

INFORMACIÓN AMPLIA PARA PRESCRIBIR

Verzenio[®]
Abemaciclib
 Tableta
 50, 100, 150, o 200 mg

I. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Verzenio[®]

II. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Abemaciclib

III. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

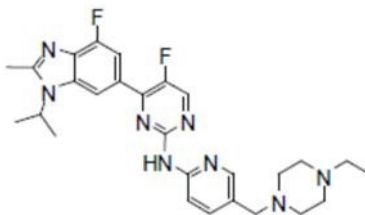
Fórmula:

Cada tableta contiene:

Abemaciclib 50, 100, 150 o 200 mg

Descripción: Abemaciclib es un inhibidor de la cinasa para administración oral. Es un polvo blanco a amarillo con la fórmula empírica $C_{27}H_{32}F_2N_8$ y un peso molecular de 506.59.

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



Las tabletas de Verzenio[®] (Abemaciclib) se proporcionan como tabletas ovaladas para liberación inmediata blancas, beige o amarillas. Los ingredientes inactivos son los siguientes: Excipientes: celulosa microcristalina 102, celulosa microcristalina 101, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, estearil fumarato de sodio, dióxido de silicón. Ingredientes de la mezcla de color—alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietileno glicol, talco, óxido de hierro amarillo y óxido de hierro rojo.

IV. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Verzenio[®] (Abemaciclib) está indicado:

- Como tratamiento inicial, en combinación con un inhibidor de aromatasa como terapia endocrina de base, para el tratamiento inicial de mujeres menopáusicas con cáncer de mama avanzado o

Información Amplia Para Prescribir.
 12-Agosto-2019.

Verzenio[®].

USPI. 26-02-2018.

metastásico positivo para receptores hormonales (HR+) y negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2-).

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

V. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Propiedades Farmacodinámicas.

Mecanismo de Acción.

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

Electrofisiología cardiaca

Con base en la evaluación del intervalo QTc en pacientes y en un estudio con voluntarios sanos, abemaciclib no ocasionó incrementos importantes del promedio (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 constante se alcanzó al cabo de cinco días después de la administración repetida dos veces al día, y el promedio geométrico estimado 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 toma oral de 200 mg es del 45% (19% CV). El promedio 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, el promedio (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. El promedio geométrico sistémico 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 de la depuración (CL) hepática de abemaciclib en pacientes fue de en 26.0 L/h (51% CV), y la media de la vida media de eliminación en plasma para abemaciclib en pacientes fue de 18.3 horas (72% CV).

Metabolismo.

El metabolismo hepático es la principal vía de depuración 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 hidroxilabemaciclib (M20), hidroxil-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 toma oral de 150 mg de abemaciclib radiomarcado, aproximadamente el 81% de la dosis se recuperó en las heces y aproximadamente el 3% se recuperó en la orina. La mayor parte de la dosis eliminada en las heces fue de metabolitos.

Poblaciones específicas.

Edad, género y peso corporal.

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

Pacientes con insuficiencia renal.

En un análisis farmacocinético de población de 990 individuos, en el cual 381 individuos tenían insuficiencia renal leve ($60 \text{ mL/min} \leq \text{CLcr} < 90 \text{ mL/min}$) y 126 individuos tenían insuficiencia renal moderada ($30 \text{ mL/min} \leq \text{CLcr} < 60 \text{ mL/min}$), la insuficiencia renal leve y moderada no ejerció ningún efecto sobre la exposición de

abemaciclib [vea *Uso en poblaciones específicas*]. Se desconoce el efecto de la insuficiencia renal severa (CLcr <30 mL/min) sobre la farmacocinética de abemaciclib.

Pacientes con insuficiencia hepática.

Después de una sola administración oral de 200 mg de abemaciclib, la AUC_{0-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 severa (Child-Pugh C, n=6) con relación a sujetos con función hepática normal (n=10) [vea *Uso en poblaciones específicas*]. En sujetos con insuficiencia hepática severa, el promedio 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 Clínicos.

Abemaciclib en combinación con un inhibidor de aromatasas (anastrozol o letrozol) (MONARCH 3).

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

MONARCH 3 fue un estudio aleatorio (2:1), doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico HR+, HER2-, en combinación con un inhibidor de aromatasas 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 aromatasas *versus* otra *versus* ninguna terapia endocrina previa). Un total de 493 pacientes fueron asignadas aleatoriamente a recibir 150 mg abemaciclib 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. El promedio de edad de las pacientes fue de 63 años (rango, 32-88 años) y la mayoría fueron caucásicas (58%) o asiáticas (30%). Un total de 51% habían recibido terapia sistémica previa y 39% de las pacientes habían recibido quimioterapia, 53% tenían enfermedad visceral, y 22% tenían afectación ósea solamente.

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 1 y la Figura 1. La PFS 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 sobre sobrevida global eran preliminares.

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

	Abemaciclib más anastrozol o letrozol	Placebo más anastrozol o letrozol
Sobrevida libre de progresión	N=328	N=165
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)

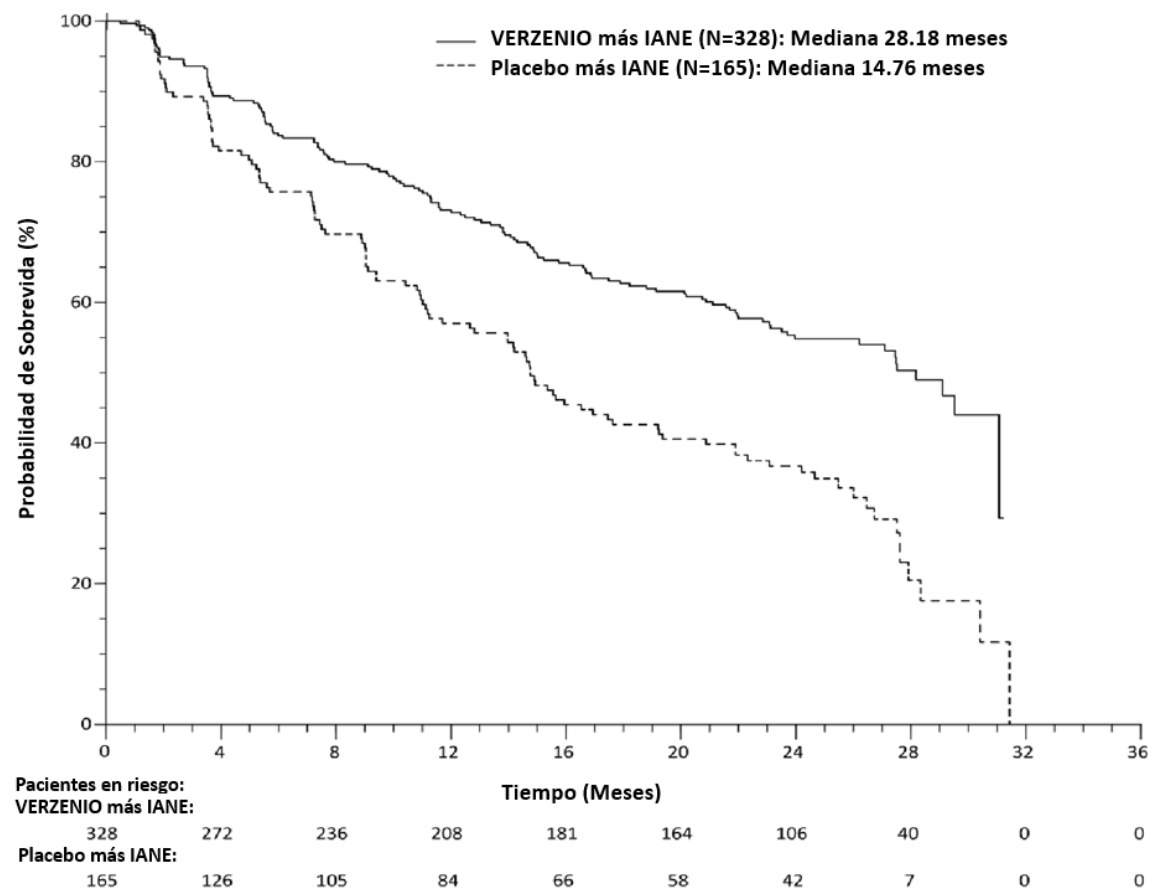
Proporción de riesgo (IC del 95%)	0.540 (0.418, 0.698)	
Valor <i>p</i>	<0.0001	
Respuesta objetiva en pacientes con enfermedad susceptible de medición	N=267	N=132
Índice de respuesta objetiva ^{a,b} (n, %)	148 (55.4)	53 (40.2)
IC del 95%	49.5, 61.4	31.8, 48.5

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

^a Respuesta completa + respuesta parcial.

^b Con base en las respuestas confirmadas.

Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida libre de progresión: Abemaciclib más anastrozol o letrozol versus placebo más anastrozol o letrozol (MONARCH 3).



Abemaciclib en combinación con fulvestrant (MONARCH 2).

Pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico HR+, HER2-, con progresión de la enfermedad durante o después de terapia endocrina previa adyuvante o metastásica.

MONARCH 2 (NCT02107703) fue un estudio aleatorio, controlado con placebo y multicéntrico en mujeres con cáncer de mama metastásico HR+, y HER2-, en combinación con fulvestrant, en pacientes con progresión de la enfermedad después de la terapia endocrina que no habían recibido quimioterapia en el ámbito metastásico. La asignación aleatoria se estratificó por sitio de tumor (visceral, hueso únicamente, u otro) y por sensibilidad a la terapia endocrina previa (resistencia primaria o secundaria). La resistencia primaria a la terapia endocrina se definió como una recaída durante los primeros dos años de terapia endocrina adyuvante o enfermedad progresiva dentro de los primeros seis meses de terapia endocrina de primera línea para cáncer de mama metastásico. Un total de 669 pacientes fueron asignadas aleatoriamente a recibir abemaciclib 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

Información Amplia Para Prescribir. Verzenio®. USPI. 26-02-2018.
 12-Agosto-2019.

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.

El promedio 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 2 y en la Figura 2. La evaluación del promedio de PFS con base en una revisión radiológica independiente y ciega, fue consistente con la evaluación del investigador. Se observaron resultados consistentes entre los subgrupos de estratificación de los pacientes por sitio del tumor y resistencia a la terapia endocrina. Cuando se realizó el análisis de PFS, los datos de sobrevida global eran preliminares (20% de las pacientes habían fallecido).

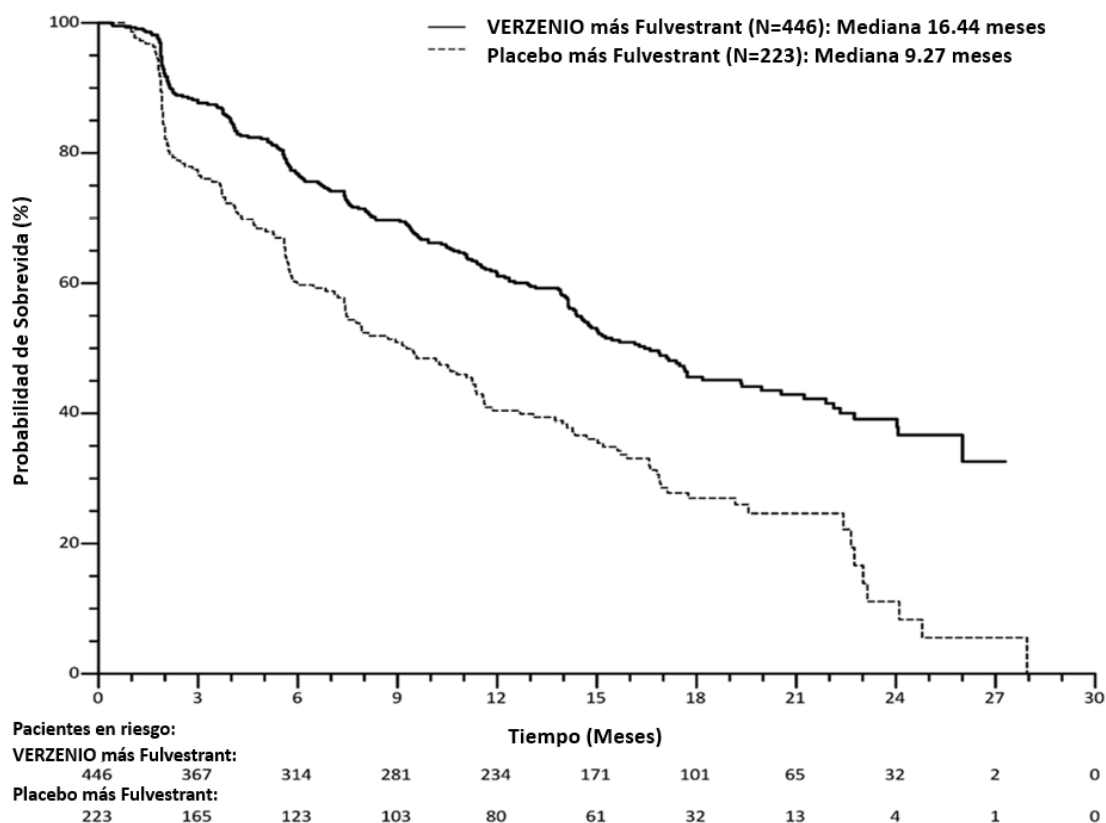
Tabla 2: Resultados de eficacia en MONARCH 2 (Evaluación del investigador, Población con Intención de Tratar).

	Abemaciclib más fulvestrant	Placebo más fulvestrant
Sobrevida libre de progresión	N=446	N=223
Número de pacientes con un evento (n, %)	222 (49.8)	157 (70.4)
Mediana (meses, IC del 95%)	16.4 (14.4, 19.3)	9.3 (7.4, 12.7)
Proporción de riesgo (IC del 95%)	0.553 (0.449, 0.681)	
Valor <i>p</i>	p<.0001	
Respuesta objetiva en pacientes con enfermedad susceptible de medición	N=318	N=164
Índice de respuesta objetiva ^a (n, %)	153 (48.1)	35 (21.3)
IC del 95%	42.6, 53.6	15.1, 27.6

Abreviatura: IC = intervalo de confianza.

^a Respuesta completa + respuesta parcial.

Figura 2: Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida libre de progresión: Abemaciclib más fulvestrant versus placebo más fulvestrant (MONARCH 2).



Abemaciclib administrado como monoterapia en cáncer de mama metastásico (MONARCH 1).

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

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

El promedio de edad de las pacientes fue de 58 años (rango, 36-89 años), y la mayoría de las pacientes fueron caucásicas (85%). Las pacientes tenían estado de desempeño según ECOG de 0 (55%) o 1 (45%). El promedio 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 3 proporciona los resultados de eficacia de MONARCH 1.

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

	Abemaciclib 200 mg N=132	
	Evaluado por el investigador	Revisión independiente
Índice de respuesta objetiva ^{a,b} n (%)	26 (19.7)	23 (17.4)
IC del 95% (%)	13.3, 27.5	11.4, 25.0
Promedio de duración de la respuesta	8.6 meses	7.2 meses
95% IC (%)	5.8, 10.2	5.6, NR

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

^a Todas las respuestas fueron parciales.

^b Con base en las respuestas confirmadas.

VI. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al fármaco o a los componentes de la fórmula, embarazo y lactancia.

VII. PRECAUCIONES GENERALES

Diarrea.

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

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

La incidencia de diarrea fue mayor durante el primer mes de administración de abemaciclib. En MONARCH 3, el promedio del tiempo transcurrido hasta la aparición del primer evento de diarrea fue de 8 días, y el promedio de la duración de la diarrea para los Grados 2 y 3 fue de 11 y 8 días, respectivamente. En MONARCH 2, el promedio del tiempo transcurrido hasta la aparición del primer evento de diarrea fue de 6 días, y el promedio de la duración de la diarrea para los Grados 2 y 3 fue de 9 y 6 días, respectivamente [vea Dosis y vía de administración].

En MONARCH 3, 19% de los pacientes con diarrea tuvieron que omitir una toma y 13% requirieron de reducción de la dosis. En MONARCH 2, 22% de los pacientes con diarrea tuvieron que omitir una toma y 22% requirieron de reducción de la dosis. El tiempo transcurrido entre el inicio y la resolución de la diarrea fue similar en MONARCH 3, MONARCH 2, y MONARCH 1.

Se debe indicar a los pacientes que al primer signo de evacuaciones sueltas deberán iniciar terapia antidiarreica, como loperamida, incrementar los líquidos orales y notificar a su profesional médico a fin de

recibir instrucciones adicionales y un seguimiento apropiado. En el caso de diarrea grado 3 o 4, o diarrea que requiera de hospitalización, se debe suspender abemaciclib hasta que la toxicidad se resuelva a grado ≤ 1 , y entonces reanudar la administración de abemaciclib a la dosis más baja siguiente [vea Dosis y vía de administración].

Neutropenia.

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

Vigile las cuentas sanguíneas completas antes del comienzo de la terapia con abemaciclib, 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 [vea Dosis y Vía de Administración].

Se ha reportado neutropenia febril en $<1\%$ de los pacientes expuestos a abemaciclib en los estudios MONARCH 3, MONARCH 2 y MONARCH 1. 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 médico [vea información para el paciente].

Hepatotoxicidad.

En MONARCH 3 se reportaron incrementos de grado ≥ 3 en aminotransferasa de alanina (ALT), 6% versus 2% y aminotransferasa de aspartato (AST), 3% versus 1%, en los brazos de abemaciclib y de placebo, respectivamente. En MONARCH 2 se reportaron incrementos de grado ≥ 3 en ALT (4% versus 2%) y AST (2% versus 3%) en los brazos de abemaciclib y de placebo, respectivamente.

En MONARCH 3, en el caso de los pacientes que recibieron abemaciclib más un inhibidor de la aromatasa con incremento de grado ≥ 3 en ALT, el promedio del tiempo transcurrido para su inicio fue de 61 días, y el promedio del tiempo transcurrido hasta su resolución a un grado < 3 fue de 14 días. En MONARCH 2, en el caso de los pacientes que recibieron abemaciclib más fulvestrant con incremento de grado ≥ 3 en ALT, el promedio del tiempo transcurrido para su inicio fue de 57 días, y el promedio del tiempo transcurrido hasta su resolución a un grado < 3 fue de 14 días. En MONARCH 3, en el caso de los pacientes que recibieron abemaciclib más un inhibidor de la aromatasa con incremento de grado ≥ 3 en AST, el promedio del tiempo transcurrido para el inicio fue de 71 días, y el promedio del tiempo transcurrido hasta su resolución fue de 15 días. En MONARCH 2, en el caso de los pacientes que recibieron abemaciclib más fulvestrant con incremento de grado ≥ 3 en AST, el promedio del tiempo transcurrido para su inicio fue de 185 días, y el promedio del tiempo transcurrido hasta su resolución fue de 13 días.

Vigilar las pruebas de función hepática (PFH) antes del comienzo de la terapia con abemaciclib, cada dos semanas durante los primeros dos meses, mensualmente durante los dos meses siguientes, y cuando esté clínicamente indicado. Se recomienda interrumpir la administración, reducir la dosis, suspender la administración o demorar el comienzo de los ciclos terapéuticos en los pacientes que desarrollen elevación

de las transaminasas hepáticas persistente o recurrente grado 2, o grados 3 o 4 [vea Dosis y vía de administración].

Tromboembolia venosa.

En MONARCH 3 se reportaron eventos tromboembólicos en el 5% de los pacientes tratados con abemaciclib más un inhibidor de la aromatasa en comparación con el 0.6% de los pacientes tratados con un inhibidor de la aromatasa más placebo. En MONARCH 2 se reportaron eventos tromboembólicos venosos en el 5% de los pacientes tratados con abemaciclib más fulvestrant en comparación con el 0.9% de los pacientes tratados con fulvestrant más placebo. Los eventos tromboembólicos venosos incluyeron trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, trombosis venosa pélvica, trombosis del seno venoso cerebral, trombosis de la vena subclavia y axilar y trombosis de la vena cava inferior. En todo el programa de desarrollo clínico se han reportado muertes a causa de tromboembolia venosa.

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

Uso en Poblaciones Especiales.

Uso pediátrico.

No se ha establecido la seguridad y efectividad de abemaciclib en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico.

De los 900 pacientes que recibieron abemaciclib 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 ≥ 65 años de edad que recibieron abemaciclib en MONARCH 1, 2 y 3, fueron neutropenia, diarrea, fatiga, náusea, deshidratación, leucopenia, anemia, infecciones e incremento de ALT. En general no se observaron diferencias en la seguridad o efectividad de abemaciclib entre estos pacientes y los pacientes de menor edad.

Insuficiencia renal.

No se requiere ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (CLcr ≥ 30 -89 ml/min, estimada mediante Cockcroft-Gault [C-G]). Se desconoce la farmacocinética de abemaciclib en pacientes con insuficiencia renal severa (CLcr < 30 ml/min, C-G), enfermedad renal en etapa terminal, o en pacientes en diálisis [vea Farmacocinética y farmacodinamia].

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 abemaciclib se administre a pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C) [vea Dosis y Vía de Administración y Farmacocinética y Farmacodinamia].

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinas

No se han realizado estudios para determinar los efectos de abemaciclib en la capacidad de conducir o usar maquinas.

VIII. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Uso en el embarazo. Con base en los hallazgos en animales y en su mecanismo de acción, abemaciclib puede ocasionar daño fetal si se administra a una mujer embarazada [vea Farmacocinética y farmacodinamia]. No existen datos disponibles en humanos sobre el riesgo asociado con el fármaco. En los estudios de reproducción en animales, la administración de abemaciclib durante la organogénesis fue teratogénica y ocasionó disminución del peso fetal a exposiciones maternas similares a la exposición clínica en humanos con base en el AUC a la dosis máxima recomendada en humanos. Informar a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el 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 E.U.A. 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.

Uso en la lactancia. 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 abemaciclib en lactantes amamantados, se debe aconsejar a las mujeres en periodo de lactancia que no amamenten durante el tratamiento con abemaciclib y durante al menos tres semanas después de la última toma.

Mujeres y hombres con potencial reproductivo.

Pruebas de embarazo.

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

Anticoncepción.

Mujeres.

Abemaciclib puede ocasionar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas [véase Uso en poblaciones específicas (8.1)]. Indicar a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con abemaciclib y durante al menos tres semanas después de la última dosis.

Infertilidad.

Hombres.

Con base en los hallazgos en animales, abemaciclib puede afectar la fertilidad en los hombres con potencial reproductivo.

IX. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Los siguientes eventos adversos se comentan con mayor detalle en otras secciones de la información sobre el producto:

- Diarrea [vea Precauciones Generales].
- Neutropenia [vea Precauciones Generales].
- Hepatotxicidad [vea Precauciones Generales].
- Tromboembolia venosa [vea Precauciones Generales].

Experiencia en los estudios clínicos.

Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo bajo condiciones ampliamente variables, no es posible comparar de manera directa las tasas de eventos adversos observados en los estudios clínicos de un

fármaco con las tasas de los estudios clínicos de otro fármaco y puede ser que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

MONARCH 3: Terapia inicial con abemaciclib en combinación con un inhibidor de aromatasa (anastrozol o letrozol) como terapia endocrina de base en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama HR+, HER2-, locorregionalmente recurrente o metastásico, sin terapia sistémica previa en este ámbito. MONARCH 3 fue un estudio de 488 mujeres que recibieron abemaciclib más un inhibidor de la aromatasa o placebo más un inhibidor de la aromatasa. Las pacientes fueron asignadas aleatoriamente a recibir 150 mg de abemaciclib o placebo por vía oral dos veces al día, más anastrozol o letrozol una vez al día a criterio del médico. El promedio de la duración del tratamiento fue de 15.1 meses en el brazo de abemaciclib y de 13.9 meses en el brazo de placebo. El promedio de apego a la dosis fue del 98% en el brazo de abemaciclib y del 99% en el brazo de placebo.

Ocurrieron reducciones de la dosis debido a un evento adverso en el 43% de los pacientes que recibieron abemaciclib más anastrozol o letrozol. Los eventos adversos que ocasionaron reducciones de la dosis en $\geq 5\%$ de las pacientes fueron diarrea y neutropenia. Ocurrieron reducciones de la dosis de abemaciclib a causa de diarrea de cualquier grado en el 13% de las pacientes que recibieron abemaciclib más un inhibidor de aromatasa en comparación con el 2% de las pacientes que recibieron placebo más un inhibidor de aromatasa. Ocurrieron reducciones de la dosis de abemaciclib a causa de neutropenia de cualquier grado en el 11% de las pacientes que recibieron abemaciclib más un inhibidor de aromatasa en comparación con el 0.6% de los pacientes que recibieron placebo más un inhibidor de aromatasa.

Se reportó la discontinuación permanente del tratamiento a causa de un evento adverso en el 13% de las pacientes que recibieron abemaciclib más un inhibidor de aromatasa y en el 3% con placebo más un inhibidor de la aromatasa. Los eventos adversos que ocasionaron la discontinuación permanente en las pacientes que recibieron abemaciclib más un inhibidor de aromatasa fueron diarrea (2%), incremento de ALT (2%), infección (1%), eventos tromboembólicos venosos (1%), neutropenia (0.9%), insuficiencia renal (0.9%), incremento de AST (0.6%), disnea (0.6%), fibrosis pulmonar (0.6%) y anemia, exantema, pérdida de peso y trombocitopenia (cada uno, 0.3%).

Se reportaron muertes durante el tratamiento o durante el seguimiento de 30 días, independientemente de la causalidad, en 11 casos (3%) en los pacientes tratados con abemaciclib más un inhibidor de la aromatasa versus 3 casos (2%) en los pacientes tratados con placebo más un inhibidor de aromatasa. Las causas de muerte en los pacientes que recibieron abemaciclib más un inhibidor de aromatasa incluyeron: 3 (0.9%) muertes de pacientes a causa de la enfermedad subyacente, 3 (0.9%) debido a infección pulmonar, 3 (0.9%) por evento de VTE, 1 (0.3%) a causa de neumonitis y 1 (0.3%) debido a infarto cerebral.

Los eventos adversos más frecuentemente reportados ($\geq 20\%$) en el brazo de abemaciclib y $\geq 2\%$ más que en el brazo de placebo fueron diarrea, neutropenia, fatiga, infecciones, náusea, dolor abdominal, anemia, vómito, alopecia, pérdida del apetito y leucopenia (Tabla 4). Los eventos adversos grado 3 o 4 reportados con más frecuencia ($\geq 5\%$) fueron neutropenia, diarrea, leucopenia, incremento de ALT y anemia. La incidencia de diarrea fue mayor durante el primer mes de administración de abemaciclib. El promedio del tiempo transcurrido hasta la aparición del primer evento de diarrea fue de 8 días, y el promedio de duración de la diarrea grado 2 y grado 3 fue de 11 días y 8 días, respectivamente. La mayoría de los eventos de diarrea se recuperaron o se resolvieron (88%) con tratamiento de apoyo y/o reducciones de la dosis [vea Dosis y Vía de Administración]. 19% de los pacientes con diarrea tuvieron que omitir una toma y 13% requirieron reducción de la dosis. El promedio del tiempo transcurrido hasta la primera reducción de la dosis a causa de diarrea fue de 38 días.

Tabla 4: Eventos adversos en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron abemaciclib más anastrozol o letrozol y $\geq 2\%$ más altos que con placebo más anastrozol o letrozol en MONARCH 3.

	Abemaciclib más anastrozol o letrozol N=327			Placebo más anastrozol o letrozol N=161		
	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	81	9	0	30	1	0
Náusea	39	<1	0	20	1	0
Dolor abdominal	29	1	0	12	1	0
Vómito	28	1	0	12	2	0
Constipación	16	<1	0	12	0	0
Infecciones e infestaciones						
Infecciones ^a	39	4	<1	29	2	<1
Trastornos de la sangre y el sistema linfático						
Neutropenia	41	20	2	2	<1	<1
Anemia	28	6	0	5	1	0
Leucopenia	21	7	<1	2	0	<1
Trombocitopenia	10	2	<1	2	<1	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración						
Fatiga	40	2	0	32	0	0
Enfermedad similar a influenza	10	0	0	8	0	0
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo						
Alopecia	27	0	0	11	0	0
Exantema	14	<1	0	5	0	0
Prurito	13	0	0	9	0	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición						
Disminución del apetito	24	1	0	9	<1	0
Análisis						
Incremento de creatinina en sangre	19	2	0	4	0	0
Incremento de aminotransferasa de alanina	16	6	<1	7	2	0
Incremento en aspartato transaminasa	15	3	0	7	1	0
Disminución en el peso	10	<1	0	3	<1	0
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino						
Tos	13	0	0	9	0	0
Disnea	12	<1	<1	6	<1	0
Trastornos del sistema nervioso						
Mareo	11	<1	0	9	0	0

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

Información Amplia Para Prescribir.
12-Agosto-2019.

Verzenio[®].

USPI. 26-02-2018.

Otros eventos adversos adicionales en MONARCH 3 incluyen eventos tromboembólicos venosos (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y trombosis venosa pélvica), los cuales se reportaron en el 5% de los pacientes tratados con abemaciclib más anastrozol o letrozol en comparación con el 0.6% de los pacientes tratados con anastrozol o letrozol más placebo.

Tabla 5: Alteraciones de laboratorio $\geq 10\%$ en los pacientes que recibieron abemaciclib más anastrozol o letrozol y $\geq 2\%$ más altas que con placebo más anastrozol o letrozol en MONARCH 3.

Alteración de laboratorio	Abemaciclib más anastrozol o letrozol N=327			Placebo más anastrozol o letrozol N=161		
	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Incremento de creatinina	98	2	0	84	0	0
Descenso en la cuenta de leucocitos	82	13	0	27	<1	0
Anemia	82	2	0	28	0	0
Descenso en la cuenta de neutrófilos	80	19	3	21	3	0
Descenso en la cuenta de linfocitos	53	7	<1	26	2	0
Descenso en la cuenta de plaquetas	36	1	<1	12	<1	0
Incremento de aminotransferasa de alanina	48	6	<1	25	2	0
Incremento de aminotransferasa de aspartato	37	4	0	23	<1	0

Incremento de la creatinina.

Se ha demostrado que abemaciclib incrementa la creatinina sérica debido a la inhibición de los transportadores de secreción tubular renal, sin afectar la función glomerular [vea *Farmacocinética y Farmacodinamia*]. En los estudios clínicos, los incrementos en la creatinina sérica (promedio de incremento, 0.2-0.3 mg/dl) ocurrieron dentro del primer ciclo de administración de abemaciclib de 28 días, se mantuvieron elevados aunque estables a lo largo del periodo de tratamiento, y fueron reversibles con la discontinuación del tratamiento. Podrían considerarse marcadores alternativos tales como BUN, cistatina C o GFR calculada, los cuales no se basan en la creatinina, con el fin de determinar si se deteriora la función renal.

MONARCH 2: Abemaciclib en combinación con fulvestrant.

Mujeres con cáncer de mama avanzado o metastásico HR+, HER2- con progresión de la enfermedad con terapia endocrina adyuvante o metastásica previa o después de ella.

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

El promedio de duración del tratamiento fue de 12 meses en los pacientes que recibieron abemaciclib más fulvestrant y de 8 meses en los pacientes que recibieron placebo más fulvestrant.

Ocurrieron reducciones de la dosis debido a un evento adverso en el 43% de los pacientes que recibieron abemaciclib más fulvestrant. Los eventos adversos que dieron lugar a las reducciones de la dosis en $\geq 5\%$ de los pacientes fueron diarrea y neutropenia. Ocurrieron reducciones de la dosis de abemaciclib a causa de diarrea de cualquier grado en el 19% de los pacientes que recibieron abemaciclib más fulvestrant en comparación con el 0.4% de los pacientes que recibieron placebo y fulvestrant. Ocurrieron reducciones de la dosis de abemaciclib a causa de neutropenia de cualquier grado en el 10% de los pacientes que recibieron abemaciclib más fulvestrant en comparación con ningún paciente con placebo más fulvestrant.

Se reportó la discontinuación permanente del tratamiento a causa de un evento adverso en el 9% de los pacientes que recibieron abemaciclib más fulvestrant y en el 3% de los pacientes que recibieron placebo más fulvestrant. Los eventos adversos que dieron lugar a la discontinuación permanente en los pacientes que recibieron abemaciclib más fulvestrant fueron infección (2%), diarrea (1%), hepatotoxicidad (1%), fatiga (0.7%), náusea (0.2%), dolor abdominal (0.2%), lesión renal aguda (0.2%) e infarto cerebral (0.2%).

Se reportaron muertes durante el tratamiento o el seguimiento de 30 días, independientemente de la causalidad, en 18 casos (4%) de pacientes tratados con abemaciclib más fulvestrant *versus* 10 casos (5%) de pacientes tratados con placebo más fulvestrant. Las causas de muerte en los pacientes que recibieron abemaciclib más fulvestrant incluyeron: 7 (2%) muertes de los pacientes a causa de la enfermedad subyacente, 4 (0.9%) debido a sepsis, 2 (0.5%) por neumonitis, 2 (0.5%) a causa de hepatotoxicidad y 1 (0.2%) por infarto cerebral.

Los eventos adversos más frecuentemente reportados ($\geq 20\%$) en el brazo de abemaciclib fueron diarrea, fatiga, neutropenia, náusea, infecciones, dolor abdominal, anemia, leucopenia, pérdida del apetito, vómito y cefalea (Tabla 6). Los eventos adversos grado 3 o 4 reportados más frecuentemente ($\geq 5\%$) fueron neutropenia, diarrea, leucopenia, anemia e infecciones.

Tabla 6: Eventos adversos $\geq 10\%$ en los pacientes que recibieron abemaciclib más fulvestrant y $\geq 2\%$ más altos que con placebo más fulvestrant en MONARCH 2.

	Abemaciclib más fulvestrant N=441			Placebo más fulvestrant N=223		
	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	86	13	0	25	<1	0
Náusea	45	3	0	23	1	0
Dolor abdominal ^a	35	2	0	16	1	0
Vómito	26	<1	0	10	2	0
Estomatitis	15	<1	0	10	0	0
Infecciones e infestaciones						
Infecciones ^b	43	5	<1	25	3	<1
Trastornos de la sangre y el Sistema linfático						
Neutropenia ^c	46	24	3	4	1	<1
Anemia ^d	29	7	<1	4	1	0
Leucopenia ^e	28	9	<1	2	0	0
Trombocitopenia ^f	16	2	1	3	0	<1
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración						
Fatiga ^g	46	3	0	32	<1	0
Edema periférico	12	0	0	7	0	0
Pirexia	11	<1	<1	6	<1	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición						
Pérdida del apetito	27	1	0	12	<1	0
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino						
Tos	13	0	0	11	0	0
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo						
Alopecia	16	0	0	2	0	0
Prurito	13	0	0	6	0	0
Exantema	11	1	0	4	0	0
Trastornos del sistema nervioso						
Cefalea	20	1	0	15	<1	0
Disgeusia	18	0	0	3	0	0
Mareo	12	1	0	6	0	0
Análisis						
Incremento alanina aminotransferasa	13	4	<1	5	2	0
Incremento aspartato transaminasa	12	2	0	7	3	0
Incremento creatinina	12	<1	0	<1	0	0
Pérdida de peso	10	<1	0	2	<1	0

^a Incluye dolor abdominal, dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior, malestar abdominal, sensibilidad abdominal. ^b Incluye infección de vías respiratorias altas, infección de vías urinarias, infección pulmonar, faringitis, conjuntivitis, sinusitis, infección vaginal, sepsis. ^c Incluye neutropenia, descenso en la cuenta de neutrófilos. ^d Incluye anemia, descenso de hematocrito, descenso de hemoglobina, descenso de la cuenta de eritrocitos.

^e Incluye leucopenia, descenso de la cuenta de leucocitos. ^f Incluye descenso de la cuenta de plaquetas, trombocitopenia. ^g astenia, fatiga.

Otros eventos adversos adicionales en MONARCH 2 incluyeron eventos tromboembólicos venosos (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, trombosis del seno venoso cerebral, trombosis de la vena subclavia, trombosis de la vena axilar y DVT vena cava inferior vena cava), los cuales se reportaron en el 5% de los pacientes tratados con abemaciclib más fulvestrant en comparación con el 0.9% de los pacientes tratados con fulvestrant más placebo.

Tabla 7: Alteraciones de laboratorio $\geq 10\%$ en los pacientes que recibieron abemaciclib más fulvestrant y $\geq 2\%$ más altas que con placebo más fulvestrant en MONARCH 2.

	Abemaciclib más fulvestrant N=441			Placebo más fulvestrant N=223		
	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Incremento de creatinina	98	1	0	74	0	0
Descenso en leucocitos	90	23	<1	33	<1	0
Descenso en la cuenta de neutrófilos	87	29	4	30	4	<1
Anemia	84	3	0	33	<1	0
Descenso en la cuenta de linfocitos	63	12	<1	32	2	0
Descenso en la cuenta de plaquetas	53	<1	1	15	0	0
Incremento de la aminotransferasa de alanina	41	4	<1	32	1	0
Incremento de la aminotransferasa de aspartato	37	4	0	25	4	<1

MONARCH 1. Abemaciclib administrado como monoterapia en cáncer de mama metastásico.

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

Los datos sobre seguridad presentados a continuación se basan en el estudio MONARCH 1 de un solo brazo, abierto y multicéntrico en 132 mujeres con cáncer de mama metastásico HR+, HER2- y susceptible de medirse. Las pacientes recibieron 200 mg de abemaciclib por vía oral dos veces al día hasta el desarrollo de enfermedad progresiva o toxicidad no manejable. El promedio de duración del tratamiento fue de 4.5 meses.

Diez pacientes (8%) discontinuaron el tratamiento en estudio por eventos adversos a causa de (1paciente cada uno) de dolor abdominal, trombosis arterial, incremento de la aminotransferasa de aspartato (AST), incremento de la creatinina sérica, enfermedad renal crónica, diarrea, QT prolongado en el ECG, fatiga, fractura de cadera y linfopenia. 49% de los pacientes redujeron la dosis debido a un evento adverso. Los eventos adversos que con mayor frecuencia dieron lugar a reducciones de la dosis fueron diarrea (20%), neutropenia (11%) y fatiga (9%).

Se reportaron muertes durante el tratamiento o durante el seguimiento de 30 días en 2% de los pacientes. La causa de muerte en dichos pacientes se debió a infección.

Los eventos adversos más frecuentemente reportados ($\geq 20\%$) fueron diarrea, fatiga, náusea, pérdida del apetito, dolor abdominal, neutropenia, vómito, infecciones, anemia, cefalea y trombocitopenia (Tabla 8). Se observó neutropenia severa (grado 3 y 4) en pacientes que recibieron abemaciclib [vea Dosis y Vía de Administración].

Tabla 8: Eventos adversos ($\geq 10\%$ de los pacientes) en MONARCH 1.

	Abemaciclib N=132		
	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	90	20	0
Náusea	64	5	0
Dolor abdominal	39	2	0
Vómito	35	2	0
Constipación	17	<1	0
Boca seca	14	0	0
Estomatitis	14	0	0
Infecciones e infestaciones			
Infecciones	31	5	2
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración			
Fatiga ^a	65	13	0
Pirexia	11	0	0
Trastornos de la sangre y el sistema linfático			
Neutropenia ^b	37	19	5
Anemia ^c	25	5	0
Trombocitopenia ^d	20	4	0
Leucopenia ^e	17	5	<1
Trastornos del metabolismo y la nutrición			
Disminución del apetito	45	3	0
Deshidratación	10	2	0
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino			
Tos	19	0	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo			
Artralgia	15	0	0
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea	20	0	0
Disgeusia	12	0	0
Mareo	11	0	0
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo			
Alopecia	12	0	0
Análisis			
Incremento en creatinina	13	<1	0
Pérdida de peso	14	0	0

^a Incluye astenia, fatiga. ^b Incluye neutropenia, descenso en la cuenta de neutrófilos. ^c Incluye anemia, descenso del hematocrito, descenso de hemoglobina, descenso en la cuenta de eritrocitos. ^d Incluye descenso en la cuenta de plaquetas, trombocitopenia.

^e Incluye leucopenia, descenso en la cuenta de leucocitos.

Tabla 9: Alteraciones de laboratorio en pacientes que recibieron abemaciclib en MONARCH 1.

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

X. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Estudios de interacciones medicamentosas_

Efectos de otros medicamentos sobre abemaciclib.

Inhibidores potentes de CYP3A: Los inhibidores potentes de 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. Se prevé que ketoconazol (un potente inhibidor del CYP3A) incremente hasta 16 veces el AUC de abemaciclib. Evite el uso concomitante de ketoconazol.

Se prevé que itraconazol (un potente inhibidor del CYP3A) incremente la potencia relativa ajustada no unida del AUC de abemaciclib más sus metabolitos activos (M2, M18 y M20) 2.2 veces. La coadministración de dosis de 500 mg dos veces al día de claritromicina (un potente inhibidor del CYP3A) con una sola toma de 50 mg de abemaciclib (0.3 veces la dosis recomendada de 150 mg) incrementó la potencia relativa ajustada no unida del AUC_{0-INF} de abemaciclib más sus metabolitos activos (M2, M18 y M20) 1.7 veces en relación a abemaciclib solo en pacientes con cáncer.

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 abemaciclib a 100 mg dos veces al día con el uso concomitante de otros inhibidores potentes del CYP3A. 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 abemaciclib a 50 mg dos veces al día con el uso concomitante de otros inhibidores potentes del CYP3A. En caso de que un paciente que tome abemaciclib discontinúe un inhibidor potente del CYP3A, incrementar la dosis de abemaciclib (después de 3-5 vidas medias del inhibidor) a la dosis que se estaba administrando antes de comenzar con el inhibidor potente. Los pacientes deberán de evitar los productos de toronja [vea Dosis y Vía de Administración y Farmacocinética y Farmacodinamia].

Inhibidores moderados del CYP3A: Se prevé que diltiazem y verapamilo (inhibidores moderados del CYP3A) incrementen la potencia relativa ajustada no unida del AUC de abemaciclib más sus metabolitos activos (M2, M18 y M20) 1.7 veces y 1.3 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 abemaciclib redujo en 67% la potencia relativa ajustada no unida del AUC_{0-1NF} de abemaciclib más sus metabolitos activos (M2, M18 y M20) en sujetos sanos.

La coadministración de abemaciclib con rifampicina, un potente inductor del CYP3A, redujo las concentraciones plasmáticas de abemaciclib más sus metabolitos activos y podría dar lugar a la reducción de su actividad. Evitar el uso concomitante de inductores potentes de CYP3A y considerar agentes alternativos [vea Farmacocinética y Farmacodinamia].

Inductores moderados de CYP3A: Se desconoce el efecto de los inductores moderados del CYP3A sobre la farmacocinética de abemaciclib.

Loperamida: La administración concomitante de una sola toma de 8 mg de loperamida con una sola toma de 400 mg de abemaciclib en sujetos sanos, incrementó la potencia relativa ajustada no unida del AUC_{0-1NF} de abemaciclib más sus metabolitos activos (M2, M18 y M20) 12%, lo cual no se consideró clínicamente relevante.

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

Efectos de abemaciclib sobre otros fármacos.

Loperamida: En un estudio clínico de interacciones medicamentosas en sujetos sanos, la coadministración de una sola toma de 8 mg de loperamida con una sola toma de 400 mg de abemaciclib (2.7 veces la dosis recomendada aprobada de 150 mg) incrementó el AUC_{0-1NF} de loperamida en 9% y la C_{max} en 35% con relación a loperamida sola. Estos incrementos en la exposición de loperamida no se consideran clínicamente relevantes.

Metformina: En un estudio clínico de interacciones medicamentosas en sujetos sanos, la coadministración de una sola toma de 1000 mg de metformina, un sustrato clínicamente relevante de los transportadores renales OCT2, MATE1 y MATE2-K, con una sola toma de 400 mg de abemaciclib (2.7 veces la dosis recomendada aprobada de 150 mg) incrementó el AUC_{0-1NF} de metformina en 37% y la C_{max} en 22% con relación a metformina sola. Abemaciclib redujo la depuración 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 la depuración de iohexol y la cistatina C sérica.

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

Estudios in vitro.

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 [vea <Reacciones Secundarias y Adversa>]. 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 1B1 transportador de aniones orgánicos (OATP1B1) ni de OATP1B3.

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

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

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

XI. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

Incremento de la creatinina.

Se ha demostrado que abemaciclib incrementa la creatinina sérica debido a la inhibición de los transportadores de secreción tubular renal, sin afectar la función glomerular [vea *Farmacocinética y Farmacodinamia*]. En los estudios clínicos, los incrementos en la creatinina sérica (promedio de incremento, 0.2-0.3 mg/dl) ocurrieron dentro del primer ciclo de administración de abemaciclib de 28 días, se mantuvieron elevados aunque estables a lo largo del periodo de tratamiento, y fueron reversibles con la discontinuación del tratamiento. Podrían considerarse marcadores alternativos tales como BUN, cistatina C o GFR calculada, los cuales no se basan en la creatinina, con el fin de determinar si se deteriora la función renal.

XII. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

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.

Toxicidad embrio-fetal.

Con base en los hallazgos de los estudios en animales y el mecanismo de acción, abemaciclib 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 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 abemaciclib y durante al menos tres semanas después de la última toma [vea Restricciones de Uso Durante el Embarazo y la Lactancia].

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con abemaciclib.

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

No se han llevado a cabo estudios destinados a evaluar los efectos de abemaciclib sobre la fertilidad. En estudios de toxicidad de dosis repetidas de hasta tres meses de duración, los hallazgos relacionados con abemaciclib sobre los testículos, epidídimo, próstata y vesículas seminales a la dosis ≥ 10 mg/kg/día en ratas y ≥ 0.3 mg/kg/día en perros incluyeron disminución en el peso de los órganos, detritos celulares intratubulares, hipoespermia, dilatación tubular, atrofia y degeneración/necrosis. Estas dosis en ratas y en perros resultaron en exposiciones (AUC) de aproximadamente 2 y 0.02 veces, respectivamente, la dosis máxima recomendada en humanos.

XIII.DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Dosis y esquemas recomendados.

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

- Cuando se utilice con abemaciclib, consulte la Información para Prescribir para la dosis recomendada del inhibidor de aromatasa que se esté utilizando.
- Cuando se administre con abemaciclib, la dosis recomendada de fulvestrant es de 500 mg administrada los Días 1, 15 y 29; y una vez al mes de ahí en adelante. Consulte la Información para Prescribir de fulvestrant. Las mujeres pre/perimenopáusicas tratadas con la combinación de abemaciclib más fulvestrant deberán ser tratadas con un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina de acuerdo con las normas vigentes en la práctica clínica.

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

Continuar el tratamiento hasta observar progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. abemaciclib puede tomarse con o sin alimentos [vea Farmacocinética y Farmacodinamia].

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

En caso de que el paciente vomite u omita una toma de abemaciclib, indicarle al paciente que tome la siguiente a la hora programada. Indicar a los pacientes que traguen las tabletas de abemaciclib enteras y

que no mastiquen, trituren o partan las tabletas antes de tragarlas. Indicar a los pacientes que no ingieran las tabletas de abemaciclib que estén rotas, agrietadas o que de alguna manera no se encuentren intactas.

Modificación de la dosis.

Modificaciones de la dosis por eventos adversos.

Las Tablas 10 a 14 proporcionan las recomendaciones de modificaciones de dosis de abemaciclib por eventos adversos. Suspender la administración de abemaciclib en los pacientes incapaces de tolerar 50 mg dos veces al día.

Tabla 10: Modificación de la dosis de abemaciclib por eventos adversos.

Nivel de dosis	Dosis de abemaciclib en combinación con fulvestrant o un inhibidor de aromatasas	Dosis de abemaciclib 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 11: Modificación de la dosis de abemaciclib y manejo. Toxicidades hematológicas^a.

Vigilar las cuentas sanguíneas antes del comienzo de la terapia con abemaciclib, cada dos semanas durante los primeros dos meses, mensualmente durante los dos meses siguientes, y cuando esté clínicamente indicado.	
Grado CTCAE	Modificaciones de la dosis de abemaciclib
Grado 1 o 2	No se requiere modificación de la dosis.
Grado 3	Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a grado ≤ 2 . No es necesario reducir la dosis.
Grado 3 recurrente, o grado 4	Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a grado ≤ 2 . Reanudar a la <i>siguiente dosis más baja</i> .

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

^a En caso de requerir factores de crecimiento de células sanguíneas, suspender la administración de abemaciclib durante al menos 48 horas después de la última administración del factor de crecimiento de células sanguíneas y hasta que la toxicidad se resuelva a grado ≤ 2 . Reanudar a la *siguiente dosis más baja*, a menos que ya se haya hecho por la toxicidad que dio lugar al uso del factor de crecimiento. Use el factor de crecimiento de acuerdo con las guías terapéuticas vigentes.

Tabla 12: Modificación de la dosis de abemaciclib y manejo. Diarrea.

Al primer signo de evacuaciones sueltas, iniciar el tratamiento con agentes antidiarreicos y aumentar la ingesta de líquidos orales.	
Grado CTCAE	Modificaciones de la dosis de abemaciclib
Grado 1	No se requiere modificación.
Grado 2	Si la toxicidad no se resuelve al cabo de 24 horas a grado ≤ 1 , suspender la administración hasta la resolución. No se requiere reducción.
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. <i>Reanudar a la siguiente dosis más baja.</i>
Grado 3 o 4 o requiere hospitalización	Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a grado ≤ 1 . <i>Reanudar a la siguiente dosis más baja.</i>

Tabla 13: Modificación de la dosis de abemaciclib y manejo. Hepatotoxicidad.

Vigilar ALT, AST y bilirrubina séricas antes de iniciar la terapia con abemaciclib, cada dos semanas durante los primeros dos meses, mensualmente durante los dos meses siguientes, y cuando esté clínicamente indicado.	
Grado CTCAE para ALT y AST	Modificaciones de la dosis de abemaciclib
Grado 1 ($>LSN-3.0 \times LSN$) Grado 2 ($>3.0-5.0 \times LSN$), SIN incremento en bilirrubina total arriba de $2 \times LSN$	No se requiere modificación.
Grado 2 persistente o recurrente, o grado 3 ($>5.0-20.0 \times LSN$), SIN incremento en bilirrubina total arriba de $2 \times LSN$	Suspender hasta que la toxicidad se resuelva a basal o grado 1. <i>Reanudar a la siguiente dosis más baja.</i>
Elevación en AST y/o ALT $>3 \times LSN$ CON bilirrubina total $>2 \times LSN$, en ausencia de colestasis	Discontinuar abemaciclib.
Grado 4 ($>20.0 \times LSN$)	Discontinuar abemaciclib.

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

Tabla 14: Modificación de la dosis de abemaciclib y manejo de otras toxicidades ^(a)

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

^a Excluyendo diarrea, toxicidad hematológica y hepatotoxicidad.

Consultar la Información para prescribir completa del inhibidor de aromataasa o fulvestrant para las modificaciones de la dosis y otra información relevante sobre seguridad cuando se administre concomitantemente con dichos agentes.

Modificación de la dosis para uso con inhibidores potentes del CYP3A.

Evite el uso concomitante con el potente inhibidor del CYP3A ketoconazol.

Con el uso concomitante de otros inhibidores potentes del CYP3A, en pacientes con dosis iniciales recomendadas de 200 mg dos veces al día o 150 mg dos veces al día, reducir la dosis de abemaciclib a 100 mg dos veces al día. En pacientes que hayan tenido una reducción de la dosis a 100 mg dos veces al día a causa de eventos adversos, reducir todavía más la dosis de abemaciclib a 50 mg dos veces al día. Si un paciente que está recibiendo abemaciclib suspende un inhibidor potente del CYP3A, incrementar la dosis de abemaciclib (después de 3-5 vidas medias del inhibidor) a la dosis que se utilizaba antes de haber iniciado la administración del inhibidor potente [vea Interacciones Medicamentosas y de Otro Género y Farmacocinética y Farmacodinamia].

Modificación de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática severa.

En el caso de pacientes con insuficiencia hepática severa (Child Pugh-C), reducir la frecuencia de administración de abemaciclib a una vez al día [vea Precauciones Generales y Farmacocinética y Farmacodinamia].

Consulte los requisitos para la modificación de la dosis por insuficiencia hepática severa en la Información para prescribir completa del inhibidor de la aromatasa que se va a coadministrar o de fulvestrant.

XIV. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

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

XV. PRESENTACIONES

Verzenio®. Tableta ovalada.

- Tableta con 50 mg: Tableta beige ovalada con “Lilly” grabado en un lado y “50” en el otro.
- Tableta con 100 mg: Tableta blanca o prácticamente blanca ovalada con “Lilly” grabado en un lado y “100” en el otro.
- Tableta con 150 mg: Tableta amarilla ovalada con “Lilly” grabado en un lado y “150” en el otro.
- Tableta con 200 mg: Tableta beige ovalada con “Lilly” grabado en un lado y “200” en el otro.

Verzenio® tabletas se encuentra disponible en caja de cartón conteniendo 28 o 56 tabletas

XVI. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO

Almacene Verzenio® a no más de 30°C.

XVII. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Reporte las sospechas de reacción adversa a los correos: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y farmacovigilancia@lilly.com

No se deje al alcance de los niños.

No se use en el embarazo y la lactancia.

Su venta requiere receta médica.

Literatura Exclusiva Para Médicos.

XVIII. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Titular del Registro: Eli Lilly and Company. Lilly Corporate Center, Indianápolis, IN 46285, EUA.

Representante Legal: Eli Lilly y Compañía de México, S.A. de C.V. Calz. de Tlalpan No. 2024, Col Campestre Churubusco, C.P. 04200, Coyoacán, Ciudad de México, México.

Verzenio® es una marca registrada de Eli Lilly and Company, Estados Unidos de Norteamérica.

XIX. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO ANTE LA SECRETARÍA.

Reg. No. 181M2019

IPPA. 183300404K0015

USPI 26/Feb/2018.