

VERZENIOS®
(abémaciclib)

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique « Effets Indésirables » pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

FORME ET PRESENTATIONS

Comprimé pelliculé (comprimé).

Verzenios 50 mg comprimés pelliculés

Comprimé ovale de 5,2 x 9,5 mm, beige, avec l'inscription « Lilly » sur une face et le chiffre « 50 » sur l'autre face.

Verzenios 100 mg comprimés pelliculés

Comprimé ovale de 6,6 x 12,0 mm, blanc, avec l'inscription « Lilly » sur une face et le chiffre « 100 » sur l'autre face.

Verzenios 150 mg comprimés pelliculés

Comprimé ovale de 7,5 x 13,7 mm, jaune, avec l'inscription « Lilly » sur une face et le chiffre « 150 » sur l'autre face.

COMPOSITION

Verzenios 50 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 50 mg d'abémaciclib.

Excipients à effet notoire : Chaque comprimé pelliculé contient 14 mg de lactose monohydraté.

Verzenios 100 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg d'abémaciclib.

Excipients à effet notoire : Chaque comprimé pelliculé contient 28 mg de lactose monohydraté.

Verzenios 150 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg d'abémaciclib.

Excipients à effet notoire : Chaque comprimé pelliculé contient 42 mg de lactose monohydraté.

Excipients :

Noyaux des comprimés : Croscarmellose sodique, lactose monohydraté, cellulose microcristalline, silice colloïdale hydratée, stéarylfumarate de sodium. **Pelliculage** : *Verzenios 50 mg comprimés pelliculés* : alcool polyvinylique (E1203), dioxyde de titane (E171), macrogol (E1521), talc (E553b), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172). *Verzenios 100 mg comprimés pelliculés* : alcool polyvinylique (E1203), dioxyde de titane (E171), macrogol (E1521), talc (E553b). *Verzenios 150 mg comprimés pelliculés* : alcool polyvinylique (E1203), dioxyde de titane (E171), macrogol (E1521), talc (E553b), oxyde de fer jaune (E172).

INDICATIONS

Verzenios est indiqué chez les femmes dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, avec récepteurs hormonaux (RH) positifs, et récepteurs du facteur de croissance épidermique humain 2 (*human epidermal growth factor receptor 2* [HER2]) négatifs en association avec un inhibiteur de l'aromatase ou avec le fulvestrant comme hormonothérapie en première intention, ou chez les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie.

Chez les femmes en pré/périménopause, l'hormonothérapie doit être associée à un agoniste de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (*lutinizing hormone-releasing hormone*, LH-RH).

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement par Verzenios doit être instauré et suivi par des médecins expérimentés dans l'utilisation des traitements anticancéreux.

Posologie

Verzenios en association avec une hormonothérapie

La dose recommandée d'abémaciclib est de 150 mg deux fois par jour lorsqu'il est administré en association avec une hormonothérapie. Se référer au Résumé des caractéristiques du produit de l'hormonothérapie co-administrée pour en connaître la posologie recommandée.

Verzenios doit être pris de manière continue tant qu'un bénéfice clinique est observé chez la patiente ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable.

En cas de vomissements ou d'omission d'une dose de Verzenios, la patiente doit être informé de prendre la dose suivante à l'heure prévue ; une dose supplémentaire ne doit pas être prise.

Adaptations posologiques

La prise en charge de certains effets indésirables peut nécessiter une interruption du traitement et/ou une réduction posologique, comme indiqué dans les tableaux 1-6.

Tableau 1. Adaptations posologiques recommandées en cas d'effets indésirables

	Dose de Verzenios en association
Dose recommandée	150 mg deux fois par jour
Première réduction posologique	100 mg deux fois par jour
Deuxième réduction posologique	50 mg deux fois par jour

Tableau 2. Recommandations de prise en charge des toxicités hématologiques

La numération formule sanguine doit être surveillée avant l'initiation du traitement par Verzenios, toutes les deux semaines pendant les deux premiers mois, tous les mois pendant les deux mois suivants et selon les indications cliniques. Avant l'instauration du traitement, une numération des neutrophiles en valeur absolue (NAN) $\geq 1500/\text{mm}^3$, une numération plaquettaire $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ et un taux d'hémoglobine ≥ 8 g/dL sont recommandés.

Toxicité^{a, b}	Recommandations de prise en charge
Grade 1 ou 2	Aucune adaptation posologique n'est requise.
Grade 3	Interrompre le traitement jusqu'au retour à une toxicité de grade ≤ 2 Aucune réduction de dose n'est requise.
Grade 3, récurrente ; ou grade 4	Interrompre le traitement jusqu'au retour à une toxicité de grade ≤ 2 Reprendre le traitement à la dose immédiatement inférieure.
La patiente nécessite l'administration de facteurs de croissance hématopoïétiques	Interrompre le traitement par abémaciclib pendant au moins 48 heures après l'administration de la dernière dose de facteurs de croissance hématopoïétiques et jusqu'au retour à une toxicité de grade ≤ 2 . Reprendre le traitement à la dose immédiatement inférieure sauf si la dose a déjà été réduite en raison de la toxicité ayant conduit à l'administration du facteur de croissance.

^a Critères Communs de Toxicité pour les événements indésirables (CTCAE) du National Cancer Institute (NCI)

^b NAN : Grade 1 : NAN < LIN à 1500/mm³ ; Grade 2 : NAN 1000 à < 1500/mm³ ;

Grade 3 : NAN 500 à < 1000/mm³ ; Grade 4 : NAN < 500/mm³

LIN = Limite Inférieure de la Normale

Tableau 3. Recommandations de prise en charge de la diarrhée

Un traitement avec des agents antidiarrhéiques, tels que le loperamide, doit être instauré au premier signe de selles molles.

Toxicité^a	Recommandations de prise en charge
Grade 1	Aucune adaptation posologique requise.
Grade 2	Si aucun retour à une toxicité de grade ≤ 1 n'est obtenu dans les 24 heures, interrompre le traitement jusqu'à disparition de la toxicité. Aucune réduction de dose n'est requise.
Persistance ou récurrence d'une toxicité de grade 2 après réintroduction de la même dose malgré la mise en place de mesures symptomatiques optimales	Interrompre le traitement jusqu'à un retour à une toxicité de grade ≤ 1 . Reprendre le traitement à la dose immédiatement inférieure.
Grade 3 ou 4 ou qui impose une hospitalisation	

^a Critères Communs de Toxicité pour les événements indésirables (CTCAE) du National Cancer Institute (NCI)

Tableau 4. Recommandations de prise en charge des élévations des transaminases

L'ALAT (alanine aminotransférase) et l'ASAT (aspartate aminotransférase) doivent être surveillées avant l'initiation du traitement par Verzenios, toutes les deux semaines pendant les deux premiers mois, tous les mois pendant les deux mois suivants et selon les indications cliniques.

Toxicité ^a	Recommandations de prise en charge
Grade 1 (> LSN à 3,0 x LSN) Grade 2 (> 3,0 à 5,0 x LSN)	Aucune adaptation posologique requise.
Persistance ou récurrence d'une toxicité de grade 2, ou grade 3 (> 5,0 à 20,0 x LSN)	Interrompre le traitement jusqu'au retour à une toxicité du niveau de l'inclusion ou au Grade 1. Reprendre le traitement à la dose immédiatement inférieure.
Élévation des ASAT et/ou ALAT > 3 x LSN avec bilirubine totale > 2 x LSN, en l'absence de cholestase	Arrêter l'abémaciclib.
Grade 4 (> 20,0 x LSN)	Arrêter l'abémaciclib.

^a Critères Communs de Toxicité pour les événements indésirables (CTCAE) du National Cancer Institute (NCI)

LSN = Limite supérieure de la normale

Tableau 5. Recommandations de prise en charge d'une pneumopathie interstitielle diffuse (PID)/pneumonie

Toxicité ^a	Recommandations de prise en charge
Grade 1 ou 2	Aucune adaptation posologique n'est requise.
Persistance ou récurrence d'une toxicité de grade 2 sans retour à l'état initial ou à un grade 1 dans les 7 jours malgré la mise en place de mesures symptomatiques optimales	Interrompre le traitement jusqu'au retour à une toxicité du niveau de l'inclusion ou au Grade 1. Reprendre le traitement à la dose immédiatement inférieure.
Grade 3 ou 4	Arrêter l'abémaciclib.

^a Critères Communs de Toxicité pour les événements indésirables (CTCAE) du National Cancer Institute (NCI)

Tableau 6. Recommandations de prise en charge des toxicités non-hématologiques (à l'exclusion de la diarrhée, des élévations des transaminases et d'une pneumopathie interstitielle diffuse (PID)/pneumonie)

Toxicité ^a	Recommandations de prise en charge
Grade 1 ou 2	Aucune adaptation posologique n'est requise.
Persistance ou récurrence d'une toxicité de grade 2 sans retour à la valeur initiale ou à un grade 1 dans les 7 jours malgré la mise en place de mesures symptomatiques optimales	Interrompre le traitement jusqu'au retour à une toxicité de grade ≤ 1 Reprendre le traitement à la dose immédiatement inférieure.
Grade 3 ou 4	

^a Critères Communs de Toxicité pour les événements indésirables (CTCAE) du National Cancer Institute (NCI)

Inhibiteurs du CYP3A4

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 doit être évitée. Si l'utilisation d'un inhibiteur puissant du CYP3A4 ne peut être évitée, la dose d'abémaciclib doit être réduite à 100 mg deux fois par jour.

Chez les patientes qui ont eu une dose réduite à 100 mg d'abémaciclib deux fois par jour et chez lesquelles l'administration concomitante d'un inhibiteur puissant du CYP3A4 ne peut être évitée, la dose d'abémaciclib doit être davantage réduite à 50 mg deux fois par jour.

Chez les patientes qui ont eu une dose réduite à 50 mg d'abémaciclib deux fois par jour et chez lesquelles l'administration concomitante d'un inhibiteur puissant du CYP3A4 ne peut être évitée, la dose d'abémaciclib peut être maintenue avec une surveillance étroite de signes de toxicité. Autrement, la dose d'abémaciclib peut être davantage réduite à 50 mg une fois par jour ou le traitement peut être interrompu.

Si l'inhibiteur du CYP3A4 est interrompu, la dose d'abémaciclib doit être ré-augmentée à la dose utilisée avant l'initiation de l'inhibiteur du CYP3A4 (après 3 à 5 demi-vies de l'inhibiteur du CYP3A4).

Populations particulières

Sujets âgés

Aucune adaptation posologique n'est requise en fonction de l'âge (voir rubrique « Pharmacocinétique »).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patientes présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Il n'existe pas de données concernant l'administration d'abémaciclib à des patientes présentant une insuffisance rénale sévère, une néphropathie en phase terminale, ou chez les patientes sous dialyse (voir rubrique « Pharmacocinétique »). L'abémaciclib doit être administré avec prudence chez les patientes présentant une insuffisance rénale sévère avec une surveillance étroite des signes de toxicité.

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patientes présentant une insuffisance hépatique légère (Child Pugh A) ou modérée (Child Pugh B). Chez les patientes présentant une insuffisance hépatique sévère (Child Pugh C), il est recommandé de diminuer la fréquence de prise à une fois par jour (voir rubrique « Pharmacocinétique »).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'abémaciclib chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies.

Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Verzenios est à prendre par voie orale.

La dose peut être prise avec ou sans nourriture. Elle ne doit pas être prise avec du pamplemousse ou du jus de pamplemousse (voir rubrique « Interactions médicamenteuses »).

Les patientes doivent prendre les doses approximativement aux mêmes heures chaque jour.

Le comprimé doit être avalé en entier (les patientes ne doivent pas le mâcher, l'écraser ni le couper avant de l'avalier).

CTJ : de 92,52 € à 97,07 €.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique « Composition ».

MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

Neutropénie

Des cas de neutropénie ont été rapportés chez des patientes traitées par abémaciclib. Une modification de la dose est recommandée chez les patientes qui développent une neutropénie de grade 3 ou 4 (voir rubrique « Posologie et mode d'administration »). Des événements à issue fatale ont eu lieu chez moins de 1 % des patientes. Il doit être demandé aux patientes de rapporter tout épisode de fièvre à leur médecin, leur pharmacien ou leur infirmier/ère.

Infections/infestations

Des infections ont été rapportées chez des patientes traitées par abémaciclib en association à une hormonothérapie à un taux plus élevé que chez celles traitées par placebo et hormonothérapie. Une infection du poumon a été rapportée chez des patientes traitées par abémaciclib sans neutropénie concomitante. Des événements à issue fatale ont eu lieu chez moins de 1 % des patientes. Il faut surveiller les signes et symptômes d'infection chez les patientes et les traiter de façon médicalement appropriée.

Thrombo-embolies veineuses

Des événements thromboemboliques veineux ont été rapportés chez 5,3 % des patientes traitées par l'association d'abémaciclib avec le fulvestrant ou avec des inhibiteurs de l'aromatase, contre 0,8 % chez les patientes traitées par l'association du placebo avec le fulvestrant ou avec des inhibiteurs de l'aromatase. Il faut surveiller les patientes afin de détecter d'éventuels signes et symptômes de thromboses veineuses profondes et d'embolies pulmonaires et traiter de façon médicalement appropriée.

Élévations des transaminases

Des élévations de l'ALAT et de l'ASAT ont été rapportées chez des patientes traitées par abémaciclib. En fonction du niveau d'élévation de l'ALAT ou de l'ASAT, il peut être nécessaire de modifier la dose d'abémaciclib (voir rubrique « Posologie et mode d'administration »).

Diarrhée

La diarrhée est l'effet indésirable le plus fréquent. Dans toutes les études cliniques, le délai médian d'apparition de la première diarrhée était d'environ 6 à 8 jours, et la durée médiane de la diarrhée était de 9 à 12 jours (grade 2) et de 6 à 8 jours (grade 3). La diarrhée peut être associée à une déshydratation. Les patientes doivent commencer un traitement avec des agents antidiarrhéiques tels que le lopéramide au premier signe de selles molles, augmenter leur prise de liquides par voie orale et informer leur médecin, leur pharmacien ou leur infirmier/ère. Une modification de la dose est recommandée chez les patientes chez lesquelles survient une diarrhée \geq grade 2 (voir rubrique « Posologie et mode d'administration »).

Pneumopathie interstitielle diffuse (PID)/Pneumonie

Des cas de pneumopathie interstitielle diffuse (PID)/pneumonie ont été rapportés chez des patients traités par abémaciclib. Surveiller les symptômes pulmonaires évocateurs d'une PID/pneumonie chez les patients et les traiter de façon médicalement appropriée. En fonction du grade de la PID/pneumonie, une modification de la dose d'abémaciclib peut être nécessaire (voir rubrique « Posologie et mode d'administration »). Arrêter définitivement l'abémaciclib chez les patients présentant une PID/pneumonie de grade 3 ou 4.

Administration concomitante d'inducteurs du CYP3A4

L'administration concomitante d'inducteurs du CYP3A4 doit être évitée en raison du risque de diminution de l'efficacité de l'abémaciclib (voir rubrique « Interactions médicamenteuses »).

Crise viscérale

Il n'y a pas de données sur l'efficacité et la tolérance d'abémaciclib chez les patientes présentant une crise viscérale.

Lactose

Les patientes présentant des maladies héréditaires rares d'intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Effets d'autres médicaments sur la pharmacocinétique de l'abémaciclib

L'abémaciclib est principalement métabolisé par le CYP3A4.

Inhibiteurs du CYP3A4

L'administration concomitante d'abémaciclib et d'inhibiteurs du CYP3A4 peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques d'abémaciclib. Chez les patientes atteintes d'un cancer avancé et/ou métastatique, l'administration concomitante de clarithromycine, un inhibiteur du CYP3A4, a multiplié par 3,4 l'exposition plasmatique à l'abémaciclib et par 2,5 l'exposition plasmatique, avec une puissance ajustée, à l'abémaciclib libre combinée à ses métabolites actifs libres.

L'utilisation d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 avec de l'abémaciclib doit être évitée. Si des inhibiteurs puissants du CYP3A4 doivent être administrés de façon concomitante, la dose d'abémaciclib doit être réduite (voir rubrique « Posologie et mode d'administration »), et une surveillance étroite de la survenue d'une toxicité doit être réalisée. Les exemples d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 incluent (liste non exhaustive) : clarithromycine, itraconazole, kétoconazole, lopinavir/ritonavir, posaconazole ou voriconazole. Éviter de consommer du pamplemousse ou du jus de pamplemousse.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patientes traitées avec des inhibiteurs du CYP3A4 modérés ou faibles. Les signes de toxicités doivent cependant être surveillés de près.

Inducteurs du CYP3A4

L'administration concomitante d'abémaciclib et de rifampicine, un inducteur puissant du CYP3A4, a réduit de 95 % l'exposition plasmatique de l'abémaciclib et de 77 % l'exposition plasmatique, avec une puissance ajustée, à l'abémaciclib et ses métabolites actifs libres selon l'AUC_{0-∞}. L'utilisation concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4 (incluant [liste non exhaustive] : carbamazépine, phénytoïne, rifampicine et millepertuis) doit être évitée en raison du risque de diminution de l'efficacité de l'abémaciclib.

Effets de l'abémaciclib sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

Médicaments substrats de transporteurs

L'abémaciclib et ses principaux métabolites actifs inhibent les transporteurs rénaux de cations organiques 2 (OCT2), les transporteurs MATE1 (multidrug and extrusion toxin protein) et MATE2-K. Des interactions *in vivo* de l'abémaciclib avec des substrats cliniquement pertinents de ces transporteurs, tels que le dofétilide ou la créatinine, peuvent se produire (voir rubrique « Effets indésirables »). Dans une étude clinique d'interactions médicamenteuses avec de la metformine (substrat d'OCT2, MATE1 et 2) administrée concomitamment à 400 mg d'abémaciclib, une faible augmentation mais cliniquement non pertinente (37 %) de l'exposition plasmatique à la metformine a été observée. Il s'est avéré que cela était dû à une réduction de la sécrétion rénale avec une filtration glomérulaire non affectée.

Chez des sujets sains, l'administration concomitante d'abémaciclib et de lopéramide, un substrat de la glycoprotéine-P (P-gp), a entraîné une augmentation de l'exposition plasmatique au lopéramide de 9 % selon l'AUC_{0-∞} et de 35 % selon la C_{max}. Cela n'a pas été considéré comme cliniquement pertinent. Toutefois, compte tenu de l'inhibition *in vitro* de la P-gp et de la protéine de résistance au cancer du sein (breast cancer resistance protein, BCRP) observée avec l'abémaciclib, des interactions *in vivo* de l'abémaciclib avec des substrats de ces transporteurs à marge thérapeutique étroite comme la digoxine ou le dabigatran etexilate sont possibles.

Lors d'une étude clinique chez des patientes atteintes d'un cancer du sein, il n'y a pas eu d'interaction pharmacocinétique cliniquement pertinente entre l'abémaciclib et l'anastrozole, le fulvestrant, l'exémestane, le létrozole ou le tamoxifène.

On ignore à l'heure actuelle si l'abémaciclib pourrait réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux à action systémique.

FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT

Femmes en âge de procréer/Contraception féminine

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes de contraception efficaces (par ex. une contraception à double-barrière) pendant le traitement et pendant au moins 3 semaines après l'arrêt du traitement (voir rubrique « Interactions médicamenteuses »).

Grossesse

Il n'existe aucune donnée concernant l'utilisation de l'abémaciclib chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique « Données de sécurité préclinique »). Verzenios n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

On ignore si l'abémaciclib est excrété dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Les patientes traitées par abémaciclib ne doivent pas allaiter.

Fertilité

L'effet de l'abémaciclib sur la fertilité humaine est inconnu. Dans les études chez l'animal, aucun effet sur les organes reproducteurs des femelles n'a été observé. Toutefois, des effets cytotoxiques observés sur l'appareil reproducteur mâle chez le rat et le chien indiquent que l'abémaciclib est susceptible d'altérer la fertilité chez les mâles (voir rubrique « Données de sécurité préclinique »).

EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES

Verzenios a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il doit être conseillé aux patientes d'être prudentes lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines si elles ressentent une fatigue ou des sensations vertigineuses pendant leur traitement par Verzenios (voir rubrique « Effets indésirables »).

EFFETS INDESIRABLES

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents sont : diarrhée, infections, neutropénie, anémie, fatigue, nausées, vomissements et baisse d'appétit.

Liste tabulée des effets indésirables

Dans le tableau ci-après, les effets indésirables sont répertoriés selon la classification MedDRA par classe de système d'organes et par fréquence. Les catégories de fréquence sont les suivantes : Très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de sévérité.

Tableau 7. Effets indésirables rapportés dans les études de phase III de l'abémaciclib en association avec une hormonothérapie (N = 768)

Classe de système d'organes <i>Fréquence</i> Terme préférentiel	Abémaciclib plus hormonothérapie ^a		
	Toxicité tous grades (%)	Toxicité de grade 3 (%)	Toxicité de grade 4 (%)
Infections et infestations <i>Très fréquent</i> Infections ^b	43,6	5,2	1,0
Affections hématologiques et du système lymphatique <i>Très fréquent</i> Neutropénie	45,1	22,9	2,5
Leucopénie	25,7	8,5	0,3
Anémie	30,1	7,0	0,1
Thrombocytopénie	14,3	2,2	1,0
<i>Fréquent</i> Lymphopénie	7,3	3,0	0,1
<i>Peu fréquent</i> Neutropénie fébrile	0,9	0,7	0,1
Troubles du métabolisme et de la nutrition <i>Très fréquent</i> Baisse d'appétit	26,4	1,3	0
Affections du système nerveux <i>Très fréquent</i> Dysgueusie	14,3	0	0
Sensation vertigineuse	12,9	0,5	0
Affections oculaires <i>Fréquent</i> Augmentation de la sécrétion lacrymale	6,8	0,1	0
Affections vasculaires <i>Fréquent</i> Thrombo-embolies veineuses ^c	5,3	1,7	0,3
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales <i>Fréquent</i> Pneumopathie interstitielle diffuse (PID)/pneumonie	3,4	0,4	0,1
Affections gastro-intestinales <i>Très fréquent</i> Diarrhée	84,6	11,7	0
Vomissements	27,7	1,2	0
Nausées	43,5	2,1	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané <i>Très fréquent</i> Alopécie	20,7	0	0
Prurit	13,5	0	0
Rash	12,9	1,0	0
<i>Fréquent</i> Sécheresse cutanée	9,0	0	0
Affections musculo-squelettiques et systémiques <i>Fréquent</i> Faiblesse musculaire	8,3	0,5	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration <i>Très fréquent</i> Fatigue	40,5	2,3	0
Pyrexie	10,7	0,1	0

Investigations			
<i>Très fréquent</i>			
Élévation de l'alanine aminotransférase	15,1	4,8	0,3
Élévation de l'aspartate aminotransférase	14,2	2,9	0

^a Abémaciclib en association avec le létrozole, l'anastrozole ou le fulvestrant.

^b Les infections comprennent tous les termes préférentiels (PT) faisant partie des infections et des infestations de la classe de système d'organes.

^c Les événements thromboemboliques veineux comprennent la thrombose veineuse profonde (TVP), l'embolie pulmonaire, la thrombose des sinus veineux cérébraux, la thrombose veineuse sous-clavière, axillaire, TVP de la veine cave inférieure et thrombose veineuse pelvienne.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Neutropénie

Des neutropénies ont fréquemment été rapportées (45,1 %) et une diminution du nombre de neutrophiles à un grade 3 ou 4 a été rapportée chez 28,2 % des patientes traitées par abémaciclib en association avec des inhibiteurs de l'aromatase ou du fulvestrant (d'après les résultats des analyses biologiques). Le délai médian de survenue des neutropénies de grade 3 ou 4 était de 29 à 33 jours, et le délai médian de résolution de la neutropénie était de 11 à 15 jours. Une neutropénie fébrile a été rapportée chez 0,9 % des patientes. Une modification de la dose est recommandée chez les patientes chez lesquelles survient une neutropénie de grade 3 ou 4 (voir rubrique « Posologie et mode d'administration »).

Diarrhée

La diarrhée a été l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté (voir tableau 7). L'incidence était plus élevée au cours du premier mois de traitement par abémaciclib et plus faible par la suite. Dans les études cliniques, le délai médian de survenue du premier épisode de diarrhée était d'environ 6 à 8 jours et la durée médiane de la diarrhée était de 9 à 12 jours (Grade 2) et de 6 à 8 jours (Grade 3). Le retour au grade initial de la diarrhée ou à un grade inférieur a été obtenu avec un traitement symptomatique tel que le lopéramide et/ou une adaptation posologique (voir rubrique « Posologie et mode d'administration »).

Transaminases augmentées

Chez les patientes traitées par abémaciclib en association avec des inhibiteurs de l'aromatase ou du fulvestrant, des élévations de l'ALAT et de l'ASAT ont été fréquemment rapportées (respectivement 15,1 % et 14,2 %). Des élévations de grade 3 ou 4 de l'ALAT ou de l'ASAT (d'après les résultats des analyses biologiques) ont été rapportées respectivement chez 6,1 % et 4,2 % des patientes. Le délai médian de survenue d'une élévation de grade 3 ou 4 des ALAT était de 57 à 61 jours et le délai médian de récupération était de 14 jours. Le délai médian de survenue d'une élévation de grade 3 ou 4 de l'ASAT était de 71 à 185 jours, et le délai médian de récupération était de 13 à 15 jours. Une modification de la dose est recommandée chez les patientes qui présentent une élévation de grade 3 ou 4 de l'ALAT ou de l'ASAT (voir rubrique « Posologie et mode d'administration »).

Créatinine

Bien qu'il ne s'agisse pas d'un effet indésirable, il a été mis en évidence que l'abémaciclib a entraîné une augmentation de la créatinine sérique chez 98,3 % des patientes (d'après les résultats des analyses biologiques), dont 1,9 % des cas étaient de grade 3 ou 4 (d'après les résultats des analyses biologiques). Chez les patientes traitées par un inhibiteur de l'aromatase ou du fulvestrant en monothérapie, 78,4 % ont rapporté une élévation de la créatinine sérique (tous grades confondus). Il a été démontré que l'abémaciclib entraîne une élévation de la créatinine sérique en raison de l'inhibition des transporteurs de la sécrétion tubulaire rénale sans affecter la fonction glomérulaire (mesurée par la clairance plasmatique de l'iohexol) (voir rubrique « Interactions médicamenteuses »). Dans les études cliniques, les élévations de la créatinine sérique sont survenues au cours du premier mois de traitement par abémaciclib, sont restées élevées mais stables pendant toute la durée du traitement, ont été réversibles à l'arrêt du traitement, et n'étaient pas accompagnées de modifications des marqueurs de la fonction rénale tels que le taux d'azote uréique sanguin (BUN), la cystatine C, ou le débit de filtration glomérulaire calculé sur la base du dosage de la cystatine C.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de Santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

SURDOSAGE

En cas de surdosage d'abémaciclib, une fatigue et une diarrhée peuvent survenir. Une prise en charge globale symptomatique devra être réalisée.

PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, inhibiteurs de protéines kinases, Code ATC : L01EF03

Mécanisme d'action

L'abémaciclib est un inhibiteur puissant et sélectif des kinases cycline-dépendantes 4 et 6 (CDK4 et CDK6), et plus particulièrement envers le complexe cycline D1/CDK4 dans les dosages enzymatiques. L'abémaciclib empêche la phosphorylation de la protéine du rétinoblastome (Rb), en bloquant la progression du cycle cellulaire de la phase G1 à la phase S lors de la division cellulaire, ce qui entraîne l'arrêt de la croissance tumorale. Dans les lignées cellulaires de cancer du sein à récepteurs œstrogéniques positifs, l'inhibition ciblée durable obtenue avec l'abémaciclib a empêché le rebond de la phosphorylation de Rb, ce qui s'est traduit par une sénescence cellulaire et une apoptose. *In vitro*, les cellules cancéreuses Rb négatives et déplétées en Rb sont généralement moins sensibles à l'abémaciclib. Dans les modèles de xénogreffe de cancer du sein, l'abémaciclib administré quotidiennement sans interruption à des concentrations cliniquement pertinentes, associé ou non avec des anti-œstrogènes a permis d'obtenir une réduction de la taille de la tumeur.

Effets pharmacodynamiques

Chez les patientes atteintes d'un cancer, l'abémaciclib inhibe CDK4 et CDK6 comme le montre l'inhibition de la phosphorylation de Rb et de la topoisomérase II alpha, ce qui entraîne une inhibition du cycle cellulaire en amont du point de restriction G1.

Électrophysiologie cardiaque

L'effet de l'abémaciclib sur l'intervalle QTcF (corrigeé selon la méthode Fridericia) a été évalué chez 144 patientes atteintes d'un cancer avancé. Aucune modification importante (c'est-à-dire > 20 ms) de l'intervalle QTcF n'a été détectée à la concentration moyenne maximale à l'état d'équilibre d'abémaciclib, observée à la suite d'un schéma posologique thérapeutique.

Dans une analyse de la relation exposition-réponse chez des sujets sains à des expositions comparables à une dose de 200 mg deux fois par jour, l'abémaciclib n'a pas entraîné d'allongement de l'intervalle QTcF de façon cliniquement significative.

Efficacité et sécurité cliniques

Étude de phase III randomisée MONARCH 3 : Verzenio en association avec des inhibiteurs de l'aromatase

L'efficacité et la sécurité de Verzenio en association avec un inhibiteur de l'aromatase (anastrozole ou létrozole) ont été évaluées dans MONARCH 3, une étude de phase III randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, menée chez des femmes atteintes d'un cancer du sein RH+, HER2-

localement avancé ou métastatique n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur pour ce stade de leur maladie. Les patientes ont été randomisées selon un rapport 2:1 pour recevoir Verzenios 150 mg deux fois par jour associé à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien administré quotidiennement à la dose recommandée versus le placebo en association à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien avec le même schéma posologique. Le critère principal était la Survie Sans Progression (SSP) évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST 1.1 ; les principaux critères secondaires d'efficacité étaient le taux de réponse objective (TRO), le taux de bénéfice clinique (TBC) et la survie globale (SG).

L'âge médian des patientes incluses dans l'étude était de 63 ans (intervalle de 32 à 88 ans). Environ 39 % des patientes avaient été traitées par chimiothérapie et 44 % avaient reçu un traitement antihormonal dans le cadre d'un traitement (néo)adjuvant. Les patientes ayant été traitées par hormonothérapie (néo)adjuvante devaient avoir terminé ce traitement depuis au moins 12 mois avant leur randomisation dans l'étude. La majorité des patientes (96 %) présentaient une maladie métastatique à l'inclusion. Environ 22 % des patientes avaient des atteintes exclusivement osseuses et 53 % des patientes avaient des métastases viscérales.

L'étude a atteint son critère principal d'amélioration de la SSP. Les principaux résultats d'efficacité sont résumés dans le tableau 8 et la figure 1.

Tableau 8. Étude MONARCH 3 : Résumé des données d'efficacité (évaluation de l'investigateur, population en intention de traiter)

	Verzenios plus inhibiteur de l'aromatase	Placebo plus inhibiteur de l'aromatase
Survie sans progression	N = 328	N = 165
Évaluation par l'investigateur, nombre d'événements (%)	138 (42,1)	108 (65,5)
Médiane [mois] (IC à 95 %)	28,18 (23,51 ; NA)	14,76 (11,24 ; 19,20)
Hazard ratio (IC à 95 %) et valeur de p	0,540 (0,418 ; 0,698), p = 0,000002	
Revue radiographique indépendante, nombre d'événements (%)	91 (27,7)	73 (44,2)
Médiane [mois] (IC à 95 %)	NA (NA ; NA)	19,36 (16,37 ; 27,91)
Hazard ratio (IC à 95 %) et valeur de p	0,465 (0,339 ; 0,636); p < 0,000001	
Taux de réponse objective^b [%] (IC à 95 %)	49,7 (44,3 ; 55,1)	37,0 (29,6 ; 44,3)
Durée de la réponse [mois] (IC à 95 %)	27,39 (25,74 ; NA)	17,46 (11,21 ; 22,19)
Réponse objective des patientes avec une maladie mesurable^a	N = 267	N = 132
Taux de réponse objective ^b [%] (IC à 95 %)	61,0 (55,2 ; 66,9)	45,5 (37,0 ; 53,9)
Réponse complète (%)	3,4	0
Réponse partielle (%)	57,7	45,5
Taux de bénéfice clinique^c (maladie mesurable) [%] (IC à 95 %)	79,0 (74,1 ; 83,9)	69,7 (61,9 ; 77,5)

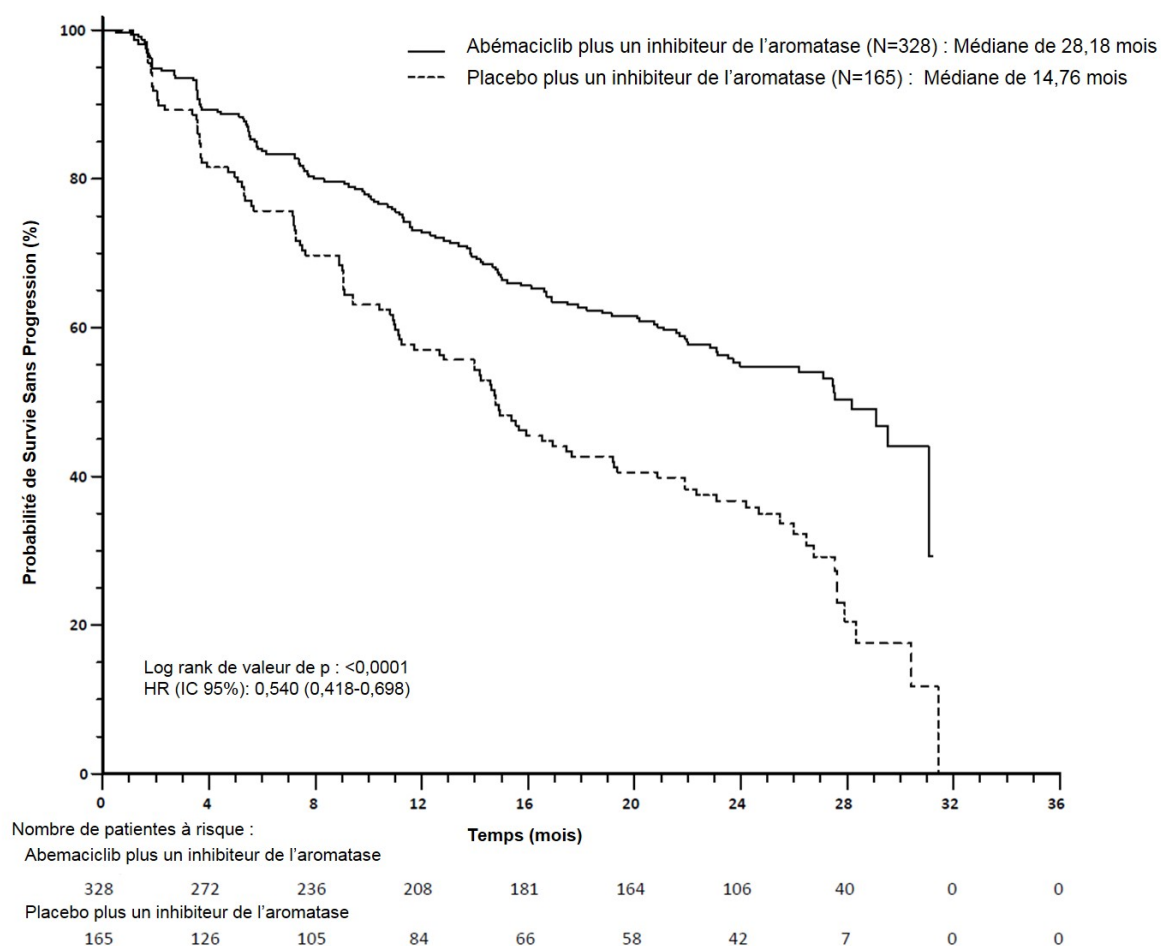
^a Maladie mesurable définie selon les critères RECIST version 1.1

^b Réponse complète + réponse partielle

^c Réponse complète + réponse partielle + maladie stable pendant ≥ 6 mois

N = nombre de patientes ; IC = intervalle de confiance ; NA = non atteint.

Figure 1. Étude MONARCH 3 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression (Évaluation par l'investigateur, population en intention de traiter)



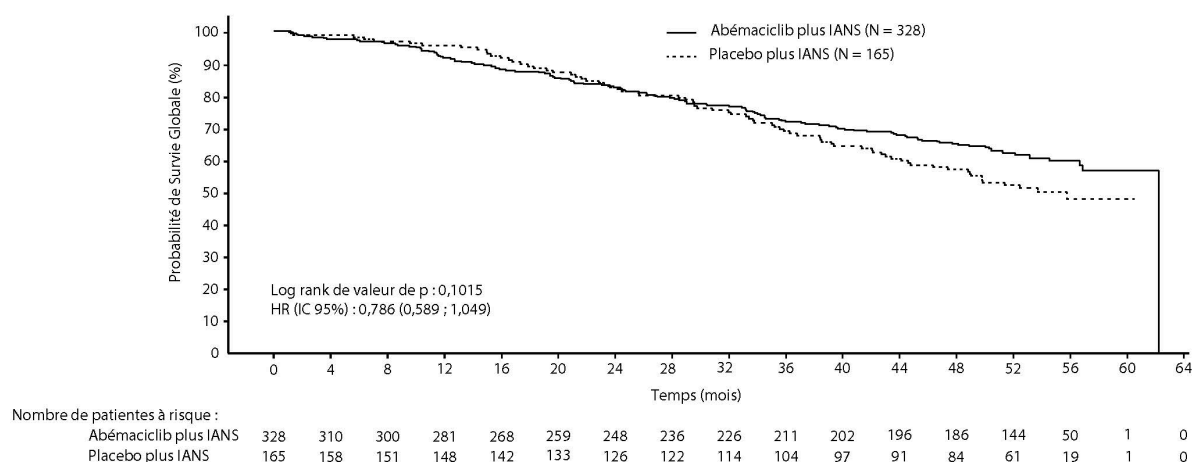
La survie sans progression (SSP) a été significativement prolongée dans le bras Verzenio plus inhibiteur de l'aromatase (AI), (Hazard Ratio [HR] de 0,540 [IC à 95 %, 0,418 à 0,698]) ; la SSP médiane était de 28,18 mois dans le bras Verzenio plus AI et de 14,76 mois dans le bras placebo plus AI. Ces résultats correspondent à une réduction cliniquement significative du risque de progression de la maladie ou de décès de 46 % chez les patientes traitées par l'association d'abémaciclib avec un inhibiteur de l'aromatase.

Les données de survie globale n'étaient pas mûres au moment de l'analyse finale de la SSP (93 événements observés dans les deux bras). Le HR était de 1,057 (IC à 95 % : 0,683 ; 1,633), p = 0,8017.

Une série d'analyses en sous-groupes préspecifiés de la SSP a montré des résultats concordants dans tous les sous-groupes de patientes par : âge (< 65 ans ou ≥ 65 ans), site de la maladie, stade de la maladie (métastatique *de novo* versus métastatique récurrente versus récurrente localement avancée), présence d'une maladie mesurable, statut des récepteurs à la progestérone, et indice de performance ECOG à l'inclusion. Une réduction du risque de progression de la maladie ou de décès a été observée chez les patientes présentant une maladie viscérale (HR de 0,567 [IC à 95 % : 0,407 ; 0,789]), médiane de SSP : 21,6 mois versus 14,0 mois ; chez les patientes présentant des atteintes exclusivement osseuses (HR 0,565 [IC à 95 % : 0,306 ; 1,044]) ; et chez les patientes présentant une maladie mesurable (HR 0,517 [IC à 95 % : 0,392 ; 0,681]).

Lors de la première analyse intermédiaire de la SG, 197 événements ont été observés dans les deux bras. Etant donné que le HR observé de 0,786 (IC 95 % : 0,589 ; 1,049) n'a pas atteint la significativité statistique (figure 2), l'étude continue afin de caractériser complètement la survie globale.

Figure 2. Étude MONARCH 3 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale (Population en intention de traiter)



Étude de phase III randomisée MONARCH 2 : Verzenios en association avec le fulvestrant

L'efficacité et la sécurité de Verzenios en association avec le fulvestrant ont été évaluées dans MONARCH 2, une étude de phase III randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, menée chez des femmes atteintes d'un cancer du sein RH+, HER2- localement avancé ou métastatique. Les patientes ont été randomisées selon un rapport 2:1 pour recevoir Verzenios 150 mg deux fois par jour associé à du fulvestrant 500 mg à intervalles de 1 mois, avec une dose supplémentaire de 500 mg administrée deux semaines après la dose initiale, *versus* placebo associé à du fulvestrant selon le même schéma posologique. Le critère principal était la SSP évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST 1.1 ; les principaux critères secondaires d'efficacité étaient le taux de réponse objective (TRO), le taux de bénéfice clinique (TBC) et la survie globale (SG).

L'âge médian des patientes incluses était de 60 ans (intervalle de 32 à 91 ans). Dans chaque bras de traitement, la majorité des patientes étaient de type caucasien, et n'avaient pas antérieurement été traitées par chimiothérapie pour leur maladie métastatique. 17 % des patientes étaient en pré/périménopause en suppression ovarienne avec un agoniste de la LH-RH. Environ 56 % des patientes présentaient des métastases viscérales. Environ 25 % des patientes présentaient une hormonorésistance primaire (progression sous hormonothérapie dans les 2 premières années d'hormonothérapie adjuvante ou dans les 6 premiers mois d'une hormonothérapie en première ligne pour un cancer du sein métastatique), et, pour la majorité, une hormonorésistance développée plus tard. 59 % des patientes avaient une hormonothérapie plus récente dans le cadre d'un traitement (néo)adjuvant, et 38 % dans un contexte métastatique.

L'étude a atteint son critère principal d'amélioration de la SSP. Les principaux résultats d'efficacité sont résumés dans le tableau 9 et la figure 3.

Tableau 9. Étude MONARCH 2 : Résumé des données d'efficacité (Évaluation par l'investigateur, population en intention de traiter)

	Verzenios plus fulvestrant	Placebo plus fulvestrant
Survie sans progression	N = 446	N = 223
Évaluation par l'investigateur, nombre d'événements (%)	222 (49,8)	157 (70,4)
Médiane [mois] (IC à 95 %)	16,4 (14,4 ; 19,3)	9,3 (7,4 ; 12,7)
Hazard ratio (IC à 95 %) et valeur de p	0,553 (0,449 ; 0,681), p = 0,0000001	
Revue radiographique indépendante, nombre d'événements (%)	164 (36,8)	124 (55,6)
Médiane [mois] (IC à 95 %)	22,4 (18,3 ; NA)	10,2 (5,8 ; 14,0)
Hazard ratio (IC à 95 %) et valeur de p	0,460 (0,363 ; 0,584) ; p < 0,000001	
Taux de réponse objective^b [%] (IC à 95 %)	35,2 (30,8 ; 39,6)	16,1 (11,3 ; 21,0)
Durée de la réponse [mois] (IC à 95 %)	NA (18,05 ; NA)	25,6 (11,9 ; 25,6)
Réponse objective des patientes ayant une maladie mesurable^a	N = 318	N = 164
Taux de réponse objective ^b [%] (IC à 95 %)	48,1 (42,6 ; 53,6)	21,3 (15,1 ; 27,6)
Réponse complète (%)	3,5	0
Réponse partielle (%)	44,7	21,3
Taux de bénéfice clinique^c (maladie mesurable) [%] (IC à 95 %)	73,3 (68,4 ; 78,1)	51,8 (44,2 ; 59,5)

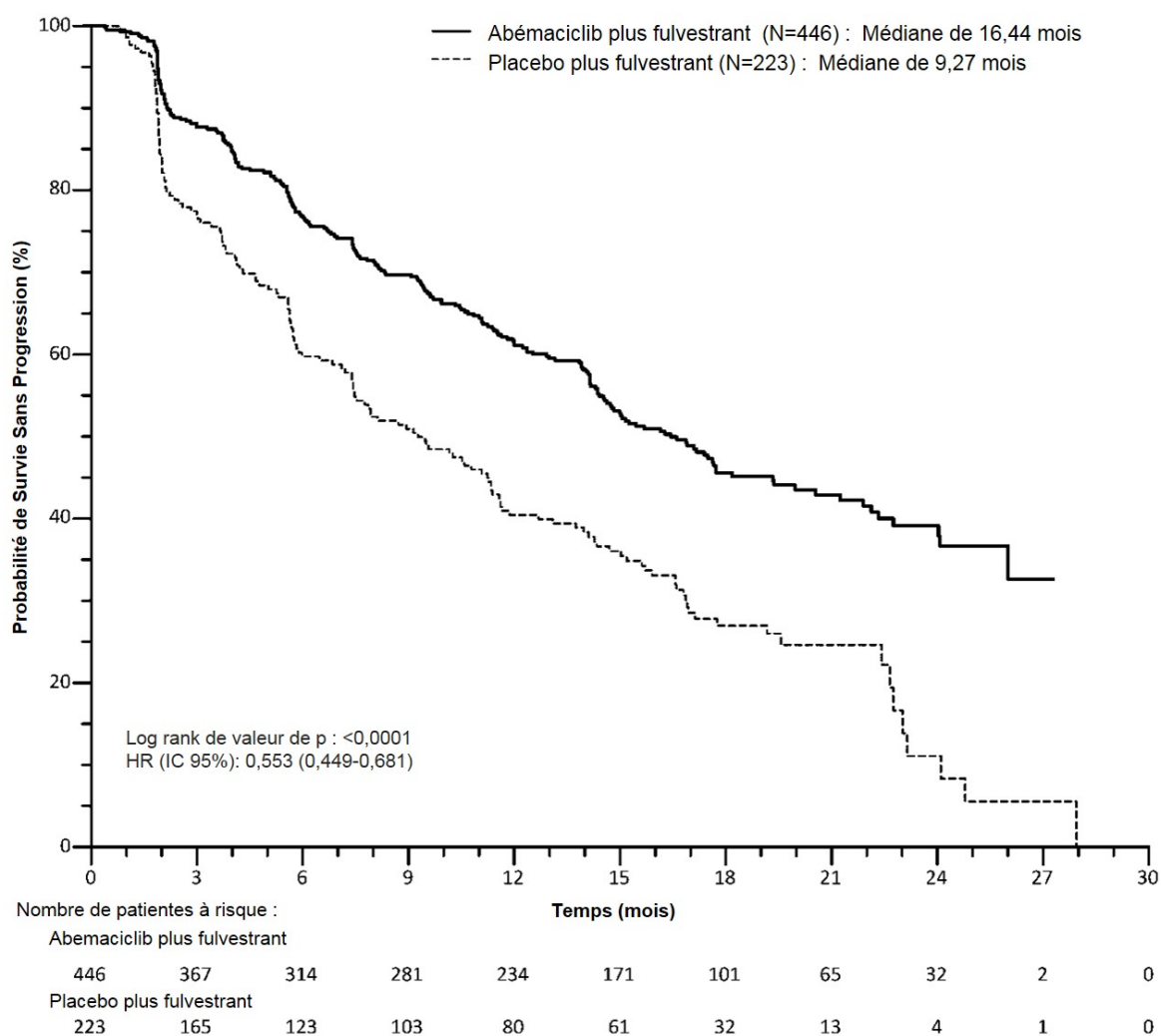
^a Maladie mesurable définie selon les critères RECIST version 1.1

^b Réponse complète + réponse partielle

^c Réponse complète + réponse partielle + maladie stable pendant ≥ 6 mois

N = nombre de patientes ; IC = intervalle de confiance ; NA = non atteint.

Figure 3. Étude MONARCH 2 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression (Évaluation par l'investigateur, population en intention de traiter)



La SSP médiane a été prolongée de manière significative dans le bras Verzenio plus fulvestrant (HR de 0,553 [IC à 95 % 0,449 ; 0,681]). La SSP médiane était de 16,4 mois *versus* 9,3 mois dans le bras placebo plus fulvestrant. Ces résultats correspondent à une réduction cliniquement significative de 44,7 % du risque de progression de la maladie ou de décès et à une amélioration de 7,2 mois de la SSP médiane chez les patientes traitées par Verzenio associé à du fulvestrant. L'association de Verzenio avec le fulvestrant a permis de prolonger la survie sans progression, sans impact cliniquement significatif ou important sur la qualité de vie liée à la santé.

Une série d'analyses en sous-groupes présélectionnés de la SSP a montré des résultats cohérents dans tous les sous-groupes de patientes par : âge (< 65 ans ou ≥ 65 ans), origine ethnique, région géographique, site de la maladie, résistance à l'hormonothérapie, présence d'une maladie mesurable, statut des récepteurs à la progestérone et statut ménopausique. Une réduction du risque de progression de la maladie ou de décès a été observée chez les patientes présentant une maladie viscérale (HR de 0,481 [IC à 95 % : 0,369 ; 0,627]), SSP médiane de 14,7 mois *versus* 6,5 mois) ; chez les patientes présentant des atteintes exclusivement osseuses (HR 0,543 [IC à 95 % : 0,355 ; 0,833]) ; et chez les patientes avec une maladie mesurable (HR de 0,523 [IC à 95 % : 0,412 ; 0,644]). Chez les patientes en pré/péri-ménopause, le hazard ratio était de 0,415 (IC à 95 % : 0,246 ; 0,698) ; chez les patientes négatives au récepteur à la progestérone, le HR était de 0,509 (IC à 95 % : 0,325 ; 0,797)).

Dans une sous-population de patientes présentant une maladie localement avancée ou métastatique qui n'ont pas été antérieurement traitées par une hormonothérapie, la SSP était également concordante.

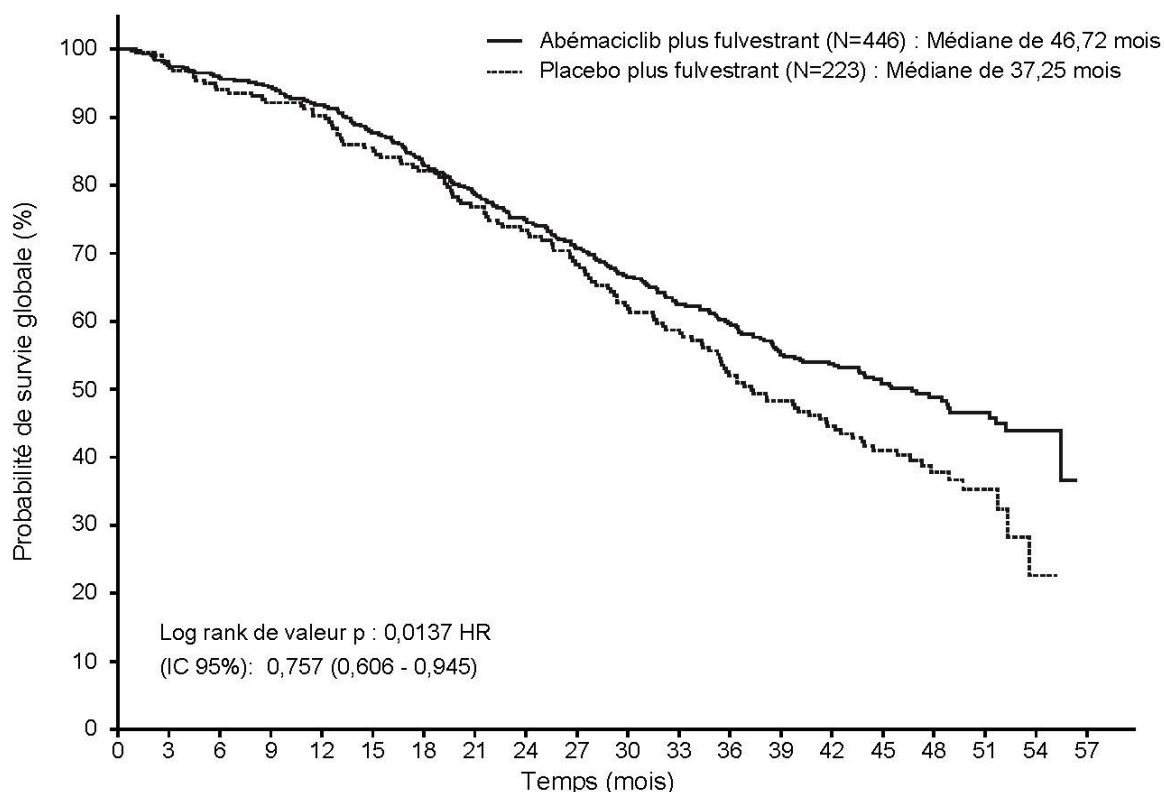
L'analyse de la survie globale (SG) dans la population en ITT a montré une amélioration statistiquement significative chez les patientes traitées par Verzenios plus fulvestrant par rapport à celles ayant reçu le placebo plus fulvestrant. Les résultats de survie globale sont résumés dans le tableau 10 et la figure 4.

Tableau 10. Etude MONARCH 2 : Résumé des données de survie globale (Population en intention de traiter)

	Verzenios plus fulvestrant	Placebo plus fulvestrant
Survie globale	N = 446	N = 223
Nombre d'événements (n, %)	211 (47,3)	127 (57,0)
SG médiane [mois] (IC 95 %)	46,7 (39,2 ; 52,2)	37,3 (34,4 ; 43,2)
Hazard ratio (IC 95 %)	0,757 (0,606 ; 0,945)	
Valeur de p	0,0137	

N = nombre de patientes ; IC = intervalle de confiance ; SG = survie globale

Figure 4. Etude MONARCH 2 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale (Population en intention de traiter)



Nombre de patientes à risque :

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

Les analyses de la SG par facteurs de stratification ont montré un HR de la SG de 0,675 (IC 95 % : 0,511 ; 0,891) chez les patientes avec une maladie viscérale, et de 0,686 (IC 95 % : 0,451 ; 1,043) chez les patientes ayant une hormonorésistance primaire.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Verzenios dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le cancer du sein (voir rubrique « Posologie et mode d'administration » pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

PHARMACOCINETIQUE

Absorption

L'absorption de l'abémaciclib est lente, avec un T_{max} de 8 heures et une biodisponibilité absolue moyenne d'environ 45 %. Dans l'intervalle posologique de 50 à 200 mg, l'augmentation de l'exposition plasmatique (AUC) et de la C_{max} est approximativement proportionnelle à la dose. L'état d'équilibre a été atteint dans les 5 jours suivant une administration biquotidienne répétée, et l'abémaciclib s'accumule selon une moyenne géométrique du ratio d'accumulation de 3,7 (CV = 58 %) et 5,8 (CV = 65 %) en fonction de la C_{max} et l'AUC respectivement. La consommation d'un repas riche en lipide a entraîné une augmentation de 9 % de l'AUC combinée de l'abémaciclib et de ses métabolites actifs et une augmentation de 26 % de la C_{max} . Ces modifications n'ont pas été considérées comme cliniquement pertinentes. Par conséquent, l'abémaciclib peut être pris avec ou sans aliments.

Distribution

L'abémaciclib est fortement lié aux protéines plasmatiques humaines (fraction liée moyenne d'environ 96 % à 98 %). La moyenne géométrique du volume de distribution systémique est d'environ 750 L (CV = 69 %), ce qui indique la distribution de l'abémaciclib dans les tissus.

Les concentrations d'abémaciclib et de ses métabolites actifs dans le liquide céphalo-rachidien sont comparables aux concentrations plasmatiques libres.

Biotransformation

Le métabolisme hépatique est la principale voie d'élimination de l'abémaciclib. L'abémaciclib est métabolisé en plusieurs métabolites principalement par le cytochrome P450 (CYP) 3A4. La voie primaire de biotransformation est l'hydroxylation en un métabolite circulant avec une AUC correspondant à 77 % de l'AUC de la substance d'origine. De plus, les métabolites desethyl et desethylhydroxy circulent avec une AUC correspondant respectivement à 39 % et 15 % de l'AUC de la substance d'origine. Ces métabolites circulants sont actifs avec une puissance similaire à celle de l'abémaciclib.

Élimination

La moyenne géométrique de la clairance hépatique (CL) de l'abémaciclib était de 21,8 L/h (CV = 39,8 %) et la demi-vie d'élimination plasmatique moyenne de l'abémaciclib chez les patientes était de 24,8 heures (CV = 52,1 %). Après administration d'une dose orale unique de [¹⁴C]-abémaciclib, environ 81 % de la dose a été excrétée dans les fèces et 3,4 % dans l'urine. La majorité de la dose éliminée dans les fèces était sous forme de métabolites.

Populations particulières

Age, sexe et masse corporelle

L'âge, le sexe et la masse corporelle n'ont eu aucun effet sur l'exposition à l'abémaciclib d'après une analyse pharmacocinétique de population menée chez des patients atteints de cancer (135 hommes et 859 femmes, âgés de 24 à 91 ans, et d'une masse corporelle comprise entre 36 et 175 kg).

Insuffisance hépatique

L'abémaciclib est métabolisé dans le foie. Une insuffisance hépatique légère (Child Pugh A) et modérée (Child Pugh B) n'a eu aucun effet sur l'exposition à l'abémaciclib. Chez les sujets présentant une insuffisance hépatique sévère (Child Pugh C), l'AUC_{0-∞} de l'abémaciclib et la puissance ajustée de l'abémaciclib libre combinée à ses métabolites actifs augmentent respectivement de 2,1 fois et de 2,4 fois. La demi-vie de l'abémaciclib a augmentée de 24 à 55 heures (voir rubrique « Posologie et mode d'administration »).

Insuffisance rénale

La clairance rénale de l'abémaciclib et de ses métabolites est mineure. Une insuffisance rénale légère et modérée n'a eu aucun effet sur l'exposition à l'abémaciclib. Il n'y a pas de données chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, une néphropathie en phase terminale ou chez les patients sous dialyse.

DONNEES DE SECURITE PRECLINIQUE

Les résultats sur les principaux organes cibles ayant une pertinence potentielle pour l'homme incluaient des effets sur les organes gastro-intestinaux et hématolymphopoiétiques chez le rat et le chien dans des études d'une durée maximale de 13 semaines. Des effets sur les poumons et le muscle squelettique ont été observés chez le rat à des niveaux d'exposition environ 2 fois supérieurs aux niveaux d'exposition chez l'homme et des effets sur le rein ne sont apparus que chez le rat à des niveaux d'exposition environ 6 fois supérieurs aux niveaux d'exposition chez l'homme. Une récupération complète ou partielle a été observée pour tous les organes cibles à la fin de la période de récupération de 28 jours.

Génotoxicité

L'abémaciclib n'a pas montré de potentiel mutagène au cours d'un test de mutation réverse sur des bactéries (test d'Ames), ni de potentiel clastogène au cours d'un test *in vitro* d'aberration chromosomique mené sur des lymphocytes du sang périphérique humain, et n'a pas non plus montré de potentiel clastogène au cours d'un test *in vivo* du micronoyau sur moelle osseuse de rat.

Carcinogénicité

Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez l'animal pour évaluer le potentiel carcinogène de l'abémaciclib.

Toxicité sur le développement

L'abémaciclib a été tératogène et a provoqué une diminution du poids du fœtus à des expositions des femelles correspondant à la dose recommandée chez l'homme.

NATURE ET CONTENU DE L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Plaquettes thermoformées en PCTFE/PE/PVC scellées avec une feuille d'aluminium dans des boîtes de 14 ou de 56 comprimés pelliculés.

PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION ET MANIPULATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

LISTE I

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

INFORMATIONS ADMINISTRATIVES / PRISE EN CHARGE

EU/1/18/1307/011 : **VERZENIOS 50 mg, comprimés pelliculés** – Plaquette thermoformée (PCTFE/PE/PVC/alu) – Boîte de 56 comprimés – CIP 34009 **301 629 6 5** – UCD : 3400894430704 – Prix : 2590,43 €.

EU/1/18/1307/004 : **VERZENIOS 100 mg, comprimés pelliculés** – Plaquette thermoformée (PCTFE/PE/PVC/alu) – Boîte de 14 comprimés – CIP 34009 **301 577 0 1** – UCD : 3400894411772 – Prix : 679,46 €. Arrêt de commercialisation au 7 décembre 2021. Le produit reste disponible chez le grossiste jusqu'à épuisement des stocks.

EU/1/18/1307/013 : **VERZENIOS 100 mg, comprimés pelliculés** – Plaquette thermoformée (PCTFE/PE/PVC/alu) – Boîte de 56 comprimés – CIP 34009 **301 629 8 9** – UCD : 3400894411772 – Prix : 2590,43 €.

EU/1/18/1307/007 : **VERZENIOS 150 mg, comprimés pelliculés** – Plaquette thermoformée (PCTFE/PE/PVC/alu) – Boîte de 14 comprimés – CIP 34009 **301 577 3 2** – UCD : 3400894411833 – Prix : 679,46 €. Arrêt de commercialisation au 7 décembre 2021. Le produit reste disponible chez le grossiste jusqu'à épuisement des stocks.

EU/1/18/1307/015 : **VERZENIOS 150 mg, comprimés pelliculés** – Plaquette thermoformée (PCTFE/PE/PVC/alu) – Boîte de 56 comprimés – CIP 34009 **301 630 0 9** – UCD : 3400894411833 – Prix : 2590,43 €.

Remboursé à 100 % Séc Soc. et Collect. dans les indications suivantes :

Chez les femmes ménopausées et sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, avec récepteurs hormonaux (RH) positifs et récepteurs du facteur de croissance épidermique humain 2 (HER2) négatifs :

- en association à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (létrozole ou anastrozole) en première ligne métastatique chez les femmes ayant un cancer diagnostiqué au stade avancé ou en rechute tardive d'une hormonothérapie adjuvante ;
- en association au fulvestrant en première ligne métastatique chez les femmes en rechute précoce d'une hormonothérapie adjuvante et en deuxième ligne métastatique après une première ligne d'hormonothérapie.

Date de dernière révision : 19 juillet 2021.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

LILLY FRANCE

24 boulevard Vital Bouhot
CS 50004
92521 NEUILLY-SUR-SEINE CEDEX
Tél. : 01.55.49.34.34

Information médicale et Pharmacovigilance :

N° vert : 0 800 00 36 36 ou Tél. 01.55.49.32.51

Courriel : informationmedicale@lilly.com

Site web : www.lillymedical.fr

Société par Actions Simplifiée au capital de 375 713 701 € - 609 849 153 R.C.S. Nanterre.

VERZENIOS_ML_version1-décembre2021