

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
13.03.2024 № 428
Реєстраційне посвідчення
№ UA/20387/01/01
№ UA/20387/01/02
№ UA/20387/01/03

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ВЕРЗЕНІО
(VERZENIO®)

Склад:

діюча речовина: абемацикліб;

1 таблетка містить 50 мг, 100 мг або 150 мг абемациклібу;

допоміжні речовини: натрію кроскармелоза, лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна 101, целюлоза мікрокристалічна 102, кремнію діоксид колоїдний водний, натрію стеарилфумарат;

оболонка таблетки по 50 мг: суміш барвників бежева 85F97280 (полівініловий спирт (E 1203), титану діоксид (E 171), макрогол (E 1521), тальк (E 553b), оксид заліза жовтий (E 172), оксид заліза червоний (E 172)); оболонка таблетки по 100 мг: суміш барвників біла 85F18422 (полівініловий спирт (E 1203), титану діоксид (E 171), макрогол (E 1521), тальк (E 553b)); оболонка таблетки по 150 мг: суміш барвників жовта 85F92473 (полівініловий спирт (E 1203), титану діоксид (E 171), макрогол (E 1521), тальк (E 553b), оксид заліза жовтий (E 172)).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 50 мг:

таблетки бежевого кольору та овальної форми з тисненням «Lilly» з одного боку та «50» з іншого;

таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 100 мг:

таблетки від білого до майже білого кольору та овальної форми з тисненням «Lilly» з одного боку та «100» з іншого;

таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 150 мг:

таблетки жовтого кольору та овальної форми з тисненням «Lilly» з одного боку та «150» з іншого.

Фармакотерапевтична група.

Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Код АТХ L01E F03.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка

Механізм дії

Абемацикліб є ефективним та селективним інгібітором циклінозалежних кіназ 4 і 6 (CDK4 та CDK6), у ферментативних аналізах він також показав найбільшу активність проти цикліну D1/CDK4. Абемацикліб перешкоджає фосфорилуванню білка ретинобластоми (Rb), блокуючи прогресування клітинного циклу від G1 до S-фази клітинного поділу, що призводить до пригнічення росту пухлини. У клітинних лініях естроген-рецептор-позитивного раку молочної залози стійке інгібування мішені з використанням абемациклібу запобігало відновленню фосфорилування Rb, що призводило до старіння клітин та їх апоптозу. *In vitro* Rb-негативні та Rb-виснажені клітинні лінії раку зазвичай менш чутливі до абемациклібу. У ксенотрансплантатних моделях раку молочної залози призначення абемациклібу щодня, без перерв, у клінічно значущих концентраціях, окремо або в комбінації з антиестрогенами, призводило до зменшення розміру пухлини.

Фармакодинамічні ефекти

У хворих на рак абемацикліб інгібує CDK4 та CDK6, як показано на інгібуванні фосфорилування Rb та топоізомерази II альфа, що призводить до інгібування клітинного циклу перед обмежувальною точкою G1.

Електрофізіологія серця

Вплив прийому абемациклібу на інтервал QTcF оцінювали у 144 пацієнтів з поширеним раком. При середньому спостережуваному максимальному рівноважному показнику концентрації абемациклібу, відповідно до терапевтичного режиму дозування, значних змін інтервалу QTcF (тобто > 20 мс) не було виявлено. В аналізі залежності експозиція-відповідь у здорових добровольців при концентрації, порівнянній з дозою 200 мг двічі на день, прийом абемациклібу не подовжував інтервал QTcF до будь-якого клінічно значущого значення.

Клінічна ефективність і безпека

Рандомізоване дослідження фази 3 monarchE: Верзеніо у комбінації з ендокринною терапією

Ефективність і безпеку Верзеніо в комбінації з ад'ювантною ендокринною терапією оцінювали в рандомізованому, відкритому, двокогортному дослідженні фази 3 monarchE, в якому брали участь жінки та чоловіки з HR-позитивним, HER2-негативним раком молочної залози з ураженням лімфатичних вузлів, які належали до групи високого ризику рецидиву. Високий ризик рецидиву в когорті 1 визначався за клінічними та патологічними ознаками: або наявні ≥ 4 pALN (з ураженням пахвових лімфовузлів), або наявні 1–3 pALN і задовольняється щонайменше один із таких критеріїв: розмір пухлини ≥ 5 см або ураження 3 ступеня за результатами гістологічного дослідження.

Усього 5637 пацієнтів були рандомізовані у співвідношенні 1:1 для отримання протягом 2 років препарат Верзеніо 150 мг двічі на добу в комбінації зі стандартною ендокринною терапією за вибором лікаря або для отримання тільки стандартної ендокринної терапії. Рандомізація була стратифікована за попередньою хіміотерапією, менопаузальним статусом і регіоном. Чоловіки були стратифіковані як пацієнти, які мають постменопаузальний статус. Пацієнти завершили радикальну локорегіонарну терапію (з неoad'ювантною чи ад'ювантною хіміотерапією або без такої). У пацієнтів мали бути усунені гострі побічні ефекти будь-якої попередньої хіміотерапії або променевої терапії. Перед рандомізацією потрібен був період виведення тривалістю 21 день після хіміотерапії та 14 днів після променевої терапії. Пацієнтам дозволялося до моменту рандомізації отримати до 12 тижнів ад'ювантної ендокринної терапії. Ад'ювантна терапія фульвестрантом не допускалася як стандартна ендокринна терапія. Пацієнти, які мали загальний стан 0 або 1 за класифікацією Східної об'єднаної онкологічної групи (ECOG) були допущені в дослідження. Пацієнти з венозною тромбоемболією (VTE) в анамнезі були виключені з дослідження. Після закінчення періоду досліджуваного лікування пацієнти обох груп продовжували отримувати ад'ювантну ендокринну терапію загальною

тривалістю не менше 5 років і не більше 10 років, якщо це було доцільно з медичної точки зору. Агоністи лютетінізуючого гормону рилізінг-гормону (ЛГРГ) призначалися за клінічними показаннями пре- або перименопаузальним жінкам, а також чоловікам.

Із 5637 рандомізованих пацієнтів 5120 були включені до когорти 1, що становить 91 % ІТТ-популяції (популяція всіх рандомізованих пацієнтів згідно з призначеним лікуванням). У когорті 1 демографічні дані і характеристики пухлини на вихідному рівні були зіставними в обох групах лікування. Середній вік пацієнтів, включених у дослідження, становив приблизно 51 рік (діапазон 22–89 років), 15 % пацієнтів мали вік від 65 років, 99 % були жіночої статі, 71 % становили представники європеїдної раси, 24 % — азіати та 5 % належали до інших етнічних груп. Сорок три відсотки пацієнтів були в пре- або перименопаузальному віці. Більшість пацієнтів отримували попередню хіміотерапію (36 % — неoad'ювантну, 62 % — ад'ювантну) і попередню променеву терапію (96 %). Початкова ендокринна терапія, яку отримували пацієнти, включала летрозол (39 %), тамоксифен (31 %), анастрозол (22 %) або екземестан (8 %).

Шістдесят п'ять відсотків пацієнтів мали 4 або більше уражених лімфатичних вузлів, 41 % мали пухлину 3 ступеня, а 24 % мали розмір патологічної пухлини ≥ 5 см на момент хірургічної операції.

Первинною кінцевою точкою була виживаність без ознак інвазивного захворювання (ВБОІЗ) в ІТТ-популяції, що визначалося як час від рандомізації до першого випадку рецидиву іпсилатерального інвазивного раку молочної залози, рецидиву регіонарного інвазивного раку молочної залози, віддаленого рецидиву контралатерального інвазивного раку молочної залози, другого первинного інвазивного раку іншого органа або смерть із будь-якої причини. Основною вторинною кінцевою точкою була виживаність без віддалених рецидивів (ВБВР) в популяції з призначеним лікуванням, що визначалося як час від рандомізації до першого випадку віддаленого рецидиву або до смерті з будь-якої причини.

Основна мета дослідження була досягнута на момент попередньо запланованого проміжного аналізу (дата завершення збору даних — 16 березня 2020 р.). Статистично значуще покращення показника ВБОІЗ в ІТТ-популяції спостерігалось у пацієнтів, які отримували Верзенію у комбінації з ендокринною терапією, порівняно з тими, хто отримував лише ендокринну терапію. Було надано схвалення для більшої субпопуляції — когорти 1.

На момент наступного аналізу (дата завершення збору даних — 01 квітня 2021 р.) 91 % пацієнтів у когорті 1 завершили 2-річний період досліджуваного лікування, а середня тривалість подальшого спостереження становила 27,7 місяця.

Результати оцінки ефективності в когорті 1 наведено в таблиці 1.

Таблиця 1. Дослідження monarchE: Резюме даних щодо ефективності (у когорті 1)

Показник	Верзенію плюс ендокринна терапія N = 2 555	Лише ендокринна терапія N = 2 565
Виживаність без ознак інвазивного захворювання (ВБОІЗ)		
Кількість пацієнтів, у яких виникла подія (n, %)	218 (8,5)	318 (12,4)
Показник співвідношення ризиків (95 % ДІ)	0,680 (0,572; 0,808)	
ВБОІЗ через 24 місяці (%; 95 % ДІ)	92,6 (91,4; 93,5)	89,6 (88,3; 90,8)
Виживаність без віддалених рецидивів (ВБВР)		
Кількість пацієнтів, у яких виникла подія (n, %)	179 (7,0)	266 (10,4)

Показник співвідношення ризиків (95 % ДІ)	0,669 (0,554; 0,809)	
ВБВР через 24 місяці (%; 95 % ДІ)	94,1 (93,0; 95,0)	91,2 (90,0; 92,3)

Скорочення: ДІ — довірчий інтервал.

Дата завершення збору даних — 1 квітня 2021 р.

У когорті 1 користь спостерігалася в усіх підгрупах пацієнтів, визначених за географічним регіоном, менопаузальним статусом і попередньою хіміотерапією.

Поширений або метастатичний рак молочної залози

Рандомізоване дослідження фази 3 MONARCH 3: Верзенію у комбінації з інгібіторами ароматази

Ефективність і безпеку застосування Верзенію в комбінації з інгібітором ароматази (анастрозолом або летрозолом) оцінювали в рандомізованому, подвійно сліпому, плацебо-контрольованому дослідженні фази 3 MONARCH 3 за участю жінок із HR-позитивним, HER2-негативним місцево поширеним або метастатичним раком молочної залози, які не отримували попередньої системної терапії при цьому захворюванні. Пацієнток рандомізували у співвідношенні 2:1 до групи, яка отримувала Верзенію у дозі 150 мг двічі на добу плюс нестероїдний інгібітор ароматази щодня у рекомендованій дозі, порівняно з групою, яка отримувала плацебо та нестероїдний інгібітор ароматази за тим самим графіком. Первинною кінцевою точкою була оцінка дослідником виживаності без прогресування (ВБП) згідно з Критеріями оцінки відповіді солідних пухлин у версії 1.1 (RECIST 1.1); основні вторинні кінцеві точки ефективності включали частоту об'єктивної відповіді (ЧОВ), частоту клінічної ефективності (ЧКЕ) та показник загальної виживаності (ЗВ).

Середній вік включених до дослідження пацієнток становив 63 роки (діапазон 32–88 років). Приблизно 39 % пацієнток раніше отримували хіміотерапію, а 44 % — (нео)ад'ювантну антигормональну терапію. Пацієнтки з попередньою (нео)ад'ювантною ендокринною терапією повинні були закінчити цю терапію принаймні за 12 місяців до рандомізації до груп дослідження. Більшість пацієнток (96 %) мали метастатичне захворювання на початковому рівні. Приблизно у 22 % пацієнток спостерігалось метастазування лише в кістки, у 53 % — метастази у вісцеральні органи.

Дослідження досягло своєї первинної кінцевої точки — покращення ВБП. Основні результати оцінки ефективності наведено в таблиці 2.

Таблиця 2. Дослідження MONARCH 3: Об'єднані дані про ефективність (оцінка дослідників, популяція з призначеним лікуванням)

Показник	Верзенію плюс інгібітор ароматази	Плацебо плюс інгібітор ароматази
Виживаність без прогресування	N = 328	N = 165
Оцінка дослідника, кількість подій (%)	138 (42,1)	108 (65,5)
Медіана [місяців] (95 % ДІ)	28,18 (23,51; НД)	14,76 (11,24; 19,20)
Показник співвідношення ризиків (95 % ДІ) та р-значення	0,540 (0,418; 0,698), p = 0,000002	
Незалежне рентгенографічне дослідження, кількість подій (%)	91 (27,7)	73 (44,2)
Медіана [місяців] (95 % ДІ)	НД (НД; НД)	19,36 (16,37; 27,91)
Показник співвідношення ризиків (95 % ДІ) та р-значення	0,465 (0,339; 0,636); p < 0,000001	
Частота об'єктивної відповіді ^b [%] (95 % ДІ)	49,7 (44,3; 55,1)	37,0 (29,6; 44,3)
Тривалість відповіді на лікування [місяців]	27,39 (25,74; НД)	17,46 (11,21; 22,19)

(95 % ДІ)		
Об'єктивна відповідь пацієнтів із вимірюваними показниками захворювання ^a	N = 267	N = 132
Частота об'єктивної відповіді ^b [%] (95 % ДІ)	61,0 (55,2; 66,9)	45,5 (37,0; 53,9)
Повна відповідь (%)	3,4	0
Часткова відповідь (%)	57,7	45,5
Частота клінічної ефективності ^c (вимірювані показники захворювання) [%] (95 % ДІ)	79,0 (74,1; 83,9)	69,7 (61,9; 77,5)

^a Вимірювані показники захворювання, визначені згідно з критеріями RECIST версії 1.1.

^b Повна відповідь + часткова відповідь.

^c Повна відповідь + часткова відповідь + стабілізація захворювання протягом ≥ 6 місяців.
N — кількість пацієнтів; ДІ — довірчий інтервал; НД — не досягнуто.

Ці результати відповідають клінічно значущому зниженню ризику прогресування захворювання або смерті на 46 % для пацієнтів, які отримували абемацикліб плюс інгібітор ароматази.

Показник загальної виживаності під час остаточного аналізу ВБП ще не був встановлений (93 події, що спостерігались у двох групах). СР становило 1,057 (95 % ДІ: 0,683; 1,633), $p = 0,8017$.

В серії аналізів ВБП у попередньо визначених підгрупах було показано стабільні результати для всіх підгруп пацієнток, в тому числі за показниками віку (< 65 або ≥ 65 років), місця захворювання, умов перебігу захворювання (de novo метастатичний рак проти рецидивуючого метастатичного проти місцево поширеного рецидиву), наявності вимірюваних показників захворювання, статусу рецепторів прогестерону та за показником загального стану за шкалою ECOG. Зниження ризику прогресування захворювання або смерті спостерігали у пацієнток з вісцеральними метастазами (СР 0,567 [95 % ДІ: 0,407; 0,789]), медіана ВБП 21,6 місяця проти 14,0 місяця; у пацієнток лише з метастазами у кістки (СР 0,565, [95 % ДІ: 0,306; 1,044]) та у пацієнток із вимірюваними показниками захворювання (СР 0,517, [95 % ДІ: 0,392; 0,681]).

На момент першого проміжного аналізу ЗВ спостерігалось 197 подій в обох групах, СР становило 0,786 (95 % ДІ: 0,589; 1,049).

На момент другого проміжного аналізу ЗВ було зареєстровано 255 подій в обох групах, СР становило 0,754 (95 % ДІ: 0,584; 0,974).

Результати фінального аналізу ЗВ не були статистично значущим (об'єднані дані наведені в таблиці 3).

Таблиця 3. MONARCH 3: Об'єднані дані щодо загальної виживаності (популяція з призначеним лікуванням)

Показник	Верзенію плюс Анастрозол або Летрозол	Плацебо плюс Анастрозол або Летрозол
Загальна виживаність	N = 328	N = 165
Кількість подій (n, %)	198 (60,4)	116 (70,3)
Медіана ЗВ [місяців] (95 % ДІ)	66,81 (59,21; 74,83)	53,72 (44,75; 59,34)
Показник співвідношення ризиків (95 % ДІ)	0,804 (0,637; 1,015)	

N — кількість пацієнтів, ДІ — довірчий інтервал, ЗВ — загальна виживаність.

Аналіз ЗВ у пацієнтів з вісцеральними хворобами показав СР 0,758 (95% ДІ: 0,558; 1,030). Медіана ЗВ становила 63,72 місяці у підгрупі абемацикліб плюс інгібітор ароматази та 48,82 місяці у підгрупі абемацикліб плюс плацебо. Як і для популяції з призначеним лікуванням, результати не були статистично значущими.

Рандомізоване дослідження фази 3 MONARCH 2: Верзеніо у комбінації з фульвестрантом
Ефективність та безпеку застосування Верзеніо в комбінації з фульвестрантом оцінювали у рандомізованому, подвійно сліпому, плацебо-контрольованому дослідженні 3 фази MONARCH 2 за участю жінок з HR-позитивним, HER2-негативним місцево поширеним або метастатичним раком молочної залози. Пацієнок рандомізували у співвідношенні 2:1 до групи, яка отримувала Верзеніо у дозі 150 мг двічі на добу плюс фульвестрант у дозі 500 мг з інтервалом в один місяць, додаткову дозу 500 мг призначали через два тижні після початкової дози, порівняно з групою, яка отримувала плацебо плюс фульвестрант за тим самим графіком. Первинною кінцевою точкою була оцінка дослідником ВБП згідно з критеріями RECIST 1.1; основні вторинні кінцеві точки ефективності включали частоту об'єктивної відповіді (ЧОВ), частоту клінічної ефективності (ЧКЕ) та показник загальної виживаності (ЗВ).

Середній вік включених до дослідження пацієнок становив 60 років (діапазон 32–91 рік). У кожній групі лікування більшість пацієнок належали до європеїдної раси та не отримували хіміотерапії з приводу метастатичних захворювань. 17 % пацієнок були у пре/перименопаузальному віці з пригніченням функції яєчників агоністом гонадотропін-рилізінг-гормону (ГНРГ). Приблизно у 56 % пацієнок були вісцеральні метастази. Приблизно у 25 % пацієнок спостерігалась первинна ендокринна резистентність (прогресування захворювання на тлі ендокринної терапії протягом перших 2 років ад'ювантної ендокринної терапії або протягом перших 6 місяців ендокринної терапії першої лінії при метастатичному раку молочної залози), у більшості пацієнок ендокринна резистентність розвинулася пізніше. 59 % пацієнок отримували найновішу ендокринну терапію в (нео)ад'ювантному режимі, 38 % — в умовах метастатичної хвороби.

Дослідження досягло своєї первинної кінцевої точки — покращення ВБП. Результати первинної оцінки ефективності наведено в таблиці 3.

Таблиця 4. Дослідження MONARCH 2: Об'єднані дані про ефективність (оцінка дослідників, популяція з призначеним лікуванням)

Показник	Верзеніо плюс фульвестрант	Плацебо плюс фульвестрант
Виживаність без прогресування	N = 446	N = 223
Оцінка дослідника, кількість подій (%)	222 (49,8)	157 (70,4)
Медіана [місяців] (95 % ДІ)	16,4 (14,4; 19,3)	9,3 (7,4; 12,7)
Показник співвідношення ризиків (95 % ДІ) та р-значення	0,553 (0,449; 0,681), p = 0,0000001	
Незалежне рентгенографічне дослідження, кількість подій (%)	164 (36,8)	124 (55,6)
Медіана [місяців] (95 % ДІ)	22,4 (18,3; НД)	10,2 (5,8; 14,0)
Показник співвідношення ризиків (95 % ДІ) та р-значення	0,460 (0,363; 0,584); p < 0,000001	
Частота об'єктивної відповіді ^b [%] (95 % ДІ)	35,2 (30,8; 39,6)	16,1 (11,3; 21,0)
Тривалість відповіді на лікування [місяців] (95 % ДІ)	НД (18,05; НД)	25,6 (11,9; 25,6)

Об'єктивна відповідь пацієнтів із вимірюваними показниками захворювання ^a	N = 318	N = 164
Частота об'єктивної відповіді ^b [%] (95 % ДІ)	48,1 (42,6; 53,6)	21,3 (15,1; 27,6)
Повна відповідь (%)	3,5	0
Часткова відповідь (%)	44,7	21,3
Частота клінічної ефективності ^c (вимірювані показники захворювання) [%] (95 % ДІ)	73,3 (68,4; 78,1)	51,8 (44,2; 59,5)

^a Вимірювані показники захворювання, визначені згідно з критеріями RECIST версії 1.1.

^b Повна відповідь + часткова відповідь.

^c Повна відповідь + часткова відповідь + стабілізація захворювання протягом ≥ 6 місяців.

N — кількість пацієнтів; ДІ — довірчий інтервал; НД — не досягнуто.

Медіана ВБП була значно продовжена в групі прийому Верзенію плюс фульвестрант (СР 0,553 [95 % ДІ: 0,449; 0,681]); медіана ВБП становила 16,4 місяця проти 9,3 місяця у групі плацебо плюс фульвестрант. Ці результати відповідають клінічно значущому зниженню ризику прогресування захворювання або смерті на 44,7 % та 7,2-місячному покращенню медіани ВБП для пацієток, які отримували Верзенію плюс фульвестрант. У групі Верзенію плюс фульвестрант спостерігалось пролонговане значення виживаності без прогресування захворювання, без клінічно значущого або значного негативного впливу на пов'язану зі здоров'ям якість життя.

В серії аналізів ВБП у попередньо визначених підгрупах було показано стабільні результати для всіх підгруп пацієток, в тому числі за показниками віку (< 65 або ≥ 65 років), раси, географічного регіону, місця захворювання, резистентності до ендокринної терапії, наявності вимірюваного захворювання, статусу рецепторів прогестерону та менопаузального статусу. Зниження ризику прогресування захворювання або смерті спостерігали у пацієток із вісцеральними метастазами (СР 0,481 [95 % ДІ: 0,369; 0,627]), медіана ВБП 14,7 місяця проти 6,5 місяця; у пацієток лише з метастазами у кістки (СР 0,543 [95 % ДІ: 0,355; 0,833]) та у пацієток із вимірюваними показниками захворювання (СР 0,523 [95 % ДІ: 0,412; 0,644]). У пацієток у пре/перименопаузі показник співвідношення ризиків становив 0,415 (95 % ДІ: 0,246; 0,698); у пацієток із негативними прогестероновими рецепторами показник СР становив 0,509 (95 % ДІ: 0,325; 0,797).

У субпопуляції пацієток із місцево поширеним або метастатичним захворюванням, які не отримували попередньої ендокринної терапії, показники ВБП також були стабільними.

Запланований проміжний аналіз загальної виживаності (ЗВ) (дата завершення збору даних – 20 червня 2019 р.) в популяції з призначеним лікуванням показав статистично значуще покращення у пацієток, які отримували Верзенію плюс фульвестрант, порівняно з тими, хто отримував плацебо плюс фульвестрант. Результати оцінки загальної виживаності наведено в таблиці 4.

Таблиця 5. MONARCH 2: Об'єднані дані щодо загальної виживаності (популяція з призначеним лікуванням)

Показник	Верзенію плюс фульвестрант	Плацебо плюс фульвестрант
Загальна виживаність	N = 446	N = 223
Кількість подій (n, %)	211 (47,3)	127 (57,0)
Медіана ЗВ [місяців] (95 % ДІ)	46,7 (39,2; 52,2)	37,3 (34,4; 43,2)

Показник співвідношення ризиків (95 % ДІ)	0,757 (0,606; 0,945)
p-значення	0,0137

N — кількість пацієнтів, ДІ — довірчий інтервал, ЗВ — загальна виживаність.

Аналіз ЗВ за факторами стратифікації показав, що СР щодо ЗВ становить 0,675 (95 % ДІ: 0,511; 0,891) у пацієнтів із вісцеральними метастазами та 0,686 (95 % ДІ: 0,451; 1,043) у пацієнтів із первинною ендокринною резистентністю.

Попередньо запланований остаточний аналіз ЗВ (дата завершення збору даних — 18 березня 2022 р.) показав 440 подій у двох підгрупах. Покращення ЗВ, яке попередньо показав проміжний аналіз ЗВ (дата завершення збору даних — 20 червня 2019 р.), зберіглося в групі прийому абемациклібу плюс фульвестрант в порівнянні з групою прийому плацебо плюс фульвестрант із СР 0,784 (95 % СІ: 0,644, 0,955). Медіана ЗВ становила 45,8 місяця в підгрупі застосування абемациклібу плюс фульвестрант та 37,25 місяця в підгрупі плацебо плюс фульвестрант.

Фармакокінетика

Абсорбція

Абсорбція абемациклібу повільна, T_{max} становить 8 годин, а середня абсолютна біодоступність — приблизно 45 %. У діапазоні терапевтичних доз 50–200 мг збільшення концентрації в плазмі крові (AUC) та C_{max} є приблизно пропорційними дозі. Рівноважна концентрація досягалась протягом 5 днів після повторного прийому в дозуванні двічі на день, абемацикліб накопичувався із середнім геометричним коефіцієнтом накопичення 3,7 (58 % CV) і 5,8 (65 % CV) на основі C_{max} та AUC відповідно. Прийом їжі з високим вмістом жирів збільшив комбіновану AUC абемациклібу і його активних метаболітів на 9 % та C_{max} на 26 %. Ці зміни не вважались клінічно значущими. Тому абемацикліб можна приймати разом з їжею або окремо.

Розподіл

Абемацикліб характеризується високим ступенем зв'язування з білками плазми крові людини (середній показник зв'язаної фракції становить приблизно від 96 до 98 %). Середнє геометричне значення системного об'єму розподілу становить приблизно 750 л (69 % CV), що вказує на розподіл абемациклібу в тканинах.

Концентрації абемациклібу та його активних метаболітів у спинномозковій рідині є порівнянними з концентраціями незв'язаної форми у плазмі.

Біотрансформація

Печінковий метаболізм є основним шляхом виведення абемациклібу з організму. Абемацикліб метаболізується до кількох метаболітів, головним чином, за допомогою цитохрому P450 (CYP) 3A4. Первинною біотрансформацією є гідроксилування до метаболіту, який циркулює з AUC, що становить 77 % вихідного лікарського засобу. Крім того, N-дезетил та N-дезетилгідрокси метаболіти циркулюють з AUC, що становить 39 % та 15 % вихідного лікарського засобу. Ці циркулюючі метаболіти є активними, їхня активність подібна до активності абемациклібу.

Виведення

Середнє геометричне печінкового кліренсу (CL) абемациклібу становило 21,8 л/год (39,8 % CV), а середній період напіввиведення абемациклібу з плазми — 24,8 години (52,1 % CV). Після одноразового перорального прийому [^{14}C]-абемациклібу приблизно 81 % дози виводився з калом, а 3,4 % — з сечею. Більшу частину дози, виведеної з фекаліями, становили метаболіти.

Особливі популяції

Вік, стать та маса тіла

Вік, стать та маса тіла пацієнта в популяційному фармакокінетичному аналізі хворих на рак (135 чоловіків та 859 жінок; віковий діапазон 24–91 рік; маса тіла 36–175 кг) не впливали на ефект абемациклібу.

Пацієнти з печінковою недостатністю

Абемацикліб метаболізується в печінці. Печінкова недостатність легкого (з оцінкою А за шкалою Чайлда–П'ю) та помірного (з оцінкою В за шкалою Чайлда–П'ю) ступеня на концентрацію абемациклібу не впливала. У суб'єктів з тяжкою печінковою недостатністю (з оцінкою С за шкалою Чайлда–П'ю) $AUC_{0-\infty}$ абемациклібу і незв'язана зі скоригованим на вміст у плазмі крові концентрація абемациклібу та його активних метаболітів зросли у 2,1 та 2,4 рази відповідно. Період напіввиведення абемациклібу збільшився з 24 до 55 годин (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Пацієнти з нирковою недостатністю

Нирковий кліренс абемациклібу та його метаболітів є незначним. Ниркова недостатність легкого та середнього ступеня не впливала на концентрацію абемациклібу. Немає даних стосовно пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю, термінальною стадією захворювання нирок або тих, хто перебуває на діалізі.

Клінічні характеристики

Показання

Ранні стадії раку молочної залози

Верзенію у поєднанні з ендокринною терапією призначений для ад'ювантного лікування дорослих пацієнтів із позитивним за гормональними рецепторами (HR-позитивним), негативним за рецептором епідермального фактора росту людини 2-го типу (HER2) раком молочної залози на ранніх стадіях з ураженням регіональних лімфатичних вузлів та високим ризиком рецидиву.

У жінок у пре- або перименопаузі ендокринну терапію інгібіторами ароматази слід поєднувати з призначенням агоністів лютеїнізуючого гормону рилізінг-гормону (ЛГРГ).

Поширений або метастатичний рак молочної залози

Верзенію призначений для лікування жінок з позитивним за гормональними рецепторами (HR-позитивним) і негативним за рецептором епідермального фактора росту людини 2-го типу (HER2) місцево поширеним або метастатичним раком молочної залози, у комбінації з інгібіторами ароматази або фульвестрантом, які застосовуються як початкова ендокринна терапія, або для лікування жінок, які отримували ендокринну терапію раніше. У жінок у пре- або перименопаузі ендокринну терапію слід поєднувати з призначенням агоністів ЛГРГ.

Протипоказання

Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.

Особливі заходи безпеки

Будь-який невикористаний препарат або його відходи слід утилізувати відповідно до місцевих вимог.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Вплив інших лікарських засобів на фармакокінетику абемациклібу

Абемацикліб метаболізується переважно CYP3A4.

Інгібітори CYP3A4

Однчасне застосування абемациклібу та інгібіторів CYP3A4 може збільшити концентрацію абемациклібу в плазмі крові. У пацієнтів із поширеним та/або

метастатичним раком одночасне застосування інгібітора СYP3A4 кларитроміцину призвело до збільшення в 3,4 раза концентрації абемациклібу в плазмі крові та збільшення в 2,5 раза комбінованої незв'язаної зі скоригованою на вміст у плазмі концентрації абемациклібу та його активних метаболітів.

Слід уникати застосування сильних інгібіторів СYP3A4 разом з абемациклібом. При одночасному застосуванні з сильними інгібіторами СYP3A4 необхідне зменшення дози абемациклібу (див. розділ «Спосіб застосування та дози») з подальшим ретельним контролем токсичності. Сильними інгібіторами СYP3A4 є, зокрема, кларитроміцин, ітраконазол, кетоназол, лопінавір/ритонавір, позаконазол або вориконазол. Слід уникати вживання грейпфрутів або грейпфрутового соку.

Для пацієнтів, які приймають помірний або слабкий інгібітор СYP3A4, корекція дози не потрібна. Однак слід ретельно стежити за станом пацієнта щодо проявів токсичності.

Індуктори СYP3A4

Одночасне застосування абемациклібу з сильним індуктором СYP3A4 рифампіцином знижувало концентрацію абемациклібу в плазмі на 95 %, а незв'язану зі скоригованим на вміст у плазмі крові концентрацію абемациклібу та його активних метаболітів — на 77 % за показниками $AUC_{0-\infty}$. Слід уникати одночасного застосування сильних індукторів СYP3A4 (зокрема карбамазепіну, фенітоїну, рифампіцину та препаратів звіробую) через ризик зниження ефективності абемациклібу.

Вплив абемациклібу на фармакокінетику інших лікарських засобів

Лікарські засоби, що є субстратами транспортерів

Абемацикліб та його основні активні метаболіти пригнічують активність ниркових транспортерів: транспортера органічних катіонів 2 (OCT2), білків екструзії лікарських засобів та токсинів (MATE1) й MATE2-K. *In vivo* можлива взаємодія абемациклібу з клінічно значущими субстратами цих транспортерів, такими як дофетилід або креатинін (див. розділ «Побічні реакції»). У клінічному дослідженні лікарської взаємодії з метформіном (субстратом OCT2, MATE1 та 2), який приймався одночасно з абемациклібом 400 мг, спостерігалось невелике, але клінічно незначуще збільшення (37 %) концентрації метформіну в плазмі. Встановлено, що це пов'язано зі зменшенням ниркової секреції при незміненому рівні клубочкової фільтрації.

У здорових добровольців одночасне застосування абемациклібу та субстрату Р-глікопротеїну (Р-gp) лопераміду призводило до збільшення концентрації лопераміду у плазмі крові на 9 % за показниками $AUC_{0-\infty}$ і на 35 % за показниками C_{max} . Таке збільшення концентрації не вважалось клінічно значущим. Однак з огляду на дослідження *in vitro* інгібування Р-gp та білка резистентності раку молочної залози (BCRP), що спостерігається при застосуванні абемациклібу, *in vivo* можуть виникати взаємодії абемациклібу із субстратами цих транспортерів з вузьким терапевтичним індексом, такими як дигоксин або дабігатран етексилат.

У клінічному дослідженні пацієнтів з раком молочної залози не було виявлено клінічно значущої лікарської взаємодії між абемациклібом та анастрозолом, фульвестрантом, екземестаном, летрозолом або тамоксифеном.

На сьогодні невідомо, чи може абемацикліб знижувати ефективність системних гормональних контрацептивів.

Особливості застосування

Нейтропенія

Повідомлялося про розвиток нейтропенії у пацієнтів, які отримували абемацикліб. Пацієнтам, у яких розвивається нейтропенія 3 або 4 ступеня, рекомендується модифікація дози (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Летальні події внаслідок нейтропенічного сепсису спостерігалися у < 1 % пацієнтів з метастатичним раком молочної залози. Пацієнтів слід проінструктувати щодо необхідності повідомляти про будь-які епізоди лихоманки своєму лікарю.

Інфекції/інвазії

Повідомлялося про більш високі показники інфікування пацієнтів, які отримували абемацикліб та ендокринну терапію, у порівнянні з пацієнтами, які отримували ендокринну терапію. Були повідомлення про легеневу інфекцію у пацієнтів, які отримували абемацикліб, без виникнення супутньої нейтропенії. Летальні події спостерігалися у < 1 % пацієнтів з метастатичним раком молочної залози. У пацієнтів слід контролювати наявність клінічних ознак та симптомів інфекції і лікувати їх з урахуванням медичної доцільності.

Венозна тромбоемболія

Про венозні тромбоемболічні події повідомлялось у пацієнтів, які отримували абемацикліб плюс ендокринну терапію. У пацієнтів слід контролювати наявність клінічних ознак і симптомів тромбозу глибоких вен та тромбоемболії легеневої артерії і лікувати їх з урахуванням медичної доцільності. Залежно від ступеня венозної тромбоемболії (ВТЕ) може бути потрібна модифікація дози абемациклібу (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Випадки артеріальної тромбоемболії

Потенційно підвищений ризик серйозних випадків артеріальної тромбоемболії (АТЕ), включаючи ішемічний інсульт та інфаркт міокарда, спостерігався у дослідженнях метастатичного раку молочної залози при застосуванні абемациклібу у комбінації з ендокринною терапією. Слід враховувати співвідношення користь/ризик для продовження лікування абемациклібом пацієнтів, у яких спостерігаються серйозні випадки АТЕ.

Підвищений рівень амінотрансфераз

Повідомлялося про підвищення рівнів АЛТ та АСТ у пацієнтів, які отримували абемацикліб. Залежно від ступеня підвищення рівнів АЛТ або АСТ може бути потрібна модифікація дози абемациклібу (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Діарея

Діарея є найпоширенішою побічною реакцією. В ході клінічних досліджень середній час до початку першого випадку діареї становив приблизно 6–8 днів, а середня тривалість діареї — 7–12 днів (ступінь 2) та 5–8 днів (ступінь 3). Діарея може бути пов'язана з розвитком зневоднення. При появі перших ознак рідких випорожнень пацієнтам слід розпочинати лікування протидіарейними засобами, такими як лоперамід, збільшувати кількість перорального вживання рідини та повідомити лікаря. Пацієнтам, у яких розвивається діарея > 2 ступеня, рекомендується модифікація дози лікарського засобу (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Інтерстиціальна легенева хвороба (ІЛХ)/Пневмоніт

Були повідомлення про розвиток інтерстиціальної легеневої хвороби (ІЛХ)/пневмоніту у пацієнтів, які отримували абемацикліб. У пацієнтів слід контролювати наявність легневих симптомів, що свідчать про ІЛХ/пневмоніт, та лікувати їх з урахуванням медичної доцільності. Залежно від ступеня ІЛХ/пневмоніту може бути потрібна модифікація дози абемациклібу (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Пацієнтам з ІЛХ/пневмонітом 3 або 4 ступеня слід повністю припинити застосування абемациклібу.

Одночасне застосування індукторів СУР3А4

Слід уникати одночасного застосування індукторів СУР3А4 через ризик зниження ефективності абемациклібу (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Вісцеральний криз

Відсутні дані щодо ефективності та безпеки застосування абемациклібу пацієнтам з вісцеральним кризом.

Лактоза

Пацієнтам з рідкісною спадковою непереносимістю галактози, загальною недостатністю лактази або глюкозо-галактозною мальабсорбцією не слід приймати цей лікарський засіб.

Натрій

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на таблетку, тобто фактично не містить натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Жінки репродуктивного віку/ контрацепція у жінок

Жінкам репродуктивного віку під час лікування та принаймні протягом 3 тижнів після завершення терапії слід застосовувати високоєфективні методи контрацепції (наприклад засоби подвійної бар'єрної контрацепції) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Вагітність

Відсутні дані щодо застосування абемациклібу вагітним жінкам. Дослідження на тваринах показали його репродуктивну токсичність. Верзенію не рекомендується призначати жінкам під час вагітності та жінкам репродуктивного віку, які не застосовують контрацепцію.

Грудне вигодовування

Невідомо, чи виділяється абемацикліб разом із грудним молоком. Не можна виключати ризику для дітей, які знаходяться на грудному вигодовуванні. Пацієнткам, які приймають абемацикліб, не слід годувати груддю.

Фертильність

Вплив абемациклібу на фертильність людей невідомий. Під час доклінічних досліджень у щурів не було відмічено впливу на фертильність самців, цитотоксичний вплив на репродуктивний тракт самців мишей, щурів і собак вказує на те, що абемацикліб може погіршувати фертильність у самців. Жодного негативного впливу на репродуктивні органи самиць мишей, щурів або собак, а також впливу на фертильність самиць і ранній ембріональний розвиток щурів не спостерігалось.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

Верзенію чинить незначний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами. Пацієнтам слід рекомендувати бути обережними під час керування транспортними засобами або роботи з іншими механізмами, якщо вони відчувають втому або запаморочення під час лікування Верзенію.

Спосіб застосування та дози

Терапію Верзенію слід розпочинати та здійснювати під наглядом лікарів, які мають досвід застосування протиракової терапії.

Дози

Рекомендована доза абемациклібу становить 150 мг двічі на день в комбінації з ендокринною терапією. Стосовно рекомендованого дозування лікарського засобу, який застосовується у якості препарату ендокринної терапії, зверніться до інструкції для медичного застосування цього лікарського засобу.

Тривалість лікування

Ранні стадії раку молочної залози

Верзенію слід приймати безперервно протягом двох років або доки не виникне рецидив захворювання, або до настання неприйнятної токсичності.

Поширений або метастатичний рак молочної залози

Верзенію слід приймати безперервно, доки пацієнт отримує клінічну перевагу від терапії, або до настання неприйнятної токсичності.

Якщо у пацієнта виникло блювання або він пропустив дозу Верзенію, пацієнту слід прийняти наступну дозу в призначений час, додаткової дози приймати не потрібно.

Коригування дози

З метою контролю за певними побічними реакціями може бути потрібне тимчасове припинення прийому та/або зменшення дози, як показано в таблицях 5–11.

Таблиця 6. Рекомендації з коригування дози у разі виникнення побічних реакцій

Етапи коригування	Доза Верзенію у складі комбінованої терапії
Рекомендована доза	150 мг двічі на день
Перше зниження дози	100 мг двічі на день
Друге зниження дози	50 мг двічі на день

Показники загального аналізу крові слід контролювати до початку терапії Верзенію, кожні два тижні протягом перших двох місяців терапії, щомісяця протягом наступних двох місяців та за клінічними показаннями. Рекомендовані показники перед початком лікування: абсолютна кількість нейтрофілів (АКН) $\geq 1500/\text{мм}^3$, кількість тромбоцитів $\geq 100000/\text{мм}^3$, гемоглобін ≥ 8 г/дл.

Таблиця 7. Рекомендації з коригування дози у разі виникнення гематологічної токсичності

Токсичність ^{a,b}	Рекомендації з призначення
1 або 2 ступеня	Корекція дози не потрібна.
3 ступеня	Припинити прийом лікарського засобу, поки токсичність не зменшиться до 2 ступеня або менше. Зменшення дози не потрібне.
3 ступеня, повторювана, або 4 ступеня	Припинити прийом лікарського засобу, поки токсичність не зменшиться до 2 ступеня або менше. Відновити прийом з наступної нижчої дози.
Пацієнту потрібне призначення факторів росту клітин крові	Припинити прийом абемациклібу щонайменше на 48 годин після введення останньої дози факторів росту клітин крові, поки токсичність не зменшиться до 2 ступеня або менше. Відновити прийом з наступною нижчою дозою, якщо дозу вже не було знижено через токсичність, яка призвела до використання факторів росту.

^a Загальні термінологічні критерії з несприятливих явищ Національного інституту раку (NCI CTCAE).

^b АКН: 1 ступінь: АКН $< \text{НМН} - 1500/\text{мм}^3$; 2 ступінь: АКН $1000 - < 1500/\text{мм}^3$; 3 ступінь: АКН $500 - 1000/\text{мм}^3$; 4 ступінь: АКН $< 500/\text{мм}^3$.
НМН – нижня межа норми.

Лікування протидіарейними засобами, такими як лоперамід, слід починати у разі появи перших ознак рідких випорожнень.

Таблиця 8. Рекомендації у разі виникнення діареї

Токсичність ^a	Рекомендації з призначення
1 ступеня	Корекція дози не потрібна.
2 ступеня	Якщо токсичність не зменшується протягом 24 годин до 1 ступеня або менше, припинити прийом до зникнення ознак токсичності. Зменшення дози не потрібне.
2 ступеня, яка зберігається або повторюється після відновлення прийому такої самої дози, незважаючи на максимальні підтримуючі заходи	Припинити прийом лікарського засобу, поки токсичність не зменшиться до 1 ступеня або менше. Відновити прийом з наступної нижчої дози.
3 або 4 ступеня або потреба в госпіталізації	

^a NCI CTCAE.

Рівні аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ) слід контролювати до початку терапії Верзеніо, кожні два тижні протягом перших двох місяців терапії, щомісяця протягом наступних двох місяців та за клінічними показаннями.

Таблиця 9. Рекомендації у разі підвищення рівнів амінотрансфераз

Токсичність ^a	Рекомендації з призначення
1 ступеня (> ВМН–3,0 × ВМН) 2 ступеня (> 3,0–5,0 × ВМН)	Корекція дози не потрібна.
Стійка або повторна токсичність 2 ступеня або 3 ступеня (> 5,0–20,0 × ВМН)	Припинити прийом лікарського засобу, поки токсичність не зменшиться до початкового рівня або 1 ступеня. Відновити прийом з наступної нижчої дози.
Підвищення рівня АСТ та/або АЛТ > 3 × ВМН із загальним білірубіном > 2 × ВМН за відсутності холестазу	Припинити застосування абемациклібу.
4 ступеня (> 20,0 × ВМН)	Припинити застосування абемациклібу.

^a NCI CTCAE.

ВМН – верхня межа норми.

Таблиця 10. Рекомендації у разі розвитку інтерстиціальної легеневої хвороби (ІЛХ)/пневмоніту

Токсичність ^a	Рекомендації з призначення
1 або 2 ступеня	Корекція дози не потрібна.
Стійка або повторна токсичність 2 ступеня, яка при застосуванні максимальних підтримуючих заходів не знижується протягом 7 днів до вихідного рівня або 1 ступеня	Припинити прийом лікарського засобу, поки токсичність не зменшиться до початкового рівня або 1 ступеня. Відновити прийом з наступної нижчої дози.
3 або 4 ступеня	Припинити застосування абемациклібу.

^a NCI CTCAE.

Таблиця 11. Рекомендації у разі розвитку венозної тромбоемболії (ВТЕ)

Токсичність ^a	Рекомендації з призначення
Ранні стадії раку молочної залози	
Всі ступені (1, 2, 3, або 4)	Припинити прийом та лікувати за клінічними показаннями. Прийом абемациклібу можна відновити, коли стан пацієнта клінічно стабільний.
Поширений або метастатичний рак молочної залози	
1 або 2 ступеня	Зміна дози не потрібна.
3 або 4 ступеня	Припинити прийом та лікувати за клінічними показаннями. Прийом абемациклібу можна відновити, коли стан пацієнта клінічно стабільний.

^a NCI CTCAE.

Таблиця 12. Рекомендації у разі розвитку негематологічної токсичності (окрім діареї, підвищеного рівня амінотрансфераз та інтерстиціальної легеневої хвороби (ІЛХ)/пневмоніту та венозної тромбоемболії (ВТЕ))

Токсичність ^a	Рекомендації з призначення
1 або 2 ступеня	Корекція дози не потрібна.
Стійка або повторна токсичність 2 ступеня, яка при застосуванні максимальних підтримуючих заходів не знижується протягом 7 днів до вихідного рівня або 1 ступеня	Припинити прийом лікарського засобу, поки токсичність не зменшиться до 1 ступеня або менше. Відновити прийом з наступної нижчої дози.
3 або 4 ступеня	

^a NCI CTCAE.

Інгібітори СYP3A4

Слід уникати одночасного застосування сильних інгібіторів СYP3A4. Якщо застосування сильних інгібіторів СYP3A4 не вдається уникнути, дозу абемациклібу слід зменшити до 100 мг двічі на день.

Пацієнтам, яким дозу абемациклібу зменшили до 100 мг двічі на день і яким не можна уникнути одночасного застосування сильного інгібітора СYP3A4, дозу абемациклібу слід додатково зменшити до 50 мг двічі на день.

Пацієнтам, яким дозу абемациклібу зменшили до 50 мг двічі на день і яким не можна уникнути одночасного застосування сильного інгібітора СYP3A4, прийом абемациклібу можна продовжувати з ретельним контролем проявів токсичності. Як альтернативу дозу абемациклібу можна зменшити до 50 мг один раз на день або припинити прийом.

Якщо прийом інгібітора СYP3A4 припинено, дозу абемациклібу слід збільшити до дози, яка була призначена до початку застосування інгібітора СYP3A4 (через 3–5 періодів напіввиведення інгібітора СYP3A4).

Особливі популяції

Пацієнти літнього віку

Немає потреби коригувати дозу залежно від віку пацієнта (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Пацієнти з нирковою недостатністю

Для пацієнтів з нирковою недостатністю легкого або середнього ступеня коригування дози не потрібне. Відсутні дані щодо застосування абемациклібу пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю, термінальною стадією захворювання нирок або тим, хто перебуває на діалізі (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю абемацикліб слід застосовувати з обережністю та під ретельним контролем проявів токсичності.

Пацієнти з печінковою недостатністю

Не потрібно коригувати дозу для пацієнтів з легкою (з оцінкою А за шкалою Чайлда – П'ю) або помірною (з оцінкою В за шкалою Чайлда – П'ю) печінковою недостатністю. Пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю (з оцінкою С за шкалою Чайлда – П'ю) рекомендується зменшити частоту прийому абемациклібу до одного разу на день (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Спосіб застосування

Верзенію призначений для перорального застосування.

Дозу можна приймати разом з їжею або окремо. Не слід приймати лікарський засіб разом з грейпфрутами або грейпфрутовим соком (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнти повинні приймати дози приблизно в однаковий час щодня.

Таблетку слід ковтати цілою (пацієнти не повинні розжовувати, подрібнювати або розділяти таблетки перед проковтуванням).

Діти

Безпека та ефективність застосування абемациклібу дітям та підліткам (віком до 18 років) не були встановлені. Дані відсутні.

Передозування

У разі передозування абемациклібу може виникнути втома та діарея. Пацієнтам слід забезпечити загальну підтримуючу терапію.

Побічні реакції

Короткий опис профілю безпеки

Найчастіші побічні реакції — це діарея, інфекції, нейтропенія, лейкопенія, анемія, втома, нудота, блювання, алопеція та зниження апетиту.

Серед найбільш поширених побічних реакцій явища ≥ 3 ступеня становили менше 5 %, за винятком нейтропенії, лейкопенії та діареї.

Таблиця побічних реакцій

У таблиці нижче побічні реакції подано за класами уражених органів і систем органів (медичний словник регуляторної активності (MedDRA SOC), та за частотою їх виникнення. Застосовується така класифікація частоти виникнення: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже

рідко (<1/10000) і невідомо (неможливо оцінити на підставі наявних даних). У межах кожної групи за частотою побічні реакції подаються у порядку зменшення їхньої тяжкості.

Таблиця 13. Побічні реакції, про які повідомлялось у дослідженнях фази 3 застосування абемациклібу в комбінації з ендокринною терапією^a (N = 3 559) та в постмаркетинговий період

Клас систем органів	Дуже часто	Часто	Нечасто	Рідко
Інфекції та інвазії	Інфекції ^b			
Порушення з боку крові та лімфатичної системи	Нейтропенія Лейкопенія Анемія Тромбоцитопенія Лімфопенія ^h		Фебрильна нейтропенія ^e	
Порушення обміну речовин та харчування	Зниження апетиту			
Порушення з боку нервової системи	Головний біль ^f Дисгевзія ^g Запаморочення ^g			
Порушення з боку органів зору		Підвищене сльозовиділення	Фотопсія Кератит	
Порушення з боку судинної системи		Венозна тромбоемболія ^c		
Порушення з боку органів дихання, грудної клітки та середостіння		ІЛХ/Пневмонія ^d		
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	Діарея Блювання Нудота Стоматит ^f	Диспепсія ^f		
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини	Алопеція ^g Свербіж ^g Висипання ^g	Хвороба нігтів ^f Суха шкіра ^c		Мультиформна еритема
Порушення з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини		М'язова слабкість ^c		
Загальні розлади та реакції у місці введення лікарського засобу	Пірексія ^e Втома			
Лабораторні дослідження	Підвищений рівень аланінамінотрансферази ^g Підвищений			

	рівень аспаратаміно-трансфераз ^g			
--	---	--	--	--

^a Абемацикліб у комбінації з анастрозолом, летрозолом, екземестаном, тамоксифеном або фулвестрантом.

^b Інфекції включають усі випадки інфекцій, які описані термінами переважного використання для класу систем органів «Інфекції та інвазії» про які повідомлялось.

^c Венозні тромбоемболічні явища включають тромбоз глибоких вен (ТГВ), тромбоемболію легеневої артерії, тромбоз венозного синуса головного мозку, тромбоз підключичної, пахвової вени, ТГВ нижньої порожнистої вени та тромбоз вен малого таза.

^d Інтерстиціальна хвороба легень (ІХЛ)/пневмоніт для ранніх стадій раку молочної залози (ранній РМЗ) включає усі випадки захворювання, які описані термінами переважного використання для інтерстиціальної хвороби легень відповідно до Стандартизованих запитів MedDRA. Для метастатичного раку молочної залози терміни переважного використання включають інтерстиціальне захворювання легень, пневмоніт, організуючу пневмонію, фіброз легень та облітеруючий бронхіоліт.

^e Враховані побічні реакції, виявлені лише в рамках досліджень метастатичного раку молочної залози (MONARCH 2 та MONARCH 3).

^f Враховані побічні реакції, виявлені лише в рамках досліджень ранніх стадій раку молочної залози (monarchE).

^g Часто зустрічається в рамках досліджень ранніх стадій раку молочної залози (monarchE), дуже часто – в рамках досліджень метастатичного раку молочної залози (MONARCH 2 та MONARCH 3).

^h Часто зустрічається в рамках досліджень метастатичного раку молочної залози (MONARCH 2 та MONARCH 3), дуже часто – в рамках досліджень ранніх стадій раку молочної залози (monarchE).

Опис окремих побічних реакцій

Нейтропенія

Часто повідомлялось про нейтропенію у дослідженнях. У дослідженні monarchE про випадки нейтропенії повідомлялось у 45,8 % пацієнтів. Зниження загальної кількості нейтрофілів 3 або 4 ступеня (на основі лабораторних даних) було зареєстровано у 19,1 % пацієнтів, які отримували абемацикліб у комбінації з ендокринною терапією, з середнім часом до початку нейтропенії 30 днів і середнім часом до її зникнення — 16 днів. Фебрильна нейтропенія була зареєстрована у 0,3 % пацієнтів. У дослідженнях MONARCH 2 та MONARCH 3 повідомлялось про нейтропенію у 45,1 % пацієнтів. Зниження загальної кількості нейтрофілів 3 або 4 ступеня (на основі лабораторних даних) було зареєстровано у 28,2 % пацієнтів, які отримували абемацикліб у комбінації з інгібіторами ароматази або фулвестрантом. Середній час до початку нейтропенії 3 або 4 ступеня становив 29–33 дні, а середній час до нормалізації показників — 11–15 днів. Фебрильна нейтропенія була зареєстрована у 0,9 % пацієнтів. Пацієнтам, у яких розвивається нейтропенія 3 або 4 ступеня, рекомендується модифікація дози (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Діарея

Найчастіше як про побічну реакцію повідомлялося про діарею (див. таблицю 12). Захворюваність була найвищою протягом першого місяця лікування абемациклібом, згодом вона знижувалась. У дослідженні monarchE середній час до початку першої події діареї будь-якого ступеня становив 8 днів. Середня тривалість діареї 2 ступеня становила 7 днів, діареї 3 ступеня — 5 днів. У дослідженнях MONARCH 2 і MONARCH 3 середній час до початку першої події діареї будь-якого ступеня становив приблизно від 6 до 8 днів. Медіана тривалості діареї 2 ступеня становила 9–12 днів, діареї 3 ступеня — 6–8 днів. Показник захворюваності на діарею повертався до вихідного або до нижчого рівня при

підтримуючому лікуванню, такому як прийом лопераміду та/або корекція дози (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Підвищений рівень амінотрансфераз

У дослідженні monarchE часто повідомлялося про підвищення АЛТ та АСТ (12,3 % та 11,8 % відповідно) у пацієнтів, які отримували абемацикліб у комбінації з ендокринною терапією. Підвищення АЛТ або АСТ 3 або 4 ступеня (за результатами лабораторних досліджень) було зареєстровано у 2,6 % та 1,6 % пацієнтів. Середній час до початку підвищення рівня АЛТ 3 або 4 ступеня становив 118 днів, а середній час до зникнення – 14,5 дня. Середній час до початку підвищення рівня АСТ 3 або 4 ступеня становив 90,5 дня, а середній часу до зникнення – 11 днів. У дослідженнях MONARCH 2 та MONARCH 3 часто повідомлялося про підвищення рівня АЛТ та АСТ (15,1 % і 14,2 % відповідно) у пацієнтів, які отримували абемацикліб у комбінації з інгібіторами ароматази або фульвестрантом. Підвищення рівня АЛТ або АСТ 3 або 4 ступеня (на основі даних лабораторних досліджень) було зареєстровано у 6,1 % та 4,2 % пацієнтів. Середній час до настання підвищення рівня АЛТ 3 або 4 ступеня становив 57–61 день, а середній час до нормалізації показників — 14 днів. Середній час до початку підвищення рівня АСТ 3 або 4 ступеня становив 71–185 днів, а середній час до нормалізації показників — 13–15 днів. Пацієнтам, у яких спостерігається підвищення рівня АЛТ чи АСТ 3 або 4 ступеня, рекомендується модифікація дози (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Креатинін

Хоча це не є побічною реакцією, було виявлено, що абемацикліб підвищує рівень креатиніну в сироватці крові. У дослідженні monarchE у 99,3 % пацієнтів повідомлялося про підвищення рівня креатиніну в сироватці крові (за результатами лабораторних досліджень), з них у 0,5 % пацієнтів було підвищення рівня 3 або 4 ступеня. У 91,0 % пацієнтів, які отримували тільки ендокринну терапію, повідомлялося про підвищення рівня креатиніну в сироватці крові (усі лабораторні показники). У дослідженнях MONARCH 2 та MONARCH 3 у 98,3 % пацієнтів спостерігалось підвищення рівня креатиніну в сироватці крові (за результатами лабораторних досліджень), з них у 1,9 % пацієнтів спостерігалось підвищення рівня 3 або 4 (за результатами лабораторних досліджень). 78,4 % пацієнтів, які отримували інгібітор ароматази або фульвестрант, повідомили про підвищення рівня креатиніну в сироватці крові (усі лабораторні показники). Було виявлено, що прийом абемациклібу підвищує рівень креатиніну в сироватці крові шляхом пригнічення транспортерів ниркової канальцевої секреції, не впливаючи на гломерулярну функцію нирок (за даними вимірювання кліренсу іогексолу) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У клінічних дослідженнях рівень креатиніну в сироватці крові підвищувався протягом першого місяця прийому абемациклібу і залишався підвищеним, але стабільним протягом періоду лікування. Таке підвищення мало оборотний характер після припинення лікування та не супроводжувалось змінами маркерів функції нирок, таких як вміст азоту сечовини крові (АСК), рівень цистатину С або швидкість клубочкової фільтрації, розрахована на основі вимірювання рівня цистатину С.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці. Зберігати при температурі нижче 30 °С.

Упаковка. По 14 таблеток у блістері, по 2 блістери у картонній пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Ліллі С.А./ Lilly S.A.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Авда де ля Індустрія, 30, 28108, Алькобендас, Мадрид, Іспанія / Avda de la Industria, 30, Alcobendas, Madrid, 28108, Spain.

Дата останнього перегляду. 10.02.2026