



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
Las Malvinas son argentinas

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-125007974-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el N° EX-2021-125007974-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC SUCURSAL ARGENTINA solicita la aprobación de nuevos prospectos e información para el paciente y nueva indicación para la Especialidad Medicinal denominada VERZENIO / ABEMACICLIB; forma farmacéutica y concentración: Comprimidos recubiertos / ABEMACICLIB 50 mg, Comprimidos recubiertos / ABEMACICLIB 100 mg, Comprimidos recubiertos / ABEMACICLIB 150 mg, Comprimidos recubiertos / ABEMACICLIB 200 mg; aprobada por Certificado N° 58.937.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRÓNICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC SUCURSAL ARGENTINA propietaria de la Especialidad Medicinal denominada VERZENIO / ABEMACICLIB; forma farmacéutica y concentración: Comprimidos recubiertos / ABEMACICLIB 50 mg, Comprimidos recubiertos / ABEMACICLIB 100 mg, Comprimidos recubiertos / ABEMACICLIB 150 mg, Comprimidos recubiertos / ABEMACICLIB 200 mg; el nuevo prospecto obrante en el documento IF-2022-65409535-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2022-65409146-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°. – Autorízase a la firma mencionada en el artículo anterior propietaria de la Especialidad Medicinal denominada VERZENIO / ABEMACICLIB, la nueva indicación que en lo sucesivo será: Cáncer de mama temprano: En mujeres pre o perimenopáusicas, la terapia endocrina con inhibidores de la aromatasas deberá combinarse con un agonista de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH).

ARTICULO 3°. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica el Certificado actualizado N° 58.937, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 4°. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición conjuntamente con el prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

N° EX-2021-125007974-APN-DGA#ANMAT

mb

Mbv

**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

**Venta bajo receta archivada.**

**DESCRIPCIÓN**

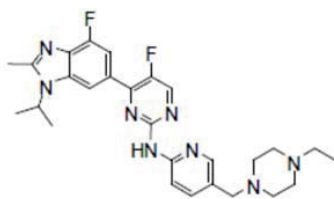
VERZENIO (abemaciclib) está disponible como comprimido de forma ovalada, recubierto con película de liberación inmediata, para administración vía oral.

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.

VERZENIO 200 mg: comprimido recubierto, ovalado, beige, grabado en bajorrelieve con “Lilly” en un lado y “200” en el otro.



**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.

CDS23OCT2020  
v 4.0 (18MAR22)\_ANMAT

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.

Cada comprimido recubierto de VERZENIO 200 mg contiene: Abemaciclib 200 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.

### **CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA**

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

### **INDICACIONES**

#### **Cáncer de mama temprano**

VERZENIO está indicado:

-En combinación con terapia endocrina para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama temprano con receptores hormonales (RH+), negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2-) y ganglios positivos, con alto riesgo de recurrencia (ver sección *Propiedades Farmacodinámicas*).

En mujeres pre o perimenopáusicas, la terapia endocrina con inhibidores de la aromatasa deberá combinarse con un agonista de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH).

#### **Cáncer de mama avanzado o metastásico**

VERZENIO está indicado:

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

- En combinación con fulvestrant para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama avanzado o metastásico positivo para receptores hormonales (RH+), negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2-), con progresión de la enfermedad después de la terapia endocrina.

- Como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama avanzado o metastásico positivo para receptores hormonales (RH+), negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2-), con progresión de la enfermedad después de la terapia endocrina y quimioterapia previa en el ámbito metastásico.

### **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.

CDS23OCT2020  
v 4.0 (18MAR22)\_ANMAT

### 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 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*

CDS23OCT2020  
v 4.0 (18MAR22)\_ANMAT

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 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  $\text{AUC}_{0-\text{INF}}$  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  $\text{AUC}_{0-\text{INF}}$  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  $\text{AUC}_{0-\text{INF}}$  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, exemestano o tamoxifeno 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  $\text{AUC}_{0-\text{INF}}$  de loperamida en 9% y la  $C_{\text{max}}$  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  $\text{AUC}_{0-\text{INF}}$  de metformina en 37% y la  $C_{\text{max}}$  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.

CDS23OCT2020  
v 4.0 (18MAR22)\_ANMAT

*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, exemestano ni tamoxifeno.

*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 del CYP3A4, y no se observaron cambios dependientes del tiempo en la farmacocinética de abemaciclib como resultado de la autoinhibición 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

Se evaluó la carcinogenicidad de abemaciclib en un estudio en ratas de 2 años. Abemaciclib no fue carcinogénico en ratas machos y hembras a dosis orales de hasta 3 mg/kg/día (aproximadamente 1 vez la exposición a la dosis máxima recomendada en humanos basada en el AUC).

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, M2 y M20 no resultaron clastogénicos en un ensayo de micronúcleos de médula ósea de rata in vivo.

Abemaciclib puede perjudicar la fertilidad en hombres con potencial reproductivo. 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. En un estudio de fertilidad en ratas machos, abemaciclib no tuvo efectos sobre el apareamiento y fertilidad por dosis orales de hasta 10 mg/kg/día (aproximadamente 2 veces la exposición a la dosis máxima recomendada en humanos basada en el AUC).

##### Toxicología y/o Farmacología Animal

En estudios de toxicidad con dosis repetidas de hasta 6 meses de duración, la administración oral de abemaciclib resultó en atrofia retiniana de los ojos de los ratones a una dosis de 150 mg/kg/día (aproximadamente 10 veces la exposición a la dosis máxima recomendada en humanos basada en AUC) y en ratas a una dosis de 30 mg/kg/día (aproximadamente 5 veces la exposición a la dosis máxima recomendada en humanos basada en el AUC). En un estudio de carcinogenicidad en ratas de 2 años, la administración oral de abemaciclib resultó en atrofia de la retina en los ojos a dosis  $\geq 0,3$  mg/kg/día (aproximadamente 0,05 veces la exposición a la dosis máxima recomendada en humanos basada en el AUC).

#### **ESTUDIOS CLÍNICOS**

##### **Cáncer de mama temprano**

CDS23OCT2020

v 4.0 (18MAR22)\_ANMAT

*Estudio de fase 3 aleatorizado monarchE: Verzenio en combinación con terapia endocrina*

La eficacia y la seguridad de Verzenio en combinación con terapia endocrina adyuvante se evaluó en el monarchE, un estudio de fase 3 aleatorizado, abierto, de dos cohortes, en mujeres y hombres con cáncer de mama temprano HR positivo, HER2 negativo, ganglios positivos, con alto riesgo de recurrencia. El alto riesgo de recurrencia en la Cohorte 1 se definió por las características clínicas y patológicas: ya sea  $\geq 4$  pALN (ganglios linfáticos axilares positivos), o 1-3 pALN y al menos uno de los siguientes criterios: tamaño del tumor  $\geq 5$  cm o Grado histológico 3.

En total se aleatorizaron 5.637 pacientes en una proporción 1:1 para recibir Verzenio 150 mg dos veces al día y terapia endocrina estándar a elección del médico, o terapia endocrina estándar sola, durante 2 años. La aleatorización se estratificó por quimioterapia previa, estado menopáusico, y región. Los hombres fueron estratificados como posmenopáusicos. Los pacientes habían completado el tratamiento locorregional definitivo (con o sin quimioterapia neoadyuvante o adyuvante). Los pacientes debían haberse recuperado de los efectos colaterales agudos de la quimioterapia o radioterapia previa. Se requería un período de lavado de 21 días después de la quimioterapia y 14 días después de la radioterapia antes de la aleatorización. Se permitía que los pacientes recibieran hasta 12 semanas de terapia endocrina adyuvante antes de la aleatorización. No se permitía el tratamiento adyuvante con fulvestrant como terapia endocrina estándar. Eran elegibles los pacientes con estado funcional 0 ó 1 de acuerdo con el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Se excluyeron del estudio los pacientes con antecedentes de TEV. Una vez finalizado el período de tratamiento del estudio, en ambas ramas de tratamiento, los pacientes continuaron recibiendo terapia endocrina adyuvante durante un período acumulado de al menos 5 años y de hasta 10 años, si era clínicamente apropiado. Se administraron agonistas de LHRH a mujeres premenopáusicas y perimenopáusicas y hombres según indicación clínica.

De los 5.637 pacientes aleatorizados, 5.120 se incorporaron a la Cohorte 1, que representaba el 91 % de la población ITT. En la Cohorte 1, los datos demográficos y las características basales del tumor de los pacientes estaban equilibrados entre las ramas de tratamiento. La mediana de edad de los pacientes incorporados era de aproximadamente 51 años (rango, 22-89 años), el 15 % de los pacientes tenía 65 años o más, el 99 % eran mujeres, el 71 % eran caucásicos, el 24 % asiáticos y el 5 % de otras razas. El 43 % de los pacientes eran premenopáusicos o perimenopáusicos. La mayoría de los pacientes había recibido quimioterapia previa (36 % neoadyuvante, 62 % adyuvante), y radioterapia previa (96 %). La terapia endocrina inicial recibida por los pacientes incluía letrozol (39 %), tamoxifeno (31 %), anastrozol (22 %), o exemestano (8 %).

El 65 % de los pacientes tenía 4 o más ganglios linfáticos positivos, el 41 % tenía un tumor de Grado 3, y el 24 % tenía tamaño tumoral patológico  $\geq 5$  cm en la cirugía.

El criterio de valoración principal era la sobrevida libre de enfermedad invasiva (SLEI) en la población ITT, definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera aparición de recurrencia de tumor de mama invasivo ipsilateral, recurrencia a distancia, cáncer de mama invasivo contralateral, segundo cáncer invasivo primario no mamario, o muerte por cualquier causa. El criterio de valoración secundario principal era la sobrevida libre de recaída a distancia (SLRD) en la población ITT, definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera aparición de recurrencia a distancia, o muerte por cualquier causa.

El objetivo principal del estudio se cumplió en el análisis provisional preplanificado (fecha de corte 16 Mar 2020). Se observó una mejoría estadísticamente significativa en la SLEI en los pacientes que recibían Verzenio más terapia endocrina versus terapia endocrina sola en la población ITT. Se otorgó la aprobación para la subpoblación amplia, la Cohorte 1.

En un análisis posterior (fecha de corte 01 Abril 2021), el 91 % de los pacientes de la Cohorte 1 estaba fuera del período de tratamiento del estudio de 2 años y la mediana de duración del seguimiento fue de 27,7 meses.

Los resultados de eficacia de la Cohorte 1 se resumen en la Tabla 1 y la Figura 1.

**Tabla 1. monarchE: Resumen de los datos de eficacia (población de la Cohorte 1)**

	<b>Verzenio y terapia endocrina N = 2 555</b>	<b>Terapia endocrina sola N = 2 565</b>
<b>Sobrevida libre de enfermedad invasiva (SLEI)</b>		

CDS23OCT2020  
v 4.0 (18MAR22)\_ANMAT

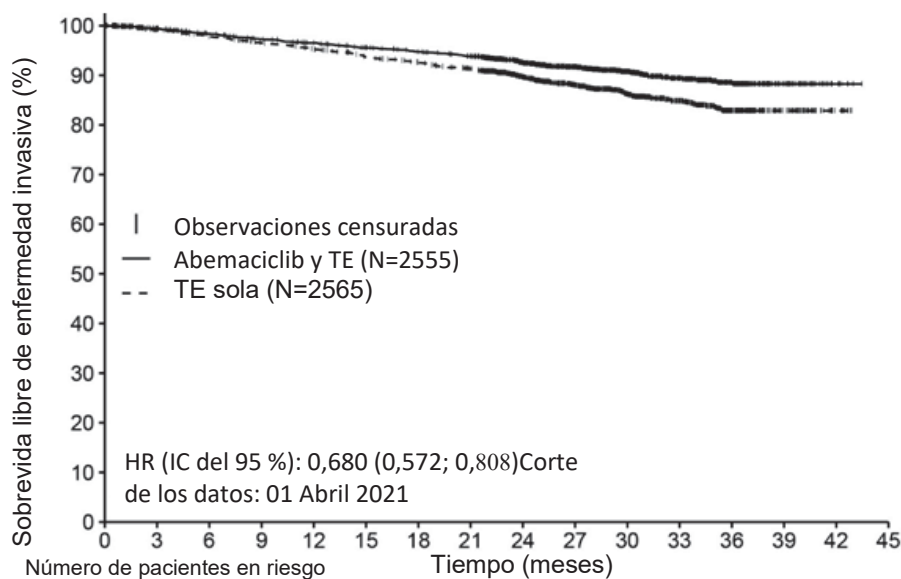


Número de pacientes con un evento (n, %)	218 (8,5)	318 (12,4)
Hazard ratio (IC del 95 %)	0,680 (0,572; 0,808)	
SLEI a 24 meses (%; IC del 95 %)	92,6 (91,4; 93,5)	89,6 (88,3; 90,8)
<b>Sobrevida libre de recaída a distancia (SLRD)</b>		
Número de pacientes con un evento (n, %)	179 (7,0)	266 (10,4)
Hazard ratio (IC del 95 %)	0,669 (0,554; 0,809)	
SLRD a 24 meses (%; IC del 95 %)	94,1 (93,0; 95,0)	91,2 (90,0; 92,3)

Abreviatura: IC = intervalo de confianza.

Fecha de corte de los datos 01 Abr 2021

**Figura 1. monarchE: Diagrama de Kaplan-Meier para la SLEI (Evaluación del investigador, población de la Cohorte 1)**



Abemaciclib y TE	2555	2441	2388	2351	2321	2284	2255	2223	1828	1223	888	522	275	67	8	0
TE sola	2565	2449	2404	2363	2327	2273	2235	2186	1785	1194	871	527	281	64	10	0

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; TE = terapia endocrina; HR = hazard ratio; SLEI = supervivencia libre de enfermedad invasiva; N = número de pacientes en la población.

Fecha de corte de los datos 01 Abril 2021

Se observó beneficio en los subgrupos de pacientes definidos por región geográfica, estado menopáusico y quimioterapia previa dentro de la Cohorte 1.

### Cáncer de mama avanzado metastásico

#### VERZENIO en Combinación con un Inhibidor de Aromatasa (Anastrozol o Letrozol) (MONARCH 3)

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

MONARCH 3 (NCT02246621) fue un estudio aleatorio (2:1), doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico RH+, 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 asignados aleatoriamente a recibir 150 mg VERZENIO o placebo por vía oral dos veces al día, más letrozol (80% de las pacientes) o anastrozol (20% de las pacientes) a criterio del investigador.

CDS23OCT2020

v 4.0 (18MAR22)\_ANMAT

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 2 y la Figura 2. 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 2: Resultados de Eficacia en MONARCH 3 (Evaluación del Investigador, Población con Intención de Tratar)**

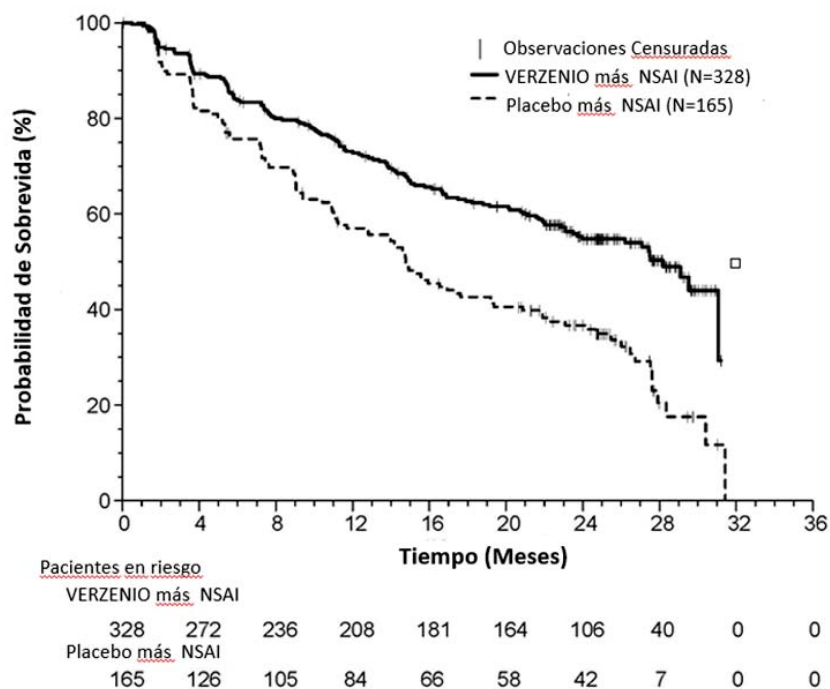
	<b>VERZENIO más Anastrozol o Letrozol</b>	<b>Placebo más Anastrozol o Letrozol</b>
<b>Sobrevida Libre de Progresión</b>	<b>N=328</b>	<b>N=165</b>
Número de pacientes con un evento (n, %)	138 (42,1)	108 (65,5)
Mediana (meses, IC del 95%)	28,2 (23,5; NR)	14,8 (11,2; 19,2)
Proporción de riesgo (IC del 95%)	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 2: Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión: VERZENIO más Anastrozol o Letrozol versus Placebo más Anastrozol o Letrozol (MONARCH 3)**



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

*Pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico, RH+, 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 RH+, 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.

Los resultados sobre eficacia del estudio MONARCH 2 se resumen en la Tabla 3, en la Figura 3 y en la Figura 4. La evaluación de la 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 para PFS y SP.

**Tabla 3: Resultados de eficacia en MONARCH 2 (Población con Intención de Tratar)**

CDS23OCT2020  
v 4.0 (18MAR22)\_ANMAT

	<b>VERZENIO más Fulvestrant</b>	<b>Placebo más Fulvestrant</b>
<b>Sobrevida Libre de Progresión (Evaluación del investigador)</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%) <sup>a</sup>	0,553 (0,449; 0,681)	
Valor p <sup>a</sup>	p <0,0001	
<b>Sobrevida Promedio</b>		
<b>Número de muertes (n, %)</b>	<b>211 (47,3)</b>	<b>127 (57,0)</b>
<b>Mediana en meses SP (IC del 95%)</b>	<b>46,7 (39,2; 52,2)</b>	<b>37,3 (34,4; 43,2)</b>
<b>Índice de riesgo (IC del 95%)<sup>a</sup></b>	<b>0,757 (0,606; 0,945)</b>	
<b>Valor p<sup>a</sup></b>	<b>p= 0137</b>	
<b>Respuesta Objetiva en Pacientes con Enfermedad Medible</b>	<b>N=318</b>	<b>N=164</b>
Tasa de respuesta objetiva <sup>c</sup> (n, %)	153 (48,1)	35 (21,3)
IC del 95%	42,6; 53,6	15,1; 27,6

Abreviatura: IC=intervalo de confianza, SP=Sobrevida Promedio.

<sup>a</sup> Estratificado por sitio de la enfermedad (metástasis visceral versus metástasis solo óseas versus otras) y resistencia a la terapia endocrina (resistencia primaria versus resistencia secundaria)

<sup>b</sup> Datos de un análisis intermedio preespecificado (77% del número de eventos necesarios para el análisis final planificado) con el valor p en comparación con el alfa asignado de 0,021.

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

**Figura 3: Curvas de Kaplan-Meier de Sobrevida Libre de Progresión: Abemaciclib más Fulvestrant versus Placebo más Fulvestrant (MONARCH 2)**

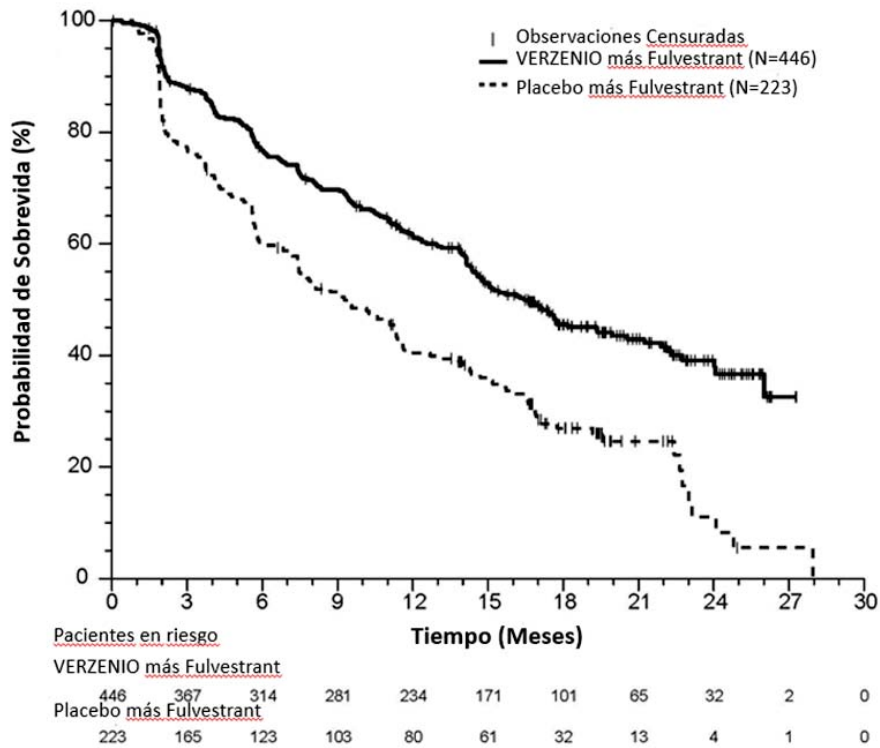
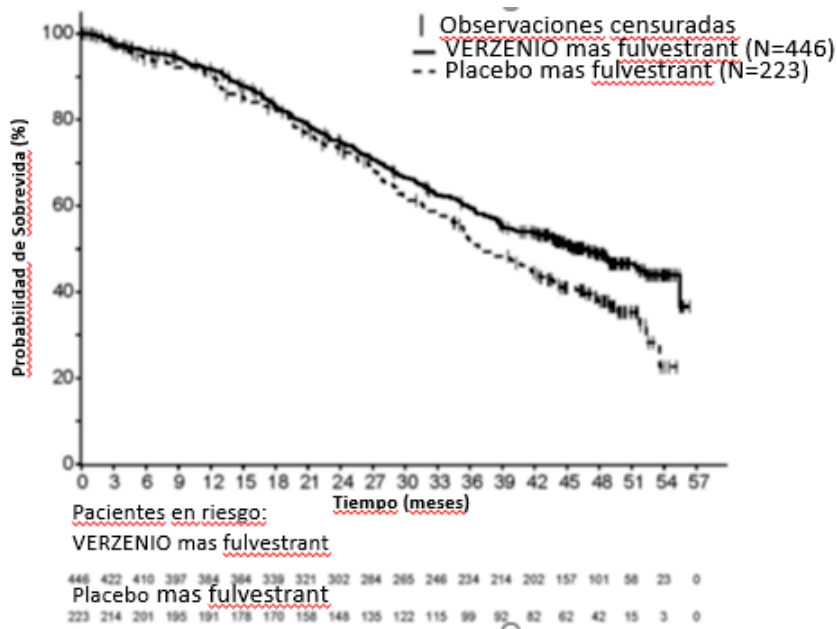


Figura 4: Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida mediana: VERZENIO más Fulvestrant versus Placebo más Fulvestrant (MONARCH 2)



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

CDS23OCT2020  
v 4.0 (18MAR22)\_ANMAT

*Pacientes con cáncer de mama RH+, HER2- que recibieron terapia endocrina previa y 1-2 regímenes de quimioterapia en enfermedad metastásica.*

MONARCH 1 (NCT02102490) fue un estudio multicéntrico, abierto y con un solo brazo, en mujeres con cáncer de mama metastásico RH+, HER2-, susceptible de medición, cuya enfermedad progresó durante o después de la terapia endocrina, que habían recibido taxanos en cualquier estadio y uno o dos regímenes previos de quimioterapia durante la enfermedad metastásica. Un total de 132 pacientes recibieron 200 mg VERZENIO por vía oral dos veces al día bajo un esquema continuo hasta el desarrollo de enfermedad progresiva o toxicidad no controlable.

La mediana de edad de las pacientes fue de 58 años (rango, 36-89 años), y la mayoría de las pacientes eran caucásicas (85%). Las pacientes tenían estado de desempeño según ECOG de 0 (55%) o 1 (45%). La mediana de duración de la enfermedad metastásica fue de 27,6 meses. Noventa por ciento (90%) de las pacientes tenían metástasis viscerales, y 51% de las pacientes tenían tres o más sitios de enfermedad metastásica. Cincuenta y uno por ciento (51%) de las pacientes habían recibido una línea de quimioterapia en el ámbito metastásico. Sesenta y nueve por ciento (69%) de las pacientes habían recibido un régimen a base de taxanos en el ámbito metastásico y 55% habían recibido capecitabina en el ámbito metastásico. La Tabla 4 proporciona los resultados de eficacia de MONARCH 1.

**Tabla 4: Resultados de Eficacia en MONARCH 1 (Población con Intención de Tratar)**

	VERZENIO 200 mg N = 132	
	Evaluado por el Investigador	Revisión Independiente
<b>Tasa de Respuesta Objetiva<sup>a,b</sup>, n (%)</b>	26 (19,7)	23 (17,4)
IC del 95%	13,3; 27,5	11,4; 25,0
<b>Mediana de Duración de la Respuesta</b>	8,6 meses	7,2 meses
IC del 95%	5,8; 10,2	5,6; NR

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

<sup>a</sup> Todas las respuestas fueron parciales.

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

#### **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

El tratamiento con Verzenio deberá ser iniciado y supervisado por médicos con experiencia en el uso de tratamientos oncológicos.

##### Posología

###### *Verzenio en combinación con terapia endocrina*

La dosis recomendada de abemaciclib es 150 mg dos veces al día cuando se usa en combinación con terapia endocrina. Consultar prospecto del producto de la terapia endocrina de combinación para conocer la posología recomendada.

Cuando se utilice como monoterapia, la dosis recomendada de VERZENIO es 200 mg por vía oral dos veces al día.

##### Duración del tratamiento

###### *Cáncer de mama temprano*

Verzenio deberá tomarse en forma continua durante dos años, o hasta la aparición de recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

###### *Cáncer de mama avanzado o metastásico*

Verzenio deberá tomarse en forma continua mientras la paciente obtenga un beneficio clínico del tratamiento o hasta la aparición de toxicidad inaceptable.

Si una paciente vomita u omite una dosis de Verzenio, se le debe indicar que tome la siguiente dosis a la hora programada; no se deberá tomar una dosis adicional.

##### Ajustes de la dosis

CDS23OCT2020  
v 4.0 (18MAR22)\_ANMAT

El manejo de algunas reacciones adversas puede requerir la interrupción y/o reducción de la dosis, como se muestra en las Tablas 5-11.

**Tabla 5: Modificación de la Dosis de VERZENIO Reacciones Adversas**

Nivel de Dosis	Dosis de VERZENIO en Combinación	Dosis de VERZENIO en Monoterapia
Dosis inicial recomendada	150 mg dos veces al día	200 mg dos veces al día
Primera reducción de la dosis	100 mg dos veces al día	150 mg dos veces al día
Segunda reducción de la dosis	50 mg dos veces al día	100 mg dos veces al día
Tercera reducción de la dosis	No aplica	50 mg dos veces al día

**Tabla 6: Modificación y Manejo de la Dosis de VERZENIO - Toxicidades Hematológicas<sup>a</sup>**

Se deberán realizar hemogramas completos antes de iniciar el tratamiento con Verzenio, cada dos semanas durante los primeros dos meses, mensualmente durante los dos meses siguientes, y según indicación clínica. Antes del inicio del tratamiento, se recomiendan recuentos absolutos de neutrófilos (RAN)  $\geq 1.500 / \text{mm}^3$ , plaquetas  $\geq 100.000 / \text{mm}^3$ , y hemoglobina  $\geq 8 \text{ g/dL}$ .

Toxicidad <sup>a, b</sup>	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> .
La paciente requiere la administración de factores de crecimiento de células sanguíneas	Suspender la dosis de abemaciclib durante al menos 48 horas después de la administración de la última dosis de factores de crecimiento de células sanguíneas y hasta que la toxicidad se resuelva a Grado 2 o menos. Reanudar con la dosis inmediatamente inferior a menos que la dosis ya se haya reducido por la toxicidad que dio lugar al uso del factor de crecimiento.

<sup>a</sup> Criterios de terminología común para eventos adversos (CTCAE) del NCI

<sup>b</sup> RAN: Grado 1: RAN  $< \text{LIN} - 1.500 / \text{mm}^3$ ; Grado 2: RAN  $1.000 - < 1.500 / \text{mm}^3$ ; Grado 3: RAN  $500 - < 1.000 / \text{mm}^3$ ; Grado 4: RAN  $< 500 / \text{mm}^3$   
LIN = límite inferior normal

**Tabla 7: Modificación y Manejo de la Dosis de VERZENIO - Diarrea**

Al primer signo de heces blandas, se deberá iniciar el tratamiento con antidiarreicos, como loperamida.	
Toxicidad <sup>a</sup>	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.
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> .

<sup>a</sup> CTCAE del NCI

**Tabla 8: Modificación y Manejo de la Dosis de VERZENIO Aumento de las aminotransferasas**

CDS23OCT2020  
v 4.0 (18MAR22)\_ANMAT

Se deberán controlar los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) antes de iniciar el tratamiento con Verzenio, cada dos semanas durante los primeros dos meses, mensualmente durante los dos meses siguientes, y según indicación clínica.

Toxicidad <sup>a</sup>	Modificaciones de la Dosis de VERZENIO
Grado 1 (>LSN-3,0 x LSN) Grado 2 (>3,0-5,0 x LSN),	No se requiere modificación de la dosis.
Grado 2 Persistente o Recurrente, o Grado 3 (>5,0-20,0 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.

<sup>a</sup> CTCAE del NCI

LSN = límite superior normal

**Tabla 9: Modificación y Manejo de la dosis de VERZENIO - Enfermedad Pulmonar Intersticial/Neumonitis**

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

<sup>a</sup> CTCAE del NCI

**Tabla 10. Modificación y Manejo de la Dosis de VERZENIO- Eventos Tromboembólicos Venosos (TEVs)**

Toxicidad <sup>a</sup>	Modificación de la dosis de VERZENIO
<b>Cáncer de mama temprano</b>	
Todos los Grados (1, 2, 3 o 4)	Suspender la dosis y tratar según esté clínicamente indicado. Retome VERZENIO cuando el paciente esté estable
<b>Cáncer de mama avanzado o metastásico</b>	
Grado 1 o 2	No es necesaria ninguna modificación de la dosis
Grado 3 o 4	Suspender la dosis y tratar según esté clínicamente indicado. Retome VERZENIO cuando el paciente esté estable

<sup>a</sup> CTCAE del NCI

**Tabla 11: Modificación y Manejo de la Dosis de VERZENIO - Toxicidades no hematológicas (excluyendo diarrea, aumento de aminotransferasas y enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis)**

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

<sup>a</sup> CTCAE del NCI

**Modificación de la Dosis para Uso con Inhibidores Potentes y Moderados del CYP3A**

Evite el uso concomitante de potentes inhibidores de 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

CDS23OCT2020

v 4.0 (18MAR22)\_ANMAT



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 5, 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*).

### **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**

En pacientes tratados con VERZENIO se produjo diarrea grave con deshidratación e infección.

En cuatro estudios clínicos con 3691 pacientes, se presentó diarrea en el 81% al 90% de los pacientes que recibieron VERZENIO. Se presentó diarrea de Grado 3 en el 8% al 20% de los pacientes que recibieron VERZENIO (ver sección *Reacciones Adversas*).

La mayoría de los pacientes experimentaron diarrea durante el primer mes de administración del tratamiento con VERZENIO. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del primer evento de diarrea fue en el rango de 6 a 8 días, y la mediana de la duración de la diarrea para los Grados 2 y 3 fue de 11 y de 5 a 8 días, respectivamente. A través de estudios clínicos se determinó que del 19% al 26% de los pacientes con diarrea requirieron la interrupción de la dosis de VERZENIO y del 13 al 23% requirieron una reducción de la dosis.

Se debe indicar a los pacientes que inicien terapia antidiarreica, como loperamida al primer signo de evacuaciones sueltas, incrementar los líquidos orales y notificar a su profesional médico a fin de recibir instrucciones adicionales y un seguimiento apropiado (ver sección *Información para Asesorar al Paciente*). 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, incluyendo neutropenia febril y sepsis neutropénica mortal, en pacientes tratados con VERZENIO.

En cuatro estudios clínicos en 3691 pacientes, la neutropenia ocurrió en 37% al 46% de los pacientes que recibieron VERZENIO. Ocurrió un descenso Grado  $\geq 3$  en el recuento de neutrófilos (con base en los hallazgos de laboratorio) de 19% al 32% de los pacientes que recibieron VERZENIO. En los estudios la mediana del tiempo transcurrido hasta el primer episodio de neutropenia Grado  $\geq 3$  osciló entre 29 días a 33 días y la mediana de duración de la neutropenia grado  $\geq 3$  oscila entre 11 días a 16 días (ver sección *Reacciones Adversas*).

Se ha reportado neutropenia febril en  $<1\%$  de los pacientes expuestos a VERZENIO en los estudios. 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 al Paciente*).

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*).

#### **Enfermedad Pulmonar Intersticial (ILD, por sus siglas en inglés) o Neumonitis**

Se puede presentar ILD o neumonitis grave, potencialmente mortal o fatal en los pacientes tratados con VERZENIO y otros inhibidores de la CDK4/6. En los pacientes tratados con VERZENIO para el cáncer de mama

CDS23OCT2020

v 4.0 (18MAR22)\_ANMAT

temprano (monarchE, N=2791), el 3% de los pacientes experimentaron ILD o neumonitis de cualquier grado: 0,4% fueron Grado 3 y 4 y hubo una muerte (0,1%). En pacientes tratados con VERZENIO para el cáncer avanzado o metastásico (N=900) (MONARCH 1, MONARCH 2 y MONARCH 3), el 3,3% de los pacientes tratados con VERZENIO tenían ILD o 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 o 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 o 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 o 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**

Se reportaron incrementos de Grado  $\geq 3$  en ALT (2% a 6% y AST (2% a 3%).

en los pacientes que recibieron VERZENIO.

En tres estudios clínicos en 3559 pacientes (monarchE, MONARCH2, MONARCH3) la mediana del tiempo transcurrido para el inicio de los aumentos de ALT Grado  $\geq 3$  osciló entre 57 a 87 días, y la mediana del tiempo transcurrido hasta su resolución a un Grado  $< 3$  fue de 13 a 14 días. La mediana del tiempo transcurrido para el inicio de los aumentos de ALT Grado  $\geq 3$  fue de 71 días a 185 días, y la mediana del tiempo transcurrido hasta su resolución a un Grado  $< 3$  osciló desde 11 hasta 15 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 cualquier Grado 3 o Grado 4 (ver sección *Posología y Modo de Administración*).

### **Tromboembolismo Venoso**

En tres estudios clínicos en 3559 pacientes (monarchE, MONARCH 2, MONARCH 3) se reportaron eventos tromboembólicos venosos entre el 2% al 5% de los pacientes tratados con VERZENIO. 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 los estudios clínicos se han reportado muertes a causa de tromboembolia venosa en pacientes tratados con VERZENIO.

VERZENIO no ha sido estudiado en pacientes con cáncer de mama temprano que tuvieran historial de tromboembolismo venosos. Vigile a los pacientes para detectar signos y síntomas de trombosis venosa y embolia pulmonar y tratar según resulte médicamente apropiado. Se recomienda la interrupción de la dosis para pacientes con cáncer de mama temprano con evento tromboembólico venoso de cualquier grado y para pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico con un evento tromboembólico venoso de Grado 3 o 4 (ver sección *Posología y Modo de Administración*).

### **Toxicidad Embrío-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 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**

CDS23OCT2020  
v 4.0 (18MAR22)\_ANMAT

## 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, 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 amamenten durante el tratamiento con VERZENIO y durante al menos tres semanas después de la última toma.

## Mujeres y Hombres con Potencial Reproductivo

Con base en los estudios en animales, VERZENIO puede ocasionar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas (ver sección *Embarazo*). Verificar si está embarazada en las mujeres con potencial reproductivo antes de dar comienzo al tratamiento con VERZENIO.

### *Anticoncepción*

#### Mujeres

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 2791 pacientes tratados con VERZENIO en monarchE, el 15% fueron de 65 años o más y el 2,7% fueron de 75 años o más.

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

CDS23OCT2020

v 4.0 (18MAR22)\_ANMAT

No se requiere ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (CLcr  $\geq$ 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.

### **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 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

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**

#### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes son diarrea, infecciones, neutropenia, leucopenia, anemia, cansancio, náuseas, vómitos, alopecia y disminución del apetito.

De las reacciones adversas más frecuentes, los eventos de Grado  $\geq$  3 estuvieron por debajo del 5 %, con la excepción de neutropenia, leucopenia, y diarrea.

#### **Tabla 12. Reacciones adversas informadas en los estudios de fase 3 de abemaciclib en combinación con terapia endocrina (N = 3.559)**

En la tabla siguiente se listan las reacciones adversas de acuerdo con la clasificación por órganos y sistemas del MedDRA y en orden de frecuencia. Las clasificaciones de frecuencia son: muy frecuente ( $\geq$  1 / 10), frecuente ( $\geq$  1 / 100 a  $<$  1 / 10), poco frecuente ( $\geq$  1 / 1.000 a  $<$  1 / 100), rara ( $\geq$  1 / 10.000 a  $<$  1 / 1.000), muy rara

CDS23OCT2020  
v 4.0 (18MAR22)\_ANMAT

(< 1 / 10.000), y desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>
Infecciones e infestaciones	Infecciones <sup>b</sup>		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia Leucopenia Anemia Trombocitopenia Linfopenia <sup>h</sup>		Neutropenia febril <sup>e</sup>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea <sup>f</sup> Disgeusia <sup>g</sup> Mareos <sup>g</sup>		
Trastornos oculares		Aumento del lagrimeo	
Trastornos vasculares		Tromboembolismo venoso <sup>c</sup>	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		EPI/neumonitis <sup>d</sup>	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Vómitos Náuseas Estomatitis <sup>f</sup>	Dispepsia <sup>f</sup>	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia <sup>g</sup> Prurito <sup>g</sup> Erupción <sup>g</sup>	Trastornos de las uñas <sup>f</sup> Piel seca <sup>e</sup>	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Debilidad muscular <sup>e</sup>	
Trastornos generales y reacciones en el sitio de administración	Pirexia <sup>e</sup> Cansancio		
Pruebas complementarias	Aumento de la alanina aminotransferasa <sup>g</sup> Aumento de la aspartato aminotransferasa <sup>g</sup>		

<sup>a</sup> Abemaciclib en combinación con anastrozol, letrozol, exemestano, tamoxifeno, o fulvestrant.

<sup>b</sup> Infecciones incluye todos los Términos notificados comprendidos en Infecciones e infestaciones de la Clasificación por órganos y sistemas.

<sup>c</sup> Los eventos de tromboembolismo venoso incluyen trombosis venosa profunda (TVP), embolia pulmonar, trombosis de senos venosos cerebrales, trombosis venosa a nivel de las venas axilar y subclavia, TVP de la vena cava inferior y trombosis venosa pélvica.

<sup>d</sup> Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis para el cáncer de mama temprano (CMT) incluye todos los Términos notificados comprendidos en la SMQ enfermedad pulmonar intersticial del MedDRA. Para el cáncer de mama metastásico (CMm), los Términos incluyen enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis, neumonía organizativa, fibrosis pulmonar y bronquiolitis obliterante.

<sup>e</sup> Consideradas RAF sólo en el contexto del CMm (MONARCH 2 y MONARCH 3).

<sup>f</sup> Consideradas RAF sólo en el contexto del CMT (monarchE).

<sup>g</sup> Frecuente en el contexto del CMT (monarchE), muy frecuente en el contexto del CMm (MONARCH 2 y MONARCH 3).

<sup>h</sup> Frecuente en el contexto del CMm (MONARCH 2 y MONARCH 3), muy frecuente en el contexto del CMT (monarchE).

CDS23OCT2020  
v 4.0 (18MAR22)\_ANMAT

## Descripción de reacciones adversas seleccionadas

### *Neutropenia*

En los estudios se informó neutropenia con frecuencia. En el estudio monarchE, se informó neutropenia en el 45,8 % de las pacientes. Se informó disminución en el número de neutrófilos de Grado 3 ó 4 (sobre la base de los hallazgos de laboratorio) en el 19,1 % de las pacientes que recibían abemaciclib en combinación con terapia endocrina, con una mediana de tiempo hasta el comienzo de 30 días, y una mediana de tiempo hasta la resolución de 16 días. Se informó neutropenia febril en el 0,3 % de las pacientes. En los estudios MONARCH 2 y MONARCH 3, se informó neutropenia en el 45,1 % de las pacientes. Se informó disminución del recuento de neutrófilos de Grado 3 ó 4 (sobre la base de los hallazgos de laboratorio) en el 28,2 % de las pacientes que recibían abemaciclib en combinación con inhibidores de la aromatasa o fulvestrant. La mediana de tiempo hasta la aparición de neutropenia de Grado 3 ó 4 fue de 29 a 33 días, y la mediana de tiempo hasta la resolución fue de 11 a 15 días. Se informó neutropenia febril en el 0,9 % de las pacientes. Se recomienda la modificación de la dosis en las pacientes que desarrollen neutropenia de Grado 3 ó 4 (ver *Posología y Modo de Administración*).

### *Diarrea*

Diarrea fue la reacción adversa informada con más frecuencia (ver Tabla 12). La incidencia fue mayor durante el primer mes de tratamiento con abemaciclib y luego fue más baja. En el estudio monarchE, la mediana de tiempo hasta la aparición del primer evento de diarrea de cualquier grado fue de 8 días. La mediana de duración de la diarrea fue de 7 días para la de Grado 2 y de 5 días para la de Grado 3. En los estudios MONARCH 2 y MONARCH 3, la mediana de tiempo hasta la aparición del primer evento de diarrea de cualquier grado fue de aproximadamente 6 a 8 días. La mediana de duración de la diarrea fue de 9 a 12 días para Grado 2 y de 6 a 8 días para Grado 3. La diarrea se resolvió al nivel inicial o a un grado más bajo con el tratamiento de apoyo, como por ejemplo loperamida, y/o ajuste de la dosis (ver *Posología y Modo de Administración*).

### *Aumento de las aminotransferasas*

En el estudio monarchE se informaron con frecuencia aumentos de ALT y AST (12,3 % y 11,8 %, respectivamente) en las pacientes que recibían abemaciclib en combinación con terapia endocrina. Se informaron aumentos de ALT o AST de Grado 3 ó 4 (sobre la base de los hallazgos de laboratorio) en el 2,6 % y 1,6 % de las pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de aumento de ALT de Grado 3 ó 4 fue de 118 días, y la mediana de tiempo hasta la resolución fue de 14,5 días. La mediana de tiempo hasta la aparición de aumento de AST de Grado 3 ó 4 fue de 90,5 días, y la mediana de tiempo hasta la resolución fue de 11 días. En los estudios MONARCH 2 y MONARCH 3 se informaron con frecuencia aumentos de ALT y AST (15,1 % y 14,2 %, respectivamente) en las pacientes que recibían abemaciclib en combinación con inhibidores de la aromatasa o fulvestrant. Se informaron aumentos de ALT o AST de Grado 3 ó 4 (sobre la base de los hallazgos de laboratorio) en el 6,1 % y 4,2 % de las pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de un aumento de ALT de Grado 3 ó 4 fue de 57 a 61 días, y la mediana de tiempo hasta la resolución fue de 14 días. La mediana de tiempo hasta la aparición de un aumento de AST de Grado 3 ó 4 fue de 71 a 185 días, y la mediana de tiempo hasta la resolución fue de 13 a 15 días. Se recomienda una modificación de la dosis para las pacientes que desarrollen un aumento de ALT o AST de Grado 3 ó 4 (ver *Posología y Modo de Administración*).

### *Creatinina*

Si bien no es una reacción adversa, se ha demostrado que el abemaciclib aumenta la creatinina sérica. En el estudio monarchE, el 99,3% de las pacientes tuvo aumentos de la creatinina sérica (sobre la base de los hallazgos de laboratorio), y el 0,5 % de estas pacientes tuvo aumentos de Grado 3 ó 4. En las pacientes que recibían terapia endocrina sola, el 91,0 % informó un aumento de la creatinina sérica (todos los grados de laboratorio). En los estudios MONARCH 2 y MONARCH 3, el 98,3 % de las pacientes tuvo aumentos de la creatinina sérica (sobre la base de los hallazgos de laboratorio), y el 1,9 % de estas pacientes tuvo aumentos de Grado 3 ó 4. En las pacientes que recibían un inhibidor de la aromatasa o fulvestrant solo, el 78,4 % informó un aumento de la creatinina sérica (todos los grados de laboratorio). Se demostró que el abemaciclib aumenta la creatinina sérica debido a la inhibición de los transportadores de secreción tubular renal sin afectar la función glomerular (determinada mediante la depuración de iohexol) (ver *Interacciones Medicamentosas*). En los estudios clínicos, los aumentos de la creatinina sérica tuvieron lugar durante el primer mes de administración de abemaciclib, se mantuvieron elevados aunque estables durante el período de tratamiento, se revirtieron tras la suspensión del tratamiento y no se acompañaron de cambios en los marcadores de la función renal, como el nitrógeno ureico en sangre (BUN), la cistatina C, o la tasa de filtración glomerular calculada en función de la cistatina C.

## MONARCH 1: VERZENIO administrado como monoterapia en cáncer de mama metastásico

CDS23OCT2020  
v 4.0 (18MAR22)\_ANMAT

Pacientes con cáncer de mama RH+, HER2- que recibieron terapia endocrina previa y 1-2 regímenes de quimioterapia en el ámbito metastásico

La seguridad de VERZENIO fue evaluada en MONARCH 1 de un solo brazo, abierto y multicéntrico en 132 mujeres con cáncer de mama metastásico RH+, HER2- y susceptible de medirse (ver sección *Estudios Clínicos*). 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.

Las reacciones adversas Grado 3 o 4 más frecuentemente reportadas ( $\geq 5\%$ ) fueron diarrea, neutropenia, fatiga y leucopenia. Las muertes debidas a reacciones adversas durante el tratamiento o durante el seguimiento de 30 días se notificaron en un 2% de los pacientes. La causa de muerte en dichos pacientes se debió a una infección (2 pacientes) o neumonitis (1 paciente).

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.

Ocurrió la suspensión de la dosis de VERZENIO debido a una reacción adversa en el 58% de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 5\%$ ) que determinaron la suspensión de la dosis fueron diarrea (24%), neutropenia (16%), fatiga (10%), vomito (6%) y nauseas (5%).

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 reacciones adversas más frecuentemente reportadas ( $\geq 20\%$ ) fueron diarrea, fatiga, náusea, pérdida del apetito, dolor abdominal, neutropenia, vómito, infecciones, anemia, cefalea y trombocitopenia. Las reacciones adversas se encuentran en la Tabla 13 y las alteraciones de laboratorio en la Tabla 14.

**Tabla 13: Reacciones Adversas ( $\geq 10\%$ ) de los Pacientes en MONARCH 1**

	VERZENIO N=132		
	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>			
Diarrea	90	20	0
Nausea	64	4,5	0
Dolor abdominal	39	2,3	0
Vómito	35	1,5	0
Constipación	17	0,8	0
Boca seca	14	0	0
Estomatitis	14	0	0
<b>Infecciones e Infestaciones</b>			
Infecciones	31	4,5	0
<b>Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración</b>			
Fatiga <sup>a</sup>	65	13	0
Pirexia	11	0	0
<b>Trastornos del Metabolismo y la Nutrición</b>			
Disminución del apetito	45	3,0	0
Deshidratación	10	2,3	0
<b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino</b>			
Tos	19	0	0
<b>Trastornos Musculoesqueleticos y del Tejido Conectivo</b>			
Artralgia	15	0	0
<b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>			
Cefalea	20	0	0
Disgeusia	12	0	0
Mareo	11	0	0
<b>Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo</b>			
Alopecia	12	0	0
<b>Análisis</b>			

CDS23OCT2020  
v 4.0 (18MAR22)\_ANMAT

Pérdida de peso	14	0	0
-----------------	----	---	---

<sup>a</sup> Incluye astenia, fatiga.

**Tabla 14: Alteraciones de Laboratorio en Pacientes que Recibieron VERZENIO en MONARCH 1.**

	VERZENIO N=132		
	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Incremento de creatinina	99	0,8	0
Descenso de leucocitos	91	28	0
Descenso del recuento de neutrófilos	88	22	4,6
Anemia	69	0	0
Descenso del recuento de linfocitos	42	13	0,8
Descenso del recuento de plaquetas	41	2,3	0
Incremento de ALT	31	3,1	0
Incremento de AST	30	3,8	0

### 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 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.

### 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.

- Si la diarrea no se resuelve con la terapia antidiarreica a  $\leq$ 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*).

CDS23OCT2020

v 4.0 (18MAR22)\_ANMAT



### **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 embarazadas y mujeres con potencial reproductivo sobre el potencial riesgo para el feto. Indicar a las mujeres que informen a su profesional médico si están embarazadas o sospechan que lo están (ver sección *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*).

- Informar a mujeres con potencial reproductivo que utilicen anticonceptivos efectivos en el transcurso de la terapia con VERZENIO y durante al menos tres semanas después de la última toma. (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*).

### **Infertilidad**

Informar a los hombres con potencial reproductivo que VERZENIO puede perjudicar la fertilidad (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, 150 mg y 200 mg están disponibles en cajas de cartón (estuches) conteniendo 14 o 28 comprimidos recubiertos. Envase primario: blíster de 14 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:** Eli Lilly and Company, Indianápolis, Indiana 46285 – EE.UU. (Acondicionamiento primario y secundario).

CDS23OCT2020  
v 4.0 (18MAR22)\_ANMAT

**Argentina:** Venta bajo receta archivada. Industria Estadounidense. Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 58937. Importado por Eli Lilly Interamérica Inc. (Sucursal Argentina). Tronador 4890, Piso 12 (C1430DNN), Buenos Aires. Dirección Técnica: Ignacio Spotti, Farmacéutico.  
Fecha de última revisión ANMAT: \_\_/\_\_/\_\_.

CDS23OCT2020  
v 4.0 (18MAR22)\_ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Las Malvinas son argentinas

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** PROSPECTO PROD. VERZENIO EX-2021-125007974- -APN-DGA#ANMAT

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 24 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.06.29 10:37:58 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.06.29 10:37:59 -03:00

### Información al Paciente

**VERZENIO**  
**ABEMACICLIB**  
Comprimidos recubiertos  
Vía Oral

Venta bajo receta archivada.

**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.

Cada comprimido recubierto de VERZENIO 200 mg contiene: Abemaciclib 200 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.

#### ¿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,** comience a tomar un medicamento antidiarreico (como loperamida), tome más líquidos e informe inmediatamente a su médico.

- **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. Si desarrolla problemas pulmonares durante el tratamiento con

CDS23OCT2020

v 3.0 (15MAR22)\_ANMAT\_Inf.Paciente

VERZENIO, su médico puede indicarle que suspenda temporalmente VERZENIO, disminuya su dosis o interrumpa su tratamiento. 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. Si desarrolla coágulos de sangre durante el tratamiento con VERZENIO, su médico puede indicarle que suspenda temporalmente VERZENIO. 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 cardíaca 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

El abemaciclib bloquea los efectos de unas proteínas llamadas quinasas 4 y 6 dependientes de ciclina. Estas proteínas tienen una actividad anormal en algunas células cancerosas y las hacen crecer fuera de control. El bloqueo de la acción de estas proteínas puede hacer más lento el crecimiento de las células cancerosas, reducir el tumor y retrasar la progresión del cáncer.

Verzenio se usa para tratar ciertos tipos de cáncer de mama (receptores hormonales positivos (HR+), receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano negativo (HER2-)) que:

-se diseminaron a los ganglios linfáticos de la axila, sin diseminación detectable a otras partes del cuerpo, fueron extirpados quirúrgicamente, y tienen ciertas características que aumentan el riesgo de reaparición del cáncer. El tratamiento se administra en combinación con terapia hormonal, como inhibidores de la aromatasa o tamoxifeno, para prevenir la reaparición del cáncer después de la cirugía (el tratamiento después de la cirugía se llama terapia adyuvante)

- en combinación con un inhibidor de la aromatasa como primera terapia endocrina para mujeres postmenopáusicas y hombres, con cáncer de mama avanzado con los receptores hormonales positivos (RH+), con receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano negativo (HER2-), que ha empeorado o que se ha esparcido por otras partes del cuerpo (metástasis).

- en combinación con fulvestrant para tratar adultos con cáncer de mama que ha empeorado o que se ha esparcido por otras partes del cuerpo (metástasis) o con receptores hormonales positivos (RH+) 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 RH+ y HER2- cuya enfermedad ha progresado después de recibir tratamiento endocrino y de recibir quimioterapia.

Cuando VERZENIO es utilizado en combinación con fulvestrant, tamoxifeno o un inhibidor de la aromatasa, también lea la información del paciente para el producto prescrito. Pregunte a su doctor si no está seguro

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 una historia de coágulos de sangre en sus venas.

CDS23OCT2020

v 3.0 (15MAR22)\_ANMAT\_Inf.Paciente

- tiene problemas en los pulmones o respiratorios.
- 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 embarazadas:**
- su médico hará una prueba de embarazo antes de empezar con el tratamiento de VERZENIO.
- 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 inmediatamente si se embaraza o piensa que podría estar embarazada durante el tratamiento con VERZENIO.
- 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.

#### **¿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**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede causar efectos secundarios, aunque no todas las personas los tengan. Comuníquese con su médico de inmediato en cualquiera de los siguientes casos:

- Síntomas como escalofríos o fiebre. Estos podrían ser signos de disminución del número de glóbulos blancos (que puede afectar a más de 1 de cada 10 personas) y deberá tratarse de inmediato. Si tiene tos, fiebre y dificultad para respirar o dolor de pecho, podría ser signo de infección pulmonar. Las infecciones graves o que ponen en peligro la vida son poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas).
- Inflamación y dolor en una pierna, dolor de pecho, falta de aire, respiración rápida o latidos cardíacos rápidos, porque pueden ser signos de coágulos de sangre en las venas (que pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas).
- Diarrea (que puede afectar a más de 1 de cada 10 personas).

Otros efectos secundarios con Verzenio pueden incluir:

#### **Efectos secundarios muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)**

- Infecciones
- Reducción de los glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas en la sangre

CDS23OCT2020

v 3.0 (15MAR22)\_ANMAT\_Inf.Paciente

- Náuseas (sensación de malestar estomacal), vómitos
- Inflamación o llagas en la boca
- Disminución del apetito
- Dolor de cabeza
- Alteración del gusto
- Pérdida de cabello
- Cansancio
- Mareos
- Picazón
- Erupción
- Anormalidades en las pruebas hepáticas

#### **Efectos secundarios frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)**

- Ojos llorosos
- Debilidad muscular
- Piel seca
- Inflamación de los pulmones que causa dificultad para respirar, tos y aumento de la temperatura
- Indigestión o malestar estomacal
- Alteraciones de las uñas como uñas quebradizas o escamadas

#### **Notificación de efectos secundarios**

Si tiene algún efecto secundario, consulte a su médico, incluido cualquier efecto secundario que no figure en este prospecto.

En Argentina: Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT): <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

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, 150 mg y 200 mg están disponibles en cajas de cartón (estuches) conteniendo 14 o 28 comprimidos recubiertos. Envase primario: blíster de 14 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:** Eli Lilly and Company, Indianápolis, Indiana 46285 - EE.UU. (Acondicionamiento primario y secundario).

**Argentina:** Venta bajo receta archivada. Industria Estadounidense. Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 58937. Importado por Eli Lilly Interamérica Inc. (Sucursal Argentina). Tronador 4890, Piso 12 (C1430DNN), Buenos Aires. Dirección Técnica: Ignacio Spotti, Farmacéutico.

Fecha de última revisión ANMAT: \_\_/\_\_/\_\_.



LAURINO Romina Elisabeth  
CUIL 273084297062) \_ANMAT \_Inf.Paciente



SPOTTI Ignacio Nicolás  
CUIL 23309992709



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Las Malvinas son argentinas

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** INFORMACION PARA EL PACIENTE PROD. VERZENIO EX-2021-125007974- -APN-DGA#ANMAT

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 4 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.06.29 10:37:34 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.06.29 10:37:34 -03:00