

1. NÁZOV LIEKU

Verzenios® 50 mg filmom obalené tablety.
Verzenios® 100 mg filmom obalené tablety.
Verzenios® 150 mg filmom obalené tablety.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Verzenios 50 mg filmom obalené tablety

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 50 mg abemaciklibu.

Pomocné látky so známym účinkom

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 14 mg monohydrátu laktózy.

Verzenios 100 mg filmom obalené tablety

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 100 mg abemaciklibu.

Pomocné látky so známym účinkom

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 28 mg monohydrátu laktózy.

Verzenios 150 mg filmom obalené tablety

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 150 mg abemaciklibu.

Pomocné látky so známym účinkom

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 42 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Verzenios 50 mg filmom obalené tablety

Béžové, oválne tablety s rozmermi 5,2 x 9,5 mm, s označením „Lilly“ na jednej strane a „50“ na druhej.

Verzenios 100 mg filmom obalené tablety

Biele, oválne tablety s rozmermi 6,6 x 12,0 mm, s označením „Lilly“ na jednej strane a „100“ na druhej.

Verzenios 150 mg filmom obalené tablety

Žlté, oválne tablety s rozmermi 7,5 x 13,7 mm, s označením „Lilly“ na jednej strane a „150“ na druhej.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Včasný karcinóm prsníka

Verzenio v kombinácii s endokrinnou terapiou je indikovaný na adjuvantnú liečbu dospelých pacientov so včasným karcinómom prsníka pozitívnym na hormonálne receptory (HR), negatívnym na receptor 2 ľudského epidermálneho rastového faktora (HER2), s pozitívnymi uzlinami a s vysokým rizikom recidívy (pozri časť 5.1).

U žien v premenopauze alebo perimenopauze sa má endokrinná liečba inhibítorom aromatázy kombinovať s agonistom hormónu uvoľňujúceho luteinizačný hormón (LHRH).

Pokročilý alebo metastázujúci karcinóm prsníka.

Verzenio je indikovaný na liečbu žien s lokálne pokročilým alebo metastázujúcim karcinómom prsníka pozitívnym na hormonálne receptory (HR) a negatívnym na receptor 2 ľudského epidermálneho rastového faktora (HER2) v kombinácii s inhibítorom aromatázy alebo fulvestrantom ako počiatočnou endokrinnou liečbou alebo u žien, ktoré predtým podstúpili endokrinnú liečbu.

U žien v premenopauze alebo perimenopauze sa má endokrinná liečba kombinovať s agonistom LHRH.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Verzeniom majú iniciovať a kontrolovať lekári so skúsenosťami v používaní protirakovinových liekov.

Dávkovanie

Pri použití v kombinácii s endokrinnou terapiou je odporúčaná dávka abemaciclibu 150 mg dvakrát denne. Pre informácie o odporúčanom dávkovaní endokrinného lieku si pozrite Súhrn charakteristických vlastností daného lieku.

Trvanie liečby

Včasný karcinóm prsníka

Verzenio sa má užívať nepretržite počas dvoch rokov alebo dovtedy, kým nedôjde k recidíve ochorenia alebo neprijateľnej toxicite.

Pokročilý alebo metastázujúci karcinóm prsníka

Verzenio sa má užívať nepretržite, pokiaľ má pacient z liečby klinický prínos alebo kým sa nevyskytne neprijateľná toxicita.

Ak pacient vracia alebo vynechá dávku Verzenia, má byť poučený, aby ďalšiu dávku užil v plánovanom čase; nemá sa užívať dávka navyše.

Úprava dávok

Liečba niektorých nežiaducich reakcií môže vyžadovať prerušenie užívania dávok/alebo zníženie dávkovania tak, ako je to uvedené v tabuľkách č. 1-7.

Tabuľka č. 1. Odporúčania na úpravu dávky kvôli nežiaducim reakciám

	Dávka Verzenia v kombinovanej liečbe
Odporúčaná dávka	150 mg dvakrát denne
Prvá úprava dávky	100 mg dvakrát denne
Druhá úprava dávky	50 mg dvakrát denne

Tabuľka č. 2. Odporúčania na liečbu pri hematologických toxicitách

Celkový krvný obraz sa má sledovať pred začiatkom liečby Verzeniom, každé dva týždne v priebehu prvých dvoch mesiacov, raz mesačne v priebehu ďalších dvoch mesiacov a tak, ako je klinicky indikované. Pred začiatkom liečby sa odporúča, aby absolútne hodnoty počtu neutrofilov (ANC) $\geq 1500/\text{mm}^3$, krvných doštičiek $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ a hemoglobínu ≥ 8 g/dl.

Toxicita ^{a, b}	Odporúčania na liečbu
Stupeň 1 alebo 2	Nie je potrebná úprava dávky.
Stupeň 3	Prerušte dávkovanie, kým toxicita neklesne na stupeň 2 alebo nižšie. Zníženie dávky nie je potrebné.
Stupeň 3, opakujúca sa; alebo stupeň 4	Prerušte dávkovanie, kým toxicita neklesne na stupeň 2 alebo nižšie. Pokračujte ďalšou nižšou dávkou
Pacient potrebuje podanie rastových faktorov krvných buniek	Prerušte dávkovanie abemaciklibu aspoň na 48 hodín od podania poslednej dávky rastových faktorov krvných buniek dotedy, kým toxicita neklesne na stupeň 2 alebo nižšie. Pokračujte ďalšou nižšou dávkou, pokiaľ dávka už nebola znížená kvôli toxicite, ktorá viedla k použitiu rastového faktora.

^a NCI Všeobecné kritériá terminológie nežiaducich účinkov (CTCAE)

^b ANC: Stupeň 1: ANC < LLN - $1500/\text{mm}^3$; Stupeň 2: ANC 1000 - $<1500/\text{mm}^3$;
Stupeň 3: ANC 500 - $<1000/\text{mm}^3$; Stupeň 4: ANC < $500/\text{mm}^3$

LLN = dolná hranica normálu

Tabuľka č. 3. Odporúčania na liečbu hnačky

Liečba proti hnačkovými liekmi, ako napr. loperamidom, sa má začať pri prvých známkach riedkej stolice.

Toxicita ^a	Odporúčania na liečbu
Stupeň 1	Nie je potrebná úprava dávky.
Stupeň 2	Ak toxicita neklesne do 24 hodín na stupeň 1 alebo nižšie, prerušte dávkovanie dotedy, kým nevymizne. Úprava dávky nie je potrebná.
Stupeň 2, ktorý pretrváva alebo sa opakuje po opätovnom podaní rovnakej dávky napriek maximálnym podporným opatreniam	Prerušte dávkovanie dotedy, kým toxicita neklesne na stupeň 1 alebo nižšie. Pokračujte s ďalšou nižšou dávkou.
Stupeň 3 alebo 4 alebo vyžaduje hospitalizáciu	

^a NCI CTCAE

Tabuľka č. 4. Odporúčania na liečbu zvýšených aminotransferáz

Alanín aminotransferáza (ALT) a aspartát aminotransferáza (AST) sa má monitorovať pred začiatkom liečby Verzeniom každé dva týždne v priebehu prvých dvoch mesiacov, jedenkrát v priebehu ďalších dvoch mesiacov a tak, ako je klinicky indikované.

Toxicita ^a	Odporúčania na liečbu
Stupeň 1 (> ULN - 3,0 x ULN) Stupeň 2 (> 3,0 - 5,0 x ULN)	Nie je potrebná úprava dávky.
Pretrvávajúci alebo opakujúci sa stupeň 2 alebo stupeň 3 (> 5,0 - 20,0 x ULN)	Prerušte dávkovanie dovtedy, kým toxicita neklesne na vstupné hodnoty alebo na stupeň 1. Pokračujte s ďalšou nižšou dávkou.
Zvýšená hladina AST a/alebo ALT > 3 x ULN VRÁTANE celkového bilirubínu > 2 x ULN, bez cholestázy	Ukončite liečbu abemaciklibom.
Stupeň 4 (> 20,0 x ULN)	Ukončite liečbu abemaciklibom.

^a NCI CTCAE

ULN = horná hranica normálu

Tabuľka č. 5. Odporúčania na liečbu intersticiálnej choroby pľúc (*interstitial lung disease, ILD*)/pneumonitídy

Toxicita ^a	Odporúčania na liečbu
Stupeň 1 alebo 2	Nie je potrebná úprava dávky.
Pretrvávajúca alebo opakujúca sa toxicita stupňa 2, ktorá ani napriek maximálnym podporným opatreniam do 7 dní neklesne na vstupné hodnoty ani na stupeň 1	Prerušte dávkovanie dovtedy, kým toxicita neklesne na vstupné hodnoty alebo na stupeň 1. Pokračujte s ďalšou nižšou dávkou.
Stupeň 3 alebo 4	Ukončite liečbu abemaciklibom.

^a NCI CTCAE

Tabuľka č. 6. Odporúčania na liečbu prípadov žilovej tromboembólie (*venous thromboembolic events, VTE*)

Toxicita ^a	Odporúčania na liečbu
Včasný karcinóm prsníka	
všetky stupne (1, 2, 3 alebo 4)	Prerušte dávkovanie a liečte podľa klinickej indikácie. Podávanie abemaciklibu možno obnoviť, keď je pacient klinicky stabilizovaný.
Pokročilý alebo metastázujúci karcinóm prsníka	
Stupeň 1 alebo 2	Nie je potrebná úprava dávky.
Stupeň 3 alebo 4	Prerušte dávkovanie a liečte podľa klinickej indikácie. Podávanie abemaciklibu možno obnoviť, keď je pacientka klinicky stabilizovaná.

^a NCI CTCAE

Tabuľka č. 7. Odporúčania na liečbu nehematologických toxicít (s výnimkou hnačky, zvýšených aminotransferáz, ILD/pneumonitídy a VTE)

Toxicita ^a	Odporúčania na liečbu
Stupeň 1 alebo 2	Nie je potrebná úprava dávky.
Pretrvávajúca alebo opakujúca sa toxicita stupňa 2, ktorá ani napriek maximálnym podporným opatreniam do 7 dní neklesne na vstupné hodnoty ani na stupeň 1	Prerušte dávkovanie dovtedy, kým toxicita neklesne na stupeň 1 alebo nižšie. Pokračujte s ďalšou nižšou dávkou.
Stupeň 3 alebo 4	

^a NCI CTCAE

Inhibitory CYP3A 4

Je potrebné zabrániť súbežnému užívaniu silných inhibítorov CYP3A4. Ak sa nedá zabrániť užívaniu silných inhibítorov CYP3A4, dávku abemaciklibu je potrebné znížiť na 100 mg dvakrát denne.

U pacientov, ktorí už majú svoju dávku zníženú na 100 mg abemaciklibu dvakrát denne a u ktorých sa nedá zabrániť súbežnému podávaniu silného inhibítora CYP3A4, sa má dávka abemaciklibu ďalej znížiť na 50 mg dvakrát denne.

U pacientov, ktorí už majú svoju dávku zníženú na 50 mg abemaciklibu dvakrát denne a u ktorých sa nedá zabrániť súbežnému podávaniu silného inhibítora CYP3A4, sa môže dávka abemaciklibu ďalej podávať a majú sa dôsledne monitorovať prejavy toxicity. Prípadne sa dávka abemaciklibu môže znížiť na 50 mg jedenkrát denne alebo sa môže liečba ukončiť.

Ak sa ukončí liečba inhibítorom CYP3A4, dávku abemaciklibu je potrebné zvýšiť na dávku užívanú pred začiatkom užívania inhibítora CYP3A4 (po 3 až 5 polčasoch inhibítora CYP3A4).

Osobitné populácie

Starší pacienti

Úprava dávky podľa veku nie je potrebná (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou a stredne závažnou poruchou obličiek nie sú potrebné žiadne úpravy dávok. K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa podávania abemaciklibu pacientom so závažnou poruchou funkcie obličiek, konečným štádiom ochorenia obličiek ani pacientom na dialýze (pozri časť 5.2). Abemaciklib sa má opatrne podávať pacientom so závažnou poruchou funkcie obličiek, pričom sa majú starostlivo sledovať prejavy toxicity.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou (Child - Pugh A) a stredne závažnou (Child - Pugh B) poruchou funkcie pečene, nie sú potrebné žiadne úpravy dávok. U pacientov so závažnou (Child - Pugh C) poruchou funkcie pečene sa odporúča zníženie frekvencie dávkovania na jedenkrát denne (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť abemaciklibu u detí a dospelých mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Verzenio je na perorálne použitie.

Dávka lieku sa môže užívať s jedlom aj bez jedla. Abemaciclib sa nemá užívať s grapefruitom ani s grapefruitovým džúsom (pozri časť 4.5).

Pacienti majú užívať svoje dávky lieku každý deň približne v rovnakom čase.

Tableta sa má prehltnúť vcelku (pacienti nesmú tablety pred prehltnutím žuť, drviť ani deliť).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Neutropénia

U pacientov užívajúcich abemaciclib bola hlásená neutropénia. Úprava dávky sa odporúča u pacientov, u ktorých sa objavila neutropénia stupňa 3 alebo 4 (pozri časť 4.2). Letálne príhody neutropenickej sepsy sa vyskytli u <1 % pacientok s metastázujúcim karcinómom prsníka. Pacienti majú byť poučení, aby hlásili akýkoľvek výskyt horúčky svojmu lekárovi.

Infekcie/nákazy

U pacientov užívajúcich abemaciclib s endokrinnou liečbou boli hlásené infekcie vo vyššej miere ako u pacientov liečených endokrinnou liečbou. U pacientov bez súbežnej neutropénie užívajúcich abemaciclib bola hlásená pľúcna infekcia. Letálne príhody sa vyskytli u <1 % pacientok s metastázujúcim karcinómom prsníka. Pacientov je potrebné sledovať na prejavy a príznaky infekcie a majú byť liečené tak, ako je to medicínsky potrebné.

Žilová tromboembólia

U pacientov liečených abemaciclibom s endokrinnou liečbou boli hlásené prípady žilovej tromboembólie. Pacienti majú byť sledovaní na prejavy a príznaky hlbokoj žilovej trombózy a pľúcnej embólie a liečení tak, ako je to medicínsky potrebné. Na základe stupňa VTE, môže byť potrebná úprava dávky abemaciclibu (pozri časť 4.2).

Arteriálne tromboembolické príhody

Potenciálne zvýšené riziko závažných arteriálnych tromboembolických príhod (ATE), vrátane ischemickej cievnej mozgovej príhody a infarktu myokardu, boli pozorované v štúdiách s metastatickým karcinómom prsníka, keď sa abemaciclib podával v kombinácii s endokrinnou liečbou. Je potrebné zvážiť prínosy a riziká pokračovania liečby abemaciclibom u pacientov, ktorí majú závažnú ATE.

Zvýšené aminotransferázy

U pacientov užívajúcich abemaciclib boli hlásené zvýšené ALT a AST. Na základe zvýšeného ALT alebo AST môže abemaciclib vyžadovať úpravu dávky (pozri časť 4.2).

Hnačka

Hnačka je najčastejšia nežiaduca reakcia. V rámci všetkých klinických skúšaní bol medián času do nástupu prvého výskytu hnačky približne 6 až 8 dní a medián trvania hnačky bol 7 až 12 dní (stupeň 2) a 5 až 8 dní (stupeň 3). Hnačka môže byť spojená s dehydratáciou. Pri prvej známke riedkej stolice majú pacienti začať s liečbou antidiaroidikami ako napr. loperamidom, zvýšiť prísun perorálne prijímaných tekutín a oboznámiť s

tým svojho lekára. Úprava dávky sa odporúča pacientom, u ktorých sa vyskytla hnačka ≥ 2 . stupňa (pozri časť 4.2).

ILD/pneumonitída

U pacientov užívajúcich abemaciklib bola hlásená ILD/pneumonitída.

U pacientov sledujte pľúcne symptómy indikujúce ILD/pneumonitídu a náležite ich liečte. Na základe stupňa ILD/pneumonitídy môže byť potrebné upraviť dávku abemaciklibu (pozri časť 4.2). Liečbu abemaciklibom je treba natrvalo prerušiť u pacientov s ILD/pneumonitídou 3. alebo 4. stupňa.

Súbežné užívanie induktorov CYP3A4

Je potrebné vyhnúť sa súbežnému užívaniu induktorov CYP3A4, kvôli riziku zníženia účinnosti abemaciklibu (pozri časť 4.5).

Viscerálna kríza

U pacientov s viscerálnou krízou nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinnosti a bezpečnosti abemaciklibu.

Laktóza

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou, by tento liek nemali užívať.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. je v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinky iných liekov na farmakokinetiku abemaciklibu

Abemaciklib sa primárne metabolizuje pomocou CYP3A4.

Inhibítory CYP3A4

Súbežné užívanie abemaciklibu s inhibítormi CYP3A4 môže zvyšovať plazmatické koncentrácie abemaciklibu. U pacientok s pokročilým a/alebo metastázujúcim karcinómom malo súbežné podávanie inhibítora CYP3A4 klaritromycínu za následok 3,4-násobné zvýšenie plazmatickej expozície abemaciklibu a 2,5-násobné zvýšenie kombinovanej na účinnosť upravenej plazmatickej expozície neviazaného abemaciklibu a jeho aktívnych metabolitov.

Je potrebné sa vyhnúť užívaniu silných inhibítorov CYP3A4 spolu s abemaciklibom. Ak je potrebné súbežne užívať silné inhibítory CYP3A4, dávka abemaciklibu sa má znížiť (pozri časť 4.2) a následne sa má dôkladne sledovať toxicita. K príkladom silných inhibítorov CYP3A4 patria tieto: klaritromycín, itraconazol, ketokonazol, lopinavir/ritonavir, pozakonazol alebo vorikonazol, ale nielen tieto. Vyhnite sa konzumácii grapefruitu a grapefruitového džúsu.

U pacientov liečených stredne silnými alebo slabými inhibítormi CYP3A4 nie je úprava dávky potrebná. Majú však byť dôkladne sledovaní na prejavy a príznaky toxicity.

Induktory CYP3A4

Súbežné podávanie abemaciklibu so silným induktorom CYP3A4 rifampicínom znižovalo plazmatickú koncentráciu abemaciklibu o 95 % a na účinnosť upravenú plazmatickú koncentráciu neviazaného abemaciklibu a jeho aktívnych metabolitov o 77 % podľa $AUC_{0-\infty}$. Kvôli riziku zníženia účinnosti

abemaciklibu je potrebné vyhnúť sa súbežnému užívaniu silných induktorov CYP3A4 (vrátane, ale nielen: karbamazepínu, fenytoínu, rifampicínu a ľubovníku bodkovanému).

Účinky abemaciklibu na farmakokinetiku iných liekov

Lieky, ktoré sú substrátmi transportérov

Abemaciklib a jeho hlavné aktívne metabolity inhibujú renálne transportéry: transportér organických kationov 2 (OCT2), multiliekový a toxín vylučujúci proteín (MATE1) a MATE2-K. Môžu sa vyskytnúť interakcie abemaciklibu s klinicky relevantnými substrátmi týchto transportérov *in vivo*, ako napr. dofetilidom alebo kreatinínom (pozri časť 4.8). V klinickej štúdii liekových interakcií s metformínom (substrát OCT2, MATE1 a 2) súbežne podávaným so 400 mg abemaciklibu bolo pozorované malé, ale klinicky nerelevantné zvýšenie (37 %) metformínovej plazmatickej expozície. Zistilo sa, že to bolo spôsobené zníženou renálnou sekréciou pri neovplyvnenej glomerulárnej filtrácii.

U zdravých subjektov malo súbežné podávanie abemaciklibu a substrátu P-glykoproteínu (P-gp) loperamidu za následok zvýšenie plazmatickej expozície loperamidu o 9 % na základe $AUC_{0-\infty}$ a 35 % na základe C_{max} . Toto sa nepovažovalo za klinicky relevantné. Avšak na základe *in vitro* inhibície P-gp a proteínu rezistencie rakoviny prsníka (BCRP) pozorovanej u abemaciklibu, sa môžu vyskytnúť *in vivo* interakcie abemaciklibu so substrátmi týchto transportérov s úzkym terapeutickým indexom, ako napr. s digoxínom alebo dabigatran etexilátom.

V klinickom skúšaní s pacientmi s rakovinou prsníka sa nevyskytli žiadne klinicky relevantné farmakokinetické liekové interakcie medzi abemaciklibom a anastrozolom, fulvestrantom, exemestanom, letrozolom alebo tamoxifenom.

Momentálne nie je známe, či môže abemaciklib znižovať účinnosť systémovo pôsobiacich hormonálnych kontraceptív.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u žien

Ženy vo fertilnom veku majú počas liečby a najmenej 3 týždne po ukončení liečby používať vysoko účinné antikoncepčné metódy (napr. dvojbariérová antikoncepcia) (pozri časť 4.5).

Gravidita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o užívaní abemaciklibu tehotnými ženami. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Verzenio sa neodporúča počas gravidity ani u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa abemaciklib vylučuje do ľudského materského mlieka. Nie je možné vylúčiť riziko pre dojčené deti. Pacientky užívajúce abemaciklib by nemali dojčiť.

Fertilita

Účinok abemaciklibu na fertilitu u ľudí nie je známy. Zatiaľ čo u potkanov neboli zaznamenané žiadne účinky na samčiu fertilitu, cytotoxické účinky na samčí reprodukčný systém u myší, potkanov a psov naznačujú, že abemaciklib môže narušiť plodnosť samcov. Neboli pozorované žiadne nežiaduce účinky na samičie reprodukčné orgány u myší, potkanov alebo psov, ani účinky na fertilitu samíc a skorý embryonálny vývoj u potkanov. (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Verzenio má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacientov je potrebné upozorniť, aby boli pri vedení vozidiel a obsluhu strojov opatrní v prípade, ak počas liečby Verzeniom pociťujú únavu alebo závrat (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Najčastejšie sa vyskytujúcimi nežiaducimi reakciami sú hnačka, infekcie, neutropénia, leukopénia, anémia, únava, nevoľnosť, vracanie, alopecia a zníženie chuti do jedla.

Z najčastejších nežiaducich reakcií, boli udalosti stupňa ≥ 3 v menej ako 5 % s výnimkou neutropénie, leukopénie a hnačky.

Tabuľka s prehľadom nežiaducich reakcií

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené nežiaduce reakcie v poradí podľa tried orgánových systémov MedDRA a frekvencie. Stupne frekvencie sú: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ to $< 1/1000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencií sa uvádzajú nežiaduce reakcie v poradí podľa klesajúcej závažnosti

Tabuľka č. 8. Nežiaduce reakcie hlásené v štúdiách fázy 3 s abemaciclibom v kombinácii s endokrinnou liečbou^a (N = 3 559)

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté
Infekcie a nákazy	infekcie ^b		
Poruchy krvi a lymfatického systému	neutropénia leukopénia anémia trombocytopenia lymfopénia ^h		febrilná neutropénia ^e
Poruchy metabolizmu a výživy	znížená chuť do jedla		
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy ^f dysgeúzia ^g závrat ^g		
Poruchy oka		zvýšená lakrimácia	
Poruchy ciev		žilový tromboembolizmus ^c	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		ILD/pneumonitída	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka vracanie nevoľnosť stomatitída ^f	dispepsia ^f	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	alopécia ^g pruritus ^g vyrážka ^g	porucha nechťov ^f suchá pokožka ^e	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		svalová slabosť ^e	

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	pyrexia ^c únava		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zvýšená alanín aminotransferáza ^g zvýšená aspartát aminotransferáza ^g		

^a Abemaciclib v kombinácii s anastrozolom, letrozolom, exemestanom, tamoxifénom alebo fulvestrantom.

^b Infekcie zahŕňajú všetky hlásené preferované termíny, ktoré sú súčasťou triedy orgánových systémov infekcie a nákazy.

^c Prípady venózneho tromboembolizmu zahŕňajú hlbokú žilovú trombózu (HŽT), pľúcnu embóliu, trombózu cerebrálneho venózneho sínusu, trombóza subklaviálnej a axilárnej žily, HŽT dolnej dutej žily a panvovú venóznou trombózu.

^d ILD/pneumonitída pre včasný karcinóm prsníka (early breast cancer, EBC) zahŕňa všetky hlásené preferované termíny, ktoré sú súčasťou SMQ intersticiálnej choroby pľúc MedDRA. Pre metastázujúci karcinóm prsníka (metastatic breast cancer, mBC) preferované termíny zahŕňajú intersticiálnu chorobu pľúc, pneumonitídu, organizujúcu sa pneumóniu, pľúcnu fibrózu a obliterujúcu bronchiolitídu.

^e Považované za ADR (adverse drug reaction, ADR) len u mBC (MONARCH 2 a MONARCH 3).

^f Považované za ADR len u EBC (monarchE).

^g Frekvencia časté u EBC (monarchE), veľmi časté u mBC (MONARCH 2 a MONARCH 3).

^h Frekvencia časté u mBC (MONARCH 2 a MONARCH 3), veľmi časté u EBC (monarchE).

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Neutropénia

Neutropénia bola hlásená často vo všetkých štúdiách. V štúdií monarchE bola neutropénia hlásená u 45,8 % pacientov. Pokles počtu neutrofilov stupňa 3 alebo 4 (na základe laboratórnych nálezov) bol hlásený u 19,1 % pacientov, ktorí dostávali abemaciclib v kombinácii s endokrinnou liečbou, kde medián času do nástupu bol 30 dní a medián času do ústupu bol 16 dní. Febrilná neutropénia bola hlásená u 0,3 % pacientov. V štúdiách MONARCH 2 a MONARCH 3 bola neutropénia hlásená u 45,1 % pacientok) a zníženie počtu neutrofilov stupňa 3 alebo 4 (na základe laboratórnych nálezov) bolo hlásené u 28,2 % pacientok užívajúcich abemaciclib v kombinácii s inhibítormi aromatázy alebo fulvestrantom. Medián času do nástupu neutropénie stupňa 3 alebo 4 bol 29 až 33 dní a medián času do vyliečenia bol 11 to 15 dní. Febrilná neutropénia bola hlásená u 0,9 % pacientok. Úprava dávky sa odporúča pacientom, u ktorých sa vyskytla neutropénia 3. alebo 4. stupňa (pozri časť 4.2).

Hnačka

Hnačka bola najčastejšie hlásenou nežiaducou reakciou (pozri tabuľku 8). Najvyšší výskyt bol v priebehu prvého mesiaca liečby abemaciclibom a následne bol nižší. V štúdií monarchE bol medián času do nástupu prvého prípadu výskytu hnačky 8 dní. Medián trvania hnačky bol 7 dní pre stupeň 2 a 5 dní pre stupeň 3. V štúdiách MONARCH 2 a MONARCH 3, bol medián času do nástupu prvého prípadu výskytu hnačky pre akýkoľvek stupeň približne 6 až 8 dní. Medián trvania hnačky bol 9 až 12 dní pre stupeň 2 a 6 až 8 dní pre stupeň 3. Hnačka sa vrátila na východiskový alebo nižší stupeň prostredníctvom podpornej liečby ako je napr. loperamid a/alebo úpravy dávky (pozri časť 4.2).

Zvýšené aminotransferázy

V štúdií monarchE bolo často hlásené zvýšenie ALT a AST (12,3 % a 11,8 %, v uvedenom poradí) u pacientov užívajúcich abemaciclib v kombinácii s endokrinnou liečbou. Zvýšenie ALT alebo AST 3. alebo 4. stupňa (na základe laboratórnych nálezov) bolo hlásené u 2,6 % a 1,6 % pacientov. Medián času do nástupu zvýšenia ALT 3. alebo 4. stupňa bol 118 dní a medián času do vymiznutia bol 14,5 dňa. Medián času do nástupu zvýšenia AST 3. alebo 4. stupňa bol 90,5 dňa a medián času do vymiznutia bol 11 dní. V štúdiách MONARCH 2 a MONARCH 3 bolo často hlásené zvýšenie ALT a AST (15,1 % a 14,2 %, v uvedenom poradí) u pacientok užívajúcich abemaciclib v kombinácii s inhibítormi aromatázy alebo fulvestrantom. Zvýšenie ALT alebo AST na stupeň 3 alebo 4 (na základe laboratórnych zistení) bolo hlásené u 6,1 % a 4,2 % pacientok. Medián času do nástupu zvýšenia ALT na stupeň 3 alebo 4 ALT bol 57 až 61 dní

a medián času do vyliečenia bol 14 dní. Medián času do nástupu zvýšenia AST stupňa 3 alebo 4 bol 71 až 185 dní a medián času do vyliečenia 13 až 15 dní. Úprava dávky sa odporúča u pacientov, u ktorých sa vyskytlo zvýšenie ALT stupňa 3 alebo 4 (pozri časť 4.2).

Kreatinín

Hoci to nie je nežiaduca reakcia, zistilo sa, že abemaciklib zvyšuje sérový kreatinín. V štúdií monarchE malo 99,3 % pacientov zvýšený sérový kreatinín (na základe laboratórných nálezov) a z toho 0,5 % pacientov malo zvýšenie 3. alebo 4. stupňa. U pacientov, ktorí dostávali len endokrinnú liečbu, hlásilo 91,0 % zvýšenie sérového kreatinínu (všetky laboratórne stupne). V štúdiách MONARCH 2 a MONARCH 3 malo 98,3 % pacientok zvýšený sérový kreatinín (na základe laboratórných zistení) a z nich v 1,9 % prípadov zvýšenie na stupeň 3 alebo 4. U pacientok užívajúcich inhibítory aromatázy alebo fulvestrant ako jedinú liečbu 78,4 % hlásilo zvýšený sérový kreatinín (všetky laboratórne stupne). Zistilo sa, že abemaciklib zvyšuje sérový kreatinín ako následok inhibície transportérov renálnej tubulárnej sekrécie bez ovplyvnenia glomerulárnej funkcie (ako bolo určené meraním klírensu iohexolu) (pozri časť 4.5). V klinických štúdiách sa zvýšenie v sérovom kreatiníne vyskytlo v priebehu prvého mesiaca podávania abemaciklibu, ostalo zvýšené, ale stabilné v priebehu celej liečby, po ukončení liečby bolo reverzibilné a nebolo sprevádzané zmenami markerov funkcie obličiek, akými sú napr. močovínový dusík v krvi (BUN), cystatín C alebo rýchlosť glomerulárnej filtrácie vypočítaná na základe cystatínu C.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: +421 2 507 01 206, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>

4.9 Predávkovanie

V prípade predávkovania abemaciklibom sa môže vyskytnúť únava a hnačka. Je potrebné poskytnúť všeobecnú podpornú starostlivosť.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antineoplastické látky, inhibítory proteínkinázy, ATC kód: L01EF03

Mechanizmus účinku

Abemaciklib je silný a selektívny inhibítory cyklín-dependentných kináz 4 a 6 (CDK4 a CDK6) a je najúčinnjší proti cyklínu D1/CDK4 v enzymatických testoch. Abemaciklib zabraňuje fosforylácii proteínu retinoblastómu (Rb) a blokuje progresiu bunkového cyklu z G1 na S-fázu bunkového delenia, čo vedie k potlačaniu rastu nádoru. V bunkových líniiach karcinómu prsníka pozitívnych na estrogénový receptor trvalá cieleňá inhibícia s abemaciklibom bráni reaktívnemu nárastu fosforylácie Rb, čo malo za následok starnutie buniek a apoptózu. *In vitro* sú Rb-negatívne a Rb-depletované línie rakovinových buniek obvykle menej citlivé na abemaciklib. V modeloch xenoinplantátu karcinómu prsníka mal každý deň podávaný abemaciklib bez prerušenia v klinicky relevantných koncentráciách ako jediná liečba alebo v kombinácii s antiestrogénmi za následok redukciu veľkosti nádoru.

Farmakodynamické účinky

Ako je uvedené, u onkologických pacientov abemaciclib inhibuje CDK4 a CDK6 s inhibíciou fosforylácie Rb a topoizomerázy II alfa, čo má za následok inhibíciu bunkového cyklu pred reštrikčným bodom G1.

Kardiálna elektrofyziológia

Účinok abemaciclibu na QTcF interval sa hodnotil u 144 pacientov s pokročilým štádiom karcinómu. Nebola zistená žiadna veľká zmena (to jest >20 ms) v intervale QTcF v priemernej pozorovanej maximálnej koncentrácii abemaciclibu v ustálenom stave po liečebnom dávkovacom pláne.

V analýze reakcie na expozíciu u zdravých subjektov pri expozíciách porovnateľných s dávkou 200 mg dvakrát denne abemaciclib nepredĺžil interval QTcF interval v akomkoľvek klinicky relevantnom rozsahu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Včasný karcinóm prsníka

Randomizovaná štúdia fázy 3 monarchE: Verzenio v kombinácii s endokrinnou terapiou

Účinnosť a bezpečnosť Verzenia v kombinácii s adjuvantnou endokrinnou terapiou bola hodnotená v monarchE - randomizovanej, otvorenej, dvoj-kohortovej štúdii fázy 3, u žien a mužov s HR pozitívnym, HER2 negatívnym karcinómom prsníka v ranom štádiu, s pozitívnymi uzlinami a s vysokým rizikom recidívy. Vysoké riziko recidívy v kohorte 1 bolo definované klinickými a patologickými znakmi: buď ≥ 4 pALN (pozitívne axilárne lymfatické uzliny), alebo 1 - 3 pALN a aspoň jedno z nasledujúcich kritérií: veľkosť nádoru ≥ 5 cm alebo histologický stupeň 3.

Celkovo bolo randomizovaných 5 637 pacientov v pomere 1:1, aby dostávali 2 roky Verzenio 150 mg dvakrát denne so štandardnou endokrinnou liečbou podľa výberu lekára, alebo samotnú štandardnú endokrinnú liečbu. Randomizácia bola stratifikovaná podľa predchádzajúcej chemoterapie, menopauzálného stavu a regiónu. Muži boli stratifikovaní ako postmenopauzálni. Pacienti absolvovali definitívnu lokoregionálnu terapiu (s alebo bez neoadjuvantnej či adjuvantnej chemoterapie). Pacienti sa museli zotaviť z akútnych vedľajších účinkov akejkoľvek predchádzajúcej chemoterapie alebo rádioterapie. Pred randomizáciou bolo potrebné vymývacie obdobie 21 dní po chemoterapii a 14 dní po rádioterapii. Pred randomizáciou mohli pacienti dostávať až 12-týždňovú adjuvantnú endokrinnú liečbu. Adjuvantná liečba fulvestrantom nebola povolená ako štandardná endokrinná liečba. Pacienti vhodní pre zaradenie do štúdie mali výkonnostný stav 0 alebo 1 podľa ECOG (eastern cooperative oncology group, ECOG). Pacienti s VTE v anamnéze boli zo štúdie vylúčení. Po skončení obdobia liečby v rámci štúdie pacienti v oboch liečebných ramenách pokračovali v adjuvantnej endokrinnnej liečbe v kumulatívnom trvaní najmenej 5 rokov a až 10 rokov, ak to bolo liečebne vhodné. Agonisti LHRH sa podávali pre- a perimenopauzálnym ženám a mužom, ak to bolo klinicky indikované.

Spomedzi 5 637 randomizovaných pacientov bolo 5 120 zaradených do kohorty 1, čo predstavuje 91 % populácie ITT. V kohorte 1 boli demografické údaje pacientov a základné charakteristiky nádoru medzi liečebnými ramenami vyvážené. Medián veku zaradených pacientov bol približne 51 rokov (rozsah 22 - 89 rokov), 15 % pacientov bolo 65-ročných alebo starších, 99 % boli ženy, 71 % belochov, 24 % aziatov a 5 % iných. Štyridsaťtri percent pacientov bolo premenopauzálnych alebo perimenopauzálnych. Väčšina pacientov už predtým dostala chemoterapiu (36 % neoadjuvantnú, 62 % adjuvantnú) a rádioterapiu (96 %). Počiatočná endokrinná liečba pacientov zahŕňala letrozol (39 %), tamoxifén (31 %), anastrozol (22 %) alebo exemestan (8 %).

Šesťdesiatpäť percent pacientov malo 4 alebo viac pozitívnych lymfatických uzlín, 41 % malo nádor histologického stupňa 3 a 24 % malo pri operácii patologickú veľkosť nádoru ≥ 5 cm.

Primárnym koncovým ukazovateľom bolo prežívanie bez invazívneho ochorenia (invasive disease-free survival, IDFS) v ITT populácii, definované ako čas od randomizácie po prvý výskyt recidívy ipsilaterálneho invazívneho karcinómu prsníka, recidívy regionálneho invazívneho karcinómu prsníka, vzdialenej recidívy, kontralaterálneho invazívneho karcinómu prsníka, druhého primárneho invazívneho karcinómu iného než karcinómu prsníka alebo smrť z akejkoľvek príčiny. Kľúčovým sekundárnym koncovým ukazovateľom bolo

prežívania bez vzdialenej recidívy (distant relapse free survival, DRFS) v populácii ITT, definované ako čas od randomizácie po prvý výskyt vzdialenej recidívy alebo smrti z akejkoľvek príčiny.

Primárny cieľ štúdie bol splnený pri naplánovanej interim analýze (uzávierka 16. marca 2020). Štatisticky významné zlepšenie IDFS sa pozorovalo u pacientov, ktorí dostávali Verzenios s endokrinnou liečbou oproti samotnej endokrinnéj liečbe v ITT populácii. Schválenie bolo udelené pre veľkú sub-populáciu, kohortu 1.

V ďalšej analýze (uzávierka 1. apríla 2021) 91 % pacientov v kohorte 1 absolvovalo 2-ročné obdobie liečby v rámci štúdie a medián trvania následného sledovania bol 27,7 mesiaca.

Výsledky účinnosti v kohorte 1 sú zhrnuté v tabuľke 9 a na obrázku 1.

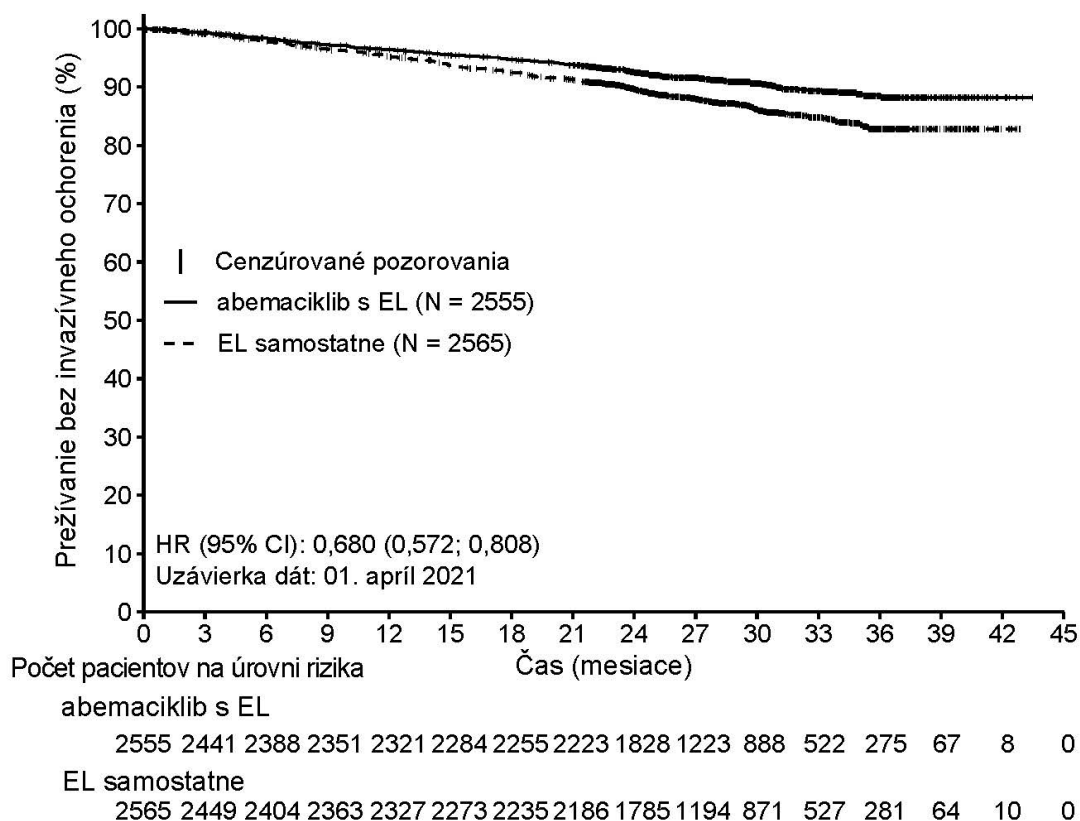
Tabuľka č. 9. monarchE: súhrn údajov o účinnosti (populácia kohorty 1)

	Verzenios s endokrinnou liečbou N = 2 555	samotná endokrinná liečba N = 2 565
Prežívanie bez invazívneho ochorenia (IDFS)		
Počet pacientov s príhodou (n, %)	218 (8,5)	318 (12,4)
Miera rizika (95 % CI)	0,680 (0,572; 0,808)	
IDFS pri 24 mesiacoch (%; 95 % CI)	92,6 (91,4; 93,5)	89,6 (88,3; 90,8)
Prežívanie bez vzdialenej recidívy (DRFS)		
Počet pacientov s príhodou (n, %)	179 (7,0)	266 (10,4)
Miera rizika (95 % CI)	0,669 (0,554; 0,809)	
DRFS pri 24 mesiacoch (%; 95 % CI)	94,1 (93,0; 95,0)	91,2 (90,0; 92,3)

Skratka: CI = interval spoľahlivosti.

Uzávierka dát: 01. apríl 2021

Obrázok č. 1. monarchE: Kaplan-Meierov graf IDFS (hodnotenie skúšajúceho lekára, populácia kohorty 1)



Skratky: CI = interval spoľahlivosti, EL = endokrinná liečba, HR = miera rizika, IDFS = prežívanie bez invazívneho ochorenia N = počet pacientov v populácii.

Uzávierka dát: 01. apríl 2021

Prínos sa pozoroval v rámci kohorty 1 v podskupinách pacientov definovaných geografickou oblasťou, stavom menopauzy a predchádzajúcou chemoterapiou.

Pokročilý alebo metastázujúci karcinóm prsníka

Randomizovaná štúdia fázy 3 MONARCH 3: Verzenio v kombinácii s inhibítormi aromatázy

Účinnosť a bezpečnosť Verzenia v kombinácii s inhibítormi aromatázy (anastrozolom alebo letrozolom) sa hodnotila v MONARCH 3, randomizovanej, dvojito zaslepanej, placebom kontrolovanej štúdii fázy 3 u žien s HR pozitívnym, HER2 negatívnym lokálne pokročilým alebo metastázujúcim karcinómom prsníka, ktoré v rámci tohto ochorenia nedostali predchádzajúcu systémovú liečbu. Patientky boli randomizované v pomere 2:1 na užívanie Verzenia 150 mg dvakrát denne a na nesteroidný inhibítor aromatázy podávaný denne v odporúčanej dávke oproti placebo a nesteroidnému inhibítormi aromatázy podľa rovnakého harmonogramu. Primárnym koncovým ukazovateľom bolo skúšajúcim lekárom hodnotené prežívanie bez progresie (PFS) hodnotené podľa RECIST 1.1; kľúčové sekundárne koncové ukazovatele účinnosti zahŕňali objektívnu mieru odpovede (ORR), mieru klinického prínosu (CBR) a celkové prežívanie (OS).

Stredný vek pacientok zaradených do štúdie bol 63 rokov (rozsah 32 - 88). Približne 39 % pacientok dostalo chemoterapiu a 44 % dostalo antihormonálnu liečbu v (neo) adjuvantnom nastavení. Patientky s predchádzajúcou (neo) adjuvantnou endokrinnou liečbou musia mať túto liečbu ukončenú najmenej 12 mesiacov pred randomizáciou do štúdie. Väčšina pacientok (96 %) mala na začiatku liečby metastázujúce ochorenie. Približne 22 % pacientok malo iba ochorenie kostí a 53 % pacientok malo viscerálne metastázy.

Štúdiá splnila svoj primárny koncový ukazovateľ zlepšenia PFS. Výsledky primárnej účinnosti sú zhrnuté v tabuľke č. 10 a na obrázku č. 2.

Tabuľka č. 10. MONARCH 3: Zhrnutie údajov o účinnosti (hodnotenie skúšajúceho lekára, ITT populácia)

	Verzenio a inhibítor aromatázy	Placebo a inhibítor aromatázy
Prežívanie bez progresie	N = 328	N = 165
Hodnotenie skúšajúceho lekára, počet prípadov (%)	138 (42,1)	108 (65,5)
Medián [mesiace] (95 % CI)	28,18 (23,51; NR)	14,76 (11,24; 19,20)
Miera rizika (95 % CI) a hodnota p	0,540 (0,418; 0,698), p=0,000002	
Nezávislé rádiografické skúmanie, počet prípadov (%)	91 (27,7)	73 (44,2)
Medián [mesiace] (95 % CI)	NR (NR, NR)	19,36 (16,37; 27,91)
Miera rizika (95 % CI) a hodnota p	0,465 (0,339; 0,636); p < 0,000001	
Miera objektívnej odpovede^b [%] (95 % CI)	49,7 (44,3; 55,1)	37,0 (29,6; 44,3)
Trvanie odpovede [mesiace] (95 % CI)	27,39 (25,74; NR)	17,46 (11,21; 22,19)
Objektívna odpoveď u pacientok s merateľným ochorením^a	N=267	N=132
Objektívna miera odpovede ^b [%] (95 % CI)	61,0 (55,2; 66,9)	45,5 (37,0; 53,9)
Úplná odpoveď, (%)	3,4	0
Čiastková odpoveď, (%)	57,7	45,5
Miera klinického prínosu^d (merateľné ochorenie) [%] (95 % CI)	79,0 (74,1; 83,9)	69,7 (61,9; 77,5)

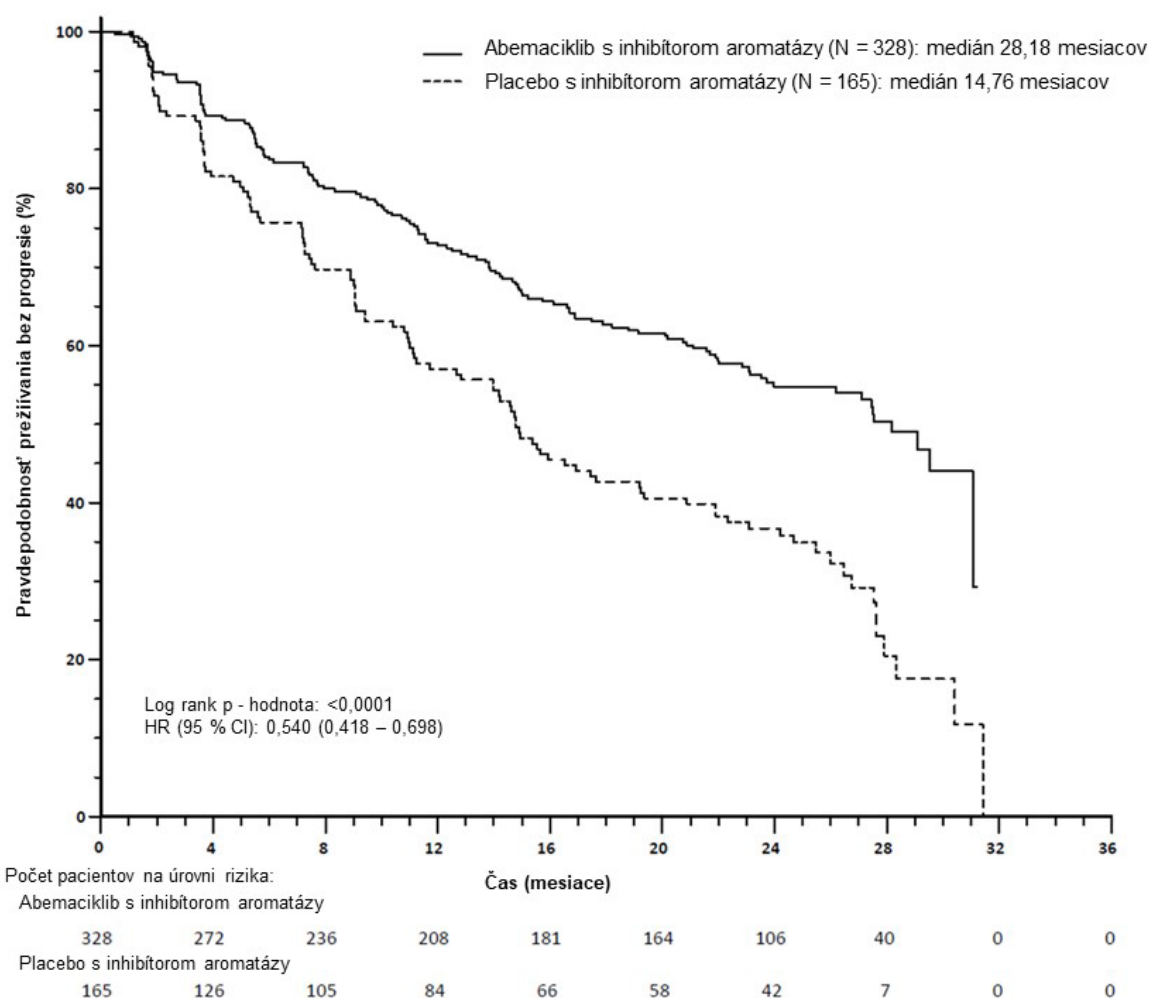
^a Merateľné ochorenie definované podľa RECIST verzie 1.1

^b Úplná odpoveď + čiastková odpoveď

^c Úplná odpoveď + čiastková odpoveď + stabilné ochorenie po dobu ≥ 6 mesiacov

N = počet pacientok; CI = interval spoľahlivosti; NR = nedosiahnuté.

Obrázok č. 2. MONARCH 3: Kaplan-Meierov graf prežívania bez progresie (hodnotenie skúšajúceho lekára, ITT populácia)



Tieto výsledky zodpovedajú klinicky významnému zníženiu rizika progresie ochorenia alebo úmrtia vo výške 46 % u pacientok liečených abemaciklibom a inhibítorom aromatázy.

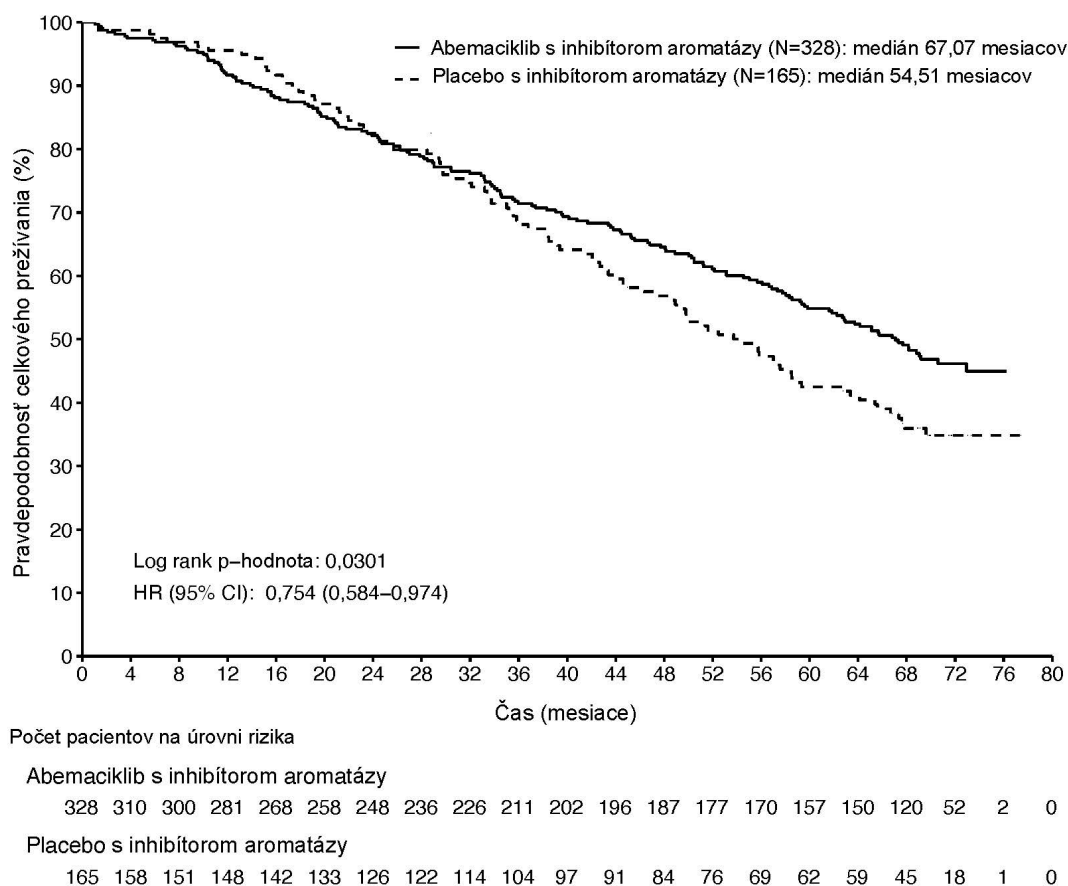
OS nebolo vo finálnej analýze PFS stanovené pre nedostatok údajov (93 prípadov pozorovaných v oboch ramenách). HR bolo 1,057 (95 % CI: 0,683; 1,633), $p = 0,8017$.

Séria predbežne určených podskupinových PFS analýz vykázala konzistentné výsledky vo všetkých podskupinách pacientok vrátane veku (< 65 alebo ≥ 65 rokov), miesta ochorenia, typu ochorenia (de novo metastázujúce oproti opakovane metastázujúcemu oproti lokálne pokročilému opakujúcemu sa ochoreniu), prítomnosti merateľného ochorenia, stavu progesterónového receptora a východiskového výkonnostného stavu ECOG. Znížené riziko progresie ochorenia alebo úmrtia bolo zaznamenané u pacientok s viscerálnym ochorením (HR 0,567 [95 % CI: 0,407; 0,789]), medián PFS 21,6 mesiacov oproti 14,0 mesiacom; u pacientok iba s ochorením kostí (HR 0,565 [95 % CI: 0,306; 1,044]); a u pacientok s merateľným ochorením (HR 0,517 [95 % CI: 0,392; 0,681]).

Pri prvej priebežnej analýze OS bolo v oboch ramenách pozorovaných 197 udalostí a HR bolo 0,786 (95 % CI: 0,589; 1,049).

Pri druhej priebežnej analýze OS bolo v oboch ramenách pozorovaných 255 udalostí. Medián OS bol 67,1 mesiaca v ramene s abemaciklibom plus AI a 54,5 mesiaca v ramene s placebom plus AI. Keďže pozorované HR 0,754 (95 % CI: 0,584; 0,974) nedosiahlo štatistickú významnosť (obrázok 3), štúdia naďalej pokračuje k získaniu plnej charakteristiky OS.

Obrázok č. 3. MONARCH 3: Kaplan-Meierov graf celkového prežívania (ITT populácia)



Randomizovaná štúdia fázy 3 MONARCH 2: Verzenio v kombinácii s fulvestrantom

Účinnosť a bezpečnosť Verzenia v kombinácii s fulvestrantom boli hodnotené v MONARCH 2, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebo kontrolovanej štúdiu fázy 3 u žien s HR pozitívnym, HER2 negatívnym lokálne pokročilým alebo metastázujúcim karcinómom prsníka. Pacientky boli randomizované v pomere 2:1 na užívanie Verzenia 150 mg dvakrát denne a fulvestrantu 500 mg v jednomesačných intervaloch, s ďalšou dávkou 500 mg podávanou dva týždne po počiatkovej dávke, oproti placebo a fulvestrantu podľa rovnakého plánu. Primárnym koncovým ukazovateľom bolo skúšajúcim lekárom hodnotené PFS podľa RECIST 1.1; kľúčové sekundárne koncové ukazovatele účinnosti zahŕňali ORR, CBR a OS.

Stredný vek zaradených pacientok bol 60 rokov (rozsah 32 - 91 rokov). Väčšinu pacientok v každom ramene liečby tvorili belošky a pacientky nedostávali chemoterapiu metastázujúceho ochorenia. 17 % pacientok boli pred-/perimenopauzálne ženy s ovariálnou supresiou agonistom GnRH. Približne 56 % pacientok malo viscerálne metastázy. Približne 25% pacientok malo primárnu endokrinnú rezistenciu (progresia pri endokrinnnej liečbe do prvých 2 rokov adjuvantnej endokrinnnej liečby alebo do prvých 6 mesiacov prvej línie endokrinnnej liečby metastázujúceho karcinómu prsníka) a u väčšiny sa endokrinná rezistencia vyvinula neskôr. 59 % pacientok dostalo poslednú endokrinnú liečbu pri (neo)adjuvantnom ochorení a 38% v metastázujúcom ochorení.

Štúdia splnila svoj primárny koncový ukazovateľ zlepšenia PFS. Výsledky primárnej účinnosti sú zhrnuté v tabuľke č. 11 a na obrázku č. 4.

Tabuľka č. 11. MONARCH 2: Zhrnutie údajov o účinnosti (hodnotenie skúšajúceho lekára, ITT populácia)

	Verzenio a fulvestrant	Placebo a fulvestrant
Prežívanie bez progresie	N = 446	N = 223
Hodnotenie skúšajúceho lekára, počet prípadov (%)	222 (49,8)	157 (70,4)
Medián [mesiace] (95 % CI)	16,4 (14,4; 19,3)	9,3 (7,4; 12,7)
Miera rizika (95 % CI) a hodnota p	0,553 (0,449; 0,681), p = 0,0000001	
Nezávislé rádiografické skúmanie, počet prípadov (%)	164 (36,8)	124 (55,6)
Medián [mesiace] (95 % CI)	22,4 (18,3, NR)	10,2 (5,8; 14,0)
Miera rizika (95 % CI) a hodnota p	0,460 (0,363; 0,584); p < 0,000001	
Miera objektívnej odpovede^b [%] (95 % CI)	35,2 (30,8; 39,6)	16,1 (11,3; 21,0)
Trvanie odpovede [mesiace] (95 %CI)	NR (18,05; NR)	25,6 (11,9; 25,6)
Objektívna odpovede u pacientok s merateľným ochorením^a	N = 318	N = 164
Miera objektívnej odpovede ^b [%] (95 % CI)	48,1 (42,6; 53,6)	21,3 (15,1; 27,6)
Úplná odpoveď, (%)	3,5	0
Čiastková odpoveď, (%)	44,7	21,3
Miera klinického prínosu^d (merateľné ochorenie) [%] (95% CI)	73,3 (68,4; 78,1)	51,8 (44,2; 59,5)

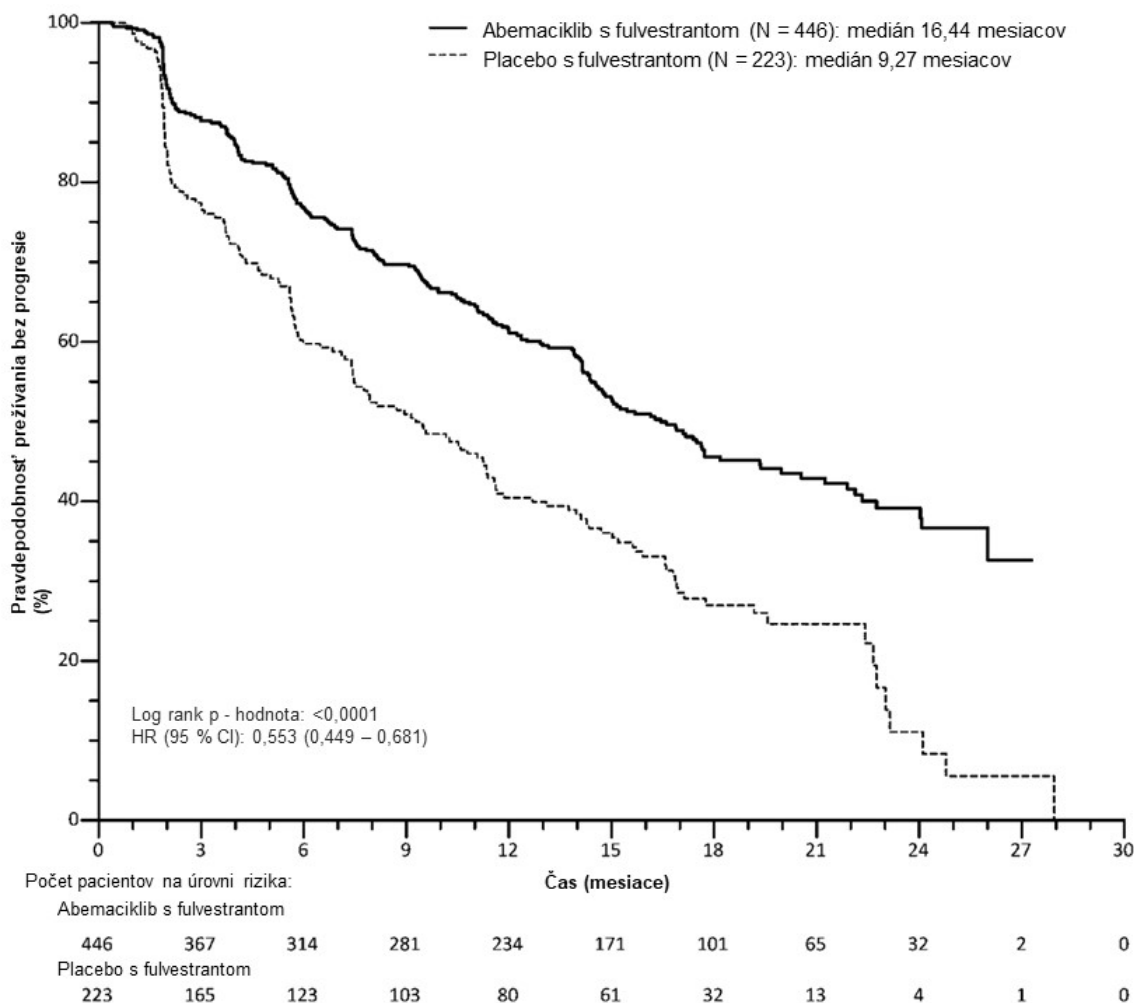
^a Merateľné ochorenie definované podľa RECIST verzia 1.1

^b Úplná odpoveď + čiastková odpoveď

^c Úplná odpoveď + čiastková odpoveď + stabilné ochorenie po dobu ≥ 6 mesiacov

N=počet pacientok; CI = interval spoľahlivosti; NR = nedosiahnuté

Obrázok č. 4. MONARCH 2: Kaplan-Meierov graf prežívania bez progresie (hodnotenie skúšajúceho lekára, ITT populácia)



Tieto výsledky zodpovedajú klinicky významnému zníženiu rizika progresie ochorenia alebo úmrtia s hodnotou 44,7 % u pacientok liečených Verzeniom s fulvestrantom. Verzenios s fulvestrantom predĺžili prežívanie bez progresie bez klinicky významnej a podstatnej ujmy na kvalite života súvisiacej so zdravím.

Séria predbežne určených podskupinových PFS analýz vykázala konzistentné výsledky vo všetkých podskupinách pacientok vrátane veku (< 65 alebo ≥ 65 rokov), rasy, geografickej oblasti, miesta ochorenia, rezistencie na endokrinnú liečbu, prítomnosť merateľného ochorenia, stav progesterónového receptora a stavu menopauzy. Znížené riziko progresie ochorenia alebo úmrtia bolo zaznamenané u pacientok s viscerálnym ochorením, (HR 0,481 [95 % CI: 0,369; 0,627]), medián PFS 14,7 mesiacov oproti 6,5 mesiaca; u pacientok iba s ochorením kostí (HR 0,543 [95 % CI: 0,355; 0,833]); pacientok s merateľným ochorením (HR 0,523 [95 % CI: 0,412; 0,644]). U pacientok v pred-/ perimenopauze bola miera rizika 0,415 (95 % CI: 0,246; 0,698); u pacientok s negatívnym progesterónovým receptorom bolo HR 0,509 (95 % CI: 0,325; 0,797).

V podskupine pacientok s lokálne pokročilým alebo metastázujúcim ochorením, ktoré nedostali predchádzajúcu endokrinnú liečbu, bolo PFS tiež konzistentné.

Vo vopred špecifikovanej predbežnej analýze (uzávierka 20. júna 2019) OS bolo v ITT populácii preukázané signifikantné zlepšenie u pacientok užívajúcich Verzenios s fulvestrantom oproti tým, ktoré užívali placebo s fulvestrantom. Výsledky OS sú zhrnuté v tabuľke č. 12.

Tabuľka č. 12. MONARCH 2: Súhrn dát celkového prežívania („Intent-to-treat“, ITT populácia)

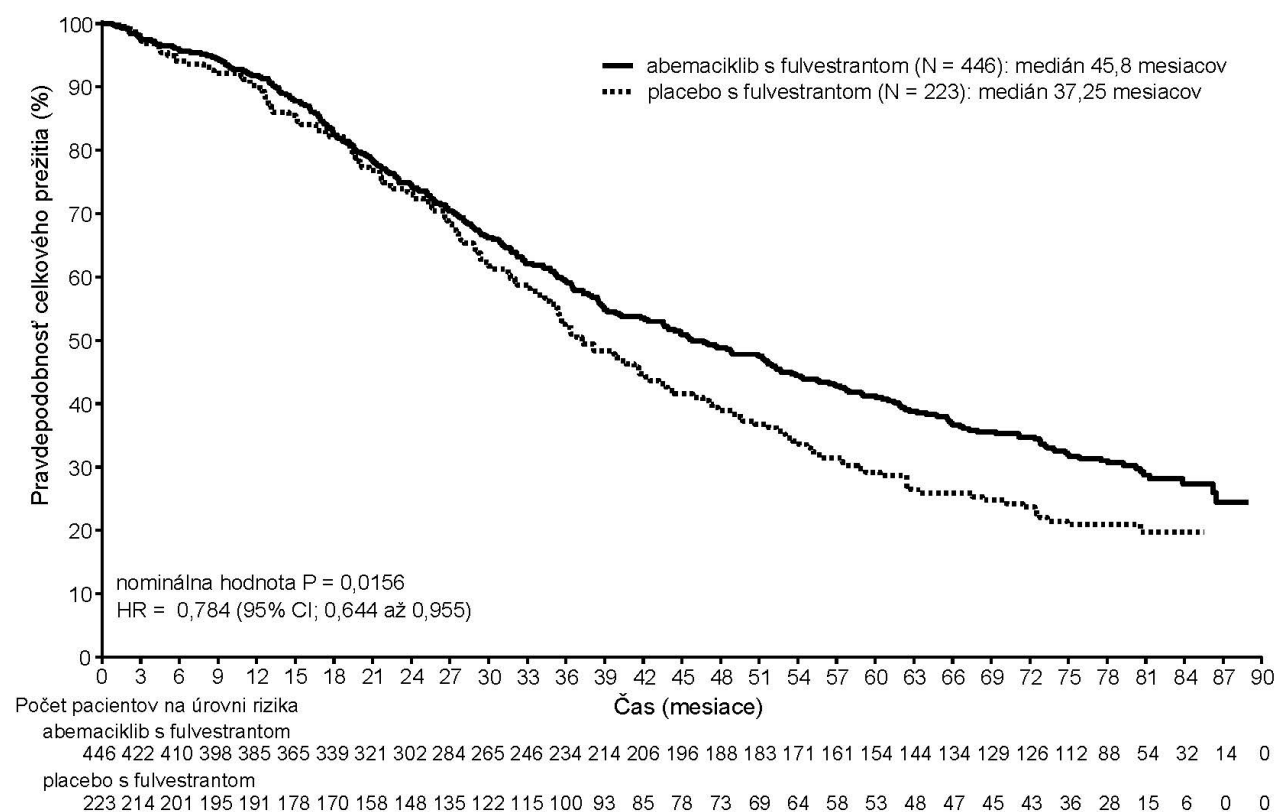
	Verzenio s fulvestrantom	Placebo s fulvestrantom
Celkové prežívanie	N = 446	N = 223
Počet prípadov (n, %)	211 (47,3)	127 (57,0)
Medián OS [mesiace] (95 % CI)	46,7 (39,2; 52,2)	37,3 (34,4; 43,2)
Miera rizika (95 % CI)	0,757 (0,606; 0,945)	
hodnota p	0,0137	

N = počet pacientov; CI = interval spoľahlivosti; OS = celkové prežívanie

Analýza OS podľa stratifikačných faktorov ukázala OS HR 0,675 (95 % CI: 0,511; 0,891) u pacientok s viscerálnym ochorením a 0,686 (95 % CI: 0,451; 1,043) u pacientok s primárnou endokrinnou rezistenciou.

Pri vopred špecifikovanej konečnej analýze OS (uzávierka 18. marca 2022) bolo pozorovaných 440 udalostí v 2 ramenách. Zlepšenie OS, ktoré sa predtým pozorovalo pri predbežnej analýze OS (uzávierka 20. júna 2019), sa udržalo v ramene s abemaciklibom a fulvestrantom HR 0,784 (95 % IS: 0,644; 0,955) v porovnaní s ramenom placebo a fulvestrant. Medián OS bol 45,8 mesiaca v ramene abemaciklibu s fulvestrantom a 37,25 mesiaca v ramene placebo a fulvestrant. Výsledky OS sú uvedené na obrázku č. 5.

Obrázok č. 5. MONARCH 2: Kaplan-Meierova krivka celkového prežívania (ITT populácia)



Pediatická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Verzeniom vo viacerých podskupinách pediatickej populácie s karcinómom prsníka (informácie o použití v pediatickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Absorpcia abemaciklibu je pomalá, s T_{max} v trvaní 8 hodín a priemernou absolútnou biologickou dostupnosťou približne 45 %. V rozpätí liečebnej dávky 50 - 200 mg je zvýšenie plazmatickej expozície (AUC) a C_{max} približne úmerné dávke. Ustálený stav bol dosiahnutý do 5 dní po opakovanom dávkovaní dvakrát denne a abemaciklib sa akumuloval s geometrickým priemerom akumuláčného pomeru 3,7 (58 % CV) a 5,8 (65 % CV) na základe C_{max} a AUC, v uvedenom poradí. Jedlo s vysokým obsahom tuku zvyšovalo kombinované AUC abemaciklibu a jeho aktívnych metabolitov o 9 % a zvyšovalo C_{max} o 26 %. Tieto zmeny sa nepovažovali za klinicky relevantné. Preto sa abemaciklib môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Distribúcia

Abemaciklib je u ľudí vysoko viazaný na plazmatické proteíny (priemerná viazaná frakcia približne 96 % až 98 %). Geometrický priemer systémového distribučného objemu je približne 750 l (69 % CV), čo svedčí o distribúcii abemaciklibu do tkanív.

Koncentrácie abemaciklibu a jeho aktívnych metabolitov v cerebrospinálnej tekutine sú porovnateľné s koncentraciami neviazanej formy v plazme.

Biotransformácia

Metabolizmus pečene je hlavnou cestou klirensu abemaciklibu. Abemaciklib sa metabolizuje na niekoľko metabolitov primárne prostredníctvom cytochrómu P450 (CYP) 3A4. Primárnou biotransformáciou je hydroxylácia na metabolit cirkulujúci s AUC, ktorá tvorí 77 % materského lieku. Okrem toho N-desetyl a N-desetylhydroxymetabolity cirkulujú s AUC, ktoré tvoria 39 % a 15 % materského lieku. Tieto cirkulujúce metabolity sú aktívne s podobnou potenciou ako abemaciklib.

Eliminácia

Geometrický priemer hepatálneho klirensu (CL) abemaciklibu bol 21,8 l/h (39,8 % CV) a priemerný polčas plazmatickej eliminácie abemaciklibu u pacientok bol 24,8 hodín (52,1 % CV). Po jednej perorálnej dávke [14 C]-abemaciklibu sa približne 81 % dávky vylúčilo do stolice a 3,4 % sa vylúčilo do moču. Väčšinu dávky eliminovanej do stolice tvorili metabolity.

Osobitné populácie

Vek, pohlavie a telesná hmotnosť

Vek, pohlavie ani telesná hmotnosť nemajú žiaden účinok na expozíciu abemaciklibu v populačnej farmakokinetickej analýze u pacientov s rakovinou (135 mužov a 859 žien; vekové rozpätie 24-91 rokov; a rozpätie telesnej hmotnosti 36 - 175 kg).

Porucha funkcie pečene

Abemaciklib sa metabolizuje v pečeni. Mierna (Child Pugh A) a stredne závažná (Child Pugh B) porucha funkcie pečene nemá žiaden účinok na expozíciu abemaciklibu. U subjektov so závažnou poruchou funkcie pečene (Child Pugh C), sa $AUC_{0-\infty}$ abemaciklibu a na účinnosť upravená expozícia neviazanej formy abemaciklibu a jeho aktívnych metabolitov zvýšili 2,1-násobne a 2,4-násobne, v uvedenom poradí. Polčas abemaciklibu sa predĺžil z 24 na 55 hodín. (vid bod 4.2)

Porucha funkcie obličiek

Renálny klirens abemaciklibu a jeho metabolitov je nízky. Mierna a stredne závažná porucha funkcie obličiek nemala na expozíciu abemaciklibu žiadny účinok. K dispozícii nie sú žiadne údaje od pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek, koncovým štádiom ochorenia obličiek ani od pacientov na dialýze.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Zistenia z primárnych cieľových orgánov o potenciálnej relevancii u ľudí sa objavili v gastrointestinálnom trakte, hematolymfopoetických orgánoch a samčom reprodukčnom systéme u myši, potkanov a psov v štúdiách trvajúcich najviac 13 týždňov. Účinky na oči a srdcové chlopne sa pri klinicky relevantných hladinách expozície vyskytli len u hlodavcov. Účinky na pľúca a skeletálne svalstvo sa vyskytovali iba u hlodavcov pri hladinách expozície aspoň 2-násobne vyšších ako sú hladiny expozície u ľudí a účinky na obličky sa vyskytli iba u potkanov pri hladine expozície aspoň 6-krát vyššej ako hladiny expozície u ľudí. Úplné alebo čiastočné zotavenie bolo zaznamenané na konci 28-dňového liečebného obdobia u všetkých cieľových orgánov okrem účinkov na samčí reprodukčný systém.

Genotoxicita

Abemaciklib nebol mutagénny počas testu bakteriálnej reverznej mutácie (Ames), nebol klastogénny v teste chromozomálnej aberácie *in vitro* v ľudských lymfocytoch v periférnej krvi a nebol ani klastogénny v mikronukleárnom teste kostnej drene *in vivo* u potkanov.

Karcinogenita

Abemaciklib sa hodnotil z hľadiska karcinogenity v 2-ročných štúdiách na potkanoch a myšiach. U samcov potkanov viedlo denné perorálne podávanie abemaciklibu k benígnym adenómom testikulárných intersticiálnych buniek pri expozíciách približne 1,5-násobku klinickej expozície u ľudí. Okrem toho sa hyperplázia intersticiálnych buniek pozorovala pri expozíciách približne 0,1-násobku klinickej expozície u ľudí. Nie je známe, či sa tieto účinky prejavajú aj u ľudí. Neboli zistené žiadne neoplastické nálezy u myši alebo u samíc potkanov, ktoré by boli spôsobené podávaním abemaciklibu.

Zhoršenie plodnosti

Abemaciklib môže zhoršiť plodnosť u mužov s reprodukčným potenciálom. V štúdiách toxicity po opakovanom podávaní v trvaní do 3 mesiacov nálezy súvisiace s abemaciklibom v semenníkoch, nadsemníkoch, prostate a semennom vaku zahŕňali zníženie hmotnosti orgánov, intratubulárny bunkový odpad, hypospermiu, tubulárnu dilatáciu, atrofiu a degeneráciu/nekrózu. Tieto účinky sa vyskytli u potkanov a psov pri expozíciách približne 2-násobku a 0,02-násobku klinickej expozície u ľudí. V štúdiu fertility samcov potkanov nemal abemaciklib žiadne účinky na reprodukčnú schopnosť.

V štúdiách fertility a skorého embryonálneho vývoja u samíc potkanov a v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní nemal abemaciklib žiadny vplyv na reprodukčnú schopnosť ani žiadne dôležité účinky na reprodukčný systém samíc, ktoré by poukazovali na riziko poškodenia fertility u samíc.

Vývojová toxicita

Abemaciklib bol teratogénny a spôsoboval zníženie hmotnosti plodu počas expozície matky dávke podobnej odporúčanej ľudskej dávke.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

sodná soľ kroskarmelózy
monohydrát laktózy
mikrokryštalická celulóza
koloidný hydratovaný oxid kremičitý
stearyl-fumarát sodný

Filmový poťah

Verzenios 50 mg filmom obalená tableta

polyvinylalkohol (E1203)
oxid titaničitý (E171)
makrogol (E1521)
mastenec (E553b)
žltý oxid železitý (E172)
červený oxid železitý (E172)

Verzenios 100 mg filmom obalená tableta

polyvinylalkohol (E1203)
oxid titaničitý (E171)
makrogol (E1521)
mastenec (E553b)

Verzenios 150 mg filmom obalená tableta

polyvinylalkohol (E1203)
oxid titaničitý (E171)
makrogol (E1521)
mastenec (E553b)
žltý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne osobitné podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PCTFE/PE/PVC blistre uzavreté hliníkovou fóliou, v balení po 14, 28, 42, 56, 70 alebo 168 filmom obalených tabliet.

Hliníkovo/hliníkové blistre perforované s jednotlivými dávkami, obsahujúce 28 x 1 filmom obalenú tabletu.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 27. septembra 2018
Dátum posledného predĺženia: 23. júna 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09. novembra 2023

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>