

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

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 tabletki powlekana zawiera 50 mg abemacyklibu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 14 mg laktozy jednowodnej.

Verzenios 100 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg abemacyklibu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 28 mg laktozy jednowodnej.

Verzenios 150 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 150 mg abemacyklibu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 42 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana (tabletki).

Verzenios 50 mg tabletki powlekane

Beżowa, owalna tabletki 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 tabletki 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 tabletki 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

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 hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

Verzenios stosowany w skojarzeniu z terapią hormonalną

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.

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 1–6.

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. Wznowić 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. Wznowić 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/mm³; Stopnia 2: ANC 1000 – <1500/mm³;

Stopnia 3: ANC 500 – <1000/mm³; Stopnia 4: ANC <500/mm³

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. Wznowić 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 objawów toksyczności niehematologicznej (z wyjątkiem biegunki, zwiększenia aktywności aminotransferaz i choroby śródmiąższowej płuc (ChŚP)/zapalenia płuc)

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. Wznowić 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). Zdarzenia zakończone zgonem stwierdzono u <1% pacjentek. 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 placebo w skojarzeniu z terapią hormonalną. U pacjentek otrzymujących abemacyklib zgłaszano przypadki zapalenia płuc bez współwystępującej neutropenii. Zdarzenia zakończone zgonem stwierdzono u <1% pacjentek. Pacjentki należy kontrolować w kierunku wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych infekcji oraz jeżeli wskazane należy zastosować odpowiednie leczenie.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Żylne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe zgłoszono u 5,3% pacjentek leczonych abemacyklibem stosowanym łącznie z fulwestrantem lub inhibitorami aromatazy i u 0,8% pacjentek leczonych placebo podawanym łącznie z fulwestrantem lub inhibitorami aromatazy. Należy monitorować pacjentki w kierunku przedmiotowych i podmiotowych objawów zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej, a w razie ich wystąpienia zastosować odpowiednie leczenie.

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 9 do 12 dni (stopnia 2.) i 6 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 choroby śródmiąższowej płuc (ChŚP)/zapalenia płuc. Należy monitorować pacjentów 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 mięsnych

Nie ma danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania abemacyklibu u pacjentek z masywnym rozsiewem choroby z zajęciem narządów mięsnych (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 osoczowej 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 osoczowej 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 niezmięnionej 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, fulwestrantem, 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 Verzenios 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 noworodków lub niemowląt. Pacjentki stosujące abemacyklib nie powinny karmić piersią.

Płodność

Nie jest znany wpływ stosowania abemacyklibu na płodność u ludzi. W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono wpływu na żeńskie narządy rozrodcze. Jednakże cytotoksyczny wpływ na męski układ rozrodczy u szczurów i psów wskazuje na to, że abemacyklib może powodować zaburzenia płodności u osobników płci męskiej (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, niedokrwistość, zmęczenie, nudności, wymioty i zmniejszenie apetytu.

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 7. Działania niepożądane zgłoszone w badaniach fazy 3., w których stosowano abemacyklib w skojarzeniu z terapią hormonalną (N=768)

Klasyfikacja układów i narządów <i>Częstość występowania</i> Zalecany termin	Abemacyklib stosowany łącznie z terapią hormonalną ^a		
	Objawy toksyczności – wszystkie stopnie (%)	Objawy toksyczności stopnia 3. (%)	Objawy toksyczności stopnia 4. (%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze <i>Bardzo często</i> Zakażenia ^b	43,6	5,2	1,0
Zaburzenia krwi i układu chłonnego <i>Bardzo często</i> Neutropenia	45,1	22,9	2,5
Leukopenia	25,7	8,5	0,3
Niedokrwistość	30,1	7,0	0,1
Trombocytopenia	14,3	2,2	1,0
<i>Często</i> Limfopenia	7,3	3,0	0,1
<i>Niezbyt często</i> Gorączka neutropeniczna	0,9	0,7	0,1
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania <i>Bardzo często</i> Zmniejszenie apetytu	26,4	1,3	0
Zaburzenia układu nerwowego <i>Bardzo często</i> Zaburzenia smaku	14,3	0	0
Zawroty głowy	12,9	0,5	0
Zaburzenia oka <i>Często</i> Zwiększone wydzielanie łez	6,8	0,1	0
Zaburzenia naczyniowe <i>Często</i>			

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa ^c	5,3	1,7	0,3
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
<i>Często</i>			
Choroba śródmiąższowa płuc (ChŚP)/zapalenie płuc	3,4	0,4	0,1
Zaburzenia żołądka i jelit			
<i>Bardzo często</i>			
Biegunka	84,6	11,7	0
Wymioty	27,7	1,2	0
Nudności	43,5	2,1	0
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
<i>Bardzo często</i>			
Łysienie	20,7	0	0
Świąd	13,5	0	0
Osutka	12,9	1,0	0
<i>Często</i>			
Suchość skóry	9,0	0	0
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
<i>Często</i>			
Oslabienie mięśni	8,3	0,5	0
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
<i>Bardzo często</i>			
Zmęczenie	40,5	2,3	0
Gorączka	10,7	0,1	0
Badania diagnostyczne			
<i>Bardzo często</i>			
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	15,1	4,8	0,3
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	14,2	2,9	0

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

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

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

Opis wybranych działań niepożądanych

Neutropenia

Neutropenię zgłaszano często (45,1%), a 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 7). Częstość jej występowania była największa w pierwszym miesiącu leczenia abemacyklibem i mniejsza w okresie późniejszym. We wszystkich badaniach mediana czasu, jaki upłynął do momentu wystąpienia po raz pierwszy biegunki, wynosiła 6 do 8 dni, a mediana czasu trwania biegunki wynosiła 9 do 12 dni

(stopnia 2.) i 6 do 8 dni (stopnia 3.). 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

U pacjentek otrzymujących abemacyklib w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy lub fulwestrantem często zgłaszano przypadki zwiększenia aktywności ALT i AST (odpowiednio 15,1% i 14,2%). 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 wystąpiło 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 u 98,3% pacjentek (wykryte w badaniach laboratoryjnych), u 1,9% stopnia 3. lub 4. (wykryte w badaniach laboratoryjnych). 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, e-mail: ndl@urpl.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: L01XE50

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 topoizomerazy 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

Badanie fazy 3. MONARCH 3 z losowym doбором chorych: Verzenio stosowany w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy

Skuteczność i bezpieczeństwo produktu Verzenio stosowanego w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (anastrozolem lub letrozolem) oceniano w badaniu fazy 3. z losowym doбором 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 Verzenio w dawce 150 mg dwa razy na dobę łącznie z niesteroidowym inhibitorem aromatazy podawanym codziennie w zaleconej 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 pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący wydłużenia PFS. Wyniki pierwotnej analizy skuteczności podsumowano w Tabeli 8 i na Rycinie 1.

Tabela 8. 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)

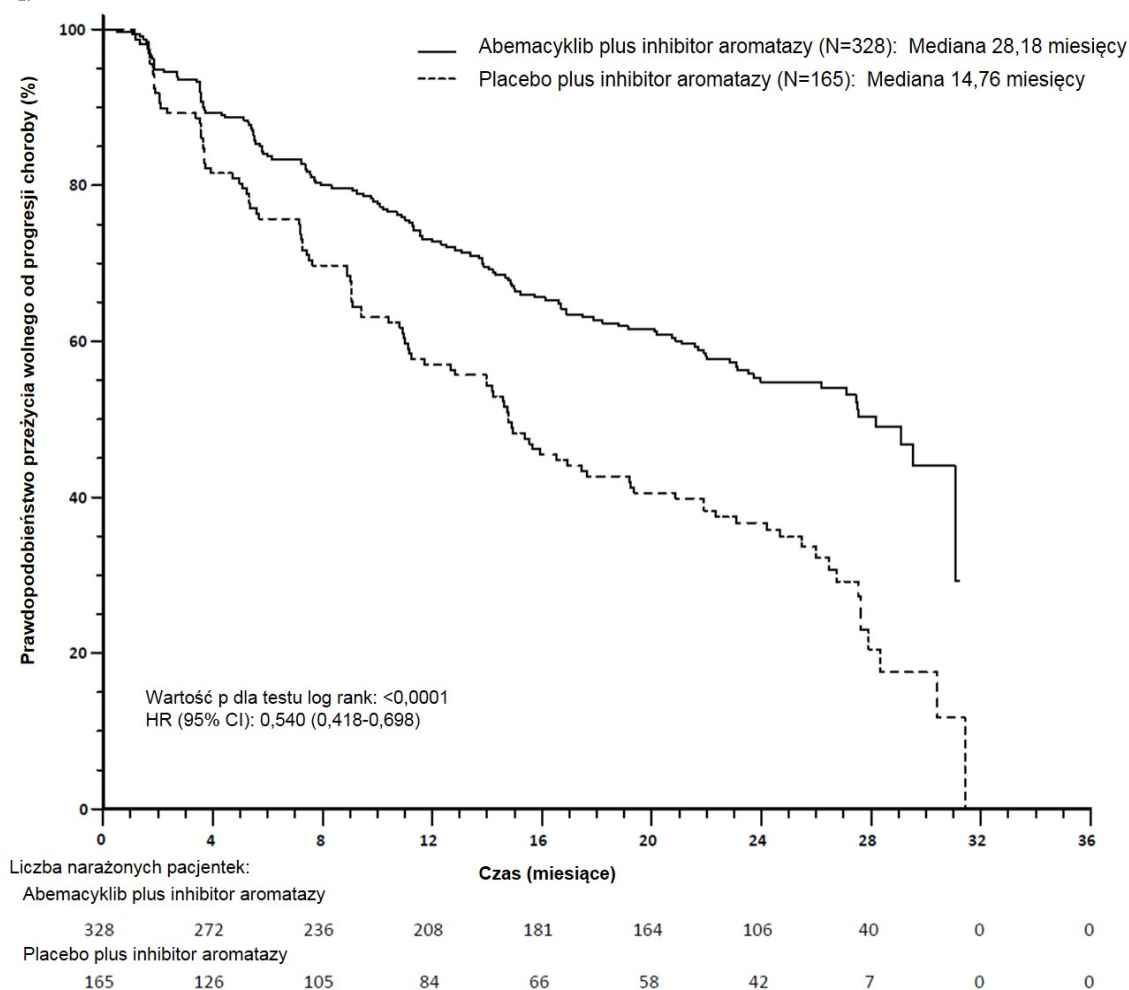
^a Mierzalne zmiany chorobowe określone na podstawie kryteriów RECIST w wersji 1.1

^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 1. MONARCH 3: Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (ocena badacza, grupa pacjentek wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem [ITT])



Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) był istotnie wydłużony w grupie leczonej produktem Verzenios stosowanym w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (AI), (współczynnik ryzyka [HR] 0,540 [95% CI, 0,418 do 0,698]); mediana PFS wyniosła 28,18 miesiąca w grupie leczonej produktem Verzenios stosowanym w skojarzeniu z AI i 14,76 miesiąca w grupie otrzymującej placebo w skojarzeniu z AI. Wyniki te odpowiadają znaczącemu klinicznie zmniejszeniu ryzyka progresji choroby lub zgonu o 46% u pacjentek leczonych abemacyklilem 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 wznowa pod postacią przerzutów lub wznowa 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 mięszkowych, (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]).

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

Skuteczność i bezpieczeństwo produktu Verzenio 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 Verzenio 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. Pierwszorzędownym 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 obiektywnych (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 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 mięszzowych. 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 pierwszorzędowny punkt końcowy dotyczący poprawy w zakresie PFS. Wyniki pierwotnej analizy skuteczności podsumowano w Tabeli 9 i na Rycinie 2.

Tabela 9. 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)

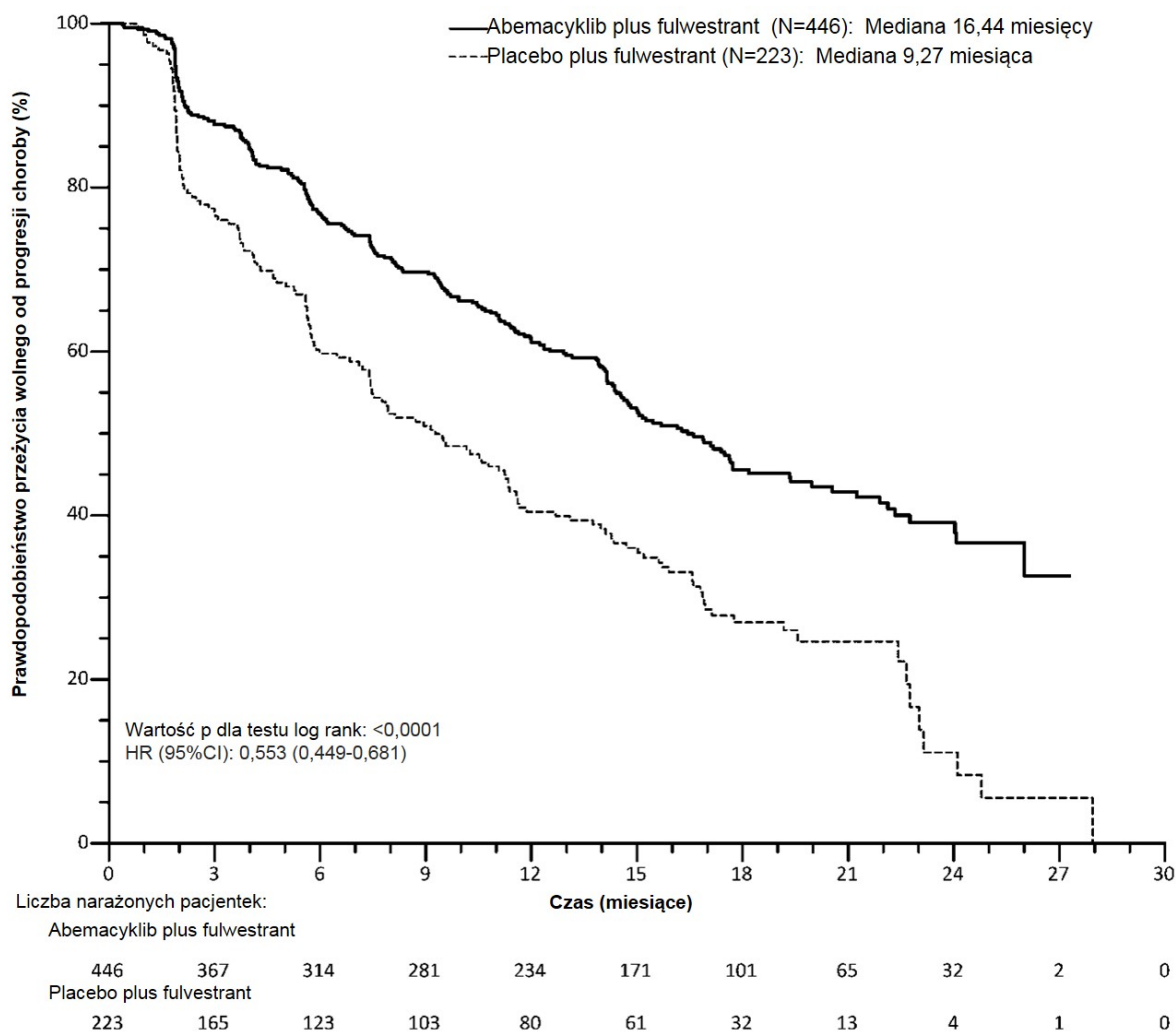
^a Mierzalne zmiany chorobowe określone na podstawie kryteriów RECIST w wersji 1.1

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



Mediana PFS była istotnie wydłużona w grupie leczonej produktem Verzenio stosowanym w skojarzeniu z fulwestrantem (HR 0,553 [95% CI 0,449; 0,681]); mediana PFS wyniosła 16,4 miesiąca w porównaniu z medianą 9,3 miesiąca w grupie otrzymującej placebo w skojarzeniu z fulwestrantem. Wyniki te odpowiadają znaczącemu klinicznie zmniejszeniu ryzyka progresji choroby lub zgonu o 44,7% i wydłużeniu mediany PFS o 7,2 miesiąca u pacjentek leczonych produktem Verzenio stosowanym w skojarzeniu z fulwestrantem. Verzenio 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 masywnym 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.

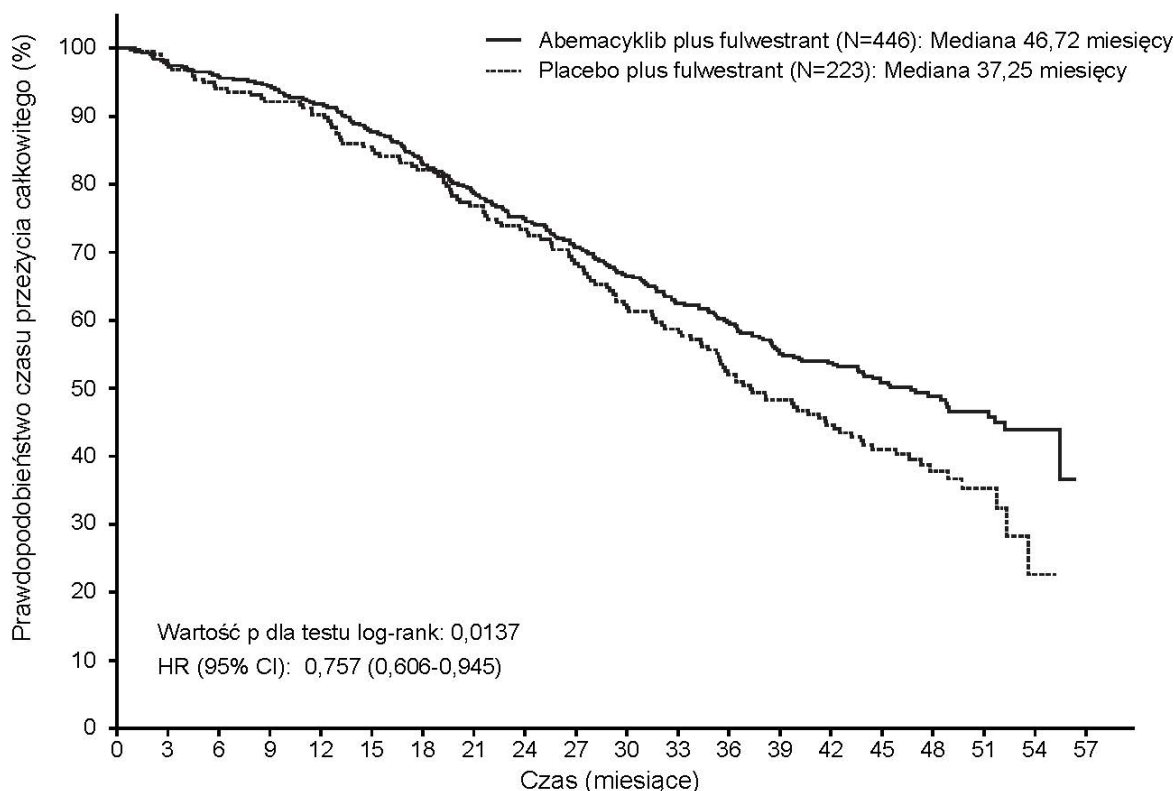
Analiza danych dotyczących czasu przeżycia całkowitego (OS) w grupie pacjentek wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *ITT population*) wykazała statystycznie istotną poprawę u pacjentek otrzymujących Verzenio w skojarzeniu z fulwestrantem w porównaniu do grupy pacjentek otrzymujących placebo i fulwestrant. Podsumowanie wyników dotyczących czasu przeżycia całkowitego przedstawiono w Tabeli 10 i na Rycinie 3.

Tabela 10. MONARCH 2: Podsumowanie danych dotyczących czasu przeżycia całkowitego (grupa pacjentek wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem [ITT])

	Verzenio 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

Rycina 3. MONARCH 2: Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego (grupa pacjentek wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem [ITT])



Liczba narażonych pacjentek:

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

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.

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 osoczkowego (AUC) i wartość C_{max} są w przybliżeniu proporcjonalne do dawki. Stężenie stanu stacjonarnego było osiągnięte 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 bogatołuszczowe 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-deetylohydroksylozony, 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 wydalane było z kałem, a 3,4% z moczem. Większość dawki wydalanej 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 $AUC_{0-\infty}$ 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

Do zmian w głównych narządach docelowych o potencjalnym znaczeniu dla ludzi należały zmiany w narządach układu pokarmowego i krwiotwórczego u szczurów i psów wykazane w badaniach trwających maksymalnie 13 tygodni. Zmiany w płucach i mięśniach szkieletowych występowały tylko u szczurów, gdy narażenie było około 2-krotnie większe niż narażenie występujące u ludzi, a zmiany w nerkach występowały tylko u szczurów, gdy narażenie było około 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.

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

Nie przeprowadzono specjalnych badań potencjalnego działania rakotwórczego abemacyklibu u zwierząt.

Toksyczność rozwojowa

Abemacyklib działał teratogenicznie 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 stearylofumarany

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 blistrze kalendarzowym 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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

16 stycznia 2020

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