

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Verzenios 50 mg kalvopäällysteinen tabletti
Verzenios 100 mg kalvopäällysteinen tabletti
Verzenios 150 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Verzenios 50 mg kalvopäällysteinen tabletti

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg abemasiklibia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 14 mg laktoosia (monohydraattina).

Verzenios 100 mg kalvopäällysteinen tabletti

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg abemasiklibia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 28 mg laktoosia (monohydraattina).

Verzenios 150 mg kalvopäällysteinen tabletti

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg abemasiklibia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 42 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Verzenios 50 mg kalvopäällysteinen tabletti

Beige, soikea tabletti, jonka koko on 5,2 x 9,5 mm ja jonka toisella puolella on kaiverrus ”Lilly” ja toisella puolella kaiverrus ”50”.

Verzenios 100 mg kalvopäällysteinen tabletti

Valkoinen, soikea tabletti, jonka koko on 6,6 x 12,0 mm ja jonka toisella puolella on kaiverrus ”Lilly” ja toisella puolella kaiverrus ”100”.

Verzenios 150 mg kalvopäällysteinen tabletti

Keltainen, soikea tabletti, jonka koko on 7,5 x 13,7 mm ja jonka toisella puolella on kaiverrus ”Lilly” ja toisella puolella kaiverrus ”150”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Verzenios on tarkoitettu käytettäväksi naisille, joilla on hormonireseptoripositivinen, HER2-negatiivinen paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeinen rintasyöpä, yhdessä aromataasin estäjän tai fulvestrantin kanssa ensimmäisenä hormonaalisena hoitona tai naisille, jotka ovat saaneet aiemmin hormonaalista hoitoa.

Pre- tai perimenopausaalisilla naisilla hormonaalinen hoito on yhdistettävä LHRH (luteinisoivaa hormonia vapauttava hormoni) –agonistin kanssa.

4.2 Annostus ja antotapa

Verzenios-hoidon aloittaa ja sitä valvoo lääkäri, jolla on kokemusta syöpähoitojen toteuttamisesta.

Annostus

Verzenios yhdistettynä hormonaaliseen hoitoon

Abemasiklibin suositusannos on 150 mg kahdesti vuorokaudessa yhdistettynä hormonaaliseen hoitoon. Samanaikaisesti käytettävän hormonaalisen valmisteen suositusannostus, ks. kyseisen valmisteen valmisteyhteenveto.

Verzenios-hoitoa käytetään jatkuvasti niin kauan kuin potilas hyötyy siitä kliinisesti tai kunnes ilmenee toksisuutta, joka ei ole hyväksyttävää.

Jos potilas oksentaa tai Verzenios-annos jää väliin, uutta annosta ei pidä ottaa, vaan potilasta kehoitetaan ottamaan seuraava annos tavanomaiseen aikaan.

Annosmuutokset

Joidenkin haittavaikutusten hoito voi edellyttää hoidon tauottamista ja/tai annoksen pienentämistä taulukoissa 1–5 kuvattavaan tapaan.

Taulukko 1. Suositukset annoksen muuttamisesta haittavaikutusten vuoksi

	Verzenios-annos (yhdistelmähoito)
Suositusannos	150 mg kahdesti vuorokaudessa
1. annosmuutos	100 mg kahdesti vuorokaudessa
2. annosmuutos	50 mg kahdesti vuorokaudessa

Taulukko 2. Hoitosuositukset hematologisen toksisuuden yhteydessä

Täydellistä verenkuvaa seurataan ennen Verzenios-hoidon alkua, kahden viikon välein ensimmäisten kahden kuukauden ajan, kerran kuukaudessa seuraavien kahden kuukauden ajan ja klinisen tarpeen mukaan. Ennen hoidon aloittamista on suositeltavaa, että absoluuttinen neutrofiilimäärä (ANC) on $\geq 1,5 \times 10^9/l$, trombosyyttiarvo on $\geq 100 \times 10^9/l$ ja hemoglobiiniarvo on $\geq 80 \text{ g/l}$.

Toksisuus ^{a, b}	Hoitosuositukset
Aste 1 tai 2	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Aste 3	Hoito tauotetaan, kunnes toksisuus korjautuu asteen 2 tasolle tai lievemmäksi. Annosta ei tarvitse pienentää.
Aste 3, uusiutunut; tai aste 4	Hoito tauotetaan, kunnes toksisuus korjautuu asteen 2 tasolle tai lievemmäksi. Hoitoa jatketaan yhtä annostasoa pienemmällä annoksella.
Potilas tarvitsee verisolujen kasvutekijöitä	Abemasiklibin anto tauotetaan vähintään 48 tunniksi verisolukasvutekijöiden viimeisen annoksen jälkeen ja kunnes toksisuus korjautuu asteen 2 tasolle tai lievemmäksi. Hoitoa jatketaan yhtä annostasoa pienemmällä annoksella, ellei annosta ole jo pienennetty kasvutekijähoitoon johtaneen toksisuuden vuoksi.

^a National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events -haittatapahtumaluokitus (CTCAE)

^b ANC: Aste 1: ANC < viitearvojen alaraja – $1,5 \times 10^9/l$; Aste 2: ANC $1,0 \times 10^9/l$ – $< 1,5 \times 10^9/l$; Aste 3: ANC $0,5$ – $< 1,0 \times 10^9/l$; Aste 4: ANC $< 0,5 \times 10^9/l$

Taulukko 3. Hoitosuositukset ripulin yhteydessä

Ripulilääkkeiden kuten loperamidin käyttö aloitetaan heti ensimmäisen löysän ulosteen ilmetessä.

Toksisuus ^a	Hoitosuositukset
Aste 1	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Aste 2	Jos toksisuus ei korjaudu 24 tunnissa asteen 1 tasolle tai lievemmäksi, hoito tauotetaan toksisuuden korjautumiseen asti. Annosta ei tarvitse pienentää.
Aste 2, joka pitkittyy tai uusiutuu maksimaalisista tukitoimista huolimatta, kun saman annoksen käyttö on aloitettu uudelleen	Hoito tauotetaan, kunnes toksisuus korjautuu asteen 1 tasolle tai lievemmäksi. Hoitoa jatketaan yhtä annostasoa pienemmällä annoksella.
Aste 3 tai 4 tai sairaalahoidon tarve	

^a NCI:n CTCAE-luokitus

Taulukko 4. Hoitosuositukset aminotransferaasiarvojen nousun yhteydessä

Alaniiniaminotransferaasi (ALAT)- ja aspartaattiaminotransferaasi (ASAT) -arvoja seurataan ennen Verzenios-hoidon aloittamista, kahden viikon välein ensimmäisten kahden kuukauden ajan, kerran kuukaudessa seuraavien kahden kuukauden ajan ja kliinisen tarpeen mukaan.

Toksisuus ^a	Hoitosuositukset
Aste 1 (> viitearvojen yläraja [ULN] – 3,0 x ULN) Aste 2 (> 3,0 – 5,0 x ULN)	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Pitkittänyt tai uusiutunut aste 2, tai aste 3 (> 5,0 – 20,0 x ULN)	Hoito tauotetaan, kunnes toksisuus korjautuu lähtötasolle tai asteen 1 tasolle. Hoitoa jatketaan yhtä annostasoa pienemmällä annoksella.
Aste 4 (> 20,0 x ULN)	Abemasiklibin käyttö lopetetaan.

^a NCI:n CTCAE-luokitus

ULN = upper limit of normal, viitearvojen yläraja

Taulukko 5. Hoitosuositukset ei-hematologisen toksisuuden yhteydessä (ripulia ja aminotransferaasiarvojen nousua lukuun ottamatta)

Toksisuus ^a	Hoitosuositukset
Aste 1 tai 2.	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Pitkittänyt tai uusiutunut asteen 2 toksisuus, joka ei korjaudu maksimaalisilla tuki-toimilla 7 päivässä lähtötasolle tai asteen 1 tasolle	Hoito tauotetaan, kunnes toksisuus korjautuu asteen 1 tasolle tai lievemmäksi. Hoitoa jatketaan yhtä annostasoa pienemmällä annoksella.
Aste 3 tai 4	

^a NCI:n CTCAE-luokitus

CYP3A4:n estäjät

Vahvojen CYP3A4:n estäjien samanaikaista käyttöä on vältettävä. Jos vahvoja CYP3A4:n estäjiä ei voida välttää, abemasiklibiannos on pienennettävä 100 mg:aan kahdesti vuorokaudessa.

Jos potilaan abemasiklibiannos on pienennetty 100 mg:aan kahdesti vuorokaudessa eikä vahvan CYP3A4:n estäjän samanaikaista antoa voida välttää, abemasiklibiannosta pienennetään edelleen 50 mg:aan kahdesti vuorokaudessa.

Jos potilaan abemasiklibiannos on pienennetty 50 mg:aan kahdesti vuorokaudessa eikä vahvan CYP3A4:n estäjän samanaikaista antoa voida välttää, abemasiklibihoitoa voidaan jatkaa samalla annoksella, mutta potilasta on seurattava huolellisesti toksisuuden merkkien varalta. Vaihtoehtoisesti abemasiklibiannos voidaan pienentää 50 mg:aan kerran vuorokaudessa tai hoito voidaan lopettaa.

Jos CYP3A4:n estäjän käyttö lopetetaan, abemasiklibiannos nostetaan ennen kyseisen CYP3A4:n estäjän käyttöönottoa käytetyksi annokseksi, kun on kulunut 3–5 kyseisen CYP3A4:n estäjän puoliintumisaikaa.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Annosta ei tarvitse muuttaa iän perusteella (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Abemasiklibin antamisesta vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa tai loppuvaiheen munuaisten

vajaatoimintaa sairastaville tai dialyysihoidossa oleville potilaille ei ole tietoja (ks. kohta 5.2). Abemasiklibia on annettava varoen, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, ja potilasta on seurattava tarkoin toksisuuden merkkien varalta.

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä (Child–Pugh A) tai keskivaikea (Child–Pugh B) maksan vajaatoiminta. Vaikeaa (Child–Pugh C) maksan vajaatoimintaa sairastavilla on suositeltavaa pienentää antotiheys yhteen antokertaan vuorokaudessa (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Abemasiklibin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu.

Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Verzenios otetaan suun kautta.

Annos voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa. Ei saa ottaa greipin eikä greippimehun kanssa (ks. kohta 4.5).

Lääkeannokset on otettava suunnilleen samaan aikaan joka päivä.

Tabletti niellään kokonaisena (sitä ei saa pureskella, murskata eikä pilkkoa ennen nielemistä).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Neutropenia

Abemasiklibia saavilla potilailla on ilmoitettu neutropeniaa. On suositeltavaa muuttaa annosta, jos potilaalle kehittyy asteen 3 tai 4 neutropenia (ks. kohta 4.2). Kuolemaan johtaneita tapahtumia esiintyi < 1 %:lla potilaista. Potilaita on neuvottava ilmoittamaan kaikista kuumejaksoista terveydenhuollon ammattilaiselle.

Infektiot

Infektioita ilmoitettiin useammin abemasiklibia ja endokriinistä hoitoa saaneilla potilailla kuin lumelääkettä ja endokriinistä hoitoa saaneilla potilailla. Keuhkoinfektiota ilmoitettiin abemasiklibia saavilla potilailla ilman samanaikaista neutropeniaa. Kuolemaan johtaneita tapahtumia esiintyi < 1 %:lla potilaista. Potilaita on seurattava infektioiden merkkien ja oireiden varalta ja hoidettava lääketieteellisesti asianmukaiseen tapaan.

Tromboemboliset laskimotapahtumat

Tromboembolisia laskimotapahtumia ilmoitettiin 5,3 %:lla abemasiklibia ja fulvestranttia tai aromataasin estäjää saaneista potilaista ja 0,8 %:lla lumelääkettä ja fulvestranttia tai aromataasin estäjää saaneista potilaista. Potilaita on seurattava syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian merkkien ja oireiden varalta ja hoidettava lääketieteellisesti asianmukaiseen tapaan.

Aminotransferaasiarvojen nousu

Abemasiklibia saavilla potilailla on ilmoitettu ALAT- ja ASAT-arvojen nousua. ALAT- ja ASAT -arvojen nousun voimakkuudesta riippuen abemasiklibiannosta on mahdollisesti muutettava (ks. kohta 4.2).

Ripuli

Ripuli on yleisin haittavaikutus. Kliinisissä tutkimuksissa mediaaniaika ensimmäisen ripulitapahtuman alkuun oli noin 6–8 päivää ja ripulin mediaanikesto 9–12 päivää (aste 2) ja 6–8 päivää (aste 3). Ripuliin voi liittyä nestehukkaa. Potilaiden on aloitettava ripulilääkkeen kuten loperamidin käyttö heti ensimmäisen löysän ulosteen ilmetessä. Potilaiden on lisättävä nesteiden nauttimista suun kautta ja ilmoitettava terveydenhuollon ammattilaiselle. On suositeltavaa muuttaa annosta, jos potilaalle kehittyy asteen ≥ 2 ripuli (ks. kohta 4.2).

CYP3A4:n induktorien samanaikainen käyttö

CYP3A4:n induktorien samanaikaista käyttöä on vältettävä, sillä yhdistelmän käyttöön liittyy abemasiklibin tehon heikkenemisen riski (ks. kohta 4.5).

Viskeraalinen kriisi

Abemasiklibin tehosta ja turvallisuudesta ei ole tietoa potilailla, joilla on viskeraalinen kriisi.

Laktoosi

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukooosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus abemasiklibin farmakokinetiikkaan

Abemasiklibi metaboloituu lähinnä CYP3A4-välitteisesti.

CYP3A4:n estäjät

Abemasiklibin käyttö yhdessä CYP3A4:n estäjien kanssa voi suurentaa abemasiklibin pitoisuuksia plasmassa. Pitkälle edennyt ja/tai etäpesäkkeistä syöpää sairastavilla CYP3A4:n estäjä klaritromysiinin samanaikainen käyttö johti plasman abemasiklibialtistuksen suurenemiseen 3,4-kertaiseksi ja sitoutumattoman abemasiklibin ja sen aktiivisten metaboliittien yhteenlasketun, vaikutuskyvyn suhteen korjatun plasman altistuksen suurenemiseen 2,5-kertaiseksi.

Vahvojen CYP3A4:n estäjien ja abemasiklibin samanaikaista käyttöä on vältettävä. Abemasiklibiannosta on pienennettävä, jos vahvan CYP3A4:n estäjän samanaikainen anto on tarpeen (ks. kohta 4.2). Tämän jälkeen potilasta on seurattava tarkasti haittojen varalta. Esimerkkejä vahvoista CYP3A4:n estäjistä ovat mm. klaritromysiini, itrakonatsoli, ketokonatsoli, lopinaviiri/ritonaviiri, posakonsoli tai vorikonatsoli. Greippiä ja greippimehua on vältettävä.

Annosmuutos ei ole tarpeen potilailla, jotka käyttävät keskivahvoja tai heikkoja CYP3A4 estäjiä. Potilaita tulee kuitenkin seurata tarkasti toksisuuden merkkien varalta.

CYP3A4:n induktorit

Abemasiklibin anto vahvan CYP3A4:n induktori rifampisiin kanssa pienensi plasman abemasiklibipitoisuutta 95 % ja sitoutumattoman abemasiklibin ja aktiivisten metaboliittien vaikutuskyvyn suhteen korjattua pitoisuutta plasmassa 77 % $AUC_{0-\infty}$ -arvon perusteella. Vahvojen CYP3A4:n induktorien (esimerkiksi karbamatsepiinin, fenytoiinin, rifampisiin ja mäkikuisman)

samanaikaista käyttöä on vältettävä, sillä yhdistelmän käyttöön liittyy abemasiklibin tehon heikkenemisen riski.

Abemasiklibin vaikutus muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan

Lääkevalmisteet, jotka ovat kuljettajaproteiinien substraatteja

Abemasiklibi ja sen tärkeimmät aktiiviset metaboliitit estävät munuaisten kuljettajaproteiinien OCT2 (orgaanisten kationien kuljettajaproteiini 2), MATE1 (multidrug and extrusion toxin protein 1) ja MATE2-K toimintaa. Abemasiklibilla voi olla *in vivo* -yhteisvaikutuksia näiden kuljettajaproteiinien kliinisesti merkittävien substraattien kuten dofetilidin tai kreatiniinin kanssa (ks. kohta 4.8).

Kliinisessä lääkeaineinteraktiotutkimuksessa, jossa metformiinia (OCT2:n, MATE1:n ja MATE2:n substraatti) annettiin yhdessä abemasiklibin (400 mg) kanssa, todettiin plasman metformiinialtistuksen suurenevan hieman, mutta ei kliinisesti merkittävästi (37 %). Ilmiön todettiin johtuvan munuaisissa tapahtuvan erittymisen vähenemisestä; glomerulussuodatus ei muuttunut.

Terveillä henkilöillä abemasiklibin ja P-glykoproteiinin (P-gp) substraatti loperamidin samanaikainen anto johti plasman loperamidialtistuksen suurenemiseen 9 % $AUC_{0-\infty}$ -arvon perusteella ja 35 % C_{max} -arvon perusteella. Tätä ei pidetty kliinisesti merkittävänä. Abemasiklibin on kuitenkin todettu estävän P-gp-toimintaa ja rintasyöpäresistenssiproteiini BCRP:n toimintaa *in vitro*. Abemasiklibilla saattaa siis olla *in vivo* -yhteisvaikutuksia sellaisten näiden kuljettajaproteiinien substraattien kanssa, joiden terapeuttinen leveys on kapea, esim. digoksiinin tai dabigatranieteksilaatin kanssa.

Rintasyöpäpotilailla toteutetussa kliinisessä tutkimuksessa abemasiklibilla ei todettu olevan kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä lääkeaineinteraktioita anastrotsolin, fulvestrantin, eksemestaenin, letrotsolin eikä tamoksifeenin kanssa.

Toistaiseksi ei tiedetä, huonontaako abemasiklibi systeemisesti vaikuttavien hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden vaikuttavuutta. Systeemisesti vaikuttavaa hormonaalista ehkäisyä käyttäviä naisia kehoitetaan käyttämään lisäksi jotakin estemenetelmää.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / raskauden ehkäisy naisilla

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä erittäin tehokkaita ehkäisymenetelmiä (esim. kahta estemenetelmää) hoidon aikana ja vähintään 3 viikon ajan hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.5).

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja abemasiklibin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Verzenios-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä hedelmällisessä iässä oleville naisille, jotka eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö abemasiklibi ihmisen rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Abemasiklibia saavien potilaiden ei pidä imettää.

Hedelmällisyys

Abemasiklibin vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei tunneta. Eläinkokeissa ei havaittu naaraiden sukuelimiin kohdistuvia vaikutuksia. Urosrottien ja -koirien sukuelimiin kohdistui kuitenkin sytotoksisia vaikutuksia. Tämä viittaa siihen, että abemasiklibi voi heikentää urosten hedelmällisyyttä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Verzenios-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilaita on kehoitettava olemaan varovaisia ajaessaan autoa tai käyttäessään koneita, jos heillä on uupumusta tai huimausta Verzenios-hoidon aikana (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin esiintyviä haittavaikutuksia ovat ripuli, infektiot, neutropenia, anemia, uupumus, pahoinvointi, oksentelu ja ruokahalun heikentyminen.

Haittavaikutustaulukko

Seuraavissa taulukoissa luetellaan haittavaikutukset MedDRA-elinjärjestelmäluokan ja yleisyyden mukaan järjestettyinä. Yleisyysluokat ovat seuraavat: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 6. Ilmoitetut haittavaikutukset vaiheen 3 tutkimuksissa, joissa abemasiklibi annettiin yhdessä endokriinisen hoidon kanssa (N = 768)

Elinjärjestelmä Yleisyys Häittätapahtuma	Abemasiklibi + endokriininen hoito ^a		
	Toksisuus (kaikki asteet) (%)	Asteen 3 toksisuus (%)	Asteen 4 toksisuus (%)
Infektiot <i>Hyvin yleinen</i> Infektiot ^b	43,6	5,2	1,0
Veri ja imukudos <i>Hyvin yleinen</i> Neutropenia	45,1	22,9	2,5
Leukopenia	25,7	8,5	0,3
Anemia	30,1	7,0	0,1
Trombosytopenia	14,3	2,2	1,0
<i>Yleinen</i> Lymfopenia	7,3	3,0	0,1
<i>Melko harvinainen</i> Kuumeinen neutropenia	0,9	0,7	0,1
Aineenvaihdunta ja ravitsemus <i>Hyvin yleinen</i> Ruokahalun heikkeneminen	26,4	1,3	0
Hermosto <i>Hyvin yleinen</i> Makuaistin häiriöt	14,3	0	0
Huimaus	12,9	0,5	0
Silmät <i>Yleinen</i> Lisääntynyt kyynelnesteen erityys	6,8	0,1	0
Verisuonisto <i>Yleinen</i> Tromboemboliset laskimotapahtumat ^c	5,3	1,7	0,3

Ruoansulatuselimistö			
<i>Hyvin yleinen</i>			
Ripuli	84,6	11,7	0
Oksentelu	27,7	1,2	0
Pahoinvointi	43,5	2,1	0
Iho ja ihonalainen kudος			
<i>Hyvin yleinen</i>			
Hiustenlähtö	20,7	0	0
Kutina	13,5	0	0
Ihottuma	12,9	1,0	0
<i>Yleinen</i>			
Ihon kuivuminen	9,0	0	0
Luusto, lihakset ja sidekudos			
<i>Yleinen</i>			
Lihasteikkous	8,3	0,5	0
Yleisireet ja antopaikassa todettavat haitat			
<i>Hyvin yleinen</i>			
Uupumus	40,5	2,3	0
Kuume	10,7	0,1	0
Tutkimukset			
<i>Hyvin yleinen</i>			
Alaniiniaminotransferaasin (ALAT) nousu	15,1	4,8	0,3
Aspartaattiaminotransferaasin (ASAT) nousu	14,2	2,9	0

^a Abemasiklibi yhdessä letrotsolin, anastrotsolin tai fulvestrantin kanssa.

^b Infektiot-termi kattaa kaikki Infektiot-elinjärjestelmäluokkaan kuuluvat haittavaikutustermit.

^c Tromboembolisia laskimotapahtumia ovat syvä laskimotukos, keuhkoembolia, aivojen laskimosinuksen tromboosi, solislaskimon ja kainalolaskimon tromboosi, alaonttolaskimon syvä laskimotukos ja lantion alueen laskimotromboosi.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Neutropenia

Neutropeniaa ilmoitettiin yleisesti (45,1 %), ja asteen 3 tai 4 neutrofiiliarvojen laskua (laboratoriokokeiden perusteella) ilmoitettiin 28,2 %:lla potilaista, jotka saivat abemasiklibia yhdessä aromataasin estäjän tai fulvestrantin kanssa. Mediaaniaika asteen 3 tai 4 neutropenian alkamiseen oli 29–33 päivää ja mediaaniaika sen korjautumiseen 11–15 päivää. Kuumeista neutropeniaa ilmoitettiin 0,9 %:lla potilaista. On suositeltavaa muuttaa annosta, jos potilaalle kehittyy asteen 3 tai 4 neutropenia (ks. kohta 4.2).

Ripuli

Ripuli oli yleisimmän ilmoitettu haittavaikutus (ks. taulukot 6). Sen ilmaantuvuus oli suurimmillaan ensimmäisen abemasiklibihoitokuukauden aikana ja pieneni myöhemmin. Mediaaniaika ensimmäisen ripulitapahtuman alkuun oli eri tutkimuksissa noin 6–8 päivää ja ripulin mediaanikesto eri tutkimuksissa 9–12 päivää (aste 2) ja 6–8 päivää (aste 3). Ripuli korjautui lähtötasolle tai tätä lievemmäksi tukihoidolla kuten loperamidilla ja/tai annosmuutoksilla (ks. kohta 4.2).

Aminotransferaasiarvojen suureneminen

Potilailla, jotka saivat abemasiklibia yhdessä aromataasin estäjän tai fulvestrantin kanssa, ilmoitettiin usein ALAT-arvon nousua (15,1 %) ja ASAT-arvon nousua (14,2 %). Asteen 3 tai 4 nousua (laboratoriokokeiden perusteella) ilmoitettiin ALAT-arvoissa 6,1 %:lla ja ASAT-arvoissa 4,2 %:lla. Mediaaniaika asteen 3 tai 4 ALAT-arvon nousuun alkamiseen oli 57–61 päivää ja mediaaniaika sen korjautumiseen 14 päivää. Mediaaniaika asteen 3 tai 4 ASAT-arvon nousuun alkamiseen oli 71–185 päivää ja mediaaniaika sen korjautumiseen 13–15 päivää. On suositeltavaa muuttaa annosta, jos potilaalle kehittyy asteen 3 tai 4 ALAT- tai ASAT-arvon nousua (ks. kohta 4.2).

Kreatiniini

Kyseessä ei ole haittavaikutus, mutta abemasiklibin on todettu suurentavan seerumin kreatiniinipitoisuutta 98,3 %:lla potilaista (laboratoriokokeiden perusteella); 1,9 %:lla tämä oli astetta 3 tai 4 (laboratoriokokeiden perusteella). Seerumin kreatiniinipitoisuuden nousua (kaikki laboratoriokoe-tulosten asteet) ilmoitettiin 78,4 %:lla pelkkää aromataasin estäjää tai fulvestranttia saaneista.

Abemasiklibin on todettu suurentavan seerumin kreatiniinipitoisuutta estämällä munuaistubuluksissa tapahtuvaan erittymiseen osallistuvien kuljettajaproteiinien toimintaa mutta vaikuttamatta glomerulusten toimintaan (joheksolin puhdistumalla mitattuna) (ks. kohta 4.5). Kliinisissä tutkimuksissa seerumin kreatiniinipitoisuuden suureneminen tapahtui ensimmäisen abemasiklibi-hoitokuukauden aikana, arvot pysyivät koholla mutta vakaina koko hoitojakson ajan, muutos korjautui hoidon päättyessä eikä samaan aikaan esiintynyt muutoksia munuaistoiminnan markkereissa kuten veren ureatyyppi-arvoissa, kystatiini C -arvoissa eikä kystatiini C -pitoisuuksien perusteella lasketussa glomerulusten suodatusnopeudessa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Abemasiklibiyliannostuksen yhteydessä voi esiintyä uupumusta ja ripulia. Potilaalle on järjestettävä yleistä tukihoidoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut syöpälääkkeet, proteiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01XE50

Vaikutusmekanismi

Abemasiklibi on vahva, selektiivinen sykliineistä riippuvaisten kinaasien 4 ja 6 (CDK4 ja CDK6) estäjä ja vaikuttaa entsyymaattisissa kokeissa tehokkaimmin sykliini D1/CDK4-toimintaan.

Abemasiklibi estää retinoblastoomaproteiinin (Rb) fosforylaatiota ja salpaa solusyklin etenemisen G1-vaiheesta solunjakautumisen S-vaiheeseen, mikä estää kasvaimen kasvua. Estrogeenireseptori-positiivisissa rintasyöpäsolumolinjoissa abemasiklibilla saavutettu pitkäkestoinen kohdemolekyylin esto esti Rb-fosforylaation rebound-lisääntymisen, mikä johti solujen vanhenemiseen ja apoptoosiin. Rb-negatiiviset ja Rb-vajeiset syöpäsolumolinjat ovat yleensä vähemmän herkkiä abemasiklibille *in vitro*. Rintasyövän ksenograftimalleissa abemasiklibin käyttö päivittäin ilman taukoja kliinisesti merkittäväillä pitoisuuksilla joko yksinään tai yhdessä antiestrogenien kanssa johti kasvaimen koon pienenemiseen.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Syöpäpotilailla abemasiklibi estää CDK4- ja CDK6-toimintaa, mikäli ilmenee Rb-proteiinin ja topoisomeraasi II alfan fosforylaation estona. Tämä johtaa solusyklin estymiseen G1-tarkastuspisteestä ylävirtaan.

Sydämen elektrofysiologia

Abemasiklibin vaikutusta QTcF-aikaan arvioitiin 144 potilaalla, joilla oli pitkälle edennyt syöpä. QTcF-ajassa ei todettu suurta (eli > 20 ms) muutosta vakaan tilan suurimpien havaittujen abemasiklibipitoisuuksien keskiarvopitoisuuden yhteydessä hoitoannosten ja -antoaikataulun jälkeen. Terveillä henkilöillä toteutetussa altistus-vasteanalyyseissä, jossa altistukset vastasivat annosta 200 mg kahdesti vuorokaudessa, abemasiklibi ei pidentänyt QTcF-aikaa kliinisesti merkittävästi.

Kliininen teho ja turvallisuus

Satunnaistettu vaiheen 3 tutkimus MONARCH 3: Verzenios yhdistettynä aromataasin estäjiin

Verzenios-hoidon tehoa ja turvallisuutta aromataasin estäjään (anastrotsoli tai letrotsoli) yhdistettynä arvioitiin MONARCH 3 -tutkimuksessa. Kyseessä oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu vaiheen 3 tutkimus hormonireseptoripositivista, HER2-negatiivista paikallisesti edennyttä tai etäpesäkkeistä rintasyöpää sairastavilla naisilla, jotka eivät olleet saaneet aiempaa systeemistä hoitoa tässä tautitilanteessa. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan Verzenios-valmistetta 150 mg kahdesti vuorokaudessa ja ei-steroidaalista aromataasin estäjää päivittäin suositusannoksina tai lumelääkettä ja ei-steroidaalista aromataasin estäjää saman aikataulun mukaan annettuna. Ensisijainen päätetapahtuma oli tutkijan arvioima etenemisvapaa elossaoloaika (PFS) RECIST 1.1 -kriteereillä arvioituna; tärkeimpiä toissijaisia tehon päätetapahtumia olivat objektiivinen kokonaisvaste (ORR), kliininen hyötyprosentti (CBR) ja kokonaiselossaoloaika (OS).

Mukaan otettujen potilaiden mediaani-ikä oli 63 vuotta (vaihteluväli 32–88). Noin 39 % potilaista oli saanut solunsalpaajahoitoa ja 44 % oli saanut hormonihoitoa (neo)adjuvanttihoitona. Jos potilas oli saanut aiemmin endokriinistä (neo)adjuvanttihoitoa, oli hoidon päättymisestä pitänyt kulua vähintään 12 kk ennen tutkimukseen satunnaistamista. Useimmilla potilailla (96 %) oli lähtötilanteessa etäpesäkkeinen tauti. Noin 22 %:lla potilaista oli tautimuutoksia vain luustossa, ja 53 %:lla oli viskeraalisia etäpesäkkeitä.

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma saavutettiin eli etenemisvapaa elossaoloaika piteni. Ensisijaisten tehotulosten yhteenveto esitetään taulukossa 7 ja kuvassa 1.

Taulukko 7. MONARCH 3: Tehotietojen yhteenveto (tutkijan arvio, lähtöryhmien mukainen analyysi [ITT])

	Verzenios + aromataasin estäjä	Lumelääke + aromataasin estäjä
Etenemisvapaa elossaoloaika (PFS)	N = 328	N = 165
Tutkijan arvio, tapahtumamäärä (%)	138 (42,1)	108 (65,5)
Mediaani [kk] (95 %:n lv)	28,18 (23,51; ei saav.)	14,76 (11,24; 19,20)
Riskisuhde (95 %:n lv) ja p-arvo	0,540 (0,418; 0,698), p = 0,000002	
Riippumaton radiologinen arviointi, tapahtumamäärä (%)	91 (27,7)	73 (44,2)
Mediaani [kk] (95 %:n lv)	Ei saav. (ei saav.; ei saav.)	19,36 (16,37; 27,91)
Riskisuhde (95 %:n lv) ja p-arvo	0,465 (0,339; 0,636); p < 0,000001	
Objektiivinen kokonaisvaste^a [%] (95 %:n lv)	49,7 (44,3; 55,1)	37,0 (29,6; 44,3)
Vasteen kesto [kk] (95 %:n lv)	27,39 (25,74; ei saav.)	17,46 (11,21; 22,19)
Objektiivinen vaste potilailla, joilla mitattavissa oleva tauti^a	N = 267	N = 132
Objektiivinen kokonaisvaste ^b [%] (95 %:n lv)	61,0 (55,2; 66,9)	45,5 (37,0; 53,9)
Täydellinen vaste (%)	3,4	0
Osittainen vaste (%)	57,7	45,5

Kliininen hyötyprosentti^c (mitattavissa oleva tauti) [%] (95 %:n lv)	79,0 (74,1; 83,9)	69,7 (61,9; 77,5)
---	-------------------	-------------------

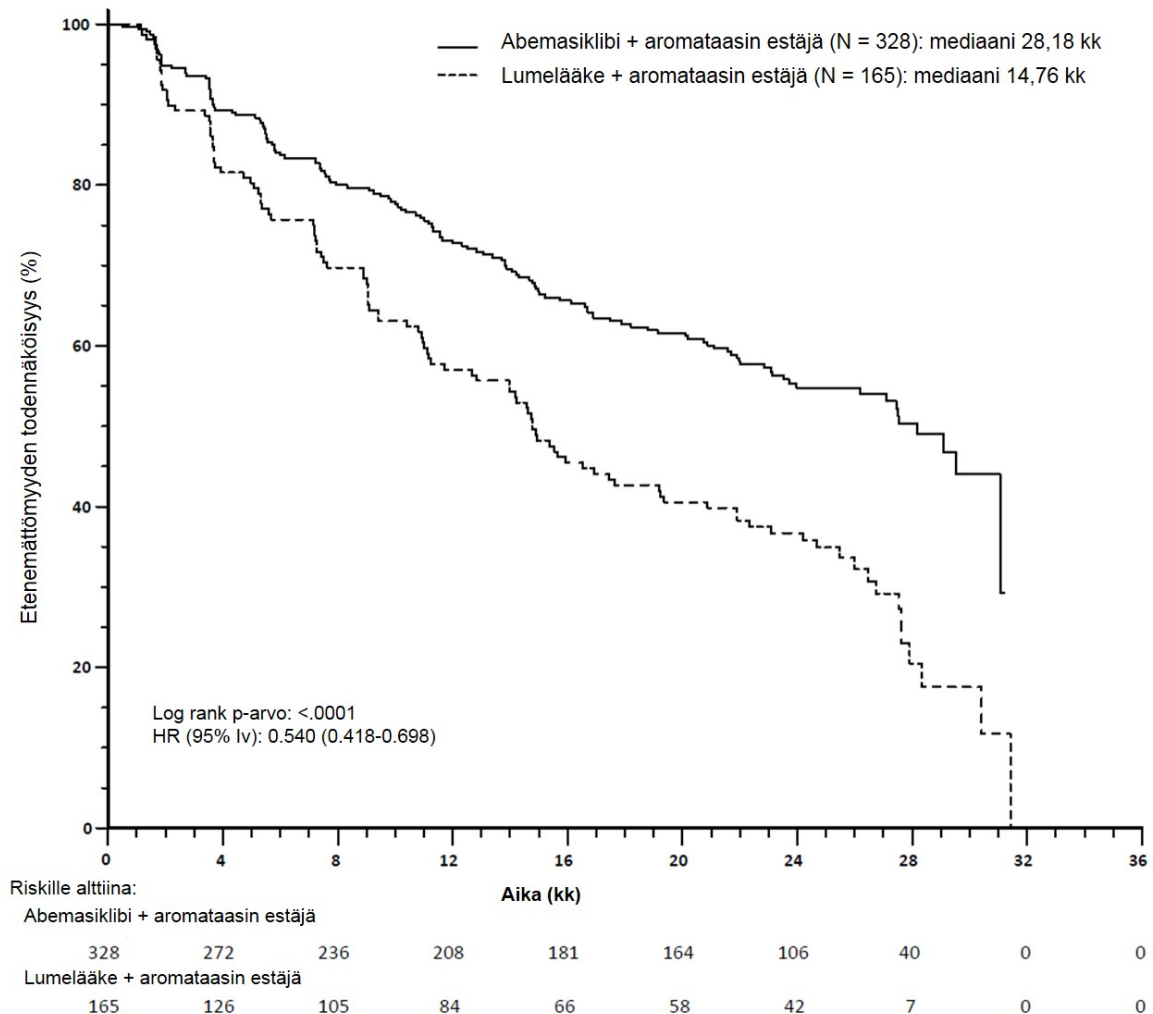
^a Mitattavissa oleva tauti RECIST -kriteerien version 1.1 perusteella määriteltynä

^b Täydellinen vaste + osittainen vaste

^c Täydellinen vaste + osittainen vaste + taudin etenemisen pysähtyminen \geq 6 kk ajaksi

N = potilasmäärä; lv = luottamusväli; ei saav. = ei saavutettu.

Kuva 1. MONARCH 3: Etenemisvapaan elossaoloajan Kaplan–Meier-kuvio (tutkijan arvio, lähtöryhmien mukainen populaatio)



Etenemisvapaa elossaoloaika oli Verzenio + aromataasin estäjä -ryhmässä merkitsevästi pidempi (riskisuhde [HR] 0,540 [95 %:n lv 0,418; 0,698]); etenemisvapaan elossaoloajan mediaani oli Verzenio + aromataasin estäjä -ryhmässä 28,18 kk ja lume + aromataasin estäjä -ryhmässä 14,76 kk. Nämä tulokset vastaavat taudin etenemisen tai kuoleman riskin kliinisesti merkittävää pienenemistä 46 % abemasiklibia ja aromataasin estäjää saaneilla potilailla.

Kokonaiselossaoloajan tiedot eivät olleet valmiit PFS-loppuanalyysin ajankohtana (jolloin hoitoryhmissä oli todettu 93 tapahtumaa). HR oli 1,057 (95 %:n lv 0,683; 1,633), $p = 0,8017$.

Useissa etukäteen määritellyissä etenemisvapaan elossaoloajan alaryhmäanalyyseissä saatiin johdonmukaiset tulokset eri alaryhmissä, joiden muodostamisperusteina olivat mm. ikä (< 65 v tai \geq 65 v), taudin sijainti, tautitilanne (*de novo* etäpesäkkeinen vs. uusiutunut etäpesäkkeinen vs. uusiutunut paikallisesti edennyt tauti), taudin mitattavuus, progesteronireseptoristatus ja lähtötilanteen ECOG-toimintakykyluokka. Taudin etenemisen tai kuoleman riskin todettiin pienentyneen potilailla, joilla oli viskeraalinen tauti (HR 0,567 [95 %:n lv 0,407; 0,789], etenemisvapaan elossaoloajan

mediaani 21,6 kk vs. 14,0 kk); potilailla, joilla oli vain luustomuutoksia (HR 0,565 [95 %:n lv 0,306; 1,044]); ja potilailla, joiden tauti oli mitattavissa (HR 0,517 [95 %:n lv 0,392; 0,681]).

Satunnaistettu vaiheen 3 tutkimus MONARCH 2: Verzenios yhdessä fulvestrantin kanssa

Verzenios-hoidon tehoa ja turvallisuutta yhdessä fulvestrantin kanssa arvioitiin MONARCH 2 -tutkimuksessa. Kyseessä oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu vaiheen 3 tutkimus hormonireseptoriposiitivista, HER2-negatiivista paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeistä rintasyöpää sairastavilla naisilla. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan Verzenios-valmistetta (150 mg kahdesti vuorokaudessa) + fulvestranttia (500 mg yhden kuukauden välein ja lisäksi 500 mg:n lisäannos 2 viikon kuluttua aloitusannoksesta) vs. lumetta ja fulvestranttia saman aikataulun mukaan annettuna. Ensisijainen päätetapahtuma oli tutkijan arvioima etenemisvapaa elossaoloaika RECIST 1.1 -kriteereillä arvioituna; tärkeimpiä toissijaisia tehon päätetapahtumia olivat objektiivinen kokonaisvaste (ORR), kliininen hyötyprosentti (CBR) ja kokonaiselossaoloaika (OS).

Mukaan otettujen potilaiden mediaani-ikä oli 60 vuotta (vaihteluväli 32–91 v). Kussakin hoitoryhmässä valtaosa potilaista oli valkoihoisia, eikä ollut saanut solunsalpaajahoitoa etäpesäkkeisen taudin hoitoon. Potilaista 17 % oli pre- tai perimenopausaalaisia (GnRH-agonistilla toteutettu munasarjasuppressio). Noin 56 %:lla potilaista oli viskeraalisia etäpesäkkeitä. Noin 25 %:lla potilaista oli primaarinen resistenssi endokriiniselle hoidolle (metastaattisen rintasyövän eteneminen 2 ensimmäisen vuoden endokriinisen adjuvanttihoiton aikana tai ensilinjan endokriinisen hoidon ensimmäisen 6 kk aikana), ja valtaosalle resistenssi endokriiniselle hoidolle kehittyi myöhemmin. Potilaista 59 %:lla viimeisin endokriininen hoito oli (neo)adjuvanttihoitoa ja 38 %:lla potilaista etäpesäkkeisen taudin hoitoa.

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma saavutettiin eli etenemisvapaa elossaoloaika piteni. Ensisijaisten tehotulosten yhteenveto esitetään taulukossa 8 ja kuvassa 2.

Taulukko 8. MONARCH 2: Tehotietojen yhteenveto (tutkijan arvio, lähtöryhmien mukainen analyysi [ITT])

	Verzenios + fulvestrantti	Lumelääke + fulvestrantti
Etenemisvapaa elossaoloaika (PFS)	N = 446	N = 223
Tutkijan arvio, tapahtumamäärä (%)	222 (49,8)	157 (70,4)
Mediaani [kk] (95 %:n lv)	16,4 (14,4; 19,3)	9,3 (7,4; 12,7)
Riskisuhde (95 %:n lv) ja p-arvo	0,553 (0,449; 0,681), p = 0,0000001	
Riippumaton radiologinen arviointi, tapahtumamäärä (%)	164 (36,8)	124 (55,6)
Mediaani [kk] (95 %:n lv)	22,4 (18,3; ei saav.)	10,2 (5,8; 14,0)
Riskisuhde (95 %:n lv) ja p-arvo	0,460 (0,363; 0,584); p < 0,000001	
Objektiivinen vasteprocentti^a [%] (95 %:n lv)	35,2 (30,8; 39,6)	16,1 (11,3; 21,0)
Vasteen kesto [kk] (95 %:n lv)	ei saav. (18,05; ei saav.)	25,6 (11,9; 25,6)
Objektiivinen vaste potilailla, joilla mitattavissa oleva tauti^a	N = 318	N = 164
Objektiivinen vasteprocentti ^b [%] (95 %:n lv)	48,1 (42,6; 53,6)	21,3 (15,1; 27,6)
Täydellinen vaste (%)	3,5	0
Osittainen vaste (%)	44,7	21,3
Kliininen hyötyprosentti^c (mitattavissa oleva tauti) [%] (95 %:n lv)	73,3 (68,4; 78,1)	51,8 (44,2; 59,5)

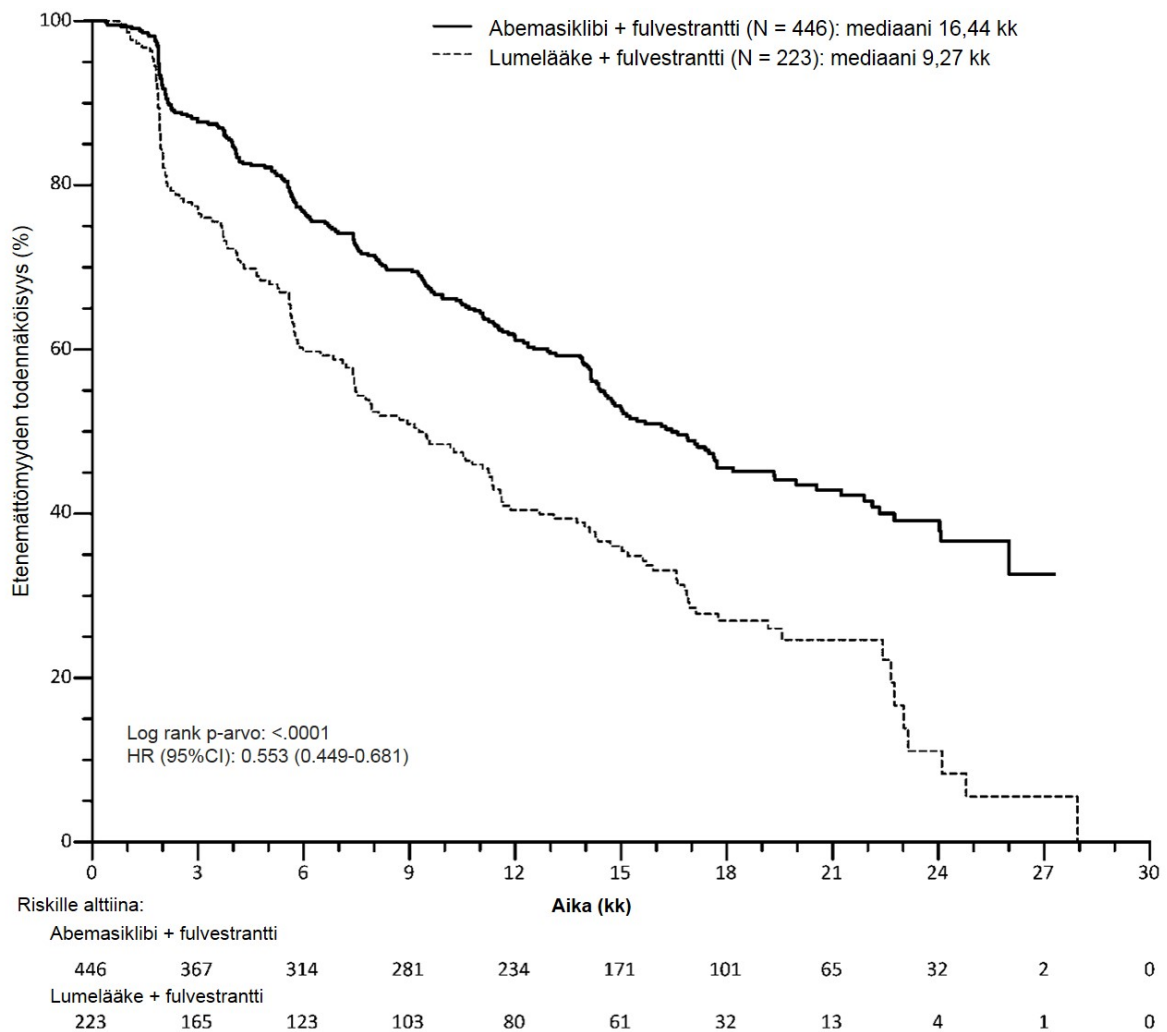
^a Mitattavissa oleva tauti RECIST -kriteerien version 1.1 perusteella määriteltynä

^b Täydellinen vaste + osittainen vaste

^c Täydellinen vaste + osittainen vaste + taudin etenemisen pysähtyminen ≥ 6 kk ajaksi

N = potilasmäärä; lv = luottamusväli

Kuva 2. MONARCH 2: Etenemisvapaan elossaoloajan Kaplan–Meier-kuvio (tutkijan arvio, lähtöryhmien mukainen populaatio)



Etenemisvapaan elossaoloajan mediaani oli Verzenio + fulvestrantti -ryhmässä merkitsevästi pidempi (HR 0,553 [95 %:n lv 0,449; 0,681]); etenemisvapaan elossaoloajan mediaani oli 16,4 kk verrattuna lumelääke + fulvestrantti -ryhmän 9,3 kuukauteen. Nämä tulokset vastaavat taudin etenemisen tai kuoleman riskin kliinisesti merkittävää pienenemistä 44,7 % ja etenemisvapaan elossaoloajan mediaanin pitenemistä 7,2 kk Verzenio + fulvestrantti -ryhmässä. Verzenio + fulvestrantti -yhdistelmähoito pidentä etenemisvapaata elossaoloaikaa eikä huonontanut terveyteen liittyvää elämänlaatua merkitsevästi eikä kliinisesti merkitsevästi.

Kokonaiselossaoloajan tiedot eivät olleet lopullisen PFS-analyysin ajankohtana (jolloin hoitoryhmissä oli todettu 133 tapahtumaa). HR oli 0,854 (95 %:n lv 0,598; 1,221), $p = 0,3886$.

Useissa etukäteen määritellyissä etenemisvapaan elossaoloajan alaryhmäanalyyseissä saatiin johdonmukaiset tulokset eri alaryhmissä, joiden muodostamisperusteina olivat mm. ikä (< 65 v tai ≥ 65 v), rotu, maantieteellinen alue, taudin sijainti, resistenssi endokriiniselle hoidolle, taudin mitattavuus, progesteronireseptoristatus ja vaihdevuosistatus. Taudin etenemisen tai kuoleman riskin todettiin pienentyneen potilailla, joilla oli viskeraalinen tauti (HR 0,481 [95 %:n lv 0,369; 0,627], etenemisvapaan elossaoloajan mediaani 14,7 kk vs. 6,5 kk); potilailla, joilla oli vain luustumuutoksia (HR 0,543 [95 %:n lv 0,355; 0,833]); ja potilailla, joiden tauti oli mitattavissa (HR 0,523 [95 %:n lv 0,412; 0,644]). Pre- tai perimenopausaalilla potilailla riskisuhde oli 0,415 (95 %:n lv 0,246; 0,698); progesteronireseptorinegatiivisilla potilailla HR oli 0,509 [95 %:n lv 0,325; 0,797]).

Etenemisvapaa elossaoloaika (PFS) oli johdonmukainen myös alaryhmässä, jonka tutkittavilla oli paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeinen tauti ja jonka tutkittavat eivät olleet saaneet aiempaa endokriinistä hoitoa.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Verzenios-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa rintasyövässä (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Abemasiklibi imeytyy hitaasti; sen T_{max} -aika on 8 tuntia ja absoluuttisen biologisen hyötyosuuden keskiarvo noin 45 %. Terapeuttisella 50–200 mg:n annosalueella plasman altistus (AUC) ja C_{max} ovat suunnilleen suhteessa annokseen. Vakaa tila saavutettiin 5 päivässä, kun valmistetta otettiin toistuvasti kahdesti vuorokaudessa. Abemasiklibi kumuloitui elimistöön, ja sen kumulaatiokertoimen geometrinen keskiarvo oli C_{max} -arvon perusteella laskettuna 3,7 (CV 58 %) ja AUC-arvon perusteella laskettuna 5,8 (CV 65 %). Runsasrasvainen ateria suurensi abemasiklibin ja sen aktiivisten metaboliittien yhteenlaskettua AUC-arvoa 9 % ja C_{max} -arvoa 26 %. Muutoksia ei pidetty kliinisesti merkittävänä. Abemasiklibi voidaan siis ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Jakautuminen

Abemasiklibi sitoutuu voimakkaasti ihmisen plasman proteiineihin (sitoutunut fraktio keskimäärin 96–98 %). Systeemisen jakautumistilavuuden geometrinen keskiarvo on noin 750 l (CV 69 %), mikä viittaa siihen, että abemasiklibi jakautuu kudoksiin.

Abemasiklibin ja sen aktiivisten metaboliittien pitoisuudet aivo-selkäydinnesteessä ovat verrattavissa sitoutumattoman lääkeaineen pitoisuuksiin plasmassa.

Biotransformaatio

Maksametabolia on abemasiklibin tärkein puhdistumareitti. Abemasiklibi metaboloituu useiksi eri metaboliiteiksi lähinnä sytokromi P450 (CYP) 3A4:n vaikutuksesta. Ensisijainen biotransformaatio on hydroksylaatio kiertäväksi metaboliitiksi, jonka AUC on 77 % kanta-aineesta. Lisäksi kiertävän N-desetyylimetaboliitin AUC on 39 % kanta-aineesta ja kiertävän N-desetyylihydoksimetaboliitin 15 % kanta-aineesta. Kiertävät metaboliitit ovat aktiivisia, ja niiden vaikutuskyky on samaa luokkaa kuin abemasiklibin.

Eliminaatio

Abemasiklibin maksapuhdistuman (CL) geometrinen keskiarvo oli 21,8 l/h (CV 39,8 %) ja sen eliminaation puoliintumisaika potilaiden plasmasta keskimäärin 24,8 tuntia (CV 52,1 %). Peroraalisen [14 C]-abemasiklibikerta-annoksen jälkeen noin 81 % annoksesta erittyi ulosteeseen ja 3,4 % virtsaan. Valtaosa ulosteeseen erittyneestä määrästä oli metaboliittien muodossa.

Erityisryhmät

Ikä, sukupuoli ja paino

Ikä, sukupuoli ja paino eivät vaikuttaneet abemasiklibialtistukseen syöpäpotilailta tehdyssä populaatiofarmakokinetiikan analyysissä (135 miestä ja 859 naista; iän vaihteluväli 24–91 v; painon vaihteluväli 36–175 kg).

Maksan vajaatoiminta

Abemasiklibi metaboloituu maksassa. Lievä (Child–Pugh A) ja keskivaikea (Child–Pugh B) maksan vajaatoiminta eivät vaikuttaneet abemasiklibialtistukseen. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh C) sairastavilla abemasiklibin AUC_{0-∞}-arvo suureni 2,1-kertaiseksi ja vaikutuskyvyn suhteen korjatun, sitoutumattoman abemasiklibin ja sen aktiivisten metaboliittien AUC_{0-∞}-arvo 2,4-kertaiseksi. Abemasiklibin puoliintumisaika piteni 24 tunnista 55 tuntiin (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Abemasiklibin ja sen metaboliittien puhdistuminen munuaisteitse on vähäistä. Lievä ja keskivaikea munuaisten vajaatoiminta eivät vaikuttaneet abemasiklibialtistukseen. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa tai loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa sairastavien tai dialyysihoidossa olevien potilaiden hoidosta ei ole tietoja.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tärkeimpiä kohde-elinlöydöksiä, joilla on mahdollisesti merkitystä ihmiselle, olivat ruoansulatuskanavaan ja hematolymfopoiettiin elimiin kohdistuvat vaikutukset, joita todettiin enintään 13 viikon pituisissa tutkimuksissa rotilla ja koirilla. Keuhkoihin ja luustolihasiin kohdistuvia vaikutuksia esiintyi vain rotilla, joiden altistustaso oli noin 2-kertaisesti suurempi kuin ihmisen altistustaso, ja munuaisiin kohdistuvia vaikutuksia esiintyi vain rotilla, joiden altistustaso oli noin 6-kertaisesti suurempi kuin ihmisen altistustaso. 28-päiväisen toipumisjakson lopussa todettiin, että kaikkien kohde-elinten muutokset korjautuivat täysin tai osittain.

Genotoksisuus

Abemasiklibi ei ollut mutageeninen bakteereilla tehdyssä käänteismutaatiokokeessa (Amesin testi). Se ei ollut klastogeeninen ihmisen ääreisveren lymfosyyttien kromosomipoikkeavuuskokeessa *in vitro* eikä rotan luuytimen mikrotumakokeessa *in vivo*.

Karsinogeenisuus

Abemasiklibin karsinogeenisuutta koskevia spesifisiä eläintutkimuksia ei ole tehty.

Kehitystoksisuus

Abemasiklibi oli teratogeeninen ja aiheutti sikiöiden painon laskua, kun emon altistus oli ihmisen suositusannosten luokkaa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

kroskarmelloosinatrium
laktoosimonohydraatti
mikrokiteinen selluloosa
hydratoitu kolloidinen piidioksidi
natriumstearyylifumaraatti

Kalvopäällyste

Verzenios 50 mg kalvopäällysteinen tabletti

polyvinyylialkoholi (E1203)
titaanidioksidi (E171)
makrogoli (E1521)
talkki (E553b)
keltainen rautaoksidi (E172)
punainen rautaoksidi (E172)

Verzenios 100 mg kalvopäällysteinen tabletti

polyvinyylialkoholi (E1203)
titaanidioksidi (E171)
makrogoli (E1521)
talkki (E553b)

Verzenios 150 mg kalvopäällysteinen tabletti

polyvinyylialkoholi (E1203)
titaanidioksidi (E171)
makrogoli (E1521)
talkki (E553b)
keltainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

14, 28, 42, 56, 70 tai 168 kalvopäällysteistä tablettia alumiinifoliolla sinetöidyissä PCTFE/PE/PVC-läpipainopakkauksissa kalenteriläpipainopakkauksortissa.

28 x 1 kalvopäällysteistä tablettia yksittäispakatuissa alumiini/alumiiniläpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27. syyskuuta 2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvanhaltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO, 50 MG KALVOPÄÄLLYSTEISET TABLETIT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Verzenios 50 mg kalvopäällysteinen tabletti
abemasiklibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg abemasiklibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: laktoosi. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kalvopäällysteistä tablettia
168 kalvopäällysteistä tablettia
28 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia
42 kalvopäällysteistä tablettia
70 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Verzenios 50 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO, 100 MG KALVOPÄÄLLYSTEISET TABLETIT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Verzenios 100 mg kalvopäällysteinen tabletti
abemasiklibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg abemasiklibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: laktoosi. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kalvopäällysteistä tablettia
168 kalvopäällysteistä tablettia
28 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia
42 kalvopäällysteistä tablettia
70 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Verzenios 100 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO, 150 MG KALVOPÄÄLLYSTEISET TABLETIT****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Verzenios 150 mg kalvopäällysteinen tabletti
abemasiklibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg abemasiklibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: laktoosi. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kalvopäällysteistä tablettiä
168 kalvopäällysteistä tablettiä
28 x 1 kalvopäällysteistä tablettiä
28 kalvopäällysteistä tablettiä
56 kalvopäällysteistä tablettiä
42 kalvopäällysteistä tablettiä
70 kalvopäällysteistä tablettiä

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Verzenios 150 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

KALENTERILÄPIPAINOPAKKAUSKORTTI, 50 MG KALVOPÄÄLLYSTEISET TABLETIT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Verzenios 50 mg tabletti
abemasiklibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Lilly

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Ma
Ti
Ke
To
Pe
La
Su

Aamu
Ilta

Pidä läpipainopakkaus kortti ehjänä

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

**KALENTERILÄPIPAINOPAKKAUSKORTIN SISÄLLE TARKOITETTU
LÄPIPAINOPAKKAUS, 50 MG KALVOPÄÄLLYSTEISET TABLETIT**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Verzenios 50 mg
abemasiklibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Lilly

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

KALENTERILÄPIPAINOPAKKAUSKORTTI, 100 MG KALVOPÄÄLLYSTEISET TABLETIT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Verzenios 100 mg tabletti
abemasiklibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Lilly

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Ma
Ti
Ke
To
Pe
La
Su

Aamu
Ilta

Pidä läpipainopakkaus kortti ehjänä

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

**KALENTERILÄPIPAINOPAKKAUSKORTIN SISÄLLE TARKOITETTU
LÄPIPAINOPAKKAUS, 100 MG KALVOPÄÄLLYSTEISET TABLETIT**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Verzenios 100 mg
abemasiklibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Lilly

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

KALENTERILÄPIPAINOPAKKAUSKORTTI, 150 MG KALVOPÄÄLLYSTEISET TABLETIT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Verzenios 150 mg tabletti
abemasiklibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Lilly

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Ma
Ti
Ke
To
Pe
La
Su

Pidä läpipainopakkaus kortti ehjänä

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

**KALENTERILÄPIPAINOPAKKAUSKORTIN SISÄLLE TARKOITETTU
LÄPIPAINOPAKKAUS, 150 MG KALVOPÄÄLLYSTEISET TABLETIT**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Verzenios 150 mg
abemasiklibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Lilly

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

**YKSITTÄISPAKATUT LÄPIPAINOPAKKAUKSET, 50 MG KALVOPÄÄLLYSTEISET
TABLETIT**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Verzenios 50 mg tabletti
abemasiklibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Lilly

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

**YKSITTÄISPAKATUT LÄPIPAINOPAKKAUKSET, 100 MG KALVOPÄÄLLYSTEISET
TABLETIT**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Verzenios 100 mg tabletti
abemasiklibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Lilly

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

**YKSITTÄISPAKATUT LÄPIPAINOPAKKAUKSET, 150 MG KALVOPÄÄLLYSTEISET
TABLETIT**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Verzenios 150 mg tabletti
abemasiklibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Lilly

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Verzenios 50 mg kalvopäällysteinen tabletti
Verzenios 100 mg kalvopäällysteinen tabletti
Verzenios 150 mg kalvopäällysteinen tabletti
abemasiklibi

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Verzenios on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Verzenios-valmistetta
3. Miten Verzenios-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Verzenios-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Verzenios on ja mihin sitä käytetään

Verzenios on syöpälääke, jonka vaikuttava aine on abemasiklibi.

Abemasiklibi salpaa syklinistä riippuvaisten kinaasien 4 ja 6 vaikutuksia. Kyseiset proteiinit ovat joissakin syöpäsoluissa poikkeavan aktiivisia ja saavat solut kasvamaan hallitsemattomasti. Näiden proteiinien toiminnan salpaaminen voi hidastaa syöpäsolujen kasvua, pienentää syöpäkasvaimen kokoa ja viivyttää syövän etenemistä.

Verzenios-lääkettä käytetään tiettyjä rintasyöpätyyppejä sairastavien naisten hoitoon (hormonireseptoripositiivinen [HR+], ihmisen epidermaalisen kasvutekijäreseptorin 2 suhteen negatiivinen [HER2-] rintasyöpä), kun syöpä on edennyt alkuperäistä kasvainta laajemmalle ja/tai muihin elimiin. Lääkettä käytetään yhdessä hormonaalisten hoitojen kuten aromataasin estäjien tai fulvestrantin kanssa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Verzenios-valmistetta

Älä ota Verzenios-lääkettä

- jos olet allerginen abemasiklibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Verzenios saattaa

- pienentää veren valkosolujen määrää, mikä voi suurentaa infektioiden riskiä. Vakavat infektiot, kuten keuhkoinfektiot, voivat olla henkeä uhkaavia.
- aiheuttaa laskimoveritulppia
- vaikuttaa maksan toimintaan
- aiheuttaa ripulia. Aloita ripulilääkkeiden kuten loperamidin käyttö heti ripulin ensimerkkien ilmetessä. Juo runsaasti nesteitä.

Ks. kohta 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset” ja keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla on oireita.

Ennen hoitoa ja hoidon aikana tarkistettavia asioita

Sinulle tehdään säännöllisesti verikokeita ennen hoitoa ja hoidon aikana. Niiden avulla selvitetään, vaikuttaako Verzenios verenkuvaan (veren valkosolut, punasolut, verihiutaleet) tai maksaentsyymien pitoisuuksiin veressä.

Lapset ja nuoret

Verzenios-lääkettä ei saa käyttää lasten eikä alle 18-vuotiaiden nuorten hoitoon.

Muut lääkevalmisteet ja Verzenios

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle etenkin seuraavien valmisteiden käytöstä ennen Verzenios-lääkkeen ottamista:

- Lääkkeet, jotka saattavat suurentaa veren Verzenios-lääkepitoisuuksia:
 - **klaritromysiini** (bakteeri-infektioiden hoitoon käytettävä antibiootti)
 - **itrakonatsoli, ketokonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli** (sieni-infektioiden hoitoon)
 - **lopinaviiri/ritonaviiri** (HIV/AIDSin hoitoon)
 - **digoksiini** (sydänvaivojen hoitoon)
 - **dabigatraanieteksilaatti** (aivohalvaus- ja veritulppariskin pienentämiseen)
- Lääkkeet, jotka saattavat huonontaa Verzenios-hoidon tehoa:
 - **karbamatsapiini** (antiepileptinen lääke epileptisten kohtausten hoitoon)
 - **rifampisiini** (tuberkuloosilääke)
 - **fenytoiini** (kouristuskohtausten hoitoon)
 - **mäkikuisma** (lievän masennuksen ja ahdistuneisuuden hoitoon käytettävä rohdosvalmiste).

Verzenios ruuan ja juoman kanssa

Vältä greippiä ja greippimehua tämän lääkehoidon aikana, sillä ne voivat suurentaa Verzenios-lääkkeen pitoisuutta veressä.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Keskustele lääkärin kanssa ehkäisystä, mikäli on lainkaan mahdollista, että tulet raskaaksi. Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Raskaus

Älä käytä Verzenios-lääkettä, jos olet raskaana.

Vältä raskaaksi tuloa Verzenios-lääkkeen käytön aikana.

Jos voit tulla raskaaksi, sinun on käytettävä asianmukaista ehkäisyä (esim. kahta estemenetelmää kuten kondomi ja pessaari) hoidon aikana ja vähintään 3 viikon ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Kerro ehdottomasti lääkärillesi, jos tulet raskaaksi.

Imetys

Verzenios-hoidon aikana ei saa imettää. Ei tiedetä, erittykö Verzenios rintamaitoon.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Väsymys ja huimaus ovat hyvin yleisiä haittavaikutuksia. Jos sinulla on epätavallisen voimakasta väsymystä tai huimausta, ole erityisen varovainen ajaessasi ja käyttäessäsi koneita.

Verzenios sisältää laktoosia

Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

Verzenios sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Verzenios-valmistetta otetaan

Suosittelun annos

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suosittelu Verzenios-annos on 150 mg suun kautta kahdesti vuorokaudessa, kun käytät samanaikaisesti aromataasin estäjää tai fulvestranttia rintasyövän hoitoon.

Jos sinulla on Verzenios-hoidon aikana tiettyjä haittavaikutuksia, lääkäri saattaa pienentää lääkeannostasi, tauottaa hoitosi tai lopettaa hoitosi kokonaan.

Verzenios-lääkkeen ottoajankohta ja ottotapa

Ota Verzenios kahdesti vuorokaudessa suunnilleen samaan aikaan joka päivä, mieluiten aamuisin ja iltaisin, jotta elimistössä on koko ajan riittävästi lääkettä.

Voit ottaa tabletit joko ruuan kanssa tai ilman ruokaa. Vältä kuitenkin greippiä ja greippimehua (ks. kohta 2, ”Verzenios ruuan ja juoman kanssa”).

Niele tabletti kokonaisena ja juo sen kanssa lasillinen vettä. Tablettia ei saa pureskella, murskata eikä pilkkoa ennen nielemistä.

Verzenios-hoidon kesto

Käytä Verzenios-läkettä jatkuvasti niin pitkään kuin lääkäri määrää.

Jos otat enemmän Verzenios-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat liian monta tablettia tai jos joku muu ottaa lääkettäsi vahingossa, kysy heti neuvoa lääkäriltä tai sairaalasta. Näytä Verzenios-lääkkeen kotelo ja tämä seloste. Lääketieteellinen hoito voi olla tarpeen.

Jos Verzenios-annos jää väliin

Jos oksennat lääkeannoksen ottamisen jälkeen tai lääkeannos unohtuu, ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi tai oksentamasi kertaannoksen.

Jos lopetat Verzenios-lääkkeen oton

Älä lopeta Verzenios-lääkkeen käyttöä, ellei lääkäri kehota sinua tekemään niin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Ota heti yhteys lääkäriin, jos havaitset jonkin seuraavista:

- Oireet kuten vilunväristykset tai kuume. Nämä voivat olla merkkejä veren valkosolujen vähydestä (voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä), joka on hoidettava välittömästi. Jos sinulla on yskää, kuumetta ja hengitysvaikeuksia tai rintakipua, nämä saattavat olla keuhkoinfektion merkkejä. Vakavat tai henkeä uhkaavat infektiot ovat melko harvinaisia (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta).
- Alaraajan kipu ja turvotus, rintakipu, hengenahdistus, tiheä hengitys tai nopea syke, sillä nämä voivat olla laskimoveritulpan merkkejä (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä).
- Ripuli (voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä).

Ks. kohdasta 2 lisätietoa edellä mainituista mahdollisista vaikutuksista.

Verzenios-hoidon muita haittavaikutuksia voivat olla esimerkiksi seuraavat:

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä)

- infektiot
- veren valkosolu-, punasolu- ja verihiutalearvojen lasku
- suun kuivuus
- suun ja huulten tulehtuminen, pahoinvointi, oksentelu
- ruokahalun heikentyminen
- makuuainmuutokset
- hiustenlähtö
- väsymys
- huimaus
- kutina
- ihottuma
- maksan toimintaa kuvaavien veriarvojen poikkeavuudet

Yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä)

- silmien vetistys
- lihasheikkous
- ihon kuivuminen

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Verzenios-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä läpipainopakkauksessa ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat, että pakkaus on vahingoittunut tai sitä on peukaloitu.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Verzenios sisältää

- Vaikuttava aine on abemasiklibi. Verzenios kalvopäällysteisiä tabletteja saa eri vahvuisina:
 - Verzenios 50 mg kalvopäällysteinen tabletti: yksi tabletti sisältää 50 mg abemasiklibia.
 - Verzenios 100 mg kalvopäällysteinen tabletti: yksi tabletti sisältää 100 mg abemasiklibia.
 - Verzenios 150 mg kalvopäällysteinen tabletti: yksi tabletti sisältää 150 mg abemasiklibia.

- Muut aineet ovat:
 - Tabletin ydin: kolloidinen hydratoitu piidioksidi, kroskarmelloosinatrium, laktoosimonohydraatti, mikrokiteinen selluloosa, natriumstearyyylifumaraatti.
 - Kalvopäällyste: titaanidioksidi (E171), talkki (E553b), polyvinyylialkoholi (E1203), makrogoli 3350 (E1521), keltainen rautaoksidi (E172) [ainoastaan 50 mg ja 150 mg tabletit], punainen rautaoksidi (E172) [ainoastaan 50 mg tabletti].

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

- Verzenios 50 mg kalvopäällysteinen tabletti on beige, soikea tabletti, jonka toisella puolella on kaiverrus ”Lilly” ja toisella puolella kaiverrus ”50”.
- Verzenios 100 mg kalvopäällysteinen tabletti on valkoinen, soikea tabletti, jonka toisella puolella on kaiverrus ”Lilly” ja toisella puolella kaiverrus ”100”.
- Verzenios 150 mg kalvopäällysteinen tabletti on keltainen, soikea tabletti, jonka toisella puolella on kaiverrus ”Lilly” ja toisella puolella kaiverrus ”150”.

Verzenios-tabletit on pakattu kalenteriläpipainopakkauksiin, joissa on 14, 28, 42, 56, 70 tai 168 kalvopäällysteistä tablettia, ja yksittäispakattuihin läpipainopakkauksiin, joissa on 28 x 1 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.