

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

▼ 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 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Verzenios 50 mg comprimés pelliculés  
Verzenios 100 mg comprimés pelliculés  
Verzenios 150 mg comprimés pelliculés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

### 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.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

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.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

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 (*luteinizing hormone-releasing hormone*, LH-RH).

### 4.2 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**

|                                | <b>Dose de Verzenios en association</b> |
|--------------------------------|---|
| 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  $\geq 8\ \text{g/dL}$  sont recommandés.

| Toxicité <sup>a, b</sup>  | 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 $\leq 2$<br>Aucune réduction de dose n'est requise.   |
| Grade 3, récurrente ; ou grade 4  | Interrompre le traitement jusqu'au retour à une toxicité de grade $\leq 2$<br>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 $\leq 2$ .<br>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. |

<sup>a</sup> Critères Communs de Toxicité pour les événements indésirables (CTCAE) du National Cancer Institute (NCI)

<sup>b</sup> NAN : Grade 1 : NAN < LIN à  $1500/\text{mm}^3$  ; Grade 2 : NAN 1000 à <  $1500/\text{mm}^3$  ;  
Grade 3 : NAN 500 à <  $1000/\text{mm}^3$  ; Grade 4 : NAN <  $500/\text{mm}^3$   
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 <sup>a</sup>  | Recommandations de prise en charge   |
|--|--|
| Grade 1  | Aucune adaptation posologique requise.   |
| Grade 2  | Si aucun retour à une toxicité de grade $\leq 1$ n'est obtenu dans les 24 heures, interrompre le traitement jusqu'à disparition de la toxicité.<br>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 $\leq 1$ .<br>Reprendre le traitement à la dose immédiatement inférieure.  |
| Grade 3 ou 4 ou qui impose une hospitalisation   |  |

<sup>a</sup> 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.

| <b>Toxicité<sup>a</sup></b>  | <b>Recommandations de prise en charge</b>   |
|--|---|
| Grade 1 (> LSN à 3,0 x LSN)<br>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.<br>Reprendre le traitement à la dose immédiatement inférieure. |
| Elévation 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.  |

<sup>a</sup> 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**

| <b>Toxicité<sup>a</sup></b>   | <b>Recommandations de prise en charge</b>   |
|---|---|
| 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.<br>Reprendre le traitement à la dose immédiatement inférieure. |
| Grade 3 ou 4  | Arrêter l'abémaciclib.  |

<sup>a</sup> 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)**

| <b>Toxicité<sup>a</sup></b>   | <b>Recommandations de prise en charge</b>  |
|---|--|
| 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<br>Reprendre le traitement à la dose immédiatement inférieure. |
| Grade 3 ou 4  |  |

<sup>a</sup> 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 5.2).

##### *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 5.2). 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 5.2).

##### *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 4.5).

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'avalé).

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

## 4.4 Mises en garde spéciales et précautions 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 4.2). 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 4.2).

### 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 4.2).

### 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 4.2). 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 4.5).

## 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 ».

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

### 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 4.2), 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<sub>0-∞</sub>. 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 4.8). 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<sub>0-∞</sub> et de 35 % selon la C<sub>max</sub>. 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.

#### **4.6 Fertilité, 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 4.5).

##### 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 5.3). 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 5.3).

#### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à 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 4.8).

## 4.8 Effets indésirables

### 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<br><i>Fréquence</i><br>Terme préférentiel   | Abémaciclib plus hormonothérapie <sup>a</sup> |                         |                         |
|---|---|-------------------------|-------------------------|
|   | Toxicité tous grades (%)                      | Toxicité de grade 3 (%) | Toxicité de grade 4 (%) |
| <b>Infections et infestations</b><br><i>Très fréquent</i><br>Infections <sup>b</sup>  | 43,6  | 5,2                     | 1,0                     |
| <b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b><br><i>Très fréquent</i><br>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><br>Lymphopénie  | 7,3   | 3,0                     | 0,1                     |
| <i>Peu fréquent</i><br>Neutropénie fébrile  | 0,9   | 0,7                     | 0,1                     |
| <b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b><br><i>Très fréquent</i><br>Baisse d'appétit   | 26,4  | 1,3                     | 0                       |
| <b>Affections du système nerveux</b><br><i>Très fréquent</i><br>Dysgueusie  | 14,3  | 0                       | 0                       |
| Sensation vertigineuse  | 12,9  | 0,5                     | 0                       |
| <b>Affections oculaires</b><br><i>Fréquent</i><br>Augmentation de la sécrétion lacrymale  | 6,8   | 0,1                     | 0                       |
| <b>Affections vasculaires</b><br><i>Fréquent</i><br>Thrombo-embolies veineuses <sup>c</sup>   | 5,3   | 1,7                     | 0,3                     |
| <b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b><br><i>Fréquent</i><br>Pneumopathie interstitielle diffuse (PID)/pneumonie | 3,4   | 0,4                     | 0,1                     |

|  |      |      |     |
|--|------|------|-----|
| <b>Affections gastro-intestinales</b>                          |      |      |     |
| <i>Très fréquent</i>   |      |      |     |
| Diarrhée   | 84,6 | 11,7 | 0   |
| Vomissements   | 27,7 | 1,2  | 0   |
| Nausées  | 43,5 | 2,1  | 0   |
| <b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>           |      |      |     |
| <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   |
| <b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>         |      |      |     |
| <i>Fréquent</i>  |      |      |     |
| Faiblesse musculaire   | 8,3  | 0,5  | 0   |
| <b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b> |      |      |     |
| <i>Très fréquent</i>   |      |      |     |
| Fatigue  | 40,5 | 2,3  | 0   |
| Pyrexie  | 10,7 | 0,1  | 0   |
| <b>Investigations</b>  |      |      |     |
| <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   |

<sup>a</sup> Abémaciclib en association avec le létrozole, l'anastrozole ou le fulvestrant.

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

<sup>c</sup> 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 4.2).

#### *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 4.2).

#### *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 4.2).

#### *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 4.5). 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 – voir Annexe V.

## **4.9 Surdosage**

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

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

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 (corrigé 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 : Verzenios en association avec des inhibiteurs de l'aromatase*

L'efficacité et la sécurité de Verzenios 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)**

|  | <b>Verzenios plus inhibiteur de l'aromatase</b> | <b>Placebo plus inhibiteur de l'aromatase</b> |
|--|---|---|
| <b>Survie sans progression</b>   | <b>N = 328</b>                                  | <b>N = 165</b>                                |
| <b>Évaluation par l'investigateur, nombre d'événements (%)</b>                   | 138 (42,1)                                      | 108 (65,5)                                    |
| <b>Médiane [mois] (IC à 95 %)</b>  | 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)                                     |
| <b>Médiane [mois] (IC à 95 %)</b>  | 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             |   |
| <b>Taux de réponse objective<sup>b</sup> [%] (IC à 95 %)</b>                     | 49,7 (44,3 ; 55,1)                              | 37,0 (29,6 ; 44,3)                            |
| <b>Durée de la réponse [mois] (IC à 95 %)</b>                                    | 27,39 (25,74 ; NA)                              | 17,46 (11,21 ; 22,19)                         |
| <b>Réponse objective des patientes avec une maladie mesurable<sup>a</sup></b>    | <b>N = 267</b>                                  | <b>N = 132</b>                                |
| Taux de réponse objective <sup>b</sup> [%] (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  |
| <b>Taux de bénéfice clinique<sup>c</sup> (maladie mesurable) [%] (IC à 95 %)</b> | 79,0 (74,1 ; 83,9)                              | 69,7 (61,9 ; 77,5)                            |

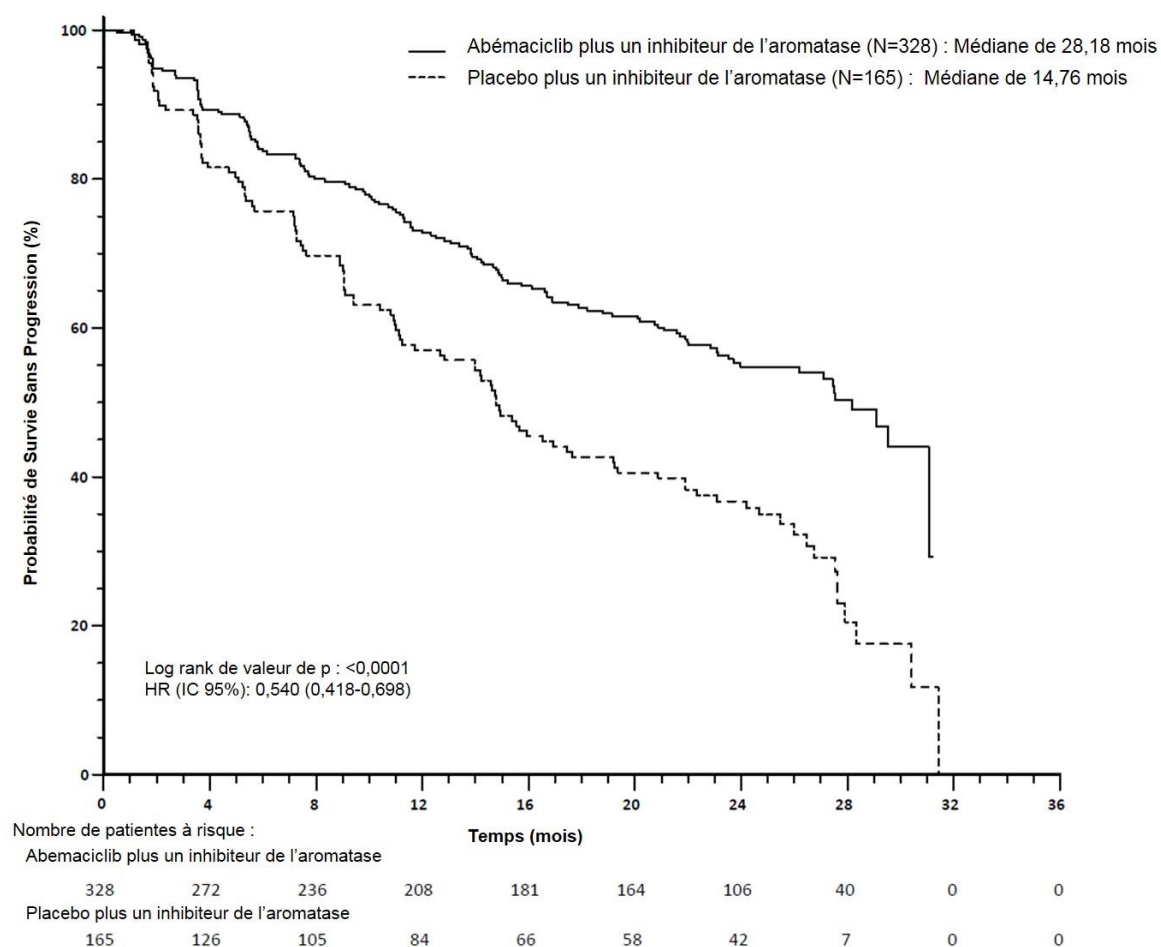
<sup>a</sup> Maladie mesurable définie selon les critères RECIST version 1.1

<sup>b</sup> Réponse complète + réponse partielle

<sup>c</sup> 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)**



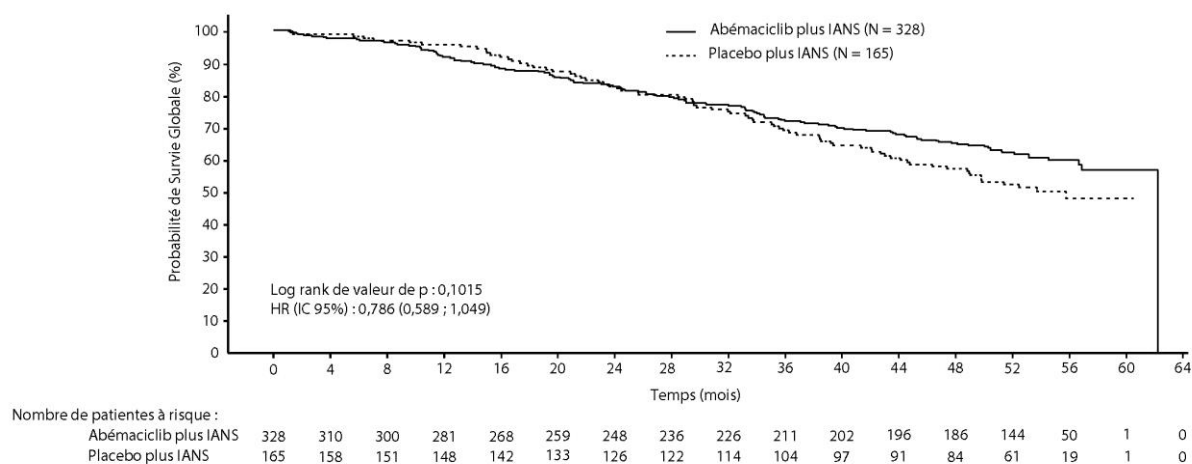
La survie sans progression (SSP) a été significativement prolongée dans le bras Verzenio plus inhibiteur de l'aromatase (AI), (Hazard Ratio [HR] de 0,540 [IC à 95 %, 0,418 à 0,698]) ; la SSP médiane était de 28,18 mois dans le bras Verzenio plus AI et de 14,76 mois dans le bras placebo plus AI. Ces résultats 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 matures 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 présélectionnés de la SSP a montré des résultats concordants dans tous les sous-groupes de patientes par : âge (< 65 ans ou  $\geq 65$  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. Étant 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)**

|  | <b>Verzenio plus fulvestrant</b>     | <b>Placebo plus fulvestrant</b> |
|--|--------------------------------------|---------------------------------|
| <b>Survie sans progression</b>   | <b>N = 446</b>                       | <b>N = 223</b>                  |
| <b>Évaluation par l'investigateur, nombre d'événements (%)</b>                   | 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 |                                 |
| <b>Taux de réponse objective<sup>b</sup> [%] (IC à 95 %)</b>                     | 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)              |
| <b>Réponse objective des patientes ayant une maladie mesurable<sup>a</sup></b>   | <b>N = 318</b>                       | <b>N = 164</b>                  |
| Taux de réponse objective <sup>b</sup> [%] (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                            |
| <b>Taux de bénéfice clinique<sup>c</sup> (maladie mesurable) [%] (IC à 95 %)</b> | 73,3 (68,4 ; 78,1)                   | 51,8 (44,2 ; 59,5)              |

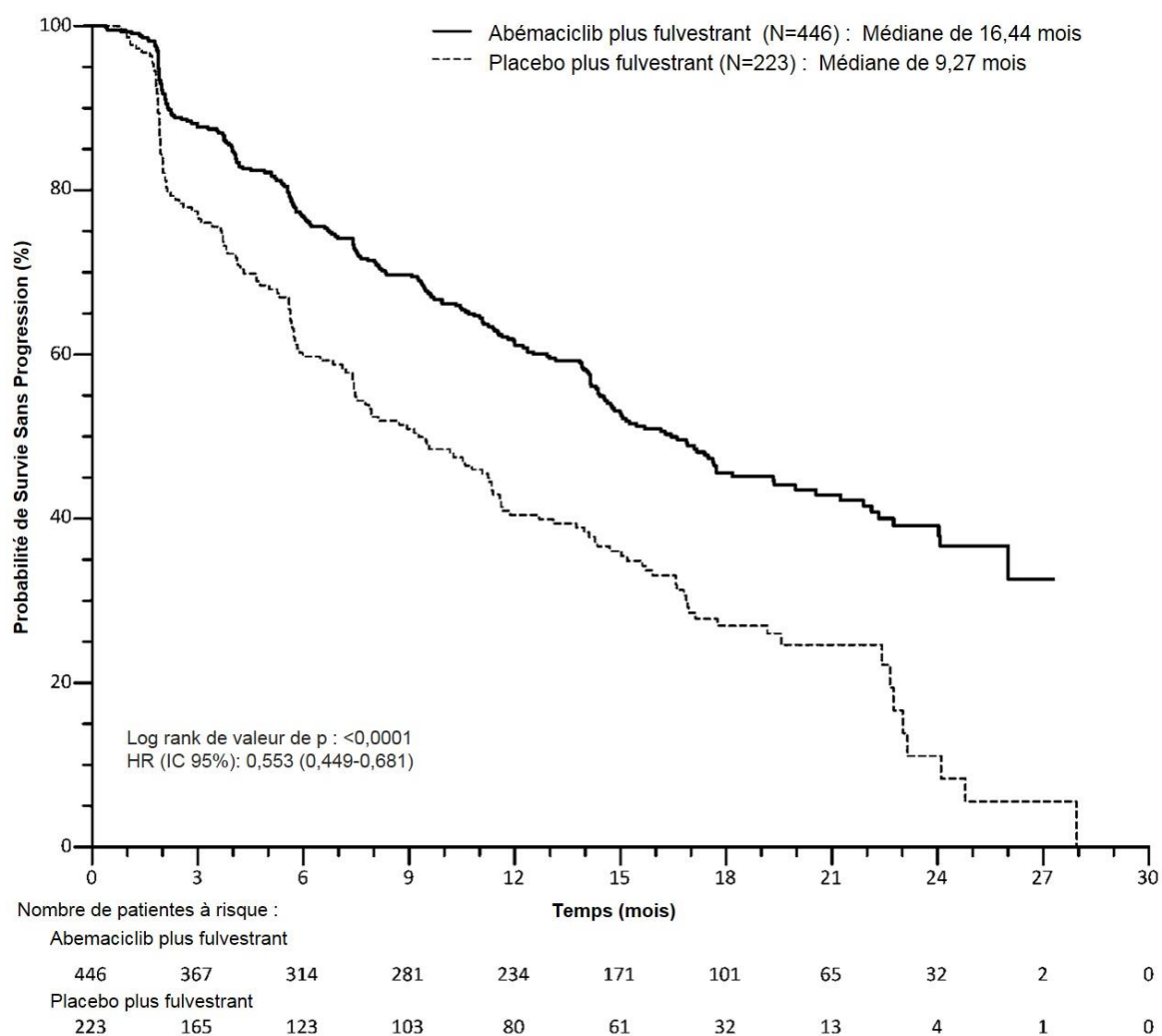
<sup>a</sup> Maladie mesurable définie selon les critères RECIST version 1.1

<sup>b</sup> Réponse complète + réponse partielle

<sup>c</sup> 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  $\geq$  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/périménopause, 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.

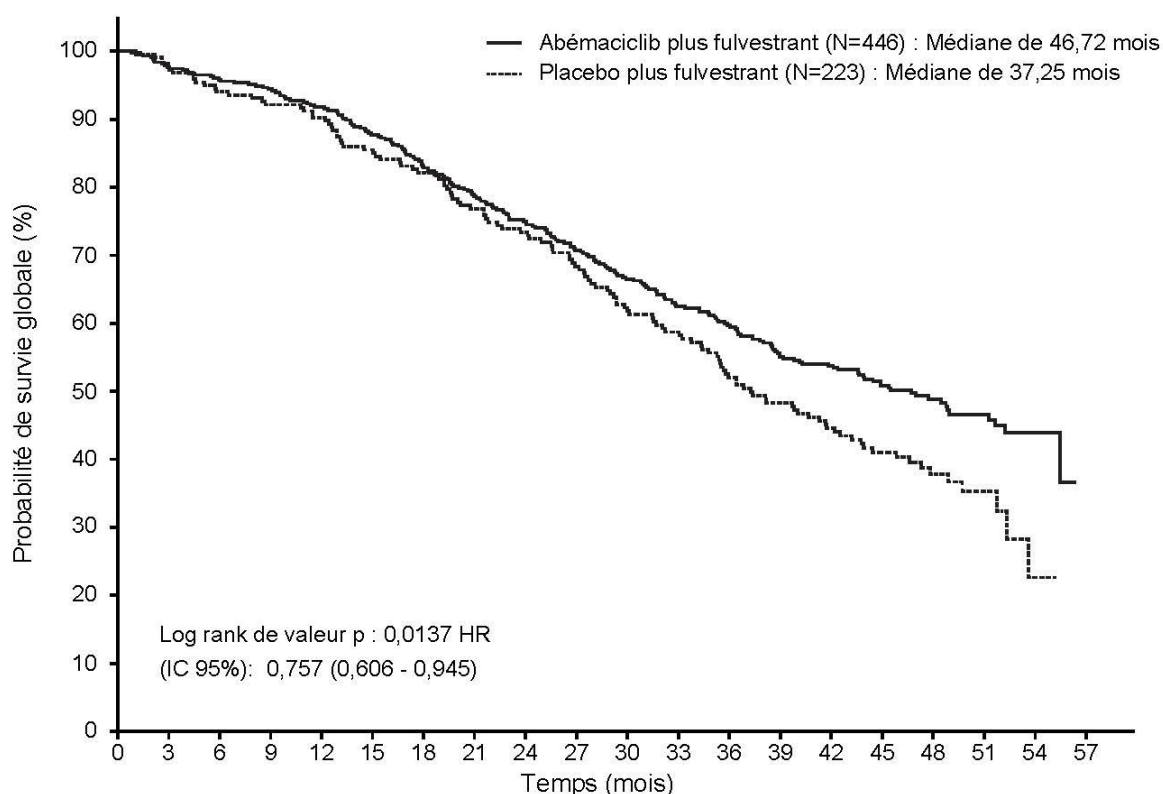
L'analyse de la survie globale (SG) dans la population en ITT a montré une amélioration statistiquement significative chez les patientes traitées par Verzenio plus fulvestrant par rapport à celles ayant reçu le placebo plus fulvestrant. Les résultats de survie globale sont résumés dans le tableau 10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

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

|                             | <b>Verzenio plus fulvestrant</b> | <b>Placebo plus fulvestrant</b> |
|-----------------------------|----------------------------------|---------------------------------|
| <b>Survie globale</b>       | 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 Verzenio dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le cancer du sein (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### 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 [<sup>14</sup>C]-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<sub>0-∞</sub> 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 4.2).

### *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 patientes présentant une insuffisance rénale sévère, une néphropathie en phase terminale ou chez les patientes sous dialyse.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

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.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé

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)

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquettes thermoformées en PCTFE/PE/PVC scellées avec une feuille d'aluminium dans un étui calendaire dans des boîtes de 14, 28, 42, 56, 70 ou 168 comprimés pelliculés.

Plaquettes thermoformées prédécoupées unitaires en aluminium/aluminium dans des boîtes de 28 x 1 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

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

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, Pays-Bas.

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/18/1307/001  
EU/1/18/1307/002  
EU/1/18/1307/003  
EU/1/18/1307/004  
EU/1/18/1307/005  
EU/1/18/1307/006  
EU/1/18/1307/007  
EU/1/18/1307/008  
EU/1/18/1307/009  
EU/1/18/1307/010  
EU/1/18/1307/011  
EU/1/18/1307/012  
EU/1/18/1307/013  
EU/1/18/1307/014  
EU/1/18/1307/015  
EU/1/18/1307/016  
EU/1/18/1307/017  
EU/1/18/1307/018  
EU/1/18/1307/019  
EU/1/18/1307/020  
EU/1/18/1307/021

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 27 septembre 2018

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

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

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**



## **A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Lilly, S.A.  
Avda. de la Industria, 30  
28108 Alcobendas, Madrid  
Espagne

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE DE COMPRIMÉS PELLICULÉS À 50 MG**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Verzenios 50 mg comprimés pelliculés  
abémaciclib

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 50 mg d'abémaciclib.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

14 comprimés pelliculés  
168 comprimés pelliculés  
28 x 1 comprimés pelliculés  
28 comprimés pelliculés  
56 comprimés pelliculés  
42 comprimés pelliculés  
70 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

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

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Pays-Bas.

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/18/1307/001 (14 comprimés pelliculés)  
EU/1/18/1307/002 (168 comprimés pelliculés)  
EU/1/18/1307/003 (28 x 1 comprimés pelliculés)  
EU/1/18/1307/010 (28 comprimés pelliculés)  
EU/1/18/1307/011 (56 comprimés pelliculés)  
EU/1/18/1307/016 (42 comprimés pelliculés)  
EU/1/18/1307/017 (70 comprimés pelliculés)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Verzenios 50 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE DE COMPRIMÉS PELLICULÉS À 100 MG**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Verzenios 100 mg comprimés pelliculés  
abémaciclib

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg d'abémaciclib.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

14 comprimés pelliculés  
168 comprimés pelliculés  
28 x 1 comprimés pelliculés  
28 comprimés pelliculés  
56 comprimés pelliculés  
42 comprimés pelliculés  
70 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

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

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Pays-Bas.

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/18/1307/004 (14 comprimés pelliculés)  
EU/1/18/1307/005 (168 comprimés pelliculés)  
EU/1/18/1307/006 (28 x 1 comprimés pelliculés)  
EU/1/18/1307/012 (28 comprimés pelliculés)  
EU/1/18/1307/013 (56 comprimés pelliculés)  
EU/1/18/1307/018 (42 comprimés pelliculés)  
EU/1/18/1307/019 (70 comprimés pelliculés)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Verzenios 100 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE DE COMPRIMÉS PELLICULÉS À 150 MG**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Verzenios 150 mg comprimés pelliculés  
abémaciclib

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg d'abémaciclib.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

14 comprimés pelliculés  
168 comprimés pelliculés  
28 x 1 comprimés pelliculés  
28 comprimés pelliculés  
56 comprimés pelliculés  
42 comprimés pelliculés  
70 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**



**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

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

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Pays-Bas.

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/18/1307/007 (14 comprimés pelliculés)  
EU/1/18/1307/008 (168 comprimés pelliculés)  
EU/1/18/1307/009 (28 x 1 comprimés pelliculés)  
EU/1/18/1307/014 (28 comprimés pelliculés)  
EU/1/18/1307/015 (56 comprimés pelliculés)  
EU/1/18/1307/020 (42 comprimés pelliculés)  
EU/1/18/1307/021 (70 comprimés pelliculés)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Verzenios 150 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOUSOUDÉS**

**ÉTUI À PLAQUETTES THERMOFORMÉES CALENDRAIRE POUR COMPRIMÉS PELLICULÉS À 50 MG**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Verzenios 50 mg comprimés  
abémaciclib

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Lilly

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

Lu  
Ma  
Me  
Je  
Ve  
Sa  
Di

Matin  
Soir

Conserver l'étui de la plaquette thermoformée intact

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOSOUDÉS**

**PLAQUETTE THERMOFORMÉE INSÉRÉE DANS L'ÉTUI CALENDRAIRE POUR  
COMPRIMÉS PELLICULÉS À 50 MG**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Verzenios 50 mg  
abémaciclib

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Lilly

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOUSOUDÉS**

**ÉTUI À PLAQUETTES THERMOFORMÉES CALENDRAIRE POUR COMPRIMÉS PELLICULÉS À 100 MG**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Verzenios 100 mg comprimés  
abémaciclib

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Lilly

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

Lu  
Ma  
Me  
Je  
Ve  
Sa  
Di

Matin  
Soir

Conserver l'étui de la plaquette thermoformée intact

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOSOUDES**

**PLAQUETTE THERMOFORMÉE INSÉRÉE DANS L'ÉTUI CALENDRAIRE POUR  
COMPRIMÉS PELLICULÉS À 100 MG**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Verzenios 100 mg  
abémaciclib

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Lilly

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**ÉTUI À PLAQUETTES THERMOFORMÉES CALENDRAIRE POUR COMPRIMÉS PELLICULÉS À 150 MG**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Verzenios 150 mg comprimés  
abémaciclib

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Lilly

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

Lu  
Ma  
Me  
Je  
Ve  
Sa  
Di

Matin  
Soir

Conserver l'étui de la plaquette thermoformée intact

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOSOUDES**

**PLAQUETTE THERMOFORMÉE INSÉRÉE DANS L'ÉTUI CALENDRAIRE POUR  
COMPRIMÉS PELLICULÉS À 150 MG**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Verzenios 150 mg  
abémaciclib

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Lilly

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOSOUDES**

**PLAQUETTES PRÉDÉCOUPÉES UNITAIRES POUR LES COMPRIMÉS PELLICULÉS À  
50 MG**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Verzenios 50 mg comprimés  
abémaciclib

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Lilly

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**



**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOUSOUDÉS**

**PLAQUETTES PRÉDÉCOUPÉES UNITAIRES POUR LES COMPRIMÉS PELLICULÉS À  
100 MG**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Verzenios 100 mg comprimés  
abémaciclib

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Lilly

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOSOUDES**

**PLAQUETTES PRÉDÉCOUPÉES UNITAIRES POUR LES COMPRIMÉS PELLICULÉS À  
150 MG**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Verzenios 150 mg comprimés  
abémaciclib

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Lilly

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

**B. NOTICE**

## Notice : Information du patient

**Verzenios 50 mg comprimés pelliculés**  
**Verzenios 100 mg comprimés pelliculés**  
**Verzenios 150 mg comprimés pelliculés**  
Abémaciclib

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

### Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Verzenios et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Verzenios
3. Comment prendre Verzenios
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Verzenios
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### 1. Qu'est-ce que Verzenios et dans quels cas est-il utilisé

Verzenios est un médicament anticancéreux contenant la substance active abémaciclib.

L'abémaciclib bloque l'effet des protéines appelées kinases 4 et 6 dépendantes des cyclines. Ces protéines sont anormalement actives dans certaines cellules cancéreuses et favorisent leur prolifération anarchique. Le blocage de l'action de ces protéines peut ralentir la croissance des cellules cancéreuses, réduire la taille de la tumeur et retarder la progression du cancer.

Verzenios est utilisé pour traiter les femmes atteintes de certains types de cancers du sein (positifs aux récepteurs hormonaux (RH+), négatifs au récepteur du facteur de croissance épidermique humain 2 (HER2-)) qui se sont étendus au-delà de la tumeur initiale et/ou à d'autres organes. Il est administré en association avec des hormonothérapies, telles que des inhibiteurs de l'aromatase ou le fulvestrant.

#### 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Verzenios

**Ne prenez jamais Verzenios :**

- si vous êtes allergique à l'abémaciclib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

## **Avertissements et précautions**

Verzenios peut :

- réduire votre nombre de globules blancs, et vous pouvez avoir un risque accru de contracter une infection. Des infections graves telles que des infections du poumon peuvent engager le pronostic vital.
- provoquer des caillots sanguins dans les veines.
- provoquer une inflammation des poumons sévère ou menaçant le pronostic vital.
- affecter le fonctionnement de votre foie.
- provoquer une diarrhée. Au premier signe de diarrhée, commencez un traitement avec des agents antidiarrhéiques, tels que le loperamide. Buvez beaucoup de liquides.

Voir la rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? » et adressez-vous à votre médecin si vous présentez ces symptômes.

### **Ce que votre médecin va vérifier avant et pendant votre traitement**

Avant et pendant le traitement par Verzenios, vous devrez régulièrement effectuer des examens sanguins afin de détecter d'éventuels effets de Verzenios sur votre sang (globules blancs, globules rouges, plaquettes) ou la concentration d'enzymes hépatiques dans votre sang.

### **Enfants et adolescents**

Verzenios ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

### **Autres médicaments et Verzenios**

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

En particulier, prévenez votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Verzenios si vous prenez les médicaments suivants :

- des médicaments qui peuvent augmenter la concentration de Verzenios dans le sang :
  - **la clarithromycine** (antibiotique utilisé pour traiter les infections bactériennes),
  - **l'itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole** (utilisés pour traiter les infections fongiques),
  - **le lopinavir/le ritonavir** (utilisés pour traiter le VIH/le SIDA),
  - **la digoxine** (utilisée pour traiter les troubles cardiaques),
  - **le dabigatran etexilate** (utilisé pour réduire les risques d'accidents vasculaires et de caillots sanguins).
- des médicaments qui peuvent réduire l'efficacité de Verzenios :
  - **la carbamazépine** (antiépileptique utilisé pour traiter les convulsions),
  - **la rifampicine** (utilisée pour traiter la tuberculose (TB)),
  - **la phénytoïne** (utilisée pour traiter les convulsions),
  - **le millepertuis** (produit à base de plantes utilisé pour traiter la dépression légère et l'anxiété).

### **Verzenios avec des aliments et boissons**

Évitez le pamplemousse ou le jus de pamplemousse pendant votre traitement par ce médicament car ils pourraient augmenter la concentration de Verzenios dans votre sang.

### **Grossesse, allaitement et fertilité**

Discutez de la contraception avec votre médecin s'il y a une possibilité que vous puissiez tomber enceinte. Si vous êtes enceinte, pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

### Grossesse

Si vous êtes enceinte, vous ne devez pas utiliser Verzenios.

Vous devez éviter de tomber enceinte pendant toute la durée de votre traitement par Verzenios.

Si vous êtes en âge de procréer, vous devez utiliser des méthodes de contraception appropriée (par ex. contraception à double barrière telle que le préservatif et le diaphragme) pendant toute la durée du traitement et pendant au moins 3 semaines après la fin du traitement.

Vous devez informer votre médecin si vous tombez enceinte.

#### Allaitement

Vous ne devez pas allaiter pendant votre traitement par Verzenios. On ne sait pas si Verzenios passe dans le lait maternel.

#### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

La fatigue et les sensations vertigineuses sont des effets indésirables très fréquents. Si vous vous sentez inhabituellement fatiguée ou si vous avez des sensations vertigineuses, faites particulièrement attention lorsque vous conduisez des véhicules ou utilisez des machines.

#### **Verzenios contient du lactose**

Si votre médecin vous a informé d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

#### **Verzenios contient du sodium**

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

### **3. Comment prendre Verzenios**

#### **Dose recommandée**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou de votre pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien en cas de doute.

S'il est utilisé en association avec un inhibiteur de l'aromatase ou le fulvestrant pour traiter votre cancer du sein, la dose recommandée de Verzenios est de 150 mg deux fois par jour par voie orale.

Si vous ressentez certains effets indésirables pendant que vous prenez Verzenios, votre médecin peut diminuer votre dose ou interrompre le traitement, de façon temporaire ou définitive.

#### **Quand et comment prendre Verzenios ?**

Prenez Verzenios deux fois par jour, approximativement à la même heure chaque jour, de préférence le matin et le soir pour qu'il y ait toujours suffisamment de médicament dans votre organisme.

Vous pouvez prendre les comprimés avec ou sans aliments. Évitez simplement de consommer du pamplemousse ou du jus de pamplemousse (voir rubrique 2 « Verzenios avec des aliments et boissons »).

Avalez les comprimés en entier avec un verre d'eau. Vous ne devez ni les mâcher, ni les écraser ni les couper avant de les avaler.

#### **Combien de temps prendre Verzenios ?**

Prenez Verzenios en continu aussi longtemps que votre médecin vous le demande.

#### **Si vous avez pris plus de Verzenios que vous n'auriez dû**

Si vous avez pris trop de comprimés, ou si une autre personne a pris votre médicament, consultez un médecin ou un hôpital pour savoir comment réagir. Montrez la boîte de Verzenios et cette notice. Un traitement médical peut être nécessaire.

### **Si vous oubliez de prendre une dose de Verzenios**

Si vous vomissez après avoir pris la dose ou si vous oubliez une dose, prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre ou que vous avez vomi.

### **Si vous arrêtez de prendre Verzenios**

N'interrompez pas le traitement par Verzenios à moins que votre médecin ne vous le demande.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Contactez immédiatement votre médecin dans les cas suivants :

- Symptômes tels que des frissons ou de la fièvre. Ils peuvent être le signe d'un faible taux de globules blancs dans le sang (pouvant affecter plus d'1 personne sur 10) et doivent être traités immédiatement. Si vous tousssez, avez de la fièvre et des difficultés à respirer ou des douleurs à la poitrine, cela peut être le signe d'une infection pulmonaire. Les infections sévères ou engageant le pronostic vital sont peu fréquentes (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100).
- Jambe gonflée et douloureuse, douleur dans la poitrine, essoufflement, respiration rapide ou fréquence cardiaque rapide, car peuvent être les signes de la présence de caillots sanguins dans les veines (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10).
- Diarrhée (pouvant affecter plus d'1 personne sur 10).

Se référer à la rubrique 2 pour plus d'information sur les effets indésirables éventuels listés ci-dessus.

Les autres effets indésirables de Verzenios peuvent inclure :

#### **Effets indésirables très fréquents (pouvant affecter plus d'1 personne sur 10)**

- Infections
- Diminution du nombre de globules blancs, de globules rouges et de plaquettes
- Nausées (se sentir malade), vomissements
- Diminution de l'appétit
- Altération de la perception du goût
- Perte de cheveux
- Fatigue
- Sensations vertigineuses
- Démangeaisons
- Rash
- Anomalies des analyses sanguines de la fonction hépatique

#### **Effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)**

- Larmoiement oculaire
- Faiblesse musculaire
- Sécheresse cutanée
- Inflammation des poumons qui provoque essoufflement, toux et augmentation de la température.

#### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration](#)

décrit en [Annexe V](#).\* En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## 5. Comment conserver Verzenios

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la plaquette thermoformée et l'emballage après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que son emballage est endommagé ou semble avoir été ouvert.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

### Ce que contient Verzenios

- La substance active est l'abémaciclib. Verzenios comprimés pelliculés existe en différents dosages :
  - Verzenios 50 mg comprimés pelliculés : chaque comprimé contient 50 mg d'abémaciclib.
  - Verzenios 100 mg comprimés pelliculés : chaque comprimé contient 100 mg d'abémaciclib.
  - Verzenios 150 mg comprimés pelliculés : chaque comprimé contient 150 mg d'abémaciclib.
- Les autres composants de ce médicament sont :
  - Noyau du comprimé : silice colloïdale hydratée, croscarmellose sodique, lactose monohydraté, cellulose microcristalline, stéaryl fumarate de sodium.
  - Pelliculage : dioxyde de titane (E171), talc (E553b), alcool polyvinylique (E1203), macrogol 3350 (E1521), oxyde de fer jaune (E172) [comprimés de 50 et de 150 mg seulement], oxyde de fer rouge (E172) [comprimés de 50 mg seulement].

### Comment se présente Verzenios et contenu de l'emballage extérieur

- Les comprimés pelliculés de Verzenios 50 mg sont beiges, ovales, avec l'inscription « Lilly » sur une face et le chiffre « 50 » sur l'autre face.
- Les comprimés pelliculés de Verzenios 100 mg sont blancs, ovales, avec l'inscription « Lilly » sur une face et le chiffre « 100 » sur l'autre face.
- Les comprimés pelliculés de Verzenios 150 mg sont jaunes, ovales, avec l'inscription « Lilly » sur une face et le chiffre « 150 » sur l'autre face.

Verzenios est disponible en plaquettes thermoformées calendaires de 14, 28, 42, 56, 70 et 168 comprimés pelliculés et en plaquettes thermoformées prédécoupées unitaires de 28 x 1 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Pays-Bas.



**Fabricant**

Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Espagne.

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

**Belgique/België/Belgien**

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.  
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

**България**

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България  
тел. + 359 2 491 41 40

**Česká republika**

ELI LILLY ČR, s.r.o.  
Tel: + 420 234 664 111

**Danmark**

Eli Lilly Danmark A/S  
Tlf: +45 45 26 60 00

**Deutschland**

Lilly Deutschland GmbH  
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

**Eesti**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Tel: +372 6 817 280

**Ελλάδα**

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 629 4600

**España**

Lilly S.A.  
Tel: + 34-91 663 50 00

**France**

Lilly France  
Tél. : +33-(0) 1 55 49 34 34

**Hrvatska**

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 2350 999

**Ireland**

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited  
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími + 354 540 8000

**Italia**

Eli Lilly Italia S.p.A.  
Tel: + 39- 055 42571

**Lietuva**

Eli Lilly Lietuva  
Tel. +370 (5) 2649600

**Luxembourg/Luxemburg**

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.  
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

**Magyarország**

Lilly Hungária Kft.  
Tel: + 36 1 328 5100

**Malta**

Charles de Giorgio Ltd.  
Tel: + 356 25600 500

**Nederland**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

**Norge**

Eli Lilly Norge A.S.  
Tlf: + 47 22 88 18 00

**Österreich**

Eli Lilly Ges.m.b.H.  
Tel: + 43-(0) 1 711 780

**Polska**

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 440 33 00

**Portugal**

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: + 351-21-4126600

**România**

Eli Lilly România S.R.L.  
Tel: + 40 21 4023000

**Slovenija**

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.  
Tel: +386 (0)1 580 00 10

**Slovenská republika**

Eli Lilly Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 220 663 111

**Suomi/Finland**

Oy Eli Lilly Finland Ab  
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

**Κύπρος**  
Phadisco Ltd  
Τηλ: +357 22 715000

**Sverige**  
Eli Lilly Sweden AB  
Tel: + 46-(0) 8 7378800

**Latvija**  
Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā  
Tel: +371 67364000

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Eli Lilly and Company (Ireland) Limited  
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

**Autres sources d'informations**

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