

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar VERZENIO de forma segura y eficaz. Consulte la información completa de prescripción para VERZENIO.

Tabletas de VERZENIO® (abemaciclib) para administración oral Aprobación inicial en los EE. UU.: 2017

CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES

Indicaciones y Uso (1.1, 1.2)	03/2023
Dosificación y Administración, Selección de Pacientes Eliminada (2)	03/2023

INDICACIONES Y USO

VERZENIO® es un inhibidor de la cinasa indicado:

- en combinación con el tratamiento endocrino (tamoxifeno o un inhibidor de la aromatasas) para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama incipiente positivo para el receptor hormonal (RH), negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), con afectación ganglionar, con riesgo alto de recurrencia. (1.1, 14.1)
- en combinación con un inhibidor de la aromatasas como tratamiento endocrino inicial para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama avanzado o metastásico positivo para el receptor hormonal (RH) y negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). (1.2)
- en combinación con fulvestrant para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama avanzado o metastásico positivo para el receptor hormonal (RH) y negativo para receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) con progresión de la enfermedad después del tratamiento endocrino. (1.2)
- como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama avanzado o metastásico positivo para RH y negativo para HER2 con progresión de la enfermedad después del tratamiento endocrino y la quimioterapia previa en el entorno metastásico. (1.2)

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

Las tabletas de VERZENIO se toman por vía oral con o sin alimentos. (2.1)

- Dosis inicial recomendada en combinación con fulvestrant, tamoxifeno o un inhibidor de la aromatasas: 150 mg dos veces al día. (2.1)
- Dosis inicial recomendada como monoterapia: 200 mg dos veces al día. (2.1)
- Es posible que se requiera la interrupción de la administración o reducciones de la dosis en función de la seguridad y la tolerabilidad individuales. (2.2)

CONCENTRACIONES Y FORMAS DE DOSIFICACIÓN

Tabletas: 50 mg, 100 mg, 150 mg y 200 mg. (3)

CONTRAINDICACIONES

Ninguna. (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Diarrea: VERZENIO puede causar casos graves de diarrea, asociados con deshidratación e infección. Debe indicarse a los pacientes que, ante el primer signo de heces blandas, inicien un tratamiento antidiarreico, aumenten la ingesta de líquidos y notifiquen a su profesional de la salud. (2.2, 5.1)
- Neutropenia: deben monitorearse los hemogramas antes del inicio del tratamiento con VERZENIO, cada 2 semanas durante los primeros 2 meses, mensualmente durante los siguientes 2 meses y según la indicación clínica. (2.2, 5.2)
- Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI)/Neumonitis: se han informado casos graves y mortales de EPI/neumonitis. Deben monitorearse los síntomas clínicos o los cambios radiológicos indicativos de EPI/neumonitis. Debe interrumpirse permanentemente VERZENIO en todos los pacientes con EPI o neumonitis de Grado 3 o 4. (2.2, 5.3)
- Hepatotoxicidad: se han observado aumentos en los niveles de transaminasa sérica. Deben hacerse pruebas de función hepática (PFH) antes de iniciar el tratamiento con VERZENIO. Deben monitorearse las PFH cada dos semanas durante los primeros dos meses, mensualmente durante los siguientes 2 meses y según la indicación clínica. (2.2, 5.4)
- Tromboembolia Venosa: debe hacerse un monitoreo a los pacientes para detectar signos y síntomas de trombosis y embolia pulmonar, y brindarles tratamiento según sea médicamente adecuado. (2.2, 5.5)
- Toxicidad Embriofetal: puede causar daño fetal. Debe advertirse a las pacientes sobre el riesgo potencial para el feto y se les debe indicar que utilicen un método anticonceptivo eficaz. (5.6, 8.1, 8.3)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más comunes (incidencia \geq 20 %) fueron diarrea, neutropenia, náuseas, dolor abdominal, infecciones, fatiga, anemia, leucopenia, disminución del apetito, vómitos, dolor de cabeza, alopecia y trombocitopenia. (6)

Para informar PRESUNTAS REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Eli Lilly and Company al 1-800-LillyRx (1-800-545-5979) o con la FDA al 1-800-FDA-1088 o ingrese a www.fda.gov/medwatch.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Inhibidores de la CYP3A: Debe evitarse la administración concomitante de ketoconazol. Se debe reducir la dosis de VERZENIO con la administración concomitante de otros inhibidores potentes y moderados de la CYP3A. (2.2, 7.1)
- Inductores de la CYP3A: debe evitarse la administración concomitante de inductores potentes y moderados de la CYP3A. (7.1)

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Lactancia: se recomienda no amamantar. (8.2)

Consulte la sección 17 para conocer la INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA LOS PACIENTES y las etiquetas para pacientes aprobadas por la FDA.

Revisión: 03/2023

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

1 INDICACIONES Y USO

- Cáncer de Mama Incipiente
- Cáncer de Mama Avanzado o Metastásico

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- Dosis Recomendada y Plan de Administración
- Modificación de la Dosis

3 CONCENTRACIONES Y FORMAS DE DOSIFICACIÓN

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Diarrea
- Neutropenia
- Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI) o Neumonitis
- Hepatotoxicidad
- Tromboembolia Venosa
- Toxicidad Embriofetal

6 REACCIONES ADVERSAS

- Experiencia en Estudios Clínicos
- Experiencia Posterior a la Comercialización

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Efecto de Otras Medicinas en VERZENIO

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Embarazo
- Lactancia
- Mujeres y Hombres con Potencial Reproductivo

8.4 Uso Pediátrico

8.5 Uso en Pacientes Geriátricos

8.6 Insuficiencia Renal

8.7 Insuficiencia Hepática

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- Mecanismo de Acción
- Farmacodinámica
- Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- Carcinogénesis, Mutagénesis, Problemas de Fertilidad
- Toxicología y Farmacología Animal

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- Cáncer de Mama Incipiente
- Cáncer de Mama Avanzado o Metastásico

16. PRESENTACIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

17 INFORMACIÓN PARA ASESORAR AL PACIENTE

* No se incluyen las secciones o subsecciones que se han omitido de la información completa de prescripción.

VERZENIO® (abemaciclib) tabletas, para administración oral

VER-0008-USPI-20230303

VERZENIO® (abemaciclib) tabletas, para administración oral

VER-0008-USPI-20230303

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Cáncer de Mama Incipiente

VERZENIO® (abemaciclib) está indicado:

- en combinación con el tratamiento endocrino (ET, por sus siglas en inglés) (tamoxifeno o un inhibidor de la aromatasa) para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama incipiente (EBC) con receptor hormonal (HR), sin receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), con afectación ganglionar, con riesgo alto de recaída (*Consultar Estudios Clínicos [14.1]*).

1.2 Cáncer de Mama Avanzado o Metastásico

VERZENIO (abemaciclib) está indicado:

- en combinación con un inhibidor de la aromatasa como tratamiento endocrino inicial para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama avanzado o metastásico positivo para el receptor hormonal (RH) y negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2).
- en combinación con fulvestrant para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama avanzado o metastásico positivo para el receptor hormonal (RH) y negativo para receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) con progresión de la enfermedad después del tratamiento endocrino.
- como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama avanzado o metastásico positivo para RH y negativo para HER2 con progresión de la enfermedad después del tratamiento endocrino y la quimioterapia previa en el entorno metastásico.

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Dosis Recomendada y Plan de Administración

- Cuando se administra en combinación con fulvestrant, tamoxifeno o un inhibidor de la aromatasa, la dosis recomendada de VERZENIO es de 150 mg por vía oral dos veces al día. Consulte la Información Completa de Prescripción para conocer la dosis recomendada de fulvestrant, de tamoxifeno o del inhibidor de la aromatasa que se esté utilizando.
- Las mujeres pre/perimenopáusicas y los hombres tratados con la combinación de VERZENIO más un inhibidor de la aromatasa deben ser tratados con un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) de acuerdo con los estándares de práctica clínica vigentes.
- Las mujeres pre/perimenopáusicas tratadas con la combinación de VERZENIO más fulvestrant deben ser tratadas con un GnRH de acuerdo con los estándares de práctica clínica vigentes.
- Cuando se administra como monoterapia, la dosis recomendada de VERZENIO es de 200 mg por vía oral dos veces al día.
- Para el cáncer de mama incipiente, debe continuarse la administración de VERZENIO hasta completar 2 años de tratamiento o hasta la recurrencia de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.
- En el caso del cáncer de mama avanzado o metastásico, debe continuarse el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

VERZENIO puede administrarse con o sin alimentos (*consultar Farmacología Clínica [12.3]*).

Debe indicarse a los pacientes que tomen sus dosis de VERZENIO aproximadamente a la misma hora todos los días.

Si el paciente vomita u omite una dosis de VERZENIO, se le debe indicar que tome la siguiente dosis a la hora programada. Debe indicarse a los pacientes que traguen las tabletas de VERZENIO enteras, sin masticarlas, triturarlas ni dividir las previamente. Debe indicarse a los pacientes que no ingerían las tabletas de VERZENIO si están rotas, agrietadas o no están intactas.

2.2 Modificación de la Dosis

Modificaciones de la Dosis por Reacciones Adversas

Las modificaciones recomendadas de la dosis de VERZENIO para las reacciones adversas se proporcionan en las Tablas 1 a 7. Debe interrumpirse el tratamiento con VERZENIO en los pacientes que no puedan tolerar 50 mg dos veces al día.

Tabla 1: Modificación de la Dosis de VERZENIO: Reacciones Adversas

Nivel de Dosis	Dosis de VERZENIO Combinación con Fulvestrant, Tamoxifeno o un Inhibidor de la Aromatasa	Dosis de VERZENIO para Monoterapia
Dosis inicial recomendada	150 mg dos veces al día	200 mg dos veces al día
Primera reducción de la dosis	100 mg dos veces al día	150 mg dos veces al día
Segunda reducción de la dosis	50 mg dos veces al día	100 mg dos veces al día
Tercera reducción de la dosis	No aplicable	50 mg dos veces al día

Tabla 2: Modificación y Manejo Terapéutico de la Dosis de VERZENIO: Toxicidades Hematológicas^a

Deben monitorearse los hemogramas antes del inicio de la terapia con VERZENIO, cada 2 semanas durante los primeros 2 meses, mensualmente durante los siguientes 2 meses y según la indicación clínica.	
Grado según los Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos (CTCAE)	Modificaciones de la Dosis de VERZENIO
Grado 1 o 2	No se requiere modificación de la dosis.
Grado 3	Suspender la dosis hasta que la toxicidad se resuelva a \leq Grado 2. No se requiere reducción de la dosis.
Grado 3 recurrente o Grado 4	Suspender la dosis hasta que la toxicidad se resuelva a \leq Grado 2. Reanudar con <i>la siguiente dosis más baja</i> .

Abreviatura: CTCAE = Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos.

Tabletas de VERZENIO® (abemaciclib) para administración oral

VER-0008-USPI-20230303

^a Si se requieren factores de crecimiento de las células sanguíneas, debe suspenderse la dosis de VERZENIO durante al menos 48 horas después de la última dosis del factor de crecimiento de las células sanguíneas y hasta que la toxicidad se resuelva a \leq Grado 2. Debe reanudarse con *la siguiente dosis más baja*, a menos que eso ya se haya hecho para la toxicidad que llevó a la administración del factor de crecimiento. El factor de crecimiento debe usarse según las pautas de tratamiento vigentes.

Tabla 3: Modificación y Manejo Terapéutico de la Dosis de VERZENIO: Diarrea

Ante el primer signo de heces blandas, debe iniciarse el tratamiento con agentes antidiarreicos y aumentar la ingesta de líquidos.	
Grado según los Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos (CTCAE)	Modificaciones de la Dosis de VERZENIO
Grado 1	No se requiere modificación de la dosis.
Grado 2	Si la toxicidad no se resuelve en un plazo de 24 horas a \leq Grado 1, debe suspenderse la dosis hasta su resolución. No se requiere reducción de la dosis.
Grado 2 que persiste o vuelve a ocurrir después de reanudar la misma dosis a pesar de las medidas de apoyo máximas	Suspender la dosis hasta que la toxicidad se resuelva a \leq Grado 1. Reanudar con <i>la siguiente dosis más baja</i> .
Grado 3 o 4 o que requiere hospitalización	Suspender la dosis hasta que la toxicidad se resuelva a \leq Grado 1. Reanudar con <i>la siguiente dosis más baja</i> .

Tabla 4: Modificación y Manejo Terapéutico de la Dosis de VERZENIO: Hepatotoxicidad

Deben monitorearse la ALT, la AST y la bilirrubina sérica antes del inicio de la terapia con VERZENIO, cada 2 semanas durante los primeros 2 meses, mensualmente durante los siguientes 2 meses y según la indicación clínica.	
Grado según los CTCAE para la ALT y la AST	Modificaciones de la Dosis de VERZENIO
Grado 1 (>LSN a 3.0 veces el LSN) Grado 2 (>3.0 a 5.0 veces el LSN), SIN aumento en la bilirrubina total superior a 2 veces el LSN	No se requiere modificación de la dosis.
Grado 2 o Grado 3 persistente o recurrente (>5.0 a 20.0 veces el LSN), SIN aumento en la bilirrubina total por encima de 2 veces el LSN	Suspender la dosis hasta que la toxicidad se resuelva al valor inicial o a Grado 1. Reanudar con <i>la siguiente dosis más baja</i> .
Aumento en la AST o la ALT >3 veces el LSN, CON bilirrubina total >2 veces el LSN, en ausencia de colestasis	Interrumpir el tratamiento con VERZENIO.
Grado 4 (>20.0 veces el LSN)	Interrumpir el tratamiento con VERZENIO.

Abreviaturas: ALT = alanina aminotransferasa, AST = aspartato aminotransferasa, LSN = límite superior normal.

Tabla 5: Modificación y Manejo Terapéutico de la Dosis de VERZENIO: Enfermedad Pulmonar Intersticial/Neumonitis

Grado según los Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos (CTCAE)	Modificaciones de la Dosis de VERZENIO
Grado 1 o 2	No se requiere modificación de la dosis.
Toxicidad persistente o recurrente de Grado 2 que no se resuelve con las medidas de apoyo máximas en un plazo de 7 días al valor inicial o al Grado 1	Suspender la dosis hasta que la toxicidad se resuelva al valor inicial o a \leq Grado 1. Reanudar con <i>la siguiente dosis más baja</i> .
Grado 3 o 4	Interrumpir el tratamiento con VERZENIO.

Tabla 6: Modificación y Manejo Terapéutico de la Dosis de VERZENIO: Eventos de Tromboembolia Venosa (ETV)

Grado según los Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos (CTCAE)	Modificaciones de la Dosis de VERZENIO
Cáncer de Mama Incipiente	
Cualquier grado	Suspender la dosis y tratar según la indicación clínica. Reanudar el tratamiento con VERZENIO cuando el paciente esté clínicamente estable.
Cáncer de Mama Avanzado o Metastásico	
Grado 1 o 2	No se requiere modificación de la dosis.
Grado 3 o 4	Suspender la dosis y tratar según la indicación clínica. Reanudar el tratamiento con VERZENIO cuando el paciente esté clínicamente estable.

Tabla 7: Modificación y Manejo Terapéutico de la Dosis de VERZENIO: Otras Toxicidades^a

Grado según los Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos (CTCAE)	Modificaciones de la Dosis de VERZENIO
Grado 1 o 2	No se requiere modificación de la dosis.
Toxicidad persistente o recurrente de Grado 2 que no se resuelve con las medidas de apoyo máximas en un plazo de 7 días al valor inicial o al Grado 1	Suspender la dosis hasta que la toxicidad se resuelva al valor inicial o a \leq Grado 1. Reanudar con <i>la siguiente dosis más baja</i> .
Grado 3 o 4	Suspender la dosis hasta que la toxicidad se resuelva al valor inicial o a \leq Grado 1. Reanudar con <i>la siguiente dosis más baja</i> .

^a Sin incluir diarrea, toxicidad hematológica, hepatotoxicidad, EPI/neumonitis ni ETV.

Consulte la Información Completa de Prescripción de fulvestrant, tamoxifeno o un inhibidor de la aromatasa coadministrados para conocer las modificaciones de la dosis y otra información de seguridad relevante.

Modificación de la Dosis por Administración con Inhibidores Potentes y Moderados de la CYP3A

Debe evitarse la administración concomitante del inhibidor potente de la CYP3A ketoconazol.

Tabletas de VERZENIO® (abemaciclib) para administración oral

VER-0008-USPI-20230303

Con la administración concomitante de inhibidores potentes de la CYP3A distintos de ketoconazol, en pacientes con dosis iniciales recomendadas de 200 mg dos veces al día o 150 mg dos veces al día, debe reducirse la dosis de VERZENIO a 100 mg dos veces al día. En los pacientes a los que se les redujo la dosis a 100 mg dos veces al día debido a reacciones adversas, debe reducirse aún más la dosis de VERZENIO a 50 mg dos veces al día. Si un paciente que toma VERZENIO interrumpe un inhibidor de la CYP3A, debe aumentarse la dosis de VERZENIO (después de 3 a 5 vidas medias del inhibidor) a la dosis que se utilizó antes de comenzar el tratamiento con el inhibidor potente (*consultar Interacciones Farmacológicas [7.1] y Farmacología Clínica [12.3]*).

Con la administración concomitante de inhibidores moderados de la CYP3A, deben monitorearse las reacciones adversas y considerarse una reducción de la dosis de VERZENIO en disminuciones de 50 mg, según se demuestra en la Tabla 1, si es necesario.

Modificación de la Dosis para Pacientes con Insuficiencia Hepática Grave

En el caso de los pacientes con insuficiencia hepática grave (Clase C en la escala de Child Pugh), debe reducirse la frecuencia de dosificación de VERZENIO a una vez al día (*consultar Uso en Poblaciones Específicas [8.7] y Farmacología Clínica [12.3]*).

Consulte la Información Completa de Prescripción de fulvestrant, tamoxifeno o un inhibidor de la aromataza coadministrados para conocer los requisitos de modificación de la dosis por insuficiencia hepática grave.

3 CONCENTRACIONES Y FORMAS DE DOSIFICACIÓN

Tabletas de 50 mg: tableta ovalada de color beige con la palabra "Lilly" grabada en bajorrelieve en un lado y el número "50" en el otro lado.

Tabletas de 100 mg: tableta ovalada de color blanco a casi blanco con la palabra "Lilly" grabada en bajorrelieve en un lado y el número "100" en el otro lado.

Tabletas de 150 mg: tableta ovalada de color amarillo con la palabra "Lilly" grabada en bajorrelieve en un lado y el número "150" en el otro lado.

Tabletas de 200 mg: tableta ovalada de color beige con la palabra "Lilly" grabada en bajorrelieve en un lado y el número "200" en el otro lado.

4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Diarrea

Se produjo diarrea aguda asociada con deshidratación e infección en pacientes tratados con VERZENIO.

En cuatro ensayos clínicos en 3691 pacientes, se produjo diarrea en el 81 % a 90 % de los pacientes que recibieron VERZENIO. Se produjo diarrea de Grado 3 en el 8 % a 20 % de los pacientes que recibieron VERZENIO (*consultar Reacciones Adversas [6.1]*).

La mayoría de los pacientes presentó diarrea durante el primer mes de tratamiento con VERZENIO. La mediana de tiempo hasta la aparición del primer episodio de diarrea osciló entre 6 y 8 días; y la mediana de duración de la diarrea de Grado 2 y Grado 3 osciló entre 6 y 11 días y entre 5 y 8 días, respectivamente. En todos los ensayos, entre el 19 % y el 26 % de los pacientes con diarrea requirieron una interrupción de la dosis de VERZENIO, y entre el 13 % y el 23 % requirieron una reducción de la dosis.

Debe indicarse a los pacientes que comiencen un tratamiento antidiarreico (por ejemplo, con loperamida) ante el primer signo de heces blandas, que aumenten la ingesta de líquidos y que notifiquen a su profesional de la salud para solicitar más indicaciones y recibir un seguimiento adecuado (*consultar Información de Asesoramiento para los Pacientes [17]*). En caso de diarrea de Grado 3 o 4 o diarrea que requiera hospitalización, debe interrumpirse el tratamiento con VERZENIO hasta que la toxicidad se resuelva a \leq Grado 1 y, luego, reanudarse el tratamiento con VERZENIO a la siguiente dosis más baja (*consultar Dosificación y Administración [2.2]*).

5.2 Neutropenia

Se produjo neutropenia, incluidas neutropenia febril y sepsis neutropénica mortal, en pacientes tratados con VERZENIO.

En cuatro ensayos clínicos en 3,691 pacientes, se produjo neutropenia en el 37 % a 46 % de los pacientes que recibieron VERZENIO. Se produjo una disminución de Grado ≥ 3 en el recuento de neutrófilos (con base en los hallazgos de laboratorio) en el 19 % a 32 % de los pacientes que recibieron VERZENIO. En todos los ensayos, la mediana de tiempo hasta el primer episodio de neutropenia de Grado ≥ 3 osciló entre 29 días y 33 días, y la mediana de duración de la neutropenia de Grado ≥ 3 osciló entre 11 días y 16 días (*consultar Reacciones Adversas [6.1]*).

Se ha informado neutropenia febril en < 1 % de los pacientes expuestos a VERZENIO en todos los ensayos. Se observaron dos muertes por sepsis neutropénica en MONARCH 2. Debe indicarse a los pacientes que informen de inmediato cualquier episodio de fiebre a su profesional de la salud (*consultar Información de Asesoramiento para los Pacientes [17]*).

Deben monitorearse los hemogramas antes del inicio de la terapia con VERZENIO, cada 2 semanas durante los primeros 2 meses, mensualmente durante los siguientes 2 meses y según la indicación clínica. Se recomienda interrumpir o reducir la dosis, o retrasar el inicio de los ciclos de tratamiento en los pacientes que desarrollen neutropenia de Grado 3 o 4 (*consultar Dosificación y Administración [2.2]*).

5.3 Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI) o Neumonitis

Puede producirse neumonitis o enfermedad pulmonar intersticial (EPI) grave, potencialmente mortal o fatal en pacientes tratados con VERZENIO y otros inhibidores de la CDK4/6. En los pacientes con cáncer de mama incipiente tratados con VERZENIO (monarchE, N = 2,791), el 3 % de los pacientes presentaron EPI o neumonitis de algún grado: El 0.4 % fue de Grado 3 o 4 y hubo una muerte (0.1 %). En los pacientes tratados con VERZENIO con cáncer de mama avanzado o metastásico (N = 900) (MONARCH 1, MONARCH 2, MONARCH 3), el 3.3 % de los pacientes tratados con VERZENIO presentaron EPI o neumonitis de algún grado: El 0.6 % tuvieron un Grado 3 o 4 y el 0.4 % tuvieron resultados mortales. Se han observado casos adicionales de EPI o neumonitis en el ámbito posterior a la comercialización, con muertes informadas (*consultar Reacciones Adversas [6.2]*).

Debe monitorearse a los pacientes para detectar síntomas pulmonares indicativos de EPI o neumonitis. Los síntomas pueden incluir hipoxia, tos, disnea o infiltrados intersticiales en exámenes radiológicos. Las causas infecciosas, neoplásicas y de otro tipo de tales síntomas se deben excluir mediante la realización de las investigaciones adecuadas.

Tabletas de VERZENIO® (abemaciclib) para administración oral

VER-0008-USPI-20230303

Se recomienda interrumpir o reducir la dosis en pacientes que desarrollen EPI o neumonitis de Grado 2 persistente o recurrente. Debe interrumpirse permanentemente el tratamiento con VERZENIO en todos los pacientes con EPI o neumonitis de Grado 3 o 4 (*consultar Dosificación y Administración [2.2]*).

5.4 Hepatotoxicidad

Se informaron aumentos de Grado ≥ 3 en la ALT (de un 2 % a un 6 %) y en la AST (de un 2 % a un 3 %) en pacientes que recibieron VERZENIO.

En los tres ensayos clínicos realizados en 3559 pacientes (monarchE, MONARCH 2, MONARCH 3), la mediana de tiempo hasta la aparición de los aumentos de la ALT de Grado ≥ 3 osciló entre los 57 y 87 días y la mediana de tiempo hasta la resolución a Grado < 3 fue de 13 a 14 días. La mediana de tiempo hasta la aparición de los aumentos de la AST de Grado ≥ 3 osciló entre los 71 y 185 días y la mediana de tiempo hasta la resolución a Grado < 3 osciló entre los 11 y 15 días.

Deben monitorearse las pruebas funcionales hepáticas (PFH) antes del inicio del tratamiento con VERZENIO, cada 2 semanas durante los primeros 2 meses, mensualmente durante los 2 meses siguientes y cuando esté clínicamente indicado. Se recomienda interrumpir, reducir, suspender la dosis o retrasar el inicio de los ciclos de tratamiento en los pacientes que desarrollen un aumento de transaminasas hepáticas de Grado 2 (si es persistente o recurrente) o de Grado 3 o 4 (sin importar si es persistente o recurrente) (*consultar Dosificación y Administración [2.2]*).

5.5 Tromboembolia Venosa

En tres ensayos clínicos en 3,559 pacientes (monarchE, MONARCH 2, MONARCH 3), se informaron eventos de tromboembolia venosa en el 2 % al 5 % de los pacientes tratados con VERZENIO. Los eventos de tromboembolia venosa incluyeron trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, trombosis venosa pélvica, trombosis del seno venoso cerebral, trombosis de la vena subclavia y axilar, y trombosis de la vena cava inferior. En los ensayos clínicos, se han informado muertes por tromboembolia venosa en pacientes tratados con VERZENIO.

VERZENIO no se ha estudiado en pacientes con cáncer de mama incipiente que tenían antecedentes de tromboembolia venosa. Debe monitorearse a los pacientes para detectar signos y síntomas de trombosis venosa y embolia pulmonar, y se les debe tratar según sea médicamente adecuado. Se recomienda interrumpir la dosis en pacientes con cáncer de mama incipiente con eventos tromboembólicos venosos de cualquier grado y en pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico con un evento tromboembólico venoso de Grado 3 o 4 (*consultar Dosificación y Administración [2.2]*).

5.6 Toxicidad Embrifetal

Según los hallazgos de los estudios en animales y el mecanismo de acción, VERZENIO puede ocasionar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. En estudios de reproducción animal, la administración de abemaciclib a ratas preñadas durante el período de organogénesis causó teratogenicidad y disminución del peso fetal en exposiciones maternas que fueron similares a la exposición clínica humana basada en el área bajo la curva (ABC) en la dosis humana máxima recomendada.

Informe a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto. Debe recomendarse a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con VERZENIO y al menos 3 semanas después de la última dosis (*consultar Uso en Poblaciones Específicas [8.1, 8.3] y Farmacología Clínica [12.1]*).

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se analizan en más detalle en otras secciones del etiquetado:

- Diarrea (*consultar Advertencias y Precauciones [5.1]*).
- Neutropenia (*consultar Advertencias y Precauciones [5.2]*).
- Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI) o Neumonitis (*consultar Advertencias y Precauciones [5.3]*).
- Hepatotoxicidad (*consultar Advertencias y Precauciones [5.4]*).
- Tromboembolia venosa (*consultar Advertencias y Precauciones [5.5]*).

6.1 Experiencia en Estudios Clínicos

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de una medicina no se pueden comparar directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otra medicina y es posible que no reflejen las tasas que se observan en la práctica.

La población de análisis de la seguridad descrita en la sección Advertencias y Precauciones refleja la exposición al VERZENIO en 3691 pacientes de cuatro ensayos clínicos: monarchE, MONARCH 1, MONARCH 2 y MONARCH 3. La población de análisis de la seguridad incluye 132 pacientes expuestos a VERZENIO como agente único en dosis de 200 mg dos veces al día (ensayo MONARCH 1) y 3559 pacientes expuestos a VERZENIO en dosis de 150 mg dos veces al día en combinación con fulvestrant, tamoxifeno o un inhibidor de aromataza (ensayos monarchE, MONARCH 2 y MONARCH 3). La mediana de duración de la exposición osciló entre 4.5 meses en MONARCH 1 y 24 meses en monarchE. Las reacciones adversas más comunes (incidencia ≥ 20 %) en los ensayos clínicos fueron: diarrea, neutropenia, náuseas, dolor abdominal, infecciones, fatiga, anemia, leucopenia, disminución del apetito, vómitos, dolor de cabeza, alopecia y trombocitopenia.

Cáncer de Mama Incipiente

monarchE: VERZENIO en Combinación con Tamoxifeno o un Inhibidor de Aromataza como Tratamiento Complementario
Pacientes adultos con cáncer de mama incipiente RH positivo, HER2 negativo y con afectación ganglionar con un alto riesgo de recidiva

La seguridad del VERZENIO se evaluó en monarchE, un estudio de 5591 pacientes adultos que recibieron VERZENIO más tratamiento endocrino (tamoxifeno o un inhibidor de aromataza) o tratamiento endocrino solo (tamoxifeno o un inhibidor de aromataza) (*consultar Estudios Clínicos [14.1]*). Los pacientes se asignaron aleatoriamente para recibir 150 mg de VERZENIO por vía oral dos veces al día más tamoxifeno o un inhibidor de aromataza, o tamoxifeno o un inhibidor de aromataza, durante dos años o hasta que se cumplieran los criterios de suspensión. La mediana de duración del tratamiento con VERZENIO fue de 24 meses.

Las reacciones adversas de Grado 3 o 4 informadas con mayor frecuencia (≥ 5 %) fueron neutropenia, leucopenia, diarrea y linfopenia.

Se produjeron reacciones adversas mortales en el 0.8 % de los pacientes que recibieron VERZENIO más tratamiento endocrino (tamoxifeno o un inhibidor de aromataza), incluidos: insuficiencia cardíaca (0.1 %), paro cardíaco, infarto de miocardio, fibrilación ventricular, hemorragia cerebral, accidente cerebrovascular, neumonitis, hipoxia, diarrea y trombosis arterial mesentérica (0.03 % cada uno).

Tabletas de VERZENIO® (abemaciclib) para administración oral

VER-0008-USPI-20230303

Se informó la suspensión permanente del tratamiento con VERZENIO debido a una reacción adversa en el 19 % de los pacientes que recibieron VERZENIO, más tamoxifeno o un inhibidor de aromatasa. De los pacientes que recibieron tamoxifeno o un inhibidor de aromatasa, el 1 % suspendieron el tratamiento de manera permanente debido a una reacción adversa. Las reacciones adversas más comunes que condujeron a la suspensión del tratamiento con VERZENIO fueron diarrea (5 %), fatiga (2 %) y neutropenia (0.9 %).

Se interrumpió la dosis de VERZENIO debido a una reacción adversa en el 62 % de los pacientes que recibieron VERZENIO más tamoxifeno o inhibidores de aromatasa. Las reacciones adversas que provocaron interrupciones de la dosis de VERZENIO en ≥ 5 % de los pacientes fueron diarrea (20 %), neutropenia (16 %), leucopenia (7 %) y fatiga (5 %).

Se produjeron reducciones de dosis de VERZENIO debido a una reacción adversa en el 44 % de los pacientes que recibieron VERZENIO más tratamiento endocrino (tamoxifeno o un inhibidor de aromatasa). Las reacciones adversas que provocaron reducciones de la dosis de VERZENIO en ≥ 5 % fueron diarrea (17 %), neutropenia (8 %) y fatiga (5 %).

Las reacciones adversas más comunes informadas (≥ 20 %) en el grupo VERZENIO, más tamoxifeno o un inhibidor de aromatasa, y ≥ 2 % más altas que el grupo con tamoxifeno o un inhibidor de aromatasa fueron: diarrea, infecciones, neutropenia, fatiga, leucopenia, náuseas, anemia y dolor de cabeza. Las reacciones adversas se muestran en la Tabla 8 y las alteraciones en los resultados de laboratorio se muestran en la Tabla 9.

Tabla 8: Reacciones Adversas (≥ 10 %) de los Pacientes que Recibieron VERZENIO más Tamoxifeno o un Inhibidor de Aromatasa (con una Diferencia entre los Grupos de ≥ 2 %) en monarchE

	VERZENIO más Tamoxifeno o un Inhibidor de Aromatasa N = 2791			Tamoxifeno o un Inhibidor de Aromatasa N = 2800		
	Todos los Grados ^a %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los Grados ^b %	Grado 3 %	Grado 4 %
Trastornos Gastrointestinales						
Diarrea	84	8	0	9	0.2	0
Náuseas	30	0.5	0	9	<0.1	0
Vómitos	18	0.5	0	4.6	0.1	0
Estomatitis ^c	14	0.1	0	5	0	0
Infecciones e Infestaciones						
Infecciones ^d	51	4.9	0.6	39	2.7	0.1
Trastornos Generales y Condiciones en el Lugar de Administración						
Fatiga ^e	41	2.9	0	18	0.1	0
Trastornos del Sistema Nervioso						
Dolor de cabeza	20	0.3	0	15	0.2	0
Mareos	11	0.1	0	7	<0.1	0
Trastornos Nutricionales y Metabólicos						
Disminución del apetito	12	0.6	0	2.4	<0.1	0
Trastornos de Piel y Tejidos Subcutáneos						
Erupción Cutánea ^f	11	0.4	0	4.5	0	0
Alopecia	11	0	0	2.7	0	0

^a Incluye las siguientes reacciones adversas mortales: diarrea (n = 1) e infecciones (n = 4)

^b Incluye las siguientes reacciones adversas mortales: infecciones (n = 5)

^c Incluye úlcera bucal, mucositis, dolor orofaríngeo, estomatitis.

^d Incluye todos los términos preferidos informados que forman parte de la clasificación por órganos y sistemas "Infecciones e Infestaciones". Las infecciones más comunes (>5 %) incluyen infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario y rinofaringitis.

^e Incluye astenia y fatiga.

^f Incluye erupción exfoliativa, erupción mucocutánea, erupción cutánea, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción maculovesicular, erupción morbiliforme, erupción papular, erupción papuloescamosa, erupción prurítica, erupción vesicular, erupción vulvovaginal.

Las reacciones adversas clínicamente relevantes en <10 % de los pacientes que recibieron VERZENIO en combinación con tamoxifeno o un inhibidor de aromatasa en monarchE incluyen lo siguiente:

- Prurito: 9 %
- Dispepsia: 8 %
- Trastorno de las uñas: el 6 % (incluye trastorno del lecho ungueal, inflamación del lecho ungueal, decoloración de las uñas, trastorno de las uñas, distrofia de las uñas, pigmentación de las uñas, crestas de las uñas, toxicidad de las uñas, onicocalgia, onicoclasia, onicólisis, onicomadrosis)
- Aumento del lagrimeo: 6 %
- Disgeusia: 5 %
- Enfermedad pulmonar intersticial (EPI) o neumonitis: 3 % (incluye neumonitis, neumonitis por radiación, enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis pulmonar, neumonía organizada, fibrosis por radiación: pulmón, opacidad pulmonar, sarcoidosis)
- Eventos de tromboembolia venosa (ETV): 3 % (incluye trombosis en el lugar del catéter, trombosis venosa cerebral, trombosis venosa profunda, trombosis relacionada con un dispositivo, embolia, trombosis de la vena hepática, oclusión de la vena yugular, trombosis de la vena yugular, trombosis de la vena ovárica, trombosis de la vena porta, embolia pulmonar, trombosis de la vena subclavia, trombosis venosa de extremidad)

Tabletas de VERZENIO® (abemaciclib) para administración oral

VER-0008-USPI-20230303

Tabla 9: Alteraciones en los Resultados de Laboratorio (≥ 10 %) en Pacientes que Recibieron VERZENIO más Tamoxifeno o un Inhibidor de Aromatasa (con una Diferencia entre los Grupos de ≥ 2 %) en monarchE

	VERZENIO más Tamoxifeno o un Inhibidor de Aromatasa N = 2791			Tamoxifeno o un Inhibidor de Aromatasa N = 2800		
	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Aumento de la creatinina	99	0.5	0	91	<0.1	0
Disminución de glóbulos blancos	89	19	<0.1	28	1.1	0
Disminución del recuento de neutrófilos	84	18	0.7	23	1.6	0.3
Anemia	68	1.0	0	17	0.1	0
Disminución del recuento de linfocitos	59	13	0.2	24	2.4	0.1
Disminución del recuento de plaquetas	37	0.7	0.2	10	0.1	0.1
Aumento de la alanina aminotransferasa	37	2.5	<0.1	24	1.2	0
Aumento de la aspartato aminotransferasa	31	1.5	<0.1	18	0.9	0
Hipopotasiemia	11	1.2	0.1	3.8	0.1	0.1

Cáncer de Mama Avanzado o Metastásico

MONARCH 3: VERZENIO en Combinación con un Inhibidor de Aromatasa (Anastrozol o Letrozol) como Tratamiento Endocrino Inicial

Mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama RH positivo y HER2 negativo, locoregionalmente recidivante o metastásico, sin tratamiento sistémico previo en esta fase de la enfermedad

La seguridad de VERZENIO se evaluó en MONARCH 3, un estudio de 488 mujeres que recibieron VERZENIO más un inhibidor de aromatasa o placebo más un inhibidor de aromatasa (consultar Estudios Clínicos [14.2]). Las pacientes fueron asignadas aleatoriamente para recibir 150 mg de VERZENIO o placebo por vía oral dos veces al día, más anastrozol o letrozol una vez al día a criterio del médico. La mediana de duración del tratamiento fue de 15.1 meses para el grupo con VERZENIO y de 13.9 meses para el grupo con placebo.

Las reacciones adversas de Grado 3 o 4 informadas con mayor frecuencia (≥ 5 %) fueron neutropenia, diarrea, leucopenia, aumento de la ALT y anemia.

Se informaron muertes durante el tratamiento o durante el seguimiento de 30 días, independientemente de la causalidad, en 11 casos (3 %) de pacientes tratadas con VERZENIO más un inhibidor de aromatasa frente a 3 casos (2 %) de pacientes tratadas con placebo más un inhibidor de aromatasa. Las causas de muerte de las pacientes que recibieron VERZENIO más un inhibidor de aromatasa fueron las siguientes: 3 (0.9 %) muertes de pacientes por enfermedad subyacente, 3 (0.9 %) por infección pulmonar, 3 (0.9 %) por ETV, 1 (0.3 %) por neumonitis y 1 (0.3 %) por infarto cerebral.

Se informó la suspensión permanente del tratamiento debido a una reacción adversa en el 13 % de las pacientes que recibieron VERZENIO más un inhibidor de aromatasa y en el 3 % de las pacientes que recibieron placebo más un inhibidor de aromatasa. Las reacciones adversas que provocaron la suspensión permanente del tratamiento en las pacientes que recibieron VERZENIO más un inhibidor de aromatasa fueron diarrea (2 %), aumento de la ALT (2 %), infección (1 %), eventos de tromboembolia venosa (ETV) (1 %), neutropenia (0.9 %), insuficiencia renal (0.9 %), aumento de la AST (0.6 %), disnea (0.6 %), fibrosis pulmonar (0.6 %) y anemia, erupción cutánea, disminución de peso y trombocitopenia (0.3 % cada una).

Se interrumpió la dosis de VERZENIO debido a una reacción adversa en el 56 % de las pacientes que recibieron VERZENIO más anastrozol o letrozol. Las reacciones adversas que provocaron interrupciones de la dosis de VERZENIO en ≥ 5 % de las pacientes fueron neutropenia (16 %) y diarrea (15 %).

Se realizaron reducciones de la dosis debido a una reacción adversa en el 43 % de las pacientes que recibieron VERZENIO más anastrozol o letrozol. Las reacciones adversas que provocaron reducciones de la dosis en ≥ 5 % de las pacientes fueron diarrea y neutropenia. Se realizaron reducciones de la dosis de VERZENIO debido a diarrea de cualquier grado en el 13 % de las pacientes que recibieron VERZENIO más un inhibidor de aromatasa en comparación con el 2 % de las pacientes que recibieron placebo más un inhibidor de aromatasa. Se realizaron reducciones de la dosis de VERZENIO debido a neutropenia de cualquier grado en el 11 % de las pacientes que recibieron VERZENIO más un inhibidor de aromatasa en comparación con el 0.6 % de las pacientes que recibieron placebo más un inhibidor de aromatasa.

Las reacciones adversas más comunes informadas (≥ 20 %) en el grupo con VERZENIO y ≥ 2 % en comparación con el grupo con placebo fueron: diarrea, neutropenia, fatiga, infecciones, náuseas, dolor abdominal, anemia, vómitos, alopecia, disminución del apetito y leucopenia. Las reacciones adversas se muestran en la Tabla 10 y las alteraciones en los resultados de laboratorio se presentan en la Tabla 11. La incidencia de diarrea fue mayor durante el primer mes de administración de VERZENIO. La mediana de tiempo hasta la aparición del primer evento de diarrea fue de 8 días, y las medianas de duración de la diarrea de Grado 2 y Grado 3 fueron de 11 y 8 días, respectivamente. La mayoría de los eventos de diarrea se recuperaron o se resolvieron (88 %) con tratamiento de apoyo o reducciones de la dosis (consultar Dosificación y Administración [2.2] e Información para Asesorar al Paciente [17]). El 19 % de los pacientes con diarrea tuvieron que omitir una dosis, y el 13 % requirieron una reducción de la dosis. La mediana de tiempo hasta la primera reducción de la dosis debido a diarrea fue de 38 días.

Tabletas de VERZENIO® (abemaciclib) para administración oral

VER-0008-USPI-20230303

Tabla 10: Reacciones Adversas (≥10 %) en Pacientes que Recibieron VERZENIO más Anastrozol o Letrozol (con una Diferencia entre los Grupos de ≥2 %) en MONARCH 3

	VERZENIO más Anastrozol o Letrozol N = 327			Placebo más Anastrozol o Letrozol N = 161		
	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Trastornos Gastrointestinales						
Diarrea	81	9	0	30	1.2	0
Náuseas	39	0.9	0	20	1.2	0
Dolor abdominal	29	1.2	0	12	1.2	0
Vómitos	28	1.2	0	12	1.9	0
Estreñimiento	16	0.6	0	12	0	0
Infecciones e Infestaciones						
Infecciones ^a	39	4.0	0.9	29	2.5	0.6
Trastornos Generales y Condiciones en el Lugar de Administración						
Fatiga	40	1.8	0	32	0	0
Enfermedad similar a la influenza	10	0	0	8	0	0
Trastornos de Piel y Tejidos Subcutáneos						
Alopecia	27	0	0	11	0	0
Sarpullido	14	0.9	0	5	0	0
Prurito	13	0	0	9	0	0
Trastornos Nutricionales y Metabólicos						
Disminución del apetito	24	1.2	0	9	0.6	0
Investigaciones						
Disminución de peso	10	0.6	0	3.1	0.6	0
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales						
Tos	13	0	0	9	0	0
Disnea	12	0.6	0.3	6	0.6	0
Trastornos del Sistema Nervioso						
Mareos	11	0.3	0	9	0	0

^a Incluye todos los términos preferidos informados que forman parte de la clasificación por órganos y sistemas "Infecciones e Infestaciones". Las infecciones más comunes (>1 %) incluyen infección del tracto respiratorio superior, infección pulmonar y faringitis.

Otras reacciones adversas en MONARCH 3 incluyen eventos de tromboembolia venosa (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y trombosis venosa pélvica), los cuales se informaron en el 5 % de las pacientes tratadas con VERZENIO más anastrozol o letrozol en comparación con el 0.6 % de las pacientes tratadas con anastrozol o letrozol más placebo.

Tabla 11: Alteraciones en los Resultados de Laboratorio (≥10 %) en Pacientes que Recibieron VERZENIO más Anastrozol o Letrozol (con una Diferencia entre los Grupos de ≥2 %) en MONARCH 3

Anomalia de Laboratorio	VERZENIO más Anastrozol o Letrozol N = 327			Placebo más Anastrozol o Letrozol N = 161		
	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Aumento de la creatinina	98	2.2	0	84	0	0
Disminución de glóbulos blancos	82	13	0	27	0.6	0
Anemia	82	1.6	0	28	0	0
Disminución del recuento de neutrófilos	80	19	2.9	21	2.6	0
Disminución del recuento de linfocitos	53	7	0.6	26	1.9	0
Disminución del recuento de plaquetas	36	1.3	0.6	12	0.6	0
Aumento de la alanina aminotransferasa	48	6	0.6	25	1.9	0
Aumento de la aspartato aminotransferasa	37	3.8	0	23	0.6	0

Aumento de la Creatinina

Se ha demostrado que abemaciclib aumenta la creatinina sérica debido a la inhibición de los transportadores de secreción tubular renal, sin afectar la función glomerular (consultar *Farmacología Clínica* [12.3]). En los estudios clínicos, se produjeron aumentos en la creatinina sérica (aumento promedio, de 0.2 a 0.3 mg/dl) en el plazo del primer ciclo de 28 días de dosificación de VERZENIO, se mantuvieron elevados, pero estables durante el período de tratamiento y fueron reversibles después de la suspensión del tratamiento. Podrían considerarse marcadores alternativos tales como NUS, cistatina C o TFG calculada, los cuales no se basan en la creatinina, con el fin de determinar si hay un deterioro de la función renal.

MONARCH 2: VERZENIO en Combinación con Fulvestrant

Mujeres con cáncer de mama avanzado o metastásico RH positivo y HER2 negativo con progresión de la enfermedad durante o después del tratamiento endocrino complementario o metastásico previo

Tabletas de VERZENIO® (abemaciclib) para administración oral

VER-0008-USPI-20230303

Se evaluó la seguridad del VERZENIO (150 mg dos veces al día) más fulvestrant (500 mg) frente a placebo más fulvestrant en MONARCH 2 (consultar *Estudios Clínicos* [14.2]). Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a VERZENIO en 441 pacientes con cáncer de mama avanzado RH positivo y HER2 negativo que recibieron al menos una dosis de VERZENIO más fulvestrant en MONARCH 2.

La mediana de duración del tratamiento fue de 12 meses en las pacientes que recibieron VERZENIO más fulvestrant, y de 8 meses en las pacientes que recibieron placebo más fulvestrant.

Las reacciones adversas de Grado 3 o 4 informadas con mayor frecuencia (≥5 %) fueron neutropenia, diarrea, leucopenia, anemia e infecciones.

Se informaron muertes durante el tratamiento o durante el seguimiento de 30 días, independientemente de la causalidad, en 18 casos (4 %) de pacientes que recibieron VERZENIO más fulvestrant frente a 10 casos (5 %) de pacientes que recibieron placebo más fulvestrant. Las causas de muerte de las pacientes que recibieron VERZENIO más fulvestrant fueron las siguientes: 7 (2 %) muertes de pacientes por enfermedad subyacente, 4 (0.9 %) por sepsis, 2 (0.5 %) por neumonitis, 2 (0.5 %) por hepatotoxicidad y una (0.2 %) por infarto cerebral.

Se informó la interrupción permanente del tratamiento del estudio debido a una reacción adversa en el 9 % de las pacientes que recibieron VERZENIO más fulvestrant y en el 3 % de las pacientes que recibieron placebo más fulvestrant. Las reacciones adversas que provocaron la suspensión permanente del tratamiento en las pacientes que recibieron VERZENIO más fulvestrant fueron infección (2 %), diarrea (1 %), hepatotoxicidad (1 %), fatiga (0.7 %), náuseas (0.2 %), dolor abdominal (0.2 %), insuficiencia renal aguda (0.2 %) e infarto cerebral (0.2 %).

Se interrumpió la dosis de VERZENIO debido a una reacción adversa en el 52 % de las pacientes que recibieron VERZENIO más fulvestrant. Las reacciones adversas que provocaron interrupciones de la dosis de VERZENIO en ≥5 % de las pacientes fueron diarrea (19 %) y neutropenia (16 %).

Se produjeron reducciones de la dosis debido a una reacción adversa en el 43 % de las pacientes que recibieron VERZENIO más fulvestrant. Las reacciones adversas que provocaron reducciones en ≥5 % de las pacientes fueron diarrea y neutropenia. Se realizaron reducciones de la dosis de VERZENIO debido a diarrea de cualquier grado en el 19 % de las pacientes que recibieron VERZENIO más fulvestrant, en comparación con el 0.4 % de las pacientes que recibieron placebo y fulvestrant. Se realizaron reducciones de la dosis de VERZENIO debido a la neutropenia de cualquier grado en el 10 % de las pacientes que recibieron VERZENIO más fulvestrant, en comparación con ninguna paciente que recibió placebo más fulvestrant.

Las reacciones adversas más comunes informadas (≥20 %) en el grupo con VERZENIO fueron: diarrea, fatiga, neutropenia, náuseas, infecciones, dolor abdominal, anemia, leucopenia, disminución del apetito, vómitos y dolor de cabeza. Las reacciones adversas se muestran en la Tabla 12 y las alteraciones en los resultados de laboratorio se presentan en la Tabla 13.

Tabla 12: Reacciones Adversas (≥10 %) en Pacientes que Recibieron VERZENIO más Fulvestrant (con una Diferencia entre los Grupos de ≥2 %) en MONARCH 2

	VERZENIO más Fulvestrant N = 441			Placebo más Fulvestrant N = 223		
	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Trastornos Gastrointestinales						
Diarrea	86	13	0	25	0.4	0
Náuseas	45	2.7	0	23	0.9	0
Dolor abdominal ^a	35	2.5	0	16	0.9	0
Vómitos	26	0.9	0	10	1.8	0
Estomatitis	15	0.5	0	10	0	0
Infecciones e Infestaciones						
Infecciones ^b	43	5	0.7	25	3.1	0.4
Trastornos Generales y Condiciones en el Lugar de Administración						
Fatiga ^c	46	2.7	0	32	0.4	0
Edema periférico	12	0	0	7	0	0
Pirexia	11	0.5	0.2	6	0.4	0
Trastornos Nutricionales y Metabólicos						
Disminución del apetito	27	1.1	0	12	0.4	0
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales						
Tos	13	0	0	11	0	0
Trastornos de Piel y Tejidos Subcutáneos						
Alopecia	16	0	0	1.8	0	0
Prurito	13	0	0	6	0	0
Sarpullido	11	1.1	0	4.5	0	0
Trastornos del Sistema Nervioso						
Dolor de cabeza	20	0.7	0	15	0.4	0
Disgeusia	18	0	0	2.7	0	0
Mareos	12	0.7	0	6	0	0
Investigaciones						
Disminución de peso	10	0.2	0	2.2	0.4	0

^a Incluye dolor abdominal, dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior, molestia abdominal, sensibilidad abdominal.

^b Incluye infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario, infección pulmonar, faringitis, conjuntivitis, sinusitis, infección vaginal, sepsis.

^c Incluye astenia y fatiga.

Tabletas de VERZENIO® (abemaciclib) para administración oral

VER-0008-USPI-20230303

Otras reacciones adversas en MONARCH 2 incluyen eventos de tromboembolia venosa (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, trombosis del seno venoso cerebral, trombosis de la vena subclavia, trombosis de la vena axilar y TVP de la vena cava inferior), que se informaron en el 5 % de las pacientes tratadas con VERZENIO más fulvestrant en comparación con el 0.9 % de las pacientes tratadas con fulvestrant más placebo.

Tabla 13: Alteraciones en los Resultados de Laboratorio (≥ 10 %) en Pacientes que Recibieron VERZENIO más Fulvestrant (con una Diferencia entre los Grupos ≥ 2 %) en MONARCH 2

	VERZENIO más Fulvestrant N = 441			Placebo más Fulvestrant N = 223		
	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Aumento de la creatinina	98	1.2	0	74	0	0
Disminución de glóbulos blancos	90	23	0.7	33	0.9	0
Disminución del recuento de neutrófilos	87	29	3.5	30	3.7	0.5
Anemia	84	2.6	0	34	0.5	0
Disminución del recuento de linfocitos	63	12	0.2	32	1.8	0
Disminución del recuento de plaquetas	53	0.9	1.2	15	0	0
Aumento de la alanina aminotransferasa	41	3.9	0.7	32	1.4	0
Aumento de la aspartato aminotransferasa	37	3.9	0	25	3.7	0.5

Aumento de la Creatinina

Se ha demostrado que abemaciclib aumenta la creatinina sérica debido a la inhibición de los transportadores de secreción tubular renal, sin afectar la función glomerular (consultar *Farmacología Clínica* [12.3]). En los estudios clínicos, se produjeron aumentos en la creatinina sérica (aumento promedio, de 0.2 a 0.3 mg/dl) en el plazo del primer ciclo de 28 días de dosificación de VERZENIO, se mantuvieron elevados, pero estables durante el período de tratamiento y fueron reversibles después de la suspensión del tratamiento. Podrían considerarse marcadores alternativos tales como NUS, cistatina C o la tasa de filtración glomerular (TFG) calculada, los cuales no se basan en la creatinina, con el fin de determinar si se deteriora la función renal.

MONARCH 1: VERZENIO Administrado como Monoterapia en el Cáncer de Mama Metastásico

Pacientes con cáncer de mama RH positivo y HER2 negativo que recibieron tratamiento endocrino previo y de 1 a 2 regímenes de quimioterapia en el entorno metastásico

La seguridad de VERZENIO se evaluó en MONARCH 1, un estudio de un solo grupo, abierto y multicéntrico en 132 mujeres con cáncer de mama metastásico RH positivo y HER2 negativo medible (consultar *Estudios Clínicos* [14.2]). Las pacientes recibieron VERZENIO de 200 mg por vía oral dos veces al día hasta el desarrollo de una enfermedad progresiva o una toxicidad incontrolable. La mediana de duración del tratamiento fue de 4.5 meses.

Las reacciones adversas de Grado 3 o 4 informadas con mayor frecuencia (≥ 5 %) fueron diarrea, neutropenia, fatiga y leucopenia.

Se informaron muertes por reacciones adversas durante el tratamiento o durante el seguimiento de 30 días en el 2 % de las pacientes. La causa de muerte en estas pacientes se debió a una infección (2 pacientes) o neumonitis (1 paciente).

Diez pacientes (8 %) suspendieron el tratamiento del estudio debido a reacciones adversas por (1 paciente por cada reacción adversa) dolor abdominal, trombosis arterial, aumento de la aspartato aminotransferasa (AST), aumento de creatinina en sangre, insuficiencia renal crónica, diarrea, prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma (ECG), fatiga, fractura de cadera y linfopenia.

Se interrumpió la dosis de VERZENIO debido a una reacción adversa en el 58 % de las pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 5 %) que provocaron interrupciones de la dosis fueron diarrea (24 %), neutropenia (16 %), fatiga (10 %), vómitos (6 %) y náuseas (5 %).

El 49 % de las pacientes tuvieron reducciones de la dosis debido a una reacción adversa. Las reacciones adversas más frecuentes que provocaron la reducción de la dosis fueron diarrea (20 %), neutropenia (11 %) y fatiga (9 %).

Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia (≥ 20 %) fueron: diarrea, fatiga, náuseas, disminución del apetito, dolor abdominal, neutropenia, vómitos, infecciones, anemia, dolor de cabeza y trombocitopenia. Las reacciones adversas se muestran en la Tabla 14 y las alteraciones en los resultados de laboratorio se presentan en la Tabla 15.

Tabla 14: Reacciones Adversas (≥ 10 %) de las Pacientes en MONARCH 1

	VERZENIO N = 132		
	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Trastornos Gastrointestinales			
Diarrea	90	20	0
Náuseas	64	4.5	0
Dolor abdominal	39	2.3	0
Vómitos	35	1.5	0
Estreñimiento	17	0.8	0
Boca seca	14	0	0
Estomatitis	14	0	0
Infecciones e Infestaciones			
Infecciones	31	4.5	0

Tabletas de VERZENIO® (abemaciclib) para administración oral

VER-0008-USPI-20230303

Tabla 14: Reacciones Adversas (≥ 10 %) de Pacientes en MONARCH 1 (continuación)

	VERZENIO N = 132		
	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Trastornos Generales y Condiciones en el Lugar de Administración			
Fatiga ^a	65	13	0
Pirexia	11	0	0
Trastornos Nutricionales y Metabólicos			
Disminución del apetito	45	3.0	0
Deshidratación	10	2.3	0
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos			
Tos	19	0	0
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conjuntivo			
Artralgia	15	0	0
Trastornos del Sistema Nervioso			
Dolor de cabeza	20	0	0
Disgeusia	12	0	0
Mareos	11	0	0
Trastornos de Piel y Tejidos Subcutáneos			
Alopecia	12	0	0
Investigaciones			
Disminución de peso	14	0	0

^a Incluye astenia, fatiga.

Tabla 15: Alteraciones en los Resultados de Laboratorio de las Pacientes que Recibieron VERZENIO en MONARCH 1

	VERZENIO N = 132		
	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Aumento de la creatinina	99	0.8	0
Disminución de glóbulos blancos	91	28	0
Disminución del recuento de neutrófilos	88	22	4.6
Anemia	69	0	0
Disminución del recuento de linfocitos	42	13	0.8
Disminución del recuento de plaquetas	41	2.3	0
Aumento de la ALT	31	3.1	0
Aumento de la AST	30	3.8	0

Aumento de la Creatinina

Se ha demostrado que abemaciclib aumenta la creatinina sérica debido a la inhibición de los transportadores de secreción tubular renal, sin afectar la función glomerular (consultar *Farmacología Clínica* [12.3]). En los estudios clínicos, se produjeron aumentos en la creatinina sérica (aumento promedio, de 0.2 a 0.3 mg/dl) en el plazo del primer ciclo de 28 días de dosificación de VERZENIO, se mantuvieron elevados, pero estables durante el período de tratamiento y fueron reversibles después de la suspensión del tratamiento. Podrían considerarse marcadores alternativos tales como NUS, cistatina C o TFG calculada, los cuales no se basan en la creatinina, con el fin de determinar si hay un deterioro de la función renal.

6.2 Experiencia Posterior a la Comercialización

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso posterior a la aprobación de VERZENIO. Debido a que estas reacciones se informan de forma voluntaria en una población de tamaño indeterminado, no siempre es posible calcular fehacientemente la frecuencia o establecer una relación causal a la exposición a la medicina.

Trastornos respiratorios: Enfermedad pulmonar intersticial (EPI) o neumonitis (consultar *Advertencias y Precauciones* [5.3]).

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Efecto de Otras Medicinas en VERZENIO

Inhibidores de la CYP3A

Los inhibidores potentes y moderados de la CYP3A4 aumentaron la exposición de abemaciclib junto con sus metabolitos activos en un grado clínicamente significativo y pueden provocar un aumento de la toxicidad.

Ketoconazol

Debe evitarse la administración concomitante de ketoconazol. Se prevé que el ketoconazol aumente el ABC de abemaciclib hasta 16 veces (consultar *Farmacología Clínica* [12.3]).

Otros Inhibidores Potentes de la CYP3A

En pacientes con dosis iniciales recomendadas de 200 mg dos veces al día o 150 mg dos veces al día, debe reducirse la dosis de VERZENIO a 100 mg dos veces al día con el uso concomitante de inhibidores potentes de la CYP3A distintos del ketoconazol. En pacientes que tengan una reducción de la dosis a 100 mg dos veces al día debido a reacciones adversas, debe reducirse aún más la dosis de VERZENIO a 50 mg dos veces al día con el uso concomitante de inhibidores potentes de la CYP3A. Si un paciente que toma VERZENIO interrumpe la administración de un inhibidor potente de CYP3A, se debe aumentar la dosis de VERZENIO (después de 3 a 5 vidas medias del inhibidor) a la dosis que se le estaba administrando antes de comenzar con el inhibidor. Las pacientes deben evitar los productos con pomelo (consultar *Dosificación y Administración* [2.2] y *Farmacología Clínica* [12.3]).

Tabletas de VERZENIO® (abemaciclib) para administración oral

VER-0008-USPI-20230303

Inhibidores Moderados de la CYP3A

Con el uso concomitante de inhibidores moderados de la CYP3A, debe hacerse un monitoreo para detectar cualquier reacción adversa y, en caso de ser necesario, considerarse una reducción de la dosis de VERZENIO en disminuciones de 50 mg, según se indica en la Tabla 1.

Inductores Potentes y Moderados de la CYP3A

La coadministración de inductores potentes o moderados de la CYP3A disminuyó las concentraciones plasmáticas de abemaciclib además de sus metabolitos activos y puede provocar una actividad reducida. Debe evitarse el uso concomitante de inductores potentes o moderados de la CYP3A y considerarse el uso de agentes alternativos (consultar *Farmacología Clínica* [12.3]).

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen del Riesgo

Con base en los hallazgos en animales y su mecanismo de acción, VERZENIO puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas (consultar *Farmacología Clínica* [12.1]). No hay datos humanos disponibles en relación con el riesgo asociado a la medicina. Informe a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto. En estudios de reproducción animal, la administración de abemaciclib durante la organogénesis fue teratogénica y ocasionó una disminución del peso fetal en exposiciones maternas similares a la exposición clínica en humanos con base en el ABC a la dosis máxima recomendada en humanos (consultar Datos). Informe a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto.

Se desconoce el riesgo de fondo de defectos congénitos graves y aborto espontáneo para la población señalada. Sin embargo, el riesgo de fondo en la población general de los Estados Unidos de defectos congénitos graves es de un 2 hasta un 4 % y de aborto espontáneo es de un 15 hasta un 20 % de los embarazos clínicamente reconocidos.

Datos

Datos en Animales

En un estudio de desarrollo embrionario, las ratas en gestación recibieron dosis orales de abemaciclib de hasta 15 mg/kg/día durante el período de organogénesis. Las dosis de ≥ 4 mg/kg/día provocaron una disminución del peso corporal fetal y un aumento de la incidencia de malformaciones y variaciones cardiovasculares y esqueléticas. Estos hallazgos incluían la ausencia de tronco braquiocéfálico y arco aórtico, arteria subclavia mal posicionada, esternón no osificado, osificación bipartita del centro del tórax y costillas rudimentarias o noduladas. En dosis de 4 mg/kg/día en ratas, las exposiciones sistémicas maternas fueron aproximadamente iguales a la exposición en humanos (ABC) con la dosis recomendada.

8.2 Lactancia

Resumen del Riesgo

No existen datos que respalden la presencia de abemaciclib en la leche humana, sobre sus efectos en el infante lactante o en la producción de leche. Debido al potencial de reacciones adversas graves en lactantes por VERZENIO, debe recomendarse a las mujeres en período de lactancia que no amamenten durante el tratamiento con VERZENIO ni durante las 3 semanas posteriores a la última dosis.

8.3 Mujeres y Hombres con Potencial Reproductivo

Según los estudios en animales, VERZENIO puede ocasionar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas (consultar *Uso en Poblaciones Específicas* [8.1]).

Pruebas de Embarazo

Debe verificarse el estado de embarazo en mujeres con potencial reproductivo antes de iniciar el tratamiento con VERZENIO.

Anticoncepción

Mujeres

Debe indicarse a las mujeres con potencial reproductivo que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con VERZENIO y durante las 3 semanas posteriores a la última dosis.

Infertilidad

Hombres

Según los hallazgos en animales, VERZENIO puede afectar la fertilidad en los hombres con potencial reproductivo (consultar *Toxicología No Clínica* [13.1]).

8.4 Uso Pediátrico

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de VERZENIO en pacientes pediátricos.

8.5 Uso en Pacientes Geriátricos

De las 2,791 pacientes tratadas con VERZENIO en monarChE, el 15 % tenían 65 años o más y el 2.7 % tenían 75 años o más.

De las 900 pacientes que recibieron VERZENIO en MONARCH 1, MONARCH 2 y MONARCH 3, el 38 % tenían 65 años o más y el 10 % tenían 75 años o más. Las reacciones adversas más comunes (≥ 5 %) de Grado 3 o 4 en pacientes ≥ 65 años de edad en MONARCH 1, 2 y 3 fueron: neutropenia, diarrea, fatiga, náuseas, deshidratación, leucopenia, anemia, infecciones y aumento de la ALT.

En general, no se observaron diferencias en la seguridad o eficacia del VERZENIO entre estas pacientes y las pacientes más jóvenes.

8.6 Insuficiencia Renal

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (CLcr ≥ 30 -89 ml/min, estimada mediante Cockcroft-Gault [C-G]). Se desconoce la farmacocinética de abemaciclib en pacientes con insuficiencia

Tabletas de VERZENIO® (abemaciclib) para administración oral

VER-0008-USPI-20230300

renal grave (CLcr < 30 ml/min, C-G), enfermedad renal en etapa terminal o en pacientes que reciben diálisis (consultar *Farmacología Clínica* [12.3]).

8.7 Insuficiencia Hepática

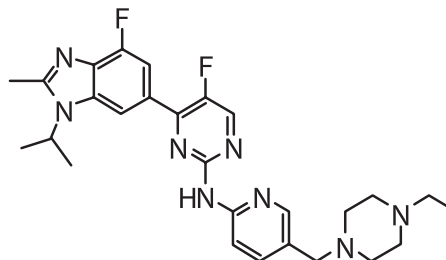
No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh A o B).

Debe reducirse la frecuencia de dosificación cuando se administre VERZENIO a pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) (consultar *Dosificación y Administración* [2.2] y *Farmacología Clínica* [12.3]).

11 DESCRIPCIÓN

El abemaciclib es un inhibidor de la cinasa que se administra por vía oral. Es un polvo de color blanco a amarillo con la fórmula empírica $C_{27}H_{32}F_2N_8$ y un peso molecular de 506.59.

El nombre químico del abemaciclib es 2-pirimidinamina, *N*-[5-[(4-etil-1-piperazinilo)metil]-2-piridinilo]-5-fluoro-4-[4-fluoro-2-metil-1-(1-metiletil)-1*H*-benzimidazol-6-ilo]-. El abemaciclib tiene la siguiente estructura:



Las tabletas de VERZENIO (abemaciclib) se proporcionan como tabletas blancas, beige o amarillas ovaladas de liberación inmediata. Los componentes inactivos son los siguientes: Excipientes: celulosa microcristalina 102, celulosa microcristalina 101, lactosa monohidrato, croscarmelosa de sodio, estearil fumarato de sodio, dióxido de silicio. Ingredientes de la mezcla de color: alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco, óxido de hierro amarillo y óxido de hierro rojo.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de Acción

El abemaciclib es un inhibidor de las cinasas dependientes de ciclina 4 y 6 (CDK4 y CDK6). Estas cinasas se activan al unirse a las ciclinas D. En las líneas celulares de cáncer de mama con receptor de estrógeno positivo (ER+), la ciclina D1 y la CDK4 y CDK6 promueven la fosforilación de la proteína del retinoblastoma (retinoblastoma protein, Rb), la progresión del ciclo celular y la proliferación celular. In vitro, la exposición continua al abemaciclib inhibió la fosforilación de Rb y bloqueó la progresión de G1 a la fase S del ciclo celular, lo que dio como resultado senescencia y apoptosis. En modelos de xenoinjertos de cáncer de mama, la administración diaria sin interrupción de abemaciclib como agente único o en combinación con antiestrógenos ocasionó la reducción del tamaño del tumor.

12.2 Farmacodinámica

Electrofisiología Cardíaca

Con base en la evaluación del intervalo QTc en pacientes y en un estudio con voluntarios sanos, el abemaciclib no causó incrementos medios importantes (es decir, 20 ms) en el intervalo QTc.

12.3 Farmacocinética

La farmacocinética del abemaciclib se caracterizó en pacientes con tumores sólidos, incluido el cáncer de mama, y en sujetos sanos.

Después de una sola administración y de administraciones reiteradas dos veces al día de 50 mg (0.3 veces la dosis recomendada y aprobada de 150 mg) a 200 mg de abemaciclib, el incremento en la exposición plasmática (ABC) y la C_{max} fue aproximadamente proporcional a la dosis. El estado de equilibrio se alcanzó en un plazo de 5 días después de la dosificación repetida dos veces al día, y la media geométrica estimada de la relación de acumulación fue de 2.3 (CV del 50 %) y 3.2 (CV del 59 %) con base en la C_{max} y el ABC, respectivamente.

Absorción

La biodisponibilidad absoluta de abemaciclib después de una sola dosis oral de 200 mg es del 45 % (CV del 19 %). La mediana de la T_{max} de abemaciclib es de 8.0 horas (rango: 4.1-24.0 horas).

Efecto de los Alimentos

Una comida con alto contenido de grasas y calorías (aproximadamente 800 a 1,000 calorías con 150 calorías de proteínas, 250 calorías de carbohidratos y 500 a 600 calorías de grasas), administrada a sujetos sanos, aumentó en un 9 % el ABC del abemaciclib más sus metabolitos activos y aumentó en un 26 % la C_{max} .

Distribución

In vitro, el abemaciclib se unió a las proteínas humanas en plasma, la albúmina sérica y la glucoproteína ácida alfa-1 de una manera independiente de la concentración de 152 ng/ml a 5066 ng/ml. En un estudio clínico, la media (desviación estándar, DE) de fracción unida fue de 96.3 % (1.1) para el abemaciclib, del 93.4 % (1.3) para el M2, del 96.8 % (0.8) para el M18 y del 97.8 % (0.6) para el M20. La media geométrica sistémica del volumen de distribución es de aproximadamente 690.3 l (CV del 49 %).

En pacientes con cáncer avanzado, incluido el cáncer de mama, las concentraciones de abemaciclib y sus metabolitos activos M2 y M20 en el líquido cefalorraquídeo son comparables con las concentraciones plasmáticas no unidas.

Tabletas de VERZENIO® (abemaciclib) para administración oral

VER-0008-USPI-20230300

Eliminación

La media geométrica de la depuración hepática (CL) de abemaciclib en pacientes fue de 26.0 l/h (CV del 51 %), y la media de la semivida de eliminación en plasma para abemaciclib en pacientes fue de 18.3 horas (CV del 72 %).

Metabolismo

El metabolismo hepático es la vía principal de depuración de abemaciclib. El abemaciclib se metaboliza en varios metabolitos principalmente por el citocromo P450 (CYP) 3A4, y la formación de N-desetilabemaciclib (M2) representa la principal vía de metabolismo. Otros metabolitos incluyen el hidroxibemaciclib (M20), el hidroxil-N-desetilabemaciclib (M18) y un metabolito oxidativo (M1). Los metabolitos M2, M18 y M20 son equipotentes al abemaciclib, y sus ABC representaron el 25 %, el 13 % y el 26 % de los analitos circulantes totales en el plasma, respectivamente.

Excreción

Después de una sola dosis oral de 150 mg de abemaciclib radiomarcado, aproximadamente el 81 % de la dosis se recuperó en las heces y aproximadamente el 3 % se recuperó en la orina. La mayor parte de la dosis eliminada en las heces fueron metabolitos.

Poblaciones Específicas

Edad, Género y Peso Corporal

Con base en un análisis farmacocinético de población en pacientes con cáncer, la edad (rango de 24 a 91 años), el género (134 hombres y 856 mujeres) y el peso corporal (rango de 36 a 175 kg) no tuvieron ningún efecto sobre la exposición de abemaciclib.

Pacientes con insuficiencia renal

En un análisis farmacocinético de población de 990 individuos, en el cual 381 individuos tenían insuficiencia renal leve (60 ml/min \leq CLcr $<$ 90 ml/min) y 126 individuos tenían insuficiencia renal moderada (30 ml/min \leq CLcr $<$ 60 ml/min), la insuficiencia renal leve y moderada no tuvo ningún efecto sobre la exposición de abemaciclib (consultar *Uso en Poblaciones Específicas* [8.6]). Se desconoce el efecto de la insuficiencia renal severa (CLcr $<$ 30 ml/min) sobre la farmacocinética de abemaciclib.

Pacientes con Insuficiencia Hepática

Después de una sola dosis oral de 200 mg de abemaciclib, el ABC_{0- ∞} de la fracción no unida ajustada en función de la potencia relativa de abemaciclib más sus metabolitos activos (M2, M18, M20) en plasma aumentó 1.2 veces en sujetos con insuficiencia hepática leve (en la escala de Child-Pugh A, n=9), 1.1 veces en sujetos con insuficiencia hepática moderada (en la escala de Child-Pugh B, n=10), y 2.4 veces en sujetos con insuficiencia hepática grave (en la escala de Child-Pugh C, n=6) en relación con sujetos con función hepática normal (n=10) (consultar *Uso en Poblaciones Específicas* [8.7]). En sujetos con insuficiencia hepática grave, la media de la semivida de eliminación en plasma de abemaciclib aumentó a 55 horas en comparación con 24 horas en sujetos con función hepática normal.

Estudios de Interacción con otras Medicinas

Efectos de Otras Medicinas sobre Abemaciclib

Inhibidores Potentes de la CYP3A: se prevé que el ketoconazol (un inhibidor potente de la CYP3A) incremente hasta 16 veces el ABC del abemaciclib.

La administración concomitante de dosis de 500 mg dos veces al día de claritromicina (un inhibidor potente de la CYP3A) con una sola dosis de 50 mg de VERZENIO (0.3 veces la dosis recomendada aprobada de 150 mg) aumentó 2.5 veces el ABC_{0- ∞} de la fracción no unida ajustada en función de la potencia relativa de abemaciclib más sus metabolitos activos (M2, M18 y M20) en relación con el abemaciclib solo en pacientes con cáncer.

Inhibidores Moderados de la CYP3A: se prevé que el verapamilo y el diltiazem (inhibidores moderados de la CYP3A) aumenten el ABC de la fracción no unida ajustada en función de la potencia relativa de abemaciclib más sus metabolitos activos (M2, M18 y M20) en aproximadamente 1.6 veces y 2.4 veces, respectivamente.

Inductores Potentes de la CYP3A: la administración concomitante de dosis diarias de 600 mg de rifampicina (un inductor potente de la CYP3A) con una sola dosis de 200 mg de VERZENIO disminuyó aproximadamente un 70 % el ABC_{0- ∞} de la fracción no unida ajustada en función de la potencia relativa de abemaciclib más sus metabolitos activos (M2, M18 y M20) en sujetos sanos.

Inductores Moderados de la CYP3A: se prevé que el efavirenz, el bosentán y el modafinilo (inductores moderados de la CYP3A) disminuyan el ABC de la fracción no unida ajustada en función de la potencia relativa de abemaciclib más sus metabolitos activos (M2, M18 y M20) en un 53 %, 41 % y 29 %, respectivamente.

Loperamida: la administración concomitante de una sola dosis de 8 mg de loperamida con una sola dosis de 400 mg de abemaciclib en sujetos sanos aumentó el ABC_{0- ∞} de la fracción no unida ajustada en función de la potencia relativa de abemaciclib más sus metabolitos activos (M2 y M20) en un 12 %, lo cual no se consideró clínicamente relevante.

Terapias Endocrinas: en estudios clínicos en pacientes con cáncer de mama, no se observó ningún efecto clínicamente relevante de fulvestrant, anastrozol, letrozol, exemestano o tamoxifeno sobre la farmacocinética del abemaciclib.

Efectos del Abemaciclib sobre Otras Medicinas

Loperamida: en un estudio clínico de interacciones farmacológicas en sujetos sanos, la administración concomitante de una sola dosis de 8 mg de loperamida con una sola dosis de 400 mg de abemaciclib (2.7 veces la dosis recomendada aprobada de 150 mg) aumentó el ABC_{0- ∞} en un 9 % y la C_{max} en un 35 % de la loperamida en relación con la loperamida sola. Estos aumentos en la exposición a la loperamida no se consideran clínicamente relevantes.

Metformina: en un estudio clínico de interacciones farmacológicas en sujetos sanos, la coadministración de una sola dosis de 1,000 mg de metformina, un sustrato clínicamente relevante de los transportadores renales OCT2, MATE1 y MATE2-K, con una sola dosis de 400 mg de abemaciclib (2.7 veces la dosis recomendada aprobada de 150 mg), aumentó el ABC_{0- ∞} en un 37 % y la C_{max} en un 22 % de la metformina en relación con la metformina sola. El abemaciclib redujo la depuración renal y la secreción renal de metformina en un 45 % y un 62 %, respectivamente, en relación con la metformina sola, sin ningún efecto sobre la tasa de filtración glomerular (TFG), según lo medido por la depuración de iohexol y la cistatina C en suero.

Terapias Endocrinas: en estudios clínicos en pacientes con cáncer de mama, no hubo ningún efecto clínicamente relevante del abemaciclib sobre la farmacocinética de fulvestrant, anastrozol, letrozol, exemestano o tamoxifeno.

Tabletas de VERZENIO® (abemaciclib) para administración oral

VER-0008-USPI-20230303

Vías Metabólicas de la CYP: en un estudio clínico de interacciones farmacológicas en pacientes con cáncer, las dosis múltiples de abemaciclib (200 mg dos veces al día durante 7 días) no produjeron cambios clínicamente significativos en la farmacocinética de los sustratos de CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 y CYP3A4. El abemaciclib es un sustrato de CYP3A4 y no se observaron cambios dependientes del tiempo en la farmacocinética del abemaciclib como resultado de la autoinhibición de su metabolismo.

Estudios In Vitro

Sistemas Transportadores: El abemaciclib y sus metabolitos activos principales inhiben los transportadores renales OCT2, MATE1 y MATE2-K en concentraciones alcanzables en la posología recomendada aprobada. Es probable que el aumento de creatinina sérica observado en los estudios clínicos con abemaciclib se deba a la inhibición de la secreción tubular de creatinina a través de OCT2, MATE1 y MATE2-K (consultar *Efectos Adversos* [6.1]). El abemaciclib y sus metabolitos principales en concentraciones clínicamente relevantes no inhiben los transportadores de captación hepática OCT1, OATP1B1 y OATP1B3 ni los transportadores de captación renal OAT1 y OAT3.

El abemaciclib es un sustrato de P-gp y BCRP. El abemaciclib y sus metabolitos activos principales, M2 y M20, no son sustratos de los transportadores de captación hepática OCT1, el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1) ni OATP1B3.

El abemaciclib inhibe la P-gp y la BCRP. Se desconocen las consecuencias clínicas de este hallazgo sobre los sustratos sensibles de P-gp y BCRP.

Inhibidores de P-gp y BCRP: In vitro, el abemaciclib es un sustrato de P-gp y BCRP. No se ha estudiado el efecto de los inhibidores P-gp o BCRP en la farmacocinética del abemaciclib.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Problemas de Fertilidad

Se evaluó la carcinogenicidad del abemaciclib en un estudio de 2 años en ratas. El abemaciclib no fue carcinogénico en ratas macho y hembra en dosis orales de hasta 3 mg/kg/día (aproximadamente 1 vez la exposición a la dosis humana máxima recomendada con base en el ABC).

El abemaciclib y sus metabolitos humanos activos M2 y M20 no fueron mutagénicos en un ensayo de mutación inversa bacteriana (Ames) o clastogénicos en un ensayo de aberración cromosómica in vitro en células de ovario de hámster chino o linfocitos de sangre periférica humana. Los metabolitos M2 y M20 del abemaciclib no fueron clastogénicos en un ensayo in vivo de micronúcleos de médula ósea de ratas.

El abemaciclib puede deteriorar la fertilidad en hombres con capacidad reproductiva. En estudios de toxicidad de dosis repetidas de hasta 3 meses de duración, los hallazgos relacionados con abemaciclib en los testículos, el epidídimo, la próstata y la vesícula seminal en dosis \geq 10 mg/kg/día en ratas y \geq 0.3 mg/kg/día en perros incluyeron disminución del peso de los órganos, restos celulares intratubulares, hipospermia, dilatación tubular, atrofia y degeneración/necrosis. Estas dosis en ratas y perros dieron como resultado aproximadamente 2 y 0.02 veces, respectivamente, la exposición (ABC) en seres humanos a la dosis humana máxima recomendada. En un estudio de fertilidad en ratas macho, el abemaciclib no tuvo efectos sobre el apareamiento y la fertilidad en dosis orales de hasta 10 mg/kg/día (aproximadamente 2 veces la exposición a la dosis humana máxima recomendada con base en el ABC).

En un estudio de fertilidad y de desarrollo embrionario temprano en ratas hembra, el abemaciclib no afectó el apareamiento ni la fertilidad en dosis de hasta 20 mg/kg/día (aproximadamente 3 veces la exposición a la dosis humana máxima recomendada con base en el ABC).

13.2 Toxicología y Farmacología Animal

En estudios de toxicidad de dosis repetidas de hasta 6 meses de duración, la administración oral de abemaciclib produjo atrofia retiniana de los ojos en ratones con una dosis de 150 mg/kg/día (aproximadamente 10 veces la exposición a la dosis humana máxima recomendada basada en el ABC) y en ratas con una dosis de 30 mg/kg/día (aproximadamente 5 veces la exposición a la dosis humana máxima recomendada basada en el ABC). En un estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratas, la administración oral de abemaciclib provocó atrofia retiniana en los ojos con dosis \geq 0.3 mg/kg/día (aproximadamente 0.05 veces la exposición a la dosis humana máxima recomendada basada en el ABC).

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Cáncer de Mama Incipiente

VERZENIO en Combinación con Terapia Endocrina Estándar (monarchE)

Pacientes con cáncer de mama incipiente RH positivo, HER2 negativo, con afectación ganglionar y alto riesgo de recurrencia

El estudio monarchE (NCT03155997) fue un estudio aleatorizado (1:1), abierto, de dos cohortes y multicéntrico en mujeres y hombres adultos con cáncer de mama incipiente, extirpado, con afectación ganglionar, HER2 negativo y RH positivo con características clínicas y patológicas coherentes con un alto riesgo de recurrencia de la enfermedad. Para inscribirse, los pacientes debían tener cáncer de mama incipiente RH positivo y HER2 negativo con afectación tumoral en al menos 1 ganglio linfático axilar (pALN) y para inscribirse en la cohorte 1, los pacientes debían tener cualquiera de los siguientes:

- \geq 4 pALN o
- 1-3 pALN y al menos uno de los siguientes:
 - tumor de grado 3 o
 - tamaño del tumor \geq 50 mm

Los pacientes inscritos en la cohorte 2 no podían haber cumplido con los criterios de elegibilidad para la cohorte 1. Para inscribirse en la cohorte 2, los pacientes debían tener un puntaje \geq 20 % en 1-3 pALN y Ki-67. Las muestras de tumor mamario se evaluaron en ubicaciones centrales mediante el ensayo Ki-67 IHC MIB-1 pharmDx (Dako Omnis) para establecer si el puntaje Ki-67 era \geq 20 %.

Los pacientes se aleatorizaron para recibir 2 años de VERZENIO más el tratamiento endocrino estándar preferido por el médico o para recibir solo tratamiento endocrino estándar. La aleatorización al tratamiento se estratificó por tratamiento previo (quimioterapia neoadyuvante, quimioterapia adyuvante o sin quimioterapia); estado menopáusico (premenopáusico o posmenopáusico) y región (América del Norte/Europa, Asia u otra). Los hombres se estratificaron como personas posmenopáusicas. Después del final del período de tratamiento del estudio, se continuaba con el tratamiento endocrino adyuvante estándar durante al menos 5 años si se consideraba médicamente adecuado.

Tabletas de VERZENIO® (abemaciclib) para administración oral

VER-0008-USPI-20230303

La medición del resultado de eficacia más importante fue la supervivencia libre de enfermedad invasiva (IDFS, por sus siglas en inglés). La IDFS se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera ocurrencia de: recurrencia de tumor mamario invasivo ipsilateral, recurrencia de cáncer de mama invasivo regional, recurrencia distante, cáncer de mama invasivo contralateral, segundo cáncer no invasivo primario de mama o muerte atribuible a cualquier causa. La supervivencia general (OS) fue una medida de resultado adicional.

Se observó una diferencia de importancia estadística en la IDFS en la población con intención de tratamiento (ITT) que se atribuyó principalmente a los pacientes tratados en la cohorte 1. Si bien los datos de la OS en la cohorte 2 siguen siendo inmaduros, se observaron más muertes entre aquellos que recibieron VERZENIO más terapia endocrina estándar en comparación con aquellos que recibieron únicamente terapia endocrina estándar (10/253 frente a 5/264).

De los 5637 pacientes aleatorizados, 5120 (91 %) se aleatorizaron en la cohorte 1. La mediana de edad de los pacientes fue de 51 años (de entre 22 y 89 años), el 99 % eran mujeres, el 70 % eran de raza blanca, el 24 % eran asiáticos, el 1.7 % eran negros o afroamericanos, el 2.1 % eran indios americanos o nativos de Alaska y el 0.1 % eran hawaianos nativos u otros isleños del Pacífico. El 43 % de los pacientes eran personas premenopáusicas. La mayoría de los pacientes recibieron quimioterapia previa (37 % neoadyuvante, 59 % adyuvante) y radioterapia previa (96 %). El 65 % de los pacientes presentaron 4 o más ganglios linfáticos positivos y el 22 % presentaron ≥ 10 ganglios linfáticos positivos, el 41 % presentaron tumor de Grado 3 y el 24 % presentaron tumor patológico de ≥ 50 mm. La mayoría de los pacientes (99 %) tenían enfermedad con receptores de estrógeno positivos y el 87 % tenían enfermedad con receptores de progesterona positivos. El tratamiento endocrino inicial recibido por los pacientes incluyó letrozol (39 %), tamoxifeno (31 %), anastrozol (22 %) o exemestano (8 %).

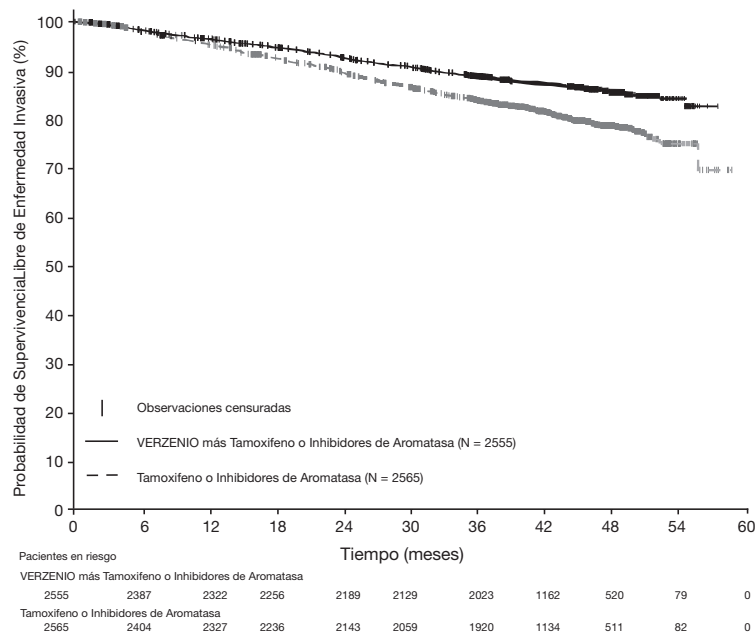
Los resultados de eficacia para la cohorte 1 se detallan en la Tabla 16 y la Figura 1. En el momento del análisis intermedio 2 de la OS, la OS era inmadura y un total de 315 (6 %) pacientes habían muerto en la cohorte 1.

Tabla 16: Resultados de Eficacia en el Ensayo monarchE en la Cohorte 1

	VERZENIO más Tamoxifeno o un Inhibidor de Aromatasa N = 2555	Tamoxifeno o un Inhibidor de Aromatasa N = 2565
Supervivencia Libre de Enfermedad Invasiva (IDFS)		
Cantidad de pacientes con un evento (n, %)	317 (12.4)	474 (18.5)
Cociente de riesgo (IC del 95 %)	0.653 (0.567, 0.753)	
IDFS a los 48 meses (%; IC del 95 %)	85.5 (83.8, 87.0)	78.6 (76.7, 80.4)

Abreviatura: IC = intervalo de confianza

Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier de Supervivencia Libre de Enfermedad Invasiva VERZENIO más Tamoxifeno o un Inhibidor de Aromatasa en comparación con Tamoxifeno o un Inhibidor de Aromatasa en la Cohorte 1 (monarchE)



14.2 Cáncer de Mama Avanzado o Metastásico

VERZENIO Combinado con un Inhibidor de Aromatasa (Anastrozol o Letrozol) (MONARCH 3)

Mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico RH positivo y HER2 negativo sin tratamiento sistémico previo en esta fase de la enfermedad

MONARCH 3 (NCT02246621) fue un estudio aleatorizado (2:1), doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico RH positivo, HER2 negativo en combinación con un inhibidor de la aromatasa no esteroideo como tratamiento endocrino inicial que incluyó a pacientes que no habían recibido previamente tratamiento sistémico para el cáncer de mama.

La aleatorización se estratificó por lugar de la enfermedad (visceral, ósea solamente u otro) y por tratamiento endocrino (neoadyuvante previo (inhibidor de la aromatasa, otro tratamiento o ningún tratamiento endocrino anterior). Se aleatorizó a un total de 493 pacientes para que recibieran VERZENIO de 150 mg o placebo por vía oral dos veces al día, más la elección del médico ya sea letrozol (80 % de las pacientes) o anastrozol (20 % de las pacientes). La mediana de edad de las pacientes fue de 63 años (de entre 32 y 88 años) y la mayoría eran blancas (58 %) o asiáticas (30 %). Un total del 51 % habían recibido tratamiento sistémico previo y el 39 % de las pacientes habían recibido quimioterapia, el 53 % tenían enfermedad visceral y el 22 % tenían enfermedad solamente ósea.

Tabletas de VERZENIO® (abemaciclib) para administración oral

VER-0008-USPI-20230303

Los resultados de eficacia se detallan en la Tabla 17 y la Figura 2. La SLP se evaluó de acuerdo con RECIST 1.1 y la evaluación de la SLP basada en una revisión radiológica independiente ciega fue coherente con la evaluación del investigador. Se observaron resultados coherentes entre los subgrupos de estratificación de pacientes del lugar de la enfermedad y el tratamiento endocrino (neoadyuvante) previo. En el momento del análisis de la SLP, el 19 % de las pacientes habían muerto y los datos de OS eran inmaduros.

Tabla 17: Resultados de Eficacia en MONARCH 3 (Evaluación del Investigador, Población con Intención de Tratar)

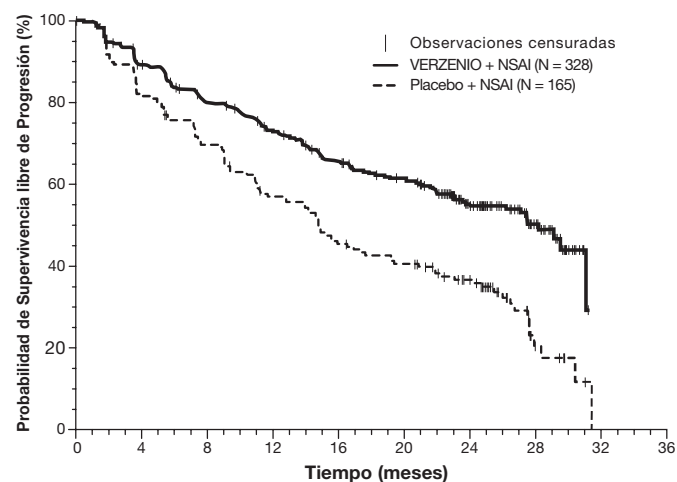
	VERZENIO más Anastrozol o Letrozol N = 328	Placebo más Anastrozol o Letrozol N = 165
Supervivencia Libre de Progresión		
Cantidad de pacientes con un evento (n, %)	138 (42.1)	108 (65.5)
Mediana (meses, IC del 95 %)	28.2 (23.5, NA)	14.8 (11.2, 19.2)
Cociente de riesgo (IC del 95 %)	0.540 (0.418, 0.698)	
valor p	<0.0001	
Respuesta Objetiva para Pacientes con Enfermedad Medible		
Tasa de respuesta objetiva ^{a,b} (n, %)	148 (55.4)	53 (40.2)
IC del 95 %	49.5, 61.4	31.8, 48.5

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; NA = no alcanzado.

^a Respuesta completa + respuesta parcial.

^b Con base en las respuestas confirmadas.

Figura 2: Curvas de Kaplan-Meier de Supervivencia Libre de Progresión: VERZENIO más Anastrozol o Letrozol en comparación con Placebo más Anastrozol o Letrozol (MONARCH 3)



Pacientes en riesgo:

VERZENIO + NSAI	328	272	236	208	181	164	106	40	0	0
Placebo + NSAI	165	126	105	84	66	58	42	7	0	0

VERZENIO en Combinación con Fulvestrant (MONARCH 2)

Pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico RH positivo y HER2 negativo con progresión de la enfermedad durante o después de un tratamiento endocrino adyuvante o metastásico previo

MONARCH 2 (NCT02107703) fue un estudio aleatorizado, controlado con placebo y multicéntrico en mujeres con cáncer de mama metastásico RH positivo y HER2 negativo en combinación con fulvestrant en pacientes con progresión de la enfermedad después del tratamiento endocrino que no habían recibido quimioterapia en el entorno metastásico. La aleatorización se estratificó por lugar de la enfermedad (visceral, solamente ósea u otro) y por sensibilidad al tratamiento endocrino anterior (resistencia primaria o secundaria). La resistencia al tratamiento endocrino primario se definió como una recaída durante los primeros 2 años de tratamiento endocrino adyuvante o enfermedad progresiva en el plazo de los primeros 6 meses de tratamiento endocrino de primera línea para el cáncer de mama metastásico. Se aleatorizó a un total de 669 pacientes para que recibieran VERZENIO o placebo por vía oral dos veces al día más una inyección intramuscular de 500 mg de fulvestrant los días 1 y 15 del ciclo 1 y luego el día 1 del ciclo 2 y en adelante (ciclos de 28 días). Se inscribieron en el estudio mujeres pre/perimenopáusicas que recibieron el agonista de la hormona liberadora de gonadotropina goserelina durante al menos 4 semanas antes y durante el transcurso de MONARCH 2. Las pacientes permanecieron en tratamiento continuo hasta el desarrollo de una enfermedad progresiva o una toxicidad no manejable.

La mediana de edad de las pacientes fue de 60 años (de entre 32 y 91 años) y el 37 % eran mayores de 65 años. La mayoría eran blancas (56 %) y el 99 % de las pacientes tenían una escala de estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 o 1. El veinte por ciento (20 %) de las pacientes tenían enfermedad metastásica de novo, el 27 % tenían enfermedad solamente ósea y el 56 % tenían enfermedad visceral. El veinticinco por ciento (25 %) de las pacientes presentaban resistencia primaria al tratamiento endocrino. Diecisiete por ciento (17 %) de las pacientes eran pre o perimenopáusicas.

Los resultados de eficacia del estudio MONARCH 2 se resumen en la Tabla 18, la Figura 3 y la Figura 4. La evaluación de la SLP basada en una revisión radiológica independiente ciega fue coherente con la evaluación del investigador. Se observaron resultados coherentes entre los subgrupos de estratificación de pacientes del lugar de la enfermedad y la resistencia al tratamiento endocrino para la SLP y la SG.

Tabletas de VERZENIO® (abemaciclib) para administración oral

VER-0008-USPI-20230303

Tabla 18: Resultados de Eficacia en MONARCH 2 (Población con Intención de Tratar)

	VERZENIO más Fulvestrant N = 446	Placebo más Fulvestrant N = 223
Supervivencia Libre de Progresión (Evaluación del Investigador)		
Cantidad de pacientes con un evento (n, %)	222 (49.8)	157 (70.4)
Mediana (meses, IC del 95 %)	16.4 (14.4, 19.3)	9.3 (7.4, 12.7)
Tasa de Riesgos (IC del 95 %) ^a	0.553 (0.449, 0.681)	
valor p ^a	p<0.0001	
Supervivencia general^b		
Cantidad de muertes (n, %)	211 (47.3)	127 (57.0)
Mediana de SG en meses (IC del 95 %)	46.7 (39.2, 52.2)	37.3 (34.4, 43.2)
Tasa de Riesgos (IC del 95 %) ^a	0.757 (0.606, 0.945)	
valor p ^a	p = 0.0137	
Respuesta Objetiva para Pacientes con Enfermedad Medible	N = 318	N = 164
Tasa de respuesta objetiva ^c (n, %)	153 (48.1)	35 (21.3)
IC del 95 %	42.6, 53.6	15.1, 27.6

Abreviatura: IC = intervalo de confianza, SG = supervivencia general.

^a Estratificado por lugar de la enfermedad (metástasis viscerales, metástasis solamente óseas u otras) y resistencia al tratamiento endocrino (resistencia primaria o resistencia secundaria)

^b Datos de un análisis intermedio preespecificado (77 % de la cantidad de eventos necesarios para el análisis final planificado) con el valor p en comparación con el alfa asignado de 0.021.

^c Respuesta completa + respuesta parcial.

Figura 3: Curvas de Kaplan-Meier de Supervivencia Libre de Progresión: VERZENIO más Fulvestrant Contra Placebo más Fulvestrant (MONARCH 2)

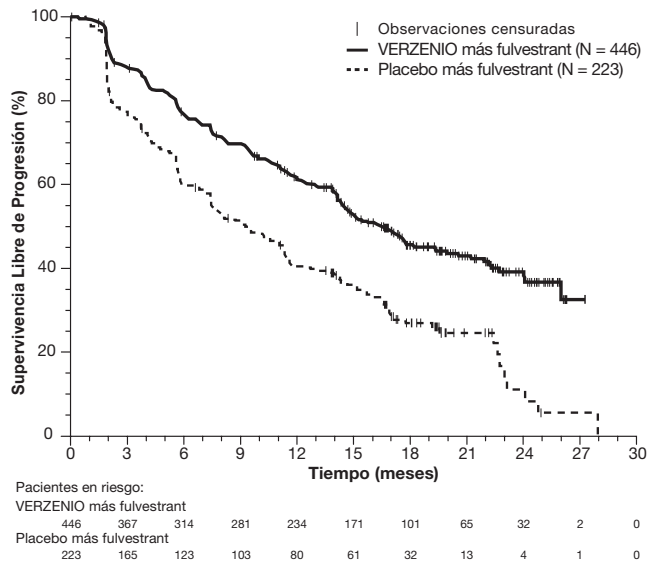
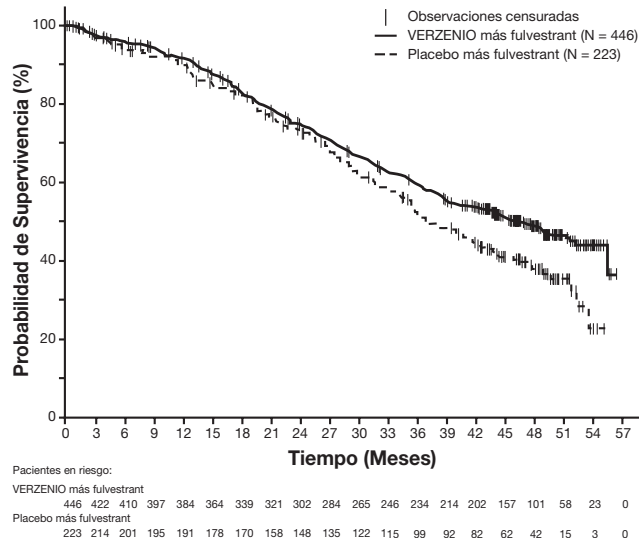


Figura 4: Curvas de Kaplan-Meier de la Supervivencia General: VERZENIO más Fulvestrant Contra Placebo más Fulvestrant (MONARCH 2)



Tabletas de VERZENIO® (abemaciclib) para administración oral

VER-0008-USPI-20230303

VERZENIO Administrado como Monoterapia en el Cáncer de Mama Metastásico (MONARCH 1)

Pacientes con cáncer de mama RH positivo y HER2 negativo que recibieron tratamiento endocrino previo y de 1 a 2 regímenes de quimioterapia en el entorno metastásico

MONARCH 1 (NCT02102490) fue un estudio de un solo grupo, abierto y multicéntrico en mujeres con cáncer de mama metastásico RH positivo y HER2 negativo medible cuya enfermedad progresó durante o después del tratamiento endocrino, que habían recibido un taxano en cualquier entorno y que habían recibido 1 o 2 regímenes previos de quimioterapia en el entorno metastásico. Un total de 132 pacientes recibieron 200 mg de VERZENIO por vía oral dos veces al día en un cronograma continuo hasta el desarrollo de enfermedad progresiva o una toxicidad no manejable.

La mediana de edad de las pacientes fue de 58 años (entre 36 y 89 años) y la mayoría de las pacientes eran blancas (85 %). Las pacientes tenían una valoración funcional del Eastern Cooperative Oncology Group de 0 (el 55 % de las pacientes) o de 1 (el 45 % de las pacientes). La mediana de duración de la enfermedad metastásica fue de 27.6 meses. El noventa por ciento (90 %) de las pacientes presentaron metástasis viscerales y el 51 % presentaron 3 o más lugares de enfermedad metastásica. El cincuenta y un por ciento (51 %) de las pacientes habían tenido una línea de quimioterapia en el entorno metastásico. El sesenta y nueve por ciento (69 %) de las pacientes habían recibido un régimen basado en taxanos en el entorno metastásico y el 55 % habían recibido capecitabina en el entorno metastásico. En la Tabla 19, se proporcionan los resultados de eficacia de MONARCH 1.

Tabla 19: Resultados de Eficacia en MONARCH 1 (Población con Intención de Tratar)

	200 mg de VERZENIO N = 132	
	Evaluado por el Investigador	Revisión Independiente
Tasa de Respuesta Objetiva^{a,b}, n (%)	26 (19.7)	23 (17.4)
IC del 95 % (%)	13.3, 27.5	11.4, 25.0
Mediana de Duración de la Respuesta	8.6 meses	7.2 meses
IC del 95 % (%)	5.8, 10.2	5.6; NA

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; NA = no alcanzado.

^a Todas las respuestas fueron respuestas parciales.

^b Con base en las respuestas confirmadas.

16. PRESENTACIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Presentación

Las tabletas de VERZENIO de 50 mg son ovaladas de color beige con la palabra "Lilly" grabada en bajorrelieve en un lado y el número "50" en el otro lado.
 Las tabletas de VERZENIO de 100 mg son ovaladas de color blanco a prácticamente blanco con la palabra "Lilly" grabada en bajorrelieve en un lado y el número "100" en el otro lado.
 Las tabletas de VERZENIO de 150 mg son ovaladas de color amarillo con la palabra "Lilly" grabada en bajorrelieve en un lado y el número "150" en el otro lado.
 Las tabletas de VERZENIO de 200 mg son ovaladas de color beige con la palabra "Lilly" grabada en bajorrelieve en un lado y el número "200" en el otro lado.

Las tabletas de VERZENIO se suministran en configuraciones de paquetes de dosis para 7 días:

- Blister de dosificación de 200 mg (14 tabletas): cada blister contiene 14 tabletas de 200 mg cada una (200 mg dos veces al día) NDC 0002-6216-54
- Blister de dosificación de 150 mg (14 tabletas): cada blister contiene 14 tabletas de 150 mg cada una (150 mg dos veces al día) NDC 0002-5337-54
- Blister de dosificación de 100 mg (14 tabletas): cada blister contiene 14 tabletas de 100 mg cada una (100 mg dos veces al día) NDC 0002-4815-54
- Blister de dosificación de 50 mg (14 tabletas): cada blister contiene 14 tabletas de 50 mg cada una (50 mg dos veces al día) NDC 0002-4483-54

Almacenamiento y Manipulación

Debe almacenarse a una temperatura de entre 20 °C y 25 °C (entre 68 °F y 77 °F). Se permiten desviaciones de 15 °C a 30 °C (59 °F a 86 °F).

17 INFORMACIÓN PARA ASESORAR AL PACIENTE

Debe recomendarse a los pacientes que lean la Información para Pacientes aprobada por la FDA.

Diarrea

VERZENIO puede causar diarrea, que puede ser severa en algunos casos (consultar Advertencias y Precauciones [5.1]).

- La identificación e intervención tempranas son críticas para el manejo óptimo de la diarrea. Debe indicarse a los pacientes que, ante el primer signo de heces blandas, comiencen un tratamiento antidiarreico (por ejemplo, loperamida) y notifiquen a su profesional de la salud para obtener más instrucciones y realizar un seguimiento adecuado.
- Debe sugerirse a los pacientes que aumenten la ingesta de líquidos.
- Si la diarrea no se resuelve con el tratamiento antidiarreico en un plazo de 24 horas a ≤Grado 1, debe suspenderse la dosificación de VERZENIO (consultar Dosis y Administración [2.2]).

Neutropenia

Debe indicarse a los pacientes que existe la posibilidad de que desarrollen neutropenia y que deben comunicarse de inmediato con su profesional de la salud si desarrollan fiebre, especialmente en asociación con cualquier signo de infección (consultar Advertencias y Precauciones [5.2]).

Enfermedad Pulmonar Intersticial/Neumonitis

Debe recomendarse a los pacientes que informen de inmediato cualquier síntoma respiratorio nuevo o que empeore (consultar Advertencias y Precauciones [5.3]).

Tabletas de VERZENIO® (abemaciclib) para administración oral

VER-0008-USPI-20230303

Hepatotoxicidad

Debe informarse a los pacientes sobre los signos y síntomas de hepatotoxicidad. Se les debe indicar a los pacientes que informen inmediatamente a su profesional de la salud si presentan algún signo o síntoma de hepatotoxicidad (*consultar Advertencias y Precauciones [5.4]*).

Tromboembolia Venosa

Debe recomendarse a los pacientes que informen de inmediato cualquier signo o síntoma de tromboembolia, como dolor o inflamación en una extremidad, falta de aliento, dolor de pecho, taquipnea y taquicardia (*consultar Advertencias y Precauciones [5.5]*).

Toxicidad Embrifetal

- Debe advertirse a las mujeres embarazadas y mujeres con potencial reproductivo sobre el riesgo potencial para un feto. Se les debe indicar a las mujeres que notifiquen a su profesional de la salud sobre cualquier embarazo confirmado o presunto (*consultar Advertencias y Precauciones [5.6] y Administración en Poblaciones Específicas [8.1]*).
- Debe indicarse a las mujeres con potencial reproductivo que usen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con VERZENIO y durante un mínimo de 3 semanas después de la última dosis (*consultar Uso en Poblaciones Específicas [8.1, 8.3]*).

Lactancia

Debe recomendarse a las mujeres en período de lactancia que no amamenten durante el tratamiento con VERZENIO ni durante un mínimo de 3 semanas después de la última dosis (*consultar Uso en Poblaciones Específicas [8.2]*).

Infertilidad

Debe informarse a los hombres con potencial reproductivo que VERZENIO puede afectar la fertilidad (*consultar Uso en Poblaciones Específicas [8.3]*).

Interacciones Farmacológicas

- Debe advertirse a los pacientes que eviten la administración concomitante de ketoconazol. Es posible que se requiera una reducción de la dosis para otros inhibidores fuertes de la CYP3A o para inhibidores moderados de la CYP3A (*consultar Dosificación y Administración [2.2] e Interacciones Farmacológicas [7]*).
- El pomelo puede interactuar con VERZENIO. Debe recomendarse a los pacientes que no consuman productos con pomelo durante el tratamiento con VERZENIO.
- Debe recomendarse a los pacientes que eviten la administración concomitante de inductores fuertes y moderados de la CYP3A y que consideren agentes alternativos (*consultar Dosificación y Administración [2.2] e Interacciones Farmacológicas [7]*).
- Debe recomendarse a los pacientes que informen a sus profesionales de la salud sobre todas las medicinas concomitantes, incluidas las de venta con receta, las de venta libre, las vitaminas y los productos a base de hierbas (*consultar Dosificación y Administración [2.2] e Interacciones Farmacológicas [7]*).

Dosificación

- Debe indicarse a los pacientes que tomen las dosis de VERZENIO aproximadamente a la misma hora todos los días y que se traguen las tabletas enteras (sin masticarlas, triturarlas ni partirlas) (*consultar Dosificación y Administración [2.1]*).
- Si el paciente vomita u omite una dosis, debe indicársele que tome la siguiente dosis prescrita a la hora habitual (*consultar Dosificación y Administración [2.1]*).
- Debe informarse al paciente que VERZENIO puede tomarse con o sin alimentos (*consultar Dosificación y Administración [2.1]*).



Comercializado por: Lilly USA, LLC, Indianápolis, IN 46285, EE. UU.

Derechos de autor © 2017, 2023, Eli Lilly and Company. Todos los derechos reservados.

VER-0008-USPI-20230303

VERZENIO® (abemaciclib) tabletas, para administración oral

VER-0008-USPI-20230303

**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
VERZENIO®
(abemaciclib) tabletas**

¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre VERZENIO?

VERZENIO puede causar efectos secundarios graves como:

- **Diarrea.** La diarrea es común en el tratamiento con VERZENIO y a veces puede ser severa. La diarrea puede causar que desarrolle deshidratación o una infección. El período más común para desarrollar diarrea es durante el primer mes de tratamiento con VERZENIO. Si desarrolla diarrea durante el tratamiento con VERZENIO, es posible que su profesional de la salud le indique que deje de tomar VERZENIO temporalmente, que interrumpa el tratamiento o que disminuya la dosis.
 - **Si tiene heces blandas,** comience a tomar una medicina antidiarreica (como la loperamida), beba más líquidos e informe a su profesional de la salud de inmediato.
- **Recuento bajo de glóbulos blancos (neutropenia).** Los recuentos bajos de glóbulos blancos son comunes durante el tratamiento con VERZENIO y pueden causar infecciones serias potencialmente mortales. Su profesional de la salud debe revisar sus recuentos de glóbulos blancos antes del tratamiento y durante este. Si desarrolla recuentos bajos de glóbulos blancos durante el tratamiento con VERZENIO, su profesional de la salud puede indicarle que deje de tomar VERZENIO temporalmente, que disminuya la dosis o que espere antes de comenzar el próximo mes de tratamiento. **Coménteles a su profesional de la salud de inmediato si presenta signos y síntomas de recuentos bajos de glóbulos blancos o infecciones, como fiebre y escalofríos.**
- **Problemas pulmonares.** VERZENIO puede causar inflamación severa o potencialmente mortal de los pulmones durante el tratamiento, lo que puede provocar la muerte. Si desarrolla problemas pulmonares durante el tratamiento con VERZENIO, su profesional de la salud puede indicarle que deje de tomar VERZENIO temporalmente, que disminuya la dosis o que interrumpa el tratamiento. Coménteles a su profesional de la salud si presenta nuevos síntomas o si alguno de los síntomas existentes empeora, incluidos los que se indican a continuación:
 - dificultad para respirar o falta de aliento
 - tos con o sin mucosidad
 - dolor de pecho
- **Problemas hepáticos.** VERZENIO puede causar problemas hepáticos graves. Su profesional de la salud debe realizarle análisis de sangre para verificar el estado del hígado antes del tratamiento con VERZENIO y durante este. Si desarrolla problemas hepáticos durante el tratamiento con VERZENIO, su profesional de la salud puede reducir su dosis o interrumpir su tratamiento. Avísele de inmediato a su profesional de la salud si presenta alguno de los siguientes signos y síntomas de problemas hepáticos:
 - sentir mucho cansancio
 - pérdida del apetito
 - dolor en la parte superior derecha del área del estómago (abdomen)
 - sangrado o hematomas que se forman con más facilidad de lo normal
- **Coágulos de sangre en las venas o en las arterias de los pulmones.** VERZENIO puede causar coágulos de sangre graves que provoquen la muerte. Si desarrolla coágulos de sangre durante el tratamiento con VERZENIO, su profesional de la salud puede indicarle que deje de tomar VERZENIO temporalmente. Coménteles a su profesional de la salud de inmediato si presenta alguno de los siguientes signos y síntomas de un coágulo de sangre:
 - dolor o hinchazón en los brazos o piernas
 - respiración rápida
 - falta de aire
 - frecuencia cardíaca acelerada
 - dolor de pecho

Consulte “¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de VERZENIO?” para obtener más información con respecto a ellos.

¿Qué es VERZENIO?

VERZENIO es una medicina recetada que se utiliza:

- en combinación con tratamiento endocrino (tamoxifeno o un inhibidor de la aromatasa) para tratar a adultos con cáncer de mama incipiente positivo para

receptores de hormonas (RH positivo), negativo para receptores del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2 negativo), con afectación ganglionar y con un alto riesgo de reaparecer, según lo determine su profesional de la salud.

- en combinación con un inhibidor de la aromatasa como primer tratamiento endocrino para tratar a adultos con cáncer de mama RH positivo y HER2 negativo que ha empeorado o se ha propagado a otras partes del cuerpo (metastásico).
- en combinación con fulvestrant para tratar a adultos con cáncer de mama RH positivo y HER2 negativo que ha empeorado o se ha propagado a otras partes del cuerpo (metastásico) y cuya enfermedad ha progresado después del tratamiento endocrino.
- solo para tratar a adultos con cáncer de mama RH positivo y HER2 negativo que ha empeorado o que se ha propagado a otras partes del cuerpo (metastásico) y cuya enfermedad ha progresado después del tratamiento endocrino y la quimioterapia anterior.

Cuando VERZENIO se utiliza en combinación con fulvestrant, tamoxifeno o un inhibidor de la aromatasa, también debe leer la Información para el Paciente del producto recetado. En caso de duda, consulte a su profesional de la salud.

Se desconoce si VERZENIO es seguro y eficaz en niños.

Antes de empezar a utilizar VERZENIO, informe a su profesional de la salud sobre sus afecciones médicas, incluido lo siguiente:

- tiene fiebre, escalofríos o cualquier otro signo de infección.
- tiene antecedentes de coágulos de sangre en las venas.
- tiene problemas pulmonares o respiratorios.
- tiene problemas hepáticos o renales.
- está embarazada o planea quedar embarazada. VERZENIO puede hacerle daño a un bebé en gestación.

Mujeres que pueden quedar embarazadas:

- Su profesional de la salud realizará una prueba de embarazo antes de comenzar el tratamiento con VERZENIO.
- Debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con VERZENIO y durante 3 semanas después de la última dosis de VERZENIO.
- Coménteles a su profesional de la salud de inmediato si queda embarazada o cree que está embarazada durante el tratamiento con VERZENIO.
- está amamantando o planea hacerlo. Se desconoce si VERZENIO pasa a la leche materna. No amamante durante el tratamiento con VERZENIO ni durante un mínimo de 3 semanas después de la última dosis de VERZENIO.

Informe al profesional de la salud sobre todas las medicinas que toma, incluidas las medicinas de venta libre y con prescripción, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas. VERZENIO puede afectar la forma en la que funcionan otras medicinas, y otras medicinas pueden afectar el funcionamiento de VERZENIO. Eso podría ocasionar efectos secundarios graves.

Es particularmente importante que le avise a su profesional de la salud si toma alguna medicina que contenga ketoconazol.

Conozca las medicinas que toma. Tenga una lista de ellas para mostrarla a su profesional de la salud y al farmacéutico cuando reciba una medicina nueva.

¿Cómo debo tomar VERZENIO?

- Siga estrictamente las indicaciones de su profesional de la salud cuando utilice VERZENIO.
- Su profesional de la salud puede cambiar la dosis si es necesario. No deje de tomar VERZENIO ni cambie la dosis sin consultar a su profesional de la salud.
- VERZENIO se puede tomar con o sin alimentos.
- Trague las tabletas de VERZENIO enteras. No las mastique, triture ni parta antes de tragarlas. No tome tabletas de VERZENIO si están rotas, agrietadas o dañadas.
- Tome sus dosis de VERZENIO aproximadamente a la misma hora todos los días.
- Si vomita u olvida tomar una dosis de VERZENIO, tome la siguiente dosis en el horario habitual. No tome 2 dosis de VERZENIO al mismo tiempo para compensar la dosis olvidada.

¿Qué debo evitar durante el tratamiento con VERZENIO?

- Evite tomar ketoconazol durante el tratamiento con VERZENIO. Avísele a su profesional de la salud si toma alguna medicina que contenga ketoconazol.
- Evite el pomelo y los productos que contienen pomelo durante el tratamiento con VERZENIO. El pomelo puede aumentar la cantidad de VERZENIO en la sangre.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de VERZENIO?

VERZENIO puede causar efectos secundarios graves, entre los que se incluyen:

- Consulte “¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre VERZENIO?”

Los efectos secundarios más comunes de VERZENIO incluyen:

- náuseas
- infecciones
- recuento bajo de glóbulos rojos (anemia)
- disminución del apetito
- dolor de cabeza
- debilitamiento del cabello o pérdida del cabello (alopecia)
- dolor abdominal
- cansancio
- recuento bajo de glóbulos blancos (leucopenia)
- vómitos
- recuento bajo de plaquetas (trombocitopenia)

VERZENIO puede causar problemas de fertilidad en los hombres. Esto puede afectar su capacidad de tener hijos. Consulte con su profesional de la salud si esto le preocupa. Estos no son todos los efectos secundarios posibles de VERZENIO. Para obtener más información, consulte con su profesional de la salud o farmacéutico.

Llame a su profesional de la salud para recibir asesoría médica sobre los efectos secundarios. Puede informar los efectos secundarios a la FDA al 1-800-FDA-1088.

¿Cómo debo almacenar VERZENIO?

- Conserve VERZENIO a temperatura ambiente de entre 20 °C y 25 °C (entre 68 °F y 77 °F).

Mantenga VERZENIO y todas las medicinas fuera del alcance de los niños.

Información general sobre el uso seguro y eficaz de VERZENIO.

A veces, se prescriben medicinas para fines diferentes de los que se detallan en el folleto de información para el paciente. No utilice VERZENIO para una afección para la que no se haya prescrito. No entregue VERZENIO a otras personas, incluso si tienen los mismos síntomas que usted. Podría causarles daño. Puede solicitar a su farmacéutico o profesional de la salud que le brinde más información sobre VERZENIO que se proporciona a los profesionales de la salud.

¿Cuáles son los ingredientes de VERZENIO?

Ingrediente activo: abemaciclib

Ingredientes inactivos: celulosa microcristalina 102, celulosa microcristalina 101, lactosa monohidrato, croscarmelosa de sodio, estearil fumarato de sodio, dióxido de silicio.

Ingredientes de la mezcla de color: alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo.

Comercializado por: Lilly USA, LLC, Indianápolis, IN 46285, EE. UU.

Derechos de autor © 2017, 2023, Eli Lilly and Company. Todos los derechos reservados.

VER-0005-PPI-20230303

Para obtener más información, visite www.verzenio.com o llame al 1-800-545-5979.

Esta Información para el Paciente cuenta con la aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU. Revisado: marzo de 2023

PP-AL-US-3744

VERZENIO® (abemaciclib) tabletas, para administración oral VER-0005-PPI-20230303