

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
VERZENIO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg**

CDS02OCT2017

Industria Estadounidense

**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

**VERZENIO  
ABEMACICLIB**

200 mg

Comprimidos recubiertos

Vía Oral

Lilly Logo

**En Chile: Venta bajo receta.****DESCRIPCIÓN**

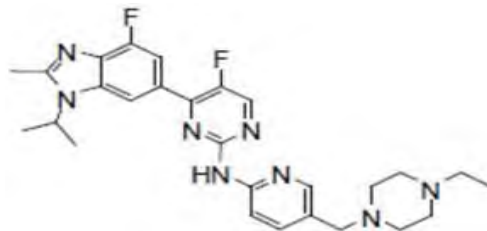
VERZENIO (abemaciclib) está disponible como comprimido de forma ovalada, recubierto con película de liberación inmediata, para administración vía oral.

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-piperazino) metil]-2-piridinilo]-5-fluoro-4-[4-fluoro-2-metil-1-(1-metiletil)-1H-benzimidazol-6-ilo]. Abemaciclib tiene la siguiente estructura:



## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL VERZENIO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

---

### FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de VERZENIO 50 mg contiene: Abemaciclib 50 mg.

**(Incluir listado cualitativo de excipientes según lo autorizado en el registro sanitario)**

### CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Otros agentes antineoplásicos inhibidores directos de la proteínquinasa. Código ATC: L01XE50.

### INDICACIONES

VERZENIO está indicado:

**En combinación con un inhibidor de aromatasas 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-).**

**- 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.**

### PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### Propiedades Farmacodinámicas

##### 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.

##### Electrofisiología cardíaca

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).

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### VERZENIO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

---

#### *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-I 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 hidroxibemaciclib (M20), hidrox-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 ( $60 \text{ mL/min} \leq \text{CLcr} < 90 \text{ mL/min}$ ) y 126 individuos tenían insuficiencia renal moderada ( $30 \text{ mL/min} \leq \text{CLcr} < 60 \text{ mL/min}$ ), 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 ( $\text{CLcr} < 30 \text{ mL/min}$ ) sobre la farmacocinética de abemaciclib.

##### *Pacientes con Insuficiencia Hepática*

Después de una sola administración oral de 200 mg de abemaciclib, la  $\text{AUC}_{0-\text{INF}}$  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*

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL VERZENIO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

---

*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<sub>0-INF</sub> 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<sub>0-INF</sub> 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<sub>0-INF</sub> 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<sub>0-INF</sub> de loperamida en 9% y la C<sub>max</sub> 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<sub>0-INF</sub> de metformina en 37% y la C<sub>max</sub> 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.

#### Estudios in vitro

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL VERZENIO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

---

*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.

*Vías Metabólicas del CYP:* Abemaciclib y sus principales metabolitos activos, M2 y M20, no inducen CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A a concentraciones clínicamente relevantes. Abemaciclib y sus principales metabolitos activos, M2 y M20, regulan de manera descendente el ARNm de los CYPs, incluyendo CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 y CYP3A4. El mecanismo de esta regulación descendente y su relevancia clínica no se comprenden del todo. Sin embargo, abemaciclib es un sustrato del CYP3A4, y no se observaron cambios dependientes del tiempo en la farmacocinética de abemaciclib como resultado de la auto-inhibición de su metabolismo.

*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 clastogénico 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  $\geq 10$  mg/kg/día en ratas y  $\geq 0,3$  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 un Inhibidor de Aromatasa (Anastrozol o Letrozol) (MONARCH 3)

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

MONARCH 3 fue un estudio aleatorio (2:1), doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico HR+, HER2-, en combinación con un inhibidor de aromatasa no esteroideo como terapia inicial con base endócrina, incluyendo a pacientes que no habían sido tratadas previamente con terapia sistémica para cáncer de mama.

La asignación aleatoria se estratificó por sitio del tumor (visceral, hueso únicamente, u otro) y por terapia endocrina previa (neo)adyuvante (inhibidor de aromatasa versus otra versus ninguna terapia endocrina previa). Un total de 493 pacientes fueron asignadas aleatoriamente a recibir 150 mg VERZENIO o placebo por vía oral

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL VERZENIO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

dos veces al día, más letrozol (80% de las pacientes) o anastrozol (20% de las pacientes) a criterio del investigador. La mediana de edad de las pacientes fue de 63 años (rango, 32-88 años) y la mayoría eran caucásicas (58%) o asiáticas (30%). Un total de 51% habían recibido terapia sistémica previa, 39% de las pacientes habían recibido quimioterapia, 53% tenían enfermedad visceral, y 22% tenían afectación ósea solamente.

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 1 y la Figura 1. La PFS (Sobrevida Libre de Progresión, por sus siglas en inglés) se evaluó de acuerdo con RECIST versión 1,1 y la evaluación de la PFS con base en una revisión radiológica independiente, ciega, fue consistente con la evaluación del investigador. Se observaron resultados consistentes en los subgrupos de estratificación de los pacientes por sitio y terapia endocrina (neo)adyuvante previa. Cuando se realizó el análisis de la PFS, 19% de las pacientes habían fallecido, y los datos de supervivencia global eran preliminares.

**Tabla 1: Resultados de Eficacia en MONARCH 3 (Evaluación del Investigador, Población con Intención de Tratar)**

	<b>VERZENIO más Anastrozol o Letrozol</b>	<b>Placebo más Anastrozol o Letrozol</b>
<b>Sobrevida Libre de Progresión</b>	<b>N=328</b>	<b>N=165</b>
Número de pacientes con un evento (n, %)	138 (42,1)	108 (65,5)
Mediana (meses, IC del 95%)	28,2 (23,5; NR)	14,8 (11,2; 19,2)
Proporción de riesgo (IC del 95%)	0,540 (0,418; 0,698)	
Valor <i>p</i>	<0,0001	
<b>Respuesta Objetiva en Pacientes con Enfermedad Medible</b>	<b>N=267</b>	<b>N=132</b>
Tasa de respuesta objetiva <sup>a,b</sup> (n, %)	148 (55,4)	53 (40,2)
IC del 95%	49,5; 61,4	31,8; 48,5

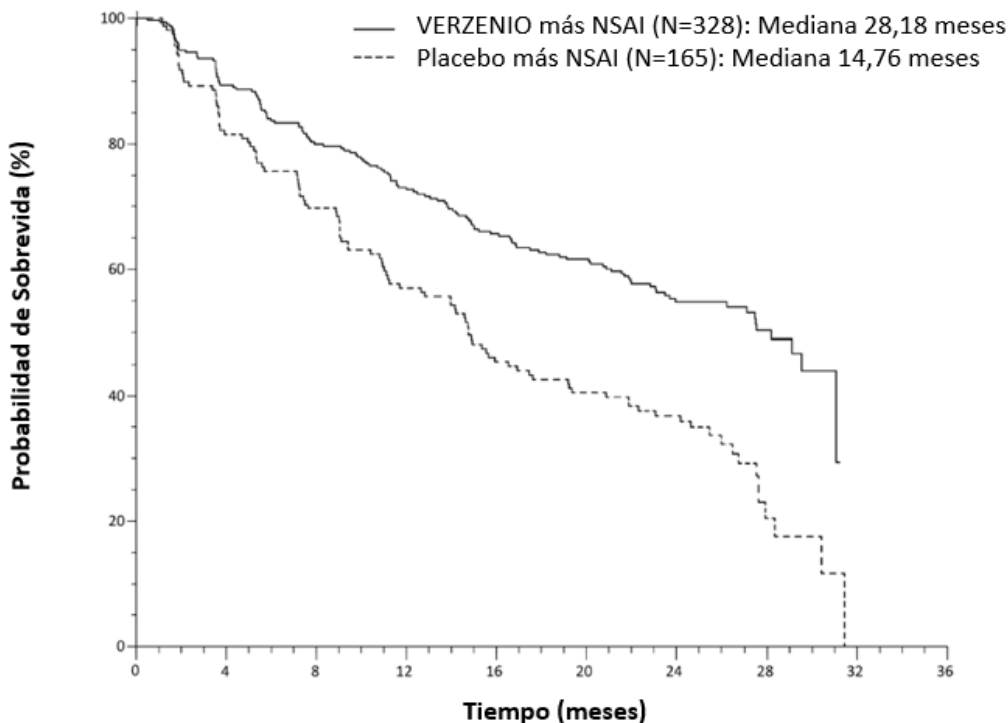
Abreviaturas: IC=intervalo de confianza, NR=no alcanzado.

<sup>a</sup> Respuesta completa + respuesta parcial.

<sup>b</sup> Con base en las respuestas confirmadas.

**Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión: VERZENIO más Anastrozol o Letrozol versus Placebo más Anastrozol o Letrozol (MONARCH 3)**

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL VERZENIO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg



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

### VERZENIO en Combinación con Fulvestrant (MONARCH 2)

*Pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico, 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 *de novo*, 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.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL VERZENIO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

Los resultados sobre eficacia del estudio MONARCH 2 se resumen en la Tabla 2 y en la Figura 2. La evaluación de la mediana de PFS 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. Cuando se realizó el análisis de PFS, los datos de sobrevida global eran preliminares (20% de las pacientes habían fallecido).

**Tabla 2: Resultados de eficacia en MONARCH 2 (Evaluación del investigador, Población con Intención de Tratar)**

	<b>VERZENIO más Fulvestrant</b>	<b>Placebo más Fulvestrant</b>
<b>Sobrevida Libre de Progresión</b>	<b>N = 446</b>	<b>N = 223</b>
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%)	0,553 (0,449; 0,681)	
Valor <i>p</i>	<i>p</i> <0,0001	
<b>Respuesta Objetiva en Pacientes con Enfermedad Medible</b>	<b>N=318</b>	<b>N=164</b>
Tasa de respuesta objetiva <sup>a</sup> (n, %)	153 (48,1)	35 (21,3)
IC del 95%	42,6; 53,6	15,1; 27,6

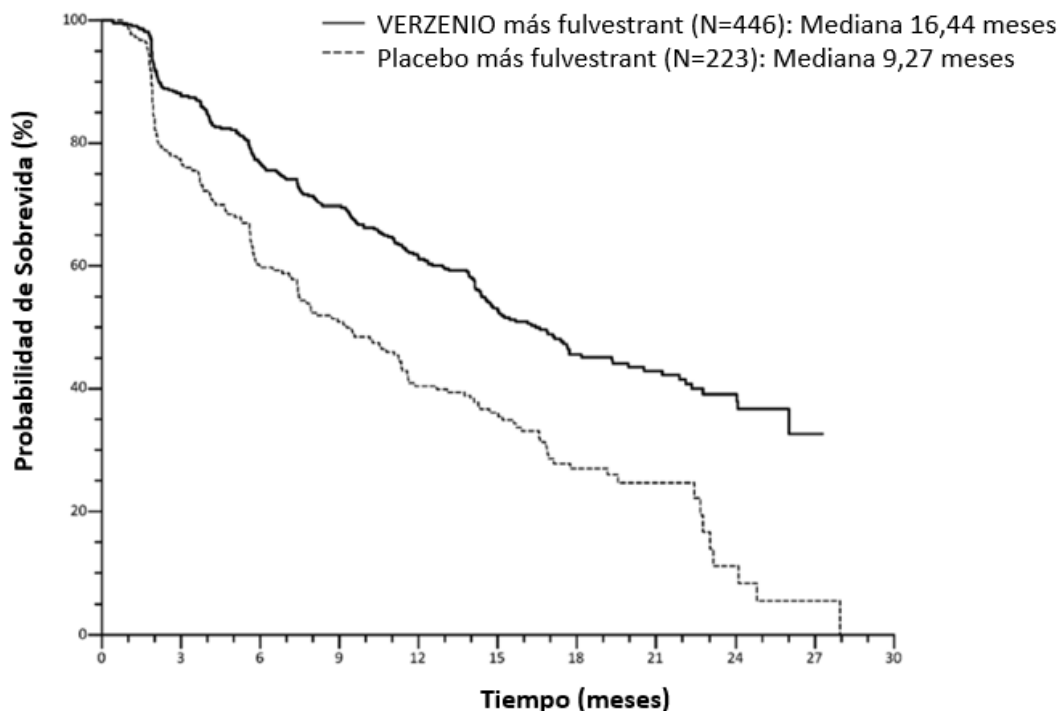
Abreviatura: IC=intervalo de confianza.

<sup>a</sup> Respuesta completa + respuesta parcial.

**Figura 2: Curvas de Kaplan-Meier de Sobrevida Libre de Progresión: Abemaciclib más Fulvestrant versus Placebo más Fulvestrant (MONARCH 2)**



## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL VERZENIO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg



Pacientes en riesgo

VERZENIO más fulvestrant

446    367    314    281    234    171    101    65    32    2    0

Placebo más fulvestrant

223    165    123    103    80    61    32    13    4    1    0

### POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

#### Dosis y Esquemas Recomendados

Cuando se utilice en combinación con fulvestrant o con un inhibidor de aromatasas, la dosis recomendada de VERZENIO es 150 mg por vía oral dos veces al día.

- Cuando se utilice con VERZENIO, consulte la Información para el Médico (para prescribir) para la dosis recomendada del inhibidor de aromatasas que se esté utilizando.
- 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.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL VERZENIO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

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 4 a 8 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 4: Modificación de la Dosis de VERZENIO por Reacciones Adversas**

Nivel de Dosis	Dosis de VERZENIO en Combinación con Fulvestrant o un Inhibidor de Aromatasa	
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 5: Modificación y Manejo de la Dosis de VERZENIO - Toxicidades Hematológicas<sup>a</sup>**

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 $\leq 2$ . No se requiere reducción de dosis.
Grado 3 recurrente, o grado 4	Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a Grado $\leq 2$ . Reanudar a la <i>siguiente dosis más baja</i> .

Abreviaturas: CTCAE=Criterios frecuentes de terminología para eventos adversos.

<sup>a</sup> 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  $\leq 2$ . 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 6: 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 $\leq 1$ , suspender la administración hasta la resolución. No se requiere reducción de dosis.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL VERZENIO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

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 $\leq$ Grado 1. Reanudar a la <i>siguiente dosis más baja</i> .
Grado 3 o 4 o requiere hospitalización	Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a Grado $\leq$ 1. Reanudar a la <i>siguiente dosis más baja</i> .

**Tabla 7: 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 <i>siguiente dosis más baja</i> .
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 8: Modificación y Manejo de la dosis de VERZENIO de Otras Toxicidades<sup>a</sup>**

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 $\leq$ 1. Reanudar a la <i>siguiente dosis más baja</i> .
Grado 3 o 4	Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a basal o Grado $\leq$ 1. Reanudar a la <i>siguiente dosis más baja</i> .

<sup>a</sup> 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 el inhibidor de aromatasa o 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 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 4, si es necesario.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL VERZENIO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

---

### 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 del inhibidor de aromatasa o de fulvestrant cuando se coadministre.

### CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad grave al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección *Fórmula Cualitativa*.

### 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.

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. 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 al 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 y MONARCH 2.

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  $\leq 1$ , 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. Ocurrió un descenso Grado  $\geq 3$  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. En MONARCH 3, la mediana del tiempo transcurrido hasta el primer episodio de neutropenia Grado  $\geq 3$  fue de 33 días, y en MONARCH 2 y MONARCH 1 fue de 29 días. La mediana de duración de la neutropenia grado  $\geq 3$  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

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL VERZENIO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

---

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*).

### **Hepatotoxicidad**

En MONARCH 3 se reportaron incrementos de Grado  $\geq 3$  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  $\geq 3$  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 aromataza con incremento de Grado  $\geq 3$  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  $\geq 3$  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 aromataza con incremento de Grado  $\geq 3$  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  $\geq 3$  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 aromataza, en comparación con el 0,6% de los pacientes tratados con un inhibidor de aromataza 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.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL VERZENIO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

---

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*).

### 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  $\geq 4$  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, esternones no osificados, 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 amamenten 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*).

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL VERZENIO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

---

### 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 ( $\geq 5\%$ ) Grado 3 o 4 en los pacientes  $\geq 65$  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 ( $CL_{Cr} \geq 30-89$  mL/min, estimada mediante Cockcroft-Gault [C-G]). Se desconoce la farmacocinética de abemaciclib en pacientes con insuficiencia renal grave ( $CL_{Cr} < 30$  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.

## **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 CYP3A4*

En pacientes con dosis iniciales recomendadas 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) (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 4, si es necesario.

#### Inductores Potentes y Moderados del CYP3A

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL VERZENIO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

---

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*). Ejemplos de inhibidores potentes de CYP3A4 incluyen, entre otros: claritromicina, itraconazol, ketoconazol, lopinavir/ritonavir, posaconazol o voriconazol.

### Efectos de abemaciclib sobre la farmacocinética de otros medicamentos

#### Sustancias que son sustratos de transportadores

Abemaciclib y sus principales metabolitos activos inhiben los transportadores renales: transportador de cationes orgánicos 2 (organic cation transporter 2, OCT2, por sus siglas en inglés), proteína de extrusión de toxinas y múltiples drogas (MATE1) y MATE2-K. Pueden ocurrir interacciones in vivo clínicamente relevantes de abemaciclib con sustratos de estos transportadores, como dofetilida o creatinina. En un estudio clínico de interacción de fármacos con metformina (sustrato de OCT2, MATE1 y 2) administrado conjuntamente con 400 mg de abemaciclib, se observó un pequeño aumento, pero no clínicamente relevante (37%) en la exposición de metformina en plasma. Se observó que esto era debido a la reducción de la secreción renal sin afectación de la filtración glomerular.

En sujetos sanos, la administración conjunta de abemaciclib y loperamida, sustrato de la glicoproteína P (P-gp), dio como resultado un aumento de la exposición de loperamida en plasma del 9% basada en el AUC<sub>0-∞</sub> y del 35% basado en la C<sub>max</sub>. Esto no se consideró clínicamente relevante. Sin embargo, de acuerdo a la inhibición in vitro de la P-gp y la proteína de resistencia al cáncer de mama (breast cancer resistance protein, BCRP, por sus siglas en inglés) observada con abemaciclib, pueden ocurrir interacciones in vivo de abemaciclib con sustratos con estrecho margen terapéutico de estos transportadores, como digoxina o dabigatrán etexilato.

En un estudio clínico en pacientes con cáncer de mama, no hubo interacción farmacocinética clínicamente relevante entre abemaciclib y anastrozol, fulvestrant, exemestano, letrozol o tamoxifeno.

Se desconoce actualmente si abemaciclib puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales de acción sistémica.

### **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*).
- 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*



## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### VERZENIO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

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  $\geq 5\%$  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 ( $\geq 20\%$ ) en el brazo de VERZENIO y  $\geq 2\%$  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 ( $\geq 5\%$ ) 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 9: Reacciones Adversas  $\geq 10\%$  de los Pacientes que Recibieron VERZENIO más Anastrozol o Letrozol y  $\geq 2\%$  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 %
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>						
Diarrea	81	9	0	30	1	0
Náusea	39	<1	0	20	1	0
Dolor abdominal	29	1	0	12	1	0

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
VERZENIO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg**

Vómito	28	1	0	12	2	0
Constipación	16	<1	0	12	0	0
<b>Infecciones e Infestaciones</b>						
Infecciones <sup>a</sup>	39	4	<1	29	2	<1
<b>Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático</b>						
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
<b>Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración</b>						
Fatiga	40	2	0	32	0	0
Enfermedad tipo influenza	10	0	0	8	0	0
<b>Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo</b>						
Alopecia	27	0	0	11	0	0
Exantema	14	<1	0	5	0	0
Prurito	13	0	0	9	0	0
<b>Trastornos del Metabolismo y la Nutrición</b>						
Disminución del apetito	24	1	0	9	<1	0
<b>Análisis</b>						
Incremento de creatinina en sangre	19	2	0	4	0	0
Incremento de aminotrasferasa de alanina	16	6	<1	7	2	0
Incremento en aminotrasferasa de aspartato	15	3	0	7	1	0
Disminución en el peso	10	<1	0	3	<1	0
<b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino</b>						
Tos	13	0	0	9	0	0
Disnea	12	<1	<1	6	<1	0
<b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>						
Mareo	11	<1	0	9	0	0

<sup>a</sup> 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 10: 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
--	---	--

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
VERZENIO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg**

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  $\geq 5\%$  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

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL VERZENIO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

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 ( $\geq 20\%$ ) 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 ( $\geq 5\%$ ) fueron neutropenia, diarrea, leucopenia, anemia e infecciones.

**Tabla 11: Reacciones adversas  $\geq 10\%$  en los Pacientes que Recibieron VERZENIO más Fulvestrant y  $\geq 2\%$  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 %
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>						
Diarrea	86	13	0	25	<1	0
Náusea	45	3	0	23	1	0
Dolor abdominal <sup>a</sup>	35	2	0	16	1	0
Vómito	26	<1	0	10	2	0
Estomatitis	15	<1	0	10	0	0
<b>Infecciones e Infestaciones</b>						
Infecciones <sup>b</sup>	43	5	<1	25	3	<1
<b>Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático</b>						
Neutropenia <sup>c</sup>	46	24	3	4	1	<1
Anemia <sup>d</sup>	29	7	<1	4	1	0
Leucopenia <sup>e</sup>	28	9	<1	2	0	0
Trombocitopenia <sup>f</sup>	16	2	1	3	0	<1
<b>Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración</b>						
Fatiga <sup>g</sup>	46	3	0	32	<1	0
Edema periférico	12	0	0	7	0	0
Pirexia	11	<1	<1	6	<1	0
<b>Trastornos del Metabolismo y la Nutrición</b>						
Pérdida del apetito	27	1	0	12	<1	0
<b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino</b>						
Tos	13	0	0	11	0	0
<b>Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo</b>						
Alopecia	16	0	0	2	0	0
Prurito	13	0	0	6	0	0

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
VERZENIO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg**

Exantema	11	1	0	4	0	0
<b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>						
Cefalea	20	1	0	15	<1	0
Disgeusia	18	0	0	3	0	0
Mareo	12	1	0	6	0	0
<b>Análisis</b>						
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

<sup>a</sup> Incluye dolor abdominal, dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior, malestar abdominal, sensibilidad abdominal.

<sup>b</sup> Incluye infección de vías respiratorias altas, infección de vías urinarias, infección pulmonar, faringitis, conjuntivitis, sinusitis, infección vaginal, sepsis.

<sup>c</sup> Incluye neutropenia, descenso en el recuento de neutrófilos.

<sup>d</sup> Incluye anemia, descenso de hematocrito, descenso de hemoglobina, descenso del recuento de eritrocitos.

<sup>e</sup> Incluye leucopenia, descenso del recuento de leucocitos.

<sup>f</sup> Incluye descenso del recuento de plaquetas, trombocitopenia.

<sup>g</sup> 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 12: Alteraciones de Laboratorio  $\geq 10\%$  en los Pacientes que Recibieron VERZENIO más Fulvestrant y  $\geq 2\%$  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

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL VERZENIO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

Incremento de la aminotransferasa de alanina	41	4	<1	32	1	0
Incremento de la aminotransferasa 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.

### 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.

***En Perú:*** Ante cualquier inconveniente con el producto puede llamar a la línea Lilly 080000838.

***En Argentina:*** Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital Dr. Alejandro Posadas: (011) 4658-7777/4654-6648

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

***En Panamá:*** en caso de sobredosis acudir al hospital más cercano o comunicarse con el Centro de Información e Investigación de Medicamentos y Tóxicos (CIIMET), teléfono: 523-6312

***En Paraguay:*** En caso de sobredosis o ingestión accidental, consultar al servicio de toxicología del Hospital de Trauma Prof. Dr. Manuel Giagni. Teléfonos: 220-418 o el 204-800 (int. 011).

***En Uruguay:*** Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con el Centro de Toxicología, tel. 1722.

### INFORMACIÓN PARA ASESORAR AL PACIENTE

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

#### **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.
  - o 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*).

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL VERZENIO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg

---

### **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*).

### **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 amamenten 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**

**(Incluir condiciones de temperatura, según lo autorizado en el registro sanitario)**

MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
VERZENIO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg**

---

Mantener los comprimidos recubiertos en el envase original. No use este producto después de la fecha indicada en el envase.

**PRESENTACIONES****(Incluir presentación según lo autorizado en el registro sanitario)**

**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).

**Argentina:** Venta bajo receta. Industria Estadounidense. Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° XX.XXX. Importado por Eli Lilly Interamérica Inc. (Sucursal Argentina). Tronador 4890, Piso 12 (C1430DNN), Buenos Aires. Dirección Técnica: Diego Prieto, Farmacéutico.

Fecha de última revisión ANMAT: DD/MMM/AAAA.

**Chile:****(Incluir datos de acuerdo con lo autorizado en el registro sanitario)**

**Colombia:** Venta bajo fórmula médica. Importado por Eli Lilly Interamérica Inc. Bogotá D.C. Reg. Nros: INVIMA YYYYM-XXXXXXX (50mg); INVIMA YYYYM-XXXXXXX (100mg); INVIMA YYYYM-XXXXXXX (150mg); INVIMA YYYYM-XXXXXXX (200mg).

**Ecuador:** Producto de uso delicado. Adminístrese por prescripción y bajo vigilancia médica. Reg. Sanit. Nros. XX-YYY-ZZZZ (50mg); XX-YYY-ZZZZ (100mg); XX-YYY-ZZZZ (150mg); XX-YYY-ZZZZ (200mg).

**Perú:** Venta con receta médica. Importado por Eli Lilly Interamérica Inc. (Sucursal Peruana). Tiempo de vida útil: 24 meses. Fecha de revisión de la ficha: DD/MMM/AAAA.

**Venezuela:** Advertencias: No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia, a menos que a criterio médico el balance riesgo/beneficio sea favorable. De ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase definitivamente la lactancia materna. Venta bajo estricta receta médica. Importado y Distribuido por Eli Lilly y Compañía de Venezuela S.A. RIF: J-00022299-1. Reg. M.P.P.S. Nros. E.F. XX.XXX/YY (50mg); E.F. XX.XXX/YY (100mg); E.F. XX.XXX/YY (150mg); E.F. XX.XXX/YY (200mg).

**Centro América y República Dominicana:** Venta con receta médica. Compañía Farmacéutica Eli Lilly de Centroamérica S.A., Costa Rica es el titular.