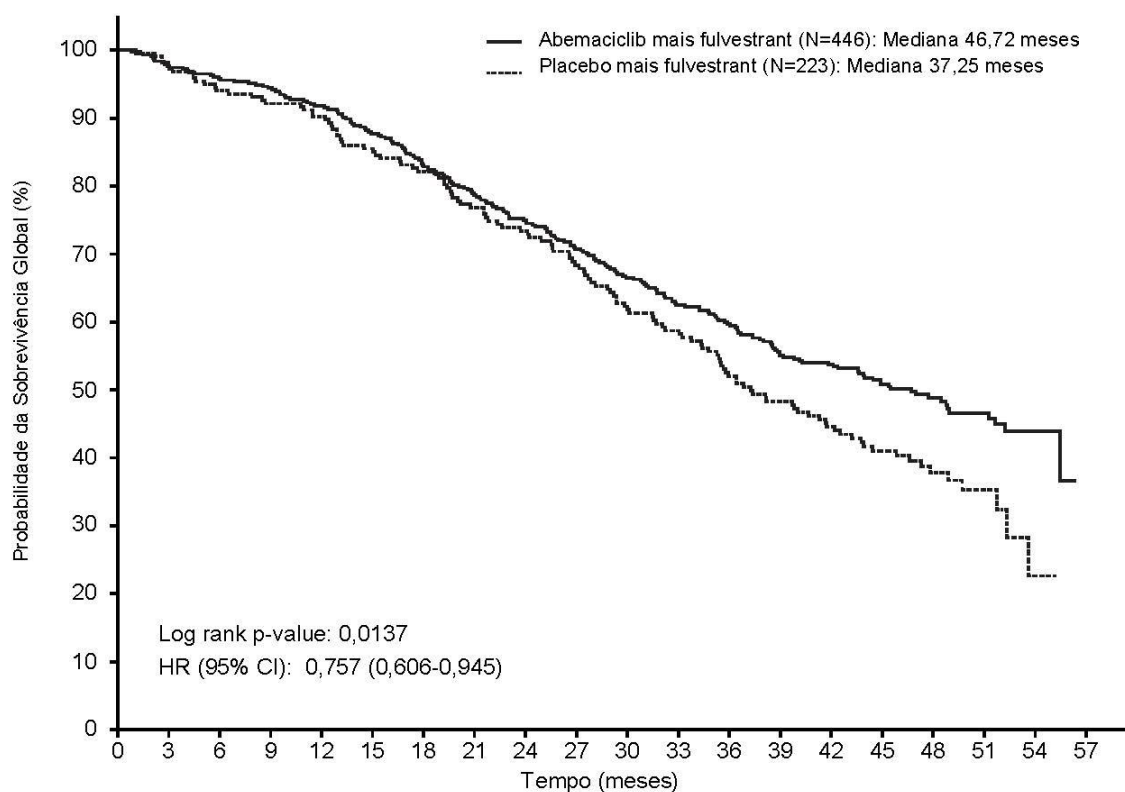
com placebo mais fulvestrant. Os resultados da sobrevivência global estão resumidos na Tabela 12 e Figura 5.

Tabela 12. MONARCH 2: Resumo dos dados da sobrevivência global (população com intenção de tratar)

	Verzenios mais fulvestrant	Placebo mais fulvestrant
Sobrevivência global	N = 446	N = 223
Número de acontecimentos (n, %)	211 (47,3)	127 (57,0)
Mediana OS [meses] (IC a 95 %)	46,7 (39,2; 52,2)	37,3 (34,4; 43,2)
<i>Hazard ratio</i> (IC a 95 %)	0,757 (0,606; 0,945)	
Valor-p	0,0137	

N = número de doentes; IC = intervalo de confiança; OS = sobrevivência global

Figura 5. MONARCH 2: Gráfico da sobrevivência global de acordo com Kaplan-Meier (população com intenção de tratar)



Número de doentes em risco:

Abemaciclib mais fulvestrant	446	422	410	397	384	364	339	321	302	284	265	246	234	214	202	157	101	58	23	0
Placebo mais fulvestrant	223	214	201	195	191	178	170	158	148	135	122	115	99	92	82	62	42	15	3	0

A análise da sobrevivência global (OS) por fatores de estratificação demonstrou um HR de 0,675 (IC a 95%: 0,511; 0,891) em doentes com doença visceral e 0,686 (IC a 95%: 0,451; 1,043) em doentes com resistência endócrina primária.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Verzenio em todos os subgrupos da população pediátrica no cancro da mama (ver secção 4.2 para informação sobre a utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A absorção de abemaciclib é lenta, com uma T_{max} de 8 horas e uma biodisponibilidade absoluta média de aproximadamente 45%. No intervalo posológico terapêutico de 50-200 mg, o aumento na exposição plasmática (AUC) e C_{max} é aproximadamente proporcional à dose. O estado de equilíbrio foi atingido em 5 dias, após administração repetida de duas doses por dia, e o abemaciclib acumulou-se com uma taxa de acumulação geométrica média de 3,7 (58% CV) e de 5,8 (65% CV), com base na C_{max} e na AUC, respetivamente. Uma refeição com elevado teor lipídico aumentou a AUC combinada de abemaciclib e dos seus metabolitos ativos em 9% e aumentou a C_{max} em 26%. Estas alterações não foram consideradas como sendo clinicamente relevantes. Por conseguinte, o abemaciclib pode ser tomado com ou sem alimentos.

Distribuição

O abemaciclib apresenta uma forte ligação às proteínas plasmáticas nos seres humanos (fração de ligação média de aproximadamente 96% a 98%). O volume sistémico geométrico médio da distribuição é de aproximadamente 750 l (69% CV), indicando uma distribuição do abemaciclib pelos tecidos.

As concentrações de abemaciclib e dos seus metabolitos ativos no líquido cefalorraquidiano são comparáveis às concentrações plasmáticas livres.

Biotransformação

O metabolismo hepático é a principal via de depuração do abemaciclib. O abemaciclib é metabolizado em vários metabolitos, principalmente pelo citocromo P450, (CYP) 3A4. A biotransformação primária é a hidroxilação para um metabolito que circula com uma AUC de 77% do fármaco inicial.

Adicionalmente, os metabolitos N-desetil e N-desetil-hidróxido circulam com AUC de 39% e 15% do fármaco inicial. Estes metabolitos circulantes são ativos, com potência semelhante ao abemaciclib.

Eliminação

A depuração hepática geométrica média (CL) do abemaciclib foi de 21,8 l/h (39,8% CV), e a semivida de eliminação plasmática média para o abemaciclib nos doentes foi de 24,8 horas (52,1% CV). Após uma dose oral única de abemaciclib marcado com [^{14}C], aproximadamente 81% da dose foram excretados nas fezes e 3,4% foram excretados na urina. A maioria da dose eliminada nas fezes era metabolitos.

Populações especiais

Idade, sexo e peso corporal

A idade, sexo e peso corporal não tiveram qualquer efeito sobre a exposição da abemaciclib numa análise farmacocinética da população, realizada em doentes com cancro (135 homens e 859 mulheres; intervalo de idades 24-91 anos; e um intervalo de peso corporal de 36-175 kg).

Compromisso hepático

O abemaciclib é metabolizado no fígado. Um compromisso hepático ligeiro (Child Pugh A) a moderado (Child Pugh B) não teve qualquer efeito sobre a exposição de abemaciclib. Em indivíduos com compromisso hepático grave (Child Pugh C), a $AUC_{0-\infty}$ do abemaciclib e a potência ajustada do

abemaciclib livre mais os seus metabolitos ativos aumentou 2,1 e 2,4 vezes, respetivamente. A semivida do abemaciclib aumentou de 24 para 55 horas (ver seção 4.2).

Compromisso renal

A depuração renal do abemaciclib e dos seus metabolitos é mínima. Um compromisso renal ligeiro a moderado não teve qualquer efeito sobre a exposição do abemaciclib. Não existem dados disponíveis sobre doentes com compromisso renal grave, doença renal em fase terminal ou submetidos a diálise.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os resultados dos órgãos-alvo primários de potencial relevância para os seres humanos ocorreram no trato gastrointestinal, nos órgãos hematolinfopoiéticos e no trato reprodutivo masculino nos ratinhos, ratos e cães, em estudos com uma duração até 13 semanas. Os efeitos nos olhos e nas válvulas cardíacas ocorreram apenas em roedores com níveis de exposição clinicamente relevantes. Os efeitos sobre os pulmões e músculos esqueléticos ocorreram apenas em roedores, com níveis de exposição pelo menos 2 vezes maiores do que os níveis de exposição humana. Os efeitos no rim ocorreram apenas em roedores, com níveis de exposição pelo menos 6 vezes maiores do que os níveis de exposição humana. Foi observada uma recuperação completa ou parcial para todos os resultados nos órgãos-alvo no final do período de recuperação de 28-dias, com exceção dos efeitos do trato reprodutivo masculino.

Genotoxicidade

O abemaciclib não foi mutagénico num ensaio de mutação bacteriana inversa (Ames), não foi clastogénico num teste de aberração cromossómica in vitro dos linfócitos do sangue periférico humano e não foi clastogénico no teste do micronúcleo realizado em medula óssea do ratão.

Carcinogenicidade

A carcinogenicidade do abemaciclib foi avaliada em estudos com a duração de 2 anos em ratos e ratinhos. Em ratos-macho, a administração oral diária de abemaciclib originou adenomas testiculares intersticiais benignos, com exposições de aproximadamente 1,5 vezes a exposição clínica em humanos. Além disso, observou-se hiperplasia celular intersticial com exposições de aproximadamente 0,1 vezes a exposição clínica em humanos. Desconhece-se se estes efeitos serão replicados nos seres humanos. Não houve resultados neoplásicos em ratinhos ou ratos-fêmea atribuíveis à administração de abemaciclib.

Compromisso da fertilidade

O abemaciclib pode afetar a fertilidade dos homens com potencial reprodutivo. Em estudos de toxicidade de dose repetida com uma duração máxima de 3 meses, os resultados relacionados com o abemaciclib nos testículos, epidídimo, próstata e vesícula seminal incluíram diminuição do peso dos órgãos, detritos celulares intratubulares, hipospermia, dilatação tubular, atrofia e degeneração/necrose. Estes efeitos ocorreram em ratos e cães com exposições de aproximadamente 2 e 0,02 vezes a exposição clínica em humanos, respetivamente. Num estudo de fertilidade em ratos-macho, abemaciclib não teve quaisquer efeitos no desempenho reprodutivo.

Num estudo de fertilidade de ratos-fêmea e de desenvolvimento embrionário precoce e em estudos de toxicidade de doses repetidas, o abemaciclib não teve quaisquer efeitos sobre o desempenho reprodutivo nem quaisquer efeitos importantes no trato reprodutivo feminino indicativos de um risco de compromisso da fertilidade no sexo feminino.

Toxicidade no desenvolvimento

O abemaciclib foi teratogénico e causou uma diminuição do peso fetal com exposições maternas similares à da dose humana recomendada.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

croscarmelose sódica
lactose mono-hidratada
celulose microcristalina
sílica coloidal hidratada
estearil fumarato de sódio

Revestimento da película

Verzenios 50 mg comprimidos revestidos por película

álcool polivinílico (E1203)
dióxido de titânio (E171)
macrogol (E1521)
talco (E553b)
óxido de ferro amarelo (E172)
óxido de ferro vermelho (E172)

Verzenios 100 mg comprimidos revestidos por película

álcool polivinílico (E1203)
dióxido de titânio (E171)
macrogol (E1521)
talco (E553b)

Verzenios 150 mg comprimidos revestidos por película

álcool polivinílico (E1203)
dióxido de titânio (E171)
macrogol (E1521)
talco (E553b)
óxido de ferro amarelo (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não requer condições especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters em PCTFE/PE/PVC selados com uma película em alumínio, em embalagens de 14, 28, 42, 56, 70 ou 168 comprimidos revestidos por película.

Blisters unidose perfurados em alumínio/alumínio em 28 x 1 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, Países Baixos.

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

EU/1/18/1307/001
EU/1/18/1307/002
EU/1/18/1307/003
EU/1/18/1307/004
EU/1/18/1307/005
EU/1/18/1307/006
EU/1/18/1307/007
EU/1/18/1307/008
EU/1/18/1307/009
EU/1/18/1307/010
EU/1/18/1307/011
EU/1/18/1307/012
EU/1/18/1307/013
EU/1/18/1307/014
EU/1/18/1307/015
EU/1/18/1307/016
EU/1/18/1307/017
EU/1/18/1307/018
EU/1/18/1307/019
EU/1/18/1307/020
EU/1/18/1307/021

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

Data da primeira autorização: 27 de Setembro de 2018

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

01 de abril de 2022

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

Medicamento sujeito a receita médica restrita.

Para mais informações contactar o representante do titular da AIM, Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda.

Torre Ocidente, Rua Galileu Galilei, Nº2, Piso 7, Fração A/D, 1500-392 LISBOA

Matriculada na Conservatória do registo Comercial de Cascais sob o numero único de matricula e de pessoa colectiva 500165602. Sociedade por quotas com o capital de €1.650.000,00.