República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2021015379 DE 29 de Abril de 2021
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director(a) Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos -Invima, delegado mediante Resolución número 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995, Resolución 2378 de 2008, Ley 1437 de 2011 y Ley 1755 de 2015.

ANTECEDENTES

Que mediante radicado 20201154974 del 02 de septiembre de 2020, la señora RUBBY ESPERANZA ARISTIZABAL actuando en calidad de apoderada de la sociedad ELI LILLY & COMPANY, solicitó concesión del registro sanitario para IMPORTAR y VENDER el producto VERZENIO 50 mg a favor de ELI LILLY AND COMPANY con domicilio en Estados Unidos, de acuerdo con lo establecido en el artículo 94 del Decreto 2106 de 2019 que incluye:

- Evaluación farmacológica, farmacéutica y legal.
- Declaración de nueva entidad química y protección de datos no divulgados de conformidad con lo establecido en el Decreto 2085 de 2002.
- Información para prescribir e inserto versión CDS04DIC2019 PTC v1.0 (27Ene2021).

Que mediante radicado 20201183682 del 07 de octubre de 2020, el interesado presentó anexo al expediente allegando información legal de los anexos de calidad.

Que mediante radicado 20211020517 del 09 de febrero de 2021, el interesado presentó anexo al expediente allegando IUM, IPP e inserto ajustados al concepto del acta.

Que mediante radicado 20211059238 del 26 de marzo de 2021, el interesado presentó anexo al expediente allegando aclaración de las presentaciones comerciales, de los solventes residuales, de la degradación forzada y la estabilidad.

CONSIDERACIONES DEL DESPACHO

Frente a los documentos técnicos/legales allegados por el interesado con radicado 20201154974 del 02 de septiembre de 2020, radicado 20201183682 del 07 de octubre de 2020, radicado 20211020517 del 09 de febrero de 2021 y radicado 20211059238 del 26 de marzo de 2021, este Despacho se permite hacer las siguientes consideraciones:

Que el Decreto Ley 2106 del 22 de noviembre de 2019 *"Por el cual se dictan normas para simplificar, suprimir y reformar trámites, procesos y procedimientos innecesarios existentes en la administración pública",* contempló en su artículo 94, la unificación de los trámites de evaluación farmacológica, farmacéutica y legal en aras de minimizar los tiempos de estudio y evaluar simultáneamente los aspectos de seguridad, eficacia, calidad y legal de los medicamentos.

Que la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora en el Acta 24 de 2020 SEMNNIMB numeral 3.1.1.6., recomendó aprobar la evaluación farmacológica y ajustar la información para prescribir y el inserto para el producto.

Que la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, al evaluar sobre la información técnico científica presentada recomendó en el Acta 24 de 2020 SEMNNIMB numeral 3.1.1.6., declarar nueva entidad química el principio activo Abemaciclib, para efectos de la protección de datos que trata el Decreto 2085 de 2002, así mismo verificó el cumplimiento de los requisitos previamente establecidos de la siguiente manera:

1. Que el principio activo Abemaciclib se trata de una **nueva entidad química** de conformidad con lo establecido en el artículo 1º del Decreto 2085 de 2002.
2. Que la generación de la información no divulgada que se pretende proteger significó un **esfuerzo considerable** para que quien la entrega a la autoridad sanitaria competente, en los términos del parágrafo del artículo 2° del Decreto 2085 del 2002.
3. **Que la información que se protege no se encuentre divulgada** (Decreto 2085 del 2002).

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Que LILLY DEL CARIBE, INC con domicilio en 12,6 Km 65th Infantry Road, Carolina, Puerto Rico, cuenta con certificación en Buenas prácticas de manufactura para la fabricación del producto, conforme indica el certificado No. 01/20/143102 emitido por la Agencia Sanitaria de Europa (EMA), con una vigencia hasta el 13 de marzo de 2021. No obstante, de conformidad con la comunicación emitida por la EMA y notificada a la Oficina de Asuntos Internacionales del Instituto, las certificaciones de BPM emitidas por los países que hacen parte de la EMA, se extiende su vigencia automáticamente hasta el 31 de diciembre de 2021, debido a las restricciones causadas por la Pandemia del COVID-19.

Que LILLY S.A. con domicilio en Avda de la Industria 30, 28108, Alcobendas, Madrid, España, cuenta con certificación en Buenas prácticas de manufactura para el envase primario y secundario del producto, conforme indica el certificado No. ES/052HVI/18 emitido por la Agencia Sanitaria de España, con una vigencia hasta el 12/03/2021. No obstante, de conformidad con la comunicación emitida por la EMA y notificada a la Oficina de Asuntos Internacionales del Instituto, las certificaciones de BPM emitidas por los países que hacen parte de la EMA, se extiende su vigencia automáticamente hasta el 31 de diciembre de 2021, debido a las restricciones causadas por la Pandemia del COVID-19.

Que SUPPLA S.A. con domicilio en 150 metros delante de la glorieta de Siberia vía Cota, Parque industrial Clis Bodega 55 de Cota, Cundinamarca, cuenta con certificación en Buenas prácticas de manufactura para el acondicionamiento secundario (codificado, etiquetado, desetiquetado, estuchado, desestuchado, colocación de stiker y/o inserto, termosellado y termoencogido) de medicamento no estériles, en todas las formas farmacéuticas, conforme indica la Resolución 2019049445 del 01 de noviembre de 2019 emitida por el INVIMA, con una vigencia hasta el 10 de diciembre de 2022.

Que los artes de material de envase y empaque (aluminio del blister y caja plegadiza) allegados mediante radicado 20201154974 del 02 de septiembre de 2020 (folios 4312 - 4317) para las presentaciones comerciales y muestra médica, cumplen con lo establecido en el Artículo 74, 76 del Decreto 677 de 1995 y Decreto 843 de 2016.

Que la información para prescribir y el inserto versión CDS04DIC2019 PTC v1.0 (27Ene2021), allegados mediante radicado 20211020517 del 09 de febrero de 2021 (folios 169 - 193) se ajustan al concepto emitido por la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora en el Acta 24 de 2020 SEMNNIMB numeral 3.1.1.6. y la información técnica que en estos se consigna se encuentra soportada y ajustada al registro sanitario.

Que los estudios de estabilidad del producto allegados mediante radicado 20201154974 del 02 de septiembre de 2020, fueron realizados sobre el producto elaborado por LILLY DEL CARIBE, INC con domicilio en 12,6 Km 65th Infantry Road, Carolina, Puerto Rico y envasado y acondicionado por LILLY S.A. con domicilio en Avda de la Industria 30, 28108, Alcobendas, Madrid, España, en el material de envase: Blister Alu-Alu, los cuales soportan un tiempo de vida útil de dos (2) años a condiciones de almacenamiento de 30 ± 2°C y 75 ± 5% HR.

Que el interesado presentó el Plan de Gestión de Riesgos – PGR, mediante radicado 20201154974 del 02/09/2020, sobre el cual el Grupo de Farmacovigilancia conceptuó en el Acta 24 de 2020 SEMNNIMB numeral 3.1.1.6. lo siguiente: *"En cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR), la Sala recomienda aprobar el PGR versión 5.0 con apéndice de Colombia versión 1.0 del producto VERZENIO. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto."*

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2021015379 DE 29 de Abril de 2021
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director(a) Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos -Invima, delegado mediante Resolución número 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995, Resolución 2378 de 2008, Ley 1437 de 2011 y Ley 1755 de 2015.

Con base en el Decreto 677 de 1995, Decreto 2085 de 2002, Decreto 2106 de 2019 y demás normas que lo modifican; y la documentación allegada por el interesado previo estudio técnico y legal, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos,

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: APROBAR la EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA para el producto VERZENIO 50 mg a favor de ELI LILLY AND COMPANY con domicilio en Estados Unidos, conforme al concepto emitido por la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de Comisión Revisora, en el Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB numeral 3.1.1.6.

ARTICULO SEGUNDO: Conceder REGISTRO SANITARIO por el término de CINCO (5) años al

PRODUCTO:	VERZENIO 50 mg
IUM DE SEGUNDO NIVEL:	1A1035761000
REGISTRO SANITARIO No.:	**INVIMA 2021M-0020138**
TIPO DE REGISTRO:	Importar y vender.
TITULAR:	ELI LILLY AND COMPANY con domicilio en Estados Unidos.
FABRICANTE GRANEL:	LILLY DEL CARIBE, INC con domicilio en 12,6 Km 65th Infantry Road, Carolina, Puerto Rico.
ENVASADOR:	LILLY S.A. con domicilio en Avda de la Industria 30, 28108, Alcobendas, Madrid, España.
ACONDICIONADOR SECUNDARIO:	LILLY S.A. con domicilio en Avda de la Industria 30, 28108, Alcobendas, Madrid, España. SUPPLA S.A. con domicilio en 150 metros delante de la glorieta de Siberia vía Cota, Parque industrial Clis Bodega 55 de Cota, Cundinamarca.
IMPORTADOR:	ELI LILLY INTERAMERICA INC., con domicilio en la Transversal 18 No. 96 – 41 piso 6 de Bogotá D.C.
CONDICIÓN DE VENTA:	Con fórmula médica.
FORMA FARMACEUTICA:	Tableta recubierta.
VIA ADMINISTRACIÓN:	Oral.
PRINCIPIO ACTIVO:	Cada tableta recubierta contiene ABEMACICLIB 50 mg.
PRESENT. COMERCIAL:	1A1035761000100: Caja plegadiza con 30 tabletas recubiertas en cinco blister Alu-Alu por 6 tabletas recubiertas cada uno. 1A1035761000101: Caja plegadiza con 14 tabletas recubiertas en dos blister Alu-Alu por 7 tabletas recubiertas cada uno. 1A1035761000102: Caja plegadiza con 28 tabletas recubiertas en cuatro blister Alu-Alu por 7 tabletas recubiertas cada uno.
MUESTRA MÉDICA:	1A1035761000103: Caja plegadiza con 30 tabletas recubiertas en cinco blister Alu-Alu por 6 tabletas recubiertas cada uno.
INDICACIONES:	En combinación con fulvestrant para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama avanzado o metastásico positivo para receptores hormonales (HR+), negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2–), con progresión de la enfermedad después de la terapia endocrina.
CONTRAINDICACIONES PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:	Contraindicaciones: Hipersensibilidad grave al principio activo o a alguno de los excipientes. Precauciones y advertencias:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Diarrea
Ocurrió diarrea en 81% de los pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasa en MONARCH 3, en 86% de los pacientes que recibieron Verzenio más fulvestrant en MONARCH 2, y en 90% de los pacientes que recibieron Verzenio solo en MONARCH 1.

Ocurrió diarrea Grado 3 en 9% de los pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasa en MONARCH 3, en 13% de los pacientes que recibieron Verzenio más fulvestrant en MONARCH 2, y en 20% de los pacientes que recibieron Verzenio solo en MONARCH 1. Se han asociado episodios de diarrea con deshidratación e infección.

La incidencia de diarrea fue mayor durante el primer mes de administración de Verzenio. En MONARCH 3, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del primer evento de diarrea fue de 8 días, y la mediana de la duración de la diarrea para los Grados 2 y 3 fue de 11 y 8 días, respectivamente. En MONARCH 2, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del primer evento de diarrea fue de 6 días, y la mediana de la duración de la diarrea para los Grados 2 y 3 fue de 9 y 6 días, respectivamente. En MONARCH 3, 19% de los pacientes con diarrea tuvieron que omitir una toma y 13% requirieron de reducción de la dosis. En MONARCH 2, 22% de los pacientes con diarrea tuvieron que omitir una toma y 22% requirieron una reducción de la dosis. El tiempo transcurrido entre el inicio y la resolución de la diarrea fue similar en MONARCH 3, MONARCH 2, y MONARCH 1.

Se debe indicar a los pacientes que al primer signo de evacuaciones sueltas deberán iniciar terapia antidiarreica, como loperamida, incrementar los líquidos orales y notificar a su profesional médico a fin de recibir instrucciones adicionales y un seguimiento apropiado. En el caso de diarrea Grado 3 o 4, o diarrea que requiera de hospitalización, se debe suspender Verzenio hasta que la toxicidad se resuelva a Grado ≤1, y entonces reanudar la administración de Verzenio a la siguiente dosis más baja.

Neutropenia
Ocurrió neutropenia en 41% de los pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasa en MONARCH 3, en 46% de los pacientes que recibieron Verzenio más fulvestrant en MONARCH 2, y en 37% de los pacientes que recibieron Verzenio solo en MONARCH 1. Ocurrió un descenso Grado ≥3 en el recuento de neutrófilos (con base en los hallazgos de laboratorio) en 22% de los pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasa en MONARCH 3, en 32% de los pacientes que recibieron Verzenio más fulvestrant en MONARCH 2, y en 27% de los pacientes que recibieron Verzenio en MONARCH 1. En MONARCH 3, la mediana del tiempo transcurrido hasta el primer episodio de neutropenia Grado ≥3 fue de 33 días, y en MONARCH 2 y MONARCH 1 fue de 29 días. La mediana de duración de la neutropenia grado ≥3 en MONARCH 3 fue de 11 días, y de 15 días en MONARCH 2 y MONARCH 1 (ver sección Reacciones Adversas).

Vigile los recuentos sanguíneos completos antes del comienzo de la terapia con Verzenio, cada dos semanas durante los primeros dos meses,

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

mensualmente durante los siguientes dos meses, y cuando estén clínicamente indicadas. Se recomienda interrumpir la administración, reducir la dosis o demorar el inicio de los ciclos de tratamiento en los pacientes que desarrollan neutropenia Grado 3 o 4.

Se ha reportado neutropenia febril en <1% de los pacientes expuestos a Verzenio en los estudios MONARCH. Se observaron dos muertes debido a sepsis neutropénica en MONARCH 2. Se debe informar a los pacientes que reporten de inmediato cualquier episodio de fiebre a su médico.

Enfermedad Pulmonar Intersticial (ILD, por sus siglas en inglés) /Neumonitis
Se puede presentar ILD/neumonitis grave, potencialmente mortal o fatal en los pacientes tratados con VERZENIO y otros inhibidores de la CDK4/6. En los ensayos clínicos (MONARCH 1, MONARCH 2 y MONARCH 3), el 3,3% de los pacientes tratados con VERZENIO tenían ILD/neumonitis de cualquier Grado, 0,6% tenían de Grado 3 o 4, y el 0,4% tuvieron resultados fatales. Se han observado casos adicionales de ILD/neumonitis durante el periodo de post-comercialización, en los que se notificaron fatalidades.

Supervise a los pacientes para los síntomas pulmonares indicativos de ILD/neumonitis. Los síntomas pueden incluir hipoxia, tos, disnea o infiltrados intersticiales en los exámenes radiológicos. Se deben excluir las causas infecciosas, neoplásicas y de otro tipo para estos síntomas por medio de investigaciones apropiadas.

Se recomienda suspender o reducir la dosis en los pacientes que desarrollen ILD/neumonitis persistente o recurrente de Grado 2. Discontinuar de forma permanente el tratamiento con VERZENIO en todos los pacientes con Grado 3 o 4 de ILD o neumonitis.

Hepatotoxicidad
En MONARCH 3 se reportaron incrementos de Grado ≥3 en ALT (6% versus 2%) y AST (3% versus 1%) en los brazos de Verzenio y de placebo, respectivamente. En MONARCH 2 se reportaron incrementos de Grado ≥3 en ALT (4% versus 2%) y AST (2% versus 3%) en los brazos de Verzenio y de placebo, respectivamente.

En MONARCH 3, en el caso de los pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasa con incremento de Grado ≥3 en ALT, la mediana del tiempo transcurrido para su inicio fue de 61 días, y la mediana del tiempo transcurrido hasta su resolución a un Grado < 3 fue de 14 días. En MONARCH 2, en el caso de los pacientes que recibieron Verzenio más fulvestrant con incremento de Grado ≥ 3 en ALT, la mediana del tiempo transcurrido para su inicio fue de 57 días, y la mediana del tiempo transcurrido hasta su resolución a un Grado < 3 fue de 14 días. En MONARCH 3, en el caso de los pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasa con incremento de Grado ≥ 3 en AST, la mediana del tiempo transcurrido para su inicio fue de 71 días, y la mediana del tiempo transcurrido hasta su resolución fue de 15 días. En MONARCH 2, en el caso de los pacientes que recibieron Verzenio más fulvestrant con incremento de Grado ≥ 3 en AST, la mediana del tiempo

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

transcurrido para su inicio fue de 185 días, y la mediana del tiempo transcurrido hasta su resolución fue de en 13 días.

Vigile las pruebas de función hepática (PFH) antes del comienzo de la terapia con Verzenio, cada dos semanas durante los primeros dos meses, mensualmente durante los dos meses siguientes, y cuando esté clínicamente indicado. Se recomienda interrumpir la administración, reducir la dosis, suspender la administración o demorar el comienzo de los ciclos terapéuticos en los pacientes que desarrollen elevación de las transaminasas hepáticas persistente o recurrente Grado 2, o Grados 3 o 4.

Tromboembolismo Venoso
En MONARCH 3 se reportaron eventos tromboembólicos venosos en el 5% de los pacientes tratados con Verzenio más un inhibidor de aromatasa, en comparación con el 0,6% de los pacientes tratados con un inhibidor de aromatasa más placebo. En MONARCH 2 se reportaron eventos tromboembólicos venosos en el 5% de los pacientes tratados con Verzenio más fulvestrant, en comparación con el 0,9% de los pacientes tratados con fulvestrant más placebo. Los eventos tromboembólicos venosos 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 todo el programa de desarrollo clínico se han reportado muertes a causa de tromboembolia venosa.

Vigile a los pacientes para detectar signos y síntomas de trombosis venosa y embolia pulmonar y tratar según resulte médicamente apropiado.

Toxicidad Embrio-Fetal
Con base en los hallazgos de los estudios en animales y el mecanismo de acción, Verzenio puede ocasionar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. En los estudios de reproducción en animales, la administración de abemaciclib a ratas en gestación durante el periodo de organogénesis ocasionó teratogenicidad y disminución del peso fetal a exposiciones maternas que fueron similares a la exposición clínica en humanos con base en el área bajo la curva (AUC) a la dosis máxima recomendada en humanos.

Informar a las mujeres embarazadas del potencial riesgo para un feto. Informar a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Verzenio y durante al menos tres semanas después de la última toma.

Infecciones/ infestaciones:
Se notificó una mayor proporción de infecciones en los pacientes que estaban recibiendo abemaciclib con hormonoterapia que en los pacientes tratados con placebo con hormonoterapia. Se notificó infección pulmonar en pacientes que estaban recibiendo abemaciclib sin neutropenia concomitante. Se produjeron casos mortales en <1% de los pacientes.

Se debe monitorizar estrechamente la presencia de signos y síntomas de infección en los pacientes, así como administrarles un tratamiento médico apropiado.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Uso en Poblaciones Específicas

Embarazo:

Resumen de Riesgos:

Con base en los hallazgos en animales y en su mecanismo de acción, Verzenio puede ocasionar daño fetal si se administra a una mujer embarazada.

No existen datos disponibles en humanos sobre el riesgo asociado con el fármaco. Informar a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto. En los estudios de reproducción en animales, la administración de abemaciclib durante la organogénesis fue teratogénica y ocasionó disminución del peso fetal a exposiciones maternas similares a la exposición clínica en humanos con base en el AUC a la dosis máxima recomendada en humanos. Informar a las mujeres embarazadas del potencial riesgo para un feto.
Se desconoce el riesgo de fondo de alteraciones congénitas y aborto espontáneo para la población indicada. Sin embargo, el riesgo de fondo en la población general de los EUA de alteraciones congénitas se ubica entre el 2 y 4% y el de aborto espontáneo es de 15 a 20% en los embarazos clínicamente identificados.

Datos en Animales:

En un estudio de desarrollo embrio-fetal, ratas en gestación recibieron tomas orales de abemaciclib hasta de 15 mg/kg/día durante el periodo de organogénesis. Las dosis ≥4 mg/kg/día ocasionaron disminución de los pesos corporales fetales e incremento en la incidencia de malformaciones y variaciones cardiovasculares y esqueléticas. Estos hallazgos incluyeron arteria innominada y arco aórtico ausentes, arteria subclavia mal ubicada, esternebras no osificadas, osificación bipartita del centro torácico y costillas rudimentarias o noduladas. A 4 mg/kg/día en ratas, las exposiciones sistémicas maternas fueron aproximadamente iguales a la exposición en humanos (AUC) a la dosis recomendada.

Lactancia:

Resumen de Riesgos:

No existen datos sobre la presencia de abemaciclib en la leche humana, sobre sus efectos sobre el niño amamantado ni sobre la producción de leche. Debido al potencial de eventos adversos graves por Verzenio en lactantes amamantados, se debe aconsejar a las mujeres en periodo de lactancia que no amamanten durante el tratamiento con Verzenio y durante al menos tres semanas después de la última toma.

Mujeres y Hombres con Potencial Reproductivo:

Pruebas de Embarazo:

Con base en los estudios en animales, Verzenio puede ocasionar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. Se recomienda hacer pruebas de embarazo en las mujeres con potencial reproductivo antes de dar comienzo al tratamiento con Verzenio.

Anticoncepción:

Mujeres:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Verzenio puede ocasionar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Verzenio y durante al menos tres semanas después de la última dosis.

Infertilidad:
Hombres:
Con base en los hallazgos en animales, Verzenio puede afectar la fertilidad en los hombres con potencial reproductivo.

Uso pediátrico:
No se ha establecido la seguridad y efectividad de Verzenio en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico:
De los 900 pacientes que recibieron Verzenio en MONARCH 1, MONARCH 2 y MONARCH 3, 38% eran mayores de 65 años de edad y 10% eran mayores de 75 años de edad. Los eventos adversos más frecuentes (≥5%) Grado 3 o 4 en los pacientes ≥65 años de edad que recibieron Verzenio en MONARCH 1, 2 y 3, fueron neutropenia, diarrea, fatiga, náuseas, deshidratación, leucopenia, anemia, infecciones e incremento de ALT. En general no se observaron diferencias en la seguridad o efectividad de Verzenio entre estos pacientes y los pacientes de menor edad.

Insuficiencia renal:
No se requiere ajustar la dosis en los 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 renal grave (CLcr <30 mL/min, C-G), enfermedad renal en etapa terminal, o en pacientes en diálisis.

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

Reducir la frecuencia de administración cuando se administre Verzenio a pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C).

Lactosa:
Verzenio contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Crisis Visceral:
No existen datos sobre la eficacia y seguridad de abemaciclib en pacientes con crisis visceral.

REACCIONES ADVERSAS: Las siguientes reacciones adversas se comentan con mayor detalle en otras secciones de la información sobre el producto:
Diarrea.
Neutropenia.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Hepatotoxicidad.
Tromboembolia venosa.

Experiencia en los estudios clínicos:
Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo bajo condiciones ampliamente variables, no es posible comparar de manera directa las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco con las tasas de los estudios clínicos de otro fármaco y puede ser que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

MONARCH 3: Terapia inicial con Verzenio en Combinación con un Inhibidor de Aromatasa (Anastrozol o Letrozol)

Mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama HR+, HER2-, locorregionalmente recurrente o metastásico, sin terapia sistémica previa en esta fase de la enfermedad

MONARCH 3 fue un estudio de 488 mujeres que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasa o placebo más un inhibidor de aromatasa. Las pacientes fueron asignadas aleatoriamente a 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 la duración del tratamiento fue de 15,1 meses en el brazo de Verzenio y de 13,9 meses en el brazo de placebo. La mediana de apego a la dosis fue del 98% en el brazo de Verzenio y del 99% en el brazo de placebo.

Ocurrieron reducciones de la dosis debido a una reacción adversa en el 43% de los pacientes que recibieron Verzenio más anastrozol o letrozol. Las reacciones adversas que ocasionaron reducciones de la dosis en ≥5% de las pacientes fueron diarrea y neutropenia. Ocurrieron reducciones de la dosis de Verzenio a causa de 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. Ocurrieron reducciones de la dosis de Verzenio a causa de 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 los pacientes que recibieron placebo más un inhibidor de aromatasa.

Se reportó la discontinuación permanente del tratamiento a causa de un evento adverso 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 ocasionaron la discontinuación permanente en las pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasa fueron diarrea (2%), incremento de ALT (2%), infección (1%), eventos tromboembólicos venosos (1%), neutropenia (0,9%), insuficiencia renal (0,9%), incremento de AST (0,6%), disnea (0,6%), fibrosis pulmonar (0,6%) y anemia, exantema, pérdida de peso y trombocitopenia (cada uno 0,3%).

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Se reportaron muertes durante el tratamiento o durante el seguimiento de 30 días, independientemente de la causalidad, en 11 casos (3%) en los pacientes tratados con Verzenio más un inhibidor de aromatasa versus 3 casos (2%) en los pacientes tratados con placebo más un inhibidor de aromatasa. Las causas de muerte en los pacientes que recibieron Verzenio más un inhibidor de aromatasa incluyeron: 3 (0,9%) muertes de pacientes a causa de la enfermedad subyacente, 3 (0,9%) debido a infección pulmonar, 3 (0,9%) por evento de VTE, 1 (0,3%) a causa de neumonitis y 1 (0,3%) debido a infarto cerebral.

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas (≥20%) en el brazo de Verzenio y ≥2% más que en el brazo de placebo fueron diarrea, neutropenia, fatiga, infecciones, náusea, dolor abdominal, anemia, vómito, alopecia, pérdida del apetito y leucopenia (Tabla 9). Las reacciones adversas Grado 3 o 4 reportadas con más frecuencia (≥5%) fueron neutropenia, diarrea, leucopenia, incremento de ALT y anemia. La incidencia de diarrea fue mayor durante el primer mes de administración de Verzenio. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del primer evento de diarrea fue de 8 días, y la mediana de duración de la diarrea Grado 2 y Grado 3 fue de 11 días y 8 días, respectivamente. La mayoría de los eventos de diarrea se recuperaron o se resolvieron (88%) con tratamiento de apoyo y/o reducciones de la dosis.

19% de los pacientes con diarrea tuvieron que omitir una toma y 13% requirieron reducción de la dosis. La mediana del tiempo transcurrido hasta la primera reducción de la dosis a causa de diarrea fue de 38 días.

Tabla 8: Reacciones Adversas ≥10% de los Pacientes que Recibieron Verzenio más Anastrozol o Letrozol y ≥2% Más Altos que con Placebo más Anastrozol o Letrozol 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	0
Náusea	39	<1	0	20	1	0
Dolor abdominal	29	1	0	12	1	0
Vómito	28	1	0	12	2	0
Constipación	16	<1	0	12	0	0
Infecciones e Infestaciones						
Infecciones[a]	39	4	<1	29	2	<1
Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático						
Neutropenia	41	20	2	2	<1	<1
Anemia	28	6	0	5	1	0
Leucopenia	21	7	<1	2	0	<1
Trombocitopenia	10	2	<1	2	<1	0
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración						
Fatiga	40	2	0	32	0	0

Enfermedad tipo influenza	10	0	0	8	0	0
Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo						
Alopecia	27	0	0	11	0	0
Exantema	14	<1	0	5	0	0
Prurito	13	0	0	9	0	0
Trastornos del Metabolismo y la Nutrición						
Disminución del apetito	24	1	0	9	<1	0
Análisis						
Incremento de creatinina en sangre	19	2	0	4	0	0
Incremento de aminotrasferasa de alanina	16	6	<1	7	2	0
Incremento en aminotransferasa de aspartato	15	3	0	7	1	0
Disminución en el peso	10	<1	0	3	<1	0
Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino						
Tos	13	0	0	9	0	0
Disnea	12	<1	<1	6	<1	0
Trastornos del Sistema Nervioso						
Mareo	11	<1	0	9	0	0

[a] Incluye todos los términos preferidos reportados que forman parte de la clase de sistema de órganos de Infecciones e Infestaciones. Las infecciones (>1%) más frecuentes incluyeron infección de vías respiratorias altas, infección pulmonar y faringitis.

Otras reacciones adversas adicionales en MONARCH 3 incluyen eventos tromboembólicos venosos (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y trombosis venosa pélvica), los cuales se reportaron en el 5% de los pacientes tratados con Verzenio más anastrozol o letrozol en comparación con el 0,6% de los pacientes tratados con anastrozol o letrozol más placebo.

Tabla 09: Alteraciones de Laboratorio ≥10% en los Pacientes que Recibieron Verzenio más Anastrozol o Letrozol y ≥2% Más Altas que con Placebo más Anastrozol o Letrozol en MONARCH 3

	Verzenio más Anastrozol o Letrozol N=327			**Placebo más Anastrozol o Letrozol N=161**		
Alteración de Laboratorio	**Todos los Grados %**	**Grado 3 %**	**Grado 4 %**	**Todos los Grados %**	**Grado 3 %**	**Grado 4 %**
Incremento de creatinina	98	2	0	84	0	0

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Descenso en el recuento de leucocitos	82	13	0	27	<1	0
Anemia	82	2	0	28	0	0
Descenso en el recuento de neutrófilos	80	19	3	21	3	0
Descenso en el recuento de linfocitos	53	7	<1	26	2	0
Descenso en el recuento de plaquetas	36	1	<1	12	<1	0
Incremento de aminotransferasa de alanina	48	6	<1	25	2	0
Incremento de aminotransferasa de aspartato	37	4	0	23	<1	0

Incremento de la Creatinina:
Se ha demostrado que abemaciclib incrementa la creatinina sérica debido a la inhibición de los transportadores de secreción tubular renal, sin afectar la función glomerular]. En los estudios clínicos, los incrementos en la creatinina sérica (media de incremento, 0,2-0,3 mg/dL) ocurrieron dentro del primer ciclo de administración de Verzenio de 28 días, se mantuvieron elevados aunque estables a lo largo del periodo de tratamiento, y fueron reversibles con la discontinuación del tratamiento. Podrían considerarse marcadores alternativos tales como BUN, cistatina C o GFR calculada, los cuales no se basan en la creatinina, con el fin de determinar si se deteriora la función renal.

<u>MONARCH 2: Verzenio en Combinación con Fulvestrant</u>
Mujeres con cáncer de mama avanzado o metastásico HR+, HER2- con progresión de la enfermedad durante o después de terapia endocrina previa adyuvante o metastásica

Se evaluó la seguridad de Verzenio (150 mg dos veces al día) más fulvestrant (500 mg) versus placebo más fulvestrant en MONARCH 2. Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a Verzenio en 441 pacientes con cáncer de mama avanzado HR+, HER2- los cuales recibieron al menos una toma de Verzenio más fulvestrant en MONARCH 2.

La mediana de duración del tratamiento fue de 12 meses en los pacientes que recibieron Verzenio más fulvestrant y de 8 meses en los pacientes que recibieron placebo más fulvestrant.

Ocurrieron reducciones de la dosis debido a una reacción adversa en el 43% de los pacientes que recibieron Verzenio más fulvestrant. Las reacciones adversas que dieron lugar a las reducciones de la dosis en ≥5% de los pacientes fueron diarrea y neutropenia. Ocurrieron reducciones de la dosis de

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Verzenio a causa de diarrea de cualquier grado en el 19% de los pacientes que recibieron Verzenio más fulvestrant en comparación con el 0,4% de los pacientes que recibieron placebo y fulvestrant. Ocurrieron reducciones de la dosis de Verzenio a causa de neutropenia de cualquier grado en el 10% de los pacientes que recibieron Verzenio más fulvestrant en comparación con ningún paciente con placebo más fulvestrant.

Se reportó la discontinuación permanente del tratamiento a causa de un evento adverso en el 9% de los pacientes que recibieron Verzenio más fulvestrant y en el 3% de los pacientes que recibieron placebo más fulvestrant. Las reacciones adversas que dieron lugar a la discontinuación permanente en los pacientes que recibieron Verzenio más fulvestrant fueron infección (2%), diarrea (1%), hepatotoxicidad (1%), fatiga (0,7%), náusea (0,2%), dolor abdominal (0,2%), falla renal aguda (0,2%) e infarto cerebral (0,2%).

Se reportaron muertes durante el tratamiento o el seguimiento de 30 días, independientemente de la causalidad, en 18 casos (4%) de pacientes tratados con Verzenio más fulvestrant versus 10 casos (5%) de pacientes tratados con placebo más fulvestrant. Las causas de muerte en los pacientes que recibieron Verzenio más fulvestrant incluyeron: 7 (2%) muertes de los pacientes a causa de la enfermedad subyacente, 4 (0,9%) debido a sepsis, 2 (0,5%) por neumonitis, 2 (0,5%) a causa de hepatotoxicidad y 1 (0,2%) por infarto cerebral.

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas (≥20%) en el brazo de Verzenio fueron diarrea, fatiga, neutropenia, náusea, infecciones, dolor abdominal, anemia, leucopenia, pérdida del apetito, vómito y cefalea (Tabla 11). Las reacciones adversas Grado 3 o 4 reportadas más frecuentemente (≥5%) fueron neutropenia, diarrea, leucopenia, anemia e infecciones.

Tabla 10: Reacciones adversas ≥10% en los Pacientes que Recibieron Verzenio más Fulvestrant y ≥2% Más Altos que con Placebo más Fulvestrant 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	<1	0
Náusea	45	3	0	23	1	0
Dolor abdominal[a]	35	2	0	16	1	0
Vómito	26	<1	0	10	2	0
Estomatitis	15	<1	0	10	0	0
Infecciones e Infestaciones						
Infecciones[b]	43	5	<1	25	3	<1
Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático						
Neutropenia[c]	46	24	3	4	1	<1
Anemia[d]	29	7	<1	4	1	0
Leucopenia[e]	28	9	<1	2	0	0

Trombocitopenia[f]	16	2	1	3	0	<1
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración						
Fatiga[g]	46	3	0	32	<1	0
Edema periférico	12	0	0	7	0	0
Pirexia	11	<1	<1	6	<1	0
Trastornos del Metabolismo y la Nutrición						
Pérdida del apetito	27	1	0	12	<1	0
Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino						
Tos	13	0	0	11	0	0
Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo						
Alopecia	16	0	0	2	0	0
Prurito	13	0	0	6	0	0
Exantema	11	1	0	4	0	0
Trastornos del Sistema Nervioso						
Cefalea	20	1	0	15	<1	0
Disgeusia	18	0	0	3	0	0
Mareo	12	1	0	6	0	0
Análisis						
Incremento aminotransferasa de alanina	13	4	<1	5	2	0
Incremento aminotransferasa de aspartato	12	2	0	7	3	0
Incremento creatinina	12	<1	0	<1	0	0
Pérdida de peso	10	<1	0	2	<1	0

[a] Incluye dolor abdominal, dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior, malestar abdominal, sensibilidad abdominal.
[b] Incluye infección de vías respiratorias altas, infección de vías urinarias, infección pulmonar, faringitis, conjuntivitis, sinusitis, infección vaginal, sepsis.
[c] Incluye neutropenia, descenso en el recuento de neutrófilos.
[d] Incluye anemia, descenso de hematocrito, descenso de hemoglobina, descenso del recuento de eritrocitos.
[e] Incluye leucopenia, descenso del recuento de leucocitos.
[f] Incluye descenso del recuento de plaquetas, trombocitopenia.
[g] Incluye astenia, fatiga.

Otras reacciones adversas adicionales en MONARCH 2 incluyeron eventos tromboembólicos venosos (trombosis venosa profunda (TVP), embolia pulmonar, trombosis del seno venoso cerebral, trombosis de la vena subclavia, trombosis de la vena axilar y TVP de la vena cava inferior), los cuales se reportaron en el 5% de los pacientes tratados con Verzenio más fulvestrant en comparación con el 0,9% de los pacientes tratados con fulvestrant más placebo.

Tabla 11: Alteraciones de Laboratorio ≥10% en los Pacientes que Recibieron Verzenio más Fulvestrant y ≥2% Más Altas que con Placebo más Fulvestrant en MONARCH 2

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2021015379 DE 29 de Abril de 2021
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director(a) Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos -Invima, delegado mediante Resolución número 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995, Resolución 2378 de 2008, Ley 1437 de 2011 y Ley 1755 de 2015.

	Verzenio más Fulvestrant N=441	**Placebo más Fulvestrant N=223**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

	Todos los grados %	**Grado 3 %**	**Grado 4 %**	**Todos los grados %**	**Grado 3 %**	**Grado 4 %**
Incremento de creatinina	98	1	0	74	0	0
Descenso en leucocitos	90	23	<1	33	<1	0
Descenso en el recuento de neutrófilos	87	29	4	30	4	<1
Anemia	84	3	0	33	<1	0
Descenso en el recuento de linfocitos	63	12	<1	32	2	0
Descenso en el recuento de plaquetas	53	<1	1	15	0	0
Incremento de la aminotransferasa de alanina	41	4	<1	32	1	0
Incremento de la aminitransferasa de aspartato	37	4	0	25	4	<1

Incremento de la creatinina:
Se ha demostrado que abemaciclib incrementa la creatinina sérica debido a la inhibición de los transportadores de secreción tubular renal, sin afectar la función glomerular. En los estudios clínicos, los incrementos en la creatinina sérica (media de incremento, 0,2-0,3 mg/dL) ocurrieron dentro del primer ciclo de administración de Verzenio de 28 días, se mantuvieron elevados, aunque estables a lo largo del periodo de tratamiento, y fueron reversibles con la discontinuación del tratamiento. Podrían considerarse marcadores alternativos tales como BUN, cistatina C o GFR calculada, los cuales no se basan en la creatinina, con el fin de determinar si se deteriora la función renal.

<u>MONARCH 1: Verzenio administrado como monoterapia en cáncer de mama metastásico</u>
Pacientes con cáncer de mama HR+, HER2- que recibieron terapia endocrina previa y 1-2 regímenes de quimioterapia en el ámbito metastásico

Los datos sobre seguridad presentados a continuación se basan en el estudio MONARCH 1 de un solo brazo, abierto y multicéntrico en 132 mujeres con cáncer de mama metastásico HR+, HER2- y susceptible de medirse. Las pacientes recibieron 200 mg de Verzenio por vía oral dos veces al día hasta el desarrollo de enfermedad progresiva o toxicidad no manejable. La mediana de duración del tratamiento fue de 4,5 meses.

Diez pacientes (8%) discontinuaron el tratamiento en estudio por reacciones adversas a causa de (1 paciente cada uno) de dolor abdominal, trombosis

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

arterial, incremento de la aminotransferasa de aspartato (AST), incremento de la creatinina sérica, enfermedad renal crónica, diarrea, QT prolongado en el ECG, fatiga, fractura de cadera y linfopenia. 49% de los pacientes redujeron la dosis debido a una reacción adversa. Las reacciones adversas que con mayor frecuencia dieron lugar a reducciones de la dosis fueron diarrea (20%), neutropenia (11%) y fatiga (9%).

Las muertes debidas a reacciones adversas durante el tratamiento o durante el seguimiento de 30 días en 2% de los pacientes. La causa de muerte en dichos pacientes se debió a infección (2 pacientes) o neumonitis (1 paciente).

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas (≥20%) fueron diarrea, fatiga, náusea, pérdida del apetito, dolor abdominal, neutropenia, vómito, infecciones, anemia, cefalea y trombocitopenia (Tabla 13). Se observó neutropenia grave (Grado 3 y 4) en pacientes que recibieron Verzenio.

Tabla 12: Reacciones Adversas (≥10% de los Pacientes) en MONARCH 1

	Verzenio N=132		
	Todos los Grados %	**Grado 3 %**	**Grado 4 %**
Trastornos Gastrointestinales			
Diarrea	90	20	0
Nausea	64	5	0
Dolor abdominal	39	2	0
Vómito	35	2	0
Constipación	17	<1	0
Boca seca	14	0	0
Estomatitis	14	0	0
Infecciones e Infestaciones			
Infecciones	31	5	2
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración			
Fatiga[a]	65	13	0
Pirexia	11	0	0
Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático			
Neutropenia[b]	37	19	5
Anemia[c]	25	5	0
Trombocitopenia[d]	20	4	0
Leucopenia[e]	17	5	<1
Trastornos del Metabolismo y la Nutrición			
Disminución del apetito	45	3	0
Deshidratación	10	2	0
Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino			
Tos	19	0	0
Trastornos Musculoesqueleticos y del Tejido Conectivo			
Artralgia	15	0	0
Trastornos del Sistema Nervioso			
Cefalea	20	0	0
Disgeusia	12	0	0

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Mareo	11	0	0
Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo			
Alopecia	12	0	0
Análisis			
Incremento de creatinina	13	<1	0
Pérdida de peso	14	0	0

[a] Incluye astenia, fatiga.
[b] Incluye neutropenia, descenso en el recuento de neutrófilos.
[c] Incluye anemia, descenso del hematocrito, descenso de hemoglobina, descenso del recuento de eritrocitos.
[d] Incluye descenso en el recuento de plaquetas, trombocitopenia.
[e] Incluye leucopenia, descenso en el recuento de leucocitos.

Tabla 13: Alteraciones de Laboratorio en Pacientes que Recibieron Verzenio en MONARCH 1.

	Verzenio N=132		
	Todos los Grados %	**Grado 3 %**	**Grado 4 %**
Incremento de creatinina	98	<1	0
Descenso de leucocitos	91	28	0
Descenso del recuento de neutrófilos	88	22	5
Anemia	68	0	0
Descenso del recuento de linfocitos	42	13	<1
Descenso del recuento de plaquetas	41	2	0
Incremento de ALT	31	3	0
Incremento de AST	30	4	0

Incremento de la creatinina:
Se ha demostrado que abemaciclib incrementa la creatinina sérica debido a la inhibición de los transportadores de secreción tubular renal, sin afectar la función glomerular. En los estudios clínicos, los incrementos en la creatinina sérica (media de incremento, 0,2-0,3 mg/dL) ocurrieron dentro del primer ciclo de administración de Verzenio de 28 días, se mantuvieron elevados, aunque estables a lo largo del periodo de tratamiento, y fueron reversibles con la discontinuación del tratamiento. Podrían considerarse marcadores alternativos tales como BUN, cistatina C o GFR calculada, los cuales no se basan en la creatinina, con el fin de determinar si se deteriora la función renal.

Experiencia post-comercialización:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el periodo de postcomercialización de VERZENIO. Como estas reacciones se notifican voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición del fármaco. Trastornos Respiratorios: Enfermedad pulmonar intersticial (ILD)/Neumonitis.

INTERACCIONES:

Efectos de otros medicamentos sobre Verzenio:
Inhibidores del CYP3A:
Los inhibidores potentes y moderados del CYP3A4 incrementaron la exposición de abemaciclib más sus metabolitos activos en un grado clínicamente significativo lo que podría llevar a un incremento de la toxicidad.

Ketoconazol:
Evite el uso concomitante de ketoconazol. Se prevé que ketoconazol incremente hasta 16 veces el AUC de abemaciclib.

Otros Inhibidores Potentes del CYP3A:
En pacientes con dosis iniciales recomendadas de 200 mg o 150 mg dos veces al día, reducir la dosis de Verzenio a 100 mg dos veces al día con el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A distintos del ketoconazol. En los pacientes que reduzcan la dosis a 100 mg dos veces al día a causa de eventos adversos, reducir todavía más la dosis de Verzenio a 50 mg dos veces al día con el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A. En caso de que un paciente que tome Verzenio discontinúe un inhibidor potente del CYP3A, incrementar la dosis de Verzenio (después de 3-5 vidas medias del inhibidor) a la dosis que se estaba administrando antes de comenzar con el inhibidor. Los pacientes deberán de evitar los productos de pomelo (toronja).

Inhibidores Moderados del CYP3A:
Con el uso concomitante de inhibidores moderados del CYP3A, monitoree las reacciones adversas y considere reducir la dosis de Verzenio en decrementos de 50 mg como se demuestra en la Tabla 4, si es necesario.

Inductores Potentes y Moderados del CYP3A:
La administración concomitante de inductores potentes o moderados del CYP3A disminuyó las concentraciones plasmáticas de abemaciclib más sus metabolitos activos y puede conducir a una actividad reducida. Evite el uso concomitante de inductores potentes o moderados del CYP3A y considerar agentes alternativos.

DOSIFICACIÓN Y GRUPO ETARIO:

Dosis y Esquemas Recomendados:
Cuando se utilice en combinación con fulvestrant, la dosis recomendada de Verzenio es 150 mg por vía oral dos veces al día.

- Cuando se administre con Verzenio, la dosis recomendada de fulvestrant es de 500 mg administrada los Días 1, 15 y 29; y una vez al mes de ahí en adelante. Consulte la Información para el médico (para prescribir) de fulvestrant. Las mujeres pre/perimenopáusicas tratadas con la combinación de Verzenio más fulvestrant deberán ser tratadas con un agonista de la hormona

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

liberadora de gonadotropina de acuerdo con las normas vigentes en la práctica clínica.

Continuar el tratamiento hasta observar progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Verzenio puede tomarse con o sin alimentos.

Indicar a los pacientes que tomen la dosis de Verzenio aproximadamente a la misma hora todos los días.

En caso de que el paciente vomite u omita una toma de Verzenio, indicarle al paciente que tome la siguiente dosis a la hora programada. Indicar a los pacientes que traguen los comprimidos recubiertos de Verzenio enteros y que no mastiquen, trituren opartan los comprimidos recubiertos antes de tragarlos. Indicar a los pacientes que no ingieran los comprimidos recubiertos de Verzenio que estén rotos, agrietados o que de alguna manera no se encuentren intactos.

Modificación de la Dosis:
Modificaciones de la dosis por Eventos Adversos:
Las Tablas 2 a 7 proporcionan las recomendaciones de modificaciones de dosis de Verzenio por reacciones adversas. Suspender la administración de Verzenio en los pacientes incapaces de tolerar 50 mg dos veces al día.

Tabla 2: Modificación de la Dosis de Verzenio por Reacciones Adversas

Nivel de Dosis	**Dosis de Verzenio en Combinación con Fulvestrant**
Dosis inicial recomendada	150 mg dos veces al día
Primera reducción de la dosis	100 mg dos veces al día
Segunda reducción de la dosis	50 mg dos veces al día
Tercera reducción de la dosis	No aplica

Tabla 3: Modificación y Manejo de la Dosis de Verzenio - Toxicidades Hematológicas[a]

Vigilar los recuentos sanguíneos antes del comienzo de la terapia con Verzenio, cada dos semanas durante los primeros dos meses, mensualmente durante los dos meses siguientes, y cuando esté clínicamente indicado.	
Grado CTCAE	**Modificaciones de la Dosis de Verzenio**
Grado 1 o 2	No se requiere modificación de la dosis.
Grado 3	Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a Grado ≤ 2. No se requiere reducción de dosis.
Grado 3 recurrente, o grado 4	Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a Grado ≤ 2. Reanudar a la *siguiente dosis más baja*.

Abreviaturas: CTCAE=Criterios frecuentes de terminología para eventos adversos.
[a] En caso de requerir factores de crecimiento de células sanguíneas, suspender la administración de Verzenio durante al menos 48 horas después de la última administración del factor de crecimiento de células sanguíneas y hasta que la toxicidad se resuelva a Grado

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

≤2. Reanudar a la *siguiente dosis más baja*, a menos que ya se haya hecho por la toxicidad que dio lugar al uso del factor de crecimiento. Use el factor de crecimiento de acuerdo con las guías terapéuticas vigentes.

Tabla 4: Modificación y Manejo de la Dosis de Verzenio - Diarrea

Al primer signo de evacuaciones sueltas, comenzar el tratamiento con agentes antidiarreicos y aumentar la ingesta de líquidos orales.	
Grado CTCAE	**Modificaciones de la Dosis de Verzenio**
Grado 1	No se requiere modificación de la dosis.
Grado 2	Si la toxicidad no se resuelve al cabo de 24 horas a Grado ≤ 1, suspender la administración hasta la resolución. No se requiere reducción de dosis.
Grado 2 que persiste o recurre después de reanudar a la misma dosis a pesar de aplicar las máximas medidas de apoyo	Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a ≤ Grado 1. Reanudar a la *siguiente dosis más baja.*
Grado 3 o 4 o requiere hospitalización	Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a Grado ≤ 1. Reanudar a la *siguiente dosis más baja.*

Tabla 5: Modificación y Manejo de la Dosis de Verzenio - Hepatotoxicidad

Vigilar ALT, AST y bilirrubina sérica antes de iniciar la terapia con Verzenio, cada dos semanas durante los primeros dos meses, mensualmente durante los dos meses siguientes, y cuando esté clínicamente indicado.	
Grado CTCAE para ALT y AST	**Modificaciones de la Dosis de Verzenio**
Grado 1 (>LSN-3,0 x LSN) Grado 2 (>3,0-5,0 x LSN), SIN incremento en bilirrubina total arriba de 2 x LSN	No se requiere modificación de la dosis.
Grado 2 Persistente o Recurrente, o Grado 3 (>5,0-20,0 x LSN), SIN incremento en bilirrubina total arriba de 2 x LSN	Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a basal o Grado 1. Reanudar a la *siguiente dosis más baja*.
Elevación en AST y/o ALT > 3 x LSN CON bilirrubina total > 2 x LSN, en ausencia de colestasis	Discontinuar Verzenio.
Grado 4 (>20,0 x LSN)	Discontinuar Verzenio.

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

Tabla 6: Modificación y Manejo de la Dosis de Verzenio para Enfermedad Pulmonar Intersticial/Neumonitis

Grado CTCAE	**Modificaciones de la Dosis de Verzenio**
Grado 1 o 2	No se requiere modificación de la dosis.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Toxicidad Grado 2 persistente o recurrente la cual no se resuelve o disminuye a Grado 1 o basal con las máximas medidas de apoyo dentro de 7 días.	Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a basal o Grado 1. Reanudar a la *siguiente dosis más baja*.
Grado 3 o 4	Descontinuar Verzenio.

Tabla 7: Modificación y Manejo de la dosis de Verzenio de Otras Toxicidades[a]

Grado CTCAE	**Modificación de la Dosis de Verzenio**
Grado 1 o 2	No se requiere modificación de la dosis.
Toxicidad Grado 2 persistente a recurrente la cual no se resuelve o disminuye a Grado 1 o basal con las máximas medidas de apoyo dentro de 7 días	Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a basal o a Grado ≤ 1. Reanudar a la *siguiente dosis más baja.*
Grado 3 o 4	Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a basal o Grado ≤ 1. Reanudar a la *siguiente dosis más baja.*

[a] Excluyendo diarrea, toxicidad hematológica y hepatotoxicidad.

Consultar la Información para Prescribir para las modificaciones de la dosis y otra información relevante sobre seguridad cuando se administre concomitantemente fulvestrant.

Modificación de la Dosis para Uso con Inhibidores Potentes y Moderados del CYP3A: Evite el uso concomitante con el ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A.
Con el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A distintos del ketoconazol, en pacientes con dosis iniciales recomendadas de 200 mg dos veces al día o 150 mg dos veces al día, reducir la dosis de Verzenio a 100 mg dos veces al día. En pacientes que hayan tenido una reducción de la dosis a 100 mg dos veces al día a causa de eventos adversos, reducir todavía más la dosis de Verzenio a 50 mg dos veces al día. Si un paciente que está recibiendo Verzenio suspende un inhibidor potente del CYP3A, incrementar la dosis de Verzenio (después de 3-5 vidas medias del inhibidor) a la dosis que se utilizaba antes de haber iniciado la administración del inhibidor potente (ver sección Interacciones).

Con el uso concomitante de inhibidores moderados de CYP3A, monitoree las reacciones adversas y considere reducir la dosis de Verzenio en decrementos de 50 mg como se demuestra en la Tabla 2, si es necesario.

Modificación de la Dosis en Pacientes con Insuficiencia Hepática Grave:
En el caso de pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh-C), reducir la frecuencia de administración de Verzenio a una vez al día.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

El Director(a) Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos -Invima, delegado mediante Resolución número 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995, Resolución 2378 de 2008, Ley 1437 de 2011 y Ley 1755 de 2015.

Consulte los requisitos para la modificación de la dosis por insuficiencia hepática grave en la Información para el médico de fulvestrant cuando se coadministre.

NORMA FARMACOLÓGICA: 6.0.0.0.N10

NOTA DE FARMACOVIGILANCIA: Los reportes de eventos adversos deben realizarse en el formato de reporte de eventos adversos asociados al uso de medicamentos - FOREAM, mediante la plataforma de reporte en línea dispuesta para tal fin, según lo establecido en la circular 600-7758-15 del 3 de agosto de 2015, teniendo en cuenta la periodicidad establecida en la Resolución No. 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

OBSERVACIONES: Las contraindicaciones y advertencias, deben ir en las etiquetas y empaques más la fecha de vencimiento y número de lote. El titular, envasador y fabricante autorizado en el Registro sanitario adquieren la obligación de mantener las Buenas Prácticas de Manufactura, y actualizar las especificaciones de producto terminado y materias primas de acuerdo a la última versión de las farmacopeas oficiales en Colombia, durante la vigencia del Registro sanitario. Lo anterior será objeto de vigilancia por parte de este instituto.
Toda información científica, promocional o publicitaria sobre los medicamentos deberá ser realizada con arreglo a las condiciones del Registro sanitario y las normas técnicas y legales previstas en el artículo 79 del Decreto 677 de 1995.
Las presentaciones comerciales aprobadas en el registro sanitario podrán ser empleadas como presentaciones institucionales, siempre y cuando en las etiquetas y empaques de los productos fabricados con destino a las entidades de previsión, asistencia o seguridad social y similares, se encuentren marcadas con una leyenda que especifique tal condición o exclusividad, de modo que no oculte la información aprobada en los artes.

VIDA UTIL: Dos (2) años a partir de la fecha de fabricación.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO: Almacenar a temperatura inferior a 30ºC, en su empaque y envase original.

EXPEDIENTE: 20187782
RADICACIÓN: 20201154974

ARTICULO TERCERO: APROBAR como único diseño los artes de material de envase y empaque (aluminio del blister y caja plegadiza) allegados mediante radicado 20201154974 del 02 de septiembre de 2020 (folios 4312 - 4317), para las presentaciones comerciales y muestra médica autorizadas en el artículo primero. De dichos artes reposa copia en el expediente y deberá incluir el número del Registro Sanitario otorgado en la presente Resolución.

ARTICULO CUARTO: **APROBAR** la información para prescribir y el inserto versión CDS04DIC2019 PTC v1.0 (27Ene2021), allegados mediante radicado 20211020517 del 09 de febrero de 2021 (folios 169 - 193).

ARTICULO QUINTO: El tiempo de vida útil asignado para el medicamento amparado en la presente resolución, se soportó con estudios de estabilidad acelerada con la siguiente frecuencia de tiempos 0, 1, 3 y 6 meses, bajo condiciones de temperatura y humedad de (40°C ± 2°C) (75% ± 5%) y estudios de estabilidad natural con la siguiente frecuencia de tiempos 0, 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses, bajo condiciones de temperatura y humedad de (30°C ± 2°C) (75% ± 5%). El titular adquiere el compromiso de realizar con lotes industriales

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2021015379 DE 29 de Abril de 2021
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director(a) Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos -Invima, delegado mediante Resolución número 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995, Resolución 2378 de 2008, Ley 1437 de 2011 y Ley 1755 de 2015.

los estudios de estabilidad on-going como evidencia de un programa permanente de estabilidad, de conformidad con lo definido en el numeral 16.19. del informe 32 de la OMS acogido mediante Resolución No. 3183 de 1995.

ARTÍCULO SEXTO: APROBAR el plan gestión de riesgos (PGR) versión 5.0 con apéndice de Colombia versión 1.0 del producto VERZENIO, allegado mediante radicado 20201154974 del 02 de septiembre de 2020.

ARTÍCULO SEPTIMO: APLICAR la protección al uso de la información no divulgada de que trata el Decreto 2085 de 2002, sobre los datos de prueba base de la Evaluación Farmacológica conceptuada mediante Acta 24 de 2020 SEMNNIMB numeral 3.1.1.6., que se extenderá por CINCO (5) años, contados a partir de la fecha de la ejecutoria de la Resolución que otorgo el Registro Sanitario para el producto VERZENIO de 150 mg con expediente 20187776.

ARTICULO OCTAVO: NOTIFICAR por medios electrónicos la presente resolución al representante legal y/o apoderado del titular, de conformidad con lo previsto en el artículo 4 del Decreto 491 del 28 de marzo de 2020. Advirtiendo que contra la misma procede únicamente el recurso de reposición que deberá interponerse ante el Director (a) Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos –Invima- dentro de los diez (10) días siguientes a su notificación, en los términos señalados en el Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo. La notificación quedará surtida a partir de la fecha y hora en que el administrado reciba al acto administrativo.

ARTICULO NOVENO: La presente Resolución rige a partir de la fecha de su ejecutoria.

COMUNIQUESE, NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá, D.C. a los 29 de Abril de 2021

Este espacio, hasta la firma se considera en blanco.

GUILLERMO JOSE PEREZ BLANCO
DIRECTOR TÉCNICO DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS
Proyectó: Legal: dvelozac, Técnico: nardilach Revisó: cordina_medicamentos

Signature Not Verified
Firmado digitalmente por GUILLERMO JOSE PEREZ BLANCO
Fecha: 2021/04/29 14:28:33 COT
Razón: Invima
Locación: BOGOTA D.C., Colombia

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co