

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

YULAREB® 100 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir film kaplı tablet 100 mg abemasiklib içerir.

Yardımcı maddeler:

Her bir film kaplı tablet 28 mg sığır kaynaklı laktoz monohidrat içerir.

Yardımcı maddelerin tamamı için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet (tablet).

Bir tarafında "Lilly", diğer tarafında "100" baskısı bulunan, 6.6 x 12.0 mm boyutunda beyaz, modifiye oval tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Erken evre meme kanseri

YULAREB, endokrin tedavi ile kombinasyon halinde, hormon reseptörü (HR) pozitif, insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) negatif, nüks riski yüksek erken evre meme kanseri olan yetişkin hastaların adjuvan tedavisinde endikedir (bkz. Bölüm 5.1) YULAREB, iki yıl boyunca veya hastalığın nüksüne dek veya kabul edilemez toksisite gelişene dek sürekli olarak alınmalıdır.

Rekürrens riski yüksek olan hastalarda aşağıdaki klinik ve patolojik özelliklerin bulunması gerekmektedir:

- 4 veya daha üzeri aksiller LN metastazı olan veya
- 1-3 LN pozitifliği olan hastalarda tümörü > 5 cm veya Ki-67 \geq %20 veya tümörün grade 3 olması gerekmektedir.

Premenopozal veya perimenopozal kadınlarda, aromataz inhibitörü endokrin tedavi, bir luteinize edici hormon salgılatan hormon (LHRH) agonisti ile kombine edilmelidir.

İleri evre veya metastatik meme kanseri
YULAREB,

- Letrozol veya anastrozol ile kombinasyon halinde, en az % 10 östrojen reseptörü pozitif ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) negatif postmenopozal metastatik meme kanseri olan, adjuvan tedavinin tamamlanmasından 12 ay sonra relaps yapmış ya da ileri evre meme kanseri için daha önce hiç bir endokrin tedavi almamış hastalarda endikedir.

- Fulvestrant ile kombinasyon halinde, en az % 10 östrojen reseptörü pozitif ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER) negatif postmenopozal metastatik meme kanseri olan, fulvestrant ile tedavi edilmemiş hastalarda endikedir,

1- Metastatik hastalığın tedavisi için en az 6 ay boyunca ve en az bir basamak aromataz inhibitörü aldıktan sonra klinik ve/veya radyolojik hastalık progresyonu varlığında fulvestrant ile kombinasyon halinde,

2- En az 12 ay boyunca adjuvan aromataz inhibitörü tedavisi aldıktan sonra veya adjuvan aromataz inhibitörü tedavisini tamamladıktan sonraki 12 ay içinde relaps gösteren hastalarda fulvestrant ile kombinasyon halinde kullanılır.

a) Adjuvan aromataz inhibitörü tedavisinin ilk 12 ayı içinde relaps yapan hastalarda kullanılmaz.

b) Metastatik hastalık için bir sıradan daha fazla aromataz inhibitörü almış hastalarda kullanılmaz.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

YULAREB tedavisi anti-kanser tedavilerinin kullanımı konusunda deneyimli hekimler tarafından başlatılmalı ve bu hekimlerin gözetimi altında uygulanmalıdır.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Endokrin tedaviyle kombinasyon halinde YULAREB

Endokrin tedaviyle kombinasyon halinde uygulandığında, önerilen abemasiklib dozu günde iki kez 150 mg'dır. Birlikte kullanılacağı diğer ürünün önerilen pozolojisi için ilgili ürünün Kısa Ürün Bilgisine bakınız.

Tedavi süresi

Erken evre meme kanseri

YULAREB, iki yıl boyunca veya hastalığın nüksüne dek veya kabul edilemez toksisite gelişene dek sürekli olarak alınmalıdır.

İleri evre veya metastatik meme kanseri

YULAREB, hasta tedaviden klinik yarar sağladığı sürece veya kabul edilemez toksisite gelişene dek sürekli olarak kullanılmalıdır.

Eğer hasta kusarsa veya bir YULAREB dozunu atlarsa, bir sonraki dozu planlanan zamanda alması gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir; ek doz alınmamalıdır.

Doz ayarlamaları

Bazı advers reaksiyonların yönetilmesi için Tablo 1-7’de gösterilen şekilde doza ara verme ve/veya doz azaltımı gerekebilir.

Tablo 1. Advers reaksiyonlar için doz ayarlama önerileri

	Kombinasyon tedavisinde YULAREB dozu
Önerilen doz	Günde iki kez 150 mg
İlk doz ayarlaması	Günde iki kez 100 mg
İkinci doz ayarlaması	Günde iki kez 50 mg

Tablo 2. Hematolojik toksisiteler için yönetim önerileri

YULAREB tedavisi başlatılmadan önce, tedavinin ilk iki ayı boyunca iki haftada bir, sonraki iki ay boyunca ayda bir ve klinik olarak endike olduğu şekilde tam kan sayımı kontrol edilmelidir. Tedavi başlatılmadan önce mutlak nötrofil sayısı (ANC) $\geq 1500/\text{mm}^3$, platelet düzeyi $\geq 100.000/\text{mm}^3$ ve hemoglobin düzeyi ≥ 8 g/dL olması önerilmektedir.

Toksisite^{a, b}	Yönetim önerileri
GRADE 1 veya 2	Doz ayarlaması gerekli değildir.
GRADE 3	Toksisite GRADE 2 veya daha düşük GRADE’ye gerileyene kadar doza ara verilmelidir. Doz azaltımı gerekli değildir.
GRADE 3, rekürren veya GRADE 4	Toksisite GRADE 2 veya daha düşük GRADE’ye gerileyene kadar doza ara verilmelidir. Tedavi bir sonraki düşük dozda tekrar başlatılmalıdır.
Hematopoetik büyüme faktörlerinin uygulanması gereken hastalar	Hematopoetik büyüme faktörlerinin son dozu uygulandıktan sonra en az 48 saat boyunca ve toksisite GRADE 2 veya daha düşük GRADE’ye gerileyene kadar abemasiklib dozuna ara verilmelidir. Daha önce büyüme faktörü kullanımına yol açan toksisite için doz azaltımı uygulanmış olduğu sürece, tedavi bir sonraki düşük dozda tekrar başlatılmalıdır.

^a NCI Advers Olaylar İçin Ortak Terminoloji Kriterleri (CTCAE)

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

LLN: Normal alt limiti

Tablo 3. Diyare için yönetim önerileri

İlk sulu dışkı belirtisi tespit edildiğinde, loperamid gibi antidiyare ilaçlarıyla tedavi başlatılmalıdır.

Toksosite ^a	Yönetim önerileri
GRADE 1	Doz ayarlaması gerekli değildir.
GRADE 2	Toksosite 24 saat içinde GRADE 1 veya daha düşük GRADE'e gerilemediği takdirde, toksisite ortadan kalkana kadar doza ara verilmelidir. Doz azaltımı gerekli değildir.
Maksimum destekleyici önlemlere rağmen süren veya aynı doz tekrar başlatıldıktan sonra tekrarlayan GRADE 2	Toksosite GRADE 1 veya daha düşük GRADE'e gerileyene kadar doza ara verilmelidir. Tedavi bir sonraki düşük dozda tekrar başlatılmalıdır.
GRADE 3 veya 4 veya hastaneye yatış gerekliliği	

^a NCI CTCAE

Tablo 4. Aminotransferazların yükselmesi için yönetim önerileri

YULAREB tedavisi başlatılmadan önce, tedavinin ilk iki ayı boyunca iki haftada bir, sonraki iki ay boyunca ayda bir ve klinik olarak uygulandığı şekilde alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) kontrol edilmelidir.

Toksosite ^a	Yönetim önerileri
GRADE 1 (>ULN-3,0 x ULN) GRADE 2 (>3,0-5,0 x ULN)	Doz ayarlaması gerekli değildir.
Persistan ya da Rekürren GRADE 2 veya 3 (>5,0-20,0 x ULN)	Toksosite başlangıca veya GRADE 1'e gerileyene kadar doza ara verilmelidir. Tedavi bir sonraki düşük dozda tekrar başlatılmalıdır.
Kolestaz yokluğunda AST ve/veya ALT >3 x ULN ile total bilirubin >2 x ULN'de yükselme	Abemasiklib kesilmelidir.
GRADE 4 (>20,0 x ULN)	Abemasiklib kesilmelidir.

^a NCI CTCAE

ULN: Normal üst limit

Tablo 5. İnterstisyel Akciğer Hastalığı/Pnömonit için yönetim önerileri

Toksosite ^a	Yönetim önerileri
GRADE 1 veya 2	Doz ayarlaması gerekli değildir.
Maksimum destekleyici önlemlerle 7 gün içinde başlangıca veya GRADE 1'e	Toksosite GRADE 1'e veya daha düşük GRADE'e gerileyene kadar doza ara verilmelidir.

gerilemeyen persistan ya da rekürren GRADE 2 toksisite	Tedavi bir sonraki düşük dozda tekrar başlatılmalıdır.
GRADE 3 veya 4	YULAREB'i kesiniz.

^a NCI CTCAE

Tablo 6. Venöz tromboembolik olaylar (VTE'ler) için yönetim önerileri

Toksisite ^a	Yönetim önerileri
Erken evre meme kanseri	
Tüm GRADE'ler (1, 2, 3 veya 4)	Doza ara verilmelidir ve klinik olarak endike olduğu şekilde müdahale edilmelidir. Hasta klinik olarak stabil olduğunda abemasiklib tekrar başlatılabilir.
İleri evre veya metastatik meme kanseri	
GRADE 1 veya 2	Doz ayarlaması gerekli değildir.
GRADE 3 veya 4	Doza ara verilmelidir ve klinik olarak endike olduğu şekilde müdahale edilmelidir. Hasta klinik olarak stabil olduğunda abemasiklib tekrar başlatılabilir.

^a NCI CTCAE

Tablo 7. Hematolojik olmayan toksisiteler (diyare, artmış aminotransferazlar ve interstisyel akciğer hastalığı/pnömonit ve VTE'ler hariç) için yönetim önerileri*

Toksisite ^a	Yönetim önerileri
GRADE 1 veya 2	Doz ayarlaması gerekli değildir.
Maksimum destekleyici önlemlerle 7 gün içinde başlangıca veya GRADE 1'e gerilemeyen persistan ya da rekürren GRADE 2 toksisite	Toksisite GRADE 1'e veya daha düşük GRADE'e gerileyene kadar doza ara verilmelidir. Tedavi bir sonraki düşük dozda tekrar başlatılmalıdır.
GRADE 3 veya 4	

^a NCI CTCAE

* Diyare, hematolojik toksisite, hepatotoksisite ve interstisyel akciğer hastalığı/pnömonit hariç

CYP3A4 inhibitörleri

Güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır. Eğer güçlü CYP3A4 inhibitörü kullanımından kaçınılamazsa, abemasiklib dozu günde iki kez 100 mg'a düşürülmelidir.

Abemasiklib dozu günde iki kez 100 mg abemasiklibe düşürülmüş ve güçlü bir CYP3A4 inhibitörünün eşzamanlı kullanımından kaçınılamayan hastalarda, abemasiklib dozu günde iki kez 50 mg'a düşürülmelidir.

Dozu günde iki kez 50 mg abemasiklibe düşürülmüş ve güçlü bir CYP3A4 inhibitörünün eşzamanlı kullanımından kaçınılamayan hastalarda, toksisite belirtileri yakından izlenerek abemasiklib dozu sürdürülebilmektedir. Alternatif olarak, abemasiklib dozu günde bir kez 50 mg'a düşürülebilir veya kesilebilir.

CYP3A4 inhibitörü kesilirse, abemasiklib dozu, CYP3A4 inhibitörünün başlatılmasından önce kullanılan doza yükseltilmelidir (CYP3A4 inhibitörünün 3 ila 5 yarı ömründen sonra).

Uygulama şekli:

YULAREB oral kullanım içindir.

Doz aç veya tok karnına alınabilir. Abemasiklib greyfurt veya greyfurt suyu ile birlikte alınmamalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Hastalar dozları her gün yaklaşık olarak aynı saatlerde almalıdır.

Tablet bütün olarak yutulmalıdır (tabletler yutulmadan önce çiğnenmemeli, ezilmemeli veya bölünmemelidir).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif veya orta derece böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Şiddetli böbrek yetmezliği, son dönem böbrek hastalığı olan veya diyaliz uygulanan hastalarda abemasiklib uygulaması ile ilgili veri yoktur (bkz. Bölüm 5.2). Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda, abemasiklib toksisite belirtileri yakından izlenerek dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif (Child Pugh A) veya orta derece (Child Pugh B) karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Şiddetli karaciğer yetmezliği (Child Pugh C) olan hastalarda dozlama sıklığının günde bir defaya düşürülmesi önerilmektedir (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

18 yaş altı çocuklarda abemasiklibin güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Bu konuda veri yoktur.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşa göre doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2).

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Nötropeni

Abemasiklib kullanan hastalarda nötropeni bildirilmiştir. GRADE 3 veya 4 nötropeni gelişen hastalarda doz modifikasyonu önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.2). Nötropenik sepsis ölümcül olayları, metastatik meme kanseri hastalarının <math>< 1\%</math> 'inde meydana gelmiştir. Hastalar herhangi bir ateş epizodunu sağlık uzmanlarına bildirmeleri konusunda bilgilendirilmelidir.

Enfeksiyonlar / enfestasyonlar

Abemasiklib artı endokrin tedavi alan hastalarda, endokrin tedavi alan hastalardan daha yüksek oranda enfeksiyon bildirilmiştir. Eş zamanlı nötropenisi olmayan abemasiklib alan hastalarda akciğer enfeksiyonu bildirilmiştir. Ölümcül olaylar, metastatik meme kanseri

hastalarının <% 1'inde meydana gelmiştir. Hastalar enfeksiyonun belirtileri ve semptomları açısından izlenmeli ve tıbbi açıdan uygun olan şekilde tedavi edilmelidir.

Venöz Tromboembolizm

Venöz tromboembolik olaylar abemasiklib artı endokrin tedavi ile tedavi edilen hastalarda bildirilmiştir. Hastalar derin ven trombozu ve pulmoner embolizm belirti ve semptomları açısından izlenmeli ve tıbbi açıdan uygun olan şekilde tedavi edilmelidir. VTE GRADE'ine bağlı olarak, abemasiklib doz ayarlaması gerekebilir (bkz. Bölüm 4.2).

Artmış Aminotransferazlar

Abemasiklib kullanan hastalarda ALT ve AST yükselmesi bildirilmiştir. ALT ve AST artış düzeyine bağlı olarak, abemasiklib dozunun değiştirilmesi gerekebilir (bkz. Bölüm 4.2).

Diyare

Diyare en yaygın advers reaksiyondur. Klinik çalışmalarda, ilk diyare olayının başlangıcına kadar geçen medyan süre yaklaşık 6-8 gün, medyan diyare süresi 7-12 gün (GRADE 2) ve 5-8 gün (GRADE 3) olarak belirlenmiştir. Diyare dehidrasyon ile ilişkili olabilir. Hastalar ilk sulu dışkı bulgusu tespit ettiğinde loperamid gibi bir antidiyareik tedavisine başlamalı, oral sıvı alımını artırmalı ve doktorunu bilgilendirmelidir. \geq GRADE 2 diyare gelişen hastalarda doz modifikasyonu önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.2).

CYP3A4 indükleyicileri ile eşzamanlı kullanım

Abemasiklib etkililiğinde azalma riski nedeniyle CYP3A4 indükleyicilerinin eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Viseral kriz

Viseral kriz gelişen hastalarda abemasiklibin etkililiği ve güvenliliği hakkında veri yoktur.

İnterstisyel akciğer hastalığı/pnömonit

YULAREB ve diğer CDK4/6 inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda ciddi, hayatı tehdit edici veya ölümcül interstisyel akciğer hastalığı ve/veya pnömonit oluşabilir. Klinik çalışmalarda (MONARCH 1, MONARCH 2 ve MONARCH 3), YULAREB ile tedavi edilen hastaların %3,3'ü herhangi bir GRADE, %0,6'sı GRADE 3 veya 4, ve %0,4'ü ölümcül sonuçlara sahip interstisyel akciğer hastalığı/pnömonit yaşamıştır.

Pazarlama sonrası ortamda, bildirilen ölümlerle birlikte ilave interstisyel akciğer hastalığı/pnömonit vakaları gözlemlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Hastaları interstisyel akciğer hastalığı/pnömoniti işaret eden pulmoner semptomlar açısından izleyiniz. Semptomlar hipoksi, öksürük, nefes darlığı veya radyolojik incelemelerdeki interstisyel infiltratları içerebilir. Enfeksiyöz, neoplastik ve bu gibi semptomların diğer nedenleri uygun araştırmalarla dışlanmalıdır.

İnterstisyel akciğer hastalığı/pnömonit derecesine bağlı olarak abemasiklib doz modifikasyonu gerekebilir.

Kalıcı veya tekrarlayan GRADE 2 interstisyel akciğer hastalığı/pnömonit gelişen hastalarda doz kesilmesi veya doz azaltılması önerilmektedir. GRADE 3 veya 4 interstisyel akciğer hastalığı veya pnömoniti olan tüm hastalarda YULAREB'i kalıcı olarak sonlandırınız (bkz. Bölüm 4.2).

Laktoz

Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, total laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer tıbbi ürünlerin abemasiklib farmakokinetikleri üzerindeki etkileri

Abemasiklib primer olarak CYP3A4 tarafından metabolize edilir.

CYP3A4 inhibitörleri

Abemasiklibin bazı CYP3A4 inhibitörleriyle birlikte uygulanması abemasiklib plazma konsantrasyonlarını artırabilir. İleri evre ve/veya metastatik kanser hastalarında bir CYP3A4 inhibitörü olan klaritromisin ile birlikte uygulama, abemasiklibin plazma maruziyetinde 3,4 kat artış, abemasiklib ve aktif metabolitlerinin kombine bağlı olmayan potansiyel plazma maruziyetinde ise 2,5 kat artışa yol açmıştır.

Abemasiklib ile birlikte güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin kullanılmasından kaçınılmalıdır. Eğer güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin birlikte uygulanması gerekiyorsa, abemasiklib dozu azaltılmalıdır (bkz bölüm 4.2), ardından toksisitenin dikkatlice izlenmesi gerekir. Güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin örnekleri bunlarla birlikte ama bunlarla sınırlı olmayan: klaritromisin, itrakonazol, ketokonazol, lopinavir/ritonavir, posakonazol veya vorikonazolu içermektedir. Greyfurt veya greyfurt suyundan kaçınılmalıdır.

Orta veya zayıf CYP3A4 inhibitörleri ile tedavi edilen hastalar için doz ayarlaması gerekmez. Bununla birlikte, toksisite belirtileri için yakın izleme yapılmalıdır.

CYP3A4 indükleyicileri

Abemasiklibin güçlü CYP3A4 indükleyicisi rifampisin ile birlikte uygulanması, abemasiklibin plazma konsantrasyonunu %95 ve bağlı olmayan potansiyel abemasiklibin konsantrasyonunu ve aktif metabolitlerini EAA0-∞ değerine göre %77 oranında azaltmıştır. Güçlü CYP3A4 indükleyicilerinin birlikte kullanımından (karbamazepin, fenitoin, rifampisin ve St. John's wort dahil, ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere), abemasiklibin etkililiğinin azaltılması riski nedeniyle kaçınılmalıdır.

Abemasiklibin diğer tıbbi ürünlerin farmakokinetikleri üzerindeki etkileri

Taşıyıcı substratı olan tıbbi ürünler

Abemasiklib ve majör aktif metabolitleri renal taşıyıcılar olan organik katyon taşıyıcı 2 (OCT2), çoklu ilaç ve toksin ekstrüzyon proteini (MATE1) ve MATE2-K'yi inhibe eder. Bu taşıyıcıların dofetilid veya kreatinin gibi klinik olarak anlamlı substratları ile abemasiklib arasında *in vivo* etkileşimler gerçekleşebilir (bkz. Bölüm 4.8). Abemasiklib 400 mg ve metforminin (OCT2, MATE1 ve 2 substratı) birlikte uygulandığı bir klinik ilaç etkileşimi çalışmasında, metformin plazma maruziyetinde küçük ancak klinik açıdan anlamlı olmayan bir

artış (%37) gözlemlenmiştir. Bu artışın, glomerüler filtrasyondan etkilenmediği renal sekresyon azalmasına bağlı olduğu tespit edilmiştir.

Sağlıklı bireylerde abemasiklib ile bir P-glikoprotein (P-gp) substratı olan loperamidin birlikte uygulanması, loperamid plazma maruziyetinde $EAA_{0-\infty}$ değerine göre %9, C_{maks} değerine göre %35 artışa yol açmıştır. Bu artış klinik açıdan anlamlı bulunmamıştır. Bununla birlikte, abemasiklib ile gözlemlenen *in vitro* P-gp ve meme kanseri direnç proteini (BCRP) inhibisyonu göz önünde bulundurulduğunda, bu taşıyıcıların digoksin veya dabigatran eteksilat gibi dar terapötik indeksli substratları ile abemasiklib arasında *in vivo* etkileşim gerçekleşebilir.

Meme kanseri hastalarının yer aldığı bir klinik çalışmada, abemasiklib ile anastrozol, fulvestrant, eksemestan, letrozol veya tamoksifen arasında klinik açıdan anlamlı farmakokinetik ilaç etkileşimi gözlenmemiştir.

Abemasiklibin sistemik etki gösteren hormonal kontraseptiflerin etkinliğini azaltıp azaltmadığı henüz bilinmemektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi sırasında ve tedavi tamamlandıktan sonra en az 3 hafta boyunca yüksek oranda etkili kontrasepsiyon yöntemleri (ör. çift bariyer kontrasepsiyon) kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda abemasiklib kullanımıyla ilgili veri yoktur. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda üreme toksisitesi gösterilmiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. YULAREB, gebelik sırasında ve kontrasepsiyon kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda önerilmemektedir.

Laktasyon dönemi

Abemasiklibin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Yenidoğana/bebeğe yönelik risk dışlanamaz. Abemasiklib kullanan hastalar emzirmemelidir.

Üreme yeteneği /Fertilite

Abemasiklibin insanlarda fertilite üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Sıçanlarda erkek fertilitesi üzerine hiçbir etki kaydedilmezken; farelerde, sıçanlarda ve köpeklerde erkek üreme sistemindeki sitotoksik etkiler abemasiklibin erkeklerde fertilite bozukluğuna neden olabileceğine işaret etmektedir. Farelerde, sıçanlarda veya köpeklerde dişi üreme organları

üzerine herhangi bir advers etki gözlenmemiştir, veya sıçanlarda dişi fertilitesi ve erken embriyonik gelişim üzerine hiçbir etki gözlenmemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımını üzerindeki etkiler

YULAREB'in araç ve makine kullanımını üzerindeki etkisi çok azdır. YULAREB ile tedavi sırasında hastalara yorgunluk veya baş dönmesi yaşamaları durumunda araba sürerken veya kullanırken dikkatli olmaları önerilmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

En sık gelişen advers reaksiyonlar diyare, enfeksiyonlar, nötropeni, lökopeni, anemi, yorgunluk, bulantı, kusma, alopesi ve iştah kaybıdır.

En yaygın advers reaksiyonlardan, nötropeni, lökopeni ve diyare haricindeki GRADE ≥ 3 olaylar %5'ten azdır.

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Aşağıdaki tabloda, advers reaksiyonlar MedDRA vücut sistem organ sınıfı ve sıklık derecesine göre listelenmiştir. Sıklık dereceleri: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her sıklık grubunda, advers reaksiyonlar azalan sıklıkta sunulmaktadır.

Tablo 8. Endokrin tedavisi^a ile kombinasyon halinde abemasiklibin faz 3 çalışmalarında bildirilen advers reaksiyonlar (N = 3559)

MedDRA Sistem organ sınıfı	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Enfeksiyonlar ^b		
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Nötropeni Lökopeni Anemi Trombositopeni Lenfopeni ^h		Febril nötropeni ^e
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	İştah azalması		
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı ^f Disguzi ^g Baş dönmesi ^g		
Göz hastalıkları		Lakrimasyon artışı	
Vasküler hastalıklar		Venöz tromboembolizm ^c	
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar		İnterstisyel akciğer hastalığı/pnömonit ^d	

Gastrointestinal hastalıklar	Diyare Kusma Bulantı Stomatit ^f	Dispepsi ^f	
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Alopesi ^g Kaşıntı ^g Döküntü ^g	Tırnak bozukluğu ^f Deride kuruluk ^e	
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları		Kas güçsüzlüğü ^e	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Pireksi ^c Yorgunluk		
Araştırmalar	Alanin aminotransferaz artışı ^g Aspartat aminotransferaz artışı ^g		

^a Anastrozol, letrozol, eksemestan, tamoksifen veya fulvestrant ile kombinasyon halinde abemasiklib.

^b Enfeksiyonlar, Sistem Organ Sınıfı Enfeksiyonlar ve Enfestasyonlar kapsamında olan tüm rapor edilmiş Tercih Edilen Terim'leri içermektedir.

^c Venöz tromboembolik olaylar arasında derin ven trombozu (DVT), pulmoner embolizm, serebral venöz sinüs trombozu, subklavyen, aksiller ven trombozu, inferior vena kava DVT ve pelvik venöz tromboz yer alır.

^d Erken evre meme kanseri için interstisyel akciğer hastalığı/pnömonit, Standart MedDRA Terimleri interstisyel akciğer hastalığının kapsamında olan tüm bildirilen Tercih Edilen Terim'leri içermektedir. Metastatik meme kanseri için Tercih Edilen Terimler arasında interstisyel akciğer hastalığı, pnömonit, organize pnömonit, pulmoner fibroz ve bronşiyolitiss obliterans yer alır.

^e Yalnızca metastatik meme kanserinde dikkate alınan advers ilaç reaksiyonları (ADR)'ler (MONARCH 2 ve MONARCH 3).

^f Yalnızca erken evre meme kanserinde dikkate alınan ADR'ler (monarchE).

^g Erken evre meme kanserinde (monarchE) yaygın, metastatik meme kanserinde çok yaygındır (MONARCH 2 ve MONARCH 3).

^h Metastatik meme kanserinde (MONARCH 2 ve MONARCH 3) yaygın, erken evre meme kanserinde (monarchE) çok yaygındır.

Seçili advers reaksiyonların tanımı

Nötropeni

Çalışmalarda nötropeni sıklıkla bildirilmiştir. MonarchE çalışmasında, hastaların % 45,8'inde nötropeni bildirilmiştir. Endokrin tedavi ile kombinasyon halinde abemasiklib alan hastaların % 19,1'inde nötrofil sayılarında GRADE 3 veya 4 azalma (laboratuvar bulgularına göre), başlamasına kadar geçen medyan süre 30 gün ve iyileşmeye kadar geçen medyan süre 16 gün olarak bildirilmiştir. Hastaların % 0,3'ünde febril nötropeni bildirilmiştir MONARCH 2 ve MONARCH 3 çalışmalarında hastaların % 45,1'inde nötropeni bildirilmiştir. Aromataz inhibitörleri veya fulvestrant ile kombinasyon halinde abemasiklib alan hastaların % 28,2'sinde nötrofil sayısında GRADE 3 veya 4 azalma (laboratuvar bulgularına göre) bildirilmektedir. GRADE 3 veya 4 nötropeni başlangıcına kadar geçen medyan süre 29-33 gün, iyileşmeye kadar

geçen medyan süre 11-15 gün olarak belirlenmiştir. Hastaların % 0,9'unda febril nötropeni bildirilmiştir. GRADE 3 veya 4 nötropeni gelişen hastalarda doz modifikasyonu önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.2).

Diyare

Diyare en sık bildirilen advers reaksiyondur (bkz. Tablo 8). Abemasiklib tedavisinin ilk ayı içinde en yüksek düzeyde kaydedilen insidans daha sonra düşmüştür. MonarchE çalışmasında, herhangi bir GRADE'de ilk diyare olayının başlangıcına kadar geçen medyan süre 8 gün olmuştur. Medyan diyare süresi GRADE 2 için 7 gün ve GRADE 3 için 5 gün olmuştur. MONARCH 2 and MONARCH 3 çalışmalarında, herhangi bir GRADE'de ilk diyare olayının başlangıcına kadar geçen medyan süre yaklaşık 6-8 gün olmuştur. Medyan diyare süresi GRADE 2 için 9-12 gün ve GRADE 3 için 6-8 gün olmuştur. Diyare, loperamid gibi destekleyici tedaviler ve/veya doz ayarlaması sonucunda başlangıca veya daha düşük GRADE'e gerilemiştir (bkz. Bölüm 4.2).

Artmış Aminotransferazlar

MonarchE çalışmasında, endokrin tedavi ile kombinasyon halinde abemasiklib alan hastalarda ALT ve AST yükselmeleri sık bildirilmiştir (sırasıyla % 12,3 ve % 11,8). GRADE 3 veya 4, ALT veya AST yükselmeleri (laboratuvar bulgularına göre) hastaların % 2,6 ve % 1,6'sında bildirilmiştir. GRADE 3 veya 4 ALT yükselmesinin başlamasına kadar geçen medyan süre 118 gün ve iyileşmeye kadar geçen medyan süre 14,5 gün olmuştur. GRADE 3 veya 4 AST yükselmesinin başlamasına kadar geçen medyan süre 90,5 gün ve iyileşmeye kadar geçen medyan süre 11 gün olmuştur. MONARCH 2 ve MONARCH 3 çalışmalarında, aromataz inhibitörleri veya fulvestrant ile kombinasyon halinde abemasiklib alan hastalarda ALT ve AST artışı sık bildirilmiştir (sırasıyla %15,1 ve %14,2). GRADE 3 veya 4 ALT veya AST artışları (laboratuvar bulgularına göre) hastaların %6,1 ve %4,2'sinde bildirilmiştir. GRADE 3 veya 4 ALT artışı başlangıcına kadar geçen medyan süre 57-61 gün, iyileşmeye kadar geçen medyan süre 14 gün olmuştur. Grade 3 veya 4 AST artışı başlangıcına kadar geçen medyan süre 71 ila 185 gündür ve normale dönmesi için geçen medyan süre 13 ila 15 gündür. GRADE 3 veya 4 ALT veya AST artışı gelişen hastalarda doz modifikasyonu önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.2).

Kreatinin

Advers reaksiyon olarak kabul edilmese de, abemasiklibin serum kreatinin artışına yol açtığı gösterilmiştir. MonarchE çalışmasında, hastaların %99,3'ünde serum kreatinin artışı (laboratuvar bulgularına göre) kaydedilmiştir ve bunların %0,5'inde GRADE 3 veya 4 artışlar olmuştur. Yalnızca endokrin tedavi alan hastaların %91,0'ında serum kreatininde artış bildirmiştir (tüm laboratuvar GRADE'leri). MONARCH 2 ve MONARCH 3 çalışmalarında, hastaların %98,3'ünde serum kreatinin artışı kaydedilmiştir (laboratuvar bulgularına göre) ve bu hastaların %1,9'unda GRADE 3 veya 4 artış kaydedilmiştir. Tek başına aromataz inhibitörü veya fulvestrant alan hastaların %78,4'ünde serum kreatinin artışı bildirilmiştir (tüm laboratuvar derecelerinde). Abemasiklibin, renal tübüler sekresyon taşıyıcılarının inhibisyonu aracılığıyla glomerüler fonksiyonu etkilemeden (ioheksol klerensine göre ölçülen) serum kreatinin düzeyini artırdığı gösterilmiştir (bkz. Bölüm 4.5). Klinik çalışmalarda, serum kreatinin artışları abemasiklib dozlamasının ilk ayında ortaya çıkmış, tedavi dönemi boyunca yüksek ancak stabil kalmış, tedavi bırakıldıktan sonra geri dönüşümlü seyir izlemiş ve buna kan üre azotu (BUN), sistatin C veya sistatin C baz alınarak hesaplanan glomerüler filtrasyon hızı

gibi böbrek fonksiyonu belirteçlerinde değişiklikler eşlik etmemiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlanma yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr, e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Abemasiklib doz aşımı durumunda, yorgunluk ve diyare gelişebilir. Genel destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajanlar, Protein kinaz inhibitörleri,

ATC kodu: L01EF03

Etki mekanizması

Abemasiklib, siklin bağımlı kinaz 4 ve 6'nın (CDK4 ve CDK6) potent ve seçici bir inhibitörü olup, enzimatik testlerde en çok Siklin D1/CDK4'e karşı aktif olduğu bulunmuştur. Abemasiklib retinoblastom proteininin (Rb) fosforilasyonunu önleyerek hücre döngüsünün G1'den hücre bölünmesi S fazına ilerlemesini bloke eder ve böylece tümör büyümesinin baskılanmasını sağlar. Östrojen reseptörü pozitif meme kanseri hücre soylarında abemasiklib ile sağlanan uzun süreli hedef inhibisyonu Rb fosforilasyonunun geri dönüşünü önleyerek hücre yaşlanmasına ve apoptoza yol açmıştır. İn vitro, Rb-negatif ve Rb-depleted kanser hücre serileri, genellikle abemasiklibe karşı daha az hassastır. Meme kanseri ksenograft modellerinde, klinik açıdan anlamlı konsantrasyonlarda tek başına veya anti-östrojenlerle kombinasyon halinde kesintisiz olarak her gün dozlama yapılarak uygulanan abemasiklib tümör boyutunda küçülme sağlamıştır.

Farmakodinamik etkiler

G1 restriksiyon noktasından önce hücre döngüsü inhibisyonuyla sonuçlanan Rb fosforilasyonu ve topoizomerez II alfa inhibisyonundan anlaşıldığı üzere, abemasiklib kanser hastalarında CDK4 ve CDK6'yı inhibe eder.

Kardiyak elektrofizyoloji

Abemasiklibin QTcF aralığı üzerindeki etkisi 144 ileri evre kanser hastasında değerlendirilmiştir. Terapötik dozlama programının ardından gözlemlenen ortalama maksimum kararlı durum abemasiklib konsantrasyonunda QTcF aralığında büyük bir değişiklik (>20 ms) saptanmamıştır.

Sağlıklı bireylerde günde iki kez 200 mg dozuna benzer maruziyet düzeylerinde yapılan maruziyet-yanıt analizinde, abemasiklibin QTcF aralığını klinik açıdan anlamlı derecede uzatmadığı belirlenmiştir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Erken evre meme kanseri

Randomize Faz 3 Çalışma monarchE: Endokrin tedavi ile kombinasyon halinde abemasiklib

Adjuvan endokrin tedavi ile kombinasyon halinde abemasiklib'in etkililiği ve güvenliği, HR pozitif, HER2 negatif, nod pozitif, nüks riski yüksek erken evre meme kanseri olan kadın ve erkeklerde, randomize, açık etiketli, iki kohortlu bir faz 3 çalışma olan monarchE çalışmasında değerlendirilmiştir. Yüksek nüks riski, şu klinik ve patolojik özelliklerle tanımlanmıştır: ≥ 4 pALN (pozitif aksiller lenf düğümleri) veya 1-3 pALN ve takip eden kriterlerden en az biri: tümör boyutu ≥ 5 cm veya histolojik grade 3 veya yüksek Ki-67 indeksi (≥ 20 %).

Toplam 5637 hasta, 2 yıl günde iki kez abemasiklib 150 mg artı doktor seçimi standart endokrin tedavi veya tek başına standart endokrin tedavi alacak şekilde 1:1 oranında randomize edilmiştir. Randomizasyon, önceki kemoterapi, menopoz durumu ve bölgeye göre gerçekleştirilmiştir. Erkekler postmenopozal olarak sınıflandırılmıştır. Hastalar definitif lokorejyonel tedaviyi (neoadjuvan veya adjuvan kemoterapi olsun veya olmasın) tamamlamıştır. Hastalar, önceki herhangi bir kemoterapi veya radyoterapinin akut yan etkilerinden kurtulmuş olmalıdır. Randomizasyondan önce, kemoterapiden sonra 21 gün ve radyoterapiden sonra 14 günlük bir arınma periyodu gerekli olmuştur. Randomizasyondan önce hastaların 12 haftaya kadar adjuvan endokrin tedavisi almalarına izin verilmiştir. Standart endokrin tedavisi olarak fulvestrant ile adjuvan tedaviye izin verilmemiştir. Doğu Kooperatifi Onkoloji Grubu (Eastern Cooperative Oncology Group - ECOG) Performans Durumu 0 veya 1 olan hastalar dahil edilmiştir. VTE öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışma tedavi periyodunun bitiminden sonra, her iki tedavi kolunda hastalar, kümülatif en az 5 yıl ve tıbbi olarak uygunsa 10 yıla kadar adjuvan endokrin tedavisi almaya devam etmiştir.

LHRH agonistleri, erkekler ve premenopozal ve perimenopozal kadınlar için klinik olarak endike olduğunda verilmiştir.

Randomize popülasyon, sadece yüksek risk klinik ve patolojik özelliklerine göre çalışmaya alınan 5120 (%91) hastayı ve 1-3 pALN ve yüksek Ki-67 indeksine dayalı olarak çalışmaya alınan 517 (%9) hastayı içermektedir.

Hasta demografikleri ve başlangıçtaki tümör özellikleri tedavi kolları arasında dengelidir. Çalışmaya alınan hastaların medyan yaşı yaklaşık 51'dir (aralık, 22-89 yıl); hastaların %15'i 65 yaş veya üzeri, %99'u kadın, %71'i beyaz ırk, %24'ü asyalı ve %5'i diğerdır. Hastaların %44'ü premenopozal veya perimenopozaldır. Hastaların çoğu öncesinde kemoterapi (%37 neoadjuvan, %62 adjuvan) ve radyoterapi (%95) almıştır. Hastaların aldığı başlangıç endokrin tedavi letrozol (%38), tamoksifen (%31), anastrozol (%22) veya eksemestanı (%8) içermektedir. Hastaların %60'ında 4 veya daha fazla pozitif lenf nodu, %38'inde GRADE 3 tümör ve %22'sinde ameliyatta patolojik tümör boyutu ≥ 5 cm ve %44'ü tedavisi amaçlanan popülasyonda (ITT) yüksek Ki-67 indeksine sahiptir.

Birincil sonlanım noktası randomizasyondan itibaren; ipsilateral invaziv meme tümörü nüksü, bölgesel invaziv meme kanseri nüksü, uzak nüks, kontralateral invaziv meme kanseri, primeri meme olmayan ikinci bir invazif kanserin ilk oluşumuna kadar geçen süre veya herhangi bir

nedene bağlanabilecek ölüm olarak tanımlanan İnvazif Hastalıksız Sağkalım (Invasive Disease-Free Survival - IDFS)'dir. Anahtar ikincil sonlanım noktası, randomizasyondan ilk uzak nüks oluşumuna veya herhangi bir nedene atfedilebilen ölüme kadar geçen süre olarak tanımlanan Uzak Nüksüz Sağkalım (Distant Relapse Free Survival - DRFS)'dir.

Çalışmanın birincil amacına, önceden planlanmış interim analizde (veri kesim tarihi 16 Mart 2020), medyan 15,5 aylık takip süresiyle ulaşılmıştır.

Abemasiklib artı endokrin tedavi alan hastalarda tek başına endokrin tedavi alanlara kıyasla IDFS'de istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme gözlenmiştir (HR = 0,747, %95 CI [0,598, 0,932], p = 0,0096). Daha ileri bir analizde (01 Nisan 2021 veri kesim tarihli), hastaların %90ı 2 yıllık çalışma tedavi süresinden uzaktır ve medyan takip süresi 27,1 aydır.

Etkililik sonuçları Tablo 9 ve Şekil 1'de özetlenmiştir.

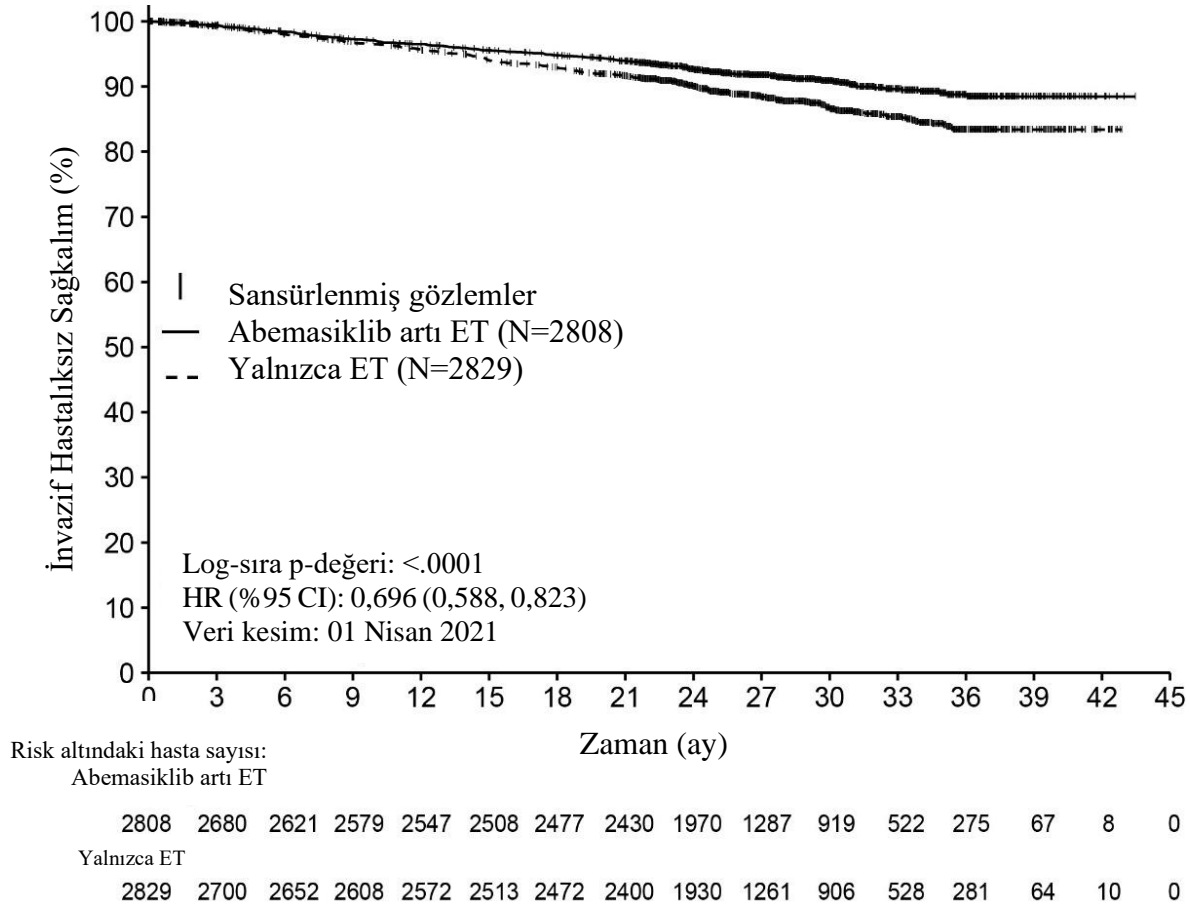
Tablo 9. monarchE: Etkililik verilerinin özeti (Tedavisi amaçlanan popülasyon)

	Abemasiklib artı endokrin tedavi N = 2808	Yalnızca endokrin tedavi N = 2829
İnvazif Hastalıksız Sağkalım (IDFS)		
Olay görülen hasta sayısı (n, %)	232 (8,3)	333 (11,8)
Tehlike oranı (%95 CI) ve p değeri	0,696 (0,588, 0,823), p < 0,0001	
24. ayda IDFS (% , %95 CI)	92,7 (91,6, 93,6)	90,0 (88,8, 91,1)
36. ayda IDFS (% , %95 CI)	88,8 (87,0, 90,3)	83,4 (81,3, 85,3)
Uzak Nüksüz Sağkalım (Distant Relapse Free Survival - DRFS)		
Olay görülen hasta sayısı (n, %)	191 (6,8)	278 (9,8)
Tehlike oranı (%95 CI)	0,687 (0,571, 0,826)	
24. ayda DRFS (% , %95 CI)	94,1 (93,2, 95,0)	91,6 (90,5, 92,6)
36. ayda DRFS (% , %95 CI)	90,3 (88,6, 91,8)	86,1 (84,2, 87,9)

Kısaltma: CI = Güven aralığı

Veri kesim tarihi 01 Nisan 2021

Şekil 1. monarchE: IDFS'ye ilişkin Kaplan-Meier grafiği (Araştırmacı değerlendirmesi, tedavisi amaçlanan popülasyon)



Kısaltmalar: CI = güven aralığı; ET = endokrin tedavi; HR = tehlike oranı; IDFS = invazif hastalıksız sağkalım; N = popülasyondaki hasta sayısı

Veri kesim tarihi 01 Nisan 2021

Coğrafi bölge, menopoz durumu ve önceki kemoterapi ile tanımlanan hasta alt gruplarında fayda gözlemlenmiştir. *İleri evre veya metastatik meme kanseri*

Randomize Faz 3 Çalışma MONARCH 3: Aromataz inhibitörleriyle kombinasyon halinde abemasiklib

Bir aromataz inhibitörü (anastrozol veya letrozol) ile kombinasyon halinde abemasiklib'in etkililiği ve güvenliliği, bu hastalık koşullarında önceden sistemik tedavi uygulanmamış HR pozitif, HER2 negatif, lokal olarak ilerlemiş veya metastatik meme kanseri olan kadınların yer aldığı randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir faz 3 çalışma olan MONARCH 3 çalışmasında değerlendirilmiştir. Hastalar, günde iki kez 150 mg abemasiklib artı aynı programa göre plasebo artı nonsteroid aromataz inhibitörüne karşı önerilen dozda günlük olarak uygulanan nonsteroid aromataz inhibitörü almak üzere 2:1 oranında randomize edilmiştir. Primer sonlanım noktası RECIST 1.1 uyarınca araştırmacı tarafından değerlendirilen progresyonsuz sağkalım (PFS), temel sekonder etkililik sonlanım noktaları ise objektif yanıt oranı (ORR), klinik yarar oranı (KYO) ve genel sağkalım (GS) olarak belirlenmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların medyan yaşı 63 (aralık: 32-88) olarak kaydedilmiştir. Neo(adjuvan) koşullarda hastaların yaklaşık %39'u kemoterapi ve %44'ü antihormonal tedavi almıştır. Önceden (neo) adjuvan endokrin tedavi alan hastalar, bu tedaviyi çalışma randomizasyonundan en az 12 ay önce tamamlamış olmalıdır. Hastaların büyük bölümünde (%96) başlangıçta metastatik hastalık tespit edilmiştir. Hastaların yaklaşık %22'sinde yalnızca kemikte hastalık gözlenirken, %53'ünde viseral metastazlar belirlenmiştir.

Çalışma, PFS'nin iyileştirilmesi olarak belirlenen primer sonlanım noktasını karşılamıştır. Primer etkililik bulguları Tablo 10 ve Şekil 2'de özetlenmektedir.

Tablo 10. MONARCH 3: Etkililik verilerinin özeti (Araştırmacı değerlendirmesi, tedavisi amaçlanan popülasyon)

	Abemasiklib artı aromataz inhibitörü	Plasebo artı aromataz inhibitörü
Progresyonsuz sağkalım	N=328	N=165
Araştırmacı değerlendirmesi, olay sayısı (%)	138 (42,1)	108 (65,5)
Medyan [ay] (%95 CI)	28,18 (23,51; NR)	14,76 (11,24; 19,20)
PFS'deki fark (ay)	NR	
Tehlike oranı (%95 CI) ve p değeri	0,540 (0,418; 0,698); p <0,000002	
Bağımsız radyografik inceleme, olay sayısı (%)	91 (27,7)	73 (44,2)
Medyan [ay] (%95 CI)	NR (NR; NR)	19,36 (16,37; 27,91)
Tehlike oranı (%95 CI) ve p değeri	0,465 (0,339; 0,636); p < 0,000001	
Objektif yanıt oranı^b [%] (%95 CI)	49,7 (44,3; 55,1)	37,0 (29,6; 44,3)
Yanıt süresi [ay] (%95 CI)	27,39 (25,74; NR)	17,46 (11,21; 22,19)
Ölçülebilir hastalığı olan hastalarda objektif yanıt^a	N=267	N=132
Objektif yanıt oranı ^b [%] (%95 CI)	61,0 (55,2 – 66,9)	45,5 (37,0 ; 53,9)
Tam yanıt, (%)	3,4	0
Kısmi yanıt, (%)	57,7	45,5
Klinik yarar oranı^c (ölçülebilir hastalık) [%] (%95 CI)	79,0 (74,1; 83,9)	69,7 (61,9; 77,5)

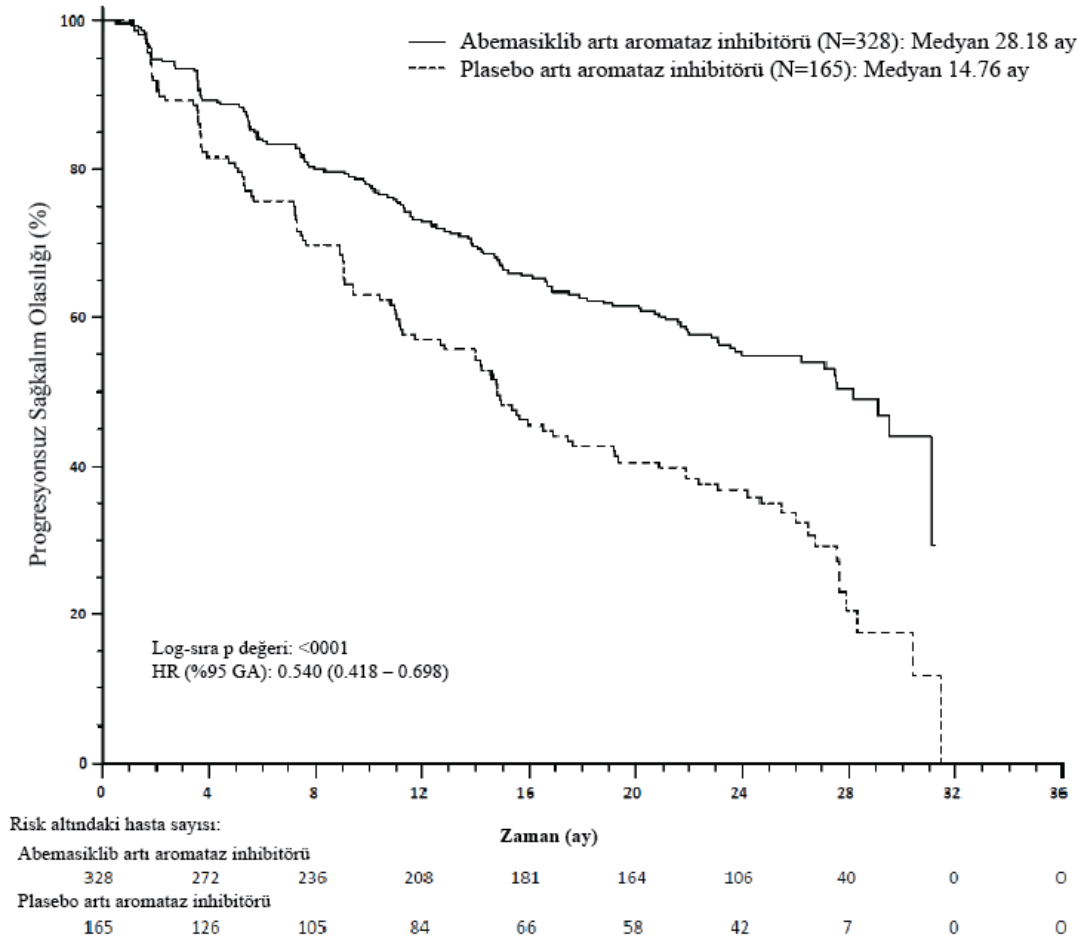
^a Ölçülebilir hastalık RECIST versiyon 1.1 uyarınca tanımlanmıştır

^b Tam yanıt + kısmi yanıt

^c Tam yanıt + kısmi yanıt + ≥ 6 ay boyunca stabil hastalık

N=hasta sayısı; CI=güven aralığı; NR=ulaşılmamıştır.

Şekil 2. MONARCH 3: Progresyonsuz sağkalıma ilişkin Kaplan-Meier grafiği (Araştırmacı değerlendirmesi, tedavisi amaçlanan popülasyon)



Progresyonsuz sağkalım (PFS) abemasiklib artı aromataz inhibitörü (Aİ) kolunda anlamlı ölçüde uzamıştır (HR 0,540 [%95 GA, 0,418, 0,698]); medyan PFS abemasiklib artı Aİ kolunda 28,18 ay, plasebo artı Aİ kolunda 14,76 ay olarak belirlenmiştir. Bu bulgular, abemasiklib artı aromataz inhibitörü ile tedavi edilen hastalarda hastalık progresyonu veya ölüm riskinde %46 oranında klinik açıdan anlamlı bir azalmaya karşılık gelmektedir.

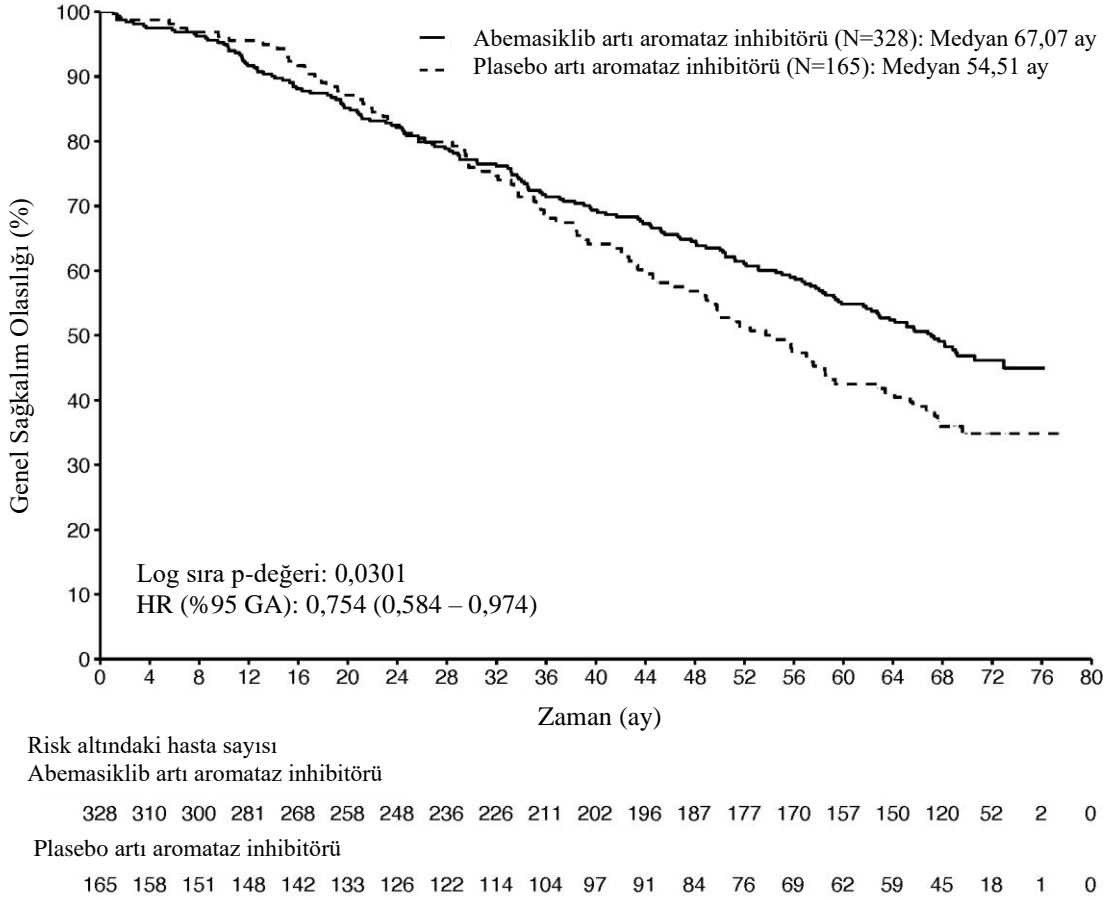
Son PFS analizi sırasında genel sağkalım verileri olgunlaşmamıştır (iki kolda 93 olay gözlemlenmiştir). HR 1,057 (%95 GA: 0,683, 1,633), p=0,8017 olarak bildirilmiştir.

Önceden belirlenmiş bir dizi alt grup PFS analizi göstermiştir ki, yaş (<65 veya ≥65 yıl), hastalık bölgesi, hastalık durumu (de novo metastatik veya rekürren metastatik ya da lokal olarak ilerlemiş rekürren), ölçülebilir hastalığın varlığı, progesteron reseptörü durumu dahil olmak üzere hasta alt grupları arasında ve temel ECOG performans durumu parametrelerinde sonuçlar tutarlıdır. Hastalık progresyonu veya ölüm riskinde azalma visceral hastalık bulunan hastalar (HR 0,567 [%95 GA: 0,407, 0,789], medyan PFS 21,6 ay ve 14,0 ay), yalnızca kemikte hastalık bulunan hastalar (HR 0,565, [%95 GA: 0,306, 1,044]) ve ölçülebilir hastalık bulunan hastalarda (HR 0,517, [%95 GA: 0,392, 0,681]) gözlenmiştir.

İlk genel sağkalım (OS) interim analizinde, her iki kolda 197 olay gözlemlenmiştir ve HR, 0,786 (%95 CI: 0,589, 1,049) olarak bildirilmiştir.

İkinci OS interim analizinde, her iki kolda 255 olay gözlemlenmiştir. Medyan OS, abemasiklib artı Aİ kolunda 67,1 ay ve plasebo artı Aİ kolunda 54,5 aydır. 0,754 (%95 GA: 0,584, 0,974) olarak gözlemlenen HR, istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığından (Şekil 3), çalışma genel sağkalımı tam olarak karakterize etmeye devam etmektedir.

Şekil 3. MONARCH 3: Genel sağkalıma ilişkin Kaplan-Meier grafiği (Tedavisi amaçlanan popülasyon)



Randomize Faz 3 Çalışma MONARCH 2: Fulvestrant ile kombinasyon halinde abemasiklib

Fulvestrant ile kombinasyon halinde abemasiklib'in etkililiği ve güvenliliği HR pozitif, HER2 negatif, lokal olarak ilerlemiş veya metastatik meme kanseri olan kadınların yer aldığı randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir faz 3 çalışma olan MONARCH 2 çalışmasında değerlendirilmiştir. Hastalar, günde iki kez 150 mg abemasiklib artı ilk dozdan iki hafta sonra uygulanan ek 500 mg dozla birlikte bir aylık aralıklarla 500 mg fulvestrant ve plasebo artı aynı programa göre tek başına fulvestrant almak üzere 2:1 oranında randomize edilmiştir. Primer sonlanım noktası RECIST 1.1 uyarınca araştırmacı tarafından değerlendirilen PFS, temel sekonder etkililik sonlanım noktaları ise objektif yanıt oranı (ORR), klinik yarar oranı (KYO) ve genel sağkalım (GS) olarak belirlenmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların medyan yaşı 60 (aralık: 32-91) olarak kaydedilmiştir. Her tedavi kolunda hastaların büyük bölümü beyaz ırktandır ve daha önce metastatik hastalık için

kemoterapi almamıştır. GnRH agonisti ile overi baskılanan hastaların %17'si pre/perimenopozal dönemdedir. Hastaların yaklaşık %56'ında visceral Hastaların yaklaşık % 25'i primer endokrin direncine sahiptir (adjuvan endokrin tedavinin ilk 2 yılında endokrin tedavisinde ilerleme veya metastatik meme kanseri için ilk sıradaki endokrin tedavinin ilk 6 ayında) ve çoğunluğunda endokrin direnci daha sonra gelişmiştir. Hastaların %59'u (neo) adjuvan basamakta ve %38'i metastatik basamakta en son endokrin tedaviyi almıştır.

Çalışma, PFS'de primer sonlanım noktasını karşılamıştır. Primer etkililik bulguları Tablo 11 ve Şekil 4'te özetlenmektedir.

Tablo 11. MONARCH 2: Etkililik verilerinin özeti (Araştırmacı değerlendirmesi, tedavisi amaçlanan popülasyon)

	Abemasiklib artı fulvestrant	Plasebo artı fulvestrant
Progresyonsuz sağkalm	N=446	N=223
Araştırmacı değerlendirmesi, olay sayısı (%)	222 (49,8)	157 (70,4)
Medyan [ay] (%95 CI)	16,4 (14,4; 19,3)	9,3 (7,4; 12,7)
Tehlike oranı (%95 CI) ve p değeri	0,553 (0,449; 0,681), p=0,0000001	
Bağımsız radyografik inceleme, olay sayısı (%)	164 (36,8)	124 (55,6)
Medyan [ay] (%95 CI)	22,4 (18,3; NR)	10,2 (5,8; 14,0)
Tehlike oranı (%95 CI) ve p değeri	0,460 (0,363; 0,584); p <0,000001	
Objektif yanıt oranı^b [%] (%95 CI)	35,2 (30,8; 39,6)	16,1 (11,3; 21,0)
Yanıt süresi [ay] (%95 CI)	NR (18,05; NR)	25,6 (11,9; 25,6)
Ölçülebilir hastalığı olan hastalarda objektif yanıt^a	N=318	N=164
Objektif yanıt oranı ^b [%] (%95 CI)	48,1 (42,6; 53,6)	21,3 (15,1; 27,6)
Tam yanıt, (%)	3,5	0
Kısmi yanıt, (%)	44,7	21,3
Klinik yarar oranı^c (ölçülebilir hastalık) [%] (%95 CI)	73,3 (68,4; 78,1)	51,8 (44,2; 59,5)

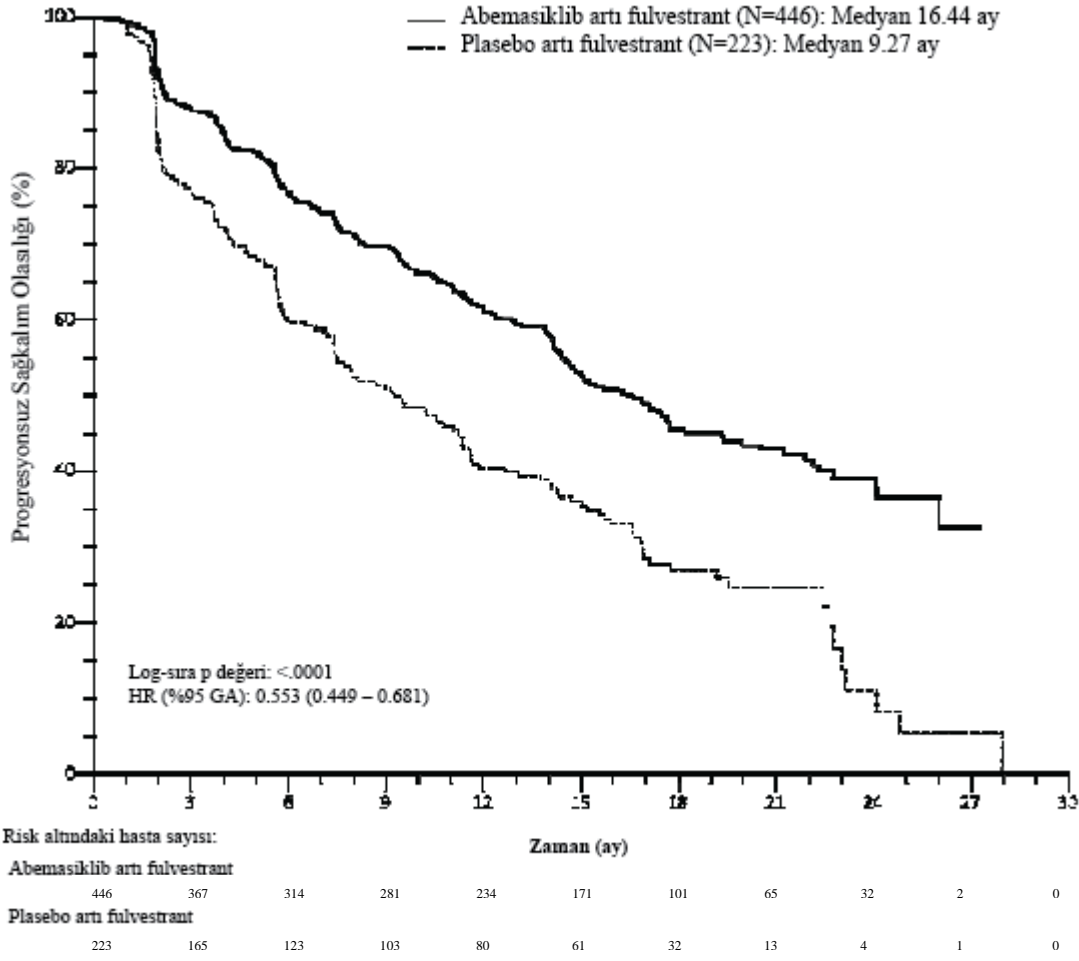
^a Ölçülebilir hastalık RECIST versiyon 1.1 uyarınca tanımlanmıştır

^b Tam yanıt + kısmi yanıt

^c Tam yanıt + kısmi yanıt + ≥6 ay boyunca stabil hastalık

N=hasta sayısı; CI=güven aralığı

Şekil 4. MONARCH 2: Progresyonsuz sağkalıma ilişkin Kaplan-Meier grafiği (Araştırmacı değerlendirmesi, tedavisi amaçlanan popülasyon)



Medyan PFS abemasiklib artı fulvestrant kolunda anlamlı ölçüde uzamış (HR 0,553 [%95 GA 0,449, 0,681]) ve abemasiklib artı fulvestrant kolunda medyan PFS 16,4 ay, plasebo artı fulvestrant 9,3 ay olarak belirlenmiştir. Bu bulgular, abemasiklib artı fulvestrant ile tedavi edilen hastalarda hastalık progresyonu veya ölüm riskinde klinik açıdan anlamlı olan %44,7 azalmaya ve medyan PFS’de 7,2 aylık artışa karşılık gelmektedir. Abemasiklib artı fulvestrant sağlıkla ilgili yaşam kalitesinde klinik açıdan anlamlı veya önemli bir zarara yol açmadan progresyonsuz sağkalımı uzatmıştır.

Önceden belirlenmiş bir dizi alt grup PFS analiziyapılmıştır, yaş (<65 veya ≥65 yıl), ırk, coğrafi bölge, hastalık bölgesi, endokrin tedavi direnci, ölçülebilir hastalık varlığı, progesteron reseptörü durumu ve menopozal durum dahil olmak üzere hasta alt grupları arasında tutarlı sonuçlar göstermiştir. Hastalık progresyonu veya ölüm riskinde azalma visceral hastalık bulunan hastalar (HR 0,481 [%95 GA: 0,369, 0,627]), medyan PFS 6,5 aya karşılık 14,7 ay), yalnızca kemikte hastalık bulunan hastalar (HR 0,543, [%95 GA: 0,355, 0,833]) ve ölçülebilir hastalık bulunan hastalarda (HR 0,523, [%95 GA: 0,412, 0,644]) gözlemlenmiştir. Tehlike oranı, pre/perimenopozal dönemdeki hastalarda 0,415 (%95 GA: 0,246, 0,698), progesteron reseptörü negatif hastalarda ise 0,509 [%95 GA: 0,325, 0,797]) olarak belirlenmiştir.

PFS, lokal olarak ilerlemiş veya metastatik hastalığı olan ve önceden endokrin tedavi almayan alt popülasyonda da tutarlıdır.

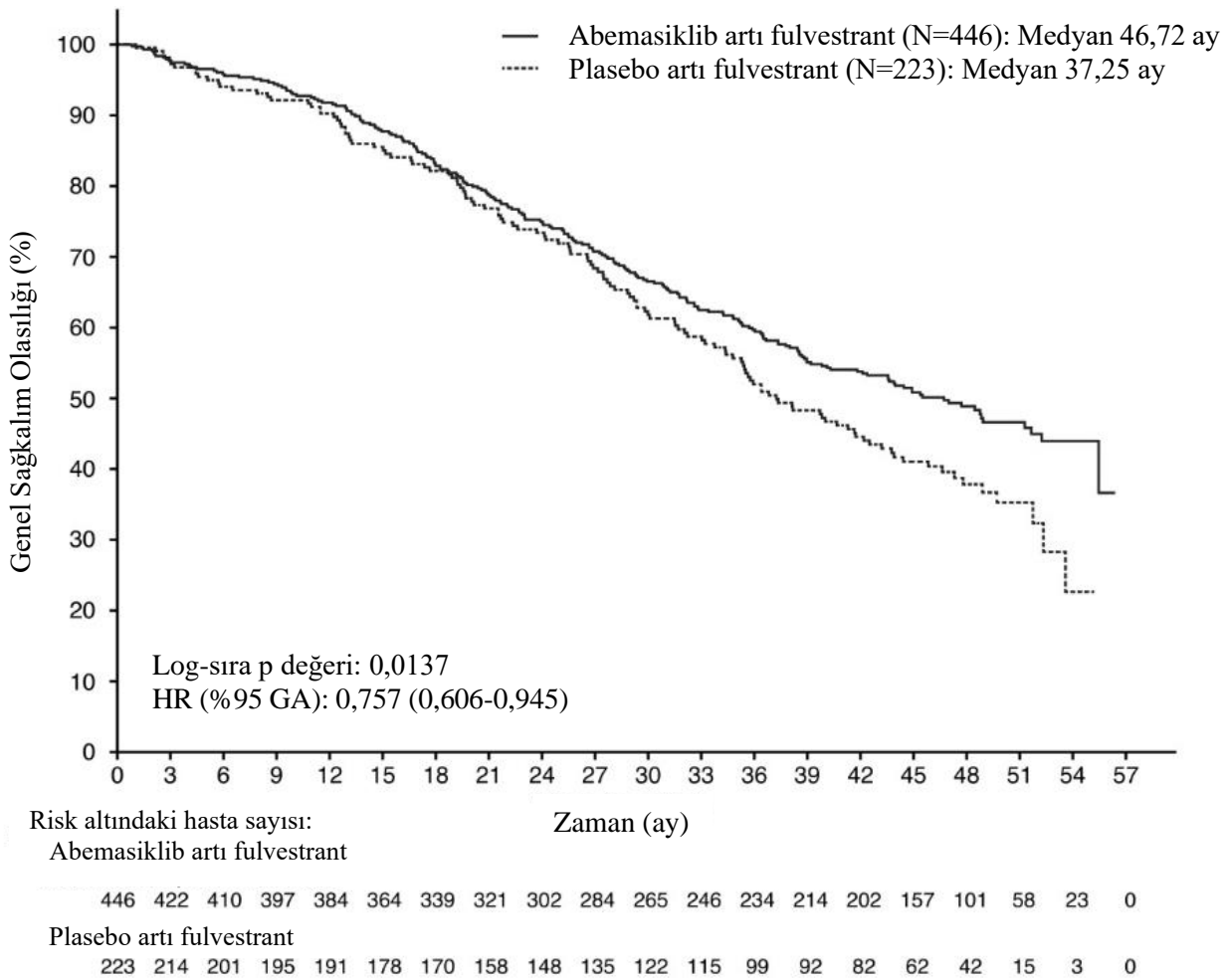
ITT popülasyonundaki genel sağkalım (OS) analizi, plasebo artı fulvestrant alanlara kıyasla abemasiklib artı fulvestrant alan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme göstermiştir. Genel sağkalım sonuçları Tablo 12 ve Şekil 5'te özetlenmiştir.

Tablo 12. MONARCH 2: Genel sağkalım verilerinin özeti (Tedavisi amaçlanan popülasyon)

	Abemasiklib artı fulvestrant	Plasebo artı fulvestrant
Genel sağkalım	N = 446	N = 223
Olayların sayısı (n, %)	211 (47,3)	127 (57,0)
Medyan OS [ay] (95 % CI)	46,7 (39,2, 52,2)	37,3 (34,4, 43,2)
Tehlike oranı (95 %CI)	0,757 (0,606, 0,945)	
p değeri	0,0137	

N = hasta sayısı; CI = güven aralığı; OS = genel sağkalım

Şekil 5. MONARCH 2: Genel sağkalıma ilişkin Kaplan-Meier eğrisi (Tedavisi amaçlanan popülasyon)



Sınıflandırma faktörlerine göre OS analizleri, viseral hastalığı olan hastalarda OS HR'nin 0,675 (%95 GA: 0,511, 0,891) ve primer endokrin direnci olan hastalarda 0,686 (%95 GA: 0,451, 1,043) olduğunu göstermiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Abemasiklib, T_{maks} değeri 8 saat ve ortalama mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %45 olan yavaş emilimli bir ilaçtır. 50-200 mg terapötik doz aralığında, plazma maruziyeti (EAA) ve C_{maks} değerindeki artış dozla yaklaşık olarak orantılıdır. Tekrarlanan günde iki kez dozlamadan sonra kararlı duruma 5 gün içinde ulaşılırken, abemasiklibin C_{maks} ve EAA'ya göre sırasıyla 3,7 (%58 CV) ve 5,8 (%65 CV) geometrik ortalama birikim oranıyla biriktiği belirlenmiştir. Yüksek yağ içerikli öğün abemasiklib ve aktif metabolitlerinin kombine EAA değerini %9, C_{maks} değerini %26 artırmıştır. Bu değişiklikler klinik açıdan anlamlı bulunmamıştır. Dolayısıyla, abemasiklib aç veya tok karnına alınabilir.

Dağılım:

Abemasiklib insanlarda plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır (ortalama bağlı fraksiyon yaklaşık %96-98). Yaklaşık 750 L (%69 CV) olarak belirlenen geometrik ortalama sistemik dağılım hacmi abemasiklibin dokulara dağıldığını göstermektedir.

Abemasiklib ve aktif metabolitlerinin beyin-omurilik sıvısındaki konsantrasyonları bağlanmamış plazma konsantrasyonlarına benzerdir.

Biyotransformasyon:

Abemasiklibin temel klerens yolu hepatik metabolizmadır. Abemasiklib, ağırlıklı olarak sitokrom P450 (CYP) 3A4 tarafından çeşitli metabolitlere metabolize edilir. Primer biyotransformasyon, ana ilacın % 77'si olan bir EAA ile sirküle olan bir metabolite hidrosilasyondur. Ek olarak, N-desetil ve N-desetilhidroksi metabolitleri, ana ilacın % 39 ve % 15'i olan EAA'larda sirküle olmaktadır. Bu sirküle olan metabolitler, abemasiklibe benzer bir potansiyele sahiptir.

Eliminasyon:

Abemasiklibin geometrik ortalama hepatik klerensi (CL) 21,8 L/sa. (%39,8 CV) olarak hesaplanırken, hastalardaki ortalama plazma eliminasyon yarılanma ömrü 24,8 saat (%52,1 CV) olarak belirlenmiştir. [14 C]-abemasiklibin tek oral dozundan sonra dozun yaklaşık %81'i feçes ve %3,4'ü idrar ile atılır. Feçeste elimine edilen dozun büyük kısmı metabolitlerdir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Özel popülasyonlar:

Yaş, cinsiyet ve vücut ağırlığı:

Kanser hastalarına ilişkin popülasyon farmakokinetiği analizinde (135 erkek, 859 kadın; yaş aralığı 24-91 yaş, vücut ağırlığı aralığı 36-175 kg) yaş, cinsiyet ve vücut ağırlığının abemasiklib maruziyeti üzerinde etki göstermediği saptanmıştır.

Karaciğer yetmezliği:

Abemasiklib karaciğerde metabolize edilir. Hafif (Child Pugh A) ve orta derece (Child Pugh B) karaciğer yetmezliğinin abemasiklib maruziyeti üzerinde etkisi olmadığı belirlenmiştir. Şiddetli karaciğer yetmezliği (Child Pugh C) bulunan hastalarda bağlanmamış abemasiklib artı aktif metabolitleri sırasıyla 2,1 kat ve 2,4 kat artmıştır. Abemasiklibin yarı ömrü 24 saatten 55 saate yükselmiştir (Bkz. Bölüm 4.2).

Böbrek yetmezliği:

Abemasiklib ve metabolitlerinin renal klerensi minör düzeydedir. Hafif ve orta derece böbrek yetmezliğinin abemasiklib maruziyeti üzerinde etkisi olmadığı belirlenmiştir. Şiddetli böbrek yetmezliği, son dönem böbrek hastalığı olan veya diyaliz uygulanan hastalarla ilgili veri yoktur.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

İnsanlarla potansiyel olarak ilgili olan primer hedef organ bulguları, 13 haftaya kadar sürdürülen çalışmalarda fare, sıçan ve köpeklerde görülen gastrointestinal kanal, hematolenfopoetik organlar ve erkek üreme sisteminde görülmüştür. Gözlerdeki ve kalp kapakçıklarındaki etkiler, klinik olarak ilişkili maruziyet seviyelerinde yalnızca kemirgenlerde meydana gelmiştir. Akciğer ve iskelet kası üzerindeki etkiler, yalnızca kemirgenlerde insan maruziyet seviyelerinden en az 2 kat daha yüksek maruziyet seviyelerinde ve böbreklerdeki etkiler, yalnızca kemirgenlerde insan maruziyet seviyelerinden en az 6 kat daha yüksek maruziyet seviyelerinde meydana gelmiştir. 28 günlük iyileşme süresinin sonunda, erkek üreme sistemindeki etkiler istisnası dışında tüm hedef organ bulgularında tam veya kısmi iyileşme gözlenmiştir.

Genotoksisite

Abemasiklib bakteriyel ters mutasyon (Ames) testinde mutajenik, insan periferik kan lenfositlerindeki in vitro kromozomal aberasyon testinde klastojenik ve in vivo sıçan kemik iliği mikronükleus testinde klastojenik bulunmamıştır.

Karsinogenesisite

Abemasiklib, sıçanlarda ve farelerde yapılan 2 yıllık çalışmalarda kanserojenisite açısından değerlendirilmiştir. Erkek sıçanlarda abemasiklibin günlük oral uygulaması, insan klinik maruziyetinin yaklaşık 1,5 katı maruziyetlerde benign testiküler interstisyel hücre adenomları ile sonuçlanmıştır. İlave olarak, insan klinik maruziyetinin yaklaşık 0,1 katı maruziyetlerde interstisyel hücre hiperplazisi gözlemlenmiştir. Bu etkilerin insanlardaki yansıması bilinmemektedir. Farelerde veya dişi sıçanlarda abemasiklib uygulamasına bağlı neoplastik bulguya rastlanmamıştır.

Fertilite bozukluğu

Abemasiklib, üreme potansiyeli olan erkeklerde fertilite bozukluğuna neden olabilir. 3 aya kadar tekrarlanan doz toksisite çalışmalarında abemasiklib ile ilişkili bulgular, testis, epididimis, prostat ve seminal veziküldeki azalmış organ ağırlıkları, intratübüler hücresel debris, hipospermi, túbüler dilatasyon, atrofi ve dejenerasyon/nekrozu içermektedir. Bu etkiler, sıçanlarda ve köpeklerde insan klinik maruziyetinin sırasıyla yaklaşık 2 ve 0,02 katı maruziyetlerde meydana gelmiştir. Bir sıçan erkek fertilite çalışmasında, abemasiklibin üreme performansı üzerinde herhangi bir etkisi olmamıştır.

Bir sıçan dişi fertilite ve erken embriyonik gelişim çalışmasında ve tekrarlanan doz toksisite çalışmalarında, abemasiklibin üreme performansı üzerinde herhangi bir etkisi olmamıştır veya dişilerde fertilitenin bozulma riskinin göstergesi olan, dişi üreme sistemi üzerinde herhangi bir önemli etkisi olmamıştır.

Gelişim toksisitesi

Abemasiklib, insanlar için önerilen doza benzer maternal maruziyetlerde teratojenik bulunmuş ve fetus ağırlığında azalmaya neden olmuştur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği

Kroskarmelloz sodyum

Laktoz monohidrat; Laktoz Hidrat (sığır kaynaklı)

Mikrokristalin selüloz 101

Mikrokristalin selüloz 102

Silikon Dioksit; Silika, Sulu Kolloidal; Sulu Silikon Dioksit

Sodyum stearil fumarat

Film kaplama

Polivinil alkol - Kısmen Hidrolize Edilmiş (E1203)

Titanyum dioksit (E171)

Makrogol 4000 / PEG MW 3350 (E1521)

Talk (E553b)

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

30°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Alüminyum folyo ile kapatılmış PCTFE/PE/PVC blisterlerde 28, 42 veya 56 film kaplı tabletlik ambalajlarda

Tüm ambalaj boyutlarında pazarlanmayabilir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Lilly İlaç Ticaret Ltd Şti

Acıbadem Mah. Çeçen Sokak

Akasya Acıbadem Kent Etabı

A Blok Kat: 3

34660 Üsküdar / İstanbul

Tel : 0 216 554 00 00

Faks : 0 216 474 71 99

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2019/118

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 26.02.2019

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ