

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Verzenios 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Verzenios 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Verzenios 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Verzenios 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg abematsikliibi.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 14 mg laktoosi (monohüdraadina).

Verzenios 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg abematsikliibi.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 28 mg laktoosi (monohüdraadina).

Verzenios 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg abematsikliibi.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 42 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Verzenios 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Beež ovaalne 5,2 x 9,5 mm tablett, mille ühel küljel on pimetrükk „Lilly“ ja teisel „50“.

Verzenios 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Valge ovaalne 6,6 x 12,0 mm tablett, mille ühel küljel on pimetrükk „Lilly“ ja teisel „100“.

Verzenios 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Kollane ovaalne 7,5 x 13,7 mm tablett, mille ühel küljel on pimetrükk „Lilly“ ja teisel „150“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Verzenios on näidustatud hormoonretseptor (HR)-positiivse, inimese epidermaalse kasvufaktori retseptor 2 (HER2)-negatiivse lokaalselt levinud või metastaatilise rinnavähiga naiste raviks kombinatsioonis esmase endokriinravina kasutatava aromataasi inhibiitori või fulvestrandiga või naistel, kes on saanud eelnevat endokriinravi.

Pre- või perimenopausis naistel tuleb endokriinravi kombineerida luteiniseerivat hormooni vabastava hormooni (LHRH) agonistiga.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Verzenios'ega peab alustama ja jälgima vähivastaste ravimite kasutamiskogemusega arst.

Annustamine

Verzenios kombinatsioonis endokriinraviga

Abematsikliibi soovitatav annus on 150 mg kaks korda ööpäevas, kui seda kasutatakse kombinatsioonis endokriinraviga. Vastava endokriinravi annustamissoovitused leiate ravimi omaduste kokkuvõttest.

Verzenios't tuleb võtta pidevalt senikaua, kui patsient saab ravist kliinilist kasu või kuni vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni.

Kui patsient oksendab või unustab Verzenios'e annuse võtmata, tuleb järgmine annus võtta selleks ettenähtud ajal; lisaannust võtta ei tohi.

Annuse kohandamine

Teatud kõrvaltoimete korral võib olla vaja ravi katkestada ja/või annust vähendada, nagu on näidatud tabelites 1...5.

Tabel 1. Annuse kohandamise soovitused kõrvaltoimete korral

	Verzenios'e annus kombinatsioonravi
Soovitatav annus	150 mg kaks korda ööpäevas
Esimene annuse kohandamine	100 mg kaks korda ööpäevas
Teine annuse kohandamine	50 mg kaks korda ööpäevas

Tabel 2. Tegevussoovitused hematoloogiliste kõrvaltoimete korral

Hemogramm tuleb teha enne Verzenios-ravi alustamist, esimesel kahel kuul iga kahe nädala järel, järgmisel kahel kuul kord kuus ning nagu kliiniliselt näidustatud. Enne ravi alustamist on soovitatav neutrofiilide absoluutarv (ANC) $\geq 1500/\text{mm}^3$, trombotsüütide arv $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ ja hemoglobiinisaldus ≥ 8 g/dl.

Kõrvaltoime^{a, b}	Tegevussoovitused
1. või 2. raskusaste	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
3. raskusaste	Lükata annuse manustamine edasi, kuni kõrvaltoime on taandunud ≤ 2 . raskusastmeni. Annuse vähendamine ei ole vajalik.
3. raskusaste, korduv; või 4. raskusaste	Lükata annuse manustamine edasi, kuni kõrvaltoime on taandunud ≤ 2 . raskusastmeni. Jätkata ravi ühe annusetaseme võrra väiksema annusega.
Patsient vajab vereloome kasvufaktorite manustamist	Katkestada ravi abematsikliibiga vähemalt 48 tunniks pärast vereloome kasvufaktorite viimase annuse manustamist ja kuni kõrvaltoime on taandunud ≤ 2 . raskusastmeni. Jätkata ravi ühe annusetaseme võrra väiksema annusega, välja arvatud juhul, kui annust on juba vähendatud kõrvaltoime tõttu, mis viis kasvufaktori kasutamiseni.

^a USA Riikliku Vähiinstituudi (NCI) kõrvaltoimete üldised terminoloogilised kriteeriumid (CTCAE)

^b ANC: 1. raskusaste: ANC < LLN...1500/mm³; 2. raskusaste: ANC 1000...<1500/mm³;

3. raskusaste: ANC 500...<1000/mm³; 4. raskusaste: ANC <500/mm³

LLN = normivahemiku alampiir

Tabel 3. Tegevussoovitused kõhulahtisuse korral

Kõhulahtisuse esimeste nähtude ilmnemisel tuleb alustada ravi kõhulahtisuse vastaste ravimitega, näiteks loperamiidiga.

Kõrvaltoime^a	Tegevussoovitused
1. raskusaste	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
2. raskusaste	Kui kõrvaltoime ei taandu 24 tunni jooksul ≤ 1 . raskusastmeni, lükata annuse manustamine edasi kuni kõrvaltoime taandumiseni. Annuse vähendamine ei ole vajalik.
2. raskusaste, mis püsib või kordub pärast ravi jätkamist sama annusega maksimaalsetest toetavatest meetmetest hoolimata	Lükata annuse manustamine edasi, kuni kõrvaltoime on taandunud ≤ 1 . raskusastmeni. Jätkata ravi ühe annusetaseme võrra väiksema annusega.
3. või 4. raskusaste, mis vajab haiglaravi	

^a NCI CTCAE

Tabel 4. Tegevussoovitused aminotransferaaside aktiivsuse suurenemise korral

Alaniini aminotransferaasi (ALAT) ja aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) aktiivsust tuleb kontrollida enne Verzenios-ravi alustamist, esimesel kahel kuul iga kahe nädala järel, järgmisel kahel kuul kord kuus ning nagu kliiniliselt näidustatud.

Kõrvaltoime^a	Tegevussoovitused
1. raskusaste (>ULN...3,0 x ULN) 2. raskusaste (>3,0...5,0 x ULN)	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
Püsiv või korduv 2. või 3. raskusaste (>5,0...20,0 x ULN)	Lükata annuse manustamine edasi, kuni kõrvaltoime on taandunud algväärtuse või 1. raskusastmeni. Jätkata ravi ühe annusetaseme võrra väiksema annusega.
ASAT ja/või ALAT aktiivsuse suurenemine >3 x ULN KOOS üldbilirubiini tasemega >2 x ULN, kui puudub kolestaas	Lõpetada ravi abematsikliibiga.
4. raskusaste (>20,0 x ULN)	Lõpetada ravi abematsikliibiga.

^a NCI CTCAE

ULN = normivahemiku ülempiir

Tabel 5. Tegevussoovitused mittehematoloogiliste kõrvaltoimete korral (välja arvatud kõhulahtisus ja aminotransferaaside aktiivsuse suurenemine)

Kõrvaltoime^a	Tegevussoovitused
1. või 2. raskusaste	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
Püsiv või korduv 2. raskusastme kõrvaltoime, mis ei taandu maksimaalsete toetavate meetmete rakendamisel 7 päeva jooksul algväärtuse või 1. raskusastmeni	Lükata annuse manustamine edasi, kuni kõrvaltoime on taandunud ≤1. raskusastmeni. Jätkata ravi ühe annusetaseme võrra väiksema annusega.
3. või 4. raskusaste	

^a NCI CTCAE

CYP3A4 inhibiitorid

Vältida tuleb tugevate CYP3A4 inhibiitorite samaaegset kasutamist. Kui tugevate CYP3A4 inhibiitorite kasutamist ei ole võimalik vältida, tuleb abematsikliibi annust vähendada 100 mg-ni kaks korda ööpäevas.

Patsientidel, kellel on abematsikliibi annust vähendatud 100 mg-ni kaks korda ööpäevas ja tugeva CYP3A4 inhibiitori samaaegset kasutamist ei ole võimalik vältida, tuleb abematsikliibi annust veelgi vähendada 50 mg-ni kaks korda ööpäevas.

Patsientidel, kellel on abematsikliibi annust vähendatud 50 mg-ni kaks korda ööpäevas ja tugeva CYP3A4 inhibiitori samaaegset kasutamist ei ole võimalik vältida, võib selle annuse kasutamist jätkata, jälgides patsienti hoolikalt toksilisusnähtude suhtes. Teise võimalusena võib abematsikliibi annust vähendada 50 mg-ni üks kord ööpäevas või ravi lõpetada.

Kui CYP3A4 inhibiitori kasutamine lõpetatakse, tuleb abematsikliibi annust suurendada tasemeni, mida kasutati enne CYP3A4 inhibiitoriga ravi alustamist (pärast CYP3A4 inhibiitori 3...5 poolväärtusaja pikkuse perioodi möödumist).

Patsientide erirühmad

Eakad

Vanuse põhjal ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Puuduvad andmed abematsikliibi kasutamise kohta raske neerukahjustuse, lõppstaadiumis neeruhaigusega või dialüüsi saavatel patsientidel (vt lõik 5.2). Abematsikliibi tuleb raske neerukahjustusega patsientidele manustada ettevaatusega, jälgides patsienti hoolikalt toksilisusnähtude suhtes.

Maksakahjustus

Kerge (Child Pugh A) või mõõduka (Child Pugh B) maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Raske (Child Pugh C) maksakahjustuse korral on soovitatav ravimit manustada üks kord ööpäevas (vt lõik 5.2).

Lapsed

Abematsikliibi ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Verzenios on suukaudseks manustamiseks.

Annuse võib manustada koos toiduga või ilma. Ravimit ei tohi manustada koos greibi või greibimahlaga (vt lõik 4.5).

Annused tuleb manustada iga päev ligikaudu samal kellaajal.

Tablett tuleb neelata tervelt (tablette ei tohi enne neelamist närida, purustada ega poolitada).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Neutropeenia

Abematsikliibi saavatel patsientidel on teatatud neutropeenia tekkest. Patsientidel, kellel tekib 3. või 4. raskusastme neutropeenia, on soovitatav annust muuta (vt lõik 4.2). Surmaga lõppenud juhtumeid esines <1%-l patsientidest. Patsiente tuleb juhendada, et nad teavitaksid oma tervishoiutöötajat igast palaviku episoodist.

Infektsioonid/infestatsioonid

Abematsikliibi koos endokriinraviga saanud patsientidel on infektsioonide esinemissagedus olnud suurem kui platseebot koos endokriinraviga saanud patsientidel. Abematsikliibiga ravitud patsientidel on teatatud kopsupõletikust ilma kaasneva neutropeeniata. Surmaga lõppenud juhtumeid esines <1%-l patsientidest. Patsiente tuleb jälgida infektsiooninähtude suhtes ja rakendada sobivat ravi.

Venoosne trombemboolia

Venoosse trombemboolia juhtudest on teatatud 5,3%-l patsientidest, kes said abematsikliibi koos fulvestrandi või aromataasi inhibiitoritega, võrreldes 0,8%-ga platseebot koos fulvestrandi või aromataasi inhibiitoritega saanud patsientidel. Patsiente tuleb jälgida süvaveenitromboosi ja kopsuemboolia nähtude ja sümptomite suhtes ning rakendada sobivat ravi.

Aminotransferaaside aktiivsuse suurenemine

Abematsikliibiga ravitud patsientidel on teatatud ALAT ja ASAT aktiivsuse suurenemisest. Sõltuvalt ALAT või ASAT aktiivsuse suurenemise määrast võib olla vaja abematsikliibi annust muuta (vt lõik 4.2).

Kõhulahtisus

Kõhulahtisus on kõige sagedasem kõrvaltoime. Kliinilistes uuringutes oli esimese kõhulahtisuse episoodi tekkeni kulunud aja mediaan ligikaudu 6...8 päeva ning kõhulahtisuse kestuse mediaan 9...12 päeva (2. raskusaste) ja 6...8 päeva (3. raskusaste). Kõhulahtisus võib põhjustada vedelikukaotust. Kõhulahtisuse esimeste nähtude ilmnemisel peavad patsiendid alustama ravi kõhulahtisuse vastaste ravimite, näiteks loperamiidiga, suurendama suukaudset vedelikutarbimist ja teavitama oma tervishoiutöötajat. Annuse muutmine on soovitatav patsientidel, kellel tekib ≥ 2 . raskusastme kõhulahtisus (vt lõik 4.2).

CYP3A4 indutseerijate samaaegne kasutamine

CYP3A4 indutseerijate samaaegset kasutamist tuleb vältida abematsikliibi toime vähenemise riski tõttu (vt lõik 4.5).

Vistseraalne kriis

Puuduvad andmed abematsikliibi efektiivsuse ja ohutuse kohta vistseraalse kriisiga patsientidel.

Laktoos

Seda ravimit ei tohi võtta patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoosi talumatus, täielik laktaasipuudulikkus või glükoosi-galaktoosi imendumishäire.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite toime abematsikliibi farmakokineetikale

Abematsikliib metaboliseerub peamiselt CYP3A4 vahendusel.

CYP3A4 inhibiitorid

Abematsikliibi manustamisel koos CYP3A4 inhibiitoritega võib suurened a abematsikliibi plasmakontsentratsioon. Kaugelearenenud ja/või metastaatilise vähiga patsientidel viis CYP3A4 inhibiitori klaritromütsiini samaaegne manustamine abematsikliibi plasmakontsentratsiooni 3,4-kordse suurenemiseni ning abematsikliibi ja selle aktiivsete metaboliitide kombineeritud seondumata fraktsiooni järgi kohandatud plasmakontsentratsiooni 2,5-kordse suurenemiseni.

Vältida tuleb tugevate CYP3A4 inhibiitorite kasutamist koos abematsikliibiga. Kui tugevaid CYP3A4 inhibiitoreid on vaja samaaegselt manustada, tuleb abematsikliibi annust vähendada (vt lõik 4.2), millele järgneb hoolikas jälgimine toksilisuse suhtes. Tugevad CYP3A4 inhibiitorid on näiteks, kuid mitte ainult järgmised ravimid: klaritromütsiin, itrakonasool, ketokonasool, lopinaviir/ritonaviir, posakonasool või vorikonasool. Vältida tuleb greibi või greibimahla tarbimist.

Mõõdukate või nõrkade CYP3A4 inhibiitoritega ravi saavatel patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Siiski on vajalik hoolikas jälgimine toksilisusnähtude suhtes.

CYP3A4 indutseerijad

Abematsikliibi manustamisel koos tugeva CYP3A4 indutseerija rifampitsiiniga vähenes abematsikliibi plasmakontsentratsioon 95% ning abematsikliibi pluss selle aktiivsete metaboliitide seondumata fraktsiooni järgi kohandatud plasmakontsentratsioon 77% AUC_{0-∞} põhjal. Tugevate CYP3A4 indutseerijate (sealhulgas, kuid mitte ainult: karbamasepiin, fenütoiin, rifampitsiin ja liht-naistepuna) samaaegset kasutamist tuleb vältida abematsikliibi toime vähenemise riski tõttu.

Abematsikliibi toime teiste ravimite farmakokineetikale

Ravimid, mis on transporterite substraadid

Abematsikliib ja selle põhilised aktiivsed metaboliidid inhibeerivad renaalseid transportereid OCT2 (orgaaniline katioontransporter 2), MATE1 (*multidrug and extrusion toxin protein*) ja MATE2-K. *In vivo* võivad tekkida abematsikliibi koostoimed nende transporterite kliiniliselt oluliste substraatidega, nagu dofetiliid või kreatiniin (vt lõik 4.8). Kliinilises ravimkoostoimete uuringus täheldati metformiini (OCT2, MATE1 ja 2 substraat) manustamisel koos 400 mg abematsikliibiga metformiini plasmakontsentratsiooni vähest, kuid mitte kliiniliselt olulist suurenemist (37%). Leiti, et see on tingitud renaalse sekretsiooni vähenemisest, glomerulaarfiltratsioon ei muutunud.

Tervetel isikutel viis abematsikliibi ja P-glükoproteiini (P-gp) substraadi loperamiidi koosmanustamine loperamiidi plasmakontsentratsiooni 9% suurenemiseni $AUC_{0-\infty}$ põhjal ja 35% suurenemiseni C_{max} põhjal. Seda ei loetud kliiniliselt oluliseks. Kuid tuginedes abematsikliibi puhul täheldatud P-gp ja rinnavähi resistentsusvalgu (BCRP) inhibeerimisele *in vitro*, võivad tekkida *in vivo* koostoimed abematsikliibi ja nende transporterite kitsa terapeutilise indeksiga substraatide vahel, nagu digoksiin või dabigatraneteksilaat.

Rinnavähiga patsientide kliinilises uuringus ei esinenud kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid abematsikliibi ja anastroooli, fulvestrandi, eksemestaani, letrosooli või tamoksifeeni vahel.

Praegu ei ole teada, kas abematsikliib võib vähendada süsteemselt toimivate hormonaalsete kontratseptiivide efektiivsust.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised/kontratseptsioon naistel

Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama väga efektiivseid rasestumisvastaseid meetodeid (nt topeltbarjääri meetodit) ravi ajal ja vähemalt 3 nädalat pärast ravi lõppu (vt lõik 4.5).

Rasedus

Abematsikliibi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Verzenios't ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta kontratseptsiooni.

Imetamine

Ei ole teada, kas abematsikliib eritub rinnapiima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Abematsikliibi saavad patsiendid ei tohi last rinnaga toita.

Fertiilsus

Abematsikliibi toime inimeste fertiilsusele on teadmata. Loomkatsetes ei täheldatud toimet emasloomade reproduktiivorganitele. Kuid rottidel ja koertel täheldatud tsütotoksilised toimed isasloomade reproduktiivtraktile näitavad, et abematsikliib võib kahjustada meeste fertiilsust (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Verzenios mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Patsientidele tuleb nõu anda, et nad oleksid ettevaatlikud autojuhtimisel või masinatega töötamisel, kui neil tekib Verzenios-ravi ajal väsimus või pearinglus (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed on kõhulahtisus, infektsioonid, neutropeenia, aneemia, väsimus, iiveldus, oksendamine ja söögiisu vähenemine.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Järgnevas tabelis on kõrvaltoimed loetletud MedDRA organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi. Esinemissageduse astmed on järgmised: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 6. Abematsikliibi ja endokriinravi kombinatsiooni III faasi uuringutes kirjeldatud kõrvaltoimed (N=768)

Organsüsteemi klass <i>Esinemissagedus</i> Eelistatud termin	Abematsikliib pluss endokriinravi ^a		
	Kõik raskusastmed (%)	3. raskusaste (%)	4. raskusaste (%)
Infektsioonid ja infestatsioonid			
<i>Väga sage</i> Infektsioonid ^b	43,6	5,2	1,0
Vere ja lümfisüsteemi häired			
<i>Väga sage</i> Neutropeenia	45,1	22,9	2,5
Leukopeenia	25,7	8,5	0,3
Aneemia	30,1	7,0	0,1
Trombotsütopeenia	14,3	2,2	1,0
<i>Sage</i> Lümfopeenia	7,3	3,0	0,1
<i>Aeg-ajalt</i> Febriilne neutropeenia	0,9	0,7	0,1
Ainevahetus- ja toitumishäired			
<i>Väga sage</i> Söögiisu vähenemine	26,4	1,3	0
Närvisüsteemi häired			
<i>Väga sage</i> Maitsehäire	14,3	0	0
Pearinglus	12,9	0,5	0
Silma kahjustused			
<i>Sage</i> Suurenenud pisaraeritus	6,8	0,1	0
Vaskulaarsed häired			
<i>Sage</i> Venoosne trombemboolia ^c	5,3	1,7	0,3
Seedetrakti häired			
<i>Väga sage</i> Kõhulahtisus	84,6	11,7	0
Oksendamine	27,7	1,2	0
Iiveldus	43,5	2,1	0

Naha ja nahaaluskoe kahjustused			
<i>Väga sage</i>			
Alopeetsia	20,7	0	0
Sügelus	13,5	0	0
Lööve	12,9	1,0	0
<i>Sage</i>			
Naha kuivus	9,0	0	0
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused			
<i>Sage</i>			
Lihasnõrkus	8,3	0,5	0
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			
<i>Väga sage</i>			
Väsimus	40,5	2,3	0
Palavik	10,7	0,1	0
Uuringud			
<i>Väga sage</i>			
Alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine	15,1	4,8	0,3
Aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine	14,2	2,9	0

^a Abematsikliib kombinatsioonis letrosooli, anastrosooli või fulvestrandiga.

^b Infektsioonid hõlmavad kõiki organsüsteemi klassi „Infektsioonid ja infestatsioonid“ kuuluvaid eelistatud termineid.

^c Venosse trombemboolia juhud hõlmavad süvaveenitromboosi, kopsuembooliat, aju venoosete siinuste tromboosi, rangluualuse veeni, aksillaarveeni tromboosi, süvaveenitromboosi, alumise õõnesveeni ja vaagnaveeni tromboosi.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Neutropeenia

Neutropeeniast teatati sageli (45,1%) ning 3. või 4. raskusastme neutrofiilide arvu vähenemist (laboratoorsete leidude põhjal) kirjeldati 28,2%-l patsientidest, kes said abematsikliibi kombinatsioonis aromataasi inhibiitorite või fulvestrandiga. Mediaanaeg 3. või 4. raskusastme neutropeenia tekkeni oli 29...33 päeva ja mediaanaeg taandumiseni 11...15 päeva. Febriilsest neutropeeniast teatati 0,9%-l patsientidest. Patsientidel, kellel tekib 3. või 4. raskusastme neutropeenia, on soovitatav annust muuta (vt lõik 4.2).

Kõhulahtisus

Kõhulahtisus oli kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoime (vt tabel 6). Esinemissagedus oli suurim abematsikliibravi esimesel kuul ja seejärel vähenes. Mediaanaeg esimese kõhulahtisuse episoodi tekkeni oli ligikaudu 6...8 päeva ning kõhulahtisuse kestuse mediaan oli 9...12 päeva (2. raskusaste) ja 6...8 päeva (3. raskusaste) kõigi uuringute lõikes. Kõhulahtisus taandus algtaseme või madalama raskusastmeni toetava raviga (nt loperamiid) ja/või annuse kohandamise järgselt (vt lõik 4.2).

Aminotransferaaside aktiivsuse suurenemine

Patsientidel, kes said abematsikliibi kombinatsioonis aromataasi inhibiitorite või fulvestrandiga, teatati sageli ALAT või ASAT aktiivsuse suurenemisest (vastavalt 15,1% ja 14,2%). 3. või 4. raskusastme ALAT või ASAT aktiivsuse suurenemist (laboratoorsete leidude põhjal) kirjeldati 6,1%-l ja 4,2%-l patsientidest. Mediaanaeg 3. või 4. raskusastme ALAT aktiivsuse suurenemise tekkeni oli 57...61 päeva ja mediaanaeg taandumiseni 14 päeva. Mediaanaeg 3. või 4. raskusastme ASAT aktiivsuse suurenemise tekkeni oli 71...185 päeva ja mediaanaeg taandumiseni 13...15 päeva. Patsientidel, kellel tekib 3. või 4. raskusastme ALAT või ASAT aktiivsuse suurenemine, on soovitatav annust muuta (vt lõik 4.2).

Kreatiniinisaldus

Kuigi see ei ole kõrvaltoime, on abematsikliibi kasutamisel täheldatud seerumi kreatiniinisalduse suurenemist 98,3%-l patsientidel (laboratoorsete leidude põhjal), millest 1,9% on olnud 3. või 4. raskusastme juhud (laboratoorsete leidude põhjal). Ainult aromataasi inhibiitorit või fulvestranti saanud patsientidest 78,4%-l teatati seerumi kreatiniinisalduse suurenemisest (kõik laboratoorsed raskusastmed). On näidatud, et abematsikliibi kasutamisel suureneb seerumi kreatiniinisaldus renaalse tubulaarsekretsiooni transporterite inhibeerimise tõttu, mõjutamata glomerulaarfunktsiooni (mõõdetuna ioheksooli kliirensi põhjal) (vt lõik 4.5). Kliinilistes uuringutes tekkis seerumi kreatiniinisalduse suurenemine abematsikliibravi esimese kuu jooksul, stabiilne tõus püsis kogu raviperioodi jooksul, taandus ravi lõpetamise järgselt ning sellega ei kaasnenud neerufunktsiooni näitajate (vere urea lämmastik, tsüstatiin C või arvutatud glomerulaarfiltratsiooni kiirus tsüstatiin C alusel) muutusi.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Abematsikliibi üleannustamise korral võivad tekkida väsimus ja kõhulahtisus. Rakendada üldtoetavaid meetmeid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, proteiinkinaasi inhibiitorid, ATC-kood: L01XE50

Toimemehhanism

Abematsikliib on tsükliinsõltuvate kinaaside 4 ja 6 (CDK4 ja CDK6) tugev ja selektiivne inhibiitor ning ensüümanalüüsides kõige suurema aktiivsusega tsükliin D1/CDK4 vastu. Abematsikliib takistab retinoblastoomi valgu (Rb) fosforüülimist, blokeerides rakutsükli ülemineku G1-faasist S-faasi, mis viib tuumori kasvu pärssimiseni. Östrogeenretseptor-positiivsetes rinnavähi rakuliinides hoidis pidev sihtmärgi inhibeerimine abematsikliibiga ära Rb fosforüülimise taastekke ning viis rakkude vananemise ja surmani. *In vitro* on Rb-negatiivsed ja Rb-langusega vähi rakuliinid üldiselt abematsikliibi suhtes vähem tundlikud. Rinnavähi ksenograafi mudelites viis kliiniliselt olulistest kontsentratsioonides abematsikliibi igapäevane pidev ainuravimina või kombinatsioonis antiöstrogeenidega manustamne kasvaja suuruse vähenemiseni.

Farmakodünaamilised toimed

Vähahaigetel inhibeerib abematsikliib CDK4 ja CDK6, mida näitab Rb ja topoisomeraas II alfa fosforüülimise inhibeerimine ja mis viib rakutsükli inhibeerimiseni alates G1-faasi kontrollpunktist.

Südame elektrofüsioloogia

Abematsikliibi toimet QTcF-intervallile hinnati 144-l kaugelearenenud vähiga patsiendil. Abematsikliibi terapeutiliste annuste manustamise järgselt saavutatud keskmiste maksimaalsete tasakaalukontsentratsiooni seisundi kontsentratsiooni väärtuste juures ei täheldatud QTcF-intervalli suurt muutust (st >20 ms). Tervetel isikutel tehtud ekspositsiooni-ravivastuse analüüsi alusel ei põhjustanud abematsikliibi ekspositsiooni väärtused, mis on võrreldavad 200 mg kaks korda ööpäevas manustamisel saavutatuga, QTcF-intervalli pikenemist kliiniliselt olulisel määral.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Randomiseeritud III faasi uuring MONARCH 3: Verzenios kombinatsioonis aromataasi inhibiitoritega

Verzenios'e ja aromataasi inhibiitori (anastrosool või letrosool) kombinatsiooni efektiivsust ja ohutust hinnati uuringus MONARCH 3, mis on randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga III faasi uuring HR-positiivse, HER2-negatiivse lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise rinnavähiga naistel, kes ei olnud selle haiguse raviks eelnevat süsteemset ravi saanud. Patsiendid randomiseeriti vahekorras 2:1 saama Verzenios't 150 mg kaks korda ööpäevas pluss mittesteroidset aromataasi inhibiitorit soovitatavas ööpäevases annuses ja platseebot pluss mittesteroidset aromataasi inhibiitorit sama raviskeemi järgi. Esmane tulemusnäitaja oli uurija hinnatud progressioonivaba elulemus (*progression-free survival*, PFS), mida hinnati RECIST 1.1 alusel; põhilised teised efektiivsuse tulemusnäitajad oli objektiivse ravivastuse määr (*objective response rate*, ORR), kliinilise kasu määr (*clinical benefit rate*, CBR) ja üldine elulemus (*overall survival*, OS).

Uuringusse kaasatud patsientide mediaanvanus oli 63 aastat (vahemik 32...88). Ligikaudu 39% patsientidest oli saanud keemiaravi ja 44% antihormonaalset ravi (neo)adjuvantravina. Eelnevat (neo)adjuvantset endokriinravi saanud patsiendid pidid olema selle ravi lõpetanud vähemalt 12 kuud enne uuringusse randomiseerimist. Enamikul patsientidel (96%) oli uuringu alguses metastaatiline haigus. Ligikaudu 22%-l patsientidest oli ainult luid haarav haigus ja 53%-l esinesid vistseraalsed metastaasid.

Uuring saavutas esmase tulemusnäitaja, milleks oli PFS-i paranemine. Kokkuvõtte esmastest efektiivsustulemustest on esitatud tabelis 7 ja joonisel 1.

Tabel 7. MONARCH 3: Efektiivsusandmete kokkuvõtte (uurija hinnang, ravikavatsuslik [intent-to-treat] populatsioon)

	Verzenios pluss aromataasi inhibiitor	Platseebo pluss aromataasi inhibiitor
Progressioonivaba elulemus	N=328	N=165
Uurija hinnang, juhtumite arv (%)	138 (42,1)	108 (65,5)
Mediaan [kuud] (95% CI)	28,18 (23,51; NR)	14,76 (11,24; 19,20)
Riskitiheduste suhe (95% CI) ja p-väärtus	0,540 (0,418; 0,698), p=0,000002	
Sõltumatu radioloogiline hinnang, juhtumite arv (%)	91 (27,7)	73 (44,2)
Mediaan [kuud] (95% CI)	NR (NR; NR)	19,36 (16,37; 27,91)
Riskitiheduste suhe (95% CI) ja p-väärtus	0,465 (0,339; 0,636); p < 0,000001	
Objektiivse ravivastuse määr^{ab} [%] (95% CI)	49,7 (44,3; 55,1)	37,0 (29,6; 44,3)
Ravivastuse kestus [kuud] (95% CI)	27,39 (25,74; NR)	17,46 (11,21; 22,19)
Objektiivne ravivastus mõõdetava haigusega patsientidel^a	N=267	N=132
Objektiivse ravivastuse määr ^b [%] (95% CI)	61,0 (55,2; 66,9)	45,5 (37,0; 53,9)
Täielik ravivastus, (%)	3,4	0
Osaline ravivastus, (%)	57,7	45,5
Kliinilise kasu määr^c (mõõdetav haigus) [%] (95% CI)	79,0 (74,1; 83,9)	69,7 (61,9; 77,5)

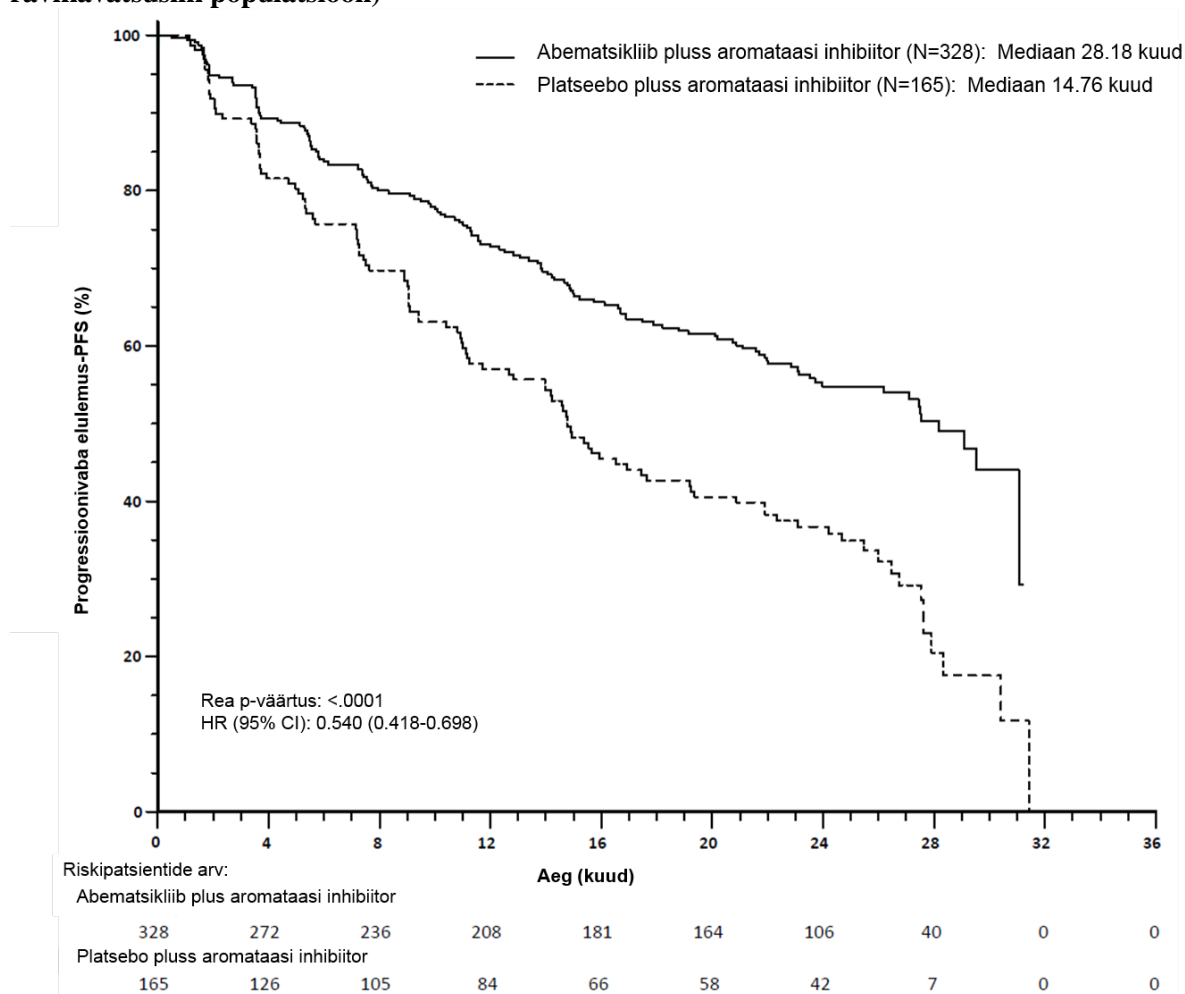
^a RECIST versioon 1.1 alusel määratletud mõõdetav haigus

^b Täielik ravivastus + osaline ravivastus

^c Täielik ravivastus + osaline ravivastus + stabiilne haigus ≥ 6 kuud

N=patsientide arv; CI=usaldusvahemik; NR=saavutamata.

Joonis 1. MONARCH 3: Progressioonivaba elumuse Kaplan-Meieri kõverad (uurija hinnang, ravikavatsuslik populatsioon)



Verzenio's'e pluss aromataasi inhibiitori (AI) rühmas oli progressioonivaba elumuse (PFS) oluliselt pikenenud (riskitiheduste suhe [HR] 0,540 [95% CI, 0,418...0,698]); PFS-i mediaan oli 28,18 kuud Verzenio's'e pluss AI rühmas ja 14,76 kuud platseebo pluss AI rühmas. Need tulemused on vastavuses haiguse progresseerumise või surma riski kliiniliselt olulise 46% vähenemisega abematsikliibi pluss aromataasi inhibiitoriga ravitud patsientidel.

Lõpliku PFS analüüsi ajal ei olnud üldise elumuse andmed veel valmis (kahes rühmas täheldati 93 juhtumit). HR oli 1,057 (95% CI: 0,683; 1,633), p=0,8017.

Rida eelnevalt kindlaksmääratud alarühma PFS analüüsi näitas ühesuguseid tulemusi patsientide alarühmades, sealhulgas vanuse (<65 või ≥65 aastat), haiguse paikme, haiguse seisundi (*de novo* metastaatiline vs. retsidiiveerunud metastaatiline vs. lokaalselt kaugelearenenud retsidiiveerunud haigus), mõõdetava haiguse olemasolu, progesteronireseptori staatuse ja ravieelse ECOG sooritusvõime järgi määratletud alarühmades. Haiguse progresseerumise või surma riski vähenemist täheldati vistseraalse haigusega patsientidel (HR 0,567 [95% CI: 0,407; 0,789]), PFS-i mediaan 21,6 kuud *versus* 14,0 kuud; ainult luude haaratusega patsientidel (HR 0,565 [95% CI: 0,306; 1,044]); ja mõõdetava haigusega patsientidel (HR 0,517 [95% CI: 0,392; 0,681]).

Randomiseeritud III faasi uuring MONARCH 2: Verzenio kombinatsioonis fulvestrandiga

Verzenio's'e ja fulvestrandi kombinatsiooni efektiivsust ja ohutust hinnati uuringus MONARCH 2, mis on randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga III faasi uuring HR-positiivse, HER2-negatiivse lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise rinnavähiga naistel. Patsiendid randomiseeriti vahekorras 2:1 saama Verzenio's't 150 mg kaks korda ööpäevas pluss fulvestranti 500 mg ühekuuliste intervallide järel, kus täiendav 500 mg annus manustati kaks nädalat pärast esialgset annust, ja

platseebot pluss fulvestranti sama raviskeemi järgi. Esmane tulemusnäitaja oli uurija hinnatud PFS, mida hinnati RECIST 1.1 alusel; põhilised teised tulemusnäitajad oli objektiivse ravivastuse määr (ORR), kliinilise kasu määr (CBR) ja üldine elulemus (OS).

Uuringusse kaasatud patsientide mediaanvanus oli 60 aastat (vahemik 32...91 aastat). Mõlemas ravirühmas oli enamik patsiente valgest rassist ja ei olnud metastaatilise haiguse tõttu keemiaravi saanud. 17% patsientidest oli pre-/perimenopausis ja nad said munasarjade supressiooniks GnRH agonisti. Ligikaudu 56%-l patsientidest esinesid vistseraalsed metastaasid. Ligikaudu 25%-l patsientidest esines primaarne endokriinresistentsus (haigus progresseerus endokriinravi ajal adjuvantse endokriinravi esimese 2 aasta jooksul või metastaatilise rinnavähi esimese valiku endokriinravi esimese 6 kuu jooksul); enamikul tekkis endokriinresistentsus hiljem. 59% patsientidest sai kõige hiljutisemat endokriinravi (neo)adjuvantravina ja 38% metastaatilise haiguse tõttu.

Uuring saavutas esmase tulemusnäitaja, milleks oli PFS-i paranemine. Kokkuvõtte esmastest efektiivsustulemustest on esitatud tabelis 8 ja joonisel 2.

Tabel 8. MONARCH 2: Efektiivsusandmete kokkuvõtte (uurija hinnang, ravikavatsuslik populatsioon)

	Verzenio plus fulvestrant	Platseebo plus fulvestrant
Progressioonivaba elulemus	N=446	N=223
Uurija hinnang, juhtumite arv (%)	222 (49,8)	157 (70,4)
Mediaan [kuud] (95% CI)	16,4 (14,4; 19,3)	9,3 (7,4; 12,7)
Riskitiheduste suhe (95% CI) ja p-väärtus	0,553 (0,449; 0,681), p=0,0000001	
Sõltumatu radioloogiline hinnang, juhtumite arv (%)	164 (36,8)	124 (55,6)
Mediaan [kuud] (95% CI)	22,4 (18,3; NR)	10,2 (5,8; 14,0)
Riskitiheduste suhe (95% CI) ja p-väärtus	0,460 (0,363; 0,584); p < 0,0000001	
Objektiivse ravivastuse määr^b [%] (95% CI)	35,2 (30,8; 39,6)	16,1 (11,3; 21,0)
Ravivastuse kestus [kuud] (95% CI)	NR (18,05; NR)	25,6 (11,9; 25,6)
Objektiivne ravivastus mõõdetava haigusega patsientidel^a	N=318	N=164
Objektiivse ravivastuse määr ^b [%] (95% CI)	48,1 (42,6; 53,6)	21,3 (15,1; 27,6)
Täielik ravivastus, (%)	3,5	0
Osaline ravivastus, (%)	44,7	21,3
Kliinilise kasu määr^c (mõõdetav haigus) [%] (95% CI)	73,3 (68,4; 78,1)	51,8 (44,2; 59,5)

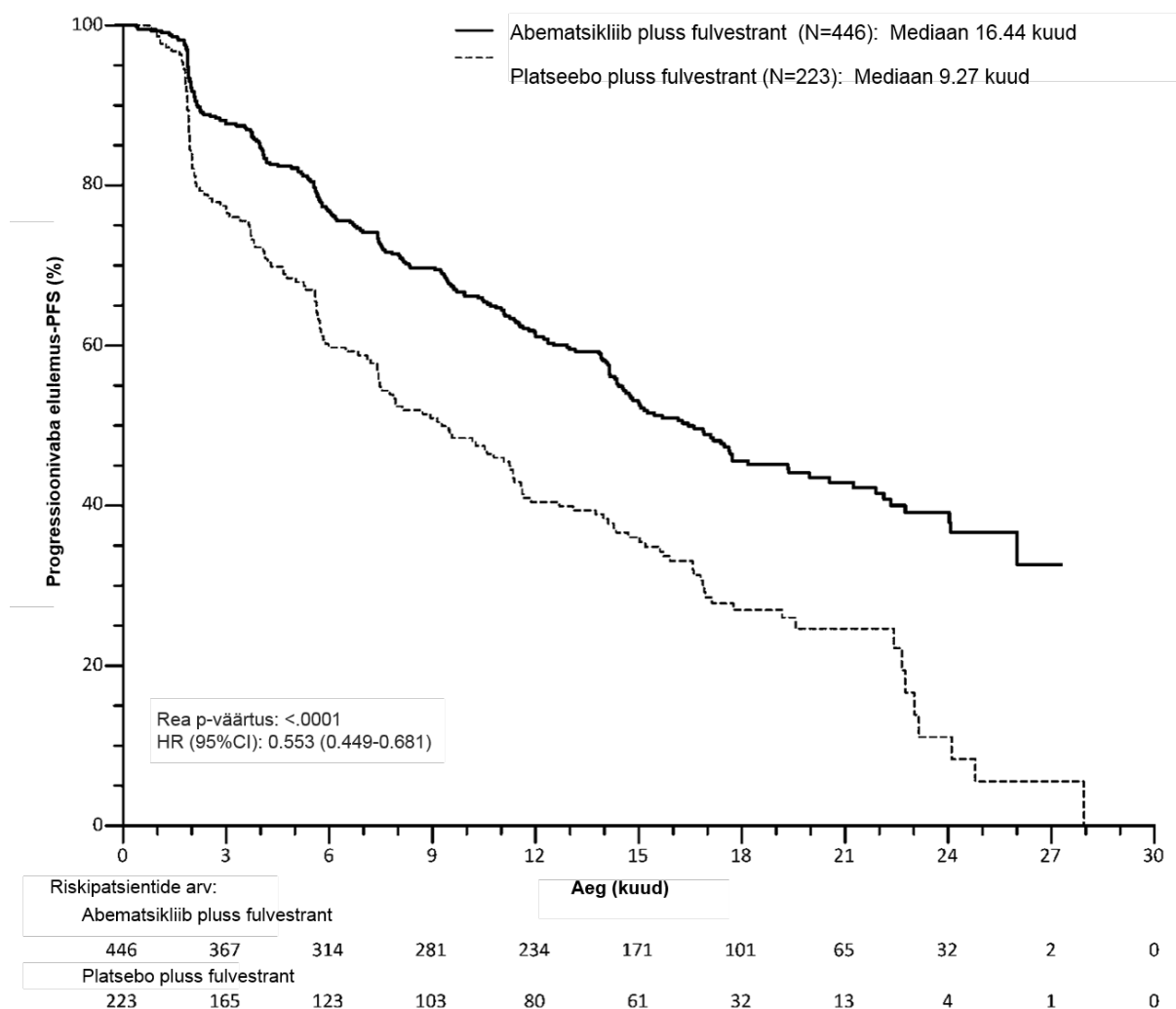
^a RECIST versioon 1.1 alusel määratletud mõõdetav haigus

^b Täielik ravivastus + osaline ravivastus

^c Täielik ravivastus + osaline ravivastus + stabiilne haigus ≥ 6 kuud

N=patsientide arv; CI=usaldusvahemik; NR=saavutamata.

Joonis 2. MONARCH 2: Progressioonivaba elulemuse Kaplan-Meieri kõverad (uurija hinnang, ravikavatsuslik populatsioon)



Verzenios'e plus fulvestrandi rühmas oli PFS-i mediaan oluliselt pikenenud (HR 0,553 [95% CI 0,449; 0,681]); PFS-i mediaan oli 16,4 kuud *versus* 9,3 kuud platseebo plus fulvestrandi rühmas. Need tulemused on vastavuses haiguse progresseerumise või surma riski kliiniliselt olulise 44,7% vähenemise ja PFS-i mediaani 7,2-kuulise pikenedamisega Verzenios'e plus fulvestrandiga ravitud patsientidel. Verzenios'e plus fulvestrandi toimel pikenes progressioonivaba elulemus ilma kliiniliselt olulise tervisega seotud elukvaliteedi halvenemiseta.

Lõpliku PFS analüüsi ajal ei olnud üldise elulemuse andmed veel valmis (kahes rühmas täheldati 133 juhtumit). HR oli 0,854 (95% CI: 0,598; 1,221), p=0,3886.

Rida eelnevalt kindlaksmääratud alarühma PFS analüüsi näitas ühesuguseid tulemusi patsientide alarühmades, sealhulgas vanuse (<65 või ≥65 aastat), rassi, geograafilise piirkonna, haiguse paikme, endokriinravi suhtes esineva resistentsuse, mõõdetava haiguse olemasolu, progesteronretseptori staatuse ja menopausi staatuse järgi määratletud alarühmades. Haiguse progresseerumise või surma riski vähenemist täheldati vistseraalse haigusega patsientidel (HR 0,481 [95% CI: 0,369; 0,627]), PFS-i mediaan 14,7 kuud *versus* 6,5 kuud; ainult luude haaratusega patsientidel (HR 0,543 [95% CI: 0,355; 0,833]); mõõdetava haigusega patsientidel (HR 0,523 [95% CI: 0,412; 0,644]). Pre-/perimenopausis patsientidel oli riskitiheduste suhe 0,415 (95% CI: 0,246; 0,698); progesteronretseptor-negatiivsetel patsientidel oli HR 0,509 (95% CI: 0,325; 0,797).

PFS oli samasugune ka eelnevat endokriinravi mittesaanud lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise haigusega patsientide alampopulatsioonis.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Verzenios'ega läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta rinnavähi korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Abematsikliibi imendumine on aeglane; T_{max} on 8 tundi ja keskmine absoluutne biosaadavus ligikaudu 45%. Terapeutilises annusevahemikus 50...200 mg on plasma ekspositsiooni (AUC) ja C_{max} -i suurenemine ligikaudu proportsionaalne annusega. Tasakaalukontsentratsiooni seisund saavutati 5 päeva jooksul pärast korduvat kaks korda ööpäevas manustamist ning abematsikliib kuhjus geomeetrilise keskmise akumulatsioonisuhtega 3,7 (58% CV) ja 5,8 (65% CV) vastavalt C_{max} -i ja AUC alusel. Suure rasvisaldusega eine toimel suurenes abematsikliibi ja selle aktiivsete metaboliitide kombineeritud AUC 9% ja C_{max} 26%. Neid muutusi ei loetud kliiniliselt olulisteks. Seetõttu võib abematsikliibi võtta koos toiduga või ilma.

Jaotumine

Abematsikliib seondub ulatuslikult inimese plasmavalkudega (keskmine seondunud fraktsioon ligikaudu 96...98%). Geomeetriline keskmine süsteemne jaotusruumala on ligikaudu 750 l (69% CV), mis näitab abematsikliibi jaotumist kudedesse.

Abematsikliibi ja selle aktiivsete metaboliitide kontsentratsioon tserebrospinaalvedelikus on võrreldav seondumata ravimi plasmakontsentratsiooniga.

Biotransformatsioon

Maksas toimuv metabolism on abematsikliibi peamine eliminatsioonitee. Abematsikliib metaboliseerub peamiselt tsütokroom P450 (CYP) 3A4 vahendusel mitmeteks metaboliitideks. Esmane biotransformatsioon on hüdroksüülimine tsirkuleerivaks metaboliidiks, mille AUC moodustab 77% lähteravimi omast. Lisaks ringlevad N-desetüül- ja N-desetüülhüdroksümetaboliidid, mille AUC väärtused moodustavad 39% ja 15% lähteravimi omast. Need tsirkuleerivad metaboliidid on aktiivsed ja sarnase toime tugevusega nagu abematsikliib.

Eritumine

Abematsikliibi geomeetriline keskmine maksa kliirens (CL) oli 21,8 l/h (39,8% CV) ja keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg plasmas 24,8 tundi (52,1% CV). Pärast [¹⁴C]-abematsikliibi suukaudse üksikannuse manustamist eritus ligikaudu 81% annusest roojaga ja 3,4% uriiniga. Roojaga eritus suurem osa annusest metaboliitidena.

Patsientide erirühmad

Vanus, sugu ja kehakaal

Vähiga patsientide (135 meest ja 859 naist; vanusevahemik 24...91 aastat ja kehakaalu vahemik 36...175 kg) populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal puudus vanusel, sool ja kehakaalul mõju abematsikliibi ekspositsioonile.

Maksakahjustus

Abematsikliib metaboliseerub maksas. Kergel (Child Pugh A) ja mõõdukal (Child Pugh B) maksakahjustusel puudus mõju abematsikliibi ekspositsioonile. Raske maksakahjustusega (Child Pugh C) patsientidel suurenes abematsikliibi ning abematsikliibi pluss aktiivsete metaboliitide seondumata fraktsiooni $AUC_{0-\infty}$ vastavalt 2,1 ja 2,4 korda. Abematsikliibi poolväärtusaeg pikenes 24 tunnilt 55 tunnini (vt lõik 4.2)

Neerukahjustus

Abematsikliibi ja metaboliitide renaalne kliirens on vähene. Kergel ja mõõdukal neerukahjustusel puudus mõju abematsikliibi ekspositsioonile. Puuduvad andmed raske neerukahjustuse, lõppstaadiumis neeruhaigusega või dialüüsi saavate patsientide kohta.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Esmasteks sihtorgani leidudeks, millel on potentsiaalne tähtsus inimestele, olid seedetrakti ja hematolümfoepoetiliste organite kahjustused kuni 13-nädalase kestusega uuringutes rottidel ja koertel. Muutused kopsudes ja skeletilihastes tekkisid ainult rottidel ekspositsiooni väärtuste juures, mis olid ligikaudu 2 korda suuremad inimestel saavutatavatest ekspositsiooni väärtustest, ning muutused neerudes tekkisid ainult rottidel ekspositsiooni väärtuste juures, mis olid ligikaudu 6 korda suuremad inimestel saavutatavatest ekspositsiooni väärtustest. 28-päevase taastumisperioodi lõpus täheldati kõigi sihtorganite täielikku või osalist taastumist.

Genotoksilisus

Abematsikliib ei olnud mutageenne bakteriaalses pöördmutatsiooni (Ames) testis, klastogeenne *in vitro* inimese perifeerse vere lümfotsüütide kromosoomi aberratsiooni testis ja klastogeenne *in vivo* roti luuüdi mikrotoomade testis.

Kartsinogeensus

Ei ole läbi viidud spetsiifilisi loomkatseid abematsikliibi kartsinogeense potentsiaali hindamiseks.

Arengutoksilisus

Abematsikliib oli teratogeenne ja põhjustas loote kaalulangust emaslooma ekspositsiooni väärtuste juures, mis olid sarnased soovitatava annuse manustamise järgselt inimestel saavutatud väärtustega.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

naatriumkroskarmelloos
laktoosmonohüdraat
mikrokristalliline tselluloos
kolloidne hüdreeritud ränidioksiid
naatriumstearüülfumaraat

Tableti kate

Verzenios 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
polüvinüülalkohol (E1203)
titaandioksiid (E171)
makrogool (E1521)
talk (E553b)
kollane raudoksiid (E172)
punane raudoksiid (E172)

Verzenios 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
polüvinüülalkohol (E1203)
titaandioksiid (E171)
makrogool (E1521)
talk (E553b)

Verzenios 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
polüvinüülalkohol (E1203)
titaandioksiid (E171)
makrogool (E1521)
talk (E553b)
kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiiniumfooliumiga suletud PCTFE/PE/PVC blistrid kalenderblisterpakendis, 14, 28, 42, 56, 70 või 168 õhukese polümeerikattega tabletti pakendis.

Alumiinium/alumiinium perforeeritud üheannuselised blistrid: 28 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 27. september 2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

50 MG ÕHUKESE POLÜMEERIKATTEGA TABLETTIDE KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Verzenios 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
abematsikliib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg abematsikliibi.

3. ABIAINED

Abiained: laktoos. Lisateave vt infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 õhukese polümeerikattega tabletti
168 õhukese polümeerikattega tabletti
28 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti
42 õhukese polümeerikattega tabletti
70 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Verzenios 50 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

100 MG ÕHUKESE POLÜMEERIKATTEGA TABLETTIDE KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Verzenios 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
abematsikliib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg abematsikliibi.

3. ABIAINED

Abiained: laktoos. Lisateave vt infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 õhukese polümeerikattega tabletti
168 õhukese polümeerikattega tabletti
28 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti
42 õhukese polümeerikattega tabletti
70 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Verzenios 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**150 MG ÕHUKESE POLÜMEERIKATTEGA TABLETTIDE KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Verzenios 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
abematsikliib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg abematsikliibi.

3. ABIAINED

Abiained: laktoos. Lisateave vt infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 õhukese polümeerikattega tabletti
168 õhukese polümeerikattega tabletti
28 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti
42 õhukese polümeerikattega tabletti
70 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Verzenios 150 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
50 MG ÕHUKESE POLÜMEERIKATTEGA TABLETTIDE KALENDERBLISTERPAKEND**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Verzenios 50 mg tabletid
abematsikliib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Lilly

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

E
T
K
N
R
L
P

Hommik
Õhtu

Hoida kalenderpakend terve

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

**50 MG ÕHUKESE POLÜMEERIKATTEGA TABLETTIDE BLISTER
KALENDERBLISTERPAKENDI SEES**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Verzenios 50 mg
abematsikliib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Lilly

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

**100 MG ÕHUKESE POLÜMEERIKATTEGA TABLETTIDE
KALENDERBLISTERPAKEND**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Verzenios 100 mg tabletid
abematsikliib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Lilly

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

E
T
K
N
R
L
P

Hommik
Õhtu

Hoida kalenderpakend terve

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

**100 MG ÕHUKESE POLÜMEERIKATTEGA TABLETTIDE BLISTER
KALENDERBLISTERPAKENDI SEES**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Verzenios 100 mg
abematsikliib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Lilly

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

**150 MG ÕHUKESE POLÜMEERIKATTEGA TABLETTIDE
KALENDERBLISTERPAKEND**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Verzenios 150 mg tabletid
abematsikliib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Lilly

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

E
T
K
N
R
L
P

Hommik
Õhtu

Hoida kalenderpakend terve

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

**150 MG ÕHUKESE POLÜMEERIKATTEGA TABLETTIDE BLISTER
KALENDERBLISTERPAKENDI SEES**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Verzenios 150 mg
abematsikliib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Lilly

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

50 MG ÕHUKESE POLÜMEERIKATTEGA TABLETTIDE PERFOREERITUD
ÜHEANNUSELINE BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Verzenios 50 mg tabletid
abematsikliib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Lilly

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

**100 MG ÕHUKESE POLÜMEERIKATTEGA TABLETTIDE PERFOREERITUD
ÜHEANNUSELINE BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Verzenios 100 mg tabletid
abematsikliib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Lilly

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

**150 MG ÕHUKESE POLÜMEERIKATTEGA TABLETTIDE PERFOREERITUD
ÜHEANNUSELINE BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Verzenios 150 mg tabletid
abematsikliib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Lilly

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Verzenios 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Verzenios 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Verzenios 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
abematsikliib

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Verzenios ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Verzenios'e võtmist
3. Kuidas Verzenios't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Verzenios't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Verzenios ja milleks seda kasutatakse

Verzenios on vähiravim, mis sisaldab toimeainet abematsikliibi.

Abematsikliib blokeerib tsükliinsõltuvaks kinaasiks 4 ja 6 nimetatavate valkude toime. Need valgud on mõnedes vähirakkudes ebanormaalselt aktiivsed ja põhjustavad nende kontrollimatut kasvu. Nimetatud valkude toime blokeerimine võib aeglustada vähirakkude kasvu, viia kasvaja kahanemiseni ja edasi lükata vähi progresseerumist.

Verzenios't kasutatakse naiste raviks, kellel on teatud tüüpi rinnavähk (hormoonretseptor-positiivne [HR+], inimese epidermaalse kasvufaktori retseptor 2-negatiivne [HER2-] rinnavähk), mis on levinud algsest tekkekohast kaugemale ja/või teistesse organitesse. Seda kasutatakse koos hormoonraviga, nagu aromataasi inhibiitorid või fulvestrant.

2. Mida on vaja teada enne Verzenios'e võtmist

Ärge võtke Verzenios't:

- kui olete abematsikliibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Verzenios võib:

- põhjustada valgevereliblede arvu vähenemist, mille tagajärjel võib suurenedada infektsioonioht. Tõsised infektsioonid (nt kopsupõletik) võivad olla eluohtlikud;
- põhjustada trombide ehk verehüüvete teket veenides;
- mõjutada maksatalitlust;

- põhjustada kõhulahtisust. Kõhulahtisuse esimeste nähtude ilmnemisel tuleb alustada ravi kõhulahtisuse vastaste ravimitega, näiteks loperamiidiga. Juua palju vedelikku.

Vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“ ja mis tahes sümptomite tekkimisel pidage nõu oma arstiga.

Mida arst kontrollib enne ravi alustamist ja ravi ajal

Teile tehakse regulaarselt vereanalüüsi enne ravi alustamist ja ravi ajal, et kontrollida Verzenios' e mõju vererakkudele (valgeverelibledele, punaverelibledele, vereliistakutele) või maksaensüümide aktiivsust veres.

Lapsed ja noorukid

Verzenios't ei tohi kasutada lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta.

Muud ravimid ja Verzenios

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Eriti tuleb enne Verzenios-ravi alustamist arsti või apteekrit teavitada sellest, kui te võtate järgmisi ravimeid:

- ravimid, mille toimel võib suurenda Verzenios' e sisaldus veres:
 - **klaritromütsiin** (antibiootikum, mida kasutatakse bakteriaalsete infektsioonide raviks),
 - **itrakonasool, ketokonasool, posakonasool, vorikonasool** (kasutatakse seennakkuste raviks),
 - **lopinaviir/ritonaviir** (HIV/AIDSi ravimid),
 - **digoksiin** (südamehaiguste ravim),
 - **dabigatraaneteksilaat** (kasutatakse insuldi- ja trombiriski vähendamiseks).
- ravimid, mis võivad vähendada Verzenios' e tõhusust:
 - **karbamasepiin** (epilepsiavastane ravim, mida kasutatakse krampide raviks),
 - **rifampitsiin** (tuberkuloosiravim),
 - **fenütoiin** (krambiravim),
 - **liht-naistepuna** (taimne preparaat kerge depressiooni ja ärevuse raviks).

Verzenios koos toidu ja joogiga

Ravimi võtmise ajal ei tohi süüa greipi ega juua greibimahla, sest see võib põhjustada Verzenios' e sisalduse suurenemist veres.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui esineb väikseimgi võimalus, et võite rasestuda, arutage rasestumisvastaste vahendite kasutamise teemal oma arstiga. Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Rasedus

Verzenios't ei tohi raseduse ajal kasutada.

Verzenios' e võtmise ajal tuleb rasedusest hoiduda.

Kui olete rasestumisvõimeline naine, peate kasutama piisavaid rasestumisvastaseid meetodeid (nt topeltbarjääri meetodit, nagu kondoom ja diafragma) ravi ajal ja vähemalt 3 nädalat pärast ravi lõppu.

Kui te jääte rasedaks, peate sellest teavitama oma arsti.

Imetamine

Verzenios-ravi ajal ei tohi last rinnaga toita. Ei ole teada, kas Verzenios eritub rinnapiima.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Väsimus ja pearinglus on väga sagedased kõrvaltoimed. Kui tunnete ebatavalist väsimust või

peapööritud, olge autojuhtimisel või masinatega töötamisel eriti ettevaatlik.

Verzenios sisaldab laktoosi

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, võtke enne selle ravimi kasutamist ühendust oma arstiga.

Verzenios sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Verzenios't võtta

Soovitatav annus

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui seda kasutatakse koos aromataasi inhibiitori või fulvestrandiga rinnavähi raviks, on Verzenios'e soovitatav annus 150 mg suukaudselt kaks korda ööpäevas.

Kui teil tekivad Verzenios-ravi ajal teatud kõrvaltoimed, võib arst annust vähendada või ravi ajutiselt või alaliselt lõpetada.

Millal ja kuidas Verzenios't võtta

Võtke Verzenios't kaks korda ööpäevas, iga päev umbes samal kellaajal, eelistatavalt hommikul ja õhtul, et organismis oleks kogu aeg piisavalt ravimit.

Tablette võib võtta koos toiduga või ilma, vältida tuleb ainult greibi söömist ja greibimahla joomist (vt lõik 2 „Verzenios koos toidu ja joogiga“).

Neelake tablett tervelt koos klaasi veega. Tablette ei tohi enne neelamist närida, purustada ega poolitada.

Kui kaua tuleb Verzenios't võtta

Võtke Verzenios't pidevalt senikaua, kui arst soovib.

Kui te võtate Verzenios't rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate liiga palju tablette või keegi teine võtab teie ravimit, võtke nõu küsimiseks ühendust arsti või haiglaga. Näidake neile Verzenios'e pakendit ja käesolevat infolehte. Võite vajada ravi.

Kui te unustate Verzenios'e annuse võtmata

Kui te oksendate pärast annuse võtmist või unustate annuse võtmata, võtke järgmine annus tavalisel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata või oksendasite selle välja.

Kui te lõpetate Verzenios'e võtmise

Ärge lõpetage Verzenios'e võtmist enne, kui arst seda soovib.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Võtke otsekohe ühendust oma arstiga, kui teil tekib mõni järgnevalt loetletud sümptomitest:

- külmavärinad või palavik. Need võivad olla valgevereliblede arvu languse nähuks (mis võib tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st) ja seda tuleb otsekohe ravida. Köha, palavik ja

- hingamisraskus või valu rindkeres võivad olla kopsupõletiku nähtudeks. Tõsiseid või eluohtlikke infektsioone esineb aeg-ajalt (võivad tekkida kuni ühel inimesel 100st).
- jala valulik turse, valu rindkeres, hingeldus, kiire hingamissagedus või kiire südamelöögisagedus võivad olla trombi ehk verehüübe tekke nähtudeks veenis (mis võib tekkida kuni ühel inimesel 10st).
 - kõhulahtisus (mis võib tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st).

Lisateabe saamiseks üllalootetud võimalike kõrvaltoimete kohta vt lõik 2.

Verzenios' e muud kõrvaltoimed võivad olla järgmised:

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st)

- infektsioonid,
- valgevereliblede, punavereliblede ja vereliistakute hulga vähenemine,
- suukuivus,
- suu ja huulte põletik, iiveldus, oksendamine,
- söögiisu vähenemine,
- maitsetundlikkuse muutus,
- juuste väljalangemine,
- väsimus,
- pearinglus,
- sügelus,
- lööve,
- kõrvalekalded maksatalitluse testides.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st)

- suurenenud pisaravool,
- lihasnõrkus,
- naha kuivus.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Verzenios't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril ja karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate pakendi kahjustusi või nähtavaid riknemise märke.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Verzenios sisaldab

- Toimeaine on abematsikliib. Verzenios õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval erinevate tugevustena:
 - Verzenios 50 mg õhukese polümeerikattega tablett: üks tablett sisaldab 50 mg abematsikliibi.
 - Verzenios 100 mg õhukese polümeerikattega tablett: üks tablett sisaldab 100 mg abematsikliibi.
 - Verzenios 150 mg õhukese polümeerikattega tablett: üks tablett sisaldab 50 mg abematsikliibi.
- Selle ravimi teised koostisosad on:
 - Tableti tuum: kolloidne hüdreeritud ränidioksiid, naatriumkroskarmelloos, laktoosmonohüdraat, mikrokristalliline tselluloos, naatriumstearüülfumaraat.
 - Tableti kate: titaandioksiid (E171), talk (E553b), polüvinüülalkohol (E1203), makrogool 3350 (E1521), kollane raudoksiid (E172) [ainult 50 mg ja 150 mg tablettidel], punane raudoksiid (E172) [ainult 50 mg tablettidel].

Kuidas Verzenios välja näeb ja pakendi sisu

- Verzenios 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid on beežid ovaalsed tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „Lilly“ ja teisel „50“.
- Verzenios 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid on valged ovaalsed tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „Lilly“ ja teisel „100“.
- Verzenios 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid on kollased ovaalsed tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „Lilly“ ja teisel „150“.

Verzenios on saadaval kalenderblisterpakendites (pakendis 14, 28, 42, 56, 70 ja 168 õhukese polümeerikattega tabletti) ja perforatsioonilised üheannuselised blistrites (28 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

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

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

Eli Lilly and Company Limited
Tel: + 44-(0) 1256 315000

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>