

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Verzenios 50 mg tabletki powlekane
Verzenios 100 mg tabletki powlekane
Verzenios 150 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Verzenios 50 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 50 mg abemacyklibu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletka powlekana zawiera 14 mg laktozy jednowodnej.

Verzenios 100 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 100 mg abemacyklibu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletka powlekana zawiera 28 mg laktozy jednowodnej.

Verzenios 150 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 150 mg abemacyklibu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletka powlekana zawiera 42 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

Verzenios 50 mg tabletki powlekane

Beżowa, owalna tabletka o wymiarach 5,2 x 9,5 mm, z wytłoczeniem “Lilly” na jednej stronie i “50” na drugiej stronie.

Verzenios 100 mg tabletki powlekane

Biała, owalna tabletka o wymiarach 6,6 x 12,0 mm, z wytłoczeniem “Lilly” na jednej stronie i “100” na drugiej stronie.

Verzenios 150 mg tabletki powlekane

Żółta, owalna tabletka o wymiarach 7,5 x 13,7 mm, z wytłoczeniem “Lilly” na jednej stronie i “150” na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rak piersi we wczesnym stadium zaawansowania

Produkt leczniczy Verzenios w skojarzeniu z hormonoterapią jest wskazany do stosowania w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów we wczesnym stadium raka piersi wykazującego ekspresję receptora hormonalnego (ang. *hormone receptor*, HR) i niewykazującego ekspresji receptora typu 2. dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*, HER2), z przerzutami do węzłów chłonnych, z wysokim ryzykiem wystąpienia nawrotu (patrz punkt 5.1).

U kobiet przed menopauzą lub w okresie okołomenopauzalnym terapię hormonalną inhibitorem aromatazy należy stosować w skojarzeniu z agonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH).

Zaawansowany rak piersi lub rak piersi z przerzutami

Verzenios jest wskazany w leczeniu kobiet chorych na raka piersi wykazującego ekspresję receptora hormonalnego (ang. *hormone receptor*, HR) i niewykazującego ekspresji receptora typu 2. dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*, HER2), w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem w ramach pierwszej linii leczenia hormonalnego lub u kobiet, które wcześniej stosowały terapię hormonalną.

U kobiet przed menopauzą lub w okresie okołomenopauzalnym terapię hormonalną należy stosować w skojarzeniu z agonistą LHRH.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Verzenios musi być zapoczątkowane i nadzorowane przez lekarzy mających doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

Dawkowanie

Zalecana dawka abemacyklibu to 150 mg dwa razy na dobę w przypadku stosowania w skojarzeniu z terapią hormonalną. Informacje dotyczące zalecanego dawkowania leku stosowanego w skojarzeniu w ramach terapii hormonalnej, podano w charakterystyce produktu leczniczego tego leku.

Czas trwania leczenia

Rak piersi we wczesnym stadium zaawansowania

Produkt leczniczy Verzenios należy przyjmować nieprzerwanie przez dwa lata lub do czasu nawrotu choroby albo wystąpienia nieakceptowanych objawów toksyczności.

Zaawansowany rak piersi lub rak piersi z przerzutami

Produkt leczniczy Verzenios powinien być przyjmowany nieprzerwanie, dopóki leczenie przynosi pacjentce korzyści kliniczne lub do czasu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności.

Należy pouczyć pacjentkę, aby w przypadku wystąpienia wymiotów lub pominięcia dawki produktu Verzenios, następną dawkę przyjęła w wyznaczonym czasie; nie należy przyjmować dodatkowej dawki.

Modyfikacja dawki

W przypadku wystąpienia niektórych działań niepożądanych może być wymagane przerwanie podawania i (lub) zmniejszenie dawki produktu, zgodnie z zaleceniami podanymi w Tabelach 1–7.

Tabela 1. Zalecenia dotyczące modyfikacji dawki w przypadku działań niepożądanych

	Dawka produktu Verzenios terapia skojarzona
Zalecana dawka	150 mg dwa razy na dobę
Pierwsza modyfikacja dawki	100 mg dwa razy na dobę
Druga modyfikacja dawki	50 mg dwa razy na dobę

Tabela 2. Zalecenia dotyczące sposobu postępowania w przypadku objawów toksyczności hematologicznej

Przed rozpoczęciem stosowania produktu Verzenios należy wykonać morfologię krwi z rozmazem, po czym kontrolować ją co dwa tygodnie przez pierwsze dwa miesiące, co miesiąc przez następne dwa miesiące oraz w przypadku wskazań klinicznych. Zalecane jest, aby przed rozpoczęciem leczenia bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ang. absolute neutrophil counts, ANC) wynosiła $\geq 1500/\text{mm}^3$, liczba płytek krwi $\geq 100\,000/\text{mm}^3$, a stężenie hemoglobiny ≥ 8 g/dl.

Objawy toksyczności^{a, b}	Zalecenia dotyczące sposobu postępowania
Stopnia 1. lub 2.	Modyfikacja dawki nie jest konieczna.
Stopnia 3.	Wstrzymać dawkowanie do czasu złagodzenia objawów toksyczności do stopnia 2. lub mniejszego. Zmniejszenie dawki nie jest konieczne.
Stopnia 3. nawracające; lub stopnia 4.	Wstrzymać dawkowanie do czasu złagodzenia objawów toksyczności do stopnia 2 lub mniejszego. Wznović podawanie w dawce zredukowanej o jeden poziom.
Pacjentka wymaga podania czynników wzrostu komórek krwi	Wstrzymać dawkowanie abemacyklibu na co najmniej 48 godzin po podaniu ostatniej dawki czynników wzrostu komórek krwi i do czasu złagodzenia objawów toksyczności do stopnia 2. lub mniejszego. Wznović podawanie od mniejszej dawki, chyba że dawka już została zmniejszona z powodu objawów toksyczności, które spowodowały konieczność zastosowania czynnika wzrostu.

^a Klasyfikacja wg Ogólnie Przyjętych Kryteriów Terminologii Zdarzeń Niepożądanych Narodowego Instytutu Chorób Nowotworowych (Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE)

^b ANC: Stopnia 1: ANC < DGN – $1500/\text{mm}^3$; Stopnia 2: ANC 1000 – $<1500/\text{mm}^3$;

Stopnia 3: ANC 500 – $<1000/\text{mm}^3$; Stopnia 4: ANC $<500/\text{mm}^3$

DGN = dolna granica normy

Tabela 3. Zalecenia dotyczące sposobu postępowania w przypadku biegunki

Po wystąpieniu pierwszych objawów biegunki należy rozpocząć stosowanie leków przeciwbiegunkowych, takich jak loperamid.

Objawy toksyczności ^a	Zalecenia dotyczące sposobu postępowania
Stopnia 1.	Modyfikacja dawki nie jest konieczna.
Stopnia 2.	Jeśli w ciągu 24 godzin objawy toksyczności nie zmniejszą się do stopnia 1. lub mniejszego, należy wstrzymać dawkowanie do czasu ich ustąpienia. Zmniejszenie dawki nie jest konieczne.
Stopnia 2. utrzymujące się lub nawracające po wznowieniu podawania tej samej dawki, pomimo zastosowania leków wspomagających w dawkach maksymalnych	Wstrzymać dawkowanie do czasu złagodzenia objawów toksyczności do stopnia 1. lub mniejszego. Wznowić podawanie w dawce zredukowanej o jeden poziom.
Stopnia 3. lub 4., albo wymagające hospitalizacji	

^a NCI CTCAE

Tabela 4. Zalecenia dotyczące sposobu postępowania w przypadku zwiększenia aktywności aminotransferaz

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Verzenios należy kontrolować aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT) i aminotransferazy asparaginianowej (AST), po czym kontrolować je co dwa tygodnie przez pierwsze dwa miesiące, co miesiąc przez następne dwa miesiące oraz w przypadkach wskazanych ze względów klinicznych.

Objawy toksyczności ^a	Zalecenia dotyczące sposobu postępowania
Stopnia 1. (>GGN – 3,0 x GGN) Stopnia 2. (>3,0–5,0 x GGN)	Modyfikacja dawki nie jest konieczna.
Utrzymujące się lub nawracające stopnia 2., albo stopnia 3. (>5,0–20,0 x GGN)	Wstrzymać dawkowanie do czasu złagodzenia objawów toksyczności do poziomu wyjściowego lub do stopnia 1. Wznowić podawanie w dawce zredukowanej o jeden poziom.
Zwiększenie aktywności AST i (lub) ALT > 3 x GGN ŁĄCZNIE ze zwiększeniem stężenia bilirubiny całkowitej >2 x GGN, bez cholestazy	Zakończyć leczenie abemacyklibem.
Stopnia 4. (>20,0 x GGN)	Zakończyć leczenie abemacyklibem.

^a NCI CTCAE

GGN = górna granica normy

Tabela 5. Zalecenia dotyczące sposobu postępowania w przypadku choroby śródmiąższowej płuc (ChŚP)/zapalenia płuc

Objawy toksyczności^a	Zalecenia dotyczące sposobu postępowania
Stopnia 1. lub 2.	Modyfikacja dawki nie jest konieczna.
Przewlekłe lub nawracające objawy toksyczności stopnia 2. nieustępujące pomimo stosowania maksymalnego leczenia wspomagającego w ciągu 7 dni do poziomu wyjściowego lub do stopnia 1.	Wstrzymać dawkowanie do czasu złagodzenia objawów toksyczności do poziomu wyjściowego lub do stopnia 1. Wznović podawanie w dawce zredukowanej o jeden poziom.
Stopnia 3. lub 4.	Zakończyć leczenie abemacyklibem.

^a NCI CTCAE

Tabela 6. Zalecenia dotyczące sposobu postępowania w przypadku wystąpienia żylnych incydentów zakrzepowo-zatorowych

Objawy toksyczności^a	Zalecenia dotyczące sposobu postępowania
Rak piersi we wczesnym stadium zaawansowania	
Wszystkich stopni (1, 2, 3 lub 4)	Należy wstrzymać dawkowanie i leczyć zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Leczenie abemacyklibem można wznowić, gdy pacjent jest w stabilnym stanie klinicznym.
<u>Zaawansowany rak piersi lub rak piersi z przerzutami</u>	
Stopnia 1. lub 2.	Modyfikacja dawki nie jest wymagana.
Stopnia 3. lub 4.	Należy wstrzymać dawkowanie i leczyć zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Leczenie abemacyklibem można wznowić, gdy pacjent jest w stabilnym stanie klinicznym.

^a NCI CTCAE

Tabela 7. Zalecenia dotyczące sposobu postępowania w przypadku objawów toksyczności niehematologicznej (z wyjątkiem biegunki, zwiększenia aktywności aminotransferaz, choroby śródmiąższowej płuc (ChŚP)/zapalenia płuc i żylnych incydentów zakrzepowo-zatorowych)

Objawy toksyczności^a	Zalecenia dotyczące sposobu postępowania
Stopnia 1. lub 2.	Modyfikacja dawki nie jest konieczna.
Utrzymujące się lub nawracające objawy toksyczności stopnia 2., które pomimo zastosowania maksymalnego leczenia wspomagającego nie zmniejszyły się do poziomu wyjściowego lub do stopnia 1. w ciągu 7 dni	Wstrzymać dawkowanie do czasu złagodzenia objawów toksyczności do stopnia 1. lub mniejszego. Wznović podawanie w dawce zredukowanej o jeden poziom.
Stopnia 3. lub 4.	

^a NCI CTCAE

Inhibitory CYP3A4

Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A4. Jeśli nie można uniknąć stosowania silnych inhibitorów CYP3A4, należy zmniejszyć dawkę abemacyklibu do 100 mg dwa razy na dobę.

U pacjentek leczonych dawką abemacyklibu zmniejszoną do 100 mg dwa razy na dobę i u których nie można uniknąć jednoczesnego podawania silnego inhibitora CYP3A4, należy dodatkowo zmniejszyć dawkę abemacyklibu do 50 mg dwa razy na dobę.

U pacjentek, u których dawkę abemacyklibu zmniejszono do 50 mg dwa razy na dobę i u których nie można uniknąć jednoczesnego podawania silnego inhibitora CYP3A4, można nadal stosować abemacyklib w tej dawce, ściśle monitorując pacjentki pod kątem występowania objawów toksyczności. Ewentualnie można zmniejszyć dawkę abemacyklibu do 50 mg raz na dobę lub odstawić produkt.

Jeśli odstawiono inhibitor CYP3A4, dawkę abemacyklibu należy zwiększyć do dawki stosowanej przed rozpoczęciem podawania inhibitora CYP3A4 (po upływie czasu odpowiadającego 3–5 okresom półtrwania inhibitora CYP3A4).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjentki w podeszłym wieku

Nie jest konieczna modyfikacja dawki ze względu na wiek pacjentki (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentek z zaburzeniami czynności nerek o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, modyfikacja dawki nie jest wymagana. Brak jest danych dotyczących stosowania abemacyklibu u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, z krańcową niewydolnością nerek lub u pacjentek poddawanych dializie (patrz punkt 5.2). Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania abemacyklibu u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i ściśle je monitorować pod kątem występowania objawów toksyczności.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentek z zaburzeniami czynności wątroby o łagodnym (stopień A według klasyfikacji Child-Pugh) lub umiarkowanym nasileniu (stopień B według klasyfikacji Child-Pugh) modyfikacja dawki nie jest wymagana. U pacjentek z ciężkimi (stopień C według klasyfikacji Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby zaleca się zmniejszenie częstotliwości stosowania do jednego podania na dobę (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności abemacyklibu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Verzenios należy przyjmować doustnie.

Produkt może być przyjmowany z posiłkiem lub niezależnie od posiłków. Podczas przyjmowania produktu nie należy spożywać grejpfrutów ani soku grejpfrutowego (patrz punkt 4.5).

Pacjentki powinny przyjmować dawki codziennie mniej więcej o tej samej porze.

Tabletki należy połykać w całości (pacjentki nie powinny żuć, kruszyć ani dzielić tabletek przed połknięciem).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Neutropenia

U pacjentów otrzymujących abemacyklib zgłaszano przypadki neutropenii. U pacjentek, u których wystąpi neutropenia stopnia 3. lub 4., zaleca się modyfikację dawki (patrz punkt 4.2). Przypadki sepsy neutropenicznej zakończone zgonem stwierdzono u <1% pacjentek z rakiem piersi z przerzutami. Pacjentki należy pouczyć, aby zgłaszały wszelkie przypadki gorączki lekarzowi prowadzącemu.

Zakażenia lub zarażenia pasożytnicze

Zakażenia zgłaszano częściej u pacjentek przyjmujących abemacyklib w skojarzeniu z terapią hormonalną niż u pacjentek otrzymujących terapię hormonalną. U pacjentek otrzymujących abemacyklib zgłaszano przypadki zapalenia płuc bez współwystępującej neutropenii. Zdarzenia zakończone zgonem stwierdzono u <1% pacjentek z rakiem piersi z przerzutami. Pacjentki należy kontrolować w kierunku wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych infekcji oraz jeżeli wskazane należy zastosować odpowiednie leczenie.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ)

Żylne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe zgłoszono u pacjentek leczonych abemacyklibem stosowanym łącznie z terapią hormonalną. Należy monitorować pacjentki w kierunku przedmiotowych i podmiotowych objawów zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej, a w razie ich wystąpienia zastosować odpowiednie leczenie. W zależności od stopnia zaawansowania ŻChZZ, abemacyklib może wymagać modyfikacji dawki (patrz punkt 4.2).

Tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

W badaniach nad rakiem piersi z przerzutami obserwowano potencjalne zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich tętniczych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (ang. *arterial thromboembolic events*, ATE), w tym udaru niedokrwinnego mózgu i zawału mięśnia sercowego, gdy abemacyklib podawano w skojarzeniu z terapią hormonalną. Należy rozważyć korzyści i ryzyko związane z kontynuowaniem leczenia abemacyklibem u pacjentów, u których wystąpi ciężkie tętnicze zdarzenie zakrzepowo-zatorowe.

Zwiększenie aktywności aminotransferaz

U pacjentek otrzymujących abemacyklib zgłaszano przypadki zwiększenia aktywności ALT i AST. W zależności od stopnia zwiększenia aktywności ALT lub AST konieczna może być modyfikacja dawki abemacyklibu (patrz punkt 4.2).

Biegunka

Biegunka jest najczęściej występującym działaniem niepożądanym. We wszystkich badaniach klinicznych mediana czasu, jaki upłynął do momentu wystąpienia po raz pierwszy biegunki, wynosiła około 6–8 dni, a mediana czasu trwania biegunki wynosiła 7 do 12 dni (stopnia 2.) i 5 do 8 dni (stopnia 3.). Bieguncie może towarzyszyć odwodnienie. Po pojawieniu się pierwszych objawów biegunki należy rozpocząć u pacjentki stosowanie leków przeciwbiegunkowych, takich jak loperamid, zwiększyć doustną podaż płynów i powiadomić lekarza prowadzącego. U pacjentek, u których wystąpi biegunka stopnia ≥ 2 ., zaleca się modyfikację dawki (patrz punkt 4.2).

Choroba śródmiąższowa płuc (ChŚP)/zapalenie płuc

U pacjentów otrzymujących abemacyklib zgłaszano przypadki ChŚP/zapalenia płuc. Pacjentów należy monitorować pod kątem występowania objawów wskazujących na ChŚP/zapalenie płuc i zastosować odpowiednie leczenie. W zależności od stopnia nasilenia ChŚP/zapalenia płuc może być konieczna modyfikacja dawki abemacyklibu (patrz punkt 4.2). U pacjentów z ChŚP/zapaleniem płuc o nasileniu stopnia 3. lub 4. należy na stałe odstawić abemacyklib.

Jednoczesne stosowanie induktorów CYP3A4

Należy unikać jednoczesnego stosowania induktorów CYP3A4 ze względu na ryzyko zmniejszenia skuteczności abemacyklibu (patrz punkt 4.5).

Masywny rozsiew z zajęciem narządów miąższowych

Nie ma danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania abemacyklibu u pacjentek z masywnym rozsiewem choroby z zajęciem narządów miąższowych (ang. *visceral crisis*).

Laktoza

Pacjentki z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem nieprawidłowego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinny przyjmować tego produktu.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w tabletkach, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę abemacyklibu

Abemacyklib jest metabolizowany głównie przez CYP3A4.

Inhibitory CYP3A4

Podawanie abemacyklibu jednocześnie z inhibitorami CYP3A4 może prowadzić do zwiększenia stężenia abemacyklibu w osoczu. U chorych na nowotwór w stadium zaawansowanym i (lub) z przerzutami jednoczesne podawanie inhibitora CYP3A4 klarytromycyny spowodowało 3,4-krotne zwiększenie stężenia abemacyklibu w osoczu oraz 2,5-krotne zwiększenie stężenia osoczowego frakcji niezwiązanej abemacyklibu łącznie z jego aktywnymi metabolitami po korekcie względem mocy.

Należy unikać stosowania silnych inhibitorów CYP3A4 jednocześnie z abemacyklibem. W razie konieczności jednoczesnego podania silnych inhibitorów CYP3A4 należy zmniejszyć dawkę abemacyklibu (patrz punkt 4.2), a następnie uważnie monitorować pod kątem objawów toksyczności. Do przykładowych lecz nie wyłącznych silnych inhibitorów CYP3A4 zalicza się klarytromycynę, itrakonazol, ketokonazol, lopinawir/rytonawir, posakonazol i worykonazol. Należy unikać spożywania grejpfrutów i soku grejpfrutowego.

U pacjentek przyjmujących słabe lub umiarkowane inhibitory CYP3A4, nie jest wymagana modyfikacja dawki. Jednakże, należy ściśle monitorować pacjentki w kierunku objawów toksyczności.

Induktory CYP3A4

Podawanie abemacyklibu jednocześnie z silnym induktorem CYP3A4 ryfampicyną spowodowało zmniejszenie stężenia abemacyklibu w osoczu o 95% oraz stężenia osoczowego frakcji niezwiązanej abemacyklibu łącznie z jego aktywnymi metabolitami po korekcie względem mocy o 77% wykazane

na podstawie wartości $AUC_{0-\infty}$. Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP3A4 (takich jak, ale nie wyłącznie: karbamazepiny, fenytoiny, ryfampicyny i ziela dziurawca) ze względu na ryzyko zmniejszenia skuteczności abemacyklibu.

Wpływ abemacyklibu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Produkty lecznicze, które są substratami białek transportujących

Abemacyklib i jego główne aktywne metabolity hamują aktywność nerkowego transportera kationów organicznych typu 2. (ang. *organic cation transporter 2*, OCT2), białka ekstruzji wielolekowej i toksyn (ang. *multidrug and extrusion toxin protein*, MATE) – MATE1 oraz MATE2-K. *In vivo* mogą wystąpić interakcje abemacyklibu ze znaczącymi klinicznie substratami tych transporterów, takimi jak dofetylid lub kreatynina (patrz punkt 4.8). W badaniu klinicznym interakcji z metforminą (substrat OCT2, MATE1 i 2) podawaną jednocześnie z abemacyklibem w dawce 400 mg odnotowano małe, ale nieistotne klinicznie zwiększenie (37%) stężenia metforminy w osoczu. Stwierdzono, że wynikało to ze zmniejszenia wydzielania nerkowego przy niezmienionej filtracji kłębuszkowej.

U zdrowych osób podawanie abemacyklibu jednocześnie z substratem glikoproteiny P (P-gp) loperamidem spowodowało zwiększenie stężenia loperamidu w osoczu o 9% wykazane na podstawie wartości $AUC_{0-\infty}$ i o 35% wykazane na podstawie wartości C_{max} . Nie uznano tego zjawiska za istotne klinicznie. Jednak na podstawie zahamowania aktywności P-gp i białka warunkującego oporność lekową w raku piersi (ang. *breast cancer resistance protein*, BCRP) obserwowanego w warunkach *in vitro* po zastosowaniu abemacyklibu ustalono, że w warunkach *in vivo* istnieje możliwość wystąpienia interakcji abemacyklibu z substratami tych transporterów o wąskim indeksie terapeutycznym, takimi jak digoksyna lub eteksylan dabigatranu.

W badaniu klinicznym u chorych na raka piersi nie stwierdzono żadnych znaczących klinicznie interakcji farmakokinetycznych pomiędzy abemacyklibem a anastrozolem, fulwestranem, eksemestanem, letrozolem lub tamoksyfenem.

Obecnie nie wiadomo, czy abemacyklib może zmniejszać skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych o działaniu systemowym.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować wysoce skuteczne metody antykoncepcji (np. podwójna bariera mechaniczna) w trakcie leczenia i co najmniej przez 3 tygodnie po jego zakończeniu (patrz punkt 4.5).

Ciąża

Brak jest danych dotyczących stosowania abemacyklibu u kobiet w ciąży. W badaniach na zwierzętach wykazano szkodliwy wpływ na rozrodczość (patrz punkt 5.3). Nie zaleca się stosowania produktu Verzenio w czasie ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy abemacyklib wydzielany jest do pokarmu kobiecego. Nie można wykluczyć istnienia zagrożenia dla dzieci karmionych piersią. Pacjentki stosujące abemacyklib nie powinny karmić piersią.

Płodność

Nie jest znany wpływ stosowania abemacyklibu na płodność u ludzi. Chociaż nie odnotowano wpływu na płodność u samców szczurów, cytotoksyczny wpływ na męski układ rozrodczy u myszy, szczurów i psów wskazuje na to, że abemacyklib może powodować zaburzenia płodności u osobników płci

męskiej. Nie zaobserwowano niepożądanego wpływu na żeński układ rozrodczy u myszy, szczurów lub psów ani na płodność u samic i wczesny okres rozwoju zarodkowego u szczurów (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Verzenios wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjentkom należy zalecić zachowanie ostrożności podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn w przypadku wystąpienia uczucia zmęczenia lub zawrotów głowy w trakcie leczenia produktem Verzenios (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi są biegunka, zakażenia, neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, zmęczenie, nudności, wymioty, łysienie i zmniejszenie apetytu.

Wśród najczęstszych działań niepożądanych, zdarzenia stopnia ≥ 3 stanowiły mniej niż 5%, z wyjątkiem neutropenii, leukopenii i biegunki.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli poniżej działania niepożądane wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz według częstości występowania. Klasyfikacja częstości występowania jest następująca: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$) oraz częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 8. Działania niepożądane zgłoszone w 3. fazie badań abemacyklibu w połączeniu z terapią hormonalną^a (N = 3559) oraz podczas obserwacji po wprowadzeniu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia ^b			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia Leukopenia Niedokrwistość Trombocytopenia Limfopenia ^h		Neutropenia z gorączką ^e	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie łaknienia (apetytu)			
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy ^f Zaburzenia smaku ^g Zawroty głowy ^g			
Zaburzenia oka		Zwiększone wydzielanie łez	Fotopsja	
Zaburzenia naczyniowe		Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa ^c		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Śródmiąższowe zapalenie płuc/zapalenie płuc ^d		

Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka Wymioty Nudności Zapalenie jamy ustnej ^f	Niestrawność ^f		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie ^g Świąd ^g Wysypka ^g	Zaburzenia paznokci ^f Suchość skóry ^e		Rumień wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Oslabienie mięśni ^e		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka ^e Zmęczenie			
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej ^g Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej ^g			

^a Abemacyklib w skojarzeniu z anastrozolem, letrozolem, eksemestanem, tamoksyfenem lub fulwestrantem.

^b Zakażenia obejmują wszystkie zgłoszone terminy zalecane dla kategorii „zakażenia i zarażenia pasożytnicze” klasyfikacji układów i narządów.

^c Do żylnych incydentów zakrzepowo-zatorowych zalicza się zakrzepicę żył głębokich, zator płucny, zakrzepicę zatok żylnych mózgu, zakrzepicę żyły podobojczykowej, zakrzepicę żyły pachowej, zakrzepicę żyły głównej dolnej i zakrzepicę żył miednicy.

^d ChŚP/zapalenie płuc w przypadku wczesnej postaci raka piersi obejmuje wszystkie zgłoszone terminy zalecane wg terminologii szczegółowej MedDRA dla śródmiąższowej choroby płuc. W przypadku raka piersi w stadium przerzutów zalecane terminy obejmują śródmiąższowe zapalenie płuc, zapalenie płuc, organizujące się zapalenie płuc, zwłóknienie płuc i zarostowe zapalenie oskrzelików.

^e Uważane za działania niepożądane leku tylko w przypadku raka piersi z przerzutami (MONARCH 2 i MONARCH 3).

^f Uważane za działania niepożądane leku tylko w przypadku wczesnej postaci raka piersi (monarchE).

^g Występujące często w przypadku wczesnej postaci raka piersi (monarchE), bardzo często w przypadku raka piersi z przerzutami (MONARCH 2 i MONARCH 3).

^h Występujące często w przypadku raka piersi z przerzutami (MONARCH 2 i MONARCH 3), bardzo często w przypadku wczesnej postaci raka piersi (monarchE).

Opis wybranych działań niepożądanych

Neutropenia

Neutropenię zgłaszano często we wszystkich badaniach. W badaniu monarchE neutropenię zgłoszono u 45,8% pacjentów. Zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych stopnia 3. lub 4. (wykryte w badaniach laboratoryjnych) zgłoszono u 19,1% pacjentów otrzymujących abemacyklib w skojarzeniu z terapią hormonalną, przy czym mediana czasu upływającego do momentu jego wystąpienia wynosiła 30 dni, a mediana czasu upływającego do momentu jego ustąpienia wynosiła 16 dni. Neutropenię z gorączką zgłoszono u 0,3% pacjentów. W badaniach MONARCH 2 i MONARCH 3 neutropenię zgłoszono u 45,1% pacjentek. Zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych stopnia 3. lub 4. (wykryte w badaniach laboratoryjnych) zgłoszono u 28,2% pacjentek otrzymujących abemacyklib w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy lub fulwestrantem. Mediana czasu, jaki upłynął do momentu wystąpienia neutropenii stopnia 3. lub 4., wynosiła od 29 do

33 dni, a mediana czasu upływającego do chwili jej ustąpienia wynosiła od 11 do 15 dni. Gorączkę neutropeniczną zgłoszono u 0,9% pacjentów. U pacjentek, u których wystąpi neutropenia stopnia 3. lub 4., zaleca się modyfikację dawki (patrz punkt 4.2).

Biegunka

Biegunka była najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym (patrz Tabela 8). Częstość jej występowania była największa w pierwszym miesiącu leczenia abemacyklibem i mniejsza w okresie późniejszym. W badaniu monarchE mediana czasu upływającego do momentu wystąpienia pierwszego epizodu biegunki dowolnego stopnia wyniosła 8 dni. Mediana czasu utrzymywania się biegunki stopnia 2. wynosiła 7 dni, a biegunki stopnia 3. wynosiła 5 dni. W badaniach MONARCH 2 i MONARCH 3 mediana czasu upływającego do momentu wystąpienia pierwszego epizodu biegunki dowolnego stopnia wyniosła około 6 do 8 dni. Mediana czasu trwania biegunki stopnia 2. wynosiła 9 do 12 dni, a biegunki stopnia 3. 6 do 8 dni. Nasilenie biegunki zmniejszało się do poziomu wyjściowego lub do niższego stopnia po zastosowaniu leczenia wspomagającego, na przykład loperamidu i (lub) po modyfikacji dawki (patrz punkt 4.2).

Zwiększenie aktywności aminotransferaz

W badaniu monarchE często zgłaszano podwyższenie aktywności ALT i AST (odpowiednio 12,3% i 11,8%) u pacjentów otrzymujących abemacyklib w skojarzeniu z terapią hormonalną. Podwyższenie aktywności ALT lub AST stopnia 3. lub 4. (wykryte w badaniach laboratoryjnych) zgłoszono odpowiednio u 2,6% i 1,6% pacjentów. Mediana czasu, jaki upłynął do momentu wystąpienia wzrostu aktywności ALT stopnia 3. lub 4., wynosiła 118 dni, a mediana czasu upływającego do chwili jego ustąpienia wynosiła 14,5 dnia. Mediana czasu, jaki upłynął do momentu wystąpienia wzrostu aktywności AST stopnia 3. lub 4., wynosiła 90,5 dnia, a mediana czasu upływającego do chwili jego ustąpienia wynosiła 11 dni. W badaniach MONARCH 2 i MONARCH 3 często zgłaszano podwyższenie aktywności ALT i AST (odpowiednio 15,1% i 14,2%) u pacjentek otrzymujących abemacyklib w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy lub fulwestrantem. Zwiększenie aktywności ALT lub AST stopnia 3. lub 4. (wykryte w badaniach laboratoryjnych) zgłoszono u 6,1% i 4,2% pacjentek. Mediana czasu, jaki upłynął do momentu wystąpienia zwiększenia aktywności ALT stopnia 3. lub 4., wynosiła od 57 do 61 dni, a mediana czasu upływającego do chwili jego ustąpienia wynosiła 14 dni. Mediana czasu, jaki upłynął do momentu wystąpienia wzrostu aktywności AST stopnia 3. lub 4., wynosiła od 71 do 185 dni, a mediana czasu upływającego do chwili jego ustąpienia wynosiła od 13 do 15 dni. U pacjentek, u których wystąpi zwiększenie aktywności ALT lub AST stopnia 3. lub 4., zaleca się modyfikację dawki (patrz punkt 4.2).

Kreatynina

Chociaż nie jest to działanie niepożądane, wykazano że abemacyklib powoduje zwiększenie stężenia kreatyniny. W badaniu monarchE u 99,3% pacjentów nastąpił wzrost stężenia kreatyniny w surowicy (wykryty w badaniach laboratoryjnych), a u 0,5% spośród tych pacjentów stwierdzono wzrost stężenia stopnia 3. lub 4. Wśród pacjentów otrzymujących tylko terapię hormonalną wzrost stężenia kreatyniny w surowicy (wszystkich stopni w badaniach laboratoryjnych) zgłosiło 91,0% osób. W badaniach MONARCH 2 i MONARCH 3 u 98,3% pacjentek nastąpił wzrost stężenia kreatyniny w surowicy (wykryty w badaniach laboratoryjnych), a u 1,9% spośród tych pacjentek stwierdzono wzrost stężenia stopnia 3. lub 4. Wśród pacjentek otrzymujących tylko inhibitor aromatazy lub fulwestrant, wzrost stężenia kreatyniny w surowicy (wszystkich stopni w badaniach laboratoryjnych) zgłosiło 78,4% osób. Wykazano, że abemacyklib powoduje zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy w wyniku zahamowania aktywności transporterów wydzielania kanalikowego w nerkach bez pogorszenia czynności kłębuszków nerkowych (na podstawie oceny klirensu joheksolu) (patrz punkt 4.5). W badaniach klinicznych zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy występowało w pierwszym miesiącu podawania abemacyklibu, utrzymywało się na stałym podwyższonym poziomie przez cały okres leczenia i ustępowało po zaprzestaniu leczenia, przy czym nie towarzyszyły mu zmiany markerów czynności nerek, takich jak azot mocznikowy we krwi (BUN), cystatyna C lub wskaźnik filtracji kłębuszkowej wyliczony na podstawie stężenia cystatyny C.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania abemacyklibu może wystąpić uczucie zmęczenia i biegunka. Należy zastosować ogólne leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych, kod ATC: L01EF03

Mechanizm działania

Abemacyklib jest silnym i wybiórczym inhibitorem zależnych od cyklin kinaz typu 4. i 6. (CDK4 i CDK6), a w analizach enzymatycznych najsilniej hamuje cyklinę D1/CDK4. Abemacyklib uniemożliwia fosforylację białka retinoblastomy (ang. *retinoblastoma protein*, Rb), blokując w cyklu komórkowym przejście od fazy G1 do fazy S podziałów komórkowych, co prowadzi do zahamowania rozrostu guza. W liniach komórkowych raka piersi z dodatnią ekspresją receptora estrogenowego długotrwałe zahamowanie przez abemacyklib miejsca docelowego uniemożliwiało ponowną aktywację procesu fosforylacji Rb, powodując starzenie się i apoptozę komórek. W warunkach *in vitro* linie komórek nowotworowych niewykazujących ekspresji Rb i pozbawionych Rb są na ogół mniej wrażliwe na abemacyklib. W modelach ksenograftu raka piersi abemacyklib podawany bez przerwy raz na dobę w stężeniach znaczących klinicznie sam lub łącznie z lekami przeciwestrogenowymi powodował zmniejszenie rozmiarów zmiany nowotworowej.

Działanie farmakodynamiczne

U chorych na nowotwory abemacyklib hamuje CDK4 i CDK6, na co wskazuje zahamowanie fosforylacji Rb i topoizomazy II alfa, powodując zatrzymanie progresji cyklu komórkowego w punkcie restrykcyjnym fazy G1.

Elektrofizjologia mięśnia sercowego

Wpływ abemacyklibu na odstęp QTcF oceniono u 144 chorych na nowotwory w zaawansowanym stadium. Nie wykryto żadnej dużej zmiany (to znaczy >20 ms) odstępu QTcF przy średnim maksymalnym stężeniu abemacyklibu w stanie stacjonarnym osiągniętym po podaniu leku w dawkach terapeutycznych według ustalonego schematu.

W analizie zależności odpowiedzi od poziomu ekspozycji u zdrowych osób, przy ekspozycji odpowiadającej obserwowanej w przypadku podawania dawki 200 mg dwa razy na dobę, abemacyklib nie powodował wydłużenia odstępu QTcF w stopniu istotnym klinicznie.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Rak piersi we wczesnym stadium zaawansowania

Randomizowane badanie fazy 3. monarchE: Verzenios stosowany w skojarzeniu z hormonoterapią
Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Verzenios w skojarzeniu z adjuwantową hormonoterapią oceniano w randomizowanym badaniu fazy 3. monarchE prowadzonym metodą otwartej próby w dwóch kohortach u kobiet i mężczyzn z HR-dodatnim, HER2-ujemnym wczesnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych, z wysokim ryzykiem nawrotu. Wysokie ryzyko nawrotu w kohorcie 1 zdefiniowano na podstawie cech klinicznych i patomorfologicznych: obecność ≥ 4 węzłów chłonnych pachowych z przerzutami (ang. positive axillary lymph nodes, pALN) lub obecność 1-3 pALN i spełnienie co najmniej jednego z następujących kryteriów: wielkość zmiany nowotworowej ≥ 5 cm lub stopień złośliwości histologicznej G3.

Ogółem 5637 pacjentów zrandomizowano w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej przez 2 lata Verzenios w dawce 150 mg dwa razy na dobę łącznie ze standardową hormonoterapią wybraną przez lekarza albo do grupy stosującej tylko standardową hormonoterapię. Randomizacja była stratyfikowana według stosowanej wcześniej chemioterapii, statusu menopauzy oraz regionu. Mężczyzn potraktowano jako osoby po menopauzie. Pacjenci przeszli radykalne leczenie lokoregionalne (z chemioterapią neoadjuwantową lub adjuwantową albo bez chemioterapii). U pacjentów musiały ustąpić ostre działania niepożądane jakiejkolwiek stosowanej wcześniej chemioterapii lub radioterapii. Przed randomizacją wymagany był okres eliminacji z organizmu poprzednio stosowanych leków wynoszący 21 dni po chemioterapii i 14 dni po radioterapii. U pacjentów dozwolone było stosowanie hormonoterapii adjuwantowej maksymalnie przez 12 tygodni przed randomizacją. Terapia adjuwantowa fulwestrantem nie była dozwolona jako standardowa hormonoterapia. Do udziału w badaniu kwalifikowali się pacjenci, u których wynik oceny sprawności ogólnej według kryteriów ECOG (eastern cooperative oncology group) wynosił 0 lub 1. Z badania wykluczono pacjentów z żyłnymi incydentami zakrzepowo-zatorowymi w wywiadzie. Po zakończeniu okresu stosowania badanego leczenia w obydwu grupach terapeutycznych pacjenci nadal otrzymywali hormonoterapię adjuwantową łącznie przez co najmniej 5 lat, a maksymalnie przez 10 lat, jeśli było to właściwe ze względów medycznych. U kobiet przed menopauzą i w okresie okołomenopauzalnym oraz u mężczyzn stosowano agonistów LHRH w razie istnienia wskazań klinicznych.

Spośród 5637 pacjentów poddanych randomizacji, 5120 włączono do kohorty 1, co stanowiło 91% populacji ITT. W kohorcie 1 dane demograficzne pacjentów i wyjściowe cechy guza były zrównoważone w grupach terapeutycznych. Mediana wieku pacjentów włączonych do badania wynosiła około 51 lat (przedział 22-89 lat), 15% pacjentów było w wieku 65 lat lub starszych, 99% stanowiły kobiety, 71% stanowiły osoby rasy białej (pochodzenie kaukaskie), 24% stanowiły osoby rasy żółtej (pochodzenie azjatyckie), a 5% osoby innych ras. Czterdzieści trzy procent pacjentów stanowiły osoby przed menopauzą lub w wieku okołomenopauzalnym. U większości pacjentów zastosowano wcześniej chemioterapię (u 36% neoadjuwantową, u 62% adjuwantową) i radioterapię (96%). W ramach początkowej hormonoterapii pacjenci otrzymywali letrozol (39%), tamoksyfen (31%), anastrozol (22%) lub eksemestan (8%).

U sześćdziesięciu pięciu procent pacjentów wykryto przerzuty w co najmniej 4 węzłach chłonnych, u 41% wykazano stopień złośliwości histologicznej nowotworu G3, a u 24% stwierdzono zmianę nowotworową o wielkości ≥ 5 cm w chwili resekcji chirurgicznej.

Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas przeżycia wolny od choroby inwazyjnej (IDFS) w populacji ITT zdefiniowany jako czas liczony od daty randomizacji do momentu stwierdzenia pierwszej wznowy inwazyjnego raka piersi po tej samej stronie, co zmiana pierwotna, regionalnej wznowy inwazyjnego raka piersi, przerzutów odległych, inwazyjnego raka piersi po stronie przeciwnej do zmiany pierwotnej, drugiego pierwotnego inwazyjnego nowotworu innego niż rak piersi lub zgonu z dowolnej przyczyny. Najważniejszym drugorzędowym punktem końcowym był czas przeżycia wolny od przerzutów odległych (DRFS) w populacji ITT zdefiniowany jako czas liczony od daty randomizacji do momentu stwierdzenia po raz pierwszy przerzutów odległych lub zgonu z dowolnej przyczyny.

Pierwszorzędowy cel badania został osiągnięty w wyjściowo zaplanowanej analizie śródkresowej (data odcięcia danych: 16 marca 2020 r.). Statystycznie istotną poprawę IDFS zaobserwowano u pacjentów otrzymujących Verzenios łącznie z hormonoterapią w porównaniu z pacjentami otrzymującymi tylko hormonoterapię w populacji ITT. Pozwolenie przyznano dla dużej subpopulacji, kohorcie 1.

W kolejnej analizie (data odcięcia danych: 01 kwietnia 2021 r.) 91% pacjentów w kohorcie 1 zakończyło 2-letni okres stosowania badanego leczenia, a mediana czasu trwania obserwacji wynosiła 27,7 miesiąca.

Wyniki dotyczące skuteczności w kohorcie 1 podsumowano w Tabeli 9 i na Rycinie 1.

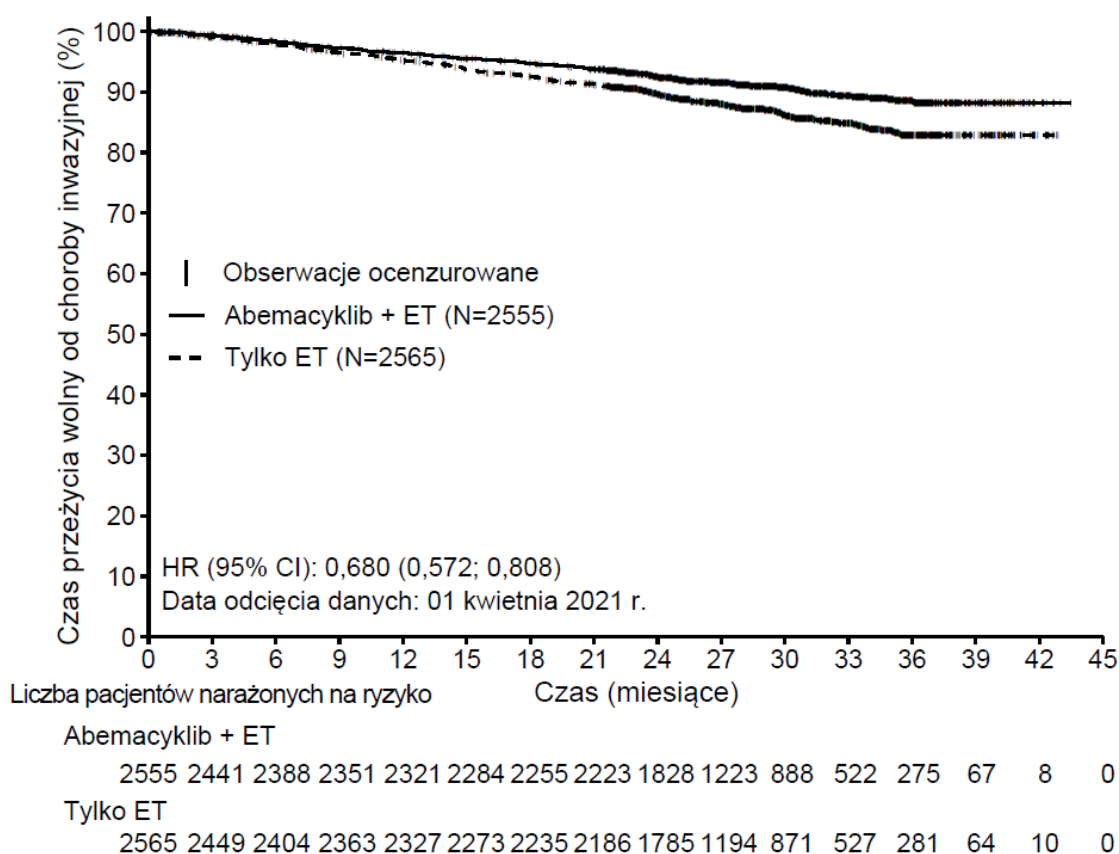
Tabela 9. Badanie monarchE: podsumowanie danych dotyczących skuteczności (populacja z kohorty 1)

	Verzenios stosowany łącznie z hormonoterapią N = 2555	Tylko hormonoterapia N = 2565
Czas przeżycia wolny od choroby inwazyjnej (IDFS)		
Liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie (n, %)	218 (8,5)	318 (12,4)
HR, współczynnik ryzyka (95% CI)	0,680 (0,572; 0,808)	
IDFS po 24 miesiącach (%; 95% CI)	92,6 (91,4; 93,5)	89,6 (88,3; 90,8)
Czas przeżycia wolny od przerzutów odległych (DRFS)		
Liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie (n, %)	179 (7,0)	266 (10,4)
HR, współczynnik ryzyka (95% CI)	0,669 (0,554; 0,809)	
DRFS po 24 miesiącach (%; 95% CI)	94,1 (93,0; 95,0)	91,2 (90,0; 92,3)

Objaśnienie skrótu: CI (ang. *confidence interval*) = przedział ufności.

Data odcięcia danych: 01 kwietnia 2021 r.

Rycina 1. Badanie monarchE: Wykres Kaplana-Meiera dla IDFS (ocena badacza, populacja z kohorty 1)



Objaśnienie skrótów: CI (ang. *confidence interval*) = przedział ufności; ET (ang. *endocrine therapy*) = terapia hormonalna; HR (ang. *hazard ratio*) = współczynnik ryzyka; IDFS (ang. *invasive disease-free survival*) = czas przeżycia wolny od choroby inwazyjnej; N = liczba pacjentów w danej populacji. Data odcięcia danych: 01 kwietnia 2021 r.

Korzyść odnotowano we wszystkich podgrupach pacjentów wyodrębnionych na podstawie regionu geograficznego, statusu menopauzy i wcześniejszej chemioterapii w obrębie kohorty 1.

Zaawansowany rak piersi lub rak piersi z przerzutami

Badanie fazy 3. MONARCH 3 z losowym doborem chorych: Verzenios stosowany w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy

Skuteczność i bezpieczeństwo produktu Verzenios stosowanego w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (anastrozolem lub letrozolem) oceniano w badaniu fazy 3. z losowym doborem chorych MONARCH 3 prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo u kobiet chorych na HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, które nie stosowały wcześniej leczenia systemowego z powodu tej choroby. Pacjentki przydzielano w sposób losowy w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej produkt Verzenios w dawce 150 mg dwa razy na dobę łącznie z niesteroidowym inhibitorem aromatazy podawanym codziennie w zalecanej dawce lub do grupy otrzymującej placebo oraz niesteroidowy inhibitor aromatazy według takiego samego schematu. Pierwszorzędowym punktem końcowym był oceniany przez badacza według kryteriów RECIST 1.1 czas przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS); najważniejsze drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności obejmowały odsetek odpowiedzi obiektywnych (ang. *objective response rate*, ORR), wskaźnik korzyści klinicznej (ang. *clinical benefit rate*, CBR) i czas przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS).

Mediana wieku pacjentek włączonych do badania wyniosła 63 lata (przedział 32–88 lat). Około 39% pacjentek stosowało wcześniej chemioterapię, a 44% stosowało wcześniej leczenie hormonalne w ramach terapii (neo)adiuwantowej. Pacjentki, które stosowały wcześniej (neo)adiuwantową terapię hormonalną, musiały ją ukończyć co najmniej 12 miesięcy przed randomizacją w badaniu. U większości pacjentek (96%) w punkcie wyjścia wykazano chorobę nowotworową z przerzutami. U około 22% pacjentek stwierdzono wyłącznie przerzuty w kościach, a u 53% pacjentek stwierdzono przerzuty w narządach miękkich.

W tym badaniu osiągnięto pierwszorzędkowy punkt końcowy dotyczący wydłużenia PFS. Wyniki pierwotnej analizy skuteczności podsumowano w Tabeli 10 i na Rycinie 2.

Tabela 10. MONARCH 3: Podsumowanie danych dotyczących skuteczności (ocena badacza, grupa pacjentek wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem [ITT])

	Verzenio z inhibitorem aromatazy	Placebo z inhibitorem aromatazy
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby	N=328	N=165
Ocena badacza, liczba zdarzeń (%)	138 (42,1)	108 (65,5)
Mediana [miesiące] (95% CI)	28,18 (23,51; NU)	14,76 (11,24; 19,20)
Współczynnik ryzyka (95% CI) i wartość p	0,540 (0,418; 0,698), p=0,000002	
Niezależna analiza radiologiczna, liczba zdarzeń (%)	91 (27,7)	73 (44,2)
Mediana [miesiące] (95% CI)	NU (NU, NU)	19,36 (16,37; 27,91)
Współczynnik ryzyka (95% CI) i wartość p	0,465 (0,339; 0,636); p < 0,000001	
Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie^b [%] (95% CI)	49,7 (44,3; 55,1)	37,0 (29,6; 44,3)
Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie [miesiące] (95% CI)	27,39 (25,74; NU)	17,46 (11,21; 22,19)
Odpowiedź obiektywna u pacjentek z mierzalnymi zmianami chorobowymi^a	N=267	N=132
Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie ^b [%] (95% CI)	61,0 (55,2; 66,9)	45,5 (37,0; 53,9)
Odpowiedź całkowita, (%)	3,4	0
Odpowiedź częściowa, (%)	57,7	45,5
Wskaźnik korzyści klinicznej^c (mieralne zmiany chorobowe) [%] (95% CI)	79,0 (74,1; 83,9)	69,7 (61,9; 77,5)

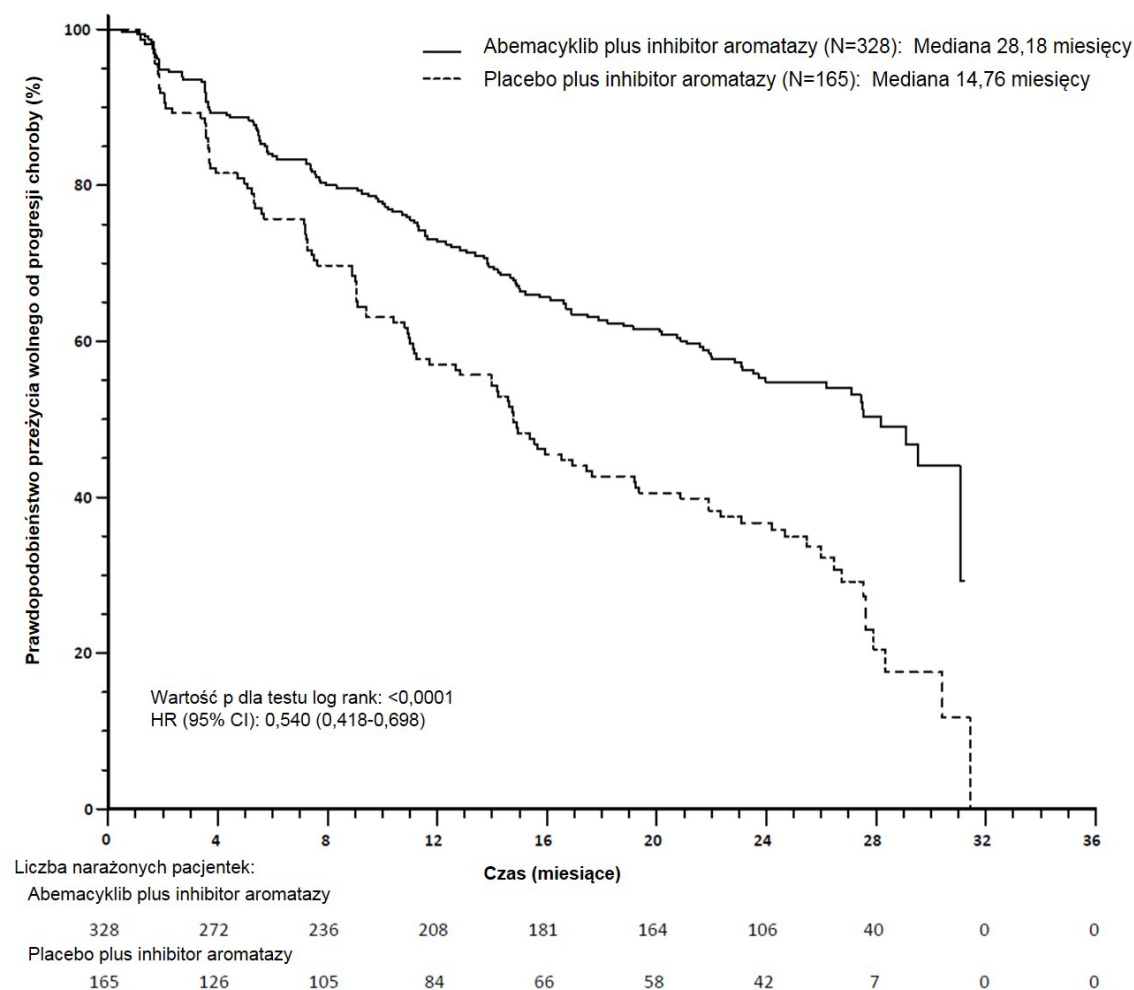
^a Mierzalne zmiany chorobowe określone na podstawie kryteriów RECIST w wersji 1.1

^b Odpowiedź całkowita + odpowiedź częściowa

^c Odpowiedź całkowita + odpowiedź częściowa + stabilizacja choroby przez ≥6 miesięcy

N = liczba pacjentek; CI (ang. confidence interval) = przedział ufności; NU = nie uzyskano.

Rycina 2. MONARCH 3: Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (ocena badacza, grupa pacjentek wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem [ITT])



Wyniki te odpowiadają znaczącemu klinicznie zmniejszeniu ryzyka progresji choroby lub zgonu o 46% u pacjentek leczonych abemacyklibem stosowanym w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy.

Dane dotyczące czasu przeżycia całkowitego w chwili przeprowadzania końcowej analizy PFS (93 zdarzenia odnotowane w obydwu grupach leczenia) były niepełne. Wartość HR wyniosła 1,057 (95% CI: 0,683; 1,633), $p=0,8017$.

W szeregu określonych z góry analiz PFS w podgrupach wykazano wyniki zgodne we wszystkich podgrupach pacjentek, w tym w podgrupach wyodrębnionych w zależności od wieku (<65 lub ≥ 65 lat), umiejscowienia zmian chorobowych, rodzaju zmian w chorobie zaawansowanej (pierwsze przerzuty lub wznova pod postacią przerzutów lub wznova miejscowa), obecności mierzalnych zmian chorobowych, statusu ekspresji receptora progesteronowego oraz wyjściowego stanu sprawności ogólnej wg ECOG. Zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu stwierdzono u pacjentek z maszynym rozsiewem choroby z zajęciem narządów miękkich (HR 0,567 [95% CI: 0,407; 0,789]), mediana PFS 21,6 miesiąca w porównaniu z 14,0 miesiącami; u pacjentek z przerzutami tylko w kościach (HR 0,565 [95% CI: 0,306; 1,044]); oraz u pacjentek z mierzalnymi zmianami chorobowymi (HR 0,517 [95% CI: 0,392; 0,681]).

W pierwszej analizie okresowej całkowitego czasu przeżycia zaobserwowano 197 zdarzeń w obu grupach, a współczynnik ryzyka HR wyniósł 0,786 (95% CI: 0,589; 1,049).

W drugiej analizie okresowej całkowitego czasu przeżycia zaobserwowano 255 zdarzeń w obu grupach i współczynnik ryzyka HR wyniósł 0,754 (95% CI: 0,584; 0,974).

Wyniki końcowej analizy czasu przeżycia całkowitego nie były istotne statystycznie (podsumowano je w Tabeli 11 i na Rycinie 3).

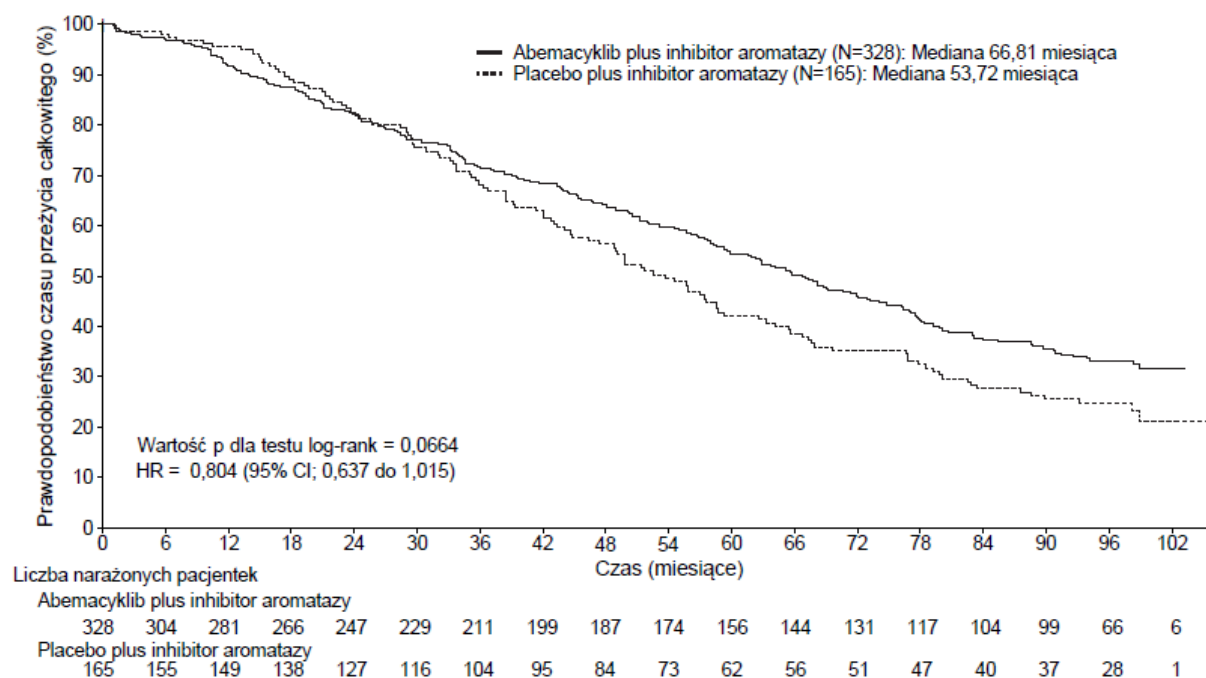
Tabela 11. MONARCH 3: Podsumowanie danych dotyczących czasu przeżycia całkowitego (grupa pacjentek wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem [ITT])

	Verzenio z anastrozolem lub letrozolem	Placebo z anastrozolem lub letrozolem
Czas przeżycia całkowitego	N = 328	N = 165
Liczba zdarzeń (n, %)	198 (60,4)	116 (70,3)
Mediana OS [miesiące] (95% CI)	66,81 (59,21; 74,83)	53,72 (44,75; 59,34)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,804 (0,637; 1,015)	

Objaśnienie skrótów: N = liczba pacjentek; CI (ang. *confidence interval*) = przedział ufności; ITT (ang. *Intent-To-Treat*) = zgodnie z zaplanowanym leczeniem; OS (ang. *overall survival*) = czas przeżycia całkowitego.

Analizy czasu przeżycia całkowitego u pacjentek z masywnym rozsiewem choroby z zajęciem narządów miękkich, wykazały współczynnik ryzyka HR czasu przeżycia całkowitego wynoszący 0,758 (95% CI: 0,558; 1,030). Mediana czasu przeżycia całkowitego wyniosła 63,72 miesiąca w grupie otrzymującej abemacyklib w skojarzeniu z IA oraz 48,82 miesiąca w grupie otrzymującej placebo w skojarzeniu z IA. Podobnie jak w przypadku grupy pacjentek wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem, wyniki nie były istotne statystycznie.

Rycina 3. MONARCH 3: Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego (grupa pacjentek wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem [ITT])



Badanie fazy 3. MONARCH 2 z losowym doborem chorych: Verzenios stosowany w skojarzeniu z fulwestrantem

Skuteczność i bezpieczeństwo produktu Verzenios stosowanego w skojarzeniu z fulwestrantem oceniano badaniu fazy 3. MONARCH 2 z losowym doborem chorych prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną placebo u kobiet chorych na HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami. Pacjentki przydzielano w sposób losowy w stosunku 2:1 do grupy leczonej produktem Verzenios podawanym w dawce 150 mg dwa razy na dobę łącznie z fulwestrantem podawanym w dawce 500 mg w miesięcznych odstępach, z dodatkową dawką 500 mg dwa tygodnie po pierwszej dawce lub do grupy otrzymującej placebo łącznie z fulwestrantem stosowanym według tego samego schematu. Pierwszorzędowym punktem końcowym był oceniany przez badaczy według kryteriów RECIST 1.1 czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS); najważniejsze drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności obejmowały odsetek odpowiedzi objektywnych (ORR), wskaźnik korzyści klinicznej (CBR) i czas przeżycia całkowitego (OS).

Mediana wieku pacjentek włączonych do badania wyniosła 60 lat (przedział 32–91 lat). W obu grupach terapeutycznych większość pacjentek stanowiły kobiety rasy białej i kobiety, które nie stosowały wcześniej chemioterapii z powodu choroby z przerzutami. 17% pacjentek było w wieku około- lub przedmenopauzalnym i stosowało agonistę GnRH w celu zahamowania czynności jajników. U około 56% pacjentek stwierdzono przerzuty w narządach mięszkowych. U około 25% pacjentek wykazano pierwotną oporność na hormonoterapię (progresja choroby w trakcie terapii hormonalnej w ciągu pierwszych 2 lat stosowania hormonoterapii adiuwantowej lub w ciągu pierwszych 6 miesięcy stosowania pierwszej linii hormonoterapii z powodu raka piersi z przerzutami), a u większości oporność na hormonoterapię rozwinęła się w okresie późniejszym. 59% pacjentek stosowało ostatnią hormonoterapię w ramach terapii (neo)adiuwantowej, a 38% z powodu choroby z przerzutami.

W badaniu tym osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący poprawy w zakresie PFS. Wyniki pierwotnej analizy skuteczności podsumowano w Tabeli 12 i na Rycinie 4.

Tabela 12. MONARCH 2: Podsumowanie danych dotyczących skuteczności (ocena badacza, grupa pacjentek wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem [ITT])

	Verzenio z fulwestrantem	Placebo z fulwestrantem
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby	N=446	N=223
Ocena badacza, liczba zdarzeń (%)	222 (49,8)	157 (70,4)
Mediana [miesiące] (95% CI)	16,4 (14,4; 19,3)	9,3 (7,4; 12,7)
Współczynnik ryzyka (95% CI) i wartość p	0,553 (0,449; 0,681), p=0,0000001	
Niezależna analiza radiologiczna, liczba zdarzeń (%)	164 (36,8)	124 (55,6)
Mediana [miesiące] (95% CI)	22,4 (18,3; NU)	10,2 (5,8; 14,0)
Współczynnik ryzyka (95% CI) i wartość p	0,460 (0,363; 0,584); p <0,000001	
Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie^b [%] (95% CI)	35,2 (30,8; 39,6)	16,1 (11,3; 21,0)
Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie [miesiące] (95%CI)	NU (18,05; NU)	25,6 (11,9; 25,6)
Odpowiedź obiektywna u pacjentek z mierzalnymi zmianami chorobowymi^a	N=318	N=164
Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie ^b [%] (95% CI)	48,1 (42,6; 53,6)	21,3 (15,1; 27,6)
Odpowiedź całkowita, (%)	3,5	0
Odpowiedź częściowa, (%)	44,7	21,3
Wskaźnik korzyści klinicznej^c (mieralne zmiany chorobowe) [%] (95% CI)	73,3 (68,4; 78,1)	51,8 (44,2; 59,5)

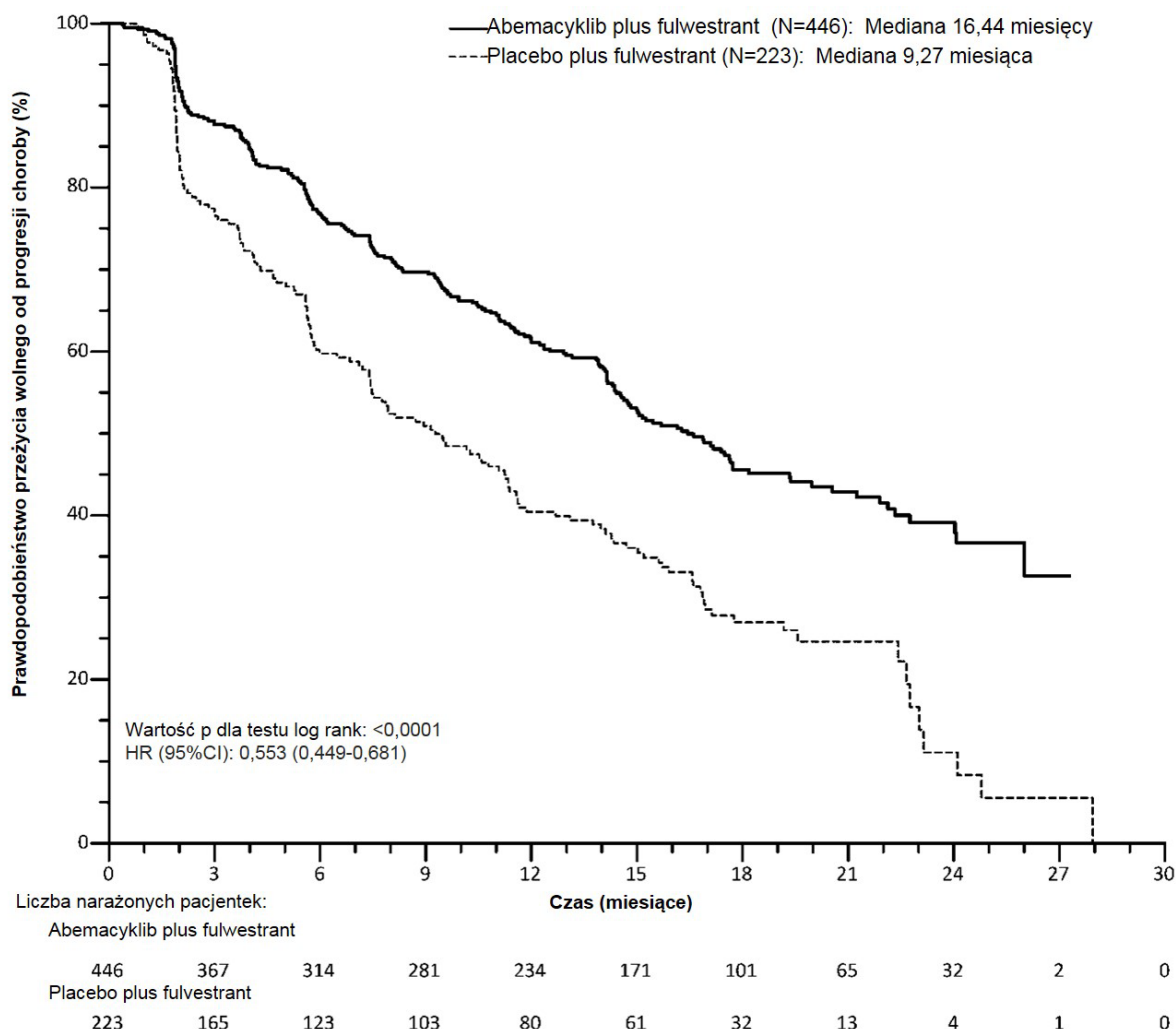
^a Mierzalne zmiany chorobowe określone na podstawie kryteriów RECIST w wersji 1.1

^b Odpowiedź całkowita + odpowiedź częściowa

^c Odpowiedź całkowita + odpowiedź częściowa + stabilizacja choroby przez ≥6 miesięcy

N = liczba pacjentek; CI (ang. confidence interval) = przedział ufności; NU=nie uzyskano

Rycina 4. MONARCH 2: Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (ocena badacza, grupa pacjentek wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem [ITT])



Wyniki te odpowiadają znaczącemu klinicznie zmniejszeniu ryzyka progresji choroby lub zgonu o 44,7% u pacjentek leczonych produktem Verzenios stosowanym w skojarzeniu z fulwestrantem. Verzenios stosowany łącznie z fulwestrantem spowodował wydłużenie czasu przeżycia bez progresji choroby bez jednoczesnego znaczącego klinicznie lub istotnego pogorszenia jakości życia zależnej od stanu zdrowia.

W szeregu określonych z góry analiz PFS w podgrupach wykazano wyniki zgodne we wszystkich podgrupach pacjentek, w tym w podgrupach wyodrębnionych w zależności od wieku (<65 lub ≥65 lat), rasy, regionu geograficznego, umiejscowienia zmian chorobowych, oporności na hormonoterapię, obecności mierzalnych zmian chorobowych, statusu ekspresji receptora progesteronowego oraz statusu menopauzalnego. Stwierdzono zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu u pacjentek z masowym rozsiewem choroby z zajęciem narządów miękkich, (HR 0,481 [95% CI: 0,369; 0,627]), mediana PFS 14,7 miesiąca w porównaniu z 6,5 miesiąca; u pacjentek z przerzutami wyłącznie w kościach (HR 0,543 [95% CI: 0,355; 0,833]); oraz u pacjentek z mierzalnymi zmianami chorobowymi (HR 0,523 [95% CI: 0,412; 0,644]). U pacjentek w wieku około- i przedmenopauzalnym współczynnik ryzyka wyniósł 0,415 (95% CI: 0,246; 0,698); u pacjentek niewykazujących ekspresji receptora progesteronowego HR wyniósł 0,509 (95% CI: 0,325; 0,797).

PFS był również zgodny w podgrupie pacjentek z chorobą miejscowo zaawansowaną lub w stadium z przerzutami, które nie stosowały wcześniej terapii hormonalnej.

W czasie przeprowadzania określonej z góry śródkresowej analizy danych dotyczących czasu przeżycia całkowitego (OS) (data odcięcia danych 20 czerwca 2019 r.) w grupie pacjentek wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *ITT population*) wykazano statystycznie istotną poprawę u pacjentek otrzymujących Verzenios w skojarzeniu z fulwestrantem w porównaniu do grupy pacjentek otrzymujących placebo i fulwestrant. Podsumowanie wyników dotyczących czasu przeżycia całkowitego przedstawiono w Tabeli 13.

Tabela 13. MONARCH 2: Podsumowanie danych dotyczących czasu przeżycia całkowitego (grupa pacjentek wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem [ITT])

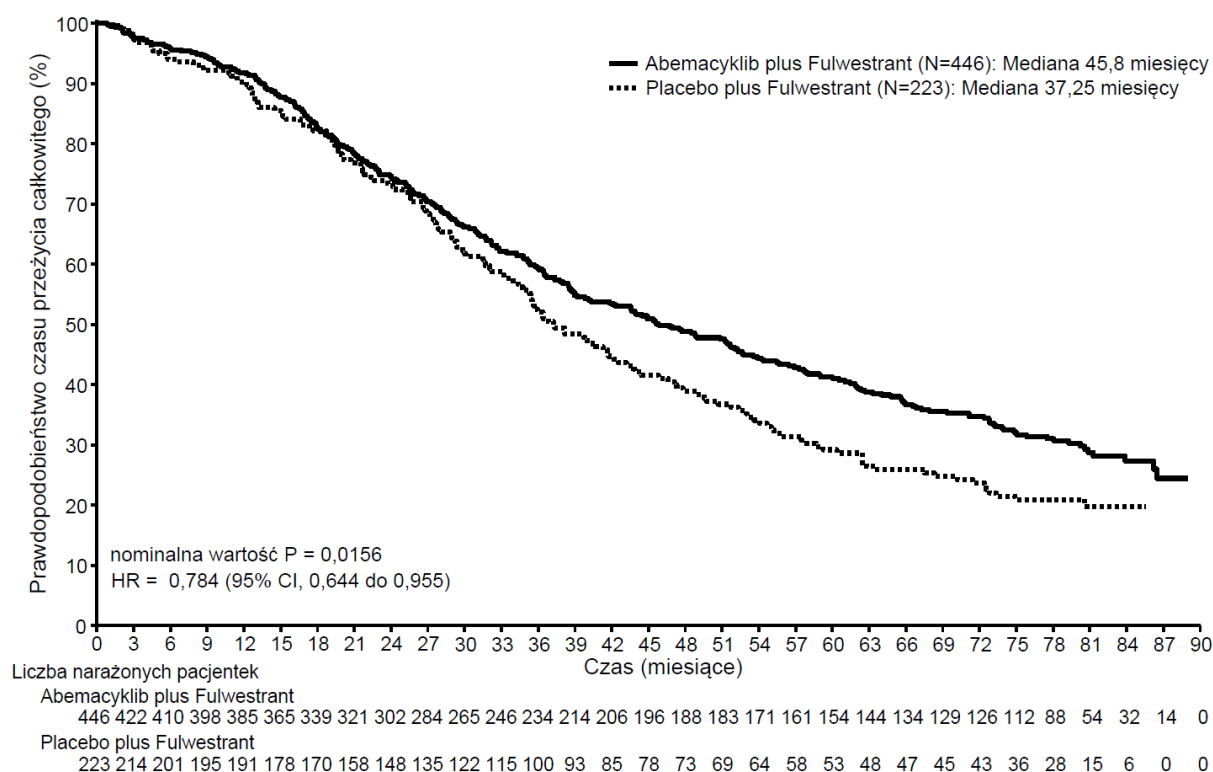
	Verzenios z fulwestrantem	Placebo z fulwestrantem
Czas przeżycia całkowitego	N = 446	N = 223
Liczba zdarzeń (n, %)	211 (47,3)	127 (57,0)
Mediana OS [miesiące] (95 % CI)	46,7 (39,2; 52,2)	37,3 (34,4; 43,2)
Współczynnik ryzyka (95 % CI)	0,757 (0,606; 0,945)	
wartość p	0,0137	

N = liczba pacjentek; CI (ang. *confidence interval*) = przedział ufności; OS (ang. *overall survival*) = czas przeżycia całkowitego

Analizy dotyczące czasu przeżycia całkowitego według czynników stratyfikacji wykazały OS HR 0,675 (95% CI: 0,511; 0,891) u pacjentek z chorobą trzewną i 0,686 (95% CI: 0,451; 1,043) u pacjentek z pierwotną opornością hormonalną.

W czasie przeprowadzania określonej z góry końcowej analizy OS (data odcięcia danych 18 marca 2022 r.) zaobserwowano 440 zdarzeń w 2 grupach terapeutycznych. Poprawa OS zaobserwowana wcześniej w śródkresowej analizie OS (data odcięcia danych 20 czerwca 2019 r.) utrzymała się w grupie leczonej abemacyklibem podawanym łącznie z fulwestrantem w porównaniu z grupą otrzymującą placebo łącznie z fulwestrantem, przy czym wartość HR wyniosła 0,784 (95% CI: 0,644; 0,955). Mediana OS wyniosła 45,8 miesiąca w grupie leczonej abemacyklibem podawanym łącznie z fulwestrantem i 37,25 miesiąca w grupie otrzymującej placebo łącznie z fulwestrantem. Wyniki dotyczące czasu przeżycia całkowitego przedstawiono na Rycinie 5.

Rycina 5. MONARCH 2: Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego (grupa pacjentek wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem [ITT])



Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Verzenios we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu raka piersi (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Abemacyklib wchłania się wolno, przy czym wartość T_{max} wynosi 8 godzin, a średnia bezwzględna dostępność biologiczna wynosi około 45%. W przedziale dawek terapeutycznych wynoszącym 50-200 mg, wzrost stężenia osocznego (AUC) i wartość C_{max} są w przybliżeniu proporcjonalne do dawki. Stężenie stanu stacjonarnego było osiągane w ciągu 5 dni po powtarzającym podawaniu produktu dwa razy na dobę, a na podstawie wartości C_{max} i AUC ustalono, że średnia geometryczna współczynnika kumulacji abemacyklibu wyniosła odpowiednio 3,7 (CV 58%) i 5,8 (CV 65%). Posiłki bogatotłuszczowe zwiększały łączną wartość AUC abemacyklibu i jego aktywnych metabolitów o 9% oraz wartość C_{max} o 26%. Zmian tych nie uznano za istotne klinicznie. W związku z tym abemacyklib może być przyjmowany podczas posiłków lub niezależnie od posiłków.

Dystrybucja

Abemacyklib w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza u ludzi (średnia związana frakcja wynosi około 96% do 98%). Średnia geometryczna ogólnoustrojowej objętości dystrybucji wynosi około 750 l (CV 69%), co świadczy o dystrybucji abemacyklibu w tkankach.

Stężenia abemacyklibu i jego aktywnych metabolitów w płynie mózgowo-rdzeniowym są porównywalne do stężeń osoczkowych niezwiązanej frakcji.

Metabolizm

Abemacyklib usuwany jest z organizmu przede wszystkim w wyniku metabolizmu wątrobowego. Abemacyklib jest metabolizowany do kilku metabolitów głównie przez cytochrom P450 (CYP) 3A4. Biotransformacja abemacyklibu zachodzi przede wszystkim w drodze hydroksylacji do metabolitu krążącego we krwi, którego wartość AUC stanowi 77% wartości leku macierzystego. Ponadto, we krwi krążą metabolity N-deetylowany i N-deetylohydroksylowany, których wartość AUC stanowi odpowiednio 39% i 15% wartości leku macierzystego. Te metabolity krążące we krwi są aktywne i mają moc podobną do abemacyklibu.

Eliminacja

Średnia geometryczna klirensu (CL) wątrobowego abemacyklibu wyniosła 21,8 l/h (CV 39,8%), a średni okres półtrwania w osoczu w fazie eliminacji abemacyklibu u pacjentów wynosił 24,8 godziny (CV 52,1%). Po podaniu doustnie pojedynczej dawki abemacyklibu znakowanego [^{14}C] około 81% podanej dawki wydalone było z kałem, a 3,4% z moczem. Większość dawki wydalonej z kałem stanowiły metabolity.

Szczególne grupy pacjentów

Wiek, płeć i masa ciała

Wiek, płeć i masa ciała nie miały żadnego wpływu na ekspozycję na abemacyklib w analizie farmakokinetyki populacyjnej u chorych na nowotwory (135 mężczyzn i 859 kobiet; przedział wiekowy 24–91 lat; przedział masy ciała 36–175 kg).

Zaburzenia czynności wątroby

Abemacyklib jest metabolizowany w wątrobie. Zaburzenia czynności wątroby o łagodnym (stopień A według klasyfikacji Child-Pugh) i umiarkowanym nasileniu (stopień B według klasyfikacji Child-Pugh) nie miały wpływu na ekspozycję na abemacyklib. U osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C według klasyfikacji Child-Pugh) wartość $\text{AUC}_{0-\infty}$ abemacyklibu oraz frakcji niezwiązanej abemacyklibu łącznie z jego aktywnymi metabolitami po korekcie względem mocy zwiększyła się odpowiednio 2,1-krotnie i 2,4-krotnie. Okres półtrwania abemacyklibu wydłużył się z 24 do 55 godzin (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

Wartość klirensu nerkowego abemacyklibu i jego metabolitów jest niewielka. Zaburzenia czynności nerek o łagodnym i umiarkowanym nasileniu nie miały wpływu na ekspozycję na abemacyklib. Brak jest danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, z końcową niewydolnością nerek lub pacjentów poddawanych dializie.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Główne zmiany w narządach docelowych o potencjalnym znaczeniu dla ludzi wystąpiły w narządach układu pokarmowego, krwiotwórczego i męskim układzie rozrodczym u myszy, szczurów i psów wykazane w badaniach trwających maksymalnie 13 tygodni. Zmiany dotyczące oczu i zastawek serca występowały tylko u gryzoni przy klinicznie istotnych poziomach ekspozycji. Zmiany w płucach i mięśniach szkieletowych występowały tylko u gryzoni, gdy narażenie było przynajmniej 2-krotnie większe niż narażenie występujące u ludzi. Zmiany w nerkach występowały tylko u gryzoni, gdy narażenie było co najmniej 6-krotnie większe niż narażenie występujące u ludzi. Pod koniec trwającego 28 dni okresu rekonwalescencji obserwowano całkowite lub częściowe ustąpienie zmian we wszystkich narządach docelowych, z wyjątkiem wpływu na męski układ rozrodczy.

Genotoksyczność

Nie wykazano właściwości mutagennych abemacyklibu w badaniach mutacji powrotnych w komórkach bakteryjnych (test Ames), ani właściwości klastogennych w teście aberracji

chromosomowych *in vitro* w ludzkich limfocytach krwi obwodowej i w teście mikrojąderekowym *in vivo* w komórkach szpiku kostnego u szczurów.

Rakotwórczość

Rakotwórczość abemacyklibu oceniano w trwających 2 lata badaniach u szczurów i myszy. U szczurów codzienne podawanie abemacyklibu doustnie osobnikom płci męskiej spowodowało rozwój łagodnych gruczolaków jądra z komórek śródmiaższowych przy narażeniu stanowiącym około 1,5-krotność narażenia u ludzi w warunkach klinicznych. Ponadto, obserwowano rozrost komórek śródmiaższowych przy narażeniu stanowiącym około 0,1-krotność narażenia u ludzi w warunkach klinicznych. Nie wiadomo, czy te działania będą przekładać się na ryzyko u ludzi. Nie stwierdzono u myszy ani u samic szczurów żadnych zmian nowotworowych, które wynikałyby z podawania abemacyklibu.

Zaburzenia płodności

Abemacyklib może spowodować zmniejszenie płodności u osobników płci męskiej zdolnych do rozrodu. W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym, trwających maksymalnie 3 miesiące, związane z abemacyklibem zmiany w jądrach, najądrzach, gruczole krokowym i pęcherzykach nasiennych obejmowały: zmniejszenie masy narządu, wewnątrzkanalikowe resztki komórkowe, hipospermię, poszerzenie kanalików, zmiany zanikowe i zmiany zwyrodnieniowe/martwicę. Te działania występowały u szczurów i psów przy narażeniu stanowiącym odpowiednio około 2- i 0,02-krotność narażenia u ludzi w warunkach klinicznych. W badaniu płodności u samców szczurów abemacyklib nie wywierał żadnego wpływu na rozrodczość.

W badaniu płodności u samic i wczesnego okresu rozwoju zarodkowego oraz w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym, abemacyklib nie wywierał żadnego wpływu na rozrodczość ani jakiegokolwiek istotnego wpływu na układ rozrodczy samic wskazującego na ryzyko pogorszenia płodności u osobników płci żeńskiej.

Toksyczność rozwojowa

Abemacyklib działał teratogennie i powodował zmniejszenie masy ciała płodu, gdy narażenie u matki było podobne, jak po podaniu dawki zalecanej u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Kroskarmeloza sodowa
Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Krzemionka koloidalna uwodniona
Sodu stearylofumaran

Otoczka tabletki

Verzenios 50 mg tabletki powlekane

Alkohol poliwinylowy (E 1203)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol (E 1521)
Talk (E 553b)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Verzenios 100 mg tabletki powlekane

Alkohol poliwinylowy (E 1203)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol (E 1521)

Talk (E 553b)

Verzenios 150 mg tabletki powlekane

Alkohol poliwinylowy (E 1203)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol (E 1521)

Talk (E 553b)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PCTFE/PE/PVC zamknięte folią aluminiową w opakowaniach zawierających 14, 28, 42, 56, 70 lub 168 tabletek powlekanych.

Blistry Aluminium/Aluminium z perforacją oddzielającą pojedyncze dawki, zawierające 28 x 1 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, Holandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1307/001

EU/1/18/1307/002

EU/1/18/1307/003

EU/1/18/1307/004

EU/1/18/1307/005

EU/1/18/1307/006

EU/1/18/1307/007

EU/1/18/1307/008
EU/1/18/1307/009
EU/1/18/1307/010
EU/1/18/1307/011
EU/1/18/1307/012
EU/1/18/1307/013
EU/1/18/1307/014
EU/1/18/1307/015
EU/1/18/1307/016
EU/1/18/1307/017
EU/1/18/1307/018
EU/1/18/1307/019
EU/1/18/1307/020
EU/1/18/1307/021

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 września 2018
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 czerwca 2023

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

4 lipca 2024

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>