МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 005715- 180320
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
ВЕРЗЕНИО™

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: ВЕРЗЕНИО™

Международное непатентованное наименование: Абемациклиб

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав:

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 50 мг содержит:

действующее вещество: абемациклиб – 50,00 мг;

вспомогательные вещества: микрокристаллическая целлюлоза 102 – 49,00 мг; микрокристаллическая целлюлоза 101 – 14,00 мг; лактозы моногидрат – 14,00 мг; кроскармеллоза натрия – 7,000 мг; кремния диоксид – 2,000 мг; натрия стеарилфумарат – 4,000 мг;

оболочка таблетки: смесь красителей бежевая 85F97280 – 4,200 мг.

Смесь красителей бежевая 85F97280: поливиниловый спирт частично гидролизованный, титана диоксид, макрогол 4000/полиэтиленгликоль ММ 3350, тальк, железа оксид желтый, железа оксид красный.

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 100 мг содержит:

действующее вещество: абемациклиб – 100,0 мг;

вспомогательные вещества: микрокристаллическая целлюлоза 102 – 98,00 мг; микрокристаллическая целлюлоза 101 – 28,00 мг; лактозы моногидрат – 28,00 мг; кроскармеллоза натрия – 14,00 мг; кремния диоксид – 4,000 мг; натрия стеарилфумарат – 8,000 мг;

оболочка таблетки: смесь красителей белая 85F18422 – 11,20 мг.

Смесь красителей белая 85F18422: поливиниловый спирт частично гидролизованный, титана диоксид, макрогол 4000/ полиэтиленгликоль ММ 3350, тальк.

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 150 мг содержит:

действующее вещество: абемациклиб – 150,0 мг;

вспомогательные вещества: микрокристаллическая целлюлоза 102 – 147,0 мг; микрокристаллическая целлюлоза 101 – 42,00 мг; лактозы моногидрат – 42,00 мг; кроскармеллоза натрия – 21,00 мг; кремния диоксид – 6,000 мг; натрия стеарилфумарат – 12,00 мг;

оболочка таблетки: смесь красителей желтая 85F92473 – 12,60 мг.

Смесь красителей желтая 85F92473: поливиниловый спирт частично гидролизованный, титана диоксид, макрогол 4000/ полиэтиленгликоль ММ 3350, тальк, железа оксид желтый.

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 200 мг содержит:

действующее вещество: абемациклиб – 200,0 мг;

вспомогательные вещества: микрокристаллическая целлюлоза 102 – 196,0 мг; микрокристаллическая целлюлоза 101 – 56,00 мг; лактозы моногидрат – 56,00 мг; кроскармеллоза натрия – 28,00 мг; кремния диоксид – 8,000 мг; натрия стеарилфумарат – 16,00 мг;

оболочка таблетки: смесь красителей бежевая 85F97280 – 16,80 мг.

Смесь красителей бежевая 85F97280: поливиниловый спирт частично гидролизованный, титана диоксид, макрогол 4000/полиэтиленгликоль ММ 3350, тальк, железа оксид желтый, железа оксид красный.

Описание:

Таблетки 50 мг:

овальные таблетки светло-оранжевого цвета с гравировкой «Lilly» на одной стороне и «50» на другой.

Таблетки 100 мг:

овальные таблетки от белового до почти белого цвета с гравировкой «Lilly» на одной стороне и «100» на другой.

Таблетки 150 мг:

овальные таблетки желтого цвета с гравировкой «Lilly» на одной стороне и «150» на другой.

Таблетки 200 мг:

овальные таблетки светло-оранжевого цвета с гравировкой «Lilly» на одной стороне и «200» на другой.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства, ингибиторы протеинкиназ.

Код АТХ: L01XE50.

Фармакологические свойства

Механизм действия

Абемациклиб является ингибитором циклин-зависимых киназ 4 и 6 (CDK4 и CDK6). Эти киназы активируются при связывании с D-циклинами. При раке молочной железы с положительным статусом эстрогеновых рецепторов (ER+) комплекс циклин D1 и CDK4/6 способствует фосфорилированию белка ретинобластомы (Rb), прогрессированию клеточного цикла и пролиферации клеток. Длительное воздействие абемациклиба в условиях *in vitro* ингибирует фосфорилирование Rb и блокирует прогрессирование клеточного цикла из фазы G1 в фазу S, что приводит к старению и апоптозу. В моделях ксенотрансплантата рака молочной железы абемациклиб ежедневно непрерывно вводился в клинически значимых концентрациях, в качестве монотерапии или в сочетании с антиэстрогенами, что приводило к уменьшению размера опухоли.

Фармакодинамика

У пациентов с раком абемациклиб в дозах от 50 мг до 200 мг 2 раза в день подавляет активность CDK4 и CDK6, ингибируя фосфорилирование Rb и топоизомеразу II альфа, что приводит к остановке клеточного цикла перед рестрикционной точкой G1. При проведении анализа зависимости экспозиция - эффективность в исследованиях MONARCH 2 и MONARCH 3 была определена доза 150 мг 2 раза в день для начальной терапии в сочетании с эндокринной, и подтверждена необходимость снижения дозы до 50 мг 2 раза в день в случае плохой переносимости. При проведении анализа зависимости экспозиция - эффективность в исследовании MONARCH 1 была определена доза 200 мг 2 раза в день для начальной монотерапии абемациклибом.

Влияние абемациклиба на длительность интервала QT с корректировкой Фридериция (QTcF) оценивали у 144 пациентов с распространенным раком. Никаких значимых изменений (>20 мсек) длительности интервала QTcF не было обнаружено при среднем значении наблюдаемой максимальной равновесной концентрации абемациклиба после его применения в терапевтических дозах.

При проведении анализа зависимости экспозиция - эффективность у здоровых добровольцев при приеме препарата в наиболее высоких клинически значимых дозах было показано, что

применение абемациклиба не приводило к клинически значимому увеличению интервала QTcF.

Фармакокинетика

Всасывание

Абемациклиб характеризуется медленным всасыванием с медианой времени достижения максимальной концентрации T_{max}, равной 8,0 ч. Абсолютная биодоступность абемациклиба составляет 45% (90% доверительный интервал: 40-51%). В диапазоне терапевтических доз от 50 мг до 200 мг увеличение экспозиции (C_{max} и площади под кривой «концентрация-время» AUC) является пропорциональным дозе препарата. Равновесное состояние достигается в течение 5 дней при приеме абемациклиба 2 раза в день. Абемациклиб накапливается со средним геометрическим отношением, составляющим 3,7 (58% CV, CV – коэффициент вариации) и 5,8 (65% CV) на основании C_{max} и AUC, соответственно.

Распределение

Абемациклиб обладает высокой степенью связывания с белками плазмы человека (среднее значение связанной фракции составляет 96-98%), при этом связывание не зависит от концентрации абемациклиба в диапазоне от 152 нг/мл до 5066 нг/мл. Абемациклиб связывается как с сывороточным альбумином человека, так и с альфа-1-кислым гликопротеином. Среднее геометрическое значение системного объема распределения составляет приблизительно 747 л (68,6% CV).

У пациентов с распространенным раком концентрация абемациклиба и его активных метаболитов M2 и M20 в спинномозговой жидкости сравнимы с концентрациями несвязанных метаболитов в плазме.

Метаболизм

Абемациклиб подвергается метаболизму в основном в печени, главным образом, при участии цитохрома P450 (CYP) 3A с образованием основного метаболита N-дезэтилабемациклиба (M2) и дополнительных метаболитов: гидроксиабемациклиба (M20), гидрокси-N-дезэтилабемациклиба (M18) и окисленного метаболита (M1). Активность метаболитов N-дезэтилабемациклиба (M2) и гидроксиабемациклиба (M20) сходна с активностью абемациклиба.

Выведение

Среднее геометрическое значение печеночного клиренса (CL) абемациклиба составляет 21,8 л/ч (39,8% CV), средний период полувыведения из плазмы крови - 24,8 ч (52,1% CV).

После приема внутрь однократной дозы меченного изотопом [^{14}C] абемациклиба приблизительно 81% от принятой дозы выводится через кишечник и приблизительно 3,4% - почками. Большую часть дозы, выведенной через кишечник, составляли метаболиты.

Особые группы пациентов

Возраст, пол и масса тела

Возраст, пол и масса тела не оказывали влияния на экспозицию абемациклиба в анализе популяционной фармакокинетики у пациентов с раком (135 мужчин и 859 женщин в возрасте от 24 лет до 91 года и массой тела от 36 до 175 кг).

Пациенты с нарушением функции печени

Абемациклиб подвергается метаболизму в печени. У пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени экспозиция несвязанного абемациклиба увеличивалась в 2,69 раза, а период полувыведения - с 24 до 55 часов. У пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени необходимо уменьшить частоту дозирования до одного раза в день.

Пациенты с нарушением функции почек

Абемациклиб и его метаболиты не выводятся через почки в значительной степени. Коррекция дозы у пациентов с нарушением функции почек легкой или умеренной степени не требуется. Нет данных о применении препарата у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени, терминальной стадией почечной недостаточности, а также у пациентов, находящихся на диализе.

Показания к применению

Верзенио™ показан для лечения положительного по гормональным рецепторам (HR+) и отрицательного по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-) распространенного или метастатического рака молочной железы:

- в комбинации с первой линией эндокринной терапии ингибитором ароматазы;
- в комбинации с фулвестрантом, назначаемым в качестве первой или второй линии эндокринной терапии;
- в качестве монотерапии у пациентов с прогрессированием заболевания после эндокринной терапии и одной или двух линий предшествующей химиотерапии по поводу метастатической стадии заболевания.

У женщин в пре- или перименопаузе терапию необходимо комбинировать с назначением агониста лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ).

Противопоказания

Повышенная чувствительность к абемациклибу или любому компоненту, входящему в состав препарата; беременность и период грудного вскармливания.

Детский возраст, почечная недостаточность тяжелой степени, терминальная стадия почечной недостаточности, пациенты, находящиеся на гемодиализе (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью

Пациенты с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы или глюкозно-галактозной мальабсорбцией, пациенты с нарушением функции печени тяжелой степени тяжести, одновременное применение с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4. Следует избегать одновременного применения индукторов изофермента CYP3A4 ввиду риска снижения эффективности абемациклиба.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Данные доклинических исследований на животных показали, что препарат Верзенио™ при применении во время беременности может оказывать вред для плода. В исследованиях репродуктивной функции у животных применение абемациклиба в период органогенеза оказывало тератогенное действие и приводило к снижению массы плода во время беременности, что было сходно с данными о воздействии на человека, основанными на AUC при применении максимально рекомендованной человеку дозы. Данные о риске, связанном с применением препарата у человека, отсутствуют. Следует сообщить беременной женщине о возможном риске для плода.

Период грудного вскармливания

Данные о возможности проникновения абемациклиба в грудное молоко, влиянии абемациклиба на ребенка, находящегося на грудном вскармливании, или о влиянии на выработку молока, отсутствуют. Поскольку у ребенка, находящегося на грудном вскармливании, возможно развитие серьезных нежелательных реакций, связанных с проникновением абемациклиба в грудное молоко, следует рекомендовать кормящим женщинам прекратить грудное вскармливание на время приема препарата Верзенио™ и как минимум в течение 3 недель после завершения терапии.

Женщины и мужчины с репродуктивным потенциалом

Тестирование на беременность

Данные доклинических исследований на животных показали, что применение препарата Верзенио™ во время беременности может причинить вред плоду. Проведение теста на беременность рекомендуется женщинам детородного возраста до начала терапии препаратом Верзенио™.

Контрацепция у женщин

Применение препарата Верзенио™ во время беременности может причинить вред плоду. Женщинам детородного возраста следует рекомендовать использование эффективных методов контрацепции во время терапии препаратом Верзенио™ и в течение как минимум 3 недель после приема его последней дозы.

Бесплодие у мужчин

На основании данных исследований на животных, препарат Верзенио™ может влиять на фертильность мужчин репродуктивного возраста.

Способ применения и дозы

Рекомендуемые дозы и режим дозирования

В составе комбинированной терапии с фулвестрантом или ингибитором ароматазы рекомендуемая доза препарата Верзенио™ составляет 150 мг внутрь 2 раза в день.

- Следует обратиться к инструкции по медицинскому применению ингибитора ароматазы для получения информации о рекомендуемой дозе препарата.
- Рекомендуемая доза фулвестранта составляет 500 мг в 1-й, 15-й и 29-й дни цикла и далее 1 раз в месяц. Следует ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению фулвестранта. При комбинированной терапии препаратом Верзенио™ и фулвестрантом в соответствии с существующими стандартами клинической практики женщинам в пери- и пременопаузе следует пройти курс лечения агонистом гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ).

При проведении монотерапии рекомендуемая доза препарата Верзенио™ составляет 200 мг внутрь 2 раза в день.

Терапию следует продолжать до прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности. Препарат Верзенио™ можно принимать независимо от приема пищи.

Необходимо принимать назначенные дозы препарата Верзенио™ примерно в одно и то же время каждый день.

При возникновении рвоты у пациента или при пропуске приема препарата Верзенио™ необходимо принять следующую дозу в обычное время. Таблетку необходимо проглатывать целиком, не следует разжевывать, дробить или делить таблетку. Не следует принимать поврежденные таблетки, разломанные, с трещинами или другими признаками повреждения.

Коррекция режима дозирования

Коррекция режима дозирования при развитии нежелательных реакций

Рекомендации по коррекции дозы при развитии нежелательных реакций представлены в таблицах 1-5. Следует отменить прием препарата Верзенио™ при непереносимости дозы 50 мг 2 раза в день.

Таблица 1. Коррекция дозы препарата Верзенио™ при развитии нежелательных реакций.

Уровень снижения дозы	**Доза Верзенио™ при комбинированной терапии с фулвестрантом или ингибитором ароматазы**	**Доза Верзенио™ при монотерапии**
Рекомендуемая начальная доза	150 мг 2 раза в день	200 мг 2 раза в день
Первое снижение дозы	100 мг 2 раза в день	150 мг 2 раза в день
Второе снижение дозы	50 мг 2 раза в день	100 мг 2 раза в день
Третье снижение дозы	Не применимо	50 мг 2 раза в день

Таблица 2. Коррекция дозы препарата Верзенио™ при гематологической токсичности[1].

Необходимо контролировать показатели общего анализа крови перед началом терапии Верзенио™, каждые 2 недели в течение первых 2 месяцев, ежемесячно в течение следующих 2 месяцев и затем в соответствии с клиническими показаниями.	
Степень тяжести в соответствии с CTCAE	**Коррекция дозы Верзенио™**
1 или 2 степень	Коррекция дозы не требуется
3 степень	Временная отмена до восстановления показателя до ≤2 степени. Уменьшение дозы не требуется
Повторное развитие 3 степени или 4 степень	Временная отмена до восстановления показателя до ≤2 степени. Возобновить

	прием в дозе, сниженной до следующего уровня

CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) - Общая терминология критериев нежелательных реакций.

[1] – В случае необходимости применения гемопоэтических ростовых факторов следует отменить терапию препаратом Верзенио™ как минимум на 48 часов после последнего введения гемопоэтических ростовых факторов до восстановления показателя до ≤2 степени. Возобновить прием в дозе, уменьшенной до следующего уровня, если доза еще не была снижена ввиду токсичности, потребовавшей применение гемопоэтических ростовых факторов. Применение гемопоэтических ростовых факторов следует проводить согласно существующим стандартам лечения.

Таблица 3. Коррекция дозы препарата Верзенио™ при диарее.

При первых признаках жидкого стула следует начать прием противодиарейных препаратов.	
Степень тяжести в соответствии с CTCAE	**Коррекция дозы Верзенио™**
1 степень	Коррекция дозы не требуется
2 степень	Если токсичность не разрешается в течение 24 часов до ≤1 степени, временно отменить прием до выздоровления. Коррекция дозы не требуется
Сохранение или повторное развитие 2 степени после возобновления прежней дозы, несмотря на полный комплекс симптоматической терапии	Временная отмена до восстановления показателя до ≤1 степени. Возобновить прием в дозе, уменьшенной до следующего уровня
3 или 4 степень или диарея, требующая госпитализации	Временная отмена до восстановления показателя до ≤1 степени. Возобновить прием в дозе, уменьшенной до следующего уровня

Таблица 4. Коррекция дозы препарата Верзенио™ при гепатотоксичности.

Необходимо контролировать уровень АЛТ, АСТ и общего билирубина перед началом терапии Верзенио™, каждые 2 недели в течение первых 2 месяцев, ежемесячно в течение следующих 2 месяцев и затем в соответствии с клиническими показаниями.

Степень тяжести в соответствии с CTCAE для показателей АЛТ и АСТ	**Коррекция дозы Верзенио™**
1 степень (>ВГН – 3,0 х ВГН) 2 степень (>3,0-5,0 х ВГН) БЕЗ увеличения концентрации общего билирубина выше 2 х ВГН	Коррекция дозы не требуется
Сохранение или повторное развитие 2 степени или 3 степень (>5,0-20,0 х ВГН) БЕЗ увеличения концентрации общего билирубина выше 2 х ВГН	Временная отмена до восстановления исходной степени или 1 степени. Возобновить прием в дозе, уменьшенной до следующего уровня
Повышение уровня АСТ и/или АЛТ >3 х ВГН с увеличением концентрации общего билирубина >2 х ВГН при отсутствии холестаза	Полная отмена препарата
4 степень (>20,0 х ВГН)	Полная отмена препарата

АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, ВГН – верхняя граница нормы.

Таблица 5. Коррекция дозы препарата Верзенио™ при других проявлениях токсичности[1].

Степень тяжести в соответствии с CTCAE	**Коррекция дозы Верзенио™**
1 или 2 степень	Коррекция дозы не требуется
Сохранение или повторное развитие токсичности 2 степени, которая не снижается до исходного уровня или 1 степени в течение 7 дней, несмотря на полный комплекс симптоматической терапии	Временная отмена до восстановления исходной степени или до ≤1 степени. Возобновить прием в дозе, уменьшенной до следующего уровня
3 или 4 степень	Временная отмена до восстановления исходной степени или до ≤1 степени. Возобновить прием в дозе, уменьшенной до следующего уровня

[1] – Кроме случаев диареи, гематологической токсичности и гепатотоксичности.

Следует обратиться к инструкции по медицинскому применению ингибитора ароматазы или фулвестранта для получения информации о коррекции дозы и другой информации по безопасности.

Коррекция дозы препарата Верзенио™ при применении с ингибиторами изофермента CYP3A

Следует избегать одновременного применения препарата Верзенио™ и сильных ингибиторов изофермента CYP3A (например, вориконазола). Если одновременного применения препарата Верзенио™ и сильного ингибитора изофермента CYP3A нельзя избежать, то у пациентов, которым показана начальная доза 200 мг 2 раза в день или 150 мг 2 раза в день, необходимо снизить дозу препарата Верзенио™ до 100 мг 2 раза в день, или, в случае одновременного применения с кетоконазолом, до 50 мг 2 раза в день. Если доза была снижена до 100 мг ввиду нежелательных реакций, необходимо дополнительно снизить дозу до 50 мг 2 раза в день. При отмене сильного ингибитора изофермента CYP3A дозу препарата Верзенио™ следует увеличить (спустя по меньшей мере 3-5-кратный период полувыведения сильного ингибитора) до дозы, которую принимал пациент до начала применения сильного ингибитора изофермента CYP3A (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Следует с осторожностью применять препарат Верзенио™ одновременно со слабыми (например, ранитидином) или умеренными (например, ципрофлоксацином) ингибиторами изофермента CYP3A.

Особые группы пациентов

Пациенты с печеночной недостаточностью

Не требуется коррекции дозы при применении препарата у пациентов с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести (класс А или В по классификации Чайлд-Пью).

У пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью) необходимо снижать частоту приема препарата Верзенио™ до 1 раза в сутки.

Следует обратиться к инструкции по медицинскому применению ингибитора ароматазы или фулвестранта для получения информации о коррекции дозы этих препаратов у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени.

Пациенты с почечной недостаточностью

Не требуется коррекции дозы при применении препарата у пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести (клиренс креатинина ≥30-89 мл/мин). Фармакокинетика абемациклиба у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени

тяжести (клиренс креатинина <30 мл/мин), терминальной стадией почечной недостаточности, а также у пациентов, которым требуется проведение гемодиализа, не изучалась.

Дети и подростки до 18 лет

Безопасность и эффективность Верзенио™ при применении у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлены.

Пациенты пожилого возраста

Из 900 пациентов, получавших препарат Верзенио™ в исследованиях MONARCH 1, MONARCH 2 и MONARCH 3, 38% пациентов были в возрасте 65 лет и старше и 10% были в возрасте 75 лет и старше. Наиболее частыми нежелательными реакциями (≥5%) 3 или 4 степени тяжести у пациентов в возрасте 65 лет и старше в исследованиях MONARCH 1, MONARCH 2 и MONARCH 3 были нейтропения, диарея, утомляемость, тошнота, дегидратация, лейкопения, анемия, инфекции и повышение активности АЛТ. В целом, не было отмечено различий в безопасности или эффективности препарата Верзенио™ у пациентов в возрасте 65 лет и старше по сравнению с более молодыми пациентами.

Побочное действие

В составе комбинированной терапии с фулвестрантом или ингибитором ароматазы

Наиболее распространенными нежелательными реакциями являются диарея, инфекции, нейтропения, анемия, утомляемость, тошнота, рвота и снижение аппетита.

Нежелательные реакции приведены в соответствии с классами систем органов и частотой, представленными в Медицинском словаре для нормативно-правовой деятельности (MedDRA). Нежелательные реакции распределены и представлены по частоте развития: очень частые (≥1/10), частые (от ≥1/100 до <1/10), нечастые (от ≥1/1000 до <1/100), редкие (от ≥1/10000 до <1/1000), очень редкие (<1/10000), с неизвестной частотой (частота не может быть определена на основании имеющихся данных). В каждой группе нежелательные реакции расположены в порядке убывания степени тяжести.

Инфекционные и паразитарные заболевания: очень часто: инфекции[1].

[1] – Включают все предпочтительные термины, которые являются частью класса системы органов «Инфекционные и паразитарные заболевания».

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто - нейтропения, лейкопения, анемия, тромбоцитопения; часто - снижение числа лимфоцитов; нечасто - фебрильная нейтропения.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто – снижение аппетита.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – дисгевзия, головокружение.

Нарушения со стороны органа зрения: часто – повышенное слезотечение.

Нарушения со стороны сосудов: часто – венозная тромбоэмболия[2].

[2] - Явления венозной тромбоэмболии включали: тромбоз глубоких вен, тромбоэмболию легочной артерии, тромбоз синусов твердой мозговой оболочки, тромбоз подключичной вены, тромбоз подмышечной вены, тромбоз глубоких вен системы нижней полой вены и почечной вены.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – диарея, рвота, тошнота.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто – алопеция, зуд, сыпь; часто – сухость кожи.

Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: часто – мышечная слабость.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто – утомляемость, пирексия.

Лабораторные и инструментальные данные: очень часто – повышение уровня АЛТ, повышение уровня АСТ.

Описание отдельных нежелательных реакций

Нейтропения

Часто сообщалось о случаях развития нейтропении (41,5%) у пациентов, получавших препарат Верзенио™ в комбинации с ингибитором ароматазы или фулвестрантом, при этом у 28,2% пациентов наблюдалось развитие нейтропении 3 и 4 степени (на основании лабораторных исследований). Медиана времени до развития первого эпизода нейтропении 3 или 4 степени составляла от 29 до 33 дней, при этом медиана продолжительности нейтропении - от 11 до 15 дней. Сообщалось о развитии фебрильной нейтропении у 0,9% пациентов. При нейтропении 3 или 4 степени тяжести рекомендуется коррекция дозы (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Диарея

Диарея была наиболее часто сообщаемой нежелательной реакцией. Частота развития диареи была выше в течение первого месяца терапии препаратом Верзенио™, после чего снижалась. В ходе исследований медиана времени до развития первого эпизода диареи составляла от 6 до 8 дней, а медиана продолжительности диареи – от 9 до 12 дней (для диареи 2 степени тяжести) и от 6 до 8 дней (для диареи 3 степени тяжести). Купирование диареи достигалось с помощью

сопутствующей терапии такими лекарственными препаратами, как лоперамид, и/или посредством коррекции дозы (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Повышение уровня аминотрансфераз

Часто сообщалось о случаях повышения уровня АЛТ и АСТ (15,1% и 14,2%, соответственно) у пациентов, получавших препарат Верзенио™ в комбинации с ингибитором ароматазы или фулвестрантом, при этом повышение уровня АЛТ и АСТ 3 и 4 степени тяжести (на основании лабораторных исследований) наблюдалось у 6,1% и 4,2% пациентов, соответственно. У пациентов с повышением уровня АЛТ 3 или 4 степени медиана времени до развития данного явления составляла от 57 дней до 61 дня, медиана времени до его разрешения – 14 дней. У пациентов с повышением уровня АСТ 3 или 4 степени медиана времени до развития данного явления составляла от 71 дня до 185 дней, медиана времени до его разрешения – от 13 до 15 дней. При повышении уровня АЛТ или АСТ 3 или 4 степени тяжести рекомендуется коррекция дозы (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Повышение уровня креатинина

Было показано, что у 98,3% пациентов при применении препарата Верзенио™ повышается уровень креатинина в сыворотке крови (на основании лабораторных исследований), при этом повышение уровня креатинина 3 или 4 степени тяжести отмечалось у 1,9% пациентов (на основании лабораторных исследований). Сообщалось о случаях повышения уровня креатинина (все степени тяжести) у 78,4% пациентов, получавших монотерапию ингибитором ароматазы или фулвестрантом. Было показано, что абемациклиб повышает уровень креатинина в сыворотке крови ввиду ингибирования переносчиков тубулярной секреции почек без влияния на скорость клубочковой фильтрации (СКФ), определяемой по клиренсу йогексола.

В клинических исследованиях повышение уровня креатинина в сыворотке отмечалось в течение первого месяца применения препарата Верзенио™, и уровень креатинина оставался повышенным, но стабильным в течение всего периода лечения, причем это повышение было обратимым после прекращения лечения и не сопровождалось изменениями в маркерах функции почек, таких как азот мочевины крови, цистатин С или СКФ, рассчитанная на основании уровня цистатина С.

В качестве монотерапии

Наиболее распространенными нежелательными реакциями, о которых сообщалось с частотой ≥20% были: диарея, утомляемость, тошнота, снижение аппетита, боль в животе, нейтропения, рвота, инфекции, анемия, головная боль и тромбоцитопения.

Наиболее частыми нежелательными реакциями, о которых сообщалось с частотой ≥10% были: *нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*: диарея, тошнота, боль в животе, рвота, запор, сухость во рту, стоматит;

инфекционные и паразитарные заболевания: инфекции;

общие расстройства и нарушения в месте введения: утомляемость[1], пирексия;

[1] – Включает астению, утомляемость;

нарушения со стороны крови и лимфатической системы: нейтропения[2], анемия[3], тромбоцитопения[4], лейкопения[5];

[2] – Включает нейтропению, снижение числа нейтрофилов;

[3] – Включает анемию, снижение гематокрита, снижение уровня гемоглобина, снижение числа эритроцитов;

[4] – Включает снижение числа тромбоцитов, тромбоцитопению;

[5] – Включает лейкопению, снижение числа лейкоцитов.

нарушения со стороны обмена веществ и питания: снижение аппетита, обезвоживание;

нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: кашель;

нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: артралгия;

нарушения со стороны нервной системы: головная боль, дисгевзия, головокружение;

нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: алопеция;

лабораторные и инструментальные данные: повышение уровня креатинина в сыворотке крови, снижение массы тела, снижение числа лейкоцитов, снижение числа нейтрофилов, анемия, снижение числа лимфоцитов, снижение числа тромбоцитов, повышение уровня АЛТ, повышение уровня АСТ.

Описание отдельных нежелательных реакций

Повышение уровня креатинина

Было показано, что при применении абемациклиба повышается уровень креатинина в сыворотке крови, что связано с ингибированием переносчиков тубулярной секреции почек без нарушения гломерулярной функции. В клинических исследованиях повышение уровня креатинина в сыворотке (среднее увеличение на 0,2 - 0,3 мг/дл) отмечалось в течение первого

28-дневного цикла применения препарата Верзенио™, и уровень креатинина оставался повышенным, но стабильным в течение всего периода лечения, причем это повышение было обратимым после прекращения лечения. Для определения нарушения функции почек могут использоваться альтернативные маркеры, такие как азот мочевины крови, цистатин С или рассчитанная СКФ, которые не основаны на креатинине.

Пострегистрационный опыт применения

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: интерстициальная легочная болезнь/пневмонит (с частотой ≥1,0% - <10%).

Передозировка

Антидоты препарата Верзенио™ не известны. В случае передозировки следует проводить общую симптоматическую терапию.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Влияние других лекарственных препаратов на фармакокинетику Верзенио™

Верзенио™ подвергается метаболизму преимущественно с помощью изофермента CYP3A4.

Ингибиторы изофермента CYP3A4

При одновременном применении ингибиторов изофермента CYP3A4 и препарата Верзенио™ отмечалось увеличение концентрации абемациклиба в плазме крови. У пациентов с распространенным и/или метастатическим раком одновременное применение ингибитора изофермента CYP3A4 кларитромицина увеличивало экспозицию абемациклиба в плазме крови в 3,4 раза и сочетанную свободную экспозицию абемациклиба и его активных метаболитов с поправкой на активность в плазме крови в 2,5 раза.

Следует избегать одновременного приема сильных ингибиторов изофермента CYP3A4 и Верзенио™. Если сопутствующая терапия ингибиторами изофермента CYP3A4 необходима, следует уменьшить дозу препарата Верзенио™ (см. раздел «Способ применения и дозы») и далее тщательно проводить мониторинг токсичности. Примеры сильных ингибиторов изофермента CYP3A4 включают, но не ограничиваются следующими: кларитромицин, итраконазол, кетоконазол, лопинавир/ритонавир, позаконазол и вориконазол. Следует избегать употребления грейпфрутов или грейпфрутового сока.

Коррекция дозы не требуется у пациентов, получающих терапию умеренными или слабыми ингибиторами изоферментами CYP3A4. Однако следует проводить мониторинг признаков токсичности.

Индукторы изофермента CYP3A4

Одновременное применение сильного индуктора изофермента CYP3A4 рифампицина и препарата Верзенио™ приводило к снижению концентрации абемациклиба в плазме крови на 95% и свободной концентрации абемациклиба и его активных метаболитов с поправкой на активность в плазме крови на 77% на основании показателя $AUC_{0-\infty}$. Следует избегать одновременного применения препарата Верзенио™ с сильными индукторами изофермента CYP3A4 (включая, но не ограничиваясь, следующими: карбамазепин, фенитоин, рифампицин и зверобой) ввиду риска снижения эффективности абемациклиба.

Влияние Верзенио™ на фармакокинетику других лекарственных препаратов

Лекарственные препараты, являющиеся субстратами переносчиков

Абемациклиб и его основные активные метаболиты ингибируют почечные переносчики OCT2 (переносчик органических катионов 2), MATE1 и MATE2-K (белков множественной резистентности и выведения токсинов 1 и 2-К). *In vivo* может происходить взаимодействие абемациклиба и клинически значимых субстратов этих переносчиков, таких как дофетилид или креатинин. В клиническом исследовании лекарственного взаимодействия с метформином (субстратом OCT2, MATE1 и 2) его одновременный прием с абемациклибом в дозе 400 мг приводил к небольшому клинически незначимому увеличению (37%) экспозиции метформина в плазме крови. Было показано, что это было вызвано уменьшением почечной секреции при неизменной клубочковой фильтрации.

У здоровых добровольцев одновременное применение абемациклиба и субстрата Р-гликопротеина (P-gp) лоперамида приводило к увеличению экспозиции лоперамида в плазме крови на 9% на основании показателя $AUC_{0-\infty}$ и на 35% на основании показателя C_{max}. Данное увеличение не считалось клинически значимым. Однако, основываясь на ингибировании *in vitro* P-gp и белка резистентности рака молочной железы (BCRP) в присутствии абемациклиба, возможны взаимодействия *in vivo* абемациклиба с субстратами данных переносчиков с узким терапевтическим индексом, такими как дигоксин или дабигатрана этексилат.

В ходе клинических исследований с участием пациентов с раком молочной железы не было выявлено клинически значимого влияния препарата Верзенио™ на фармакокинетику анастрозола, фулвестранта, эксеместана, летрозола или тамоксифена.

На данный момент неизвестно, способен ли препарат Верзенио™ снижать эффективность гормональных контрацептивов системного действия.

Особые указания

Нейтропения

Сообщалось о случаях развития нейтропении у пациентов, получавших препарат Верзенио™. При нейтропении 3 или 4 степени тяжести рекомендуется коррекция дозы (см. раздел «Способ применения и дозы»). Сообщалось о случаях летального исхода у <1% пациентов. Пациентам следует незамедлительно сообщать обо всех случаях лихорадки лечащему врачу.

Инфекции/паразитарные заболевания

Частота сообщений о развитии инфекций у пациентов, получавших препарат Верзенио™ в комбинации с эндокринной терапией, была выше по сравнению с группой, получавшей плацебо в комбинации с эндокринной терапией. Сообщалось о случаях развития инфекции легких у пациентов без сопутствующей нейтропении. Сообщалось о случаях летального исхода у <1% пациентов. Необходимо следить за признаками и симптомами развития инфекции и, в случае необходимости, провести соответствующую терапию, следуя существующим стандартам лечения.

Венозная тромбоэмболия

Венозная тромбоэмболия наблюдалась у 5,3% пациентов, получавших препарат Верзенио™ в комбинации с фулвестрантом или ингибитором ароматазы, и у 0,8% пациентов, получавших плацебо в комбинации с фулвестрантом или ингибитором ароматазы. Необходимо следить за признаками и симптомами развития тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и, в случае необходимости, провести соответствующую терапию, следуя существующим стандартам лечения.

Повышение уровня аминотрансфераз

Сообщалось о случаях повышения уровня АЛТ и АСТ у пациентов, получавших препарат Верзенио™. В зависимости от степени повышения уровня АЛТ или АСТ может потребоваться коррекция дозы (см. раздел «Способы применения и дозы»).

Диарея

Диарея является самой распространенной нежелательной реакцией. В ходе исследований медиана времени до развития первого эпизода диареи составляла от 6 до 8 дней, а медиана продолжительности диареи – от 9 до 12 дней (для диареи 2 степени тяжести) и от 6 до 8 дней (для диареи 3 степени тяжести). Эпизоды диареи могут быть связаны с дегидратацией. При первых признаках жидкого стула следует начать прием противодиарейных препаратов, таких как лоперамид, увеличить потребление жидкости и сообщить о проблеме лечащему врачу. При

развитии диареи ≥2 степени тяжести рекомендуется коррекция дозы (см. раздел «Способы применения и дозы»).

Одновременный прием индукторов изофермента CYP3A4

Следует избегать одновременного приема индукторов изофермента CYP3A4 по причине риска снижения эффективности абемациклиба (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Висцеральный криз

Данные об эффективности и безопасности препарата Верзенио™ у пациентов, имеющих висцеральный криз, отсутствуют.

Лактоза

Не следует принимать данный препарат пациентам, имеющим редкие наследственные состояния непереносимости галактозы, абсолютного дефицита лактазы или глюкозно-галактозной мальабсорции.

Натрий

Каждая таблетка препарата Верзенио™ содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг).

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследования по влиянию препарата на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводились. Однако пациентам, у которых при приеме препарата возникают нежелательные явления со стороны нервной системы, следует проявлять осторожность при управлении автотранспортными средствами и работе с механизмами.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

14 таблеток в блистер из ПВХ/ПЭ/ПХТФЭ и алюминиевой фольги, покрытой термолаком. По одному блистеру в обложку картонную. По одной обложке картонной вместе с инструкцией по медицинскому применению в упаковку картонную.

Хранение

Хранить при температуре не выше 30°С.

Хранить в местах, недоступных для детей.

Срок годности

24 месяца.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Название и адрес производителя

Производство готовой лекарственной формы:

Лилли дель Карибе, Инк

12,6 км 65 Инфантри Роуд, Каролина, Пуэрто-Рико

Первичная упаковка:

Эли Лилли энд Компани, США

Корпоративный Центр Лилли, Индианаполис, Индиана, 46285, США

Вторичная упаковка и выпускающий контроль качества:

Эли Лилли энд Компани, США

Корпоративный Центр Лилли, Индианаполис, Индиана, 46285, США

или

ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», Россия

450077, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Худайбердина, д. 28

Представительство в России/Организация, принимающая претензии потребителей:

Представительство АО «Эли Лилли Восток С.А.»

123112, Москва, Пресненская наб., д. 10

тел. +7 (495) 258-50-01

факс +7 (495) 258-50-05

Менеджер по регистрации Курбанова Е.К.

Представительство АО «Эли Лилли Восток С.А.»