


NEWS FARMACIA  
JORNAL CONGRESSO

# XI PERSPECTIVAS EM ONCOLOGIA

9-11 fevereiro 2023  
Sheraton Porto Hotel



**Alto nível  
de discussão  
científica em  
prol do doente**

MIGUEL BARBOSA, MD

NEWS FARMACIA **my ONCOLOGIA**

A SUA FONTE DE INFORMAÇÃO ESPECIALIZADA

[www.myoncologia.pt](http://www.myoncologia.pt)



# LORVIQUA®

## LORLATINIB

EM MONOTERAPIA É INDICADO PARA O TRATAMENTO DE DOENTES ADULTOS COM CANCRO DO PULMÃO DE NÃO PEQUENAS CÉLULAS (CPNPC) AVANÇADO, POSITIVO PARA A CINASE DO LINFOMA ANAPLÁSICO (ALK) CUJA DOENÇA PROGREDIU APÓS:

- alectinib ou ceritinib como primeira terapêutica com um inibidor da tirosina cinase (TKI) do ALK;
- ou crizotinib e, pelo menos, outro TKI do ALK.<sup>1</sup>

## LORVIQUA® 100mg 1 X DIA

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. **LORVIQUA** 25 mg ou 100 mg comprimidos revestidos por película. Cada comprimido revestido por película contém 25 mg ou 100 mg de lorlatinib e 1,58 mg ou 4,20 mg de lactose monohidratada. **INDICAÇÕES TERAPÉUTICAS** Em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado para a cinase do linfoma anaplásico (ALK) não previamente tratados com um inibidor da ALK. Em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com CPNPC avançado, positivo para a ALK cuja doença progrediu após alectinib ou ceritinib como primeira terapêutica com um inibidor da tirosina cinase (TKI) do ALK; ou crizotinib e, pelo menos, outro TKI do ALK. **POSOLOGIA** É necessária a deteção de CPNPC positivo para a ALK para a seleção de doentes para tratamento com lorlatinib porque estes são os únicos doentes para os quais foi demonstrado benefício. A avaliação de CPNPC positivo para a ALK deve ser efetuada por laboratórios que demonstraram proficiência na tecnologia específica que é utilizada. A realização inadequada dos testes pode originar resultados duvidosos. A dose recomendada é de 100 mg de lorlatinib tomados por via oral uma vez por dia. **Duração do tratamento** O tratamento com lorlatinib deve prosseguir até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. **Doses esquecidas ou atrasadas** Caso o doente se esqueça de tomar uma dose de Lorviqua, esta deve ser tomada logo que o doente se lembre, a não ser que faltarem menos de 4 horas para a dose seguinte; neste caso o doente não deve tomar a dose esquecida. Os doentes não devem tomar uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceram de tomar. **Modificações de dose** Pode ser necessário interromper a toma ou reduzir a dose, com base na segurança e tolerabilidade individuais. Os níveis de redução de dose de lorlatinib são: Primeira redução de dose: 75 mg tomados por via oral uma vez por dia. Segunda redução de dose: 50 mg tomados por via oral uma vez por dia. Lorlatinib deve ser descontinuado permanentemente se o doente não conseguir tolerar a dose de 50 mg tomada por via oral uma vez por dia. As recomendações de modificação de dose devido a toxicidades e para doentes que desenvolvam um bloqueio aurículoventricular (AV) assim como para inibidores potentes do citocromo P-450 (CYP) 3A4/5 estão disponíveis no RCM completo. **Populações especiais (idosos ≥ 65 anos)** Devido aos dados limitados sobre esta população, não pode ser feita qualquer recomendação posológica para os doentes com idade igual ou superior a 65 anos. **Compromisso renal** Não é necessário ajuste posológico para doentes com função renal normal ou com compromisso renal ligeiro ou moderado (taxa de filtração glomerular estimada [TFGe] absoluta: ≥ 30 ml/min). Recomenda-se uma dose reduzida de lorlatinib em doentes com compromisso renal grave (TFGe absoluta < 30 ml/min), p. ex., uma dose inicial de 75 mg tomada uma vez por dia por via oral. Não existe informação disponível sobre doentes a fazer diálise renal. **Compromisso hepático** Não são recomendados ajustes posológicos para doentes com compromisso hepático ligeiro. Não existe informação disponível sobre lorlatinib em doentes com compromisso hepático moderado ou grave. Por conseguinte, lorlatinib não é recomendado em doentes com compromisso hepático moderado a grave. **População pediátrica** A segurança e eficácia de lorlatinib em doentes pediátricos com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis. **MODO DE ADMINISTRAÇÃO** Lorviqua é administrado por via oral. Os doentes devem ser encorajados a tomar a sua dose de lorlatinib aproximadamente à mesma hora do dia, todos os dias, com ou sem alimentos. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros (os comprimidos não devem ser mastigados, esmagados ou divididos antes de engolir). Se um comprimido estiver partido, rachado ou de outra forma não intacto, não deve ser ingerido. **CONTRAINDICAÇÕES** Hipersensibilidade a lorlatinib ou a qualquer um dos excipientes. Utilização concomitante de indutores potentes do CYP3A4/5. **EFEITOS INDESEJÁVEIS** **Reações adversas** Muito frequentes (≥1/10): Anemia, Hipercolesterolemia, Hipertrigliceridemia, Efeitos no humor, Efeitos cognitivos, Neuropatia periférica, Cefaleias, Perturbação da visão, Hipertensão, Diarreia, Náuseas, Obstipação, Erupção cutânea, Artralgia, Mialgia, Edema, Fadiga, Aumento de peso, Aumento da lipase, Aumento da amilase. Frequentes (≥1/100, <1/10): Hiperglicemia, Efeitos psicóticos, Alterações do estado mental, Efeitos na fala, Pneumonite. Pouco frequentes (≥1/1.000, <1/100): Prolongamento do PR no eletrocardiograma. Ver RCM completo para mais informação. 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 ao INFARMED I.P. **DATA DA REVISÃO** 04/2022 Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados. Para mais informações deverá contactar o Representante Local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

PP-LOR-PRT-0084 Data de elaboração: Janeiro 2023



# Vamos mais além em prol do doente oncológico

Nutrição, Psico-Oncologia, Farmácia e Enfermagem oncológica ganharam destaque nesta edição das Perspectivas em Oncologia. “Além das sessões dedicadas a temas mais relevantes da Oncologia atual, vamos ter uma série de mesas para discussão de áreas tão fundamentais para o apoio e tratamento do doente com cancro, que habitualmente não se dedica tanto tempo nos congressos.” O **Dr. Miguel Barbosa**, presidente das XI Perspectivas em Oncologia, apela a que participem ativamente no encontro.

**J**ornal do Congresso (JC) | Já preside as Perspectivas em Oncologia há várias edições. Como encara este desafio de presidir mais um encontro?

**Dr. Miguel Barbosa (MB)** | Nós passámos alguns anos difíceis, nomeadamente devido à pandemia, e o ano passado finalmente regressámos ao modelo presencial. Este ano, quisemos ir um bocadinho mais além, e consolidar o congresso. Para isso, chamámos várias áreas de intervenção junto do doente oncológico. Além das sessões principais dedicadas aos temas mais relevantes da Oncologia atual, vamos ter também uma série de mesas e painéis de discussão dedicadas a áreas tão fundamentais para o apoio e tratamento do doente com cancro e que habitualmente não têm tanto tempo dedicado nos diferentes congressos, nomeadamente a área da Nutrição oncológica, da Psico-Oncologia, da Farmácia, dedicadas a Enfermagem. Fomos um bocadinho mais além e tentámos abarcar as diferentes dimensões de apoio ao doente oncológico.

**JC** | Perante estas novidades, quais são as suas expectativas para esta edição?

**MB** | Acima de tudo, peço às pessoas que participem ativamente e que estejam presentes. O ambiente que se pretende e que tem vindo a caracterizar ao longo dos anos as Perspectivas em Oncologia é um ambiente de convívio e de alto nível de discussão científica. É um congresso que, ao



Miguel Barbosa, MD

longo dos anos, tem sido muito participado e o objetivo é continuar assim. O Centro Hospitalar Universitário de São João, nomeadamente através do Serviço de Oncologia, organiza este congresso, mas é claramente um congresso que se pretende que vá além deste hospital. É um congresso que pretende ir ao encontro dos diferentes serviços do país. Só assim podemos tratar melhor os nossos doentes.

**JC** | No âmbito do programa científico, o que gostaria de salientar?

**MB** | Temos várias áreas a nível oncológico que estão em franco desenvolvimento e que merecem atenção especial. A área mais relevante é a investigação translacional. Se queremos estar na vanguarda do tratamento do doente com cancro, precisamos de dispor das ferramentas para transpor aquilo que é investigação atual para o doente. Nesse sentido, vamos ter um painel de discussão de nível muito elevado relativamente à investigação trans-

lacional. Nas diferentes áreas, temos evoluções ou avanços no tratamento do doente com cancro que naturalmente merecerá atenção especial, desde o tratamento atual do cancro do pulmão, as novidades que temos no cancro da mama, como a nova classificação, ao procedimento para as doentes que felizmente vivem mais com tumor da mama hormonossensível. Na Urologia oncológica, temos várias áreas em destaque, nomeadamente o cancro da bexiga que era uma área que ainda há pouco tempo tínhamos uma intervenção reduzida, mas que podemos fazer muito mais. Focaria também muitos outros aspetos, como os tumores digestivos altos e o melanoma. Vai ser um congresso interessante do início ao fim e espero que quem assista possa considerar também.

**JC** | Haverá também espaço para atribuição de prémios, no último dia de congresso. Qual é a importância destas distinções?

O ambiente que se pretende e que tem vindo a caracterizar ao longo dos anos as Perspectivas em Oncologia é um ambiente de convívio e de alto nível de discussão científica

**MB** | No fundo, o que pretendemos é valorizar quem se dedica à investigação; quem consegue, no meio de tantos desafios clínicos com os quais nos deparamos, mesmo assim investigar e levar para a frente aquilo que são os desafios do tratamento do doente com cancro. Naturalmente, para que tal suceda, haverá prémios monetários e o reconhecimento desse esforço, na última sessão do congresso. Portanto, trata-se de uma forma de motivar e de reconhecer quem faz investigação na área oncológica.

**JC** | Que mensagens gostaria de deixar aos participantes?

**MB** | A presença de todos é muito importante para nós. É aquilo que justifica este congresso e, portanto, o meu pedido e desafio é que participem, não só em termos de presença física, mas também com as vossas interações e que, no fim, deixem o vosso *feedback* do que acharam para que, no futuro, possamos fazer ainda mais e melhor.

## CANCRO DA CABEÇA E PESCOÇO

# Atualização no tratamento do carcinoma da nasofaringe metastático



Elsa Campôa, MD

Oncologia Médica, Centro Hospitalar  
Universitário do Algarve

O carcinoma da nasofaringe é uma entidade distinta dentro dos carcinomas pavimento celulares (CPC) da cabeça e pescoço. Trata-se de uma neoplasia rara na maior parte do mundo, mas endêmica na China e Sudoeste Asiático. Nos casos de CPC da nasofaringe não queratinizante, um dos subtipos mais frequentes, em aproximadamente 90 % dos casos verifica-se associação com o vírus *Epstein-Barr*.

O tratamento do carcinoma da nasofaringe recorrente ou metastático é desafiante e envolve uma abordagem multidisciplinar na seleção da melhor estratégia terapêutica para cada doente. Deve avaliar-se o potencial do tratamento sistémico, abordagem cirúrgica ou da radioterapia na sua individualidade e complementaridade.

A terapêutica sistémica *standard* para a doença metastática em 1.ª linha envolve esquemas baseados em platino, nomeadamente a combinação de cisplatino com gemcitabina.

Ao longo dos anos, a imunoterapia tem vindo a alterar os paradigmas dos tratamentos em várias neoplasias e também no carcinoma da nasofaringe, com vários estudos fase 3 em 1.ª linha e subsequentes.

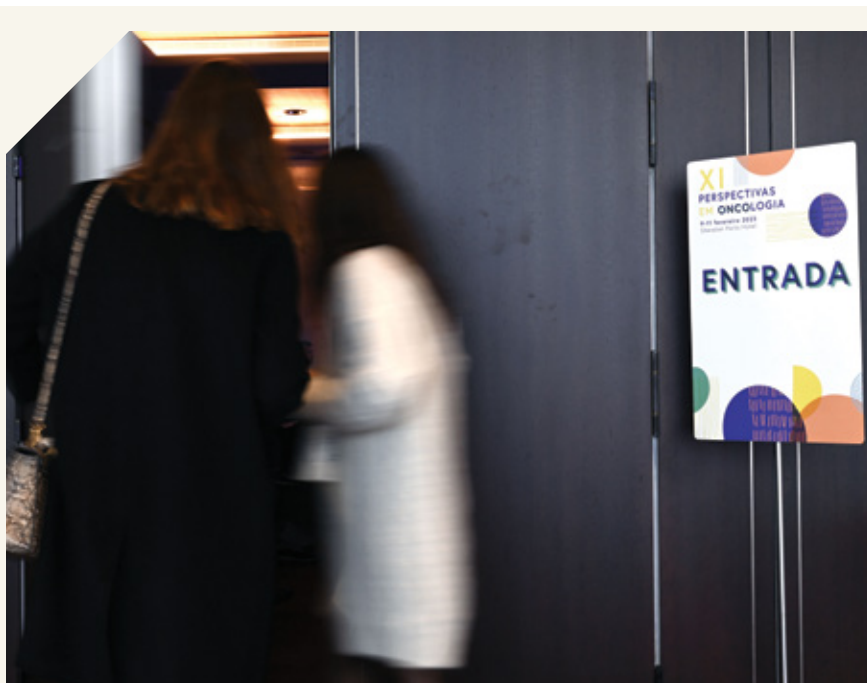
Nos últimos dois anos, três ensaios

de fase 3, JUPITER-02, CAPTAIN 1ST e RATIONALE-309, demonstraram benefícios na associação de inibidores de *checkpoint* anti-PD1 ao tratamento *standard* de quimioterapia com cisplatino e gemcitabina. Adicionalmente introduziram o conceito de terapêutica de manutenção pela continuidade do fármaco de imunoterapia após os seis ciclos de concomitância com a quimioterapia. Os três fármacos avaliados nos ensaios foram: toripalimab (JUPITER-02), camrelizumab (CAPTAIN 1ST) e tislelizumab (RATIONALE-309). Os ensaios apresentavam desenhos de estudo similares com a adição do fármaco de imunoterapia aos seis ciclos de cisplatino e gemcitabina com posterior terapêutica de manutenção com imunoterapia. O objetivo principal em todos foi a sobrevida livre de progressão (PFS). Os resultados foram positivos nos três ensaios para o seu objetivo principal. Destaca-se um aumento em PFS de 48 % para toripalimab; 46 % para camrelizumab; e 50 % para tislelizumab. Os resultados de sobrevida global (OS) são ainda imaturos.

Relativamente a terapêuticas em 2.ª linha e posteriores as opções mantêm-se entre imunoterapia ou

quimioterapia, com benefícios similares, no entanto com menores toxicidades associadas à imunoterapia. Assim, os resultados da associação de imunoterapia ao tratamento *standard* em primeira linha são muito promissores, eventualmente *practice changing*, encontrando-se já as associações de toripalimab e camrelizumab com a quimioterapia em 1.ª linha contemplados nas atualizações da Sociedade Europeia de Oncologia Médica.

**O tratamento do carcinoma da nasofaringe recorrente ou metastático é desafiante e envolve uma abordagem multidisciplinar na seleção da melhor estratégia terapêutica para cada doente**



## CANCRO DA CABEÇA E PESCOÇO

# Imunoterapia no tratamento definitivo da doença localmente avançada



**Leonor Isabel Silva Pinto, MD**  
Serviço de Oncologia Médica  
do Centro Hospitalar e Universitário  
de Coimbra

Em Portugal, todos os anos são diagnosticados cerca de três mil novos casos de cancro de cabeça e pescoço, representando o 7.º cancro mais comum na Europa.

Cerca de 60 % dos doentes com cancro de cabeça e pescoço são diagnosticados numa fase avançada, pelo facto de a maioria dos sintomas serem frequentemente negligenciados pelo doente.

Neste sentido, o desafio passa por esclarecer a população para que saiba reconhecer os primeiros sinais e sintomas, como por exemplo a odinofagia, disfagia, disфонia, língua dorida e/ou manchas vermelhas ou brancas em toda a cavidade oral, congestão nasal ou sangramento oral ou adenopatias laterocervicais. Na verdade, são muitas as dimensões afetadas por este tipo de cancro, não apenas em termos físicos, mas também do foro psicológico e emocional.

Do ponto de vista físico, o impacto é importante precisamente por afetar funções como a fala, a mastigação, a deglutição ou a respiração. A alteração da imagem corporal, nomeadamente perda de peso decorrente da desnutrição, a dismorfia da face e do pescoço, assim como alteração dos sentidos, com especial incidência

no paladar, olfato, audição e visão traduzem-se na maioria das vezes num ónus demasiado pesado para estes doentes.

Já em relação aos danos psicológicos/sociais, o cancro da cabeça e pescoço pode levar a comportamentos de isolamento social e dificuldade em abandonar os seus antigos hábitos toxicófilos.

A complexidade e variabilidade das opções terapêuticas exigem uma abordagem por equipas multidisciplinares dedicadas e especializadas em centros com elevado número de casos, implicando na sua maioria um tratamento multimodal (radioterapia, cirurgia, quimioterapia, agentes biológicos e imunoterapia).

Em qualquer plano de tratamento, o objetivo não é apenas remover o tumor, mas também preservar as funções das estruturas envolvidas na fala, na deglutição e na expressão. Enquanto muitos doentes com doença localmente avançada são curados com alguma combinação de cirurgia, radiação e quimioterapia, outros desenvolvem doença recorrente/metastática (R/M) e são considerados incuráveis.

A quimioterapia citotóxica tem eficácia limitada e toxicidade substancial no tratamento do HNSCC R/M,

com uma sobrevivência global média inferior a um ano.

Com o aparecimento de novas estratégias de tratamento, como as terapêuticas dirigidas e, mais recentemente, a imunoterapia, tornou-se possível obter ganhos de sobrevivência, mas também de qualidade de vida.

A imunoterapia com inibidores de PD-1 revolucionou recentemente o tratamento deste tipo de carcinomas, principalmente os que se relacionam com o vírus do papiloma humano (HPV) e sem os efeitos laterais potencialmente devastadores dos tratamentos convencionais.

Uma das principais vantagens da imunoterapia sobre outras formas de terapia sistémica é que as respostas podem ser bastante duradouras, com benefícios clínicos às vezes medidos em anos. Contudo, apenas uma minoria respondem à imunoterapia mantendo-se uma lacuna clara para a maioria.

Desta forma, no contexto da doença recorrente ou metastática o futuro passa por abordagens combinadas de imunoterapia com quimioterapia e/ou radioterapia, bem como biomarcadores aprimorados para ajudar na seleção dos doentes.





## CANCRO DA CABEÇA E PESCOÇO

# Status nutricional e cuidados paliativos na abordagem do cancro gástrico metastizado



Elsa Madureira, MD, PhD

Nutricionista.

Centro Hospitalar e Universitário de São João, EPE

Os doentes diagnosticados com cancro gástrico metastizado têm atualmente várias opções terapêuticas e a possibilidade de fazerem várias linhas de tratamento, se apresentarem um bom estado geral. Portanto, investir na melhoria do estado nutricional destes doentes, é possibilitar-lhes a realização destes tratamentos e o aumento do tempo de sobrevivência.

Nestes doentes, manter um bom estado geral é desafiante uma vez que o risco de malnutrição é elevadíssimo. Tanto pela ação da direta das células tumorais e da resposta inflamatória, que leva a anorexia e ao catabolismo e depleção da massa magra, como pelos sintomas causados pela presença tumoral comprometendo a ingestão, a digestão ou a absorção dos nutrientes. É grande o impacto da malnutrição nos *outcomes* destes doentes, desde a baixa tolerância aos tratamentos com níveis elevados de toxicidade e complicações, que obrigam a reduções e adiamentos e conseqüente menor resposta e menor tempo de sobrevivência. Mas esta degradação do estado nutricional tem, também, um grande impacto na sua qualidade de vida e na dos seus cuidadores.

Uma intervenção nutricional o mais precoce possível permite a estes doentes

**Investir na melhoria do estado nutricional destes doentes, é possibilitar-lhes a realização destes tratamentos e o aumento do tempo de sobrevivência**

manter ou melhorar o estado nutricional, atrasar o processo de caquexia e aumentar a qualidade de vida.

Para haver esta intervenção atempada, estes doentes devem ser rastreados nutricionalmente, logo desde o seu diagnóstico e periodicamente durante todo o processo da doença. Este rastreio pode ser efetuado por qualquer membro da equipa de saúde do doente através de ferramentas validadas e, se identificado o risco, deve este ser encaminhado para uma avaliação nutricional completa pelo nutricionista.

A intervenção do nutricionista tem, nesta fase, como objetivo atingir

as necessidades nutricionais do doente para recuperar o seu estado nutricional. A terapêutica nutricional pode passar pelo aconselhamento alimentar individualizado e a utilização de suplementos nutricionais orais, caso a via oral seja possível. Muito frequentemente é necessário escalar o nível de intervenção para a nutrição artificial, entérica ou parentérica, de acordo com a situação clínica.

Quando não há mais linhas de tratamento possíveis ou são expectáveis alguns meses ou semanas de vida do doente, a gestão de sintomas e a melhoria da qualidade de vida assumem-se como objetivos principais da intervenção nutricional. Para cada um dos sintomas ou sequelas mais frequentes (como a anorexia, saciedade precoce, obstrução, disfagia, entre outros) há recomendações e estratégias alimentares/nutricionais específicas que permitem aumentar o conforto do doente.

Durante todo o processo da doença, a gestão de sintomas e a prevenção ou tratamento da malnutrição exigem um plano concertado de atuação. O trabalho em equipa multidisciplinar centrado no doente é fundamental na abordagem a estes doentes.



# Paxlovid®

(nirmatrelvir 150 mg comprimidos | ritonavir 100 mg comprimidos)

## O tratamento oral da Pfizer para a COVID-19 ligeira a moderada<sup>1</sup>



Conheça a mais recente atualização da norma da Direção-Geral da Saúde sobre a Terapêutica Farmacológica para a COVID-19.



Para mais informações Aceda a <https://www.paxlovideducation.pt/>



▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. **PAXLOVID 150 mg + 100 mg comprimidos revestidos por película.** Cada comprimido revestido por película cor-de-rosa contém 150 mg de nirmatrelvir. Cada comprimido revestido por película branco contém 100 mg de ritonavir. **INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS** Paxlovid é indicado para o tratamento da doença provocada pelo coronavírus 2019 (COVID 19) em adultos que não necessitam de oxigénio suplementar e que apresentam risco aumentado de progressão para COVID 19 grave. **POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO** Posologia A dose recomendada é de 300 mg de nirmatrelvir (dois comprimidos de 150 mg) com 100 mg de ritonavir (um comprimido de 100 mg) tomados em simultâneo por via oral, a cada 12 horas, durante 5 dias. Paxlovid deve ser administrado logo que possível após ter sido feito um diagnóstico de COVID-19 e até 5 dias após o início dos sintomas. Recomenda-se a conclusão do ciclo de tratamento completo de 5 dias, mesmo que o doente necessite de ser hospitalizado devido a COVID-19 grave ou crítica após ter iniciado o tratamento com Paxlovid. Se o doente se esquecer de tomar uma dose de Paxlovid até 8 horas após a hora a que é tomado habitualmente, o doente deve tomar essa dose logo que possível e prosseguir com o esquema posológico habitual. Se o doente se esquecer de tomar uma dose de Paxlovid e tiverem passado mais de 8 horas, o doente não deve tomar a dose esquecida e, em vez disso, deve tomar a dose seguinte à hora habitual. O doente não deve tomar uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. **Populações especiais** **Compromisso renal** Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso renal ligeiro (TFGe  $\geq 60$  ml/min a  $< 90$  ml/min). Em doentes com compromisso renal moderado (TFGe  $\geq 30$  ml/min a  $< 60$  ml/min), a dose de Paxlovid deve ser reduzida para 150 mg/100 mg de nirmatrelvir/ritonavir a cada 12 horas, durante 5 dias para evitar sobre-exposição (este ajuste de dose não foi clinicamente testado). Paxlovid não deve ser utilizado em doentes com compromisso renal grave [TFGe  $< 30$  ml/min, incluindo doentes com doença renal em estágio terminal (DRET) em hemodiálise]. **Cuidado especial para doentes com compromisso renal moderado** O blister diário contém duas partes separadas, cada uma contendo dois comprimidos de nirmatrelvir e um comprimido de ritonavir, o que corresponde à administração da dose diária normal. Assim, os doentes com compromisso renal moderado devem ser alertados para tomarem apenas um comprimido de nirmatrelvir com um comprimido de ritonavir a cada 12 horas. **Compromisso hepático** Não é necessário ajuste da dose de Paxlovid em doentes com compromisso hepático ligeiro (*Child-Pugh Classe A*) ou moderado (*Child-Pugh Classe B*). Paxlovid não deve ser utilizado em doentes com compromisso hepático grave. **Terapêutica concomitante com regimes contendo ritonavir ou cobicistate** Não é necessário ajuste de dose de Paxlovid. Os doentes diagnosticados com infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) ou pelo vírus da hepatite C (VHC), que estejam a receber regimes contendo ritonavir ou cobicistate, devem continuar o tratamento como indicado. **População pediátrica** A segurança e eficácia de Paxlovid em doentes com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis. **Modo de administração** Para via oral. O nirmatrelvir tem de ser coadministrado com ritonavir. Se o nirmatrelvir não for corretamente administrado com ritonavir, terá como consequência níveis plasmáticos de nirmatrelvir que serão insuficientes para se alcançar o efeito terapêutico pretendido. Paxlovid pode ser tomado com ou sem alimentos. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros e não devem ser mastigados, partidos ou esmagados, pois não existem dados disponíveis. **CONTRAINDICAÇÕES** Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes. Os medicamentos listados seguidamente servem de referência e não são considerados uma lista exaustiva de todos os possíveis medicamentos contraindicados com Paxlovid: **Medicamentos que são altamente dependentes da CYP3A para a depuração e cujas concentrações elevadas estão associadas a reações graves e/ou potencialmente fatais.** **Antagonistas dos adrenorreceptores  $\alpha_1$ :** alfuzosina; **Antianginosos:** ranolazina; **Antiaritmicos:** amiodarona, dronedarona, flecainida, propafenona, quinidina; **Antibióticos:** ácido fusídico; **Antineoplásicos:** neratinib, venetoclax; **Medicamentos usados para o tratamento da gota:** colchicina; **Anti-histaminicos:** terfenadina; **Antipsicóticos/neurolepticos:** clozapina, lurasidona, pimozida, quetiapina; **Medicamentos usados na hiperplasia benigna da próstata:** silodosina; **Medicamentos cardiovasculares:** eplerenona, ivabradina; **Derivados ergotaminicos:** di-hidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina; **Agentes modificadores da motilidade gástrica:** cisaprida; **Imunossuppressores:** voclosporina; **Agentes modificadores dos lipídios:** Inibidores da redutase do HMG-CoA: lovastatina, sinvastatina e Inibidor da proteína microssomal de transferência de triglicéridos (MTTP): lomitapida; **Medicamentos usados na enxaqueca:** eletriptano; **Inibidores da PDE5:** avanafil, sildenafil, tadalafil, vardenafil; **Sedativos/hipnóticos:** clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam oral e triazolam; **Antagonistas dos receptores da vasopressina:** tolvaptano. **Medicamentos que são indutores potentes da CYP3A,** em que a redução significativa das concentrações plasmáticas de nirmatrelvir/ritonavir podem estar associadas à perda potencial de resposta virológica e possível resistência. **Antibióticos:** rifampicina; **Antineoplásicos:** apalutamida; **Anticonvulsivantes:** carbamazepina, fenobarbital, fenitoína; **Preparações à base de plantas:** hipericão (*Hypericum perforatum*). Paxlovid não pode ser iniciado imediatamente após a descontinuação de indutores da CYP3A4 devido ao efeito tardio do indutor da CYP3A4 recentemente descontinuado (ver secção 4.5). Deve ser considerada uma abordagem multidisciplinar (por exemplo, envolvendo médicos e especialistas em farmacologia clínica) para se determinar o timing adequado para o início de Paxlovid, tendo em consideração o efeito tardio do indutor da CYP3A recentemente descontinuado e a necessidade de iniciar o tratamento com Paxlovid nos 5 dias a seguir ao início dos sintomas. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS** Para informação sobre interações medicamentosas, consulte o RCM, o seguinte sítio da internet: <https://pfi.sr/c19oralrx> ou utilize o código QR abaixo. **EFEITOS INDESEJÁVEIS** As reações adversas mais frequentemente notificadas durante o tratamento com Paxlovid (300 mg/100 mg de nirmatrelvir/ritonavir) a cada 12 horas durante 5 dias e durante os 34 dias seguintes após a primeira dose foram disgeusia (5,6%), diarreia (3,1%), cefaleia (1,4%) e vômitos (1,1%). **Frequentes** ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): disgeusia, cefaleia, diarreia, vômitos, náuseas **Pouco frequentes** ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ): hipersensibilidade incluindo prurido e erupção cutânea, dor abdominal **Raras** ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ): anafilaxia, mal-estar geral. **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 ao INFARMED I.P. **DATA DA REVISÃO** 01/2023. Medicamento sujeito a receita médica. Para mais informações deverá contactar o Representante Local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

1. RCM Paxlovid® <https://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=16710>. Acedido a 24 de janeiro 2023.



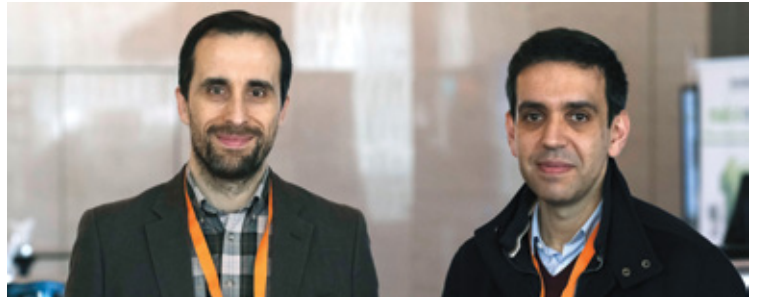
Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício 10, 2740-271 Porto Salvo, Portugal.  
Sociedade Unipessoal Lda. - NIPC 500 162 166

PP-PAX-PRT-0144  
Data de preparação: janeiro 2023











## TROMBOSE E CANCRO

# Adesão terapêutica: problemas e soluções



Alexandre Sarmento, MD

Assistente Hospitalar de Imuno-hemoterapia, Centro Hospitalar do Baixo Vouga, Aveiro

O tromboembolismo venoso (TEV) é uma das principais causas de morbimortalidade nos pacientes com cancro. Os avanços no tratamento do cancro têm proporcionado, globalmente, que estes pacientes vivam mais tempo. No entanto, paralelamente ao que acontece na população geral, o aumento das comorbilidades tem contribuído para o aumento da incidência de TEV. O cancro é, por si só, um importante fator de risco para doença tromboembólica, a qual pode ser a primeira manifestação de neoplasia oculta.

Estima-se que a prevalência de trombose associada ao cancro (CAT) tenha uma prevalência de 8 % nesta população. O tratamento e a prevenção de TEV nesta população assume particular relevância, tendo como intuito a redução do impacto da doença tromboembólica na sobrevida e qualidade de vida dos pacientes, no tratamento da doença neoplásica e até no aumento dos custos associados à CAT.

A adesão terapêutica, isto é, o grau de cumprimento da terapêutica prescrita, farmacológica e não só, é fulcral no sucesso do tratamento da CAT. Uma fraca adesão ao tratamento antitrombótico pode traduzir-se na progressão e/ou recorrência da

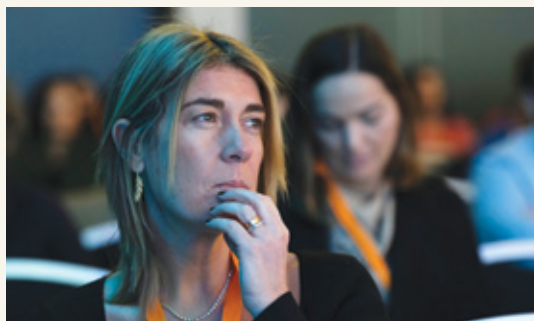
doença tromboembólica, com consequências potencialmente graves. Pode levar a sequelas com impacto na qualidade de vida, como síndrome pós-trombótico e hipertensão pulmonar secundária com insuficiência respiratória crónica ou, em casos extremos mas não raros, levar mesmo à morte.

Fatores como a polimedicação, o isolamento social ou falta de suporte familiar, baixo nível de escolaridade, taxa de comparticipação de medicamentos, entre outros, podem afetar diretamente a adesão terapêutica. No caso particular da anticoagulação, fatores como a via de administração, necessidade de monitorização, número de tomas diárias, história prévia de complicações hemorrágicas e a ausência de autopercção da necessidade de tratamento podem ser fatores adicionais com impacto na *compliance* ao tratamento.

Classicamente, as heparinas de baixo peso molecular (HBPM) e os antagonistas da vitamina K eram os agentes farmacológicos utilizados no tratamento da CAT. Em relação à HBPM, esta continua a ser o anticoagulante de escolha na CAT, sobretudo nas situações de doença oncológica mais grave/avançada ou com maior poten-

cial hemorrágico. Nos últimos anos tem crescido a evidência e a experiência de utilização dos anticoagulantes orais diretos (DOAC) no doente oncológico, existindo alguns estudos que mostraram resultados semelhantes à HBPM em termos de eficácia, sem aumento do risco de complicações hemorrágicas, em determinados tipos de cancro. No entanto, não existe ainda grande evidência de que a sua maior facilidade de utilização (*versus* HBPM) melhore a adesão ao tratamento anticoagulante na CAT, havendo mesmo estudos que demonstraram adesões terapêuticas semelhantes entre grupos.

O grande passo para o sucesso da adesão ao tratamento anticoagulante passa pela educação do paciente, na sensibilização para a necessidade do tratamento e no seu envolvimento ativo no estabelecimento da estratégia terapêutica. Esta estratégia deve ser individualizada, mediante as suas características (risco hemorrágico, tipo de neoplasia, comorbilidades), atendendo sempre que possível às suas preferências (via de administração, número de tomas diárias), tendo por base as recomendações atuais e a discussão multidisciplinar (duração do tratamento, gestão de complicações).





## PERSPETIVA DO ONCOLOGISTA

# Tratamento inicial do cancro da mama com mutação germinativa *BRCA1* ou *BRCA2*



**Isália Miguel, MD**  
Assistente Hospitalar de Oncologia  
Médica no IPOLFG

Cerca de 5-10 % das mulheres com cancro de mama têm uma síndrome hereditária, a maioria destas tem uma variante patogénica (VP) nos genes *BRCA1* e *BRCA2*. Estes genes

são de herança autossómica dominante. O risco cumulativo de cancro de mama é superior a 60 % nas VP *BRCA1* e *BRCA2*. Os portadores de VP *BRCA1* desenvolvem principalmente tumores triplos negativos, enquanto que os portadores de VP *BRCA2* têm mais probabilidade de ter recetores hormonais positivos. Os genes *BRCA1* e *BRCA2* são genes supressores tumorais, que codificam proteínas envolvidas na reparação do ADN por recombinação homóloga. A recombinação homóloga é um dos dois principais mecanismos de reparação da dupla cadeia de ADN, junto com a união terminal não homóloga (*NHEJ*), essa é a base do desenvolvimento das terapêuticas sistémicas.

No que diz respeito ao tratamento sistémico com quimioterapia, as platinas ligam-se ao ADN formando aductos, originando ligações intra

e inter cadeias que induzem alterações estruturais. Acionam os mecanismos de reparação por recombinação homóloga, e como consequência as células com recombinação homóloga deficiente (como nas VP *BRCA*) seria espectável serem particularmente sensíveis às platinas. Revê-se vários ensaios clínicos de tratamento neoadjuvante com platinas e pode-se concluir que no tratamento neoadjuvante de cancro mama de portadores de VP *BRCA1* e *BRCA2*, o tratamento com platinas não parece aumentar a taxa de resposta patológica completa.

Os inibidores da PARP apresentam resultados prometedores em várias indicações. As PARP são enzimas que participam nas vias de reparação do ADN. Os inibidores da PARP atuam através de dois mecanismos: inibição da atividade catalítica da PARP e captura da PARP (bloqueia

a dissociação dum dano no ADN), evitando assim a reparação, replicação e transcrição do ADN, o que induz a apoptose ou morte celular. Em neoadjuvância os resultados das publicações ainda são limitados, e com ensaios em recrutamento, pelo que se aguardam mais dados. Pelo contrário, no tratamento adjuvante o olaparib mostrou benefício no *Overall survival*, *invasive Disease-free Survival* e na *distant Disease-free Survival*, independentemente do *status* dos recetores hormonais e com perfil de segurança aceitável. Pode-se concluir, que para estabelecer um plano de tratamento inicial do cancro da mama, a referenciação a uma consulta de risco familiar e a realização de teste genético é primordial. A identificação precoce de variantes patogénicas germinativas *BRCA1* ou *BRCA2* determinará o percurso terapêutico destes doentes.

# Abordagem terapêutica do cancro do pulmão com mutação *KRAS G12C*



**Andreia Chaves, MD**  
Assistente Hospitalar  
em Oncologia Médica  
Hospital Prof. Doutor Fernando  
Fonseca (Amadora-Sintra)

O cancro do pulmão continua a ser responsável por um elevado número de mortes no mundo, sendo que 85 % são cancros do pulmão de não pequenas células.

Nos últimos anos surgiram muitos avanços no tratamento desta patologia, com impacto quer na sobrevivência dos doentes quer na sua qualidade de vida.

As terapêuticas mais importantes que provocaram a melhoria destes *outcomes* passam pelas terapêuticas dirigidas e pela imunoterapia. No entanto, nem todos os subgrupos de doentes beneficiam destes tratamentos com a mesma magnitude e faltam ainda biomarcadores capazes de distinguir os doentes com maior e menor benefício. A mutação mais frequente no cancro do pulmão é a mutação *KRAS*, no entanto, durante décadas, a mutação *KRAS* foi considerada “undruggable”, só com o aparecimento da cristalogra-

fia e o conhecimento da estrutura da mutação surgiram os primeiros avanços na terapêutica.

Em 2021 foi aprovado, pela primeira vez, um fármaco dirigido à mutação *KRAS G12C*.

O sotorasib foi avaliado em doentes com cancro do pulmão avançado ou metastático, com mutação *KRAS G12C*, previamente tratados com quimioterapia e imunoterapia, mostrando taxas de resposta superiores às conhecidas resultantes da quimioterapia, em linhas subsequentes, que não vão além dos 10-20 %. Porém, os resultados obtidos são inferiores aos de outras terapêuticas dirigidas, como é o caso do osimertinib e do alectinib e isto pode dever-se a existência de mecanismos de resistência intrínseca, bem como à complexidade da via de sinalização da família RAS.

São inúmeras as dúvidas relativamente ao tratamento dos doentes

com mutação *KRAS*, que se tornam ainda mais densas se tivermos em conta a existência de comutações que podem influenciar o prognóstico e a resposta ao tratamento, como é o caso das mutações *STK11* e *KEAP1*.

Atualmente a investigação direciona-se para a avaliação de terapêuticas combinadas, de forma a minimizar o impacto dos mecanismos de resistência nos resultados da população tratada, no entanto surgem algumas preocupações, como é o caso da toxicidade associada às terapêuticas combinadas. O tratamento do cancro do pulmão com mutação *KRAS* está longe de ser uma tarefa fácil, no entanto o aparecimento das primeiras terapêuticas dirigidas abriu um campo de possibilidades com impacto na prática clínica e cuja investigação antecipa uma melhoria ainda mais significativa num futuro próximo.

# Impacto da avaliação onco geriátrica na prática clínica



Joana Marinho, MD, PhD  
Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho

O doente idoso é uma realidade na consulta de Oncologia, reflexo do envelhecimento da população. Com o aumento da esperança média de vida, estes números têm tendência a aumentar nas próximas décadas. A Oncologia Geriátrica caracteriza-se por uma abordagem multidimensional e multidisciplinar do idoso com cancro nas diferentes etapas da doença.

Os idosos com cancro são um população heterogénea. A abordagem do idoso compreende a avaliação de uma multiplicidade de variáveis que irão influenciar tanto a expressão da doença oncológica como a estratégia terapêutica personalizada a implementar. No doente idoso a decisão terapêutica não deve ser baseada exclusivamente na idade cronológica, mas sim no estado fisiológico, situação funcional e cognitiva e no risco/benefício esperado com os tratamentos. A prestação de cuidados mais personalizados a esta população enfrenta vários obstáculos nos sistemas de saúde, relacionados com custos elevados, falta de recursos logísticos e humanos, entre outros. Tradicionalmente os doentes idosos são excluídos dos ensaios clínicos

por serem uma população frágil, ou quando incluídos representam claramente uma minoria. Esta baixa representatividade contribui para que a evidência clínica acerca da eficácia e tolerância dos tratamentos antineoplásicos seja pouco robusta, levando muitas vezes a toxicidades inesperadas e benefícios marginais.

A avaliação geriátrica global é instrumento de diagnóstico multidimensional e multidisciplinar realizado para recolher informações médicas, psicossociais e funcionais do doente idoso, com vista à identificação de vulnerabilidades. A informação recolhida é utilizada pelos profissionais de saúde para desenvolver um plano integrado de tratamento e acompanhamento. Esta abordagem multidisciplinar e abrangente requer o envolvimento de vários profissionais de saúde incluindo oncologistas, geriatras, enfermeiros, nutricionistas, fisioterapeutas e terapeutas ocupacionais, psicólogos, farmacêuticos, entre outros. A identificação de fragilidades na avaliação geriátrica, permite a implementação de intervenções personalizadas, resultando na melhoria dos cuidados prestados. A avaliação geriátrica global no doente idoso cancro está recomenda-

da pelas principais *guidelines* internacionais. Em 2020, vários ensaios clínicos randomizados de fase 3 mostraram pela primeira vez que a avaliação geriátrica e intervenções guiadas por esta nos domínios afetados, reduzem a toxicidade dos tratamentos antineoplásicos, com melhoria na qualidade de vida dos doentes, representando assim uma mudança de paradigma.

Na sessão sobre *O Impacto da avaliação onco geriátrica na prática clínica, a decorrer nas Perspetivas em Oncologia*, pretende-se não só rever o estado da arte no que concerne às várias ferramentas e modelos de cuidados na oncogeriatría, mas também, com exemplos práticos, mostrar que através de ferramentas de triagem de avaliação geriátrica, avaliação geriátrica global, avaliação neurocognitiva e *scores* de previsão de toxicidade ao tratamento sistémico, se podem prestar cuidados mais personalizados e centrados no doente, podendo contribuir para aumentar a resiliência do mesmo, e a sua capacidade em tolerar os tratamentos ou prevenir declínios funcionais ou cognitivos, promovendo uma melhoria da qualidade de vida e bem estar dos nossos idosos.



FLASHES

NEWSFARMA  
JORNAL CONGRESSO

DISTRIBUIÇÃO GRATUITA

DIRETORA INSTITUCIONAL: ANA BRANQUINHO | anabranquinho@newsfarma.pt  
DIRETOR COMERCIAL: MIGUEL INGENERF AFONSO | miguelafonso@newsfarma.pt

EDIÇÃO

NEWSFARMA

Avenida Infante D. Henrique, n.º 333 H,  
Esc. 37 \ 1800-282 Lisboa  
Tel.: 218 504 065

newsfarma@newsfarma.pt | www.newsfarma.pt

SECRETARIADO

factorchave  
marketing integrado

congressos@factorchave.pt



**INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM O 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 "Notificação de suspeitas de reações adversas". **Nome do medicamento** Verzenios 50 mg comprimidos revestidos por película. Verzenios 100 mg comprimidos revestidos por película. Verzenios 150 mg comprimidos revestidos por película. **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 "Lista dos excipientes". **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. **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 do RCM). Em mulheres pré- ou perimenopáusicas, 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 LHRH. **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 (RCM) 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  $\geq 8\ \text{g/dl}$ .

Toxicidade <sup>a, b</sup>	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.

<sup>a</sup> Critérios da Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos (CTCAE) do National Cancer Institute (NCI) (Instituto Nacional do Cancro). <sup>b</sup> CAN: Grau 1: CAN < LIN – 1 500/mm<sup>3</sup>; Grau 2: CAN 1 000 - <1 500/mm<sup>3</sup>; Grau 3: CAN 500 - <1 000/mm<sup>3</sup>; Grau 4: CAN <500/mm<sup>3</sup>. 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 <sup>a</sup>	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. Retomar com a dose mais baixa seguinte.
Grau 3 ou 4 ou requer hospitalização	

<sup>a</sup> 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 <sup>a</sup>	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.

<sup>a</sup> CTCAE NCI. LSN = limite superior do normal.

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

Toxicidade <sup>a</sup>	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.

<sup>a</sup> CTCAE NCI

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

Toxicidade <sup>a</sup>	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	

<sup>a</sup> CTCAE NCI**Tabela 7. Recomendações de tratamento em caso de toxicidades não hematológicas (excluindo diarreia, aumento de aminotransferases, DPI/pneumonite e TEV)**

Toxicidade <sup>a</sup>	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	

<sup>a</sup> 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 do RCM). **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 do RCM). 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 do RCM). **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 do RCM). 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). **Contraindicações** Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na "Lista dos excipientes". **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  $\geq 3$  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 ( $\geq 1/1\ 000$  a  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1\ 000$ ), muito raros ( $< 1/10\ 000$ ), 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<sup>a</sup> (N = 3 559)**

Classe de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes
Infeções e infestações	Infeções <sup>b</sup>		
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia Leucopenia Anemia Trombocitopenia Linfopenia <sup>b</sup>		Neutropenia febril <sup>e</sup>
Doenças do metabolismo e da nutrição	Diminuição do apetite		
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias <sup>f</sup> Disgeusia <sup>g</sup> Tonturas <sup>g</sup>		
Afeções oculares		Aumento da lacrimação	
Vasculopatias		Tromboembolismo venoso <sup>c</sup>	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		DPI/pneumonite <sup>d</sup>	
Doenças gastrointestinais	Diarreia Vômitos Náuseas Estomatite <sup>f</sup>	Dispepsia <sup>f</sup>	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopecia <sup>g</sup> Prurido <sup>g</sup> Erupção cutânea <sup>g</sup>	Alterações ungueais <sup>f</sup> Pele seca <sup>e</sup>	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Fraqueza muscular <sup>e</sup>	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pirexia <sup>e</sup> Fadiga		
Exames complementares de diagnóstico	Aumento da alanina aminotransferase <sup>g</sup> Aumento da aspartato aminotransferase <sup>g</sup>		
<b>Doenças do sistema nervoso</b> <i>Muito frequentes</i>			
Disgeusia	14,3	0	0
Tonturas	12,9	0,5	0
<b>Afeções oculares</b> <i>Frequentes</i>			
Aumento da lacrimação	6,8	0,1	0



<b>Vasculopatias</b> <i>Frequentes</i> Tromboembolismo venoso <sup>a</sup>	5,3	1,7	0,3
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b> <i>Frequentes</i> Doença pulmonar intersticial (DPI)/pneumonite	3,4	0,4	0,1
<b>Doenças gastrointestinais</b> <i>Muito frequentes</i> Diarreia Vómitos Náuseas	84,6 27,7 43,5	11,7 1,2 2,1	0 0 0
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b> <i>Muito frequentes</i> Alopecia Prurido Erupção cutânea <i>Frequentes</i> Pele seca	20,7 13,5 12,9 9,0	0 0 1,0 0	0 0 0 0
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b> <i>Frequentes</i> Fraqueza muscular	8,3	0,5	0
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b> <i>Muito frequentes</i> Fadiga Pirexia	40,5 10,7	2,3 0,1	0 0
<b>Exames complementares de diagnóstico</b> <i>Muito frequentes</i> Aumento da alanina aminotransferase Aumento da aspartato aminotransferase	15,1 14,2	4,8 2,9	0,3 0

<sup>a</sup>Abemaciclib em combinação com anastrozol, letrozol, exemestano, tamoxifeno ou fulvestrant. <sup>b</sup>Infeções inclui todos os Termos Preferenciais que fazem parte da Classe de Sistema de Órgãos “Infeções e infestações”. <sup>c</sup>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. <sup>d</sup>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. <sup>e</sup>Considerados Reações Adversas apenas no contexto do cancro da mama metastático (MONARCH 2 e MONARCH 3). <sup>f</sup>Considerados Reações Adversas apenas no contexto do cancro da mama precoce (monarchE). Frequentes no contexto do cancro da mama precoce (monarchE), muito frequentes no contexto do cancro da mama metastático (MONARCH 2 e MONARCH 3). 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 “Posologia e modo de administração”). *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 “Posologia e modo de administração”). *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 “Posologia e modo de administração”). *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 do RCM). 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. Ela permite uma monitorização contínua da relação benefício/risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação: Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaooram> (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](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt) **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). **Data da revisão do texto**: 01 de abril de 2022. Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

 todos os dias  
**Verzenios**<sup>TM</sup>  
abemaciclib  
duas vezes dia

Desenvolvido para ser diferente<sup>2</sup>



#### INDICAÇÕES APROVADAS:<sup>1</sup>

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.



▼ 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 mais informações contactar o representante do titular da AIM, Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda. De acordo com a legislação Portuguesa, a decisão sobre financiamento do SNS carece de avaliação prévia. Medicamento sujeito a receita médica restrita.

- 1) Verzenios - Resumo das características do medicamento
- 2) Schettini F, Del Mastro L et al. CDK 4/6 Inhibitors as Single Agent in Advanced Solid Tumors. Front Oncol. 2018 Dec 12;8:608

Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Torre Ocidente, Rua Galileu Galilei, N.º 2, Piso 7, Fração A/D, 1500-392 LISBOA  
Matriculada na Conservatória do registo Comercial de Cascais sob o número único de matrícula e de pessoa colectiva 500165602. Sociedade por quotas com o capital de €1.650.000,00.

PP-AL-PT-0244/ABR2022

*Lilly*