

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Verzenios 50 mg филмирани таблетки
Verzenios 100 mg филмирани таблетки
Verzenios 150 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Verzenios 50 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg абемациклиб (abemaciclib).

Помощни вещества с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 14 mg лактоза монохидрат.

Verzenios 100 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg абемациклиб (abemaciclib).

Помощни вещества с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 28 mg лактоза монохидрат.

Verzenios 150 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg абемациклиб (abemaciclib).

Помощни вещества с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 42 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка).

Verzenios 50 mg филмирани таблетки

Бежова, овална таблетка с размер 5,2 x 9,5 mm, с вдлъбнато релефно означение “Lilly” от едната страна и “50” от другата страна.

Verzenios 100 mg филмирани таблетки

Бяла, овална таблетка с размер 6,6 x 12,0 mm, с вдлъбнато релефно означение “Lilly” от едната страна и “100” от другата страна.

Verzenios 150 mg филмирани таблетки

Жълта, овална таблетка с размер 7,5 x 13,7 mm, с вдлъбнато релефно означение “Lilly” от едната страна и “150” от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Verzenios е показан за лечение на жени с положителен за хормонален рецептор (HR), отрицателен за рецептор за човешки епидермален растежен фактор 2 (HER2) локално авансирал или метастатичен рак на млечната жлеза: в комбинация с ароматазен инхибитор или фулвестрант като начална ендокринно-базирана терапия, или при жени, получавали преди това ендокринна терапия.

При пре- или перименопаузални жени ендокринната терапия трябва да се комбинира с агонист на лутеинизиращия хормон-освобождаващ хормон (LHRH - luteinising hormone-releasing hormone).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Verzenios трябва да започне и да бъде наблюдавано от лекари с опит в приложението на противоракови терапии.

Дозировка

Verzenios в комбинация с ендокринна терапия

Препоръчителната доза абемациклиб е 150 mg два пъти дневно когато се използва в комбинация с ендокринна терапия. Моля, направете справка с Кратката характеристика на продукта, включен в комбинираната ендокринна терапия за препоръчителната дозировка.

Verzenios трябва да се приема непрекъснато докато пациентът има клинична полза от терапията или до появата на неприемлива токсичност.

Ако пациент повърне или пропусне доза Verzenios, той трябва да бъде инструктиран да приеме следващата доза в планираното време; не трябва да се приема допълнителна доза.

Коригиране на дозата

Овладеяването на някои нежелани реакции може да изисква прекъсване и/или намаляване на дозата, както е показано в Таблици 1-6.

Таблица 1. Препоръки за коригиране на дозата поради нежелани реакции

	Доза на Verzenios Комбинирана терапия
Препоръчителна доза	150 mg два пъти дневно
Първо коригиране на дозата	100 mg два пъти дневно
Второ коригиране на дозата	50 mg два пъти дневно

Таблица 2. Препоръки за овладяване на хематологичната токсичност

Пълна кръвна картина трябва да се проследява преди да се започне лечение с Verzenios, на всеки две седмици през първите два месеца, веднъж месечно през следващите два месеца и по клинични показания. Преди да се започне лечението се препоръчва абсолютен брой на

неутрофилите (ANC - absolute neutrophil counts) $\geq 1\,500/\text{mm}^3$, брой на тромбоцитите $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ и хемоглобин $\geq 8\text{ g/dl}$.

Токсичност ^{а, б}	Препоръки за овладяване
Степен 1 или 2	Не се изисква коригиране на дозата.
Степен 3	Спрете дозата докато токсичността се овладее до Степен 2 или по-ниска. Не се изисква намаляване на дозата.
Степен 3, рецидив; или Степен 4	Спрете дозата докато токсичността се овладее до Степен 2 или по-ниска. Възобновете при следваща по-ниска доза.
Пациентът изисква приложение на растежни фактори на кръвните клетки	Спрете дозата абемациклиб най-малко за 48 часа след приложението на последната доза на растежни фактори на кръвните клетки и докато токсичността се овладее до Степен 2 или по-ниска. Възобновете при следваща по-ниска доза освен, ако дозата вече не е намалена поради токсичност, която е довела до използването на растежния фактор.

^а NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) - Общи критерии за терминология на нежеланите събития на Националния онкологичен институт

^б ANC (абсолютен брой на неутрофилите): Степен 1: ANC < LLN – 1 500/mm³; Степен 2: ANC 1 000 - <1 500/mm³;

Степен 3: ANC 500 - <1 000/mm³; Степен 4: ANC <500/mm³

LLN = lower limit of normal - долна граница на нормата

Таблица 3. Препоръки за овладяване на диария

Лечение с антидиарийни средства, като лоперамид, трябва да се започне при първи признаци на диария.

Токсичност ^а	Препоръки за овладяване
Степен 1	Не се изисква коригиране на дозата.
Степен 2	Ако токсичността не се овладее в рамките на 24 часа до Степен 1 или по-ниска, спрете дозата до овладяване. Не се изисква намаляване на дозата.
Степен 2, която персистира или се появява повторно след възобновяване на същата доза, въпреки оптималните поддържащи грижи	Спрете дозата до овладяване на токсичността до Степен 1 или по-ниска. Възобновете при следваща по-ниска доза.
Степен 3 или 4, или изискваща хоспитализация	

^а NCI CTCAE

Таблица 4. Препоръки за овладяване на повишени аминотрансфери

Аланинаминотрансфераза (АЛАТ) и аспартатаминотрансфераза (АСАТ) трябва да се проследяват преди да се започне лечението с Verzenio, на всеки две седмици през първите два месеца, веднъж месечно през следващите два месеца, и по клинични показания.

Токсичност ^a	Препоръки за овладяване
Степен 1 (>ULN-3,0 x ULN) Степен 2 (>3,0-5,0 x ULN)	Не се изисква коригиране на дозата.
Персистираща или повтаряща се Степен 2, или Степен 3 (>5,0-20,0 x ULN)	Спрете дозата до овладяване на токсичността до изходното състояние или Степен 1. Възобновете при следваща по-ниска доза.
Повишаване на АСТ и/или АЛТ >3 x ULN ПРИ общ билирубин >2 x ULN, при отсъствие на холестаза	Прекратете приема на абемациклиб.
Степен 4 (>20,0 x ULN)	Прекратете приема на абемациклиб.

^a NCI CTCAE

ULN = upper limit of normal - горна граница на нормата

Таблица 5. Препоръки за овладяване на интерстициална белодробна болест (ИББ)/пневмонит

Токсичност ^a	Препоръки за овладяване
Степен 1 или 2.	Не се изисква коригиране на дозата.
Персистираща или повтаряща се токсичност Степен 2, която не се овладява с оптимални поддържащи грижи в рамките на 7 дни до изходното състояние или до Степен 1	Спрете дозата до овладяване на токсичността до изходното състояние или до Степен 1. Възобновете при следваща по-ниска доза.
Степен 3 или 4	Прекратете приема на абемациклиб.

^a NCI CTCAE

Таблица 6. Препоръки за овладяване на не-хематологична токсичност (с изключение на диария, повишени аминотрансфери и интерстициална белодробна болест (ИББ)/пневмонит)

Токсичност ^a	Препоръки за овладяване
Степен 1 или 2.	Не се изисква коригиране на дозата.
Персистираща или повтаряща се токсичност Степен 2, която не се овладява с оптимални поддържащи грижи до изходното състояние или Степен 1 в рамките на 7 дни	Спрете дозата до овладяване на токсичността до Степен 1 или по-ниска. Възобновете при следваща по-ниска доза.
Степен 3 или 4	

^a NCI CTCAE

Инхибитори на CYP3A4

Трябва да се избягва съпътстващата употреба на силни инхибитори на CYP3A4. Ако силни инхибитори на CYP3A4 не могат да се избегнат, дозата на абемациклиб трябва да се намали до 100 mg два пъти дневно.

При пациенти, при които дозата е намалена до 100 mg абемациклиб два пъти дневно, и при които не може да се избегне съпътстващото приложение на силен инхибитор на CYP3A4, дозата на абемациклиб трябва допълнително да се намали до 50 mg два пъти дневно.

При пациенти, при които дозата е била намалена до 50 mg абемациклиб два пъти дневно, и при които не може да се избегне съпътстващото приложение на силен инхибитор на CYP3A4, дозата на абемациклиб може да се продължи с внимателно проследяване на признаците на токсичност. Алтернативно, дозата на абемациклиб може да бъде намалена до 50 mg веднъж дневно или да бъде спряна.

Ако приемът на инхибитора на CYP3A4 е преустановен, дозата на абемациклиб трябва да се повиши до дозата, използвана преди започването на приема на инхибитора на CYP3A4 (след 3 до 5 полуживота на инхибитора на CYP3A4).

Специални популации

Старческа възраст

Не се изисква коригиране на дозата на база възраст. (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека степен или умерена степен на бъбречно увреждане. Липсват данни относно приложението на абемациклиб при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане, терминално бъбречно заболяване или при пациенти на диализа (вж. точка 5.2). Абемациклиб трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане, с внимателно проследяване за признаци на токсичност.

Чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека степен (клас А по Child Pugh) или умерена степен (клас В по Child Pugh) на чернодробно увреждане. При пациенти с тежка степен (клас С по Child Pugh) на чернодробно увреждане, се препоръчва намаляване на честотата на прилагане на дозата до веднъж дневно (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на абемациклиб при деца и юноши на възраст под 18 години все още не са установени.

Липсват данни.

Начин на приложение

Verzenios е предназначен за перорално приложение.

Дозата може да се приема със или без храна. Не трябва да се приема с грейпфрут или със сок от грейпфрут (вж. точка 4.5).

Пациентите трябва да приемат дозите приблизително по едно и също време всеки ден.

Таблетката трябва да се поглъща цяла (пациентите не трябва да дъвчат, разтрошават или разделят таблетките преди поглъщане).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Неутропения

Съобщава се за неутропения при пациенти, приемащи абемациклиб. Препоръчва се коригиране на дозата за пациенти, развиващи Степен 3 или 4 за неутропения (вж. точка 4.2). Събития със смъртен изход са наблюдавани при <1% от пациентите. Пациентите трябва да бъдат информирани да съобщават за всеки епизод на температура на техния здравен специалист.

Инфекции/инфестации

Съобщава се за инфекции при пациенти, получаващи абемациклиб плюс ендокринна терапия, с по-висока честота отколкото при пациенти, лекувани с плацебо плюс ендокринна терапия. Съобщава се за белодробна инфекция при пациенти, получаващи абемациклиб, които нямат съпътстваща неутропения. Събития със смъртен изход са наблюдавани при <1% от пациентите. Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на инфекция и да се лекуват съобразно медицинската практика.

Венозен тромбоемболизъм

Събития на венозен тромбоемболизъм са съобщени при 5,3% от пациентите, лекувани с абемациклиб плюс фулвестрант или инхибитори на ароматазата, в сравнение с 0,8% от пациентите, лекувани с плацебо плюс фулвестрант или инхибитори на ароматазата. Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на дълбока венозна тромбоза и белодробен емболизъм и да се лекуват съобразно медицинската практика.

Повишени аминотрансферази

Повишение на стойностите на АЛТ и АСТ е съобщено при пациенти, получаващи абемациклиб. На базата на повишението на нивото на АЛТ или АСТ, може да наложи коригиране на дозата на абемациклиб (вж. точка 4.2).

Диария

Диарията е най-честата нежелана реакция. Сред клиничните проучвания, медианата на времето до началото на диария е приблизително 6 до 8 дни, а медианата на продължителността на диарията е 9 до 12 дни (Степен 2) и 6 до 8 дни (Степен 3). Диарията може да се асоциира с дехидратация. Пациентите трябва да започнат лечение с антидиарийни средства, като лоперамид, при първите признаци на диария, да увеличат пероралния прием на течности и да уведомят своя медицински специалист. Препоръчва се коригиране на дозата за пациенти, развиващи \geq Степен 2 за диария (вж. точка 4.2).

Интерстициална белодробна болест (ИББ)/пневмонит

Съобщава се за интерстициална белодробна болест (ИББ)/пневмонит при пациенти, получаващи абемациклиб. Проследявайте пациентите за белодробни симптоми, показателни за ИББ/пневмонит, и ги лекувайте, както медицински е уместно. Въз основа на степента на ИББ/пневмонита, за лечението с абемациклиб може да се изисква модифициране на дозата (вж.

точка 4.2). При пациенти с ИББ/пневмонит Степен 3 или 4 прекратете окончателно приема на абемациклиб.

Съпътстваща употреба с индуктори на СYP3A4

Съпътстващата употреба на индуктори на СYP3A4 трябва да се избягва поради риск от намаляване на ефикасността на абемациклиб (вж. точка 4.5).

Висцерална криза

Липсват данни относно ефикасността и безопасността на абемациклиб при пациенти с висцерална криза.

Лактоза

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен дефицит на лактаза или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, тоест практически „не съдържа натрий“.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на абемациклиб

Абемациклиб се метаболизира предимно от СYP3A4.

Инхибитори на СYP3A4

Съпътстващото приложение на абемациклиб с инхибитори на СYP3A4 може да повиши плазмените концентрации на абемациклиб. При пациенти с авансирал и/или метастатичен рак на млечната жлеза, съпътстващото приложение на инхибитора на СYP3A4 кларитромицин води до 3,4-кратно увеличение на плазмената експозиция на абемациклиб и до 2,5-кратно увеличение в комбинираната свободна активност на коригираната плазмена експозиция на абемациклиб и неговите активни метаболити.

Трябва да се избягва употребата на силни инхибитори на СYP3A4 заедно с абемациклиб. Ако е необходимо съпътстващото приложение на силни инхибитори на СYP3A4, дозата на абемациклиб трябва да се намали (вж. точка 4.2), последвано от внимателно проследяване за токсичност. Примерите за силни инхибитори на СYP3A4 включват, но не изчерпват: кларитромицин, итраконазол, кетоназол, лопинавир/ритонавир, посаконазол или вориконазол. Избягвайте грейпфрут или сок от грейпфрут.

Не се налага коригиране на дозата при пациенти, лекувани с умерено силни или слаби инхибитори на СYP3A4. Все пак, трябва да има внимателно проследяване за признаци на токсичност.

Индуктори на СYP3A4

Съпътстващото приложение на абемациклиб със силния индуктор на СYP3A4 рифампицин намалява плазмената концентрация на абемациклиб с 95% и свободната активност на коригираната плазмена експозиция на абемациклиб плюс неговите активни метаболити с 77% въз основа на $AUC_{0-\infty}$. Съпътстващата употреба на силни индуктори на СYP3A4 (включват, но

не изчерпват: карбамазепин, фенитоин, рифампицин и жълт кантарион) трябва да се избягва поради риск от намалена ефикасност на абемациклиб.

Ефекти на абемациклиб върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

Лекарствени продукти, които са субстрати на транспортери/транспортни белтъци
Абемациклиб и неговите основни активни метаболити инхибират бъбречните транспортери, като транспортер 2 на органични катиони (ОСТ2 - organic cation transporter 2), протеин 1 за екструзия на множество лекарства и токсини (МАТЕ1 - multidrug and extrusion toxin protein), и МАТЕ2-К. Може да се наблюдават взаимодействия *in vivo* на абемациклиб с клинично значими субстрати на тези транспортери, като дофетилид или креатинин (вж. точка 4.8). В клинично проучване за лекарствени взаимодействия с метформин (субстрат на ОСТ2, МАТЕ1 и 2), приложен едновременно с 400 mg абемациклиб, е наблюдавано слабо, но не клинично значимо повишение (37%) в плазмената експозиция на метформин. Установено е, че това се дължи на намалена бъбречна секреция с незасегната гломерулна филтрация.

При здрави хора, съпътстващото приложение на абемациклиб и лоперамид, който е субстрат на Р-гликопротеина (Р-gp), води до повишение на плазмената експозиция на лоперамид с 9% на базата на $AUC_{0-\infty}$ и 35% на базата на C_{max} . Това не се счита за клинично значимо. Въпреки това, на базата на наблюдаваното *in vitro* инхибиране на Р-gp и протеина за резистентност на рак гърдата (BCRP - breast cancer resistance protein) при абемациклиб, може да се наблюдават взаимодействия *in vivo* на абемациклиб със субстрати на тези транспортери с тесен терапевтичен индекс, като дигоксин или дабигатран етексилат.

В клинично проучване при пациенти с рак на млечната жлеза няма клинично значимо фармакокинетично лекарствено взаимодействие между абемациклиб и анастрозол, фулвестрант, ексеместан, летрозол и тамоксифен.

Понастоящем не е известно дали абемациклиб намалява ефикасността на системно действащите хормонални контрацептиви.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/Контрацепция при жени

Жените с детероден потенциал трябва да използват високоефективни методи на контрацепция (например, двойно-бариерна контрацепция) по време на лечението и най-малко за 3 седмици след приключване на лечението (вж. точка 4.5).

Бременност

Липсват данни за употребата на абемациклиб при бременни жени. Проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Verzenios не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Кърмене

Не е известно дали абемациклиб се екскретира с кърмата. Не може да бъде изключен риск за новородени/бебета. Пациентите, получаващи абемациклиб, не трябва да кърмят.

Фертилитет

Ефектът на абемациклиб върху фертилитета при хора не е известен. В проучвания при животни не са наблюдавани ефекти върху женските репродуктивни органи. Въпреки това,

цитотоксичните ефекти върху репродуктивния тракт на мъжки плъхове и кучета показват, че абемациклиб може да увреди фертилитета при мъже (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Verzenios повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат съветвани да бъдат внимателни при шофиране или работа с машини в случай, че изпитват умора или замаяване по време на лечение с Verzenios (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често срещаните нежелани реакции са диария, инфекции, неутропения, анемия, умора, гадене, повръщане и намален апетит.

Таблично представяне на нежеланите реакции

В следващата таблица нежеланите реакции са изброени по системо-органен клас и честота по MedDRA. Подреждането по категория за честота е: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки $< 1/10\ 000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 7. Нежелани реакции, съобщени във фаза 3 проучвания на абемациклиб в комбинация с ендокринна терапия (N=768)

Системо-органен клас <i>Честота</i> Предпочитан термин	Абемациклиб плюс ендокринна терапия ^a		
	Всички степени токсичност (%)	Степен 3 токсичност (%)	Степен 4 токсичност (%)
Инфекции и инфестации <i>Много чести</i> Инфекции ^b	43,6	5,2	1,0
Нарушения на кръвта и лимфната система <i>Много чести</i> Неутропения Левкопения Анемия Тромбоцитопения <i>Чести</i> Лимфопения <i>Нечести</i> Фебрилна неутропения	45,1 25,7 30,1 14,3 7,3 0,9	22,9 8,5 7,0 2,2 3,0 0,7	2,5 0,3 0,1 1,0 0,1 0,1
Нарушения на метаболизма и храненето <i>Много чести</i> Намален апетит	26,4	1,3	0
Нарушения на нервната система <i>Много чести</i> Дисгеузия Замаяване	14,3 12,9	0 0,5	0 0

Нарушения на очите <i>Чести</i> Увеличено сълзене	6,8	0,1	0
Съдови нарушения <i>Чести</i> Венозен тромбоемболизъм ^в	5,3	1,7	0,3
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения <i>Чести</i> Интерстициална белодробна болест (ИББ)/пневмонит	3,4	0,4	0,1
Стомашно-чревни нарушения <i>Много чести</i> Диария Повръщане Гадене	84,6 27,7 43,5	11,7 1,2 2,1	0 0 0
Нарушения на кожата и подкожната тъкан <i>Много чести</i> Алопеция Пруритус Сърбеж <i>Чести</i> Суха кожа	20,7 13,5 9,0	0 0 0	0 0 0
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан <i>Чести</i> Мускулна слабост	8,3	0,5	0
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение <i>Много чести</i> Умора Пирексия	40,5 10,7	2,3 0,1	0 0
Изследвания <i>Много чести</i> Повишена аланинаминотрансфераза Повишена аспартатаминотрансфераза	15,1 14,2	4,8 2,9	0,3 0

^а Абемациклиб в комбинация с летрозол, анастрозол или фулвестрант.

^б Инфекции, включително всички Предпочитани термини, които са част от системно-органни класове инфекции и инфестации.

^в Събития на венозен тромбоемболизъм, включително ДВТ (дълбока венозна тромбоза), белодробна емболия, тромбоза на мозъчния венозен синус, тромбоза на вена субклавия, вена аксиларис, ДВТ на долната празна вена и тромбоза на вените в малкия таз

Описание на избрани нежелани реакции

Неутропения

За неутропения е съобщено често (45,1%), а за Степен 3 или 4 за намаление на броя на неутрофилите (въз основа на лабораторните данни) е съобщено при 28,2% от пациентите, получаващи абемациклиб в комбинация с инхибитори на ароматазата или фулвестрант. Медианата на времето до началото на Степен 3 или 4 за неутропения е 29 до 33 дни, а медианата на времето за овладяване е 11 до 15 дни. Фебрилна неутропения е съобщена при

0,9% от пациентите. Препоръчва се коригиране на дозата за пациенти, развиващи Степен 3 или 4 за неутропения (вж. точка 4.2).

Диария

Диарията е най-често съобщената нежелана реакция (вж. Таблица 7). Честотата е най-висока през първия месец на лечение с абемациклиб и е по-ниска след това. В рамките на проучванията медианата на времето до появата на диария е приблизително 6 до 8 дни, а медианата на продължителността на диарията е 9 до 12 дни (Степен 2) и 6 до 8 дни (Степен 3). Диарията се връща до изходното състояние или до по-ниска степен с поддържащо лечение, като лоперамид и/или коригиране на дозата (вж. точка 4.2).

Повишени аминотрансфери

При пациенти, получаващи абемациклиб в комбинация с инхибитори на ароматазата или фулвестрант, често е съобщено за повишение на стойностите на АЛТ и АСТ (съответно, 15,1% и 14,2%). За повишение на стойностите Степен 3 или 4 за АЛТ и АСТ (въз основа на лабораторните данни) е съобщено при 6,1% и 4,2% от пациентите. Медианата на времето до началото на повишение Степен 3 или 4 за АЛТ е 57 до 61 дни, а медианата на времето за овладяване е 14 дни. Медианата на времето до началото на повишение Степен 3 или 4 за АСТ е 71 до 185 дни, а медианата на времето за овладяване е 13 до 15 дни. Препоръчва се коригиране на дозата за пациенти, развиващи повишение Степен 3 или 4 за АЛТ или АСТ (вж. точка 4.2).

Креатинин

Макар да не е нежелана реакция, абемациклиб показва повишение на серумния креатинин при 98,3% от пациентите (въз основа на лабораторните данни), 1,9% Степен 3 или 4 (въз основа на лабораторните данни). При пациенти, получаващи ароматазен инхибитор или фулвестрант като монотерапия, 78,4% съобщават повишение на серумния креатинин (всички лабораторни степени). Установено е, че абемациклиб увеличава серумния креатинин поради инхибиране на транспортери на ренална тубулна секреция без да се засяга гломерулната функция (измерено чрез клирънса на йохексол) (вж. точка 4.5). В клинични проучвания, повишение на серумния креатинин се наблюдава в рамките на първия месец от приема на абемациклиб, остава повишен и стабилен по време на периода на лечение, обратимо намалява при преустановяване на лечението и не се придружава от промени в маркерите на бъбречната функция, като например уреен азот в кръвта (BUN - blood urea nitrogen), цистатин С или изчислена скорост на гломерулна филтрация на базата на цистатин С.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

В случай на предозиране с абемациклиб могат да настъпят умора и диария. Трябва да се осигурят общи поддържащи грижи.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични лекарства, инхибитори на протеин киназата, АТС код: L01EF03.

Механизъм на действие

Абемациклиб е мощен и селективен инхибитор на циклин-зависимите кинази 4 и 6 (CDK4 и CDK6) и е най-активен срещу Циклин D1/CDK4 в ензимни изследвания. Абемациклиб предотвратява фосфорилирането на ретинобластом протеина (Rb), блокирайки прогресията на клетъчния цикъл от фаза G1 до фаза S на клетъчното делене, което води до потискане на туморния растеж. В клетъчни линии на естроген рецептор-положителен рак на млечната жлеза, продължителното прицелно инхибиране с абемациклиб предотвратява възобновяването на фосфорилирането на Rb, което води до стареене и апоптоза. *In vitro*, Rb-негативните и Rb-изчерпаните ракови клетъчни линии обикновено са по-малко чувствителни към абемациклиб. При модели на рак на млечната жлеза с ксеноприсадка, абемациклиб приложен всеки ден без прекъсване в клинично значими концентрации самостоятелно или в комбинация с антиестрогенни средства, води до намаляване на размера на тумора.

Фармакодинамични ефекти

При пациенти с рак, абемациклиб инхибира CDK4 и CDK6 както е показано чрез инхибиране на фосфорилирането на Rb и топоизомераза II алфа, което води до инхибиране на клетъчния цикъл пред точката на рестрикция G1.

Сърдечна електрофизиология

Ефектът на абемациклиб върху QTcF интервала е оценен при 144 пациенти с авансирал рак. Не е установена значима промяна (т.е., >20 ms) в QTcF интервала при средната наблюдавана максимална концентрация на абемациклиб в стационарирано състояние след схема на прилагане на терапевтична доза.

В анализ експозиция-отговор при здрави хора при експозиции, сравними с доза 200 mg два пъти дневно, абемациклиб не удължава QTcF интервала до клинично значима степен.

Клинична ефикасност и безопасност

Рандомизирано фаза 3 проучване MONARCH 3: Verzenio в комбинация с инхибитори на ароматазата

Ефикасността и безопасността на Verzenio в комбинация с ароматазен инхибитор (анастрозол или летрозол) са оценени в проучването MONARCH 3, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано фаза 3 проучване при жени с HR-положителен, HER2 отрицателен локално авансирал или метастатичен рак на млечната жлеза, които преди това не са получавали системна терапия при това състояние на заболяването. Пациентите са рандомизирани в съотношение 2:1 да получават Verzenio 150 mg два пъти дневно плюс нестероиден ароматазен инхибитор, прилаган всеки ден в препоръчителната доза, спрямо плацебо плюс нестероиден ароматазен инхибитор в същата доза. Първична крайна точка е преживяемост без прогресия (PFS - progression-free survival), оценена от изследователя съгласно RECIST 1.1; основните вторични крайни точки за ефикасност са степен на обективно повлияване (ORR - objective response rate), степен на клинична полза (CBR - clinical benefit rate) и обща преживяемост (OS - overall survival).

Медианата на възрастта на включените пациенти е 63 години (диапазон 32-88). Приблизително 39% от пациентите са получавали химиотерапия, а 44% са получавали антихормонална терапия в условията на (нео)адювантно лечение. Пациентите с предшестваща (нео)адювантна ендокринна терапия трябва да са завършили тази терапия най-малко 12 месеца преди рандомизацията в проучването. По-голямата част от пациентите (96%) са имали метастатично заболяване на изходното ниво. Приблизително 22% от пациентите са имали само костни метастази, а 53% от пациентите са имали висцерални.

Проучването постига своята основна крайна точка за подобряване на PFS. Резултатите за първична ефикасност са обобщени в Таблица 8 и Фигура 1.

Таблица 8. MONARCH 3: Обобщение на данните за ефикасност (оценка на изследователя, intent-to-treat популация)

	Verzenio plus ароматазен инхибитор	Плацебо plus ароматазен инхибитор
Преживяемост без прогресия	N=328	N=165
Оценка на изследователя, брой на събитията (%)	138 (42,1)	108 (65,5)
Медиана [месеци] (95% CI)	28,18 (23,51, NR)	14,76 (11,24, 19,20)
Коефициент на риск (95% CI) и р-стойност	0,540 (0,418, 0,698), p=0,000002	
Независима оценка на рентгеновите данни, брой на събитията (%)	91 (27,7)	73 (44,2)
Медиана [месеци] (95% CI)	NR (NR, NR)	19,36 (16,37, 27,91)
Коефициент на риск (95% CI) и р-стойност	0,465 (0,339, 0,636); p < 0,000001	
Степен на обективно повлияване^б [%] (95% CI)	49,7 (44,3, 55,1)	37,0 (29,6, 44,3)
Продължителност на отговора [месеци] (95% CI)	27,39 (25,74, NR)	17,46 (11,21, 22,19)
Обективен отговор за пациенти с измеримо заболяване^а	N=267	N=132
Степен на обективно повлияване ^б [%] (95% CI)	61,0 (55,2, 66,9)	45,5 (37,0, 53,9)
Пълен отговор, (%)	3,4	0
Частичен отговор, (%)	57,7	45,5
Степен на клинична полза^в (измеримо заболяване) [%] (95% CI)	79,0 (74,1, 83,9)	69,7 (61,9, 77,5)

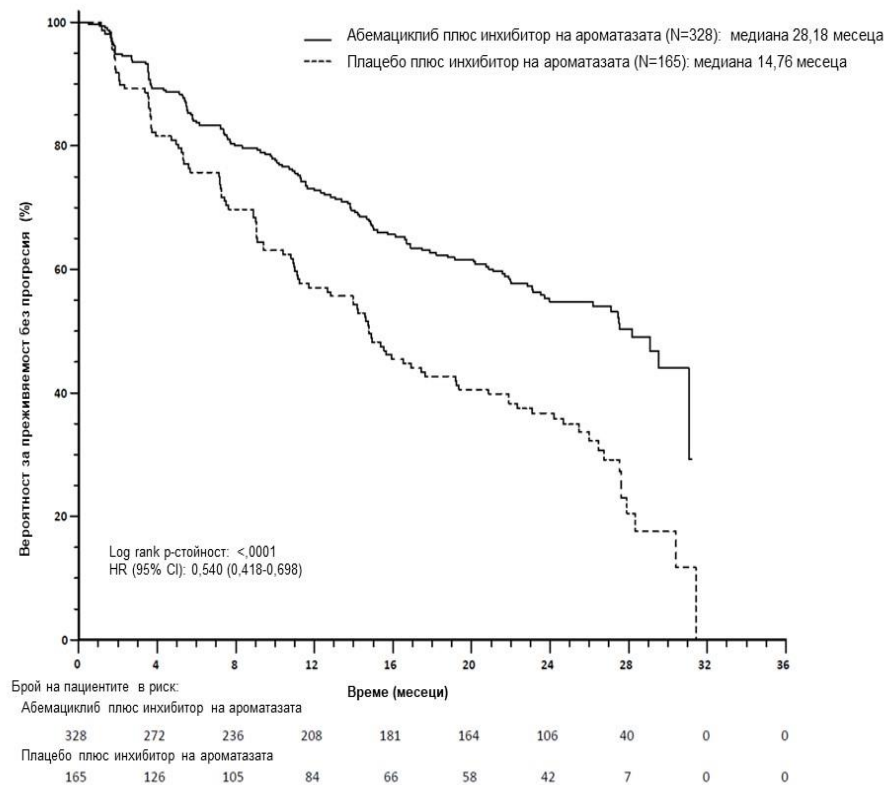
^а Измеримо заболяване, определено според RECIST версия 1.1

^б Пълен отговор + частичен отговор

^в Пълен отговор + частичен отговор + стабилно заболяване за ≥ 6 месеца

N=брой на пациентите; CI=доверителен интервал; NR=не е достигната.

Фигура 1. MONARCH 3: Криви на Kaplan-Meier за преживяемост без прогресия (оценка на изследвателя, intent-to-treat популация)



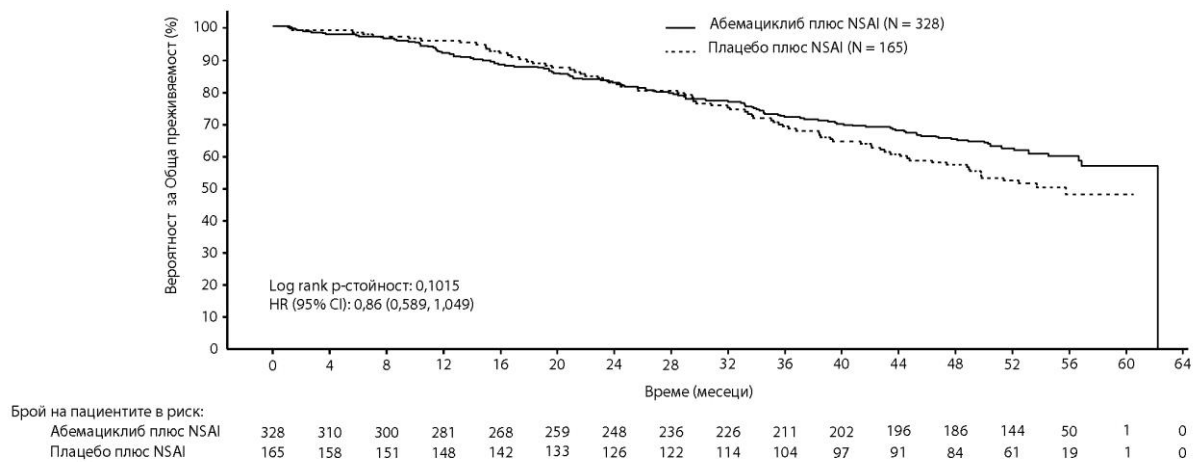
Преживяемост без прогресия (PFS) е значимо удължена в рамото, получаващо Verzenios плюс ароматазен инхибитор (ИА), (коefficient на риск [HR - Hazard Ratio] 0,540 [95% CI, 0,418 до 0,698]); медиана PFS е 28,18 месеца в рамото, получаващо Verzenios плюс АИ, и е 14,76 месеца в рамото, получаващо плацебо плюс АИ. Тези резултати съответстват на клинично значимо намаление на риска за прогресия на заболяването или смърт на 46% за пациентите, лекувани с абемациклиб плюс ароматазен инхибитор

Общата преживяемост не е достигната при окончателния анализ на PFS (за двете рамена са наблюдавани 93 събития). HR е 1,057 (95% CI: 0,683, 1,633), p=0,8017.

Анализ на PFS на серии на предварително определени подгрупи показва логични резултати за подгрупите пациенти, включително възраст (<65 или ≥65 години), място на заболяването, вид на заболяването (*de novo* метастази спрямо рецидив с метастази спрямо локално авансирал рецидив), наличие на измеримо заболяване, статус на прогестероновия рецептор и изходен функционален статус по ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group). Наблюдавано е намаление на риска за прогресия на заболяването или смърт при пациенти с висцерално заболяване (HR от 0,567 [95% CI: 0,407, 0,789]), медиана на PFS 21,6 месеца спрямо 14,0 месеца; при пациенти само с костни метастази (HR 0,565, [95% CI: 0,306, 1,044]); а при пациенти с измеримо заболяване (HR 0,517, [95% CI: 0,392, 0,681]).

При първия междинен анализ на общата преживяемост са наблюдавани 197 събития в двете рамена. Тъй като наблюдаваният HR 0,786 (95 % CI: 0,589, 1,049) не достига статистическа значимост (Фигура 2), проучването продължава до цялостно характеризиране на общата преживяемост.

Фигура 2. MONARCH 3: Криви на Kaplan-Meier за общата преживяемост (intent-to-treat популация)



Рандомизирано проучване фаза 3 MONARCH 2: Verzenios в комбинация с фулвестрант

Ефикасността и безопасността на Verzenios в комбинация с фулвестрант са оценени в проучването MONARCH 2, рандомизирано, двойносляпо, плацебо контролирано фаза 3 проучване при жени с HR-положителен, HER2 отрицателен локално авансирал или метастатичен рак на млечната жлеза. Пациентите са рандомизирани в съотношение 2:1 да получават Verzenios 150 mg два пъти дневно плюс фулвестрант 500 mg в интервали от един месец, като допълнителна доза 500 mg се дава две седмици след първоначалната доза, спрямо плацебо плюс фулвестрант в същата доза. Първичната крайна точка е PFS, преценена от изследователя, оценена съгласно RECIST 1.1; основните вторични крайни точки за ефикасност са степен на обективно повлияване (ORR - objective response rate), степен на клинична полза (CBR - clinical benefit rate) и обща преживяемост (OS - overall survival).

Медианата на възрастта на включените пациенти е 60 години (диапазон, 32-91 години). Във всяко рамо на лечение повечето пациенти са от бялата раса и не са получавали химиотерапия за метастатично заболяване. 17% от пациентките са преди/перименопаузални, със супресия на яйчниците с агонист на GnRH (гонадотропин-релизинг хормон). Приблизително 56% от пациенти са имали висцерални метастази. Приблизително 25% от пациентите са имали първична ендокринна резистентност (прогресия при лечение с ендокринна терапия в рамките на първите 2 години на адювантна ендокринна терапия или в рамките на първите 6 месеца на ендокринна терапия от първа линия за метастатичен рак на млечната жлеза), а за повечето, ендокринна резистентност, развита по-късно. 59% от пациентите са получавали наскоро ендокринна терапия в условията на (нео)адювантно лечение, а 38% - в условията на наличие на метастази.

Проучването постига своята първична крайна точка за подобряване на PFS. Резултатите за първична ефикасност са обобщени в Таблица 9 и Фигура 3.

Таблица 9. MONARCH 2: Обобщение на данните за ефикасност (оценка на изследователя, intent-to-treat популация)

	Verzenios плюс фулвестрант	Плацебо плюс фулвестрант
Преживяемост без прогресия	N=446	N=223

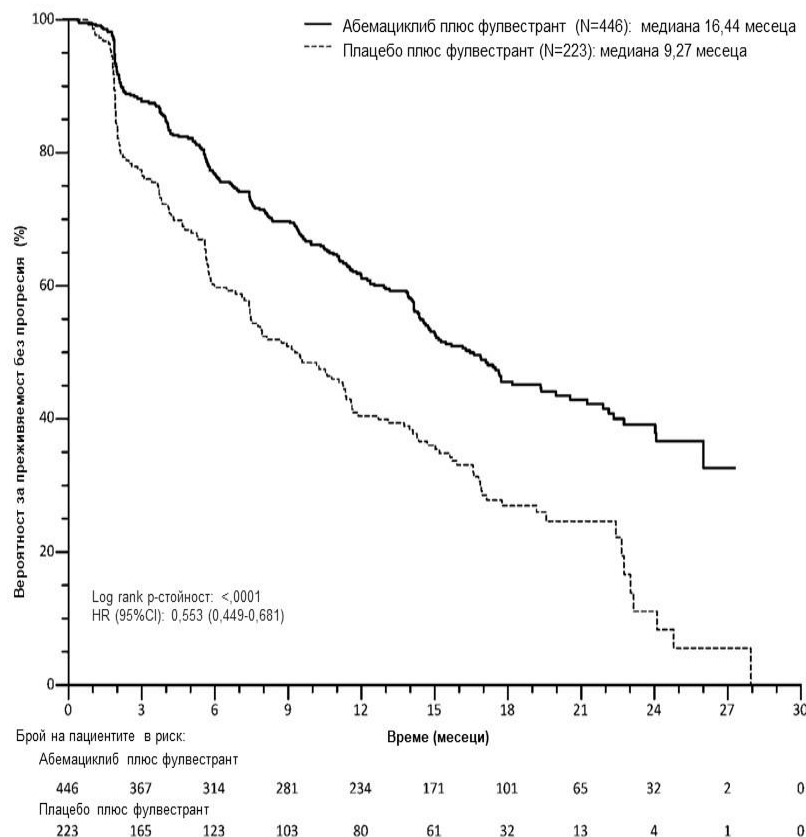
Оценка на изследвателя, брой на събитията (%)	222 (49,8)	157 (70,4)
Медиана [месеци] (95% CI)	16,4 (14,4, 19,3)	9,3 (7,4, 12,7)
Коефициент на риск (95% CI) и р-стойност	0,553 (0,449, 0,681), p=0,0000001	
Независима оценка по рентгенови данни, брой на събитията (%)	164 (36,8)	124 (55,6)
Медиана [месеци] (95% CI)	22,4 (18,3, NR)	10,2 (5,8, 14,0)
Коефициент на риск (95% CI) и р-стойност	0,60 (0,363, 0,584); p <,000001	
Степен на обективно повлияване^б [%] (95% CI)	35,2 (30,8, 39,6)	16,1 (11,3, 21,0)
Продължителност на отговора [месеци] (95% CI)	NR (18,05, NR)	25,6 (11,9, 25,6)
Обективен отговор за пациенти с измеримо заболяване^а	N=318	N=164
Степен на обективно повлияване ^б [%] (95% CI)	48,1 (42,6, 53,6)	21,3 (15,1, 27,6)
Пълен отговор, (%)	3,5	0
Частичен отговор, (%)	44,7	21,3
Степен на клинична полза^в (измеримо заболяване) [%] (95% CI)	73,3 (68,4, 78,1)	51,8 (44,2, 59,5)

^а Измеримо заболяване, определено според RECIST версия 1.1

^б Пълен отговор + частичен отговор

^в Пълен отговор + частичен отговор + стабилно заболяване за ≥ 6 месеца
N=брой на пациентите; CI=доверителен интервал; NR=не е достигната.

Фигура 3. MONARCH 2: Криви на Kaplan-Meier за преживяемост без прогресия (оценка на изследователя, intent-to-treat популация)



Медианата на PFS е значимо удължена в рамото, получаващо Verzenio плюс фулвестрант (HR от 0,553 [95% CI 0,449, 0,681]); медианата на PFS е 16,4 месеца спрямо 9,3 месеца в рамото, получаващо плацебо плюс фулвестрант. Тези резултати съответстват на клинично значимо намаление на риска за прогресия на заболяването или смърт на 44,7% и 7,2 месеца подобрение на медианата на PFS за пациентите, лекувани с Verzenio плюс фулвестрант. Verzenio плюс фулвестрант удължава преживяемостта без прогресия без клинично значимо или значително увреждане на качеството на живот.

Анализ на PFS на серии на предварително определени подгрупи показва логични резултати за подгрупите пациенти, включително възраст (<math><65</math> или

В субпопулация с локално авансирало или метастатично заболяване, която преди това не е получавала ендокринна терапия, PFS също е логична.

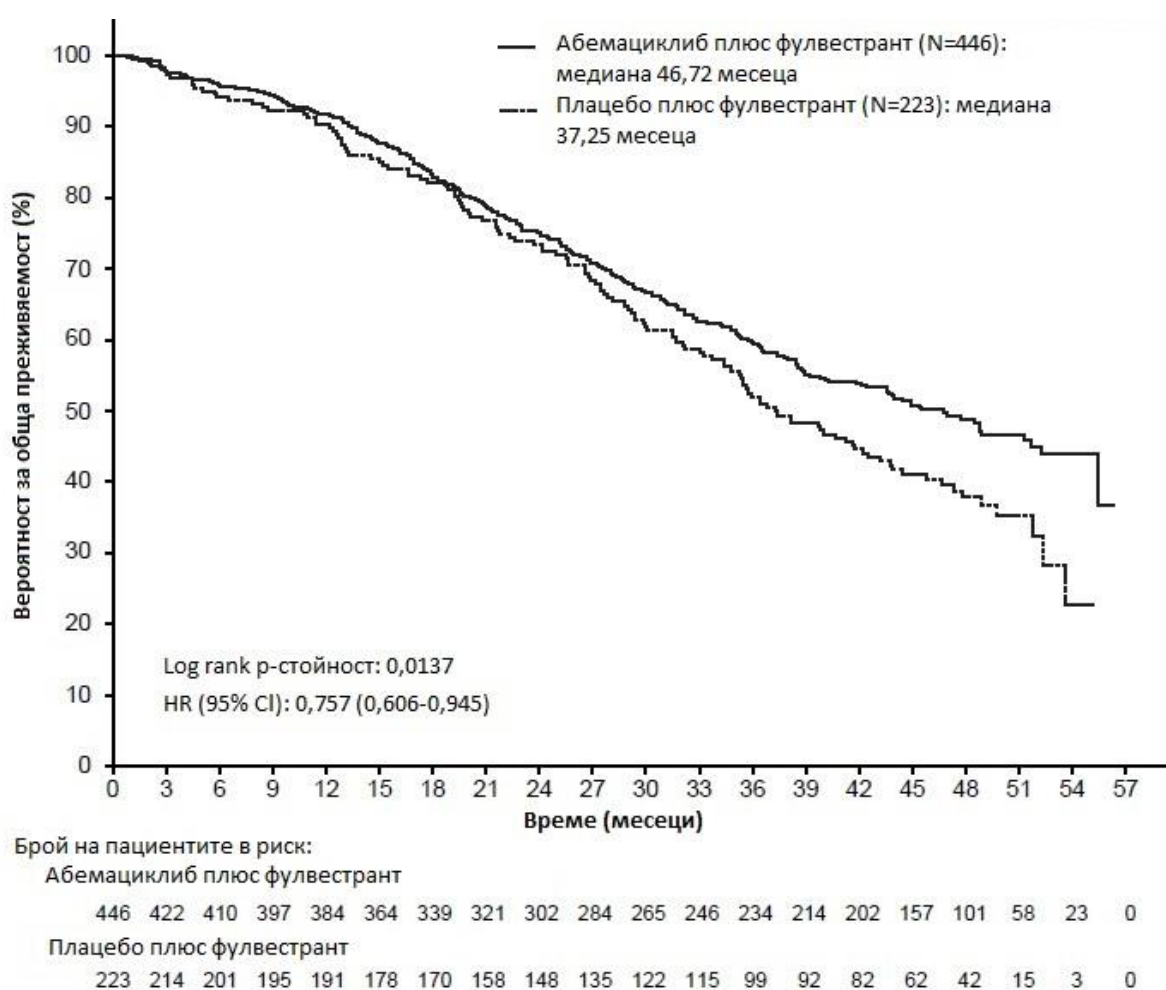
Анализът на общата преживяемост (OS - Overall survival) в ИТТ – популацията показва статистически значимо подобрение при пациентите, приемащи Verzenio плюс фулвестрант, в сравнение с пациентите, приемащи плацебо плюс фулвестрант. Резултатите за общата преживяемост са обобщени в Таблица 10 и Фигура 4.

Таблица 10. MONARCH 2: Обобщение на данните за обща преживяемост (Intent-to-treat популация)

	Verzenio плюс фулвестрант	Плацебо плюс фулвестрант
Обща преживяемост	N = 446	N = 223
Брой на събитията (n, %)	211 (47,3)	127 (57,0)
Медиана на OS [месеци] (95 % CI)	46,7 (39,2, 52,2)	37,3 (34,4, 43,2)
Коефициент на риск (95 % CI)	0,757 (0,606, 0,945)	
p-стойност	0,0137	

N = брой на пациентите; CI = доверителен интервал; OS = обща преживяемост

Фигура 4. MONARCH 2: Криви на Kaplan-Meier за общата преживяемост (Intent-to-treat популация)



Анализите за OS по стратификационни фактори показва коефициент на риск за OS 0,675 (95 % CI: 0,511, 0,891) при пациенти с висцерално заболяване и 0,686 (95 % CI: 0,451, 1,043) при пациенти с първична ендокринна резистентност.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Verzenios във всички подгрупи на педиатричната популация при рак на млечната жлеза (вж. точка 4.2 за информация относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Абсорбцията на абемациклиб е бавна, с T_{max} от 8 часа и средна абсолютна бионаличност приблизително 45%. В терапевтичния дозов интервал от 50-200 mg, увеличението в плазмената експозиция (AUC) и C_{max} е приблизително пропорционално на дозата. Стационарно състояние се постига в рамките на 5 дни след многократно прилагане на дозата два пъти дневно, и абемациклиб кумулира със средногеометричен коефициент на кумулиране 3,7 (58% CV) и 5,8 (65% CV) на базата съответно на C_{max} и AUC. Храна с високо съдържание на мазнини повишава комбинираната AUC на абемациклиб и неговите активни метаболити с 9% и повишава C_{max} с 26%. Тези промени не се считат за клинично значими. Следователно, абемациклиб може да се приема със или без храна.

Разпределение

Абемациклиб се свързва във висока степен с плазмените протеини при хора (средна свързана фракция приблизително 96% до 98%). Геометричният среден системен обем на разпределение е приблизително 750 l (69% CV), което показва разпределение на абемациклиб в тъканите.

Концентрациите на абемациклиб и неговите активни метаболити в цереброспиналната течност са сравними с несвързаните плазмени концентрации.

Биотрансформация

Чернодробният метаболизъм е основният път на клирънс за абемациклиб. Абемациклиб се метаболизира до няколко метаболита главно от цитохром P450 (CYP) 3A4. Първичната биотрансформация е хидроксилирането до метаболит, който в кръвообръщението има AUC, която е 77% от основното лекарство. В допълнение, N-дезетил и N-дезетилхидрокси метаболити в кръвообръщението имат AUCs, които са 39% и 15% от основното лекарство. Тези метаболити в кръвообръщението имат активност, подобна на абемациклиб.

Елиминиране

Средногеометричният чернодробен клирънс (CL) на абемациклиб е 21,8 l/час (39,8% CV), а средният полуживот на елиминиране от плазмата за абемациклиб при пациенти е 24,8 часа (52,1% CV). След единична перорална доза на [¹⁴C]-абемациклиб, приблизително 81% от дозата се екскретира във фекалиите и 3,4% се екскретира в урината. По-голямата част от дозата, която се елиминира във фекалиите, са метаболити.

Специални популации

Възраст, пол и телесно тегло

Възрастта, полът и телесното тегло нямат ефект върху експозицията на абемациклиб в популационен фармакокинетичен анализ при пациенти с рак (135 мъже и 859 жени; възрастов диапазон 24-91 години; и диапазон на телесното тегло 36-175 kg).

Чернодробно увреждане

Абемациклиб се метаболизира в черния дроб. Лека степен (клас по Child Pugh A) и умерена степен (клас по Child Pugh B) на чернодробно увреждане нямат ефект върху експозицията на абемациклиб. При пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (клас по Child Pugh C), $AUC_{0-\infty}$ на абемациклиб и активността, коригирана за несвързан абемациклиб плюс неговите активни метаболити, се повишава съответно 2,1 пъти и 2,4 пъти. Полуживотът на абемациклиб се увеличава от 24 до 55 часа (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Бъбречният клирънс на абемациклиб и неговите метаболити е незначителен. Леката степен и умерената степен на бъбречно увреждане нямат ефект върху експозицията на абемациклиб. Липсват данни при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане, терминален стадий на бъбречна болест или при пациенти на диализа.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Данните за основните прицелни органи с потенциално значение за хората са ефектите върху органите на стомашно-чревния тракт и хематолимфопоетичните органи при плъхове и кучета в проучвания с продължителност до 13 седмици. Ефекти в белия дроб и скелетните мускули са наблюдавани само при плъхове при нива на експозиция приблизително 2 пъти по-високи от нивата на експозиция при хора, а ефекти в бъбреците са наблюдавани само при плъхове при нива на експозиция приблизително 6 пъти по-високи от нивата на експозиция при хора. Пълно или частично възстановяване се наблюдава за всички прицелни органи в края на 28-дневния период на възстановяване.

Генотоксичност

Абемациклиб не е мутагенен при тест за обратна а мутация при бактерии (Ames), не е кластогенен в *in vitro* изследване за хромозомни аберации в човешки лимфоцити от периферна кръв и не е кластогенен в *in vivo* микронуклеарен тест върху костен мозък на плъхове.

Канцерогенност

Не са провеждани специфични проучвания при животни за изследване на абемациклиб за канцерогенен потенциал.

Токсичност за развитието

Абемациклиб е тератогенен и причинява намаляване на теглото на фетуса при експозиции на майката, подобни на препоръчителната доза при хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

кроскармелоза натрий
лактоза монохидрат
целулоза, микрокристална
силициев диоксид, колоиден, хидриран
натриев стеарил фумарат

Филмово покритие

Verszenios 50 mg филмирани таблетки

поливинилов алкохол (E1203)
титанов диоксид (E171)
макрогол (E1521)
талк (E553b)
железен оксид, жълт (E172)
железен оксид, червен (E172)

Verszenios 100 mg филмирани таблетки

поливинилов алкохол (E1203)
титанов диоксид (E171)
макрогол (E1521)
талк (E553b)

Verszenios 150 mg филмирани таблетки

поливинилов алкохол (E1203)
титанов диоксид (E171)
макрогол (E1521)
талк (E553b)
железен оксид, жълт (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от полихлоротрифлуороетилен/PE/PVC, запечатани с алуминиево фолио в календарна карта, в опаковки, съдържащи по 14, 28, 42, 56, 70 или 168 филмирани таблетки.

Перфорирани блистери с единични дози от алуминий/алуминий, съдържащи по 28 x 1 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 27 септември 2018 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА 50 MG ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Verzenios 50 mg филмирани таблетки
абемациклиб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg абемациклиб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: лактоза. [Вижте листовката за допълнителна информация.](#)

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 филмирани таблетки
168 филмирани таблетки
28 x 1 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки
42 филмирани таблетки
70 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Eli Lilly Nederland B.V., Rapendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, Нидерландия.

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Verzenios 50 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА 100 MG ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Verzenios 100 mg филмирани таблетки
абемациклиб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg абемациклиб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: лактоза. [Вижте листовката за допълнителна информация.](#)

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 филмирани таблетки
168 филмирани таблетки
28 x 1 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки
42 филмирани таблетки
70 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Eli Lilly Nederland B.V., Rapendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, Нидерландия.

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Verzenios 100 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА 150 MG ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Verzenios 150 mg филмирани таблетки
абемациклиб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg абемациклиб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: лактоза. [Вижте листовката за допълнителна информация.](#)

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 филмирани таблетки
168 филмирани таблетки
28 x 1 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки
42 филмирани таблетки
70 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Eli Lilly Nederland B.V., Rapendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, Нидерландия.

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Verzenios 150 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
КАЛЕНДАРНА КАРТА ЗА БЛИСТЕР ЗА 50 MG ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Verzenios 50 mg таблетки
абемациклиб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Lilly

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

пн
вт
ср
чт
пт
сб
нд

Сутрин
Вечер

Пазете картата за блистера цяла

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР В КАЛЕНДАРНАТА КАРТА ЗА БЛИСТЕР ЗА 50 MG ФИЛМИРАНИ
ТАБЛЕТКИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Verzenios 50 mg
абемациклиб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Lilly

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
КАЛЕНДАРНА КАРТА ЗА БЛИСТЕР ЗА 100 МГ ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Verzenios 100 mg таблетки
абемациклиб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Lilly

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

пн
вт
ср
чт
пт
сб
нд

Сутрин
Вечер

Пазете картата за блистера цяла

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР В КАЛЕНДАРНА КАРТА ЗА БЛИСТЕР ЗА 100 МГ ФИЛМИРАНИ
ТАБЛЕТКИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Verzenios 100 mg
абемациклиб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Lilly

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
КАЛЕНДАРНА КАРТА ЗА БЛИСТЕР ЗА 150 МГ ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Verzenios 150 mg таблетки
абемациклиб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Lilly

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

пн
вт
ср
чт
пт
сб
нд

Сутрин
Вечер

Пазете картата за блистера цяла

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР В КАЛЕНДАРНА КАРТА ЗА БЛИСТЕР ЗА 150 МГ ФИЛМИРАНИ
ТАБЛЕТКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Verzenios 150 mg
абемациклиб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Lilly

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ПЕРФОРИРАН БЛИСТЕР ЗА ЕДИНИЧНИ ДОЗИ ЗА 50 МГ ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Verzenios 50 mg таблетки
абемациклиб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Lilly

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ПЕРФОРИРАН БЛИСТЕР ЗА ЕДИНИЧНИ ДОЗИ ЗА 100 MG ФИЛМИРАНИ
ТАБЛЕТКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Verzenios 100 mg таблетки
абемациклиб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Lilly

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ПЕРФОРИРАН БЛИСТЕР ЗА ЗА ЕДИНИЧНИ ДОЗИ ЗА 150 MG ФИЛМИРАНИ
ТАБЛЕТКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Verzenios 150 mg таблетки
абемациклиб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Lilly

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Verzenios 50 mg филмирани таблетки
Verzenios 100 mg филмирани таблетки
Verzenios 150 mg филмирани таблетки
абемациклиб (abemaciclib)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Verzenios и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Verzenios
3. Как да приемате Verzenios
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Verzenios
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Verzenios и за какво се използва

Verzenios е лекарство срещу рак, което съдържа активното вещество абемациклиб.

Абемациклиб блокира ефектите на белтъци, наречени циклин-зависима киназа 4 и 6. Тези белтъци са патологично активни при някои ракови клетки и ги заставя да нарастват неконтролируемо. Блокирането на действието на тези белтъци може да забави развитието на раковите клетки, да намали тумора и да забави развитието на рака.

Verzenios се използва за лечение на жени с някои видове рак на млечната жлеза (положителен за хормонален рецептор (HR+), отрицателен за рецептор за човешкия епидермален растежен фактор 2 (HER2-)), които са се разпространили извън първоначалния тумор и/или в други органи. Той се прилага заедно с хормонални терапии, като инхибитори на ароматазата или фулвестрант.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Verzenios

Не приемайте Verzenios

- ако сте алергични към абемациклиб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Verzenios може да:

- намали броя на Вашите бели кръвни клетки и може да бъдете изложени на по-висок риск от инфекция. Сериозни инфекции, като белодробни инфекции, могат да бъдат животозастрашаващи;
- причини образуване на кръвни съсиреци във вените;
- причини тежко или животозастрашаващо възпаление на белите дробове;
- повлияе върху начина на функциониране на Вашия черен дроб;
- причини диария. При първия признак на диария, започнете лечение с антидиарийно средство, като лоперамид. Пийте много течности.

Вижте точка 4 „Възможни нежелани реакции“ и говорете с Вашия лекар, ако имате някакви симптоми.

Какво ще провери Вашият лекар преди и по време на Вашето лечение

Ще имате редовни кръвни изследвания преди и по време на лечението, за да се провери дали Verzenios оказва влияние върху кръвта Ви (бели кръвни клетки, червени кръвни клетки и тромбоцити) или концентрацията на чернодробните ензими във Вашата кръв.

Деца и юноши

Verzenios не трябва да се използва при деца и юноши под 18-годишна възраст.

Други лекарства и Verzenios

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

По-специално, кажете на Вашия лекар или фармацевт преди да приемете Verzenios, ако приемате следните:

- лекарства, които могат да повишат концентрацията на Verzenios в кръвта:
 - **Кларитромицин** (антибиотик, използван за лечение на бактериални инфекции)
 - **Итраконазол, кетоконазол, позаконазол, вориконазол** (използвани за лечение на гъбични инфекции)
 - **Лопинавир/ритонавир** (използвани за лечение на ХИВ/СПИН)
 - **Дигоксин** (използван за лечение на сърдечни заболявания)
 - **Дабигатран етексилат** (използван за намаляване на риска от инсулт и кръвни съсиреци)
- лекарства, които могат да намалят ефективността на Verzenios:
 - **Карбамазепин** (antiepileptik, използван за лечение на гърчове или припадъци)
 - **Рифампицин**, използван за лечение на туберкулоза (ТВ)
 - **Фенитоин** (използван за лечение на гърчове)
 - **Жълт кантарион** (билков продукт, използван за лечение на лека депресия и тревожност)

Verzenios с храна и напитки

Докато приемате лекарството избягвайте грейпфрут или сок от грейпфрут, тъй като те могат да повишат концентрацията на Verzenios в кръвта.

Бременност, кърмене и фертилитет

Обсъдете контрацепция с Вашия лекар, ако съществува някаква вероятност да забременеете. Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Бременност

Не трябва да използвате Verzenios, ако сте бременна.

Трябва да избягвате забременяване докато приемате Verzenios.

Ако сте в състояние да имате деца, трябва да използвате подходящи методи на контрацепция (например, двойно-бариерна контрацепция като например, презерватив и диафрагма) по време на терапията и най-малко 3 седмици след завършване на лечението.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако забременеете.

Кърмене

Не трябва да кърмите докато приемате Verzenios. Не е известно дали Verzenios преминава в кърмата.

Шофиране и работа с машини

Умората и замаяването са много чести нежелани реакции. Ако се чувствате необичайно уморени или замаяни, обърнете специално внимание при шофиране или работа с машини.

Verzenios съдържа лактоза

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него преди да приемете това лекарство.

Verzenios съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, тоест практически „не съдържа натрий“.

3. Как да приемате Verzenios

Препоръчителната доза

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Когато се прилага заедно с ароматазен инхибитор или фулвестрант за лечение на рак на млечната жлеза, препоръчителната доза на Verzenios е 150 mg, приета през устата два пъти дневно.

Ако получите някакви нежелани реакции докато приемате Verzenios, Вашият лекар може да намали дозата Ви или да спре лечението временно или за постоянно.

Кога и как да приемате Verzenios

Приемайте Verzenios два пъти дневно, по едно и също време всеки ден, за предпочитане сутрин и вечер, така че в организма Ви да има достатъчно лекарство през цялото време.

Можете да приемате таблетките със или без храна, само избягвайте грейпфрут и сок от грейпфрут (вж. точка 2 „Verzenios с храна и напитки“).

Изпийте таблетката цяла с чаша вода. Не дъвчете, не разтрошавайте или не разделяйте таблетките преди да ги преглътнете.

Колко време да приемате Verzenios

Приемайте Verzenios непрекъснато до тогава, докогато Вашият лекар Ви каже.

Ако сте приели повече от необходимата доза Verzenios

Ако сте приели твърде много таблетки или, ако някой друг приеме Вашето лекарство, свържете се с лекар или болница за съвет. Покажете картонената кутия на Verzenios и тази листовка. Може да е необходимо лечение.

Ако сте пропуснали да приемете Verzenios

Ако повръщате след приема на дозата или забравите да приемете доза, вземете следващата Ваша доза във Вашето обичайно време. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата или повърнатата доза.

Ако сте спрели приема на Verzenios

Не спирайте приема на Verzenios, освен ако Вашият лекар не Ви каже да спрете да го приемате.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Свържете се с Вашия лекар незабавно, ако получите някой от следните:

- Симптоми като втрисане или температура. Това може да е признак на нисък брой на белите кръвни клетки (което може да засегне повече от 1 на 10 души) и трябва да се лекува незабавно. Ако имате кашлица, повишена температура и затруднено дишане или болки в гърдите, това може да е признак на инфекция на белия дроб. Сериозните или животозастрашаващите инфекции са нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души).
- Болезнен оток на крака, болка в гърдния кош, задух, учестено дишане или учестен пулс, тъй като това може да са признаци на кръвни съсиреци във вената (което може да засегне до 1 на 10 души).
- Диария (която може да засегне повече от 1 на 10 души).

Направете справка в точка 2 за повече информация относно някои от възможните нежелани реакции, изброени по-горе.

Други нежелани реакции с Verzenios могат да са:

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Инфекции
- Намаление на броя на белите кръвни клетки, червените кръвни клетки и тромбоцитите
- Гадене, повръщане
- Намален апетит
- Промяна на вкуса
- Косопад
- Умора
- Замайване
- Сърбеж
- Обрив
- Отклонения в кръвните чернодробни изследвания

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- Сълзене на очите
- Мускулна слабост
- Суха кожа
- Възпаление на белите дробове, което причинява задух, кашлица и повишена температура

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Verzenios

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера и картонената опаковка след „Годен до“/„EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че опаковката е повредена или има признаци на фалшифициране.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Verzenios

- Активното вещество е абемациклиб. Verzenios филмирани таблетки биват в различни концентрации:
 - Verzenios 50 mg филмирана таблетка: всяка таблетка съдържа 50 mg абемациклиб.
 - Verzenios 100 mg филмирана таблетка: всяка таблетка съдържа 100 mg абемациклиб.
 - Verzenios 150 mg филмирана таблетка: всяка таблетка съдържа 150 mg абемациклиб.
- Другите съставки в това лекарство са:
 - Ядро на таблетката: силициев диоксид колоиден хидриран, кроскармелоза натрий, лактоза монохидрат, целулоза микрокристална, натриев стеарил fumarat.
 - Филмово покритие: титанов диоксид (E171), талк (E553b), поливинилов алкохол (E1203), макрогол 3350 (E1521), железен оксид, жълт (E172) [50 mg и 150 mg таблетки само], железен оксид, червен (E172) [50 mg таблетки само].

Как изглежда Verzenios и какво съдържа опаковката

- Verzenios 50 mg филмирани таблетки са бежови, овални таблетки с вдлъбнато релефно означение“Lilly” от едната страна и “50” от другата страна.
- Verzenios 100 mg филмирани таблетки са бели, овални таблетки с вдлъбнато релефно означение“Lilly” от едната страна и “100” от другата страна.
- Verzenios 150 mg филмирани таблетки са жълти, овални таблетки с вдлъбнато релефно означение“Lilly” от едната страна и “150” от другата страна.

Verzenios се предлага в блистери в календарни карти, в опаковки, съдържащи по 14, 28, 42, 56, 70 и 168 филмирани таблетки и перфорирани блистери с единични дози, съдържащи по 28 x 1 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

Eli Lilly Nederland B.V., Rapendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, Нидерландия.

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

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

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 440 33 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 Pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.