PP-AL-CO-0102 OCT 2021
Material exclusivo para profesinales de la salud

Información para el Médico

VERZENIO
ABEMACICLIB
50 mg
Comprimidos recubiertos
Vía Oral

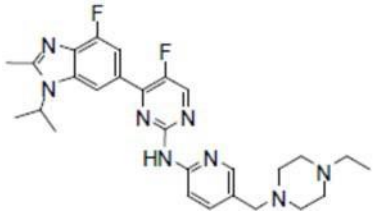
VERZENIO
ABEMACICLIB
100 mg
Comprimidos recubiertos
Vía Oral

VERZENIO
ABEMACICLIB
150 mg
Comprimidos recubiertos
Vía Oral

Lilly Logo

DESCRIPCIÓN

VERZENIO (abemaciclib) está disponible como comprimido de forma ovalada, recubierto con película de liberación inmediata, para administración vía oral.
VERZENIO 50 mg: comprimido recubierto, ovalado, beige, grabado en bajorrelieve con “Lilly” en un lado y “50” en el otro.
VERZENIO 100 mg: comprimido recubierto, ovalado, blanco, grabado en bajorrelieve con “Lilly” en un lado y “100” en el otro.
VERZENIO 150 mg: comprimido recubierto, ovalado, amarillo, grabado en bajorrelieve con “Lilly” en un lado y “150” en el otro.
El nombre químico de abemaciclib es 2-pirimidinamina, *N*-[5-[(4-etil-1-piperazinilo) metil]-2-piridinilo]-5-fluoro-4-[4-fluoro-2-metil-1-(1-metiletil)-1H-benzimidazol-6-ilo]. Abemaciclib tiene la siguiente estructura:



FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de VERZENIO 50 mg contiene: Abemaciclib 50 mg.
Excipientes comprimido: (celulosa microcristalina 102, celulosa microcristalina 101, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, estearil fumarato de sodio, dióxido de silicio) c.s.p.
Ingredientes mezcla de color beige (recubrimiento): (alcohol polivinílico, dióxido de titanio, macrogol 4000, talco, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo) c.s.p.

Cada comprimido recubierto de VERZENIO 100 mg contiene: Abemaciclib 100 mg.
Excipientes comprimido: (celulosa microcristalina 102, celulosa microcristalina 101, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, estearil fumarato de sodio, dióxido de silicio) c.s.p.
Ingredientes mezcla de color blanco (recubrimiento): (alcohol polivinílico, dióxido de titanio, macrogol 4000, talco) c.s.p.

Cada comprimido recubierto de VERZENIO 150 mg contiene: Abemaciclib 150 mg.
Excipientes comprimido: (celulosa microcristalina 102, celulosa microcristalina 101, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, estearil fumarato de sodio, dióxido de silicio) c.s.p.
Ingredientes mezcla de color amarillo (recubrimiento): (alcohol polivinílico, dióxido de titanio, macrogol 4000, talco, óxido de hierro amarillo) c.s.p.

CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA
Grupo farmacoterapéutico: Otros agentes antineoplásicos inhibidores directos de la proteinquinasa. Código ATC: L01XE50.

INDICACIONES
VERZENIO está indicado:
- 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.
- En combinación con un inhibidor de aromatasa como tratamiento inicial de base endocrina, para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico positivo para receptores hormonales (HR+) y negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2-).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS
Mecanismo de Acción
Abemaciclib es un inhibidor de las quinasas dependientes de ciclina 4 y 6 (CDK4 y CDK6). Estas quinasas son activadas al unirse a las ciclinas D. En líneas celulares de cáncer de mama positivo a receptores estrogénicos (ER+), la ciclina D1 y la CDK4/6 promueven la fosforilación de la proteína de retinoblastoma (Rb), la progresión del ciclo celular y la proliferación celular. In vitro, la exposición continua a abemaciclib inhibió la fosforilación de la proteína de retinoblastoma (Rb), y bloqueó la progresión de G1 a la fase S del ciclo celular, ocasionando 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.

Propiedades Farmacodinámicas
Electrofisiología cardiaca
Con base en la evaluación del intervalo QTc en pacientes y en un estudio con voluntarios sanos, abemaciclib no ocasionó incrementos importantes de la mediana (p. ej. 20 ms) en el intervalo QTc.

Propiedades Farmacocinéticas
La farmacocinética de abemaciclib se caracterizó en pacientes con tumores sólidos, incluyendo cáncer de mama metastásico 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 en plasma (AUC) y la C_{max} fue aproximadamente proporcional a la dosis. El estado estacionario se alcanzó al cabo de cinco días después de la administración repetida dos veces al día, y la mediana geométrica estimada de la relación de acumulación fue de 2,3 (50% CV) y de 3,2 (59% CV) con base en la C_{max} y el AUC, respectivamente.

Absorción
La biodisponibilidad absoluta de abemaciclib después de una sola administración oral de 200 mg es del 45% (19% CV). 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 con alto contenido calórico (aproximadamente 800 a 1000 calorías con 150 calorías de proteína, 250 calorías de carbohidrato y 500 a 600 calorías de grasa), administrada a sujetos sanos, incrementó en un 9% el AUC de abemaciclib más sus metabolitos activos e incrementó en 26% la C_{max}.

Distribución
In vitro, abemaciclib se unió a las proteínas humanas en plasma, albúmina en suero y glucoproteína ácida alfa-1 en una manera independiente de la concentración de 152 ng/mL a 5066 ng/mL. En un estudio clínico, la mediana (desviación estándar, DE) de la fracción unida fue de 96,3% (1,1) para abemaciclib, 93,4% (1,3) para M2, 96,8%

(0,8) para M18 y 97,8% (0,6) para M20. La mediana geométrica sistémica del volumen de distribución es de aproximadamente 690,3 L (49% CV).

En los pacientes con cáncer avanzado, incluyendo 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.

Eliminación
La media geométrica del aclaramiento hepático (CL) de abemaciclib en pacientes fue de en 26,0 L/h (51% CV), y la media de la vida media de eliminación en plasma para abemaciclib en pacientes fue de 18,3 horas (72% CV).

Metabolismo
El metabolismo hepático es la principal vía de aclaramiento de abemaciclib. Abemaciclib es metabolizado 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 adicionales incluyen hidroxiabemaciclib (M20), hidroxi-N-desetilabemaciclib (M18) y un metabolito oxidado (M1). M2, M18 y M20 son equipotentes con respecto a abemaciclib y sus AUC representaron 25%, 13% y 26% de los analitos circulantes totales en el plasma, respectivamente.

Excreción
Después de una sola administración 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 fue de metabolitos.

Poblaciones Específicas
Edad, Género y Peso Corporal
Con base en análisis farmacocinéticos de poblaciones en pacientes con cáncer, la edad (rango 24-91 años), el género (134 hombres y 856 mujeres) y el peso corporal (rango 36-175 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 ≤CLcr <90 mL/min) y 126 individuos tenían insuficiencia renal moderada (30 mL/min ≤CLcr <60 mL/min), la insuficiencia renal leve y moderada no ejerció ningún efecto sobre la exposición de abemaciclib (ver sección *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso – Insuficiencia Renal)*. Se desconoce el efecto de la insuficiencia renal grave (CLcr < 30 mL/min) sobre la farmacocinética de abemaciclib.

Pacientes con Insuficiencia Hepática
Después de una sola administración oral de 200 mg de abemaciclib, la $AUC_{0\text{-}INF}$ la potencia relativa ajustada no unida de abemaciclib más sus metabolitos activos (M2, M18, M20) en plasma se incrementó 1,2 veces en sujetos con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A, n=9), 1,1 veces en sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B, n=10), y 2,4 veces en sujetos con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C, n=6) con relación a sujetos con función hepática normal (n=10) (ver sección *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso – Insuficiencia Hepática*). En sujetos con insuficiencia hepática grave, la mediana de la vida media de eliminación en plasma de abemaciclib aumentó a 55 horas en comparación con 24 horas en sujetos con función hepática normal.

Estudios de Interacciones Medicamentosas
Efectos de Otros Fármacos Sobre Abemaciclib
Inhibidores Potentes del CYP3A: Se prevé que ketoconazol (un inhibidor potente del CYP3A) incremente hasta 16 veces el AUC de abemaciclib.
La administración concomitante de 500 mg dos veces al día de claritromicina (un inhibidor potente del CYP3A) con una sola toma de 50 mg de VERZENIO (0,3 veces la dosis aprobada recomendada de 150 mg) incremente la potencia relativa ajustada del $AUC_{0\text{-}INF}$ libre de abemaciclib más sus metabolitos activos (M2, M18 y M20) por 2,5 veces en relación con abemaciclib solo en pacientes con cáncer.

Inhibidores Moderados del CYP3A: Se prevé que el verapamilo y el diltiazem (inhibidores moderados del CYP3A) incrementen la potencia relativa ajustada no unida del AUC de abemaciclib más sus metabolitos activos (M2, M18 y M20) en aproximadamente 1,6 veces y 2,4 veces, respectivamente.

Inductores Potentes del CYP3A: La administración concomitante de tomas diarias de 600 mg diarios de rifampicina (un inductor potente del CYP3A) con una sola toma de 200 mg de VERZENIO redujo en aproximadamente 70% la potencia relativa ajustada no unida del AUC_{0-INF} de abemaciclib más sus metabolitos activos (M2, M18 y M20) en sujetos sanos.

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

Loperamida: La administración concomitante de una sola toma de 8 mg de loperamida con una sola toma de 400 mg de abemaciclib en sujetos sanos, incrementó la potencia relativa ajustada no unida del AUC_{0-INF} de abemaciclib más sus metabolitos activos (M2 y M20) en 12%, lo cual no se consideró clínicamente relevante.

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

Efectos de Abemaciclib Sobre Otros Fármacos
Loperamida: En un estudio clínico de interacciones medicamentosas en sujetos sanos, la coadministración de una sola toma de 8 mg de loperamida con una sola toma de 400 mg de abemaciclib (2,7 veces la dosis recomendada aprobada de 150 mg) incrementó el AUC_{0-INF} de loperamida en 9% y la C_{max} en 35% con relación a loperamida sola. Estos incrementos en la exposición de loperamida no se consideran clínicamente relevantes.

Metformina: En un estudio clínico de interacciones medicamentosas en sujetos sanos, la coadministración de una sola toma de 1000 mg de metformina, un sustrato clínicamente relevante de los transportadores renales OCT2, MATE1 y MATE2-K, con una sola toma de 400 mg de abemaciclib (2,7 veces la dosis recomendada aprobada de 150 mg) incrementó el AUC_{0-INF} de metformina en 37% y la C_{max} en 22% con relación a metformina sola. Abemaciclib redujo el aclaramiento renal y la secreción renal de metformina en 45% y 62%, respectivamente, con relación a metformina sola, sin ningún efecto sobre la velocidad de filtración glomerular medida por el aclaramiento de iohexol y la cistatina C sérica.

Terapias Endocrinas: En los estudios clínicos en pacientes con cáncer de mama, no hubo ningún efecto clínico relevante de abemaciclib sobre la farmacocinética de fulvestrant, anastrozol, letrozol ni exemestano.

Vías Metabólicas del CYP: en un estudio clínico de interacción farmacológica 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 CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 y CYP3A4. Abemaciclib es un sustrato de CYP3A4, y no se observaron cambios dependientes del tiempo en la farmacocinética de abemaciclib como resultado de la auto-inhibición de su metabolismo.

Estudios in vitro
Sistemas de Transportadores: Abemaciclib y sus principales metabolitos activos inhiben a los transportadores renales OCT2, MATE1 y MATE2-K a concentraciones alcanzables con la dosis recomendada aprobada. El incremento en la creatinina en suero observado en los estudios clínicos con abemaciclib probablemente se debe a la inhibición de la secreción tubular de creatinina a través de OCT2, MATE1 y MATE2-K (ver sección *Reacciones Adversas*). Abemaciclib y sus principales metabolitos a concentraciones clínicamente relevantes no inhiben a los transportadores de captura hepática OCT1, OATP1B1 y OATP1B3 ni a los transportadores de captura renal OAT1 y OAT3.

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

Abemaciclib inhibe a P-gp y BCRP. Se desconocen las consecuencias clínicas de este hallazgo sobre los sustratos sensibles a P-gp y BCRP.

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

Toxicología Preclínica
Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad
No se han realizado estudios de carcinogenicidad con abemaciclib.

Abemaciclib y sus metabolitos activos humanos M2 y M20 no exhibieron mutagenicidad en un ensayo de mutación bacteriana inversa (Ames) ni clastogenicidad en un ensayo de aberraciones cromosómicas in vitro en células de ovario de hámster chino o en linfocitos de sangre periférica humana. Abemaciclib no resultó clastógénico en un ensayo de micronúcleos de médula ósea de rata in vivo.

No se han llevado a cabo estudios destinados a evaluar los efectos de abemaciclib sobre la fertilidad. En estudios de toxicidad de dosis repetidas de hasta tres meses de duración, los hallazgos relacionados con abemaciclib sobre los testículos, epidídimo, próstata y vesículas seminales a la dosis ≥10 mg/kg/día en ratas y ≥0,3 mg/kg/día en perros incluyeron disminución en el peso de los órganos, detritos celulares intratubulares, hipoespermia, dilatación tubular, atrofia y degeneración/necrosis. Estas dosis en ratas y en perros resultaron en exposiciones (AUC) de aproximadamente 2 y 0,02 veces, respectivamente, la dosis máxima recomendada en humanos.

ESTUDIOS CLÍNICOS
VERZENIO en Combinación con Fulvestrant (MONARCH 2)
Pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico, HR+, HER2-, con progresión de la enfermedad durante o después de terapia endocrina previa adyuvante o metastásica.
MONARCH 2 (NCT02107703) fue un estudio aleatorio, controlado con placebo y multicéntrico en mujeres con cáncer de mama metastásico HR+, y HER2-, en combinación con fulvestrant, en pacientes con progresión de la enfermedad después de la terapia endocrina que no habían recibido quimioterapia en el ámbito metastásico. La asignación aleatoria se estratificó por sitio de tumor (visceral, hueso únicamente, u otro) y por sensibilidad a la terapia endocrina previa (resistencia primaria o secundaria). La resistencia primaria a la terapia endocrina se definió como una recaída durante los primeros dos años de terapia endocrina adyuvante o enfermedad progresiva dentro de los primeros seis meses de terapia endocrina de primera línea para cáncer de mama metastásico. Un total de 669 pacientes fueron asignadas aleatoriamente a recibir 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 posteriormente en el día 1 del ciclo 2 y posteriores (ciclos de 28 días). Se incluyeron a mujeres pre/perimenopáusicas en el estudio y recibieron el agonista de la hormona liberadora de gonadotropina goserelina durante al menos cuatro semanas antes de y durante el transcurso de MONARCH 2. Las pacientes permanecieron en tratamiento continuo hasta el desarrollo de enfermedad progresiva o toxicidad incontrolable.

La mediana de edad de las pacientes fue de 60 años (rango, 32-91 años), y 37% de las pacientes fueron mayores de 65. La mayoría eran caucásicas (56%), y 99% de las pacientes tenían estado de desempeño de 0 o 1 según ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*). Veinte por ciento (20%) de las pacientes tenían enfermedad metastásica nueva, 27% tenían enfermedad ósea únicamente, y 56% tenían enfermedad visceral. Veinticinco por ciento (25%) de las pacientes tenían resistencia primaria a la terapia endocrina. Diecisiete por ciento (17%) de las pacientes eran pre o perimenopáusicas.

Los resultados sobre eficacia del estudio MONARCH 2 se resumen en la Tabla 1 y en las Figuras 1 y 2. La evaluación de la PFS (por sus siglas en inglés) con base en una revisión radiológica independiente y ciega, fue consistente con la evaluación del investigador. Se observaron resultados consistentes entre los subgrupos de estratificación de los pacientes por sitio del tumor y resistencia a la terapia endocrina para PFS y OS (por sus siglas en inglés).

Tabla 1: Resultados de eficacia en MONARCH 2 (Población con Intención de Tratar)

	VERZENIO más Fulvestrant	**Placebo más Fulvestrant**
Sobrevida Libre de Progresión (Evaluación del investigador)	**N = 446**	**N = 223**
Número 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)
Proporción de riesgo (IC del 95%)[a]	0,553 (0,449; 0,681)	
Valor *p*[a]	p <0,0001	
Sobrevida Global[b]		

Número de muertes (n,%)	211 (47.3)	127 (57.0)
Mediana en meses (IC del 95%)	46.7 (39.2, 52.2)	37.3 (34.4, 43.2)
Proporción de riesgo (IC del 95%)[a]	0.757 (0.606, 0.945)	
Valor *p*[a]	p=,0137	
Respuesta Objetiva en 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, OS=sobrevida global.
[a] Estratificado por el sitio de la enfermedad (metástasis viscerales versus metástasis solo óseas versus otras) y resistencia a la terapia endocrina (resistencia primaria versus resistencia secundaria).
[b] Datos de un análisis intermedio previamente especificado (77% del número 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 1: Curvas de Kaplan-Meier de Sobrevida Libre de Progresión: Abemaciclib más Fulvestrant *versus* Placebo más Fulvestrant (MONARCH 2)

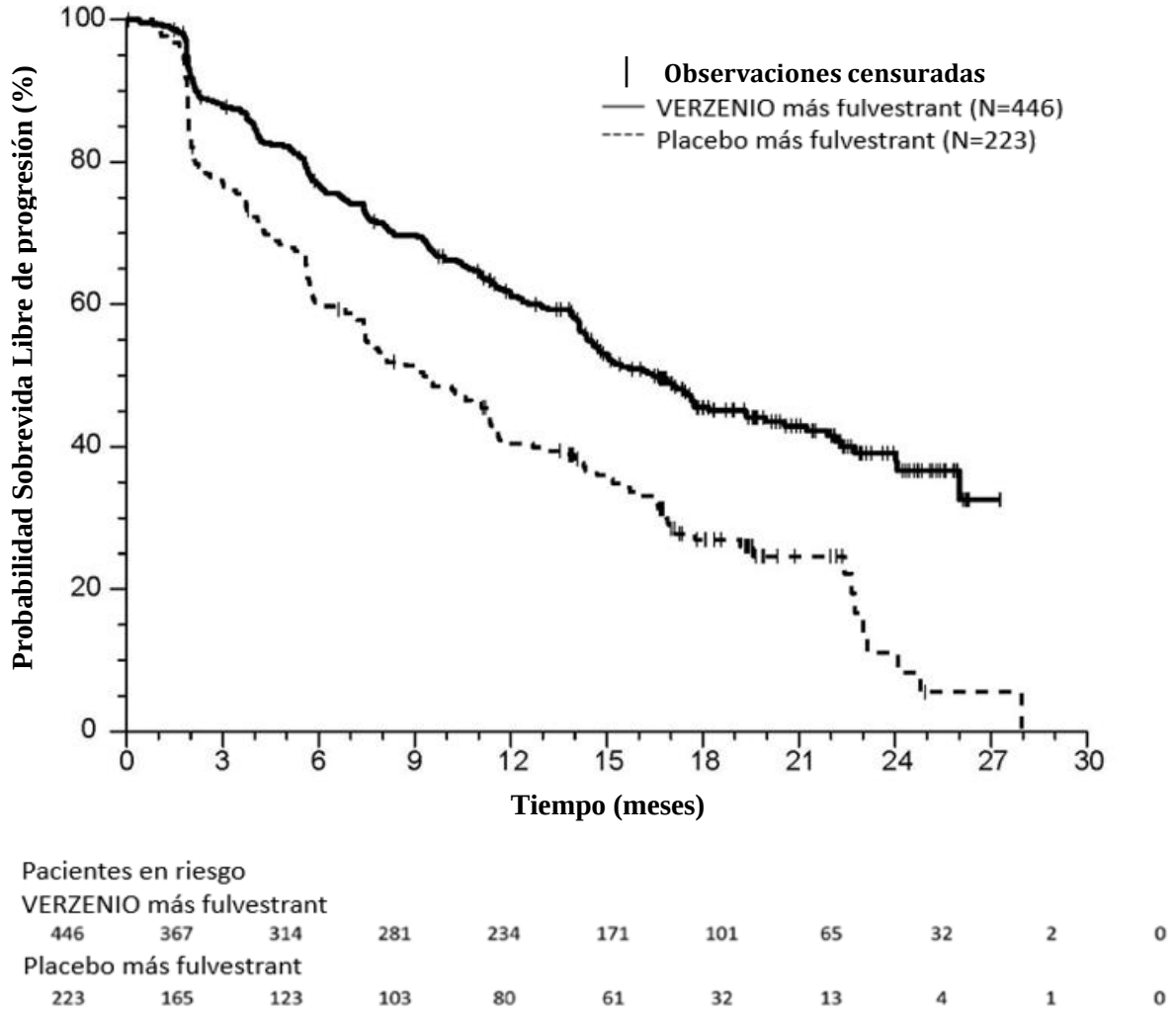
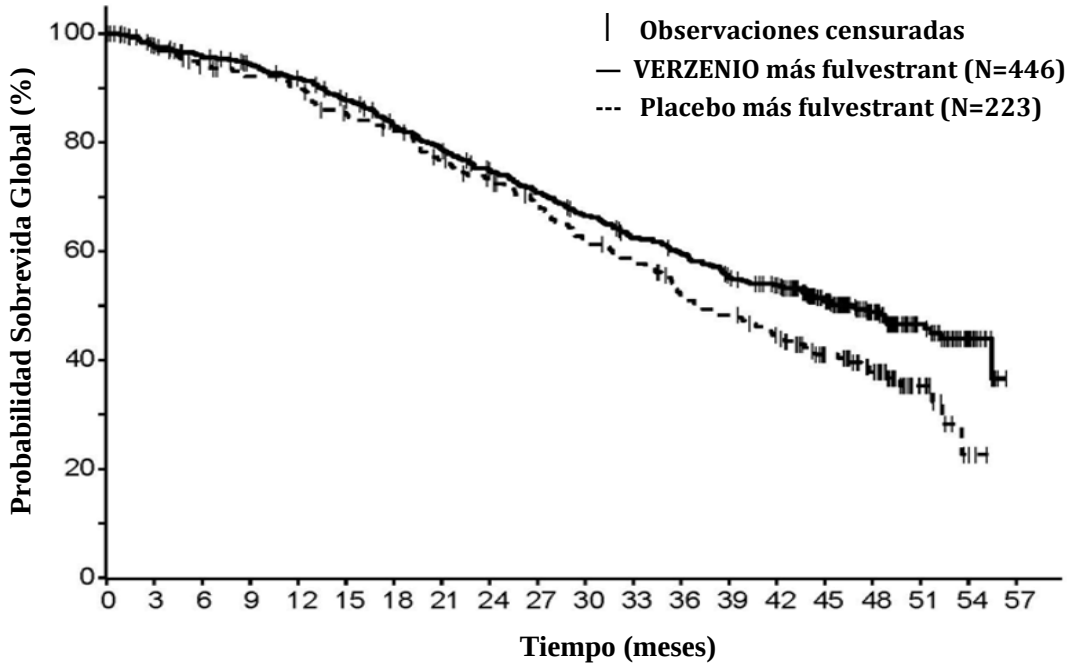


Figura 2: Curva de supervivencia global de Kaplan-Meier: VERZENIO más Fulvestrant *versus* Placebo más Fulvestrant (MONARCH 2)



Pacientes en riesgo

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

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

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 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 (ver sección *Propiedades Farmacológicas – Propiedades Farmacocinéticas*).

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 o partan 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 ≤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	Descontinuar VERZENIO.
Grado 4 (>20,0 x LSN)	Descontinuar 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	Modificación de la Dosis de VERZENIO
Grado 1 o 2	No se requiere modificación de la dosis.
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 a 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 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 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, hepatotoxicidad y EPI (Neumonitis).*

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 secciones *Interacciones Medicamentosas* y *Propiedades Farmacológicas*).

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 (ver secciones *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso* y *Propiedades Farmacológicas*).

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

CONTRAINDICACIONES
Hipersensibilidad grave al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección *Fórmula Cuali-Cuantitativa*.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO
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 (ver sección *Posología y Modo de Administración* e *Información para Asesorar el Paciente*). 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 (ver sección *Posología y Modo de Administración*).

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, 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 (ver sección *Posología y Modo de Administración*).

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 (ver sección *Información para Asesorar el Paciente*).

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 (ver sección *Reacciones Adversas*).

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 (ver sección *Posología y Modo de Administración*).

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 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 (ver sección *Posología y Modo de Administración*).

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 (ver secciones *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso - Uso en Poblaciones Específicas* y *Propiedades Farmacológicas*).

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.

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 (ver sección *Propiedades Farmacológicas*).
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 (ver sección *Datos en animales*). 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 (ver sección *Embarazo*). Se recomienda hacer pruebas de embarazo en las mujeres con potencial reproductivo antes de dar comienzo al tratamiento con VERZENIO.

Anticoncepción
Mujeres
VERZENIO puede ocasionar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas (ver sección *Embarazo*). 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 (ver sección *Toxicología Preclínica*).

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 (ver sección *Propiedades Farmacológicas*).

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) (ver secciones *Posología y Modo de Administración* y *Propiedades Farmacológicas*).

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.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS
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 (ver sección *Propiedades Farmacológicas*).

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 evitar los productos de pomelo (toronja) (ver secciones *Posología y Modo de Administración* y *Propiedades Farmacológicas*).

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 2, 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 (ver sección *Propiedades Farmacológicas*).

REACCIONES ADVERSAS
Las siguientes reacciones adversas se comentan con mayor detalle en otras secciones de la información sobre el producto:
- Diarrea (ver sección *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*).
- Neutropenia (ver sección *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*).
- Enfermedad Pulmonar Intersticial/Neumonitis (ver sección *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso).*
- Hepatotoxicidad (ver sección *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*).
- Tromboembolia venosa (ver sección *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*).

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%).

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 8). 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 (ver secciones *Posología y Modo de Administración* e *Información para Asesorar el Paciente*).
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 9: 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
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 (ver sección *Propiedades Farmacológicas*)]. 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.

MONARCH 2: VERZENIO en Combinación con Fulvestrant

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 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 10). 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

	VERZENIO más Fulvestrant N=441			**Placebo más Fulvestrant N=223**		
	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 (ver sección *Propiedades Farmacológicas*). 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.

MONARCH 1: VERZENIO administrado como monoterapia en cáncer de mama metastásico
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 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 se notificaron en 2% de los pacientes. La causa de muerte en dichos pacientes se debió a una 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 12). Se observó neutropenia grave (Grado 3 y 4) en pacientes que recibieron VERZENIO (ver sección *Posología y Modo de Administración*).

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
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 (ver sección *Propiedades Farmacológicas*). 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

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el periodo de post-comercialización 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. (ver sección *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*).

INCOMPATIBILIDADES

No aplica.

SOBREDOSIS

No se conoce ningún antídoto para VERZENIO. El tratamiento de la sobredosis de VERZENIO deberá consistir en las medidas generales de apoyo.

INFORMACIÓN PARA ASESORAR AL PACIENTE

Indicar a los pacientes que lean la **Información para el Paciente** adjunta al final de este prospecto.

Diarrea

VERZENIO puede provocar diarrea, la cual en algunos casos puede ser grave (ver sección *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*).

- La identificación e intervención oportuna es crítica para el manejo óptimo de la diarrea. Indicar a los pacientes que deberán comenzar con terapia antidiarreica (por ejemplo, loperamida) al primer signo de evacuaciones sueltas y notificar a su profesional médico para recibir instrucciones adicionales y un seguimiento apropiado.
- Exhortar a los pacientes a que incrementen la ingesta de líquidos.
- Si la diarrea no se resuelve con la terapia antidiarreica a ≤Grado 1 al cabo de 24 horas, suspender la administración de VERZENIO (ver sección *Posología y Modo de Administración*).

Neutropenia

Informar a los pacientes sobre la posibilidad de desarrollar neutropenia y comunicarse de inmediato con su profesional médico en caso de desarrollar fiebre, particularmente asociada con signos de infección (ver sección *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*).

Enfermedad Pulmonar Intersticial/Neumonitis
Aconsejar a los pacientes que informen inmediatamente de los síntomas respiratorios nuevos o empeorados (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Uso).

Hepatotoxicidad
Informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de hepatotoxicidad. Indicar a los pacientes que se comuniquen de inmediato con su profesional médico si presentan signos o síntomas de hepatotoxicidad (ver sección *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*).

Tromboembolismo venoso
Indicar a los pacientes que reporten de inmediato signos o síntomas de tromboembolia como inflamación de una extremidad, dificultad para respirar, dolor torácico, taquipnea y taquicardia (ver sección *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*).

Toxicidad embrionaria-fetal
Informar a las mujeres con potencial reproductivo sobre el potencial riesgo para el feto e indicarles que utilicen anticonceptivos efectivos en el transcurso de la terapia con VERZENIO y durante al menos tres semanas después de la última toma. Indicar a las pacientes que informen a su profesional médico si están embarazadas o sospechan que lo están (ver sección *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*).

Lactancia
Indicar a las mujeres en lactancia que no amamanten en el transcurso del tratamiento con VERZENIO y durante al menos tres semanas después de la última toma (ver sección *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*).

Interacciones medicamentosas
- Informar a los pacientes que eviten el uso concomitante de ketoconazol. Puede ser que se requiera reducir la dosis en el caso de otros inhibidores potentes o moderados del CYP3A (ver secciones *Posología y Modo de Administración* e *Interacciones Medicamentosas*).
- El pomelo (toronja) puede interactuar con VERZENIO. Indicar a los pacientes que no consuman productos a base de pomelo (toronja) mientras estén bajo tratamiento con VERZENIO.
- Indicar a los pacientes que eviten el uso concomitante de inductores potentes y moderados del CYP3A y que consideren agentes alternativos (ver secciones *Posología y Modo de Administración* e *Interacciones Medicamentosas*).
- Indicar a los pacientes que informen a su profesional médico de todos los medicamentos concomitantes, incluyendo medicamentos bajo receta, medicamentos de venta libre, vitaminas y productos herbales (ver secciones *Posología y Modo de Administración* e *Interacciones Medicamentosas*).

Administración
- Indicar a los pacientes que tomen las dosis de VERZENIO aproximadamente a la misma hora todos los días y que traguen los comprimidos recubiertos enteros (no masticarlos, triturarlos o partirlos antes de tragarlos) (ver sección *Posología y Modo de Administración*).
- En caso de que el paciente vomite u omita una toma, indicarle que tome la siguiente dosis recetada a la hora habitual (ver sección *Posología y Modo de Administración*).
-Indicar al paciente que VERZENIO puede tomarse con o sin alimentos (ver sección *Posología y Modo de Administración*).

CONSERVACIÓN
Conservar a temperatura no mayor a 30°C.
MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
Mantener los comprimidos recubiertos en el envase original. No use este producto después de la fecha indicada en el envase.

PRESENTACIONES
VERZENIO comprimidos recubiertos de 50 mg, 100 mg y 150 mg están disponibles en cajas de cartón (estuches) conteniendo 14 o 28 comprimidos recubiertos. Envase primario: blíster de 7 comprimidos recubiertos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Fabricado por: Lilly del Caribe Inc. Km 12,6 65th Infantry Road, Carolina, 00985 Puerto Rico – EE.UU.
Acondicionado por: Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas – Madrid, España. (Acondicionamiento primario y secundario).

COLOMBIA: Venta bajo fórmula médica. Importado por Eli Lilly Interamérica Inc. Bogotá D.C. Reg. Nros: INVIMA 2021M-0020138 (50mg); INVIMA 2021M-0020139 (100mg); INVIMA 2021M-0020123 (150mg).

Industria Estadounidense

Información al Paciente

VERZENIO
ABEMACICLIB
Comprimidos recubiertos
Vía Oral

Lea cuidadosamente este prospecto (inserto) antes de la administración de este medicamento. Contiene información importante acerca de su tratamiento. Si tiene cualquier duda o no está seguro de algo, pregunte a su médico o farmacéutico. Guarde este prospecto (inserto), puede necesitar leerlo nuevamente. Verifique que este medicamento corresponda exactamente al indicado por su médico.

COMPOSICIÓN
Cada comprimido recubierto de VERZENIO 50 mg contiene: Abemaciclib 50 mg.
Excipientes comprimido: (celulosa microcristalina 102, celulosa microcristalina 101, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, estearil fumarato de sodio, dióxido de silicio) c.s.p.
Ingredientes mezcla de color beige (recubrimiento): (alcohol polivinílico, dióxido de titanio, macrogol 4000, talco, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo) c.s.p.

Cada comprimido recubierto de VERZENIO 100 mg contiene: Abemaciclib 100 mg.
Excipientes comprimido: (celulosa microcristalina 102, celulosa microcristalina 101, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, estearil fumarato de sodio, dióxido de silicio) c.s.p.
Ingredientes mezcla de color blanco (recubrimiento): (alcohol polivinílico, dióxido de titanio, macrogol 4000, talco) c.s.p.

Cada comprimido recubierto de VERZENIO 150 mg contiene: Abemaciclib 150 mg.
Excipientes comprimido: (celulosa microcristalina 102, celulosa microcristalina 101, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, estearil fumarato de sodio, dióxido de silicio) c.s.p.
Ingredientes mezcla de color amarillo (recubrimiento): (alcohol polivinílico, dióxido de titanio, macrogol 4000, talco, óxido de hierro amarillo) c.s.p.

¿CUÁL ES LA INFORMACIÓN MÁS IMPORTANTE QUE DEBO SABER SOBRE VERZENIO?
VERZENIO puede causar efectos adversos graves, incluyendo:

- Diarrea. La diarrea es frecuente con el tratamiento con VERZENIO y algunas veces puede ser grave. La diarrea puede provocar deshidratación o una infección. El momento más frecuente en que presenta la diarrea, es durante el primer mes de tratamiento con VERZENIO. Si presenta diarrea durante el tratamiento con VERZENIO, su médico le podría decir que deje de tomar VERZENIO temporalmente, suspender el tratamiento o disminuir su dosis.
- **Si presenta heces líquidas,** informe inmediatamente a su médico, comience a tomar un medicamento antidiarreico (como loperamida) y tome más líquidos.

- Recuento bajo de glóbulos blancos (neutropenia). Los recuentos bajos de glóbulos blancos (leucocitos) son frecuentes durante el tratamiento con VERZENIO y pueden provocar infecciones graves que pueden causar la muerte. Su médico debe revisar sus recuentos de leucocitos antes y durante el tratamiento. Si presenta recuentos bajos de leucocitos durante el tratamiento con VERZENIO, su médico le podría indicar que suspenda la administración de VERZENIO temporalmente, disminuir su dosis o esperar antes de comenzar el siguiente mes de tratamiento. **Informe inmediatamente a su médico si tiene signos y síntomas de recuentos bajos de leucocitos o infecciones, como fiebre y escalofríos.**

- Problemas pulmonares. VERZENIO puede causar inflamación grave o potencialmente fatal de pulmones durante el tratamiento, que puede conducir a la muerte. Informe inmediatamente a su médico si presenta algún síntoma nuevo o empeoramiento, incluyendo:
- dificultad para respirar o falta de aliento
- tos con o sin moco
- dolor de pecho

- **Problemas hepáticos.** VERZENIO puede provocar problemas hepáticos graves. Su médico debe realizarle estudios de sangre para revisar su hígado antes y durante el tratamiento con VERZENIO. Si presenta problemas hepáticos durante el tratamiento con VERZENIO, su médico podría reducir la dosis o suspender el tratamiento.
Informe inmediatamente a su médico si presenta cualquiera de los siguientes signos y síntomas de problemas hepáticos:
- sentirse muy cansada o cansado
- pérdida del apetito
- dolor en la parte superior derecha del área del estómago (abdomen)
- hemorragia o moretones que aparecen con mayor facilidad de lo normal

- **Trombos (coágulos) de sangre en las venas o en las arterias de los pulmones.** VERZENIO puede causar coágulos de sangre graves que han provocado la muerte. Informe inmediatamente a su médico si presenta cualquiera de los siguientes signos y síntomas de un coágulo de sangre:
- dolor o hinchazón en brazos o piernas
- dificultad para respirar
- dolor torácico
- taquipnea (frecuencia respiratoria acelerada)
- taquicardia (frecuencia cardiaca acelerada)

Ver sección *¿Posibles efectos adversos de VERZENIO?* para más información sobre los efectos adversos.

¿QUÉ ES VERZENIO Y PARA QUÉ SE UTILIZA?
VERZENIO es un medicamento, el cual requiere receta para su uso, utilizado:
- en combinación con un inhibidor de aromatasa como terapia hormonal inicial para tratar mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o cáncer de mama que se ha propagado a otras partes del cuerpo (cáncer de mama metastásico) con receptores hormonales positivos (HR+) y con receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano negativo (HER2-).
- en combinación con fulvestrant para tratar mujeres con cáncer de mama avanzado o cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos (HR+) y con receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano negativo (HER2-) cuya enfermedad ha progresado después de recibir terapia hormonal.
- solo, para tratar adultos con cáncer de mama avanzado o cáncer de mama metastásico con HR+ y HER2- cuya enfermedad ha progresado después de recibir tratamiento hormonal y de recibir quimioterapia.

No se sabe si VERZENIO es seguro y eficaz en niños.

ANTES DE USAR VERZENIO, informe a su médico sobre todas sus condiciones médicas, incluyendo si:
- tiene fiebre, escalofríos o cualquier otro signo de infección.
- tiene problemas hepáticos o renales.
- está embarazada o planea embarazarse. VERZENIO puede perjudicar a su bebé en gestación.
- Si tiene la posibilidad de quedar embarazada, su médico podría realizarle una prueba de embarazo antes de que comience el tratamiento con VERZENIO.
- **Las mujeres** que tienen la posibilidad de quedar embarazada deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con VERZENIO y durante por lo menos 3 semanas después de la última dosis de VERZENIO.
- Hable con su médico sobre los métodos anticonceptivos para evitar el embarazo durante el tratamiento con VERZENIO. Si se embaraza o cree que podría estar embarazada, informe inmediatamente a su médico.
- está amamantando o planea amamantar. No se sabe si VERZENIO pasa a la leche materna. No amamante durante el tratamiento con VERZENIO ni por lo menos 3 semanas después de la última dosis de VERZENIO.

Informe a su médico sobre todos los medicamentos que toma, incluyendo medicamentos con receta y de venta libre, vitaminas y complementos de origen vegetal. Algunos medicamentos pueden afectar el funcionamiento de VERZENIO y causar efectos adversos graves.
Especialmente informe a su médico si toma algún medicamento que contenga ketoconazol.
Conozca los medicamentos que toma. Tenga una lista de ellos para mostrársela a su médico o farmacéutico cuando le den un nuevo medicamento.

VERZENIO contiene lactosa:
Si padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con su médico antes de tomar este medicamento.

¿CÓMO DEBO TOMAR VERZENIO?
- Tome VERZENIO exactamente como se lo indique su médico.

- Su médico podría cambiar su dosis en caso necesario. No deje de tomar VERZENIO ni cambie la dosis sin consultar a su médico.
- VERZENIO puede tomarse con o sin alimentos.
- Trague enteros los comprimidos recubiertos de VERZENIO. No mastique, triture o parta los comprimidos recubiertos antes de tragarlos. No tome los comprimidos recubiertos de VERZENIO si están rotos, agrietados o dañados.
- Tome sus dosis de VERZENIO aproximadamente a la misma hora todos los días.
- Si vomita u omite una dosis de VERZENIO, tome su siguiente dosis a la hora regular. No tome 2 dosis de VERZENIO al mismo tiempo para compensar la dosis perdida.
- Si toma más VERZENIO de lo recomendado, llame a su médico o vaya a la sala de urgencias del hospital más cercano inmediatamente.

¿QUÉ DEBO EVITAR MIENTRAS TOMO VERZENIO?
- Evite tomar ketoconazol durante el tratamiento con VERZENIO. Informe a su médico si toma algún medicamento que contenga ketoconazol.
- Evite el pomelo (toronja) y los productos que contengan pomelo (toronja) durante el tratamiento con VERZENIO. El pomelo (toronja) puede aumentar la cantidad de VERZENIO en su sangre.

POSIBLES EFECTOS ADVERSOS
VERZENIO puede causar efectos adversos graves, incluyendo:
- Ver sección ***¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre VERZENIO?***

Los efectos adversos más frecuentes de VERZENIO incluyen:
- náuseas
- infecciones
- recuentos bajos de glóbulos rojos (anemia)
- falta de apetito
- cefalea
- adelgazamiento del pelo o pérdida de pelo (alopecia)
- dolor abdominal
- cansancio
- recuentos bajos de leucocitos (leucopenia)
- vómito
- recuentos bajos de plaquetas (trombocitopenia)

VERZENIO puede provocar problemas de fertilidad en hombres. Esto puede afectar su capacidad de tener un hijo. Hable con su médico si esto es importante para usted.
Estos no son todos los posibles efectos adversos de VERZENIO. Para más información, consulte a su médico o farmacéutico. Llame a su médico para recomendaciones médicas relacionadas con los efectos adversos.

Reportando los efectos adversos usted puede ayudar a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

CONSERVACIÓN DE VERZENIO
Conserve VERZENIO a temperatura no mayor a 30°C.
MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
Mantener los comprimidos recubiertos en el envase original. No use este producto después de la fecha indicada en el envase.

PRESENTACIONES
VERZENIO comprimidos recubiertos de 50 mg, 100 mg y 150 mg están disponibles en cajas de cartón (estuches) conteniendo 14 o 28 comprimidos recubiertos. Envase primario: blíster de 7 comprimidos recubiertos.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Fabricado por: Lilly del Caribe Inc. Km 12,6 65th Infantry Road, Carolina, 00985 Puerto Rico – EE.UU.
Acondicionado por: Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas – Madrid, España. (Acondicionamiento primario y secundario).

COLOMBIA: Venta bajo fórmula médica. Importado por Eli Lilly Interamérica Inc. Bogotá D.C. Reg. Nros: INVIMA 2021M-0020138 (50mg); INVIMA 2021M-0020139 (100mg); INVIMA 2021M-0020123 (150mg).