

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Verzenios 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Verzenios 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Verzenios 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Verzenios 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 50 mg αμπεμασικλίμπη.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 14 mg λακτόζη μονοϋδρική.

Verzenios 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg αμπεμασικλίμπη.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 28 mg λακτόζη μονοϋδρική.

Verzenios 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg αμπεμασικλίμπη.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 42 mg λακτόζη μονοϋδρική.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Verzenios 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Μπεζ, οβάλ δισκίο διαστάσεων 5,2 x 9,5 mm με χαραγμένο το όνομα «Lilly» στη μία πλευρά και τον αριθμό «50» στην άλλη πλευρά.

Verzenios 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Λευκό, οβάλ δισκίο διαστάσεων 6,6 x 12,0 mm, με χαραγμένο το όνομα «Lilly» στη μία πλευρά και τον αριθμό «100» στην άλλη πλευρά.

Verzenios 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κίτρινο, οβάλ δισκίο διαστάσεων 7,5 x 13,7 mm, με χαραγμένο το όνομα «Lilly» στη μία πλευρά και τον αριθμό «150» στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Πρώιμος καρκίνος μαστού

Το Verzenios σε συνδυασμό με ενδοκρινική θεραπεία ενδείκνυται για την επικουρική θεραπεία ενηλίκων ασθενών με θετικό για ορμονικούς υποδοχείς (HR), αρνητικό για τον υποδοχέα 2 του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (HER2), πρώιμο καρκίνο του μαστού με θετικούς λεμφαδένες και υψηλό κίνδυνο υποτροπής (βλ. παράγραφο 5.1).

Σε προ- ή περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, η ενδοκρινική θεραπεία με αναστολέα αρωματάσης θα πρέπει να συνδυάζεται με έναν αγωνιστή εκλυτικής ορμόνης της ωχρινότροπου ορμόνης (LHRH).

Προχωρημένος ή μεταστατικός καρκίνος του μαστού

Το Verzenios ενδείκνυται για τη θεραπεία γυναικών με θετικό για ορμονικούς υποδοχείς (HR), αρνητικό για τον υποδοχέα 2 του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (HER2) τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού σε συνδυασμό με έναν αναστολέα αρωματάσης ή φουλβεστράντη ως αρχική ενδοκρινική θεραπεία ή σε γυναίκες που έχουν λάβει προηγούμενη ενδοκρινική θεραπεία.

Σε προ- ή περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες η ενδοκρινική θεραπεία θα πρέπει να συνδυάζεται με έναν αγωνιστή LHRH.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη και η επίβλεψη της θεραπείας με το Verzenios θα πρέπει να πραγματοποιείται από γιατρούς με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών θεραπειών.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση της αμπεμασικλίμπης είναι 150 mg δύο φορές την ημέρα, όταν χορηγείται σε συνδυασμό με ενδοκρινική θεραπεία. Παρακαλείστε να ανατρέξετε στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος του παράγοντα της ενδοκρινικής θεραπείας για τη συνιστώμενη δοσολογία.

Διάρκεια της θεραπείας

Πρώιμος καρκίνος μαστού

Το Verzenios θα πρέπει να λαμβάνεται συνεχώς επί δύο έτη, ή έως την εμφάνιση υποτροπής της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας.

Προχωρημένος ή μεταστατικός καρκίνος του μαστού

Το Verzenios θα πρέπει να λαμβάνεται συνεχώς, για όσο διάστημα η ασθενής αποκομίζει κλινικό όφελος από τη θεραπεία ή έως την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας.

Σε περίπτωση που μία ασθενής κάνει έμετο ή παραλείψει μία δόση του Verzenios, η ασθενής θα πρέπει να καθοδηγείται να λάβει την επόμενη δόση στο προγραμματισμένο χρονικό σημείο. Δεν θα πρέπει να λαμβάνεται μία επιπρόσθετη δόση.

Προσαρμογές της δόσης

Η αντιμετώπιση κάποιων ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να απαιτεί διακοπή και/ή μείωση της δόσης, όπως φαίνεται στους Πίνακες 1-7.

Πίνακας 1. Συστάσεις προσαρμογής της δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών

	Δόση Verzenios θεραπεία συνδυασμού
Συνιστώμενη δόση	150 mg δύο φορές την ημέρα
Πρώτη προσαρμογή δόσης	100 mg δύο φορές την ημέρα
Δεύτερη προσαρμογή δόσης	50 mg δύο φορές την ημέρα

Πίνακας 2. Συστάσεις χειρισμού αιματολογικών τοξικοτήτων

Τα πλήρη αιμοδιαγράμματα (αιματολογικές εξετάσεις) θα πρέπει να παρακολουθούνται πριν από την έναρξη της θεραπείας με Verzenios, κάθε δύο εβδομάδες για τους πρώτους δύο μήνες, κάθε μήνα για τους επόμενους δύο μήνες και ως ενδείκνυται κλινικά. Πριν από την έναρξη της θεραπείας, συνιστώνται απόλυτος αριθμός ουδετεροφύλων (ANC) $\geq 1.500/\text{mm}^3$, αιμοπετάλια $\geq 100.000/\text{mm}^3$ και αιμοσφαιρίνη $\geq 8\text{ g/dL}$.

Τοξικότητα^{α, β}	Συστάσεις χειρισμού
Βαθμού 1 ή 2	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης
Βαθμού 3	Αναστείλετε τη χορήγηση της δόσης έως την υποχώρηση της τοξικότητας σε Βαθμού 2 ή λιγότερο. Δεν απαιτείται μείωση της δόσης.
Βαθμού 3, επανεμφανιζόμενη, ή Βαθμού 4	Αναστείλετε τη χορήγηση της δόσης έως την υποχώρηση της τοξικότητας σε Βαθμού 2 ή λιγότερο. Επανεναρξη στην επόμενη χαμηλότερη δόση.
Ο ασθενής χρειάζεται να λάβει αιμοποιητικούς αυξητικούς παράγοντες	Αναστείλετε τη χορήγηση της δόσης της αμπεμασικλίμπης για τουλάχιστον 48 ώρες μετά τη χορήγηση της τελευταίας δόσης των αιμοποιητικών αυξητικών παραγόντων και έως ότου η τοξικότητα υποχωρήσει σε Βαθμού 2 ή λιγότερο. Επανεναρξη στην επόμενη χαμηλότερη δόση, εκτός εάν η δόση είχε ήδη μειωθεί για την τοξικότητα που οδήγησε στη χρήση του αυξητικού παράγοντα.

^α Κριτήρια Συνήθους Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες (CTCAE) του NCI

^β ANC: Βαθμού 1: ANC < LLN – 1.500 / mm^3 , Βαθμού 2: ANC 1.000 - <1.500 / mm^3 , Βαθμού 3: ANC 500 - < 1.000 / mm^3 , Βαθμού 4: ANC < 500 / mm^3

LLN = κατώτερο όριο φυσιολογικού εύρους

Πίνακας 3. Συστάσεις χειρισμού για τη διάρροια

Η θεραπεία με αντιδιαρροϊκούς παράγοντες, όπως η λοπεραμίδη, θα πρέπει να ξεκινά με την πρώτη εμφάνιση χαλαρών κοπράνων.

Τοξικότητα ^α	Συστάσεις αντιμετώπισης
Βαθμού 1	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης
Βαθμού 2	Εάν η τοξικότητα δεν υποχωρήσει εντός 24 ωρών σε Βαθμού 1 ή λιγότερο, αναστείλετε τη χορήγηση της δόσης έως την υποχώρηση της τοξικότητας. Δεν απαιτείται μείωση της δόσης.
Βαθμού 2 που επιμένει ή επανεμφανίζεται μετά την επανέναρξη της ίδιας δόσης, παρά τα μέγιστα υποστηρικτικά μέτρα	Αναστείλετε τη χορήγηση της δόσης έως την υποχώρηση της τοξικότητας σε Βαθμού 1 ή λιγότερο. Επανάραξη στην επόμενη χαμηλότερη δόση.
Τοξικότητα Βαθμού 3 ή 4 απαιτεί νοσηλεία	

^α NCI CTCAE

Πίνακας 4. Συστάσεις χειρισμού αυξημένων τιμών αμινοτρανσφερασών

Η αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) και η ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) θα πρέπει να παρακολουθούνται πριν από την έναρξη της θεραπείας με Verzenios, κάθε δύο εβδομάδες για τους πρώτους δύο μήνες, κάθε μήνα για τους επόμενους δύο μήνες και ως ενδείκνυται κλινικά.

Τοξικότητα ^α	Συστάσεις χειρισμού
Βαθμού 1 (> ULN - 3,0 x ULN) Βαθμού 2 (> 3,0 - 5,0 x ULN)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης
Εμμένονσα ή επανεμφανιζόμενη Βαθμού 2, ή Βαθμού 3 (>5,0-20,0 x ULN)	Αναστείλετε τη χορήγηση της δόσης έως την υποχώρηση της τοξικότητας στις αρχικές τιμές ή σε Βαθμού 1. Επανάραξη στην επόμενη χαμηλότερη δόση.
Αύξηση στην AST ή/και ALT > 3 x ULN ΜΕ ολική χολερυθρίνη >2 x ULN, απουσία χολόστασης	Διακόψτε την αμπεμασικλίμπη.
Βαθμού 4 (> 20,0 x ULN)	Διακόψτε την αμπεμασικλίμπη.

^α NCI CTCAE

ULN = ανώτερο φυσιολογικό όριο

Πίνακας 5. Συστάσεις χειρισμού για τη διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD)/πνευμονίτιδα

Τοξικότητα ^α	Συστάσεις χειρισμού
Βαθμού 1 ή 2	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Εμμένουσα ή επανεμφανιζόμενη τοξικότητα Βαθμού 2 που δεν υποχωρεί με τα μέγιστα υποστηρικτικά μέτρα στην αρχική κατάσταση ή σε Βαθμού 1 εντός 7 ημερών.	Αναστείλετε τη χορήγηση της δόσης έως την υποχώρηση της τοξικότητας στις αρχικές τιμές ή σε Βαθμού 1. Επανάαρξη στην επόμενη χαμηλότερη δόση.
Βαθμού 3 ή 4	Διακόψτε την αμπεμασικλίμπη.

^α NCI CTCAE**Πίνακας 6. Συστάσεις χειρισμού για φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια (VTE)**

Τοξικότητα ^α	Συστάσεις χειρισμού
Πρώιμος καρκίνος μαστού	
Όλων των Βαθμών (1, 2, 3, ή 4)	Αναστείλετε τη χορήγηση της δόσης και χειριστείτε το ως ενδείκνυται κλινικά. Η χορήγηση αμπεμασικλίμπης μπορεί να ξαναρχίσει όταν ο ασθενής είναι κλινικά σταθερός.
Προχωρημένος ή μεταστατικός καρκίνος του μαστού	
Βαθμού 1 ή 2	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης
Βαθμού 3 ή 4	Αναστείλετε τη χορήγηση της δόσης και χειριστείτε το ως ενδείκνυται κλινικά. Η χορήγηση αμπεμασικλίμπης μπορεί να ξαναρχίσει όταν ο ασθενής είναι κλινικά σταθερός.

^α NCI CTCAE**Πίνακας 7. Συστάσεις χειρισμού για τις μη-αιματολογικές τοξικότητες (με εξαίρεση τη διάρροια, τις αυξημένες αμινοτρανσφεράσες, την ILD/πνευμονίτιδα και τα VTE)**

Τοξικότητα ^α	Συστάσεις χειρισμού
Βαθμού 1 ή 2	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης
Εμμένουσα ή επανεμφανιζόμενη τοξικότητα Βαθμού 2 που δεν υποχωρεί με τα μέγιστα υποστηρικτικά μέτρα στην αρχική κατάσταση ή σε Βαθμού 1 εντός 7 ημερών.	Αναστείλετε τη χορήγηση της δόσης έως την υποχώρηση της τοξικότητας σε Βαθμού 1 ή λιγότερο. Επανάαρξη στην επόμενη χαμηλότερη δόση.
Βαθμού 3 ή 4	

^α NCI CTCAE**Αναστολείς CYP3A4**

Η συγχορήγηση ισχυρών αναστολέων CYP3A4 θα πρέπει να αποφεύγεται. Εάν δεν μπορεί να αποφευχθεί η χρήση ισχυρών αναστολέων CYP3A4, η δόση της αμπεμασικλίμπης θα πρέπει να μειώνεται σε 100 mg δύο φορές την ημέρα.

Σε ασθενείς των οποίων η δόση έχει μειωθεί σε 100 mg αμπεμασικλίμπη δύο φορές την ημέρα και στις οποίες δεν μπορεί να αποφευχθεί η συγχορήγηση ενός ισχυρού αναστολέα CYP3A4, η δόση της αμπεμασικλίμπης θα πρέπει να μειώνεται περαιτέρω σε 50 mg δύο φορές την ημέρα.

Σε ασθενείς των οποίων η δόση έχει μειωθεί σε 50 mg αμπεμασικλίμπη δύο φορές την ημέρα και στις οποίες δεν μπορεί να αποφευχθεί η συγχορήγηση ενός ισχυρού αναστολέα CYP3A4, η δόση της αμπεμασικλίμπης μπορεί να συνεχιστεί με στενή παρακολούθηση για σημεία τοξικότητας. Εναλλακτικά, η δόση της μπορεί να μειωθεί σε 50 mg μία φορά την ημέρα ή να διακοπεί.

Εάν διακοπεί η χορήγηση του αναστολέα CYP3A4, η δόση της αμπεμασικλίμπης θα πρέπει να αυξάνεται στη δόση που χρησιμοποιήθηκε πριν από την έναρξη του αναστολέα CYP3A4 (μετά από 3 έως 5 χρόνους ημίσειας ζωής του αναστολέα CYP3A4).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης με βάση την ηλικία (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν είναι απαραίτητη οποιαδήποτε προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη χορήγηση της αμπεμασικλίμπης σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, νεφρική νόσο τελικού σταδίου ή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση (βλ. παράγραφο 5.2). Η αμπεμασικλίμπη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, με στενή παρακολούθηση για σημεία τοξικότητας.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν είναι απαραίτητη οποιαδήποτε προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια (σταδίου A κατά Child Pugh) ή μέτρια (σταδίου B κατά Child Pugh) ηπατική δυσλειτουργία. Σε ασθενείς με σοβαρή (σταδίου C κατά Child Pugh) ηπατική δυσλειτουργία, συνιστάται μείωση της δοσολογικής συχνότητας σε μία φορά την ημέρα (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της αμπεμασικλίμπης σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Verzenios προορίζεται για χρήση από το στόμα.

Η δόση μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή. Δεν θα πρέπει να λαμβάνεται με γκρέιπφρουτ ή με χυμό γκρέιπφρουτ (βλ. παράγραφο 4.5).

Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν τις δόσεις περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα.

Το δισκίο θα πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο (οι ασθενείς δεν θα πρέπει να μασούν, να συνθλίβουν ή να διαιρούν τα δισκία πριν από την κατάποση).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ουδετεροπενία

Αναφέρθηκε ουδετεροπενία σε ασθενείς που λάμβαναν αμπεμασικλίμπη. Τροποποίηση της δόσης συνιστάται σε ασθενείς που εμφανίζουν ουδετεροπενία Βαθμού 3 ή 4 (βλ. παράγραφο 4.2). Θανατηφόρα συμβάντα ουδετεροπενικής σήψης εμφανίστηκαν σε < 1 % των ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του μαστού. Οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται να αναφέρουν οποιοδήποτε επεισόδιο πυρετού στον επαγγελματία υγείας που τις παρακολουθεί.

Λοιμώξεις/παρασιτώσεις

Λοιμώξεις αναφέρθηκαν σε ασθενείς που λάμβαναν αμπεμασικλίμπη συν ενδοκρινική θεραπεία σε υψηλότερο ποσοστό από ό,τι σε ασθενείς που λάμβαναν ενδοκρινική θεραπεία. Πνευμονική λοίμωξη αναφέρθηκε σε ασθενείς που λάμβαναν αμπεμασικλίμπη χωρίς συνυπάρχουσα ουδετεροπενία. Θανατηφόρα συμβάντα εμφανίστηκαν σε < 1 % των ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του μαστού. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα λοίμωξης και να αντιμετωπίζονται ιατρικώς κατάλληλα.

Φλεβική θρομβοεμβολή

Φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια αναφέρθηκαν σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με αμπεμασικλίμπη συν ενδοκρινική θεραπεία. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής και να αντιμετωπίζονται ιατρικώς κατάλληλα. Με βάση τον βαθμό του φλεβικού θρομβοεμβολικού επεισοδίου, μπορεί να απαιτείται προσαρμογή της δόσης της αμπεμασικλίμπης (βλ. παράγραφο 4.2).

Αρτηριακά Θρομβοεμβολικά Συμβάντα

Δυσνητικά αυξημένος κίνδυνος για σοβαρά αρτηριακά θρομβοεμβολικά συμβάντα (ATEs), συμπεριλαμβανομένου του ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και του εμφράγματος του μυοκαρδίου, έχει παρατηρηθεί σε μελέτες μεταστατικού καρκίνου του μαστού όταν η αμπεμασικλίμπη χορηγήθηκε σε συνδυασμό με ενδοκρινικές θεραπείες. Θα πρέπει να ληφθούν υπόψη τα οφέλη και οι κίνδυνοι από τη συνέχιση της αμπεμασικλίμπης σε ασθενείς που παρουσιάζουν σοβαρό ATE.

Αυξημένες αμινοτρανσφεράσες

Αυξήσεις στις ALT και AST αναφέρθηκαν σε ασθενείς που λάμβαναν αμπεμασικλίμπη. Με βάση το επίπεδο αύξησης της ALT ή της AST, μπορεί να απαιτείται προσαρμογή της δόσης της αμπεμασικλίμπης (βλ. παράγραφο 4.2).

Διάρροια

Η διάρροια είναι η πιο συχνή ανεπιθύμητη αντίδραση. Στις κλινικές μελέτες, ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση του πρώτου διαρροϊκού επεισοδίου ήταν περίπου 6 έως 8 ημέρες και η διάμεση διάρκεια της διάρροιας ήταν 7 έως 12 ημέρες (Βαθμού 2) και 5 έως 8 ημέρες (Βαθμού 3). Η διάρροια μπορεί να συσχετιστεί με αφυδάτωση. Οι ασθενείς θα πρέπει να ξεκινούν θεραπεία με αντιδιαρροϊκούς παράγοντες όπως η λοπεραμίδη, με την πρώτη εμφάνιση κάποιου σημείου χαλαρών κοπράνων, να αυξάνουν την πρόσληψη υγρών από του στόματος και να ενημερώνουν τον επαγγελματία υγείας που τις παρακολουθεί. Τροποποίηση της δόσης συνιστάται σε ασθενείς που εμφανίζουν διάρροια Βαθμού ≥ 2 (βλ. παράγραφο 4.2).

ILD/Πνευμονίτιδα

ILD/πνευμονίτιδα αναφέρθηκε σε ασθενείς που λάμβαναν αμπεμασικλίμπη. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για πνευμονικά συμπτώματα ενδεικτικά της ILD/πνευμονίτιδας και να

αντιμετωπίζονται ιατρικώς κατάλληλα. Με βάση τον βαθμό της ILD/πνευμονίτιδας, η αμπεμασικλίμπη ενδέχεται να απαιτεί προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2). Διακόψτε μόνιμα την αμπεμασικλίμπη σε ασθενείς με βαθμού 3 ή 4 ILD/πνευμονίτιδα.

Συγχορήγηση επαγωγέων CYP3A4

Η συγχορήγηση επαγωγέων CYP3A4 θα πρέπει να αποφεύγεται λόγω του κινδύνου μειωμένης αποτελεσματικότητας της αμπεμασικλίμπης (βλ. παράγραφο 4.5).

Σπλαγχνική κρίση

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της αμπεμασικλίμπης σε ασθενείς με σπλαγχνική κρίση.

Λακτόζη

Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολικής ανεπάρκειας λακτάσης ή δυσαπορρόφησης της γλυκόζης-γαλακτόζης δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

Νάτριο

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, δηλαδή ουσιαστικά είναι «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμακοκινητική της αμπεμασικλίμπης

Η αμπεμασικλίμπη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A4.

Αναστολείς CYP3A4

Η συγχορήγηση της αμπεμασικλίμπης με αναστολείς CYP3A4 μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της αμπεμασικλίμπης στο πλάσμα. Σε ασθενείς με προχωρημένο και/ή μεταστατικό καρκίνο, η συγχορήγηση του αναστολέα CYP3A4 κλαριθρομυκίνη οδήγησε σε αύξηση κατά 3,4 φορές της έκθεσης της αμπεμασικλίμπης στο πλάσμα και σε αύξηση κατά 2,5 φορές της συνδυασμένης προσαρμοσμένης για την ισχύ του μη δεσμευμένου φαρμάκου έκθεσης της αμπεμασικλίμπης και των ενεργών μεταβολιτών της στο πλάσμα.

Η χρήση ισχυρών αναστολέων CYP3A4 σε συνδυασμό με την αμπεμασικλίμπη θα πρέπει να αποφεύγεται. Εάν απαιτείται η συγχορήγηση ισχυρών αναστολέων CYP3A4, θα πρέπει να μειώνεται η δόση της αμπεμασικλίμπης (βλ. παράγραφο 4.2) και να ακολουθεί προσεκτική παρακολούθηση για τοξικότητα. Παραδείγματα ισχυρών αναστολέων CYP3A4 περιλαμβάνουν αλλά δεν περιορίζονται σε: κλαριθρομυκίνη, ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, λοπιναβίρη/ ριτοναβίρη, ποσακοναζόλη ή βορικοναζόλη. Αποφεύγετε την κατανάλωση γκρέιπφρουτ ή χυμού γκρέιπφρουτ.

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς που λαμβάνουν μέτριους ή ασθενείς αναστολείς του CYP3A4. Πρέπει, ωστόσο, να υπάρχει στενή παρακολούθηση για σημεία τοξικότητας.

Επαγωγείς CYP3A4

Η συγχορήγηση της αμπεμασικλίμπης με τον ισχυρό επαγωγέα CYP3A4 ριφαμπικίνη μείωσε τη συγκέντρωση της αμπεμασικλίμπης στο πλάσμα κατά 95 % και τη προσαρμοσμένη για τη δραστηριότητα του μη δεσμευμένου φαρμάκου έκθεση της αμπεμασικλίμπης και των ενεργών μεταβολιτών της στο πλάσμα κατά 77 % με βάση την AUC_{0-∞}. Η συγχορήγηση ισχυρών επαγωγέων CYP3A4 (περιλαμβάνουν αλλά δεν περιορίζονται σε: καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη, ριφαμπικίνη και St. John's wort / βαλσαμόχορτο) θα πρέπει να αποφεύγεται λόγω του κινδύνου μειωμένης αποτελεσματικότητας της αμπεμασικλίμπης.

Επιδράσεις της αμπεμασικλίκης στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Φαρμακευτικά προϊόντα που είναι υποστρώματα μεταφορέων

Η αμπεμασικλίμη και οι κύριοι ενεργοί μεταβολίτες της αναστέλλουν τους νεφρικούς μεταφορείς μεταφορέας οργανικών κατιόντων 2 (OCT2), πρωτεΐνη εξώθησης πολλαπλών φαρμάκων και τοξινών (MATE1) και MATE2-K. Μπορεί να προκύψουν *in vivo* αλληλεπιδράσεις της αμπεμασικλίκης με κλινικά σχετικά υποστρώματα αυτών των μεταφορέων, όπως η δοφετιλίδη ή η κρεατινίνη (βλ. παράγραφο 4.8). Σε μία κλινική μελέτη φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων με συγχορήγηση μετοφομίνης (υπόστρωμα των OCT2, MATE1 και 2) με 400 mg αμπεμασικλίκης, παρατηρήθηκε μία μικρή αλλά όχι κλινικά σχετική αύξηση (37 %) της έκθεσης της μετοφομίνης στο πλάσμα. Αυτή η αύξηση βρέθηκε ότι οφειλόταν σε μειωμένη νεφρική απέκκριση με ανεπηρέαστη σπειραματική διήθηση.

Σε υγιή άτομα, η συγχορήγηση της αμπεμασικλίκης και του υποστρώματος της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) λοπεραμίδης οδήγησε σε αύξηση της έκθεσης της λοπεραμίδης στο πλάσμα κατά 9 % με βάση την $AUC_{0-\infty}$ και κατά 35 % με βάση τη C_{max} . Αυτή η αύξηση δεν θεωρήθηκε κλινικά σχετική. Ωστόσο, με βάση την *in vitro* αναστολή της P-gp και της πρωτεΐνης αντίστασης στον καρκίνο του μαστού (BCRP) που παρατηρήθηκε με την αμπεμασικλίμη, μπορεί να προκύψουν *in vivo* αλληλεπιδράσεις της αμπεμασικλίκης με υποστρώματα αυτών των μεταφορέων που έχουν στενό θεραπευτικό δείκτη, όπως η διγοξίνη ή η ετεξιλική δαβιγατράνη.

Σε μία κλινική μελέτη σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σχετικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της αμπεμασικλίκης και της αναστροζόλης, της φουλβεστράντης, της εξεμεστάνης, της λετροζόλης ή της ταμοξιφαίνης.

Δεν είναι γνωστό επί του παρόντος κατά πόσον η αμπεμασικλίμη μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα των ορμονικών αντισυλληπτικών συστηματικής δράσης.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης / Αντισύλληψη σε γυναίκες

Οι γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης θα πρέπει να χρησιμοποιούν ιδιαίτερα αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης (π.χ. αντισύλληψη διπλού φραγμού) κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 3 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.5).

Κύηση

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της αμπεμασικλίκης σε εγκύους γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Το Verzenios δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς και σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς την χρήση αντισύλληψης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η αμπεμασικλίμη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα παιδιά που θηλάζουν δεν μπορεί να αποκλειστεί. Οι ασθενείς που λαμβάνουν αμπεμασικλίμη δεν θα πρέπει να θηλάζουν.

Γονιμότητα

Η επίδραση της αμπεμασικλίκης στην ανθρώπινη γονιμότητα είναι άγνωστη. Αν και στους αρουραίους δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα των αρσενικών, ωστόσο κυτταροτοξικές επιδράσεις στο αναπαραγωγικό σύστημα αρσενικών ποντικών, αρουραίων και σκύλων υποδεικνύουν ότι η αμπεμασικλίμη μπορεί να επηρεάσει αρνητικά τη γονιμότητα των αρσενικών. Δεν παρατηρήθηκαν αρνητικές επιδράσεις στα αναπαραγωγικά όργανα θηλυκών ποντικών, αρουραίων και

σκύλων, ούτε επιδράσεις στη γονιμότητα των θηλυκών και την πρόιμη εμβρυακή ανάπτυξη σε αρουραίους (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Verzenios έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται να επιδεικνύουν ιδιαίτερη προσοχή κατά την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανημάτων σε περίπτωση που αισθάνονται κόπωση ή ζάλη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Verzenios (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Οι συχνότερα εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η διάρροια, οι λοιμώξεις, η ουδετεροπενία, η λευκοπενία, η αναιμία, η κόπωση, η ναυτία, ο έμετος, η αλωπεκία και η μειωμένη όρεξη.

Από τις πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες, τα συμβάντα Βαθμού ≥ 3 ήταν λιγότερο από 5 % με εξαίρεση την ουδετεροπενία, τη λευκοπενία και τη διάρροια.

Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Στον ακόλουθο πίνακα, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος του MedDRA και ανά συχνότητα. Οι κατηγορίες συχνότητας είναι: πολύ συχνές ($\geq 1 / 10$), συχνές ($\geq 1 / 100$ έως $< 1 / 10$), όχι συχνές ($\geq 1 / 1.000$ έως $< 1 / 100$), σπάνιες ($\geq 1 / 10.000$ έως $< 1 / 1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1 / 10.000$) και μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε ομάδας συχνοτήτων, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 8. Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στις μελέτες φάσης 3 της αμπεμασικλίκης σε συνδυασμό με ενδοκρινολογική θεραπεία^a (N = 3.559) και κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοιμώξεις ^β			
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	Ουδετεροπενία Λευκοπενία Αναιμία Θρομβοπενία Λεμφοπενία ^η		Εμπύρετη ουδετεροπενία ^ε	
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές	Μειωμένη όρεξη			
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία ^{στ} Δυσγευσία ^ζ Ζάλη ^ζ			
Διαταραχές του οφθαλμού		Δακρύρροια αυξημένη	Φωτοψία	
Αγγειακές διαταραχές		Φλεβική θρομβοεμβολή ^γ		
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου		Διάμεση πνευμονοπάθεια/ πνευμονίτιδα ^δ		

Γαστρεντερικές διαταραχές	Διάρροια Έμετος Ναυτία Στοματίτιδα ^{στ}	Δυσπεψία ^{στ}		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία ^ζ Κνησμός ^ζ Εξάνθημα ^ζ	Διαταραχές ονύχων ^{στ} Ξηροδερμία ^ε		Πολύμορφο ερύθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Μυϊκή αδυναμία ^ε		
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Πυρεξία ^ε Κόπωση			
Παρακλινικές Εξετάσεις	Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη ^ζ Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη ^ζ			

^α Αμπεμασικλίμπη σε συνδυασμό με αναστροζόλη, λετροζόλη, εξεμεστάνη, ταμοξιφαίνη ή φουλβεστράντη.

^β Οι λοιμώξεις περιλαμβάνουν όλους τους αναφερόμενους προτιμώμενους όρους που ανήκουν στην κατηγορία οργανικού συστήματος των λοιμώξεων και παρασιτώσεων.

^γ Τα φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια περιλαμβάνουν την εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (DVT), την πνευμονική εμβολή, τη θρόμβωση φλεβωδών κόλπων του εγκεφάλου, τη θρόμβωση μασχαλαίων/υποκλείδιων φλεβών, την DVT κάτω κοίλης φλέβας και την πυελική φλεβική θρόμβωση.

^δ Η ILD/πνευμονίτιδα για τον πρώιμο καρκίνο του μαστού (EBC) περιλαμβάνει όλους τους αναφερόμενους προτιμώμενους όρους που ανήκουν στη διάμεση πνευμονοπάθεια κατά MedDRA SMQ. Για τον μεταστατικό καρκίνο του μαστού (mBC) οι προτιμώμενοι όροι περιλαμβάνουν τη διάμεση πνευμονοπάθεια, την πνευμονίτιδα, την οργανούμενη πνευμονία, την πνευμονική ίνωση και την αποφρακτική βρογχιολίτιδα.

^ε Θεωρούνται ανεπιθύμητες ενέργειες μόνο στο πλαίσιο mBC (MONARCH 2 και MONARCH 3).

^{στ} Θεωρούνται ανεπιθύμητες ενέργειες μόνο στο πλαίσιο EBC (monarchE).

^ζ Συχνές στο πλαίσιο EBC (monarchE), πολύ συχνές στο πλαίσιο mBC (MONARCH 2 και MONARCH 3).

^η Συχνές στο πλαίσιο mBC (MONARCH 2 και MONARCH 3), πολύ συχνές στο πλαίσιο EBC (monarchE).

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Ουδετεροπενία

Η ουδετεροπενία αναφέρθηκε συχνά στις μελέτες. Στη μελέτη monarchE, αναφέρθηκε ουδετεροπενία στο 45,8 % των ασθενών. Μείωση των αριθμών ουδετερόφιλων (με βάση τα εργαστηριακά ευρήματα) Βαθμού 3 ή 4 αναφέρθηκε στο 19,1 % των ασθενών που λάμβαναν αμπεμασικλίμπη σε συνδυασμό με ενδοκρινική θεραπεία με διάμεσο χρόνο έως την εμφάνιση 30 ημέρες, και διάμεσο χρόνο έως την υποχώρηση 16 ημέρες. Εμπύρετη ουδετεροπενία αναφέρθηκε στο 0,3 % των ασθενών. Στις μελέτες MONARCH 2 και MONARCH 3, αναφέρθηκε ουδετεροπενία στο 45,1 % των ασθενών. Η μείωση των αριθμών ουδετερόφιλων (με βάση τα εργαστηριακά ευρήματα) Βαθμού 3 ή 4 αναφέρθηκε στο 28,2 % των ασθενών που λάμβαναν αμπεμασικλίμπη σε συνδυασμό με αναστολείς αρωματάσης ή φουλβεστράντη. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση ουδετεροπενίας Βαθμού 3 ή 4 ήταν 29 έως 33 ημέρες και ο διάμεσος χρόνος έως την υποχώρησή της ήταν 11 έως 15 ημέρες. Εμπύρετη

ουδετεροπενία αναφέρθηκε στο 0,9 % των ασθενών. Τροποποίηση της δόσης συνιστάται σε ασθενείς που εμφανίζουν ουδετεροπενία Βαθμού 3 ή 4 (βλ. παράγραφο 4.2).

Διάρροια

Η διάρροια ήταν η συχνότερα αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια (βλ. Πίνακα 8). Η επίπτωση ήταν μεγαλύτερη κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα της θεραπείας με αμπεμασικλίμπη και χαμηλότερη στη συνέχεια. Στη μελέτη monarchE, ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση του πρώτου διαρροϊκού επεισοδίου οποιουδήποτε βαθμού ήταν 8 ημέρες. Η διάμεση διάρκεια της διάρροιας ήταν 7 ημέρες για Βαθμού 2 και 5 ημέρες για Βαθμού 3. Στις μελέτες MONARCH 2 και MONARCH 3, ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση του πρώτου διαρροϊκού επεισοδίου οποιουδήποτε βαθμού ήταν περίπου 6 έως 8 ημέρες. Η διάμεση διάρκεια της διάρροιας ήταν 9 έως 12 ημέρες για Βαθμού 2 και 6 έως 8 ημέρες για Βαθμού 3. Η διάρροια υποχώρησε στην αρχική κατάσταση ή σε χαμηλότερου βαθμού με υποστηρικτική θεραπεία, όπως η λοπεραμίδη, ή/και με προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Αυξημένες αμινοτρανσφεράσες

Στη μελέτη monarchE, αναφέρθηκαν συχνά αυξήσεις των ALT και AST (12,3 % και 11,8 %, αντίστοιχα) σε ασθενείς που λάμβαναν αμπεμασικλίμπη σε συνδυασμό με ενδοκρινική θεραπεία. Αυξήσεις Βαθμού 3 ή 4 των ALT ή AST (με βάση τα εργαστηριακά ευρήματα) αναφέρθηκαν στο 2,6 % και 1,6 % των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση αυξημένων επιπέδων ALT Βαθμού 3 ή 4 ήταν 118 ημέρες, και ο διάμεσος χρόνος έως την υποχώρησή τους ήταν 14,5 ημέρες. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση αυξημένων επιπέδων AST Βαθμού 3 ή 4 ήταν 90,5 ημέρες, και ο διάμεσος χρόνος έως την υποχώρησή τους ήταν 11 ημέρες. Στις μελέτες MONARCH 2 και MONARCH 3, αναφέρθηκαν συχνά αυξήσεις των ALT και AST (15,1 % και 14,2 %, αντίστοιχα) σε ασθενείς που λάμβαναν αμπεμασικλίμπη σε συνδυασμό με αναστολείς αρωματάσης ή φουλβεστράντη. Αυξήσεις Βαθμού 3 ή 4 των ALT ή AST (με βάση τα εργαστηριακά ευρήματα) αναφέρθηκαν σε 6,1 % και 4,2 % των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση αύξησης των επιπέδων ALT Βαθμού 3 ή 4 ήταν 57 έως 61 ημέρες και ο διάμεσος χρόνος έως την υποχώρησή της ήταν 14 ημέρες. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση αύξησης των επιπέδων AST Βαθμού 3 ή 4 ήταν 71 έως 185 ημέρες και ο διάμεσος χρόνος έως την υποχώρησή της ήταν 13 έως 15 ημέρες. Τροποποίηση της δόσης συνιστάται σε ασθενείς που εμφανίζουν αύξηση των επιπέδων ALT ή AST Βαθμού 3 ή 4 (βλ. παράγραφο 4.2).

Κρεατινίνη

Αν και δεν πρόκειται για ανεπιθύμητη ενέργεια, η αμπεμασικλίμπη έχει καταδειχθεί ότι προκαλεί αύξηση της κρεατινίνης ορού. Στη μελέτη monarchE, το 99,3 % των ασθενών είχαν αυξήσεις της κρεατινίνης ορού (με βάση τα εργαστηριακά ευρήματα), και από αυτούς το 0,5 % των ασθενών είχαν αυξήσεις Βαθμού 3 ή 4. Σε ασθενείς που λάμβαναν μόνο ενδοκρινική θεραπεία, το 91,0 % ανέφεραν αύξηση της κρεατινίνης ορού (όλων των εργαστηριακών βαθμών). Στις μελέτες MONARCH 2 και MONARCH 3, το 98,3 % των ασθενών είχαν αυξήσεις της κρεατινίνης ορού (με βάση τα εργαστηριακά ευρήματα), και από αυτούς το 1,9 % των ασθενών είχαν αυξήσεις Βαθμού 3 ή 4. Σε ασθενείς που λάμβαναν μονοθεραπεία με έναν αναστολέα αρωματάσης ή φουλβεστράντη, το 78,4% ανέφεραν αύξηση της κρεατινίνης ορού (όλων των εργαστηριακών βαθμών). Η αμπεμασικλίμπη έχει καταδειχθεί ότι αυξάνει την κρεατινίνη ορού λόγω της αναστολής των μεταφορέων νεφρικής σωληναριακής απέκκρισης χωρίς να επηρεάζει τη σπειραματική λειτουργία (όπως μετριέται μέσω της κάθαρσης της ιοεξόλης) (βλ. παράγραφο 4.5). Στις κλινικές μελέτες, αυξήσεις των τιμών κρεατινίνης ορού παρατηρήθηκαν εντός του πρώτου μήνα χορήγησης της αμπεμασικλίμπης, οι τιμές παρέμειναν αυξημένες αλλά σταθερές καθ' όλη την περίοδο θεραπείας, οι αυξήσεις ήταν αναστρέψιμες με τη διακοπή της θεραπείας και δεν συνοδεύτηκαν από μεταβολές στους δείκτες νεφρικής λειτουργίας, όπως το άζωτο ουρίας αίματος (BUN), η κυστατίνη C ή ο υπολογισμένος ρυθμός σπειραματικής διήθησης με βάση την κυστατίνη C.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να

αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας της αμπεμασικλίμπης, μπορεί να εμφανιστούν κόπωση και διάρροια. Θα πρέπει να παρέχεται γενική υποστηρικτική φροντίδα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολείς πρωτεϊνικών κινασών, κωδικός ATC: L01EF03

Μηχανισμός δράσης

Η αμπεμασικλίμπη είναι ένας ισχυρός και εκλεκτικός αναστολέας των κυκλινο-εξαρτώμενων κινασών 4 και 6 (CDK4 και CDK6) και πλέον δραστικός έναντι της Κυκλίνης D1/CDK4 σε ενζυματικές αναλύσεις. Η αμπεμασικλίμπη εμποδίζει τη φωσφορυλίωση της πρωτεΐνης του ρετινοβλαστώματος (Rb), παρεμποδίζοντας την εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου από τη φάση G1 στη φάση S της κυτταρικής διαίρεσης, οδηγώντας σε καταστολή της ανάπτυξης του όγκου. Σε κυτταρικές σειρές θετικού για οιστρογονικούς υποδοχείς καρκίνου του μαστού, η διατηρούμενη στοχευμένη αναστολή με αμπεμασικλίμπη εμπόδισε την επανεμφάνιση φωσφορυλίωσης της Rb, οδηγώντας σε γήρανση και απόπτωση των κυττάρων. *In vitro*, οι αρνητικές για Rb καρκινικές κυτταρικές σειρές και οι καρκινικές κυτταρικές σειρές με έλλειψη Rb είναι γενικά λιγότερο ευαίσθητες στην αμπεμασικλίμπη. Σε μοντέλα ξενομοσχευμάτων καρκίνου του μαστού, η αμπεμασικλίμπη χορηγούμενη μία φορά την ημέρα χωρίς διακοπή σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις μόνη ή σε συνδυασμό με αντι-οιστρογόνα, οδήγησε στη μείωση του μεγέθους του όγκου.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σε ασθενείς με καρκίνο, η αμπεμασικλίμπη αναστέλλει τις CDK4 και CDK6, όπως υποδεικνύεται από την αναστολή της φωσφορυλίωσης της Rb και της τοποϊσομεράσης II α, η οποία οδηγεί σε αναστολή του κυτταρικού κύκλου πριν από το σημείο περιορισμού της φάσης G1.

Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

Η επίδραση της αμπεμασικλίμπης στο διάστημα QTcF αξιολογήθηκε σε 144 ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο. Δεν παρατηρήθηκε μεγάλη μεταβολή (δηλ. >20 ms) του διαστήματος QTcF στη μέση παρατηρούμενη μέγιστη συγκέντρωση σταθερής κατάστασης της αμπεμασικλίμπης μετά από θεραπευτικό δοσολογικό σχήμα.

Σε μία ανάλυση έκθεσης - ανταπόκρισης σε υγιή άτομα σε εκθέσεις συγκρίσιμες με μία δόση 200 mg δύο φορές την ημέρα, η αμπεμασικλίμπη δεν προκάλεσε παράταση του διαστήματος QTcF σε οποιονδήποτε κλινικά σχετικό βαθμό.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Πρώιμος καρκίνος μαστού

Τυχαιοποιημένη Μελέτη Φάσης 3 monarchE: Το Verzenios σε συνδυασμό με ενδοκρινική θεραπεία
Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Verzenios σε συνδυασμό με επικουρική ενδοκρινική θεραπεία αξιολογήθηκαν στη monarchE, μία τυχαιοποιημένη, ανοιχτού σχεδιασμού, 2 κοόρτων, μελέτη φάσης 3, σε γυναίκες και άνδρες με HR-θετικό, HER2-αρνητικό, πρώιμο καρκίνο του μαστού με θετικούς λεμφαδένες και με υψηλό κίνδυνο υποτροπής. Ο υψηλός κίνδυνος υποτροπής στην

Κοόρτη 1 ορίστηκε με κλινικά και παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά: είτε ≥ 4 pALN (θετικοί μασχαλιαίοι λεμφαδένες), ή 1-3 pALN και τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα κριτήρια: μέγεθος όγκου ≥ 5 cm ή ιστολογικός βαθμός 3.

Συνολικά 5.637 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 για να λαμβάνουν επί 2 έτη Verzenios 150 mg δύο φορές την ημέρα σε συνδυασμό με μία από τις καθιερωμένες ενδοκρινικές θεραπείες επιλογής του ιατρού, ή μονοθεραπεία με μία από τις καθιερωμένες ενδοκρινικές θεραπείες. Η τυχαιοποίηση ήταν διαστρωματωμένη με βάση την προηγούμενη χημειοθεραπεία, την εμμηνοπαυσιακή κατάσταση και την περιοχή. Οι άνδρες ταξινομήθηκαν ως μετα-εμμηνοπαυσιακοί κατά τη διαστρωμάτωση. Οι ασθενείς είχαν ολοκληρώσει την καθορισμένη τοπική-περιοχική θεραπεία (με ή χωρίς νεο-επικουρική ή επικουρική χημειοθεραπεία). Οι ασθενείς έπρεπε να έχουν ανακάμψει από τις οξείες ανεπιθύμητες ενέργειες τυχόν προηγούμενης χημειοθεραπείας ή ακτινοθεραπείας. Προϋπόθεση ήταν να έχουν παρέλθει 21 ημέρες από τη χημειοθεραπεία και 14 ημέρες από την ακτινοθεραπεία πριν από την τυχαιοποίηση. Επιτρεπόταν οι ασθενείς να έχουν λάβει έως και 12 εβδομάδες επικουρικής ενδοκρινικής θεραπείας πριν από την τυχαιοποίηση. Δεν επιτρεπόταν η επικουρική θεραπεία με φουλβεστράντη ως καθιερωμένη ενδοκρινική θεραπεία. Ασθενείς με Κατάσταση Απόδοσης κατά ECOG (eastern cooperative oncology group) 0 ή 1 ήταν κατάλληλοι για ένταξη στη μελέτη. Ασθενείς με ιστορικό VTEs αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Μετά το τέλος της περιόδου λήψης θεραπείας της μελέτης, και στα δύο σκέλη της μελέτης οι ασθενείς συνέχισαν να λαμβάνουν επικουρική ενδοκρινική θεραπεία για συνολική διάρκεια τουλάχιστον 5 ετών και μέχρι 10 έτη, αν ήταν ιατρικώς κατάλληλο. Όταν ήταν κλινικά ενδεδειγμένο, δόθηκαν αγωνιστές LHRH σε προ- και περι-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες, και σε άνδρες.

Μεταξύ των 5.637 τυχαιοποιημένων ασθενών, 5.120 εντάχθηκαν στην Κοόρτη 1, αντιπροσωπεύοντας το 91 % του πληθυσμού με πρόθεση-προς-θεραπεία (ITT). Στην Κοόρτη 1, τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών και τα αρχικά χαρακτηριστικά του όγκου ήταν ισορροπημένα μεταξύ των σκελών θεραπείας. Η διάμεση ηλικία των ασθενών που εντάχθηκαν στη μελέτη ήταν περίπου 51 έτη (εύρος, 22-89 έτη), το 15 % των ασθενών ήταν 65 ετών και άνω, το 99 % ήταν γυναίκες, το 71 % ήταν Καυκάσιοι, το 24 % ήταν Ασιάτες και το 5 % Άλλο. Σαράντα τρία τοις εκατό των ασθενών ήταν προ- ή περι-εμμηνοπαυσιακοί. Οι περισσότεροι ασθενείς έλαβαν προηγούμενη χημειοθεραπεία (36 % νέο-επικουρική, 62 % επικουρική), και προηγούμενη ακτινοθεραπεία (96 %). Η αρχική ενδοκρινική θεραπεία που έλαβαν οι ασθενείς περιλάμβανε λετροζόλη (39 %), ταμοξιφαίνη (31 %), αναστροζόλη (22 %) ή εξεμεστάνη (8 %).

Εξήντα πέντε τοις εκατό των ασθενών είχαν 4 ή περισσότερους θετικούς λεμφαδένες, 41 % είχαν όγκο Βαθμού 3 και το 24 % είχαν παθολογοανατομικό μέγεθος όγκου ≥ 5 cm στο χειρουργείο.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η ελεύθερη διηθητικής νόσου επιβίωση (IDFS) στον ITT πληθυσμό η οποία ορίστηκε ως ο χρόνος από την τυχαιοποίηση ως την πρώτη εμφάνιση ομόπλευρης υποτροπής του διηθητικού όγκου του μαστού, περιοχικής υποτροπής του διηθητικού καρκίνου του μαστού, απομακρυσμένης υποτροπής, ετερόπλευρου διηθητικού καρκίνου του μαστού, δεύτερου πρωτογενούς καρκίνου πέραν του διηθητικού καρκίνου του μαστού, ή τον θάνατο από οποιαδήποτε αιτία. Βασικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο ήταν η επιβίωση χωρίς απομακρυσμένη υποτροπή (DRFS) στον ITT πληθυσμό η οποία ορίστηκε ως ο χρόνος από την τυχαιοποίηση ως την πρώτη εμφάνιση απομακρυσμένης υποτροπής, ή τον θάνατο από οποιαδήποτε αιτία.

Ο πρωταρχικός σκοπός της μελέτης εκπληρώθηκε στην προσχεδιασμένη ενδιάμεση ανάλυση (cut-off 16 Μαρτίου 2020). Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση στην IDFS σε ασθενείς που έλαβαν Verzenios σε συνδυασμό με ενδοκρινική θεραπεία σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν μονοθεραπεία με ενδοκρινική θεραπεία στον ITT πληθυσμό. Η έγκριση χορηγήθηκε για τον μεγάλο υποπληθυσμό, την Κοόρτη 1.

Σε μία μεταγενέστερη ανάλυση (cut-off 01 Απριλίου 2021), 91 % των ασθενών στην Κοόρτη 1 βρίσκονταν εκτός της διετούς περιόδου λήψης θεραπείας της μελέτης και η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 27,7 μήνες.

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας στην Κοόρτη 1 συνοψίζονται στον Πίνακα 9 και στην Εικόνα 1.

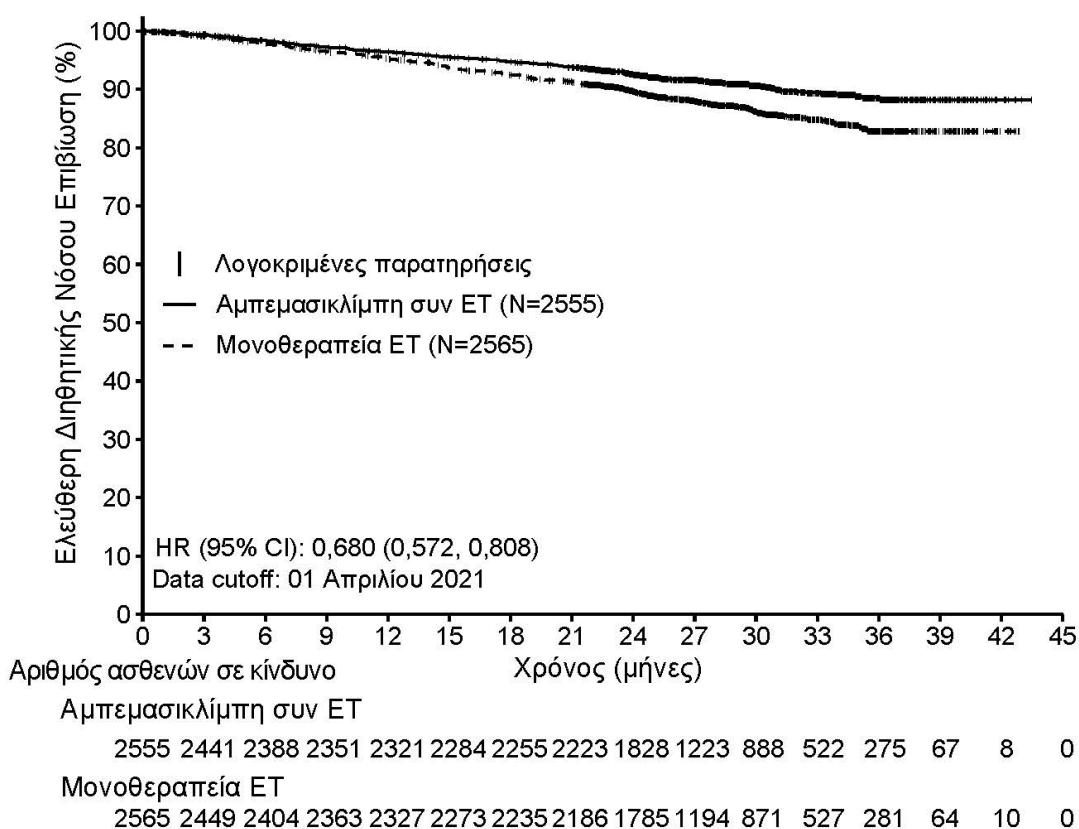
Πίνακας 9. monarchE: Σύνοψη δεδομένων αποτελεσματικότητας (πληθυσμός Κοόρτης 1)

	Verzenio συν ενδοκρινική θεραπεία N = 2.555	Μονοθεραπεία με ενδοκρινική θεραπεία N = 2.565
Ελεύθερη διηθητικής νόσου επιβίωση (IDFS)		
Αριθμός ασθενών με συμβάν (n, %)	218 (8,5)	318 (12,4)
Αναλογία κινδύνου (95 % CI)	0,680 (0,572, 0,808)	
IDFS στους 24 μήνες (% , 95 % CI)	92,6 (91,4, 93,5)	89,6 (88,3, 90,8)
Επιβίωση χωρίς απομακρυσμένη υποτροπή (DRFS)		
Αριθμός ασθενών με συμβάν (n, %)	179 (7,0)	266 (10,4)
Αναλογία κινδύνου (95 % CI)	0,669 (0,554, 0,809)	
DRFS στους 24 μήνες (% , 95 % CI)	94,1 (93,0, 95,0)	91,2 (90,0, 92,3)

Ακρωνύμιο: CI = διάστημα εμπιστοσύνης

Δεδομένα κατά την ημερομηνία cut off 01 Απριλίου 2021

Εικόνα 1. monarchE: Γράφημα IDFS κατά Kaplan-Meier (Αξιολόγηση από τον ερευνητή, πληθυσμός Κοόρτης 1)



Ακρωνύμια: CI = διάστημα εμπιστοσύνης, ET = ενδοκρινική θεραπεία, HR = αναλογία κινδύνου, IDFS = ελεύθερη διηθητικής νόσου επιβίωση, N = αριθμός ασθενών στον πληθυσμό

Δεδομένα κατά την ημερομηνία cut off 01 Απριλίου 2021

Όφελος παρατηρήθηκε σε όλες τις υποομάδες ασθενών που ορίστηκαν ανά γεωγραφική περιοχή, εμμηνοπαυσιακή κατάσταση και προηγούμενη χημειοθεραπεία στην Κοόρτη 1.

Προχωρημένος ή μεταστατικός καρκίνος του μαστού

Τυχαιοποιημένη Μελέτη Φάσης 3 MONARCH 3: Το Verzenios σε συνδυασμό με αναστολείς αρωματάσης

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Verzenios σε συνδυασμό με έναν αναστολέα αρωματάσης (αναστροζόλη ή λετροζόλη) αξιολογήθηκε στη μελέτη MONARCH 3, μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης 3 σε γυναίκες με HR-θετικό, HER2-αρνητικό τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού, οι οποίες δεν είχαν λάβει προηγούμενη συστηματική θεραπεία σε αυτό το πλαίσιο νόσου. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 για να λαμβάνουν Verzenios 150 mg δύο φορές την ημέρα σε συνδυασμό με έναν μη στεροειδικό αναστολέα αρωματάσης (non-steroidal aromatase inhibitor, NSAI) μία φορά την ημέρα στη συνιστώμενη δόση έναντι εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με έναν μη στεροειδικό αναστολέα αρωματάσης σύμφωνα με το ίδιο σχήμα. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η αξιολογούμενη από τον ερευνητή επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) αξιολογούμενη σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST 1.1. Τα βασικά δευτερεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας περιλάμβαναν το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR), το ποσοστό κλινικού οφέλους (CBR) και τη συνολική επιβίωση (OS).

Η διάμεση ηλικία των ασθενών που εντάχθηκαν στη μελέτη ήταν τα 63 έτη (εύρος 32 - 88). Περίπου το 39 % των ασθενών είχαν λάβει χημειοθεραπεία και το 44 % είχαν λάβει αντιορμονική θεραπεία στο πλαίσιο (νεο)επικουρικής θεραπείας. Οι ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη (νεο)επικουρική ενδοκρινική θεραπεία θα έπρεπε να έχουν ολοκληρώσει αυτή τη θεραπεία τουλάχιστον 12 μήνες πριν από την τυχαιοποίηση στη μελέτη. Η πλειονότητα των ασθενών (96 %) παρουσίαζαν μεταστατική νόσο κατά την έναρξη της μελέτης. Περίπου το 22 % των ασθενών είχαν μόνο οστική νόσο, και το 53 % των ασθενών είχαν σπλαγχνικές μεταστάσεις.

Η μελέτη πέτυχε το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της, το οποίο ήταν η βελτίωση της PFS. Τα κύρια δεδομένα αποτελεσματικότητας συνοψίζονται στον Πίνακα 10 και στην Εικόνα 2.

Πίνακας 10. MONARCH 3: Σύνοψη δεδομένων αποτελεσματικότητας (αξιολόγηση από τον Ερευνητή, πληθυσμός με πρόθεση-προς-θεραπεία)

	Verzenios συν αναστολέα αρωματάσης	Εικονικό φάρμακο συν αναστολέα αρωματάσης
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου	N = 328	N = 165
Αξιολόγηση από τον Ερευνητή, αριθμός συμβάντων (%)	138 (42,1)	108 (65,5)
Διάμεση τιμή [μήνες] (95 % CI)	28,18 (23,51, NR)	14,76 (11,24, 19,20)
Αναλογία κινδύνου (95 % CI) και τιμή p (p-value)	0,540 (0,418, 0,698), p = 0,000002	
Ανεξάρτητη ακτινολογική ανασκόπηση, αριθμός συμβάντων (%)	91 (27,7)	73 (44,2)
Διάμεση τιμή [μήνες] (95 % CI)	NR (NR, NR)	19,36 (16,37, 27,91)
Αναλογία κινδύνου (95 % CI) και τιμή p (p-value)	0,465 (0,339, 0,636), p < 0,000001	
Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης^β [%] (95 % CI)	49,7 (44,3, 55,1)	37,0 (29,6, 44,3)
Διάρκεια της ανταπόκρισης [μήνες] (95 % CI)	27,39 (25,74, NR)	17,46 (11,21, 22,19)

Αντικειμενική ανταπόκριση για τις ασθενείς με μετρήσιμη νόσο ^α	N = 267	N = 132
Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης ^β [%] (95 % CI)	61,0 (55,2, 66,9)	45,5 (37,0, 53,9)
Πλήρης ανταπόκριση, (%)	3,4	0
Μερική ανταπόκριση, (%)	57,7	45,5
Ποσοστό κλινικού οφέλους ^γ (μετρήσιμη νόσος) [%] (95 % CI)	79,0 (74,1, 83,9)	69,7 (61,9, 77,5)

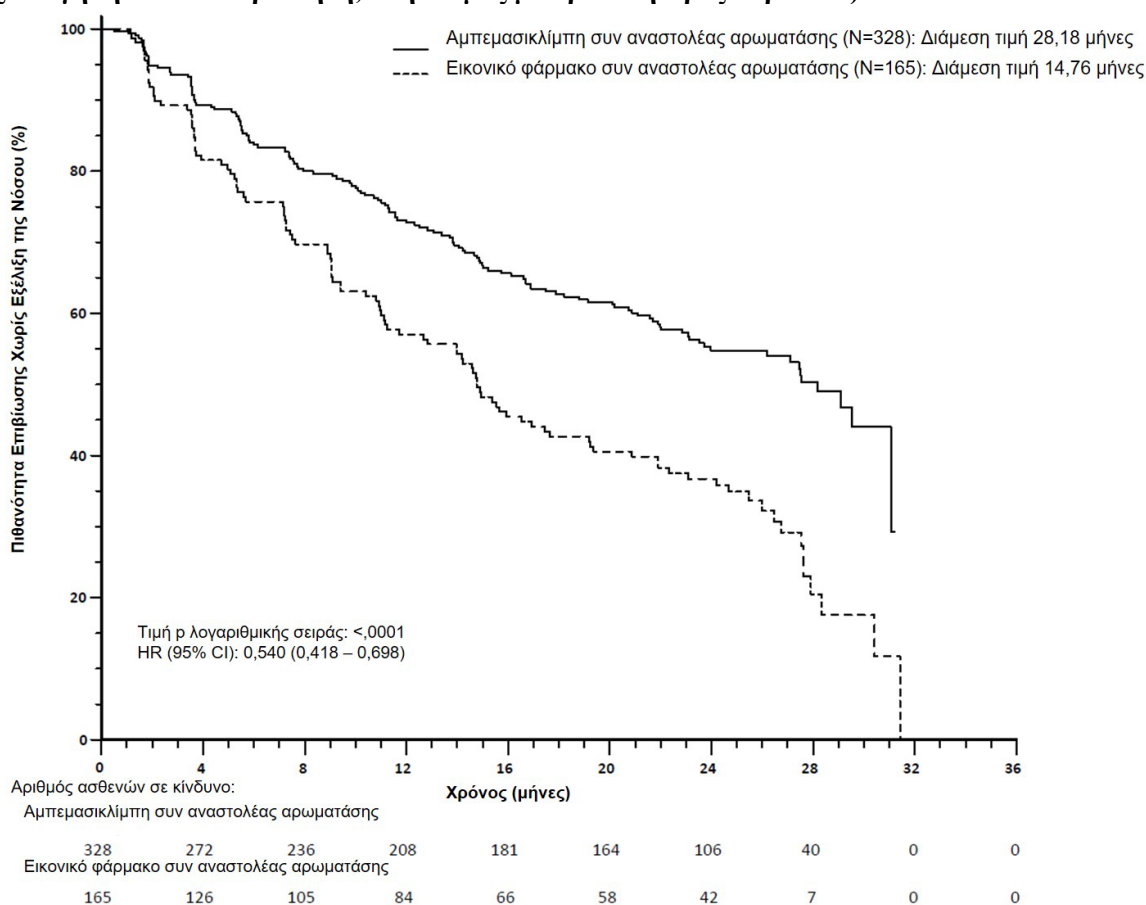
^α Η μετρήσιμη νόσος ορίζεται σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST, έκδοση 1.1

^β Πλήρης ανταπόκριση + μερική ανταπόκριση

^γ Πλήρης ανταπόκριση + μερική ανταπόκριση + σταθερή νόσος για ≥ 6 μήνες

N = αριθμός ασθενών, CI = διάστημα εμπιστοσύνης, NR = δεν επιτεύχθηκε.

Εικόνα 2. MONARCH 3: Γράφημα επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου κατά Kaplan-Meier (αξιολόγηση από τον Ερευνητή, πληθυσμός με πρόθεση-προς-θεραπεία)



Αυτά τα αποτελέσματα αντιστοιχούν σε μία κλινικά σημαντική μείωση του κινδύνου εξέλιξης της νόσου ή θανάτου κατά 46 % για τις ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με αμπεμασικλίμπη σε συνδυασμό με έναν αναστολέα αρωματάσης.

Η OS δεν ήταν ώριμη κατά την τελική ανάλυση της PFS (παρατηρήθηκαν 93 συμβάντα και στα δύο σκέλη θεραπείας). Η HR ήταν 1,057 (95 % CI: 0,683, 1,633), $p = 0,8017$.

Μία σειρά αναλύσεων της PFS προκαθορισμένων υποομάδων κατέδειξε συνεπή αποτελέσματα μεταξύ των υποομάδων ασθενών, συμπεριλαμβανομένων της ηλικίας (< 65 ή ≥ 65 ετών), της εντόπισης της νόσου, του πλαισίου της νόσου (de novo μεταστατική νόσος έναντι υποτροπιάζουσας μεταστατικής νόσου έναντι τοπικά προχωρημένης υποτροπιάζουσας νόσου), της παρουσίας μετρήσιμης νόσου, της κατάστασης υποδοχέων προγεστερόνης και της κατάστασης απόδοσης κατά

ECOG κατά την έναρξη της μελέτης. Μία μείωση του κινδύνου εξέλιξης της νόσου ή θανάτου παρατηρήθηκε στις ασθενείς με σπλαγχνική νόσο (HR 0,567 [95 % CI: 0,407, 0,789], διάμεση PFS: 21,6 μήνες έναντι 14,0 μηνών), στις ασθενείς με οστική νόσο μόνο (HR: 0,565 [95 % CI: 0,306, 1,044]) και στις ασθενείς με μετρήσιμη νόσο (HR 0,517 [95 % CI: 0,392, 0,681]).

Στην πρώτη ενδιάμεση ανάλυση OS, παρατηρήθηκαν 197 συμβάντα συνολικά στα δύο σκέλη και η HR ήταν 0,786 (95 % CI: 0,589, 1,049).

Στην δεύτερη ενδιάμεση ανάλυση OS, παρατηρήθηκαν 255 συμβάντα συνολικά στα δύο σκέλη και η HR ήταν 0,754 (95 % CI: 0,584, 0,974).

Τα αποτελέσματα από την Τελική ανάλυση OS δεν ήταν στατιστικά σημαντικά (συνοψίζονται στον Πίνακα 11 και στην Εικόνα 3).

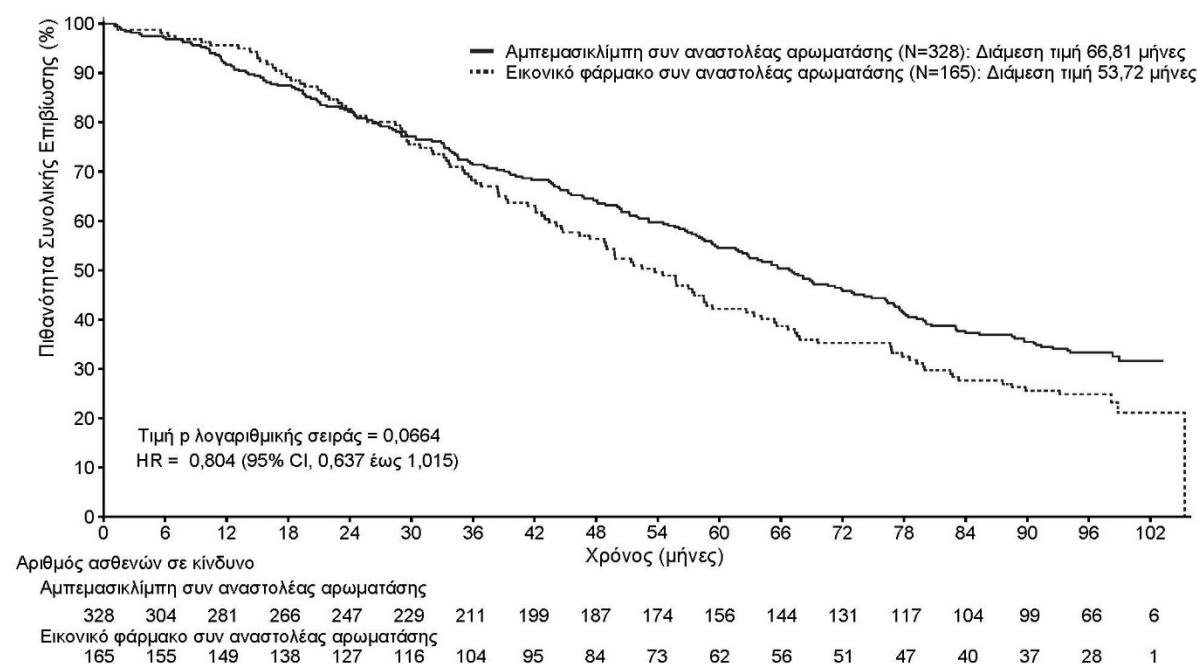
Πίνακας 11.: MONARCH 3: Σύνοψη δεδομένων Συνολικής Επιβίωσης (Πληθυσμός με Πρόθεση-προς-Θεραπεία)

	Verzenio συν Αναστορόζη ή Λετροζόλη	Εικονικό φάρμακο συν Αναστορόζη ή Λετροζόλη
Συνολική επιβίωση	N = 328	N = 165
Αριθμός συμβάντων (n, %)	198 (60,4)	116 (70,3)
Διάμεση τιμή OS [μήνες] (95 % CI)	66,81 (59,21, 74,83)	53,72 (44,75, 59,34)
Αναλογία κινδύνου (95 % CI)	0,804 (0,637, 1,015)	

Συντομογραφίες: N = αριθμός ασθενών, CI = διάστημα εμπιστοσύνης, ITT = πρόθεση-προς-θεραπεία, OS = συνολική επιβίωση.

Οι αναλύσεις για OS σε ασθενείς με σπλαγχνική νόσο έδειξαν HR OS 0,758 (95 % CI: 0,558, 1,030). Η διάμεση τιμή OS ήταν 63,72 μήνες στο σκέλος αμπεμασικλίμπης συν ΑΙ και 48,82 μήνες στο σκέλος εικονικού φαρμάκου συν ΑΙ. Παρόμοια με τον πληθυσμό ITT, τα αποτελέσματα δεν ήταν στατιστικά σημαντικά.

Εικόνα 3. MONARCH 3: Γράφημα συνολικής επιβίωσης κατά Kaplan-Meier (πληθυσμός με πρόθεση-προς-θεραπεία)



Τυχαιοποιημένη Μελέτη Φάσης 3 MONARCH 2: Verzenio σε συνδυασμό με φουλβεστράντη
 Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Verzenio σε συνδυασμό με φουλβεστράντη αξιολογήθηκε στη μελέτη MONARCH 2, μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης 3 σε γυναίκες με HR-θετικό, HER2-αρνητικό τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 για να λαμβάνουν Verzenio 150 mg δύο φορές την ημέρα συν φουλβεστράντη 500 mg μία φορά κάθε μήνα, με χορήγηση επιπρόσθετης δόσης 500 mg δύο εβδομάδες μετά την αρχική δόση, έναντι εικονικού φαρμάκου συν φουλβεστράντη σύμφωνα με το ίδιο χρονοδιάγραμμα. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η αξιολογούμενη από τον ερευνητή PFS με βάση τα κριτήρια RECIST 1.1. Τα βασικά δευτερεύοντα τελικά σημεία περιλάμβαναν το ORR, το CBR και την OS.

Η διάμεση ηλικία των ασθενών που εντάχθηκαν στη μελέτη ήταν τα 60 έτη (εύρος 32-91 έτη). Σε κάθε σκέλος θεραπείας, η πλειονότητα των ασθενών ήταν λευκές γυναίκες και δεν είχαν λάβει χημειοθεραπεία για μεταστατική νόσο. Το 17% των ασθενών ήταν προ/περιεμμηνοπαυσιακές και λάμβαναν θεραπεία καταστολής ωοθηκών με έναν αγωνιστή GnRH. Περίπου το 56 % των ασθενών είχαν σπλαγγχικές μεταστάσεις. Περίπου το 25% των ασθενών παρουσίαζαν πρωτοπαθή αντίσταση στην ενδοκρινική θεραπεία (εξέλιξη της νόσου κατά την ενδοκρινική θεραπεία εντός των πρώτων 2 ετών επικουρικής ενδοκρινικής θεραπείας ή εντός των πρώτων 6 μηνών από την ενδοκρινική θεραπεία πρώτης γραμμής για μεταστατικό καρκίνο του μαστού) και, για την πλειονότητα των ασθενών, η αντίσταση στην ενδοκρινική θεραπεία αναπτύχθηκε αργότερα. Το 59% των ασθενών λάμβαναν την πιο πρόσφατη ενδοκρινική θεραπεία στο πλαίσιο (νέο)επικουρικής θεραπείας και το 38% στο πλαίσιο μεταστατικής νόσου.

Η μελέτη πέτυχε το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της, δηλαδή τη βελτίωση της PFS. Τα κύρια ευρήματα αποτελεσματικότητας συνοψίζονται στον Πίνακα 12 και στην Εικόνα 4.

Πίνακας 12. MONARCH 2: Σύνοψη δεδομένων αποτελεσματικότητας (αξιολόγηση από τον Ερευνητή, πληθυσμός με πρόθεση-προς-θεραπεία)

	Verzenio συν φουλβεστράντη	Εικονικό φάρμακο συν φουλβεστράντη
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου	N = 446	N = 223
Αξιολόγηση από τον Ερευνητή, αριθμός συμβάντων (%)	222 (49,8)	157 (70,4)
Διάμεση τιμή [μήνες] (95 % CI)	16,4 (14,4, 19,3)	9,3 (7,4, 12,7)
Αναλογία κινδύνου (95 % CI) και τιμή p (p-value)	0,553 (0,449, 0,681), p = 0,0000001	
Ανεξάρτητη ακτινολογική ανασκόπηση, αριθμός συμβάντων (%)	164 (36,8)	124 (55,6)
Διάμεση τιμή [μήνες] (95 % CI)	22,4 (18,3, NR)	10,2 (5,8, 14,0)
Αναλογία κινδύνου (95 % CI) και τιμή p (p-value)	0,460 (0,363, 0,584), p < 0,000001	
Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης^β [%] (95 % CI)	35,2 (30,8, 39,6)	16,1 (11,3, 21,0)
Διάρκεια της ανταπόκρισης [μήνες] (95 % CI)	NR (18,05, NR)	25,6 (11,9, 25,6)
Αντικειμενική ανταπόκριση για τις ασθενείς με μετρήσιμη νόσο^α	N = 318	N = 164
Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης ^β [%] (95 % CI)	48,1 (42,6, 53,6)	21,3 (15,1, 27,6)
Πλήρης ανταπόκριση, (%)	3,5	0
Μερική ανταπόκριση, (%)	44,7	21,3
Ποσοστό κλινικού οφέλους^γ (μετρήσιμη νόσος) [%] (95 % CI)	73,3 (68,4, 78,1)	51,8 (44,2, 59,5)

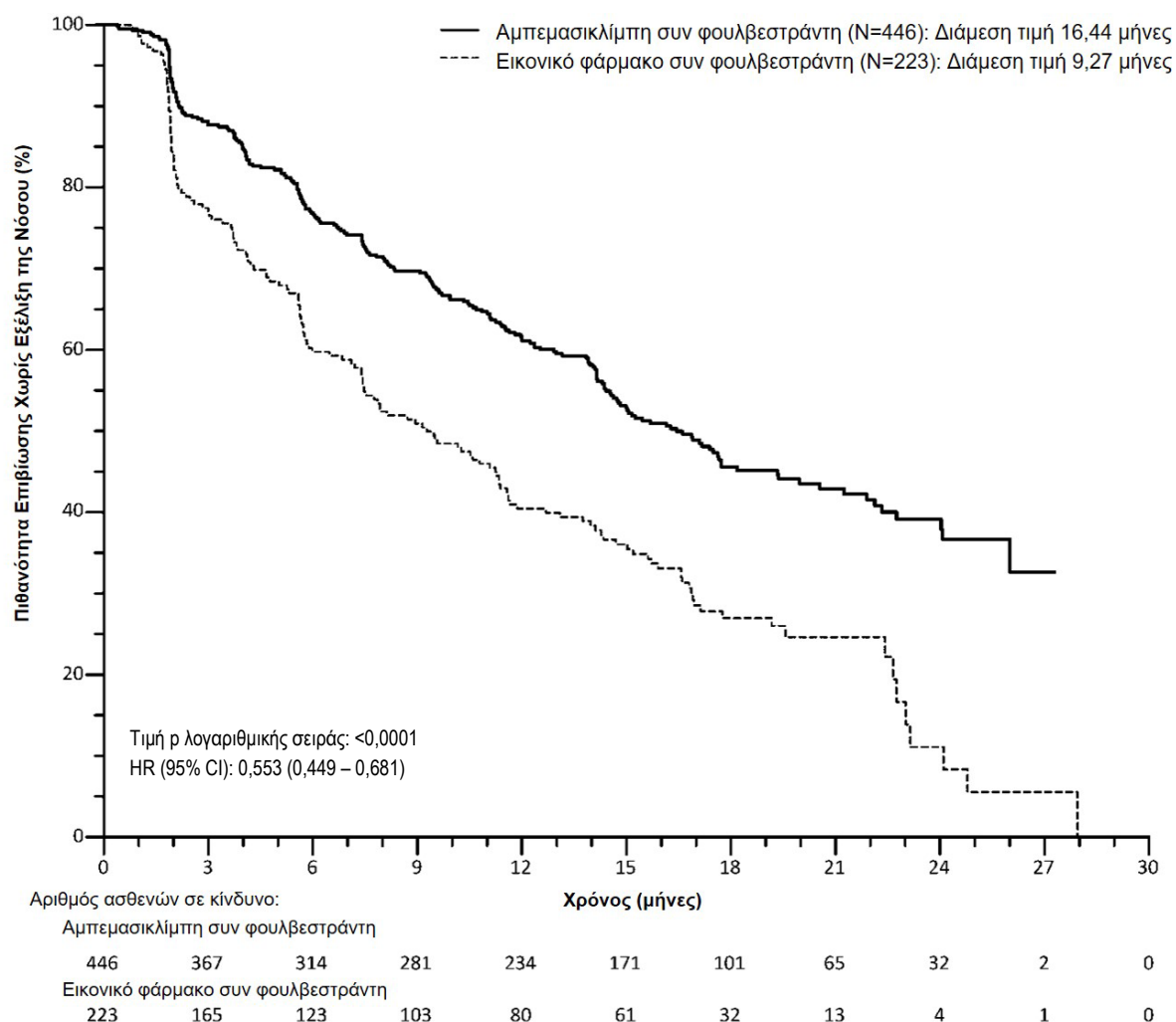
^α Η μετρήσιμη νόσος ορίζεται σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST, έκδοση 1.1

^β Πλήρης ανταπόκριση + μερική ανταπόκριση

^γ Πλήρης ανταπόκριση + μερική ανταπόκριση + σταθερή νόσος για ≥ 6 μήνες

N = αριθμός ασθενών, CI = διάστημα εμπιστοσύνης, NR = δεν επιτεύχθηκε

Εικόνα 4. MONARCH 2: Γράφημα επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου κατά Kaplan-Meier (αξιολόγηση από τον Ερευνητή, πληθυσμός με πρόθεση-προς-θεραπεία)



Αυτά τα αποτελέσματα αντιστοιχούν σε μία κλινικά σημαντική μείωση του κινδύνου εξέλιξης της νόσου ή θανάτου κατά 44,7 % για τις ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με Verzenios σε συνδυασμό με φουλβεστράντη. Το Verzenios σε συνδυασμό με φουλβεστράντη παρέτεινε την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου, ενώ δεν υπήρξε κλινικά ουσιαστική ή σημαντική επιδείνωση της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής.

Μία σειρά αναλύσεων της PFS προκαθορισμένων υποομάδων κατέδειξε συνεπή αποτελέσματα μεταξύ των υποομάδων ασθενών, συμπεριλαμβανομένων της ηλικίας (< 65 ή ≥ 65 ετών), της φυλής, της γεωγραφικής περιοχής, της εντόπισης της νόσου, της αντίστασης στην ενδοκρινική θεραπεία, της παρουσίας μετρήσιμης νόσου, της κατάστασης των υποδοχέων προγεστερόνης και της εμμηνοπαυσιακής κατάστασης. Μία μείωση του κινδύνου εξέλιξης της νόσου ή θανάτου παρατηρήθηκε στις ασθενείς με σπλαγχνική νόσο (HR: 0,481 [95 % CI: 0,369, 0,627]), διάμεση PFS 14,7 μηνών έναντι 6,5 μηνών, στις ασθενείς με οστική νόσο μόνο (HR: 0,543 [95 % CI: 0,355, 0,833]), στις ασθενείς με μετρήσιμη νόσο (HR: 0,523, [95 % CI: 0,412, 0,644]). Στις ασθενείς που ήταν προ/περιεμμηνοπαυσιακές, η αναλογία κινδύνου ήταν 0,415 (95 % CI: 0,246, 0,698), ενώ στις ασθενείς που ήταν αρνητικές για υποδοχείς προγεστερόνης, η HR ήταν 0,509 (95 % CI: 0,325, 0,797).

Σε έναν υποπληθυσμό με τοπικά προχωρημένη ή μεταστατική νόσο που δεν είχε λάβει προηγούμενη ενδοκρινική θεραπεία, η PFS ήταν επίσης συνεπής.

Η προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση (ημερομηνία cut off: 20 Ιουνίου 2019) OS στον πληθυσμό με πρόθεση-προς-θεραπεία (ITT) κατέδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση στους ασθενείς που

λάμβαναν Verzenios συν φουλβεστράντη σε σύγκριση με εκείνους που λάμβαναν εικονικό φάρμακο συν φουλβεστράντη. Τα αποτελέσματα OS συνοψίζονται στον Πίνακα 13.

Πίνακας 13. MONARCH 2: Σύνοψη δεδομένων συνολικής επιβίωσης (πληθυσμός με πρόθεση-προς-θεραπεία, ITT)

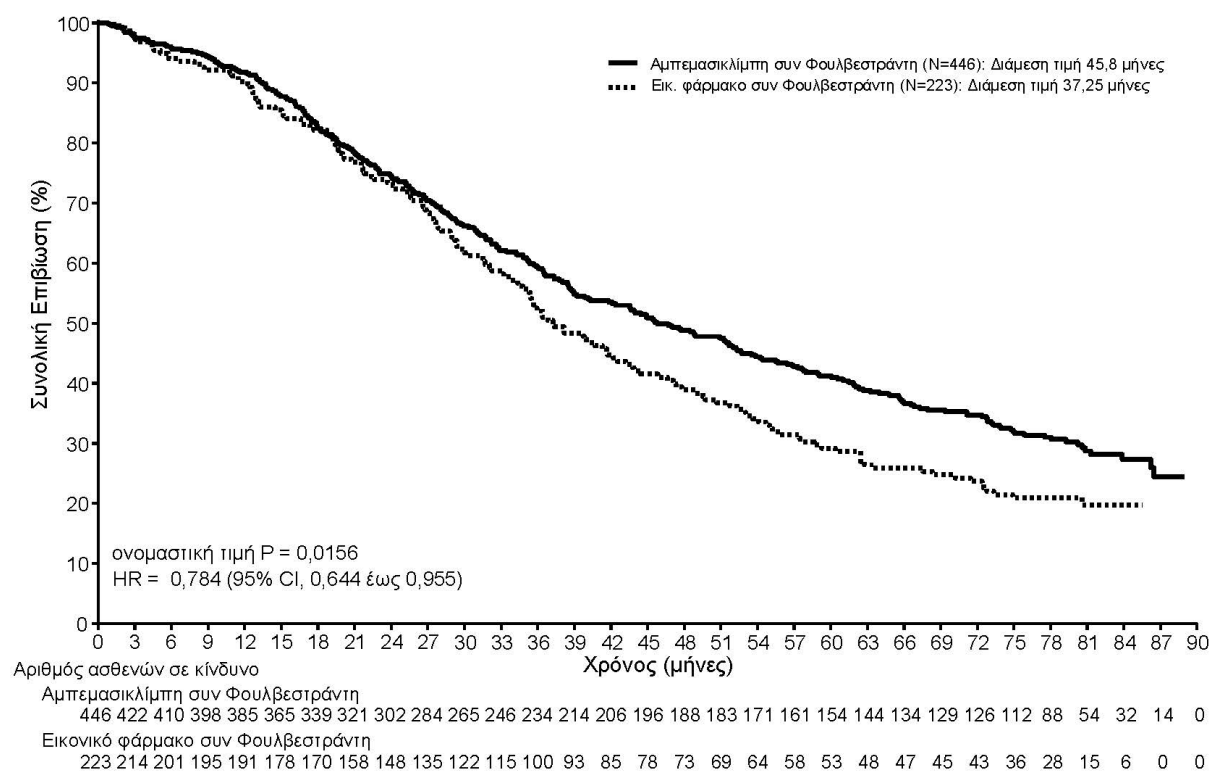
	Verzenios συν φουλβεστράντη	Εικονικό φάρμακο συν φουλβεστράντη
Συνολική επιβίωση	N = 446	N = 223
Αριθμός συμβάντων (n, %)	211 (47,3)	127 (57,0)
Διάμεση τιμή OS [μήνες] (95 % CI)	46,7 (39,2, 52,2)	37,3 (34,4, 43,2)
Αναλογία κινδύνου (95 % CI)	0,757 (0,606, 0,945)	
Τιμή p	0,0137	

N = αριθμός ασθενών, CI = διάστημα εμπιστοσύνης, OS= συνολική επιβίωση

Οι αναλύσεις για την OS με βάση τους παράγοντες διαστρωμάτωσης κατέδειξαν OS HR 0,675 (95 % CI: 0,511, 0,891) σε ασθενείς με σπλαγγχική νόσο και 0,686 (95 % CI: 0,451, 1,043) σε ασθενείς με πρωτογενή αντίσταση στην ενδοκρινική θεραπεία.

Στην προκαθορισμένη τελική ανάλυση συνολικής επιβίωσης (OS) (ημερομηνία cut off: 18 Μαρτίου 2022), παρατηρήθηκαν 440 συμβάντα στα 2 σκέλη. Η βελτίωση στην OS που παρατηρήθηκε προηγουμένως στην ενδιάμεση ανάλυση OS (ημερομηνία cut off: 20 Ιουνίου 2019) διατηρήθηκε στο σκέλος της αμπεμασικλίμπης συν φουλβεστράντη σε σύγκριση με το σκέλος εικονικού φαρμάκου συν φουλβεστράντη, με HR 0,784 (95 % CI: 0,644, 0,955). Η διάμεση OS ήταν 45,8 μήνες στο σκέλος της αμπεμασικλίμπης συν φουλβεστράντη και 37,25 μήνες στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου συν φουλβεστράντη. Τα αποτελέσματα OS παρουσιάζονται στην Εικόνα 5.

Εικόνα 5. MONARCH 2: Γράφημα συνολικής επιβίωσης κατά Kaplan-Meier (πληθυσμός με πρόθεση-προς-θεραπεία, ITT)



Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Verzenios σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στον καρκίνο του μαστού (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η απορρόφηση της αμπεμασικλίμπης είναι βραδεία, με T_{max} 8 ώρες και μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα περίπου 45 %. Στο θεραπευτικό δοσολογικό εύρος των 50 -200 mg, η αύξηση της έκθεσης στο πλάσμα (AUC) και της C_{max} είναι κατά προσέγγιση ανάλογη της δόσης. Σταθερή κατάσταση επιτεύχθηκε εντός 5 ημερών μετά από επαναλαμβανόμενη δοσολογία δύο φορές την ημέρα και η αμπεμασικλίμπη συσσωρεύθηκε με γεωμετρική μέση αναλογία συσσώρευσης 3,7 (58 % CV) και 5,8 (65 % CV) με βάση τη C_{max} και την AUC, αντίστοιχα. Ένα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά γεύμα προκάλεσε αύξηση της συνδυαστικής AUC της αμπεμασικλίμπης και των δραστικών μεταβολιτών της κατά 9 % και της C_{max} κατά 26 %. Αυτές οι μεταβολές δεν θεωρήθηκαν κλινικά σχετικές. Συνεπώς, η αμπεμασικλίμπη μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

Κατανομή

Η αμπεμασικλίμπη δεσμεύεται σε μεγάλο βαθμό στις πρωτεΐνες του πλάσματος στους ανθρώπους (μέσο κλάσμα δέσμευσης περίπου 96 % έως 98 %). Ο γεωμετρικός μέσος συστηματικός όγκος κατανομής είναι περίπου 750 L (69 % CV), υποδεικνύοντας κατανομή της αμπεμασικλίμπης στους ιστούς.

Οι συγκεντρώσεις της αμπεμασικλίμπης και των δραστικών μεταβολιτών της στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό είναι συγκρίσιμες με τις συγκεντρώσεις του μη δεσμευμένου φαρμάκου στο πλάσμα.

Βιομετασχηματισμός

Ο ηπατικός μεταβολισμός είναι η κύρια οδός κάθαρσης της αμπεμασικλίμπης. Η αμπεμασικλίμπη μεταβολίζεται σε διάφορους μεταβολίτες, κυρίως από το κυτόχρωμα P450 (CYP) 3A4. Ο κύριος βιομετασχηματισμός είναι η υδροξυλίωση σε έναν κυκλοφορούντα μεταβολίτη με AUC που αντιστοιχεί σε 77 % του αρχικού φαρμάκου. Επιπροσθέτως, οι N-δεσαιθυλ και N-δεσαιθυλδρόξυ μεταβολίτες εντοπίζονται στην κυκλοφορία σε AUC που αντιστοιχούν σε 39 % και 15 % του αρχικού φαρμάκου. Αυτοί οι κυκλοφορούντες μεταβολίτες είναι ενεργοί, με δραστηριότητα παρόμοια με εκείνη της αμπεμασικλίμπης.

Αποβολή

Η γεωμετρική μέση ηπατική κάθαρση (CL) της αμπεμασικλίμπης ήταν 21,8 L/h (39,8 % CV) και ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής από το πλάσμα για την αμπεμασικλίμπη στις ασθενείς ήταν 24,8 ώρες (52,1 % CV). Μετά από μία από του στόματος δόση της [14 C]-αμπεμασικλίμπης, περίπου το 81 % της δόσης απεκκρίθηκε στα κόπρανα και το 3,4 % απεκκρίθηκε στα ούρα. Το μεγαλύτερο μέρος της δόσης που απεκκρίθηκε στα κόπρανα ήταν μεταβολίτες.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικία, φύλο και σωματικό βάρος

Η ηλικία, το φύλο και το σωματικό βάρος δεν είχαν καμία επίδραση στην έκθεση της αμπεμασικλίμπης σε μία φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού σε ασθενείς με καρκίνο (135 άνδρες και 859 γυναίκες, ηλικιακό εύρος 24 - 91 έτη και εύρος σωματικού βάρους 36 - 175 kg).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η αμπεμασικλίμπη μεταβολίζεται στο ήπαρ. Η ήπια (Child Pugh A) και μέτρια (Child Pugh B) ηπατική δυσλειτουργία δεν είχε καμία επίδραση στην έκθεση στην αμπεμασικλίμπη. Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh C), η $AUC_{0-\infty}$ της αμπεμασικλίμπης και η διορθωμένη για την ισχύ του μη δεσμευμένου φαρμάκου έκθεση της αμπεμασικλίμπης και των ενεργών μεταβολιτών της αυξήθηκε κατά 2,1 φορές και 2,4 φορές, αντίστοιχα. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της αμπεμασικλίμπης αυξήθηκε από 24 σε 55 ώρες (βλ. παράγραφο 4.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η νεφρική κάθαρση της αμπεμασικλίμπης και των μεταβολιτών της είναι ελάχιστη. Η ήπια και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία δεν έχει καμία επίδραση στην έκθεση στην αμπεμασικλίμπη. Δεν υπάρχουν δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, νεφρική νόσο τελικού σταδίου ή ασθενείς που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα ευρήματα για το κύριο στοχευόμενο όργανο που ενέχουν δυνητική σχέση με τους ανθρώπους εμφανίστηκαν στο γαστρεντερικό σύστημα, τα αιματολεμφοποιητικά όργανα, και το αναπαραγωγικό σύστημα των αρσενικών σε ποντικούς, αρουραίους και σκύλους σε μελέτες διάρκειας έως και 13 εβδομάδων. Επιδράσεις στα μάτια και τις βαλβίδες της καρδιάς παρατηρήθηκαν μόνο σε τρωκτικά σε κλινικώς σημαντικά επίπεδα έκθεσης. Επιδράσεις στους αναπνευστικούς και σκελετικούς μυς παρατηρήθηκαν μόνο σε τρωκτικά σε επίπεδα έκθεσης τουλάχιστον διπλάσια από τα επίπεδα ανθρώπινης έκθεσης. Επιδράσεις στους νεφρούς παρατηρήθηκαν μόνο σε τρωκτικά σε επίπεδα έκθεσης τουλάχιστον εξαπλάσια από τα επίπεδα ανθρώπινης έκθεσης. Πλήρης ή μερική αποκατάσταση παρατηρήθηκε για όλα τα ευρήματα για τα στοχευόμενα όργανα κατά την ολοκλήρωση της περιόδου αποκατάστασης 28 ημερών, με εξαίρεση τις επιδράσεις στο αναπαραγωγικό σύστημα των αρσενικών.

Γονοτοξικότητα

Η αμπεμασικλίμπη δεν ήταν μεταλλαξιογόνος σε μία δοκιμή βακτηριακής αναστροφής μετάλλαξης (Ames), δεν ήταν κλαστογόνος σε μία *in vitro* δοκιμή χρωμοσωμικής παρέκκλισης σε ανθρώπινα λεμφοκύτταρα του περιφερικού αίματος και δεν ήταν κλαστογόνος σε μία *in vivo* δοκιμή μικροπυρήνων σε κύτταρα μυελού των οστών αρουραίων.

Καρκινογένεση

Η αμπεμασικλίμπη αξιολογήθηκε για καρκινογένεση σε διετεείς μελέτες σε αρουραίους και ποντικούς. Στους αρσενικούς αρουραίους, η ημερήσια χορήγηση αμπεμασικλίμπης από το στόμα οδήγησε σε καλοήγη διάμεσα κυτταρικά αδενώματα των όρχεων σε εκθέσεις περίπου 1,5 φορά μεγαλύτερες από τα επίπεδα ανθρώπινης κλινικής έκθεσης. Επιπλέον, παρατηρήθηκε υπερπλασία διάμεσων κυττάρων σε εκθέσεις περίπου 0,1 του επιπέδου ανθρώπινης κλινικής έκθεσης. Είναι άγνωστο εάν αυτές οι επιδράσεις θα υπάρξουν και στους ανθρώπους. Δεν υπήρξαν νεοπλασματικά ευρήματα σε ποντίκια ή θηλυκούς αρουραίους τα οποία να οφείλονται στη χορήγηση αμπεμασικλίμπης.

Επίδραση στη γονιμότητα

Η αμπεμασικλίμπη μπορεί να επηρεάσει τη γονιμότητα σε αρσενικά με αναπαραγωγικό δυναμικό. Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων διάρκειας έως 3 μηνών, τα ευρήματα σε σχέση με την αμπεμασικλίμπη στους όρχεις, την επιδιδυμίδα, τον προστάτη, και τη σπερματοδόχο κύστη περιλάμβαναν μειωμένο βάρος οργάνων, ενδοσωληναριακά κυτταρικά υπολείμματα, υποσπερμία, σωληναριακή διάταση, ατροφία, και εκφυλισμό/νέκρωση. Οι επιδράσεις αυτές εμφανίστηκαν σε αρουραίους και σκύλους σε εκθέσεις περίπου διπλάσιες και 0,02 της ανθρώπινης κλινικής έκθεσης, αντίστοιχα. Σε μία μελέτη γονιμότητας σε αρσενικούς αρουραίους, η αμπεμασικλίμπη δεν είχε επιδράσεις στην αναπαραγωγική απόδοση.

Σε μία μελέτη γονιμότητας θηλυκών και πρώιμης εμβρυακής ανάπτυξης σε αρουραίους και σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, η αμπεμασικλίμπη δεν είχε καμία επίδραση στην αναπαραγωγική απόδοση ούτε είχε σημαντικές επιδράσεις στο αναπαραγωγικό σύστημα των θηλυκών ενδεικτικές κινδύνου μειωμένης γονιμότητας στα θηλυκά.

Τοξικότητα κατά την ανάπτυξη

Η αμπεμασικλίμπη παρουσίασε τερατογόνο δράση και προκάλεσε μειωμένο εμβρυϊκό βάρος σε μητρικές εκθέσεις παρόμοιες με εκείνη της συνιστώμενης ανθρώπινης δόσης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Καρμελλόζη νατρίουχος διασταυρούμενη
Λακτόζη μονοϋδρική
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Ενυδατωμένο κολλοειδές οξείδιο του πυριτίου
Νάτριο στεατυλοφουμαρικό

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο

Verzenios 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Πολυβινυλαλκοόλη (E1203)
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Πολυαιθυλενογλυκόλη (E1521)
Τάλκης (E553b)
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)
Σιδήρου οξείδιο κόκκινο (E172)

Verzenios 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Πολυβινυλαλκοόλη (E1203)
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Πολυαιθυλενογλυκόλη (E1521)
Τάλκης (E553b)

Verzenios 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Πολυβινυλαλκοόλη (E1203)
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Πολυαιθυλενογλυκόλη (E1521)
Τάλκης (E553b)
Οξείδιο σιδήρου κίτρινο (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες φύλαξης για αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασίες κυψέλης από PCTFE/PE/PVC σφραγισμένες με φύλλο αλουμινίου που περιέχουν 14, 28, 42, 56, 70 ή 168 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Διάτρητες συσκευασίες κυψέλης αλουμινίου/αλουμινίου μίας δόσης που περιέχουν 28 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, Ολλανδία.

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 27 Σεπτεμβρίου 2018

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 23 Ιουνίου 2023

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους/-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων**

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα παρακάτω μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
1. Μετεγκριτική μελέτη αποτελεσματικότητας (PAES): Προκειμένου να αξιολογηθεί περαιτέρω η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Verzenios σε συνδυασμό με ενδοκρινική θεραπεία για την επικουρική θεραπεία ασθενών με θετικό στον ορμονικό υποδοχέα (HR), αρνητικό στον υποδοχέα ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα 2 (HER2), πρώιμο καρκίνο του μαστού με θετικούς λεμφαδένες και υψηλό κίνδυνο υποτροπής, ο ΚΑΚ θα πρέπει να υποβάλει 5ετή παρακολούθηση της μελέτης monarchE.	2Q 2026

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΕΠΙΚΑΛΥΜΜΕΝΑ ΜΕ ΛΕΠΤΟ ΥΜΕΝΙΟ ΔΙΣΚΙΑ 50 MG

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Verzenios 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
αμπεμασικλίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 50 mg αμπεμασικλίμπη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: λακτόζη. Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
28 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
42 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
70 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
168 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από του στόματος χορήγηση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα θα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, Ολλανδία.

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/18/1307/001 (14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/18/1307/002 (168 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/18/1307/003 (28 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/18/1307/010 (28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/18/1307/011 (56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/18/1307/016 (42 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/18/1307/017 (70 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Verzenios 50 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ ΓΙΑ ΕΠΙΚΑΛΥΜΜΕΝΑ ΜΕ ΛΕΠΤΟ ΥΜΕΝΙΟ ΔΙΣΚΙΑ 50 MG

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Verzenios 50 mg δισκία
αμπεμασικλίμπη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Lilly

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Δευ.
Τρ.
Τετ.
Πέμ.
Παρ.
Σάβ.
Κυρ.

Πρωί
Απόγευμα

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΔΙΑΤΡΗΤΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ ΜΙΑΣ ΔΟΣΗΣ ΓΙΑ ΕΠΙΚΑΛΥΜΜΕΝΑ ΜΕ ΛΕΠΤΟ ΥΜΕΝΙΟ ΔΙΣΚΙΑ 50 MG

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Verzenios 50 mg δισκία
αμπεμασικλίμπη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Lilly

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΕΠΙΚΑΛΥΜΜΕΝΑ ΜΕ ΛΕΠΤΟ ΥΜΕΝΙΟ ΔΙΣΚΙΑ 100 MG

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Verzenios 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
αμπεμασικλίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg αμπεμασικλίμπη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: λακτόζη. Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
28 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
42 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
70 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
168 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από του στόματος χορήγηση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, Ολλανδία.

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/18/1307/004 (14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/18/1307/005 (168 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/18/1307/006 (28 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/18/1307/012 (28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/18/1307/013 (56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/18/1307/018 (42 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/18/1307/019 (70 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Verzenios 100 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ ΓΙΑ ΕΠΙΚΑΛΥΜΜΕΝΑ ΜΕ ΛΕΠΤΟ ΥΜΕΝΙΟ ΔΙΣΚΙΑ 100 MG

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Verzenios 100 mg δισκία
αμπεμασικλίμπη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Lilly

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Δευ.
Τρ.
Τετ.
Πέμ.
Παρ.
Σάβ.
Κυρ.

Πρωί
Απόγευμα

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΔΙΑΤΡΗΤΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ ΜΙΑΣ ΔΟΣΗΣ ΓΙΑ ΕΠΙΚΑΛΥΜΜΕΝΑ ΜΕ ΛΕΠΤΟ ΥΜΕΝΙΟ ΔΙΣΚΙΑ 100 MG

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Verzenios 100 mg δισκία
αμπεμασικλίμπη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Lilly

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΕΠΙΚΑΛΥΜΜΕΝΑ ΜΕ ΛΕΠΤΟ ΥΜΕΝΙΟ ΔΙΣΚΙΑ 150 MG

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Verzenios 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
αμπεμασικλίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg αμπεμασικλίμπη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: λακτόζη. Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
28 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
42 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
70 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
168 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από του στόματος χορήγηση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, Ολλανδία.

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/18/1307/007 (14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/18/1307/008 (168 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/18/1307/009 (28 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/18/1307/014 (28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/18/1307/015 (56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/18/1307/020 (42 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/18/1307/021 (70 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Verzenios 150 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ ΓΙΑ ΕΠΙΚΑΛΥΜΜΕΝΑ ΜΕ ΛΕΠΤΟ ΥΜΕΝΙΟ ΔΙΣΚΙΑ 150 MG

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Verzenios 150 mg δισκία
αμπεμασικλίμπη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Lilly

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Δευ.
Τρ.
Τετ.
Πέμ.
Παρ.
Σάβ.
Κυρ.

Πρωί
Απόγευμα

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΔΙΑΤΡΗΤΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ ΜΙΑΣ ΔΟΣΗΣ ΓΙΑ ΕΠΙΚΑΛΥΜΜΕΝΑ ΜΕ ΛΕΠΤΟ ΥΜΕΝΙΟ ΔΙΣΚΙΑ 150 MG

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Verzenios 150 mg δισκία
αμπεμασικλίμπη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Lilly

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Verzenios 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Verzenios 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Verzenios 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
αμπεμασικλίμπη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Verzenios και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Verzenios
3. Πώς να πάρετε το Verzenios
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Verzenios
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Verzenios και ποια είναι η χρήση του

Το Verzenios είναι ένα φάρμακο κατά του καρκίνου, το οποίο περιέχει τη δραστική ουσία αμπεμασικλίμπη.

Η αμπεμασικλίμπη αποκλείει τις επιδράσεις των πρωτεϊνών που ονομάζονται κυκλινο-εξαρτώμενες κινάσες 4 και 6. Αυτές οι πρωτεΐνες είναι παθολογικά δραστικές σε κάποια καρκινικά κύτταρα και προκαλούν την ανεξέλεγκτη ανάπτυξή τους. Ο αποκλεισμός της δράσης αυτών των πρωτεϊνών μπορεί να επιβραδύνει την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων, να συρρικνώσει τον όγκο και να καθυστερήσει την εξέλιξη του καρκίνου.

Το Verzenios χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ορισμένων τύπων καρκίνου του μαστού (θετικός ως προς ορμονικούς υποδοχείς (HR+), αρνητικός ως προς τον υποδοχέα 2 του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (HER2-)) οι οποίοι:

- έχουν εξαπλωθεί στους λεμφαδένες της μασχάλης, χωρίς ανιχνεύσιμη εξάπλωση σε άλλα μέρη του σώματος, έχουν αφαιρεθεί χειρουργικά, και έχουν ορισμένα χαρακτηριστικά που αυξάνουν τον κίνδυνο επανεμφάνισης του καρκίνου. Η θεραπεία χορηγείται μαζί με ορμονική θεραπεία, όπως οι αναστολείς αρωματάσης ή η ταμοξιφαίνη, ώστε να προληφθεί η επανεμφάνιση του καρκίνου μετά το χειρουργείο (η θεραπεία μετά το χειρουργείο ονομάζεται επικουρική θεραπεία)
- έχουν εξαπλωθεί πέρα από τον αρχικό όγκο ή/και σε άλλα όργανα. Χορηγείται μαζί με ορμονικές θεραπείες, όπως οι αναστολείς αρωματάσης ή η φουλβεστράντη.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Verzenios

Μην πάρετε το Verzenios:

- σε περίπτωση αλλεργίας στην αμπεμασικλίμη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Το Verzenios μπορεί:

- να μειώσει τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων σας και μπορεί να διατρέχετε μεγαλύτερο κίνδυνο να παρουσιάσετε κάποια λοίμωξη. Σοβαρές λοιμώξεις, όπως οι λοιμώξεις των πνευμόνων, μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή,
- να προκαλέσει τη δημιουργία θρόμβων αίματος στις φλέβες,
- να προκαλέσει σοβαρή ή απειλητική για τη ζωή φλεγμονή των πνευμόνων,
- να επηρεάσει την ηπατική λειτουργία σας,
- να προκαλέσει διάρροια. Με την πρώτη εμφάνιση κάποιου σημείου διάρροιας, ξεκινήστε θεραπεία με αντιδιαρροϊκούς παράγοντες, όπως η λοπεραμίδη. Πίνετε πολλά υγρά,
- να προκαλέσει θρόμβους αίματος στις αρτηρίες σε ασθενείς που λαμβάνουν επίσης ορμονικές θεραπείες.

Ανατρέξτε στην παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες» και μιλήστε με τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε σύμπτωμα.

Τι θα ελέγξει ο γιατρός σας πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας

Θα υποβάλλεστε σε τακτικές αιματολογικές εξετάσεις πριν από τη θεραπεία και κατά τη διάρκεια της θεραπείας, για να ελέγχεται εάν το Verzenios επηρεάζει το αίμα σας (λευκά αιμοσφαίρια, ερυθρά αιμοσφαίρια, αιμοπετάλια) ή τη συγκέντρωση ενζύμων από το ήπαρ στο αίμα σας.

Παιδιά και έφηβοι

Το Verzenios δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Verzenios

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πάρει πρόσφατα ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Πιο συγκεκριμένα, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Verzenios εάν παίρνετε τα ακόλουθα:

- φάρμακα που μπορεί να αυξήσουν τη συγκέντρωση του Verzenios στο αίμα:
 - **Κλαριθρομυκίνη** (αντιβιοτικό που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων)
 - **Ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ποσακοναζόλη, βορικοναζόλη** (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων)
 - **Λοπιναβίρη/ ριτοναβίρη** (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του HIV/AIDS)
 - **Διγοξίνη** (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των καρδιακών διαταραχών)
 - **Ετεξιλική δαβιγατράνη** (χρησιμοποιείται για τη μείωση του κινδύνου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και θρόμβων αίματος)
- φάρμακα που μπορεί να μειώσουν την αποτελεσματικότητα του Verzenios:
 - **Καρβαμαζεπίνη** (αντιεπιληπτικό που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία επιληπτικών κρίσεων ή σπασμών)
 - **ΡΙφαμπικίνη**, η οποία χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της φυματίωσης (TB)
 - **Φαινυτοΐνη** (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των επιληπτικών κρίσεων)
 - **St. John's wort /βαλσαμόχορτο** (ένα φυτικό προϊόν που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ήπιας κατάθλιψης και άγχους)

Λήψη του Verzenios με τροφή και ποτό

Αποφύγετε το γκρέιπφρουτ ή τον χυμό γκρέιπφρουτ για όσο διάστημα παίρνετε το φάρμακο, καθώς μπορεί να αυξήσει τη συγκέντρωση του Verzenios στο αίμα.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Κύηση

Δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείτε το Verzenios εάν είστε έγκυος.

Θα πρέπει να αποφύγετε να μείνετε έγκυος για όσο διάστημα παίρνετε το Verzenios.

Εάν είστε σε θέση να κάνετε παιδιά, θα πρέπει να χρησιμοποιείτε επαρκείς αντισυλληπτικές μεθόδους (π.χ. αντισύλληψη διπλού φραγμού, όπως προφυλακτικό και διάφραγμα) κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 3 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Συζητήστε με τον γιατρό σας το θέμα της αντισύλληψης, εάν υπάρχει οποιαδήποτε πιθανότητα να μείνετε έγκυος.

Θα πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν μείνετε έγκυος.

Θηλασμός

Δεν θα πρέπει να θηλάζετε για όσο διάστημα λαμβάνετε το Verzenios. Δεν είναι γνωστό εάν το Verzenios περνά στο μητρικό γάλα.

Γονιμότητα

Το Verzenios μπορεί να μειώσει τη γονιμότητα στους άνδρες. Μιλήστε με τον γιατρό σας για να αναζητήσετε συμβουλές σχετικά με τη γονιμότητα πριν από τη θεραπεία.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Η κούραση και η ζάλη είναι πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες. Εάν αισθάνεστε ασυνήθιστα κουρασμένη ή ζαλισμένη, θα πρέπει να δείχνετε ιδιαίτερη προσοχή κατά την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανημάτων.

Το Verzenios περιέχει λακτόζη

Εάν σας έχει ενημερώσει ο γιατρός σας ότι εμφανίζετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Το Verzenios περιέχει νάτριο

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, δηλαδή ουσιαστικά είναι «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Verzenios

Συνιστώμενη δόση

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Όταν συγχρησιμοποιείται με ενδοκρινική θεραπεία για τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού σας, η συνιστώμενη δόση του Verzenios είναι 150 mg χορηγούμενα από το στόμα δύο φορές την ημέρα.

Εάν εμφανίσετε ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες ενώ παίρνετε το Verzenios, ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει τη δόση σας ή να διακόψει τη θεραπεία προσωρινά ή μόνιμα.

Πότε και πώς θα πρέπει να παίρνετε το Verzenios

Πάρτε το Verzenios δύο φορές την ημέρα, περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα, κατά προτίμηση το πρωί και το βράδυ, ώστε να υπάρχει επαρκής ποσότητα του φαρμάκου στο σώμα σας όλη την ώρα.

Μπορείτε να παίρνετε τα δισκία είτε με τροφή είτε χωρίς τροφή, αποφύγετε απλώς το γκρέιπφρουτ και τον χυμό γκρέιπφρουτ (βλ. παράγραφο 2 «Λήψη του Verzenios με τροφή και ποτό»).

Καταπιείτε ολόκληρο το δισκίο με ένα ποτήρι νερό. Μη μασάτε, συνθλίβετε ή διαιρείτε τα δισκία πριν από την κατάποση.

Πόσο καιρό να παίρνετε το Verzenios

Πάρτε το Verzenios συνεχώς, για όσο καιρό σας πει ο γιατρός σας. Εάν παίρνετε το Verzenios για θεραπεία του πρώιμου καρκίνου του μαστού, θα πρέπει να το παίρνετε για έως 2 χρόνια.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Verzenios από την κανονική

Εάν πάρετε υπερβολικά πολλά δισκία, ή εάν κάποιος άλλος πάρει το φάρμακό σας, επικοινωνήστε με έναν γιατρό ή ένα νοσοκομείο για να σας δοθούν οι κατάλληλες συμβουλές. Δείξτε το κουτί του Verzenios και αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Η ιατρική φροντίδα μπορεί να είναι απαραίτητη.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε μία δόση του Verzenios

Εάν κάνετε έμετο αφού πάρετε τη δόση ή εάν ξεχάσετε μία δόση, πάρτε την επόμενη δόση τη συνήθη ώρα. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε ή που αποβάλατε μέσω του εμέτου.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Verzenios

Μη σταματήσετε να παίρνετε το Verzenios, εκτός εάν σας το ζητήσει ο γιατρός σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα:

- Συμπτώματα όπως ρίγος ή πυρετός. Αυτά θα μπορούσαν να αποτελούν ένδειξη χαμηλού αριθμού λευκών αιμοσφαιρίων (μπορεί να επηρεάσει περισσότερα από 1 στα 10 άτομα) και θα πρέπει να αντιμετωπιστούν άμεσα. Εάν έχετε βήχα, πυρετό και δυσκολία στην αναπνοή ή θωρακικό άλγος, αυτό μπορεί να είναι ένα σημείο λοίμωξης των πνευμόνων. Σοβαρές ή απειλητικές για τη ζωή λοιμώξεις είναι όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα).
- Επώδυνο πρησμένο κάτω άκρο, θωρακικός πόνος, δυσκολία στην αναπνοή, γρήγορη αναπνοή ή γρήγορος καρδιακός ρυθμός, καθώς αυτά μπορεί να είναι σημεία ύπαρξης θρόμβων αίματος στις φλέβες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα).
- Διάρροια (η οποία μπορεί να επηρεάσει περισσότερα από 1 στα 10 άτομα).

Ανατρέξτε στην ενότητα 2 για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με οποιαδήποτε από τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται πιο πάνω.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες του Verzenios μπορεί να περιλαμβάνουν:

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Λοιμώξεις
- Μείωση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων, των ερυθρών αιμοσφαιρίων και των αιμοπεταλίων
- Ναυτία (τάση για έμετο), έμετος
- Φλεγμονή ή πληγές στο στόμα
- Μειωμένη όρεξη
- Κεφαλαλγία
- Αλλοίωση της αίσθησης της γεύσης
- Απώλεια μαλλιών
- Κόπωση

- Ζάλη
- Κνησμός
- Εξάνθημα
- Παθολογικές τιμές στις αιματολογικές εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα)

- Δακρύρροια
- Μυϊκή αδυναμία
- Ξηροδερμία
- Φλεγμονή των πνευμόνων που προκαλεί δύσπνοια, βήχα και άνοδο της θερμοκρασίας του σώματος
- Δυσπεψία ή στομαχική διαταραχή
- Διαταραχές ονύχων, όπως σπάσιμο ή ξεφλούδισμα των νυχιών

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα)

- Χαμηλά επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων με πυρετό
- Αντίληψη λάμψεων φωτός ή μυοψιών στην όρασή σας

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 1.000 άτομα)

- Δερματική αντίδραση που προκαλεί ερυθρές κηλίδες ή πλάκες στο δέρμα, οι οποίες μπορεί να μοιάζουν με «στόχους τοξοβολίας» (ομόκεντροι κύκλοι) με κέντρο σε χρώμα σκούρο κόκκινο, το οποίο περιβάλλεται από δακτυλίους σε πιο ανοιχτό κόκκινο χρώμα (πολύμορφο ερύθημα).

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Verzenios

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη συσκευασία κυψέλης και στο κουτί μετά τη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Αυτό το φάρμακο δεν απαιτεί ειδικές συνθήκες φύλαξης.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι η συσκευασία έχει καταστραφεί ή ότι υπάρχουν σημάδια παραβίασης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Verzenios

- Η δραστική ουσία είναι η αμπεμασικλίμπη. Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Verzenios κυκλοφορούν σε διαφορετικές περιεκτικότητες:
 - Verzenios 50 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο: κάθε δισκίο περιέχει 50 mg αμπεμασικλίμπη.
 - Verzenios 100 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο: κάθε δισκίο περιέχει 100 mg αμπεμασικλίμπη.
 - Verzenios 150 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο: κάθε δισκίο περιέχει 150 mg αμπεμασικλίμπη.
- Τα άλλα συστατικά αυτού του φαρμάκου είναι:
 - Πυρήνας δισκίου: ενυδατωμένο κολλοειδές οξείδιο του πυριτίου, καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη, λακτόζη μονοϋδρική, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, νάτριο στεατυλοφουμαρικό (βλ. ενότητα 2 «Το Verzenios περιέχει νάτριο» για περισσότερες πληροφορίες).
 - Επικάλυψη με λεπτό υμένιο: τιτανίου διοξείδιο (E171), τάλκης (E553b), πολυβινυλαλκοόλη (E1203), πολυαιθυλενογλυκόλη 3350 (E1521), σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172) [μόνο στα δισκία 50 mg and 150 mg], σιδήρου οξείδιο κόκκινο (E172) [μόνο στα δισκία 50 mg].

Εμφάνιση του Verzenios και περιεχόμενα της συσκευασίας

- Τα Verzenios 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι μπλε, οβάλ δισκία, με χαραγμένο το «Lilly» στη μία πλευρά και το «50» στην άλλη πλευρά.
- Τα Verzenios 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι λευκά, οβάλ δισκία, με χαραγμένο το «Lilly» στη μία πλευρά και το «100» στην άλλη πλευρά.
- Τα Verzenios 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι κίτρινα, οβάλ δισκία, με χαραγμένο το «Lilly» στη μία πλευρά και το «150» στην άλλη πλευρά.

Το Verzenios διατίθεται σε ημερολογιακές συσκευασίες κυψέλης των 14, 28, 42, 56, 70 και 168 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων και σε διάτρητες συσκευασίες κυψέλης μίας δόσης των 28 x 1 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, Ολλανδία.

Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

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

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-ΛΙΑΛΥ 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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly (Suisse) S.A Pārštāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.