

**PRILOG I.**

**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## 1. NAZIV LIJEKA

Verzenios 50 mg filmom obložene tablete  
Verzenios 100 mg filmom obložene tablete  
Verzenios 150 mg filmom obložene tablete

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

### Verzenios 50 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg abemacicliba.

#### *Pomoćne tvari s poznatim učinkom*

Jedna filmom obložena tableta sadrži 14 mg laktoze (u obliku hidrata).

### Verzenios 100 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg abemacicliba.

#### *Pomoćne tvari s poznatim učinkom*

Jedna filmom obložena tableta sadrži 28 mg laktoze (u obliku hidrata).

### Verzenios 150 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg abemacicliba.

#### *Pomoćne tvari s poznatim učinkom*

Jedna filmom obložena tableta sadrži 42 mg laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

### Verzenios 50 mg filmom obložene tablete

Bež ovalna tableta, dimenzija 5,2 x 9,5 mm, s utisnutom oznakom „Lilly“ na jednoj strani i „50“ na drugoj strani.

### Verzenios 100 mg filmom obložene tablete

Bijela ovalna tableta, dimenzija 6,6 x 12,0 mm, s utisnutom oznakom „Lilly“ na jednoj strani i „100“ na drugoj strani.

### Verzenios 150 mg filmom obložene tablete

Žuta ovalna tableta, dimenzija 7,5 x 13,7 mm, s utisnutom oznakom „Lilly“ na jednoj strani i „150“ na drugoj strani.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Verzenios je indiciran za liječenje žena s lokalno uznapredovalim ili metastatskim rakom dojke pozitivnim na hormonski receptor (engl. *hormone receptor*, HR) i negativnim na receptor humanog epidermalnog faktora rasta 2 (engl. *human epidermal growth factor receptor 2*, HER2) u kombinaciji s inhibitorom aromataze ili fulvestrantom kao početna endokrina terapija ili u žena koje su prethodno primale endokrinu terapiju.

U žena u predmenopauzi ili perimenopauzi endokrinu terapiju treba primjenjivati u kombinaciji s agonistom hormona koji oslobađa luteinizirajući hormon (engl. *luteinising hormone-releasing hormone*, LHRH).

### 4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Verzenios moraju započeti i nadzirati liječnici s iskustvom u primjeni lijekova za liječenje raka.

#### Doziranje

##### *Verzenios u kombinaciji s endokrinom terapijom*

Preporučena doza abemacicliba je 150 mg dvaput na dan kada se primjenjuje u kombinaciji s endokrinom terapijom. Za preporučeno doziranje endokrine terapije koja se primjenjuje u kombinaciji s abemaciclibom vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za tu endokrinu terapiju.

Verzenios treba uzimati neprekidno sve dok bolesnica ostvaruje kliničku korist od terapije ili do pojave neprihvatljive toksičnosti.

Ako bolesnica povrti ili propusti dozu lijeka Verzenios, treba je uputiti da sljedeću dozu uzme prema uobičajenom rasporedu; ne smije uzeti dodatnu dozu.

##### *Prilagodba doze*

Liječenje nekih nuspojava može zahtijevati privremen prekid primjene i/ili smanjenje doze na način prikazan u Tablicama 1 – 5.

**Tablica 1. Preporuke za prilagodbu doze u slučaju nuspojava**

|                       | <b>Doza lijeka Verzenios u kombiniranoj terapiji</b> |
|-----------------------|--|
| Preporučena doza      | 150 mg dvaput na dan                                 |
| Prva prilagodba doze  | 100 mg dvaput na dan                                 |
| Druga prilagodba doze | 50 mg dvaput na dan                                  |

**Tablica 2. Preporuke za zbrinjavanje hematoloških toksičnosti**

Potrebno je kontrolirati kompletnu krvnu sliku prije uvođenja lijeka Verzenios, svaka dva tjedna tijekom prva dva mjeseca liječenja, jednom mjesečno tijekom sljedeća dva mjeseca te sukladno kliničkoj indikaciji. Preporučuje se da prije početka liječenja apsolutni broj neutrofila (ABN) iznosi  $\geq 1500/\text{mm}^3$ , broj trombocita  $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ , a razina hemoglobina  $\geq 8\text{ g/dl}$ .

| <b>Toksičnost<sup>a, b</sup></b>                                | <b>Preporuke za zbrinjavanje</b>  |
|---|---|
| 1. ili 2. stupanj   | Nije potrebno prilagođavati dozu.   |
| 3. stupanj  | Odgoditi primjenu doze dok se toksičnost ne ublaži do 2. ili nižeg stupnja.<br>Nije potrebno smanjivati dozu.   |
| Rekurentna toksičnost 3. stupnja ili 4. stupanj                 | Odgoditi primjenu doze dok se toksičnost ne ublaži do 2. ili nižeg stupnja.<br>Nastaviti liječenje sljedećom manjom dozom.  |
| Bolesnici je potrebno primijeniti faktore rasta krvnih stanica. | Odgoditi primjenu abemacicliba dok ne prođe najmanje 48 sati od primjene posljednje doze faktora rasta krvnih stanica i dok se toksičnost ne ublaži do 2. ili nižeg stupnja.<br>Nastaviti liječenje sljedećom manjom dozom, osim ako doza već nije bila smanjena zbog toksičnosti koja je dovela do primjene faktora rasta. |

<sup>a</sup> Zajednički terminološki kriteriji za nuspojave Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE)

<sup>b</sup> ABN: 1. stupanj:  $ABN < DGN - 1500/mm^3$ ; 2. stupanj:  $ABN 1000 - < 1500/mm^3$ ; 3. stupanj:  $ABN 500 - < 1000/mm^3$ ; 4. stupanj:  $ABN < 500/mm^3$

DGN = donja granica normale

### Tablica 3. Preporuke za zbrinjavanje proljeva

Na prvi znak mekane stolice potrebno je započeti liječenje antidijaroicima, kao što je loperamid.

| <b>Toksičnost<sup>a</sup></b>  | <b>Preporuke za zbrinjavanje</b>  |
|--|---|
| 1. stupanj   | Nije potrebno prilagođavati dozu.   |
| 2. stupanj   | Ako se toksičnost ne ublaži do 1. ili nižeg stupnja unutar 24 sata, odgoditi primjenu doze do povlačenja toksičnosti.<br>Nije potrebno smanjivati dozu. |
| Toksičnost 2. stupnja koja potraje ili se ponovno pojavi nakon primjene iste doze unatoč maksimalnim potpornim mjerama | Odgoditi primjenu doze dok se toksičnost ne ublaži do 1. ili nižeg stupnja.<br>Nastaviti liječenje sljedećom manjom dozom.                              |
| 3. ili 4. stupanj ili toksičnost koja zahtijeva hospitalizaciju  |   |

<sup>a</sup> NCI CTCAE

### Tablica 4. Preporuke za zbrinjavanje povišenih vrijednosti aminotransferaza

Potrebno je kontrolirati vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT) i aspartat aminotransferaze (AST) prije uvođenja lijeka Verzenios, svaka dva tjedna tijekom prva dva mjeseca liječenja, jednom mjesečno tijekom sljedeća dva mjeseca te sukladno kliničkoj indikaciji.

| <b>Toksičnost<sup>a</sup></b>   | <b>Preporuke za zbrinjavanje</b>  |
|---|---|
| 1. stupanj ( $> GGN - 3,0 \times GGN$ )<br>2. stupanj ( $> 3,0 - 5,0 \times GGN$ )                        | Nije potrebno prilagođavati dozu.   |
| Perzistentna ili rekurentna toksičnost 2. stupnja ili toksičnost 3. stupnja ( $> 5,0 - 20,0 \times GGN$ ) | Odgoditi primjenu doze dok se toksičnost ne ublaži do 1. stupnja ili početne razine.<br>Nastaviti liječenje sljedećom manjom dozom. |
| 4. stupanj ( $> 20,0 \times GGN$ )  | Prekinuti primjenu abemacicliba.  |

<sup>a</sup> NCI CTCAE

GGN = gornja granica normale

**Tablica 5. Preporuke za zbrinjavanje nehematoloških toksičnosti (izuzev proljeva i povišenih vrijednosti aminotransferaza)**

| <b>Toksičnost<sup>a</sup></b>   | <b>Preporuke za zbrinjavanje</b>   |
|---|--|
| 1. ili 2. stupanj   | Nije potrebno prilagođavati dozu.  |
| Perzistentna ili rekurentna toksičnost 2. stupnja koja se uz maksimalne potporne mjere ne ublaži do početne razine ili 1. stupnja unutar 7 dana | Odgoditi primjenu doze dok se toksičnost ne ublaži do 1. ili nižeg stupnja.<br>Nastaviti liječenje sljedećom manjom dozom. |
| 3. ili 4. stupanj   |  |

<sup>a</sup> NCI CTCAE

#### *Inhibitori CYP3A4*

Istodobnu primjenu snažnih inhibitora CYP3A4 treba izbjegavati. Ako se istodobna primjena snažnih inhibitora CYP3A4 ne može izbjeći, dozu abemacikliba potrebno je smanjiti na 100 mg dvaput na dan.

U bolesnica kojima je doza abemacikliba već smanjena na 100 mg dvaput na dan i u kojih se ne može izbjeći istodobna primjena snažnog inhibitora CYP3A4, dozu abemacikliba potrebno je dodatno smanjiti na 50 mg dvaput na dan.

U bolesnica kojima je doza abemacikliba već smanjena na 50 mg dvaput na dan i u kojih se ne može izbjeći istodobna primjena snažnog inhibitora CYP3A4, može se nastaviti s primjenom iste doze abemacikliba uz pomno praćenje mogućih znakova toksičnosti. Druga je mogućnost smanjiti dozu abemacikliba na 50 mg jedanput na dan ili prekinuti liječenje.

U slučaju prestanka primjene inhibitora CYP3A4 dozu abemacikliba treba (nakon 3 - 5 poluvjekova inhibitora CYP3A4) povećati na dozu koja se primjenjivala prije uvođenja inhibitora CYP3A4.

#### Posebne populacije

##### *Starije osobe*

Nije potrebno prilagođavati dozu s obzirom na dob (vidjeti dio 5.2).

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnica s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije. Nema podataka o primjeni abemacikliba u bolesnica s teškim oštećenjem bubrežne funkcije, bolesnica u terminalnoj fazi bubrežne bolesti ili bolesnica na dijalizi (vidjeti dio 5.2). U bolesnica s teškim oštećenjem bubrežne funkcije abemaciklib treba primjenjivati uz oprez i pažljivo praćenje zbog mogućih znakova toksičnosti.

##### *Oštećenje funkcije jetre*

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnica s blagim (Child-Pugh stadij A) ili umjerenim (Child-Pugh stadij B) oštećenjem jetrene funkcije. U bolesnica s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij C) preporučuje se smanjiti učestalost primjene na jedanput na dan (vidjeti dio 5.2).

##### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost abemacikliba u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

#### Način primjene

Verzenios je namijenjen za peroralnu primjenu.

Doza se može uzimati s hranom ili bez nje. Ne smije se uzimati s grejpom ili sokom od grejpa (vidjeti dio 4.5).

Bolesnice trebaju uzimati dozu svaki dan u približno isto vrijeme.

Tabletu treba progutati cijelu (bolesnice ne smiju žvakati, drobiti ni lomiti tablete prije gutanja).

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Neutropenija

U bolesnica koje su primale abemaciclib prijavljeni su slučajevi neutropenije. Preporučuje se prilagodba doze za bolesnice u kojih se razvije neutropenija 3. ili 4. stupnja (vidjeti dio 4.2). Smrtni slučajevi zabilježeni su u < 1% bolesnica. Bolesnice treba uputiti da svaku epizodu vrućice prijave svom liječniku.

#### Infekcije/infestacije

U bolesnica koje su primale abemaciclib plus endokrinu terapiju stopa prijavljenih infekcija bila je viša nego u bolesnica koje su primale placebo plus endokrinu terapiju. U bolesnica koje su primale abemaciclib prijavljene su plućne infekcije koje nisu bile praćene neutropenijom. Smrtni slučajevi zabilježeni su u < 1% bolesnica. Bolesnice treba nadzirati zbog mogućih znakova i simptoma infekcije te liječiti sukladno medicinskoj indikaciji.

#### Venska tromboembolija

Slučajevi venske tromboembolije prijavljeni su u 5,3% bolesnica liječenih abemaciclibom u kombinaciji s fulvestrantom ili inhibitorima aromataze u usporedbi s 0,8% bolesnica koje su primale placebo plus fulvestrant ili inhibitore aromataze. Bolesnice treba nadzirati zbog mogućih znakova i simptoma duboke venske tromboze i plućne embolije te liječiti sukladno medicinskoj indikaciji.

#### Povišene vrijednosti aminotransferaza

U bolesnica koje su primale abemaciclib prijavljena su povišenja vrijednosti ALT-a i AST-a. Ovisno o razini povišenja vrijednosti ALT-a ili AST-a, možda će biti potrebna prilagodba doze abemacicliba (vidjeti dio 4.2).

#### Proljev

Proljev je najčešća nuspojava. U kliničkim je ispitivanjima medijan vremena do prvog nastupa proljeva iznosio približno 6 - 8 dana, dok je medijan trajanja proljeva iznosio 9 - 12 dana (2. stupanj) odnosno 6 - 8 dana (3. stupanj). Proljev može biti praćen dehidracijom. Na prvi znak mekane stolice bolesnice trebaju započeti liječenje antidijaroidima, kao što je loperamid, povećati peroralni unos tekućine i obavijestiti svog liječnika. Preporučuje se prilagodba doze za bolesnice u kojih se razvije proljev  $\geq$  2. stupnja (vidjeti dio 4.2).

#### Istodobna primjena induktora CYP3A4

Treba izbjegavati istodobnu primjenu induktora CYP3A4 zbog rizika od smanjene djelotvornosti abemacicliba (vidjeti dio 4.5).

#### Visceralna kriza

Nema podataka o djelotvornosti i sigurnosti abemacicliba u bolesnica s visceralnom krizom.

## Laktoza

Bolesnice s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunog nedostatka laktaze ili malapsorpcije glukoze i galaktoze ne bi smjele uzimati ovaj lijek.

## Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

### Učinci drugih lijekova na farmakokinetiku abemacicliba

Abemaciclib se prvenstveno metabolizira posredstvom enzima CYP3A4.

#### *Inhibitori CYP3A4*

Istodobna primjena abemacicliba s inhibitorima CYP3A4 može povećati plazmatske koncentracije abemacicliba. U bolesnica s uznapredovalim i/ili metastatskim rakom istodobna primjena inhibitora CYP3A4 klaritromicina povećala je plazmatsku izloženost abemaciclibu 3,4 puta, dok je kombiniranu plazmatsku izloženost abemaciclibu i njegovim aktivnim metabolitima prilagođenu za potentnost nevezane frakcije povećala 2,5 puta.

Treba izbjegavati primjenu snažnih inhibitora CYP3A4 s abemaciclibom. Ako je istodobna primjena inhibitora CYP3A4 neophodna, dozu abemacicliba treba smanjiti (vidjeti dio 4.2), a nakon toga pažljivo nadzirati bolesnice zbog moguće toksičnosti. Primjeri snažnih inhibitora CYP3A4 uključuju, između ostalih: klaritromicin, itraconazol, ketokonazol, lopinavir/ritonavir, posakonazol i vorikonazol. Treba izbjegavati grejp i sok od grejpa.

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnica koje se liječe umjerenim ili slabim inhibitorima CYP3A4. Međutim, potrebno ih je pažljivo nadzirati zbog mogućih znakova toksičnosti.

#### *Induktori CYP3A4*

Istodobna primjena abemacicliba sa snažnim induktorom CYP3A4 rifampicinom smanjila je plazmatsku koncentraciju abemacicliba za 95%, dok je plazmatsku koncentraciju abemacicliba i njegovih aktivnih metabolita prilagođenu za potentnost nevezane frakcije smanjila za 77%, na temelju vrijednosti AUC<sub>0-∞</sub>. Treba izbjegavati istodobnu primjenu snažnih induktora CYP3A4 (uključujući, između ostalih: karbamazepin, fenitoin, rifampicin i gospinu travu) zbog rizika od smanjene djelotvornosti abemacicliba.

### Učinci abemacicliba na farmakokinetiku drugih lijekova

#### *Lijekovi koji su supstrati prijenosnika*

Abemaciclib i njegovi glavni aktivni metaboliti inhibiraju bubrežne prijenosnike: prijenosnik organskih kationa 2 (engl. *organic cation transporter 2*, OCT2) te prijenosnike za izlučivanje više lijekova i toksina MATE1 i MATE2-K. Moguće su *in vivo* interakcije abemacicliba s klinički značajnim supstratima navedenih prijenosnika, kao što su dofetilid ili kreatinin (vidjeti dio 4.8). U kliničkom ispitivanju interakcija lijekova u kojem se metformin (supstrat prijenosnika OCT2, MATE1 i MATE2) primjenjivao istodobno s abemaciclibom u dozi od 400 mg opaženo je malo povećanje plazmatske izloženosti metforminu (37%) koje nije bilo klinički značajno. Utvrđeno je da je ono posljedica smanjenog izlučivanja putem bubrega uz nepromijenjenu glomerularnu filtraciju.

U zdravih je ispitanica istodobna primjena abemacicliba i supstrata P-glikoproteina (P-gp) loperamida dovela do povećanja plazmatske izloženosti loperamidu za 9% na temelju vrijednosti AUC<sub>0-∞</sub> te za 35% na temelju vrijednosti C<sub>max</sub>. Navedeni se učinci nisu smatrali klinički značajnima. Međutim, s obzirom na opaženu inhibiciju P-gp-a i proteina rezistencije raka dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP) kod primjene abemacicliba *in vitro*, moguće su *in vivo* interakcije abemacicliba sa

supstratima tih prijenosnika koji imaju uzak terapijski indeks, kao što su digoksin ili dabigatran eteksilat.

U kliničkom ispitivanju provedenom u bolesnica s rakom dojke nisu opažene klinički značajne farmakokinetičke interakcije između abemacicliba i anastrozola, fulvestranta, eksemestana, letrozola i tamoksifena.

Trenutno nije poznato može li abemaciclib smanjiti učinkovitost sistemskih hormonskih kontraceptiva, pa se ženama koje koriste takve kontraceptive preporučuje dodatno korištenje mehaničke kontracepcije.

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Žene reproduktivne dobi/kontracepcija u žena

Žene reproduktivne dobi trebaju koristiti visokoučinkovite metode kontracepcije (npr. dvostruku mehaničku kontracepciju) tijekom liječenja i još najmanje 3 tjedna po njegovu završetku (vidjeti dio 4.5).

##### Trudnoća

Nema podataka o primjeni abemacicliba u trudnica. Ispitivanja na životinjama ukazala su na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Ne preporučuje se primjena lijeka Verzenios tijekom trudnoće ni u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

##### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se abemaciclib u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad. Bolesnice koje uzimaju abemaciclib ne smiju dojiti.

##### Plodnost

Nije poznat učinak abemacicliba na plodnost u ljudi. U ispitivanjima na životinjama nisu opaženi učinci na reproduktivne organe ženki. Međutim, citotoksični učinci na reproduktivni sustav opaženi u mužjaka štakora i pasa ukazuju na to da bi abemaciclib mogao smanjiti plodnost muškaraca (vidjeti dio 5.3).

#### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Verzenios ima mali utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnicama treba savjetovati da budu oprezne pri upravljanju vozilima ili radu sa strojevima ako tijekom liječenja lijekom Verzenios osjete umor ili omaglicu (vidjeti dio 4.8).

#### **4.8 Nuspojave**

##### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće su nuspojave proljev, infekcije, neutropenija, anemija, umor, mučnina, povraćanje i smanjen tek.

##### Tablični prikaz nuspojava

U sljedećim su tablicama nuspojave popisane prema MedDRA organskom sustavu i učestalosti pojavljivanja. Kategorije učestalosti su: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.



**Tablica 6. Nuspojave prijavljene u ispitivanjima faze 3 u kojima se abemaciklib primjenjivao u kombinaciji s endokrinom terapijom (N=768)**

| Organski sustav<br><i>Učestalost</i><br>Preporučeni pojam   | Abemaciklib plus endokrina terapija <sup>a</sup> |   |  |
|---|--|---|--|
|   | Toksičnost bilo kojeg stupnja (%)                | Toksičnost 3. stupnja (%)                   | Toksičnost 4. stupnja (%)                  |
| <b>Infekcije i infestacije</b><br><i>vrlo često</i><br>infekcije <sup>b</sup>   | 43,6   | 5,2   | 1,0  |
| <b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b><br><i>vrlo često</i><br>neutropenija<br>leukopenija<br>anemija<br>trombocitopenija<br><i>često</i><br>limfopenija<br><i>manje često</i><br>febrilna neutropenija | 45,1<br>25,7<br>30,1<br>14,3<br><br>7,3<br>0,9   | 22,9<br>8,5<br>7,0<br>2,2<br><br>3,0<br>0,7 | 2,5<br>0,3<br>0,1<br>1,0<br><br>0,1<br>0,1 |
| <b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b><br><i>vrlo često</i><br>smanjen tek  | 26,4   | 1,3   | 0  |
| <b>Poremećaji živčanog sustava</b><br><i>vrlo često</i><br>disgeuzija<br>omaglica   | 14,3<br>12,9                                     | 0<br>0,5                                    | 0<br>0                                     |
| <b>Poremećaji oka</b><br><i>često</i><br>pojačano suzenje   | 6,8  | 0,1   | 0  |
| <b>Krvožilni poremećaji</b><br><i>često</i><br>venska tromboembolija <sup>c</sup>   | 5,3  | 1,7   | 0,3  |
| <b>Poremećaji probavnog sustava</b><br><i>vrlo često</i><br>proljev<br>povraćanje<br>mučnina  | 84,6<br>27,7<br>43,5                             | 11,7<br>1,2<br>2,1                          | 0<br>0<br>0                                |
| <b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b><br><i>vrlo često</i><br>alopecija<br>pruritus<br>osip<br><i>često</i><br>suha koža   | 20,7<br>13,5<br>12,9<br><br>9,0                  | 0<br>0<br>1,0<br><br>0                      | 0<br>0<br>0<br><br>0                       |
| <b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b><br><i>često</i><br>mišićna slabost  | 8,3  | 0,5   | 0  |
| <b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b><br><i>vrlo često</i><br>umor<br>pireksija  | 40,5<br>10,7                                     | 2,3<br>0,1                                  | 0<br>0                                     |

| <b>Pretrage</b>                                |      |     |     |
|--|------|-----|-----|
| <i>vrlo često</i>                              |      |     |     |
| povišene vrijednosti alanin aminotransferaze   | 15,1 | 4,8 | 0,3 |
| povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze | 14,2 | 2,9 | 0   |

<sup>a</sup> Abemaciclib u kombinaciji s letrozolom, anastrozolom ili fulvestrantom.

<sup>b</sup> Infekcije uključuju sve preporučene pojmove koji su obuhvaćeni organskim sustavom „Infekcije i infestacije“

<sup>c</sup> Venski tromboembolijski događaji uključuju duboku vensku trombozu, plućnu emboliju, trombozu venskih sinusa mozga, trombozu subklavijalne/aksilarne vene, duboku vensku trombozu donje šuplje vene i trombozu zdjeličnih vena.

### Opis odabranih nuspojava

#### *Neutropenija*

Neutropenija je prijavljena često (45,1%), dok je smanjenje broja neutrofila 3. ili 4. stupnja (na temelju laboratorijskih nalaza) prijavljeno u 28,2% bolesnica koje su primale abemaciclib u kombinaciji s inhibitorima aromataze ili fulvestrantom. Medijan vremena do nastupa neutropenije 3. ili 4. stupnja iznosio je 29 – 33 dana, a medijan vremena do njezina povlačenja 11 - 15 dana. Febrilna neutropenija prijavljena je u 0,9% bolesnica. Preporučuje se prilagodba doze za bolesnice u kojih se razvije neutropenija 3. ili 4. stupnja (vidjeti dio 4.2).

#### *Proljev*

Proljev je bio najčešće prijavljena nuspojava (vidjeti Tablicu 6). Njegova je incidencija bila najveća tijekom prvog mjeseca liječenja abemaciclibom, da bi se nakon toga smanjila. U svim je ispitivanjima medijan vremena do prvog nastupa proljeva iznosio približno 6 - 8 dana, dok je medijan trajanja proljeva bio 9 - 12 dana (2. stupanj) odnosno 6 - 8 dana (3. stupanj). Nakon potpornog liječenja, primjerice loperamidom, i/ili prilagodbe doze, proljev se vratio na početnu razinu ili niži stupanj (vidjeti dio 4.2).

#### *Povišene vrijednosti aminotransferaza*

U bolesnica koje su primale abemaciclib u kombinaciji s inhibitorima aromataze ili fulvestrantom, povišenja vrijednosti ALT-a i AST-a prijavljena su često (15,1% odnosno 14,2%), a povišenja vrijednosti ALT-a ili AST-a 3. ili 4. stupnja (na temelju laboratorijskih nalaza) prijavljena su u 6,1% odnosno 4,2% bolesnica. Medijan vremena do nastupa povišenja vrijednosti ALT-a 3. ili 4. stupnja iznosio je 57 - 61 dan, a medijan vremena do njegova povlačenja 14 dana. Medijan vremena do nastupa povišenja vrijednosti AST-a 3. ili 4. stupnja iznosio je 71 - 185 dana, a medijan vremena do njegova povlačenja 13 - 15 dana. Preporučuje se prilagodba doze za bolesnice u kojih dođe do povišenja vrijednosti ALT-a ili AST-a 3. ili 4. stupnja (vidjeti dio 4.2).

#### *Kreatinin*

Iako se ne radi o štetnom učinku, pokazalo se da abemaciclib povisuje serumsku vrijednost kreatinina u 98,3% bolesnica (na temelju laboratorijskih nalaza), a u 1,9% bolesnica ta su povišenja bila 3. ili 4. stupnja (na temelju laboratorijskih nalaza). Među bolesnicama koje su primale samo inhibitor aromataze ili fulvestrant, njih 78,4% prijavilo je povišenje serumske vrijednosti kreatinina (bilo kojeg laboratorijskog stupnja). Pokazalo se da abemaciclib povisuje serumsku razinu kreatinina zbog inhibicije prijenosnika koji posreduju u bubrežnoj tubularnoj sekreciji, ne utječući pritom na glomerularnu funkciju (mjerenu klirensom ioheksola) (vidjeti dio 4.5). U kliničkim su se ispitivanjima povišenja serumskih vrijednosti kreatinina javljala unutar prvog mjeseca primjene abemacicliba te su se tijekom cijelog razdoblja liječenja održavale na povišenoj, ali stabilnoj razini, da bi se nakon prekida liječenja vratile u normalu. Nisu bile praćene promjenama u biljezima bubrežne funkcije, kao što su razina ureje u krvi (engl. *blood urea nitrogen*, BUN), vrijednost cistatina C ili brzina glomerularne filtracije izračunata na temelju vrijednosti cistatina C.

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da

prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

#### 4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja abemaciclibom mogu se javiti umor i proljev. Bolesnicama treba pružiti opću potpurnu skrb.

### 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

#### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, inhibitori protein kinaze, ATK oznaka: L01XE50

##### Mehanizam djelovanja

Abemaciclib je potentan i selektivan inhibitor kinaza 4 i 6 ovisnih o ciklinu (engl. *cyclin-dependent kinases 4/6*, CDK4 i CDK6), a u enzimskim je testovima najaktivniji protiv ciklina D1/CDK4. Abemaciclib sprječava fosforilaciju retinoblastomskog proteina (Rb), blokirajući tako progresiju staničnog ciklusa od G1 faze do S faze stanične diobe, što dovodi do supresije rasta tumora. U staničnim linijama raka dojke pozitivnog na estrogenske receptore održana inhibicija ciljnih molekula abemaciclibom spriječila je ponovnu uspostavu fosforilacije Rb-a, što je dovelo do stanične senescencije i apoptoze. Stanične linije raka negativne na Rb i one sa smanjenom razinom Rb-a u načelu su manje osjetljive na abemaciclib *in vitro*. U ksenograft modelima raka dojke, neprekidna svakodnevna primjena abemacicliba u klinički značajnim koncentracijama, bilo samostalno ili u kombinaciji s anti-estrogenima, dovela je do smanjenja veličine tumora.

##### Farmakodinamički učinci

U bolesnica s rakom abemaciclib inhibira CDK4 i CDK6, na što upućuje inhibicija fosforilacije Rb-a i topoisomerase II alfa, te tako dovodi do inhibicije staničnog ciklusa uzvodno od restriksijske točke u G1 fazi.

##### Elektrofiziologija srca

Učinak abemacicliba na QTcF interval ocjenjivao se u 144 bolesnice s uznapredovalim rakom. Nije utvrđena velika promjena QTcF intervala (tj. promjena za > 20 ms) pri srednjoj vrijednosti opažene maksimalne koncentracije abemacicliba u stanju dinamičke ravnoteže kada se lijek primjenjivao prema terapijskom rasporedu doziranja.

U analizi odgovora u odnosu na izloženost u zdravih ispitanica pri razinama izloženosti koje su bile usporedive s onima nakon primjene doze od 200 mg dvaput na dan abemaciclib nije doveo do klinički značajnog produljenja QTcF intervala.

##### Klinička djelotvornost i sigurnost

*Randomizirano ispitivanje faze 3 MONARCH 3: Verzenios u kombinaciji s inhibitorima aromataze*

Djelotvornost i sigurnost lijeka Verzenios u kombinaciji s inhibitorom aromataze (anastrozolum ili letrozolom) ocjenjivala se u ispitivanju MONARCH 3, koje je bilo randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje faze 3 provedeno u žena s HR pozitivnim, HER2 negativnim lokalno uznapredovalim ili metastatskim rakom dojke koje prethodno nisu primale sistemsku terapiju za liječenje uznapredovale ili metastatske bolesti. Bolesnice su bile randomizirane u omjeru 2:1 za liječenje lijekom Verzenios u dozi od 150 mg dvaput na dan u kombinaciji s nesteroidnim inhibitorom aromataze koji se primjenjivao svakodnevno u preporučenoj dozi, odnosno za primanje placeba u kombinaciji s nesteroidnim inhibitorom aromataze koji se primjenjivao prema istom rasporedu. Primarna mjera ishoda bilo je preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS)

prema ocjeni ispitivača na temelju verzije 1.1 Kriterija za ocjenu odgovora kod solidnih tumora (engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, RECIST); najvažnije sekundarne mjere ishoda za djelotvornost uključivale su stopu objektivnog odgovora (engl. *objective response rate*, ORR), stopu kliničke koristi (engl. *clinical benefit rate*, CBR) i ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS).

Medijan dobi bolesnica uključenih u ispitivanje iznosio je 63 godine (raspon: 32 - 88). Približno 39% bolesnica primalo je kemoterapiju, a njih 44% antihormonsku terapiju u sklopu (neo)adjuvantnog liječenja. Bolesnice koje su prethodno primale (neo)adjuvantnu endokrinu terapiju morale su završiti tu terapiju najmanje 12 mjeseci prije randomizacije u ispitivanje. Većina je bolesnica (96%) na početku ispitivanja imala metastatsku bolest. Približno 22% bolesnica imalo je samo koštanu bolest, dok je 53% bolesnica imalo visceralne metastaze.

Ispitivanje je postiglo primarnu mjeru ishoda, koja je bila poboljšanje PFS-a. Primarni rezultati za djelotvornost sažeto su prikazani u Tablici 7 i na Slici 1.

**Tablica 7. MONARCH 3: Sažetak podataka o djelotvornosti (ocjena ispitivača, populacija predviđena za liječenje)**

|   | <b>Verzenio plus inhibitor aromataze</b> | <b>Placebo plus inhibitor aromataze</b> |
|---|--|---|
| <b>Preživljenje bez progresije bolesti</b>                                | <b>N=328</b>                             | <b>N=165</b>                            |
| <b>Ocjena ispitivača, broj događaja (%)</b>                               | 138 (42,1)                               | 108 (65,5)                              |
| <b>Medijan [mjeseci] (95% CI)</b>   | 28,18 (23,51; ND)                        | 14,76 (11,24; 19,20)                    |
| Omjer hazarda (95% CI) i p-vrijednost                                     | 0,540 (0,418; 0,698), p=0,000002         |   |
| Neovisna radiološka ocjena, broj događaja (%)                             | 91 (27,7)                                | 73 (44,2)                               |
| Medijan [mjeseci] (95% CI)  | ND (ND, ND)                              | 19,36 (16,37; 27,91)                    |
| Omjer hazarda (95% CI) i p-vrijednost                                     | 0,465 (0,339; 0,636); p<0,000001         |   |
| <b>Stopa objektivnog odgovora<sup>a</sup> [%] (95% CI)</b>                | 49,7 (44,3; 55,1)                        | 37,0 (29,6; 44,3)                       |
| <b>Trajanje odgovora [mjeseci] (95% CI)</b>                               | 27,39 (25,74; ND)                        | 17,46 (11,21; 22,19)                    |
| <b>Objektivan odgovor u bolesnica s mjerljivom bolešću<sup>a</sup></b>    | <b>N=267</b>                             | <b>N=132</b>                            |
| Stopa objektivnog odgovora <sup>b</sup> [%] (95% CI)                      | 61,0 (55,2; 66,9)                        | 45,5 (37,0; 53,9)                       |
| Potpun odgovor, (%)   | 3,4                                      | 0                                       |
| Djelomičan odgovor, (%)   | 57,7                                     | 45,5                                    |
| <b>Stopa kliničke koristi<sup>c</sup> (mjerljiva bolest) [%] (95% CI)</b> | 79,0 (74,1; 83,9)                        | 69,7 (61,9; 77,5)                       |

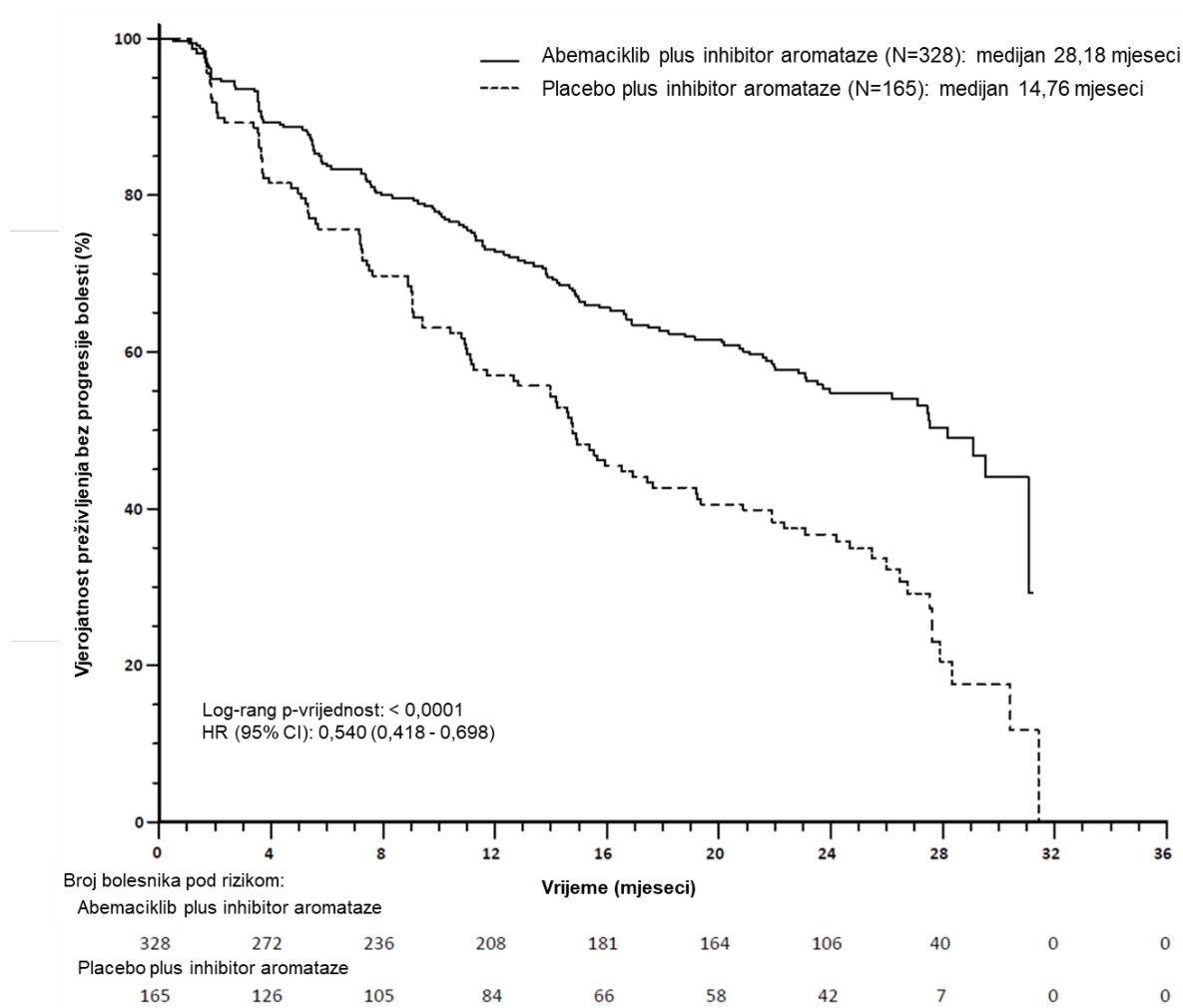
<sup>a</sup> Mjerljiva bolest definirana prema verziji 1.1 RECIST kriterija

<sup>b</sup> Potpun odgovor + djelomičan odgovor

<sup>c</sup> Potpun odgovor + djelomičan odgovor + stabilna bolest tijekom ≥ 6 mjeseci

N = broj bolesnica; CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti; ND = nije dosegnuto.

**Slika 1. MONARCH 3: Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bez progresije bolesti (ocjena ispitača, populacija predviđena za liječenje)**



Preživljenje bez progresije bolesti (PFS) značajno je produljeno u skupini koja je primala Verzenios u kombinaciji s inhibitorom aromataze (omjer hazarda [engl. *Hazard Ratio*, HR]: 0,540 [95% CI: 0,418 - 0,698]); medijan PFS-a iznosio je 28,18 mjeseci u skupini koja je primala Verzenios plus inhibitor aromataze te 14,76 mjeseci u skupini koja je primala placebo plus inhibitor aromataze. Navedeni rezultati odgovaraju klinički značajnom smanjenju rizika od progresije bolesti ili smrti za 46% u bolesnika liječenih abemaciclibom u kombinaciji s inhibitorom aromataze.

Podaci za ukupno preživljenje nisu bili zreli u trenutku provođenja završne analize PFS-a (93 događaja opažena u obje skupine). HR je iznosio 1,057 (95% CI: 0,683; 1,633),  $p = 0,8017$ .

U nizu unaprijed specificiranih analiza PFS-a po podskupinama opaženi su dosljedni rezultati u svim podskupinama bolesnika, uključujući podskupine prema dobi (< 65 ili  $\geq$  65 godina), sijelu bolesti, tipu bolesti (*de novo* metastatska bolest naspram rekurentne metastatske bolesti naspram lokalno uznapredovale rekurentne bolesti), prisutnosti mjerljive bolesti, statusu progesteronskih receptora i početnom funkcionalnom ECOG statusu. Opaženo je smanjenje rizika od progresije bolesti ili smrti u bolesnika s visceralnom bolešću (HR: 0,567 [95% CI: 0,407; 0,789]; medijan PFS-a: 21,6 mjeseci naspram 14,0 mjeseci), u bolesnika samo s koštanom bolešću (HR: 0,565 [95% CI: 0,306; 1,044]) i bolesnika s mjerljivom bolešću (HR: 0,517 [95% CI: 0,392; 0,681]).

Djelotvornost i sigurnost lijeka Verzenios u kombinaciji s fulvestrantom ocjenjivale su se u ispitivanju MONARCH 2, koje je bilo randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje faze 3 provedeno u žena s HR pozitivnim, HER2 negativnim lokalno uznapredovalim ili metastatskim rakom dojke. Bolesnice su bile randomizirane u omjeru 2:1 za liječenje lijekom Verzenios u dozi od 150 mg dvaput na dan u kombinaciji s fulvestrantom u dozi od 500 mg koji se primjenjivao u razmacima od mjesec dana, uz dodatnu dozu od 500 mg primijenjenu dva tjedna nakon početne doze, odnosno za primanje placeba plus fulvestranta primijenjenog prema istom rasporedu. Primarna mjera ishoda bio je PFS prema ocjeni ispitivača na temelju verzije 1.1 RECIST kriterija; najvažnije sekundarne mjere ishoda za djelotvornost uključivale su stopu objektivnog odgovora (ORR), stopu kliničke koristi (CBR) i ukupno preživljenje (OS).

Medijan dobi bolesnica uključenih u ispitivanje iznosio je 60 godina (raspon: 32 - 91 godina). U obje su liječene skupine bolesnice većinom bile bijele rase te prethodno nisu primale kemoterapiju za metastatsku bolest. 17% bolesnica bile su žene u predmenopauzi/perimenopauzi koje su primale agonist hormona koji oslobađa gonadotropin (engl. *gonadotropine-releasing hormone*, GnRH) radi supresije funkcije jajnika. Približno 56% bolesnica imalo je visceralne metastaze. Približno 25% bolesnica imalo je primarnu rezistenciju na endokrinu terapiju (progresija tijekom endokrine terapije unutar prve 2 godine primjene adjuvantne endokrine terapije ili unutar prvih 6 mjeseci primjene endokrine terapije u prvoj liniji liječenja metastatskog raka dojke), dok se u većine bolesnica rezistencija na endokrinu terapiju razvila kasnije. 59% bolesnica posljednji je put endokrinu terapiju primalo u sklopu (neo)adjuvantnog liječenja, a njih 38% za liječenje metastatske bolesti.

Ispitivanje je postiglo primarnu mjeru ishoda, koja je bila poboljšanje PFS-a. Primarni rezultati za djelotvornost sažeto su prikazani u Tablici 8 i na Slici 2.

**Tablica 8. MONARCH 2: Sažetak podataka o djelotvornosti (ocjena ispitivača, populacija predviđena za liječenje)**

|   | <b>Verzenios plus fulvestrant</b> | <b>Placebo plus fulvestrant</b> |
|---|-----------------------------------|---------------------------------|
| <b>Preživljenje bez progresije bolesti</b>                                | <b>N=446</b>                      | <b>N=223</b>                    |
| <b>Ocjena ispitivača, broj događaja (%)</b>                               | 222 (49,8)                        | 157 (70,4)                      |
| Medijan [mjeseci] (95% CI)  | 16,4 (14,4; 19,3)                 | 9,3 (7,4; 12,7)                 |
| Omjer hazarda (95% CI) i p-vrijednost                                     | 0,553 (0,449; 0,681), p=0,0000001 |                                 |
| Neovisna radiološka ocjena, broj događaja (%)                             | 164 (36,8)                        | 124 (55,6)                      |
| Medijan [mjeseci] (95% CI)  | 22,4 (18,3; ND)                   | 10,2 (5,8; 14,0)                |
| Omjer hazarda (95% CI) i p-vrijednost                                     | 0,460 (0,363; 0,584); p<0,000001  |                                 |
| <b>Stopa objektivnog odgovora<sup>a</sup> [%] (95% CI)</b>                | 35,2 (30,8; 39,6)                 | 16,1 (11,3; 21,0)               |
| Trajanje odgovora [mjeseci] (95% CI)                                      | ND (18,05; ND)                    | 25,6 (11,9; 25,6)               |
| <b>Objektivan odgovor u bolesnica s mjerljivom bolešću<sup>a</sup></b>    | <b>N=318</b>                      | <b>N=164</b>                    |
| Stopa objektivnog odgovora <sup>b</sup> [%] (95% CI)                      | 48,1 (42,6; 53,6)                 | 21,3 (15,1; 27,6)               |
| Potpun odgovor, (%)   | 3,5                               | 0                               |
| Djelomičan odgovor, (%)   | 44,7                              | 21,3                            |
| <b>Stopa kliničke koristi<sup>c</sup> (mjerljiva bolest) [%] (95% CI)</b> | 73,3 (68,4; 78,1)                 | 51,8 (44,2; 59,5)               |

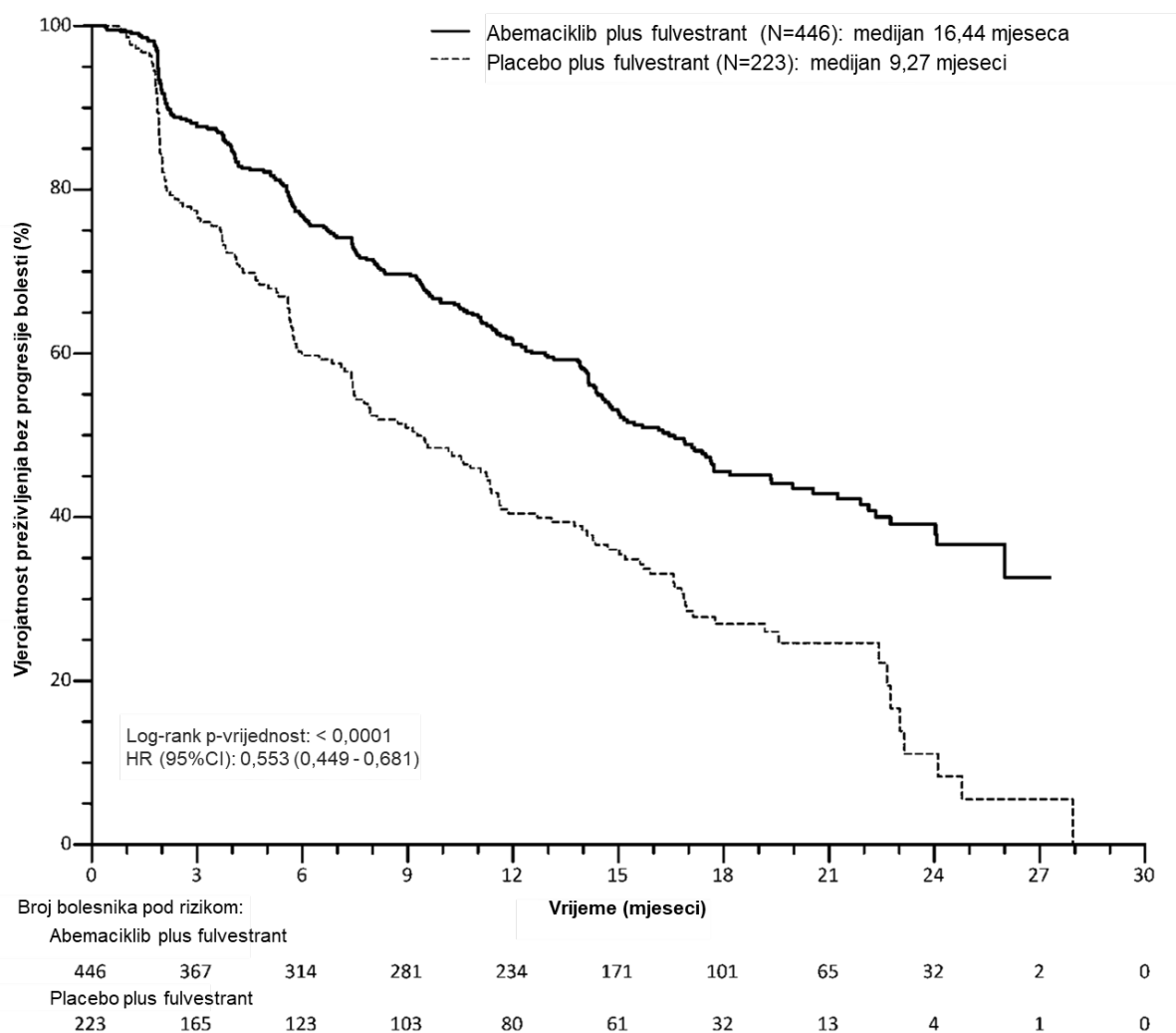
<sup>a</sup> Mjerljiva bolest definirana prema verziji 1.1 RECIST kriterija

<sup>b</sup> Potpun odgovor + djelomičan odgovor

<sup>c</sup> Potpun odgovor + djelomičan odgovor + stabilna bolest tijekom ≥ 6 mjeseci

N = broj bolesnica; CI = interval pouzdanosti; ND = nije dosegnuto

**Slika 2. MONARCH 2: Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bez progresije bolesti (ocjena ispitača, populacija predviđena za liječenje)**



Medijan PFS-a bio je značajno produljen u skupini koja je primala Verzenios u kombinaciji s fulvestrantom (HR: 0,553 [95% CI: 0,449; 0,681]) te je iznosio 16,4 mjeseca u odnosu na 9,3 mjeseca u skupini koja je primala placebo plus fulvestrant. Navedeni rezultati odgovaraju klinički značajnom smanjenju rizika od progresije bolesti ili smrti za 44,7% te povećanju medijana PFS-a za 7,2 mjeseca u bolesnica liječenih lijekom Verzenios u kombinaciji s fulvestrantom. Verzenios je u kombinaciji s fulvestrantom produljio preživljenje bez progresije bolesti, a pritom nije imao klinički važnog ili značajnog štetnog utjecaja na kvalitetu života vezanu uz zdravlje.

Podaci za ukupno preživljenje nisu bili zreli u trenutku provođenja završne analize PFS-a (133 događaja opažena u obje skupine). HR je iznosio 0,854 (95% CI: 0,598; 1,221),  $p = 0,3886$ .

U nizu unaprijed specificiranih analiza PFS-a po podskupinama opaženi su dosljedni rezultati u svim podskupinama bolesnica, uključujući podskupine prema dobi (< 65 ili  $\geq 65$  godina), rasi, geografskoj regiji, sijelu bolesti, rezistenciji na endokrinu terapiju, prisutnosti mjerljive bolesti, statusu progesteronskog receptora i menopauzalnom statusu. Opaženo je smanjenje rizika od progresije bolesti ili smrti u bolesnica s visceralnom bolešću (HR: 0,481 [95% CI: 0,369; 0,627], medijan PFS-a od 14,7 mjeseci naspram 6,5 mjeseci), u bolesnica samo s koštanom bolešću (HR: 0,543 [95% CI: 0,355; 0,833]) te u bolesnica s mjerljivom bolešću (HR: 0,523 [95% CI: 0,412; 0,644]). Omjer hazarda u bolesnica u predmenopauzi/perimenopauzi iznosio je 0,415 (95% CI: 0,246; 0,698), dok je u bolesnica negativnih na progesteronske receptore HR iznosio 0,509 (95% CI: 0,325; 0,797).

PFS je bio dosljedan i u podskupini bolesnica s lokalno uznapredovalom ili metastatskom bolešću koje prethodno nisu primale endokrinu terapiju.

### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Verzenio u svim podskupinama pedijatrijske populacije za rak dojke (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Apsorpcija abemacicliba je spora, uz  $T_{max}$  od 8 sati i srednju vrijednost apsolutne bioraspoloživosti od približno 45%. Kod primjene doza unutar terapijskog raspona od 50 do 200 mg plazmatska izloženost (AUC) i  $C_{max}$  povećavaju se približno proporcionalno dozi. Nakon ponovljene primjene dvaput na dan stanje dinamičke ravnoteže postignuto je unutar 5 dana, a abemaciclib se akumulirao uz omjer akumulacije od 3,7 (58% CV) na temelju omjera geometrijskih srednjih vrijednosti  $C_{max}$ , odnosno 5,8 (65% CV) na temelju omjera geometrijskih srednjih vrijednosti AUC-a. Obrok s visokim udjelom masti povećao je kombinirani AUC abemacicliba i njegovih aktivnih metabolita za 9%, a  $C_{max}$  za 26%. Te se promjene nisu smatrale klinički značajnima. Stoga se abemaciclib može uzimati s hranom ili bez nje.

### Distribucija

Abemaciclib se u velikoj mjeri vezuje za proteine u ljudskoj plazmi (srednja vrijednost vezanog udjela iznosi približno 96% do 98%). Geometrijska srednja vrijednost sistemskog volumena distribucije iznosi približno 750 l (69% CV), što ukazuje na distribuciju abemacicliba u tkiva.

Koncentracije abemacicliba i njegovih aktivnih metabolita u cerebrospinalnoj tekućini usporedive su s koncentracijama nevezanog lijeka u plazmi.

### Biotransformacija

Jetreni metabolizam predstavlja glavni put klirensa abemacicliba. Abemaciclib se metabolizira u nekoliko metabolita, prvenstveno djelovanjem enzima 3A4 citokroma P450 (CYP3A4). Primarni put biotransformacije je hidrosilacija u cirkulirajući metabolit čiji AUC iznosi 77% AUC-a ishodišnog spoja. Nadalje, N-dezetil i N-dezetilhidroksi metabolit cirkuliraju uz AUC koji iznosi 39% odnosno 15% AUC-a ishodišnog spoja. Ti su cirkulirajući metaboliti aktivni i imaju sličnu potentnost kao abemaciclib.

### Eliminacija

Geometrijska srednja vrijednost jetrenog klirensa abemacicliba iznosila je 21,8 l/h (39,8% CV), dok je srednja vrijednost poluvijeka eliminacije abemacicliba iz plazme bolesnica iznosila 24,8 sati (52,1% CV). Nakon peroralne primjene jedne doze [ $^{14}C$ ]-abemacicliba približno 81% doze izlučilo se u feces, dok se 3,4% izlučilo u mokraću. Većinu doze izlučene u feces činili su metaboliti.

### Posebne populacije

#### *Dob, spol i tjelesna težina*

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi bolesnika s rakom (135 muškaraca i 859 žena; raspon dobi: 24 - 91 godina; raspon tjelesne težine: 36 - 175 kg), dob, spol i tjelesna težina nisu utjecali na izloženost abemaciclibu.



#### *Oštećenje funkcije jetre*

Abemaciclib se metabolizira u jetri. Blago (Child Pugh stadij A) i umjereno (Child Pugh stadij B) oštećenje jetrene funkcije nije utjecalo na izloženost abemaciclibu. U ispitanika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child Pugh stadij C),  $AUC_{0-\infty}$  abemacicliba povećao se 2,1 puta, dok se  $AUC_{0-\infty}$  prilagođen za potentnost nevezanog abemacicliba i njegovih aktivnih metabolita povećao 2,4 puta. Poluvijek abemacicliba produljio se s 24 na 55 sati (vidjeti dio 4.2).

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Bubrežni je klirens abemacicliba i njegovih metabolita malen. Blago i umjereno oštećenje bubrežne funkcije nije utjecalo na izloženost abemaciclibu. Nema podataka o primjeni u bolesnicima s teškim oštećenjem bubrežne funkcije, bolesnicima u terminalnoj fazi bubrežne bolesti ni u bolesnicima na dijalizi.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Nalazi na primarnim ciljnim organima koji mogu biti značajni za ljude obuhvaćali su učinke na probavni i hematolimpofopetski sustav u štakora i pasa u ispitivanjima koja su trajala do 13 tjedana. Učinci na pluća i skeletne mišiće opaženi su samo u štakora pri razinama izloženosti koje su bile približno dvostruko veće od razina izloženosti u ljudi, dok su učinci na bubrege opaženi samo u štakora pri razinama izloženosti koje su bile približno 6 puta veće od razina izloženosti u ljudi. Na kraju 28-dnevnog razdoblja oporavka opažen je potpun ili djelomičan oporavak svih ciljnih organa.

#### Genotoksičnost

Abemaciclib nije bio mutagen u bakterijskom testu reverzne mutacije (Amesov test) te nije bio klastogen u *in vitro* testu kromosomskih aberacija na limfocitima iz periferne ljudske krvi kao ni u mikronukleusnom testu na koštanoj srži štakora *in vivo*.

#### Kancerogenost

Nisu provedena posebna ispitivanja kancerogenog potencijala abemacicliba na životinjama.

#### Razvojna toksičnost

Abemaciclib je imao teratogen učinak i uzrokovao je smanjenje težine ploda pri razinama izloženosti majke koje su bile slične onima koje se postižu kod primjene preporučene doze u ljudi.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete

karmelozanatrij, umrežena  
laktoza hidrat  
celuloza, mikrokristalična  
silicijev dioksid, koloidni, hidratizirani  
natrijev stearilfumarat

#### Film ovojnica

*Verzenio 50 mg filmom obložene tablete*  
poli(vinilni alkohol) (E1203)  
titanijev dioksid (E171)  
makrogol (E1521)  
talk (E553b)  
željezov oksid, žuti (E172)

željezov oksid, crveni (E172)

*Verzenios 100 mg filmom obložene tablete*

poli(vinilni alkohol) (E1203)

titanijev dioksid (E171)

makrogol (E1521)

talk (E553b)

*Verzenios 150 mg filmom obložene tablete*

poli(vinilni alkohol) (E1203)

titanijev dioksid (E171)

makrogol (E1521)

talk (E553b)

željezov oksid, žuti (E172)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3 Rok valjanosti**

2 godine

## **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

PCTFE/PE/PVC blisteri zatvoreni aluminijskom folijom u kalendarskim blister karticama, u pakiranjima s 14, 28, 42, 56, 70 ili 168 filmom obloženih tableta.

Perforirani aluminij/aluminij blisteri s jediničnim dozama s 28 x 1 filmom obloženom tabletom.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 27. rujan 2018.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2.).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

### **• Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvo periodičko izvješće o neškodljivosti za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

### **• Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA ZA FILMOM OBLOŽENE TABLETE OD 50 MG**

**1. NAZIV LIJEKA**

Verzenios 50 mg filmom obložene tablete  
abemaciclib

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg abemacicliba.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: laktoza. Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

14 filmom obloženih tableta  
168 filmom obloženih tableta  
28 x 1 filmom obložena tableta  
28 filmom obloženih tableta  
56 filmom obloženih tableta  
42 filmom obložene tablete  
70 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**



**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/18/1307/001 (14 filmom obloženih tableta)  
EU/1/18/1307/002 (168 filmom obloženih tableta)  
EU/1/18/1307/003 (28 x 1 filmom obložena tableta)  
EU/1/18/1307/010 (28 filmom obloženih tableta)  
EU/1/18/1307/011 (56 filmom obloženih tableta)  
EU/1/18/1307/016 (42 filmom obložene tablete)  
EU/1/18/1307/017 (70 filmom obloženih tableta)

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Verzenios 50 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA ZA FILMOM OBLOŽENE TABLETE OD 100 MG**

**1. NAZIV LIJEKA**

Verzenios 100 mg filmom obložene tablete  
abemaciclib

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg abemacicliba.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: laktoza. Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

14 filmom obloženih tableta  
168 filmom obloženih tableta  
28 x 1 filmom obložena tableta  
28 filmom obloženih tableta  
56 filmom obloženih tableta  
42 filmom obložene tablete  
70 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/18/1307/004 (14 filmom obloženih tableta)  
EU/1/18/1307/005 (168 filmom obloženih tableta)  
EU/1/18/1307/006 (28 x 1 filmom obložena tableta)  
EU/1/18/1307/012 (28 filmom obloženih tableta)  
EU/1/18/1307/013 (56 filmom obloženih tableta)  
EU/1/18/1307/018 (42 filmom obložene tablete)  
EU/1/18/1307/019 (70 filmom obloženih tableta)

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Verzenios 100 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA ZA FILMOM OBLOŽENE TABLETE OD 150 MG**

**1. NAZIV LIJEKA**

Verzenios 150 mg filmom obložene tablete  
abemaciclib

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg abemacicliba.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: laktoza. Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

14 filmom obloženih tableta  
168 filmom obloženih tableta  
28 x 1 filmom obložena tableta  
28 filmom obloženih tableta  
56 filmom obloženih tableta  
42 filmom obložene tablete  
70 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/18/1307/007 (14 filmom obloženih tableta)  
EU/1/18/1307/008 (168 filmom obloženih tableta)  
EU/1/18/1307/009 (28 x 1 filmom obložena tableta)  
EU/1/18/1307/014 (28 filmom obloženih tableta)  
EU/1/18/1307/015 (56 filmom obloženih tableta)  
EU/1/18/1307/020 (42 filmom obložene tablete)  
EU/1/18/1307/021 (70 filmom obloženih tableta)

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Verzenios 150 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**KALENDARSKA BLISTER KARTICA ZA FILMOM OBLOŽENE TABLETE OD 50 MG**

**1. NAZIV LIJEKA**

Verzenios 50 mg tablete  
abemaciclib

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Lilly

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

Pon  
Uto  
Sri  
Čet  
Pet  
Sub  
Ned

Ujutro  
Navečer

Pazite da ne oštetite blister karticu.

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER ULOŽEN U KALENDARSKU BLISTER KARTICU ZA FILMOM OBLOŽENE  
TABLETE OD 50 MG**

**1. NAZIV LIJEKA**

Verzenios 50 mg  
abemaciclib

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Lilly

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**KALENDARSKA BLISTER KARTICA ZA FILMOM OBLOŽENE TABLETE OD 100 MG**

**1. NAZIV LIJEKA**

Verzenios 100 mg tablete  
abemaciclib

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Lilly

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

Pon  
Uto  
Sri  
Čet  
Pet  
Sub  
Ned

Ujutro  
Navečer

Pazite da ne oštetite blister karticu.



**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER ULOŽEN U KALENDARSKU BLISTER KARTICU ZA FILMOM OBLOŽENE  
TABLETE OD 100 MG**

**1. NAZIV LIJEKA**

Verzenios 100 mg  
abemaciclib

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Lilly

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**KALENDARSKA BLISTER KARTICA ZA FILMOM OBLOŽENE TABLETE OD 150 MG**

**1. NAZIV LIJEKA**

Verzenios 150 mg tablete  
abemaciclib

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Lilly

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

Pon  
Uto  
Sri  
Čet  
Pet  
Sub  
Ned

Ujutro  
Navečer

Pazite da ne oštetite blister karticu.

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER ULOŽEN U KALENDARSKU BLISTER KARTICU ZA FILMOM OBLOŽENE  
TABLETE OD 150 MG**

**1. NAZIV LIJEKA**

Verzenios 150 mg  
abemaciclib

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Lilly

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**PERFORIRANI BLISTER DJELJIV NA JEDINIČNE DOZE ZA FILMOM OBLOŽENE  
TABLETE OD 50 MG**

**1. NAZIV LIJEKA**

Verzenios 50 mg tablete  
abemaciclib

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Lilly

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**PERFORIRANI BLISTER DJELJIV NA JEDINIČNE DOZE ZA FILMOM OBLOŽENE  
TABLETE OD 100 MG**

**1. NAZIV LIJEKA**

Verzenios 100 mg tablete  
abemaciclib

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Lilly

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**PERFORIRANI BLISTER DJELJIV NA JEDINIČNE DOZE ZA FILMOM OBLOŽENE  
TABLETE OD 150 MG**

**1. NAZIV LIJEKA**

Verzenios 150 mg tablete  
abemaciclib

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Lilly

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

**Verzenios 50 mg filmom obložene tablete**  
**Verzenios 100 mg filmom obložene tablete**  
**Verzenios 150 mg filmom obložene tablete**  
abemaciclib

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

### **Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

### **Što se nalazi u ovoj uputi**

1. Što je Verzenios i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Verzenios
3. Kako uzimati Verzenios
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Verzenios
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je Verzenios i za što se koristi**

Verzenios je lijek za liječenje raka koji sadrži djelatnu tvar abemaciclib.

Abemaciclib blokira djelovanje proteina koji se zovu kinaze 4 i 6 ovisne o ciklinu. Ti su proteini prekomjerno aktivni u nekim stanicama raka, što dovodi do njihova nekontrolirana rasta. Blokiranjem djelovanja tih proteina može se usporiti rast stanica raka, smanjiti tumor i odgoditi napredovanje raka.

Verzenios se koristi za liječenje žena s određenim vrstama raka dojke (pozitivan na hormonske receptore (HR+), negativan na receptor humanog epidermalnog faktora rasta 2 (HER2-)) koji se proširio izvan prvotnog tumora i/ili na druge organe. Primjenjuje se zajedno s hormonskim terapijama, kao što su inhibitori aromataze ili fulvestrant.

#### **2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Verzenios**

##### **Nemojte uzimati Verzenios:**

- ako ste alergični na abemaciclib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)

##### **Upozorenja i mjere opreza**

Verzenios može:

- smanjiti broj bijelih krvnih stanica, zbog čega možete biti izloženi većem riziku od infekcija. Ozbiljne infekcije poput plućnih infekcija mogu biti opasne po život.
- uzrokovati stvaranje krvnih ugrušaka u venama
- utjecati na rad jetre



- uzrokovati proljev. Na prvi znak proljeva započnite liječenje lijekovima protiv proljeva, kao što je loperamid. Pijte mnogo tekućine.

Pogledajte dio 4 „Moguće nuspojave“ i obratite se liječniku u slučaju pojave bilo kakvih simptoma.

### **Što će Vaš liječnik provjeriti prije i tijekom liječenja**

Prije i tijekom liječenja lijekom Verzenios redovito ćete obavljati krvne pretrage kako bi se provjerilo utječe li Verzenios na Vašu krvnu sliku (bijele krvne stanice, crvene krvne stanice, krvne pločice) ili na koncentraciju jetrenih enzima u krvi.

### **Djeca i adolescenti**

Verzenios se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

### **Drugi lijekovi i Verzenios**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Osobito je važno da prije uzimanja lijeka Verzenios kažete svom liječniku ili ljekarniku ako uzimate neki od sljedećih lijekova:

- lijekove koji mogu povećati koncentraciju lijeka Verzenios u krvi:
  - **klaritromicin** (antibiotik koji se koristi za liječenje bakterijskih infekcija)
  - **itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol** (koriste se za liječenje gljivičnih infekcija)
  - **lopinavir/ritonavir** (koriste se za liječenje HIV-a/AIDS-a)
  - **digoksin** (koristi se za liječenje srčanih poremećaja)
  - **dabigatraneteksilat** (koristi se za smanjenje rizika od moždanog udara i krvnih ugrušaka)
- lijekove koji mogu smanjiti učinkovitost lijeka Verzenios:
  - **karbamazepin** (antiepileptik koji se koristi za liječenje napadaja)
  - **rifampicin**, koristi se za liječenje tuberkuloze (TBC)
  - **fenitoin** (koristi se za liječenje napadaja)
  - **gospina trava** (biljni pripravak koji se koristi za liječenje blage depresije i tjeskobe)

### **Verzenios s hranom i pićem**

Izbjegavajte grejp i sok od grejpa dok uzimate ovaj lijek jer oni mogu povećati koncentraciju lijeka Verzenios u krvi.

### **Trudnoća, dojenje i plodnost**

Razgovarajte s liječnikom o kontracepciji ako postoji ikakva mogućnost da zatrudnite. Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

#### Trudnoća

Ne smijete uzimati lijek Verzenios ako ste trudni.

Tijekom liječenja lijekom Verzenios morate izbjegavati trudnoću.

Ako možete zatrudnjeti, trebete koristiti učinkovite metode kontracepcije (npr. dvostruku mehaničku kontracepciju, kao što su prezervativ i dijafragma) tijekom liječenja i još najmanje 3 tjedna po njegovu završetku.

Ako zatrudnite, morate o tome obavijestiti svog liječnika.

#### Dojenje

Tijekom liječenja lijekom Verzenios ne smijete dojiti. Nije poznato izlučuje li se Verzenios u majčino mlijeko.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Umor i omaglica vrlo su česte nuspojave. Ako imate omaglicu ili osjećate neuobičajen umor, budite posebno oprezni pri upravljanju vozilima ili radu sa strojevima.

### **Verzenios sadrži laktozu**

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, razgovarajte sa svojim liječnikom prije nego što uzmete ovaj lijek.

### **Verzenios sadrži natrij**

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

## **3. Kako uzimati Verzenios**

### **Preporučena doza**

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Kada se primjenjuje zajedno s inhibitorom aromataze ili fulvestrantom za liječenje raka dojke, preporučena doza lijeka Verzenios je 150 mg dvaput na dan kroz usta.

Ako se tijekom liječenja lijekom Verzenios pojave određene nuspojave, liječnik će Vam možda smanjiti dozu lijeka ili privremeno ili trajno prekinuti liječenje.

### **Kada i kako uzimati Verzenios**

Verzenios uzimajte dvaput na dan, svaki dan u približno isto vrijeme, po mogućnosti ujutro i navečer, kako bi u Vašem tijelu stalno bila prisutna dovoljna količina lijeka.

Tablete možete uzimati s hranom ili bez nje, ali izbjegavajte grejp i sok od grejpa (pogledajte dio 2. „Verzenios s hranom i pićem“).

Tabletu progutajte cijelu, s čašom vode. Nemojte žvakati, drobiti ni lomiti tablete prije gutanja.

### **Koliko dugo uzimati Verzenios**

Verzenios uzimajte neprekidno, onoliko dugo koliko Vam kaže liječnik.

### **Ako uzmete više lijeka Verzenios nego što ste trebali**

Ako uzmete previše tableta, ili ako netko drugi uzme Vaš lijek, obratite se liječniku ili zatražite savjet u bolnici. Pokažite im kutiju lijeka Verzenios i ovu uputu. Možda će Vam biti potrebno liječenje.

### **Ako ste propustili dozu lijeka Verzenios**

Ako povratite nakon uzimanja doze ili ako je zaboravite uzeti, uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu ili dozu koju ste povratili.

### **Ako prestanete uzimati Verzenios**

Nemojte prestati uzimati lijek Verzenios, osim ako Vam to ne kaže liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Odmah se obratite svom liječniku ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

- simptome kao što su zimica ili vrućica. To mogu biti znakovi niske razine bijelih krvnih stanica (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba) i potrebno ih je odmah liječiti. Ako primijetite kašalj, vrućicu i otežano disanje ili bol u prsnom košu, to mogu biti znakovi plućne infekcije. Ozbiljne ili po život opasne infekcije javljaju se manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba).
- bol i oticanje nogu, bol u prsnom košu, nedostatak zraka, ubrzano disanje ili ubrzan puls, jer to mogu biti znakovi krvnih ugrušaka u venama (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)
- proljev (koji se može javiti u više od 1 na 10 osoba)

Za više informacija o svim gore navedenim mogućim nuspojavama pogledajte dio 2.

Druge nuspojave lijeka Verzenios mogu uključivati:

**Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)**

- infekcije
- smanjen broj bijelih krvnih stanica, crvenih krvnih stanica i krvnih pločica
- suha usta
- upala usta i usana, mučnina, povraćanje
- smanjen tek
- promjena osjeta okusa
- opadanje kose
- umor
- omaglica
- svrbež
- osip
- odstupanja u nalazima krvnih pretraga kojima se provjerava rad jetre

**Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)**

- suženje očiju
- mišićna slabost
- suha koža

**Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

**5. Kako čuvati Verzenios**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kutiji iza oznake 'EXP'. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako je pakiranje oštećeno ili se vidi da je otvarano.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što Verzenios sadrži

- Djelatna tvar je abemaciclib. Verzenios filmom obložene tablete dostupne su u različitim jačinama:
  - Verzenios 50 mg filmom obložena tableta: jedna tableta sadrži 50 mg abemacicliba.
  - Verzenios 100 mg filmom obložena tableta: jedna tableta sadrži 100 mg abemacicliba.
  - Verzenios 150 mg filmom obložena tableta: jedna tableta sadrži 150 mg abemacicliba.
- Drugi sastojci ovog lijeka su:
  - Jezgra tablete: koloidni hidratizirani silicijev dioksid, umrežena karmelozanatrij, laktoza hidrat, mikrokristalična celuloza, natrijev stearilfumarat.
  - Film ovojnica: titanijev dioksid (E171), talk (E553b), poli(vinilni alkohol) (E1203), makrogol 3350 (E1521), žuti željezov oksid (E172) [samo tablete od 50 mg i 150 mg], crveni željezov oksid (E172) [samo tablete od 50 mg].

### Kako Verzenios izgleda i sadržaj pakiranja

- Verzenios 50 mg filmom obložene tablete su bež, ovalne tablete s utisnutom oznakom "Lilly" na jednoj strani i "50" na drugoj strani.
- Verzenios 100 mg filmom obložene tablete su bijele, ovalne tablete s utisnutom oznakom "Lilly" na jednoj strani i "100" na drugoj strani.
- Verzenios 150 mg filmom obložene tablete su žute, ovalne tablete s utisnutom oznakom "Lilly" na jednoj strani i "150" na drugoj strani.

Verzenios je dostupan u kalendarskim blister pakiranjima sa 14, 28, 42, 56, 70 i 168 filmom obloženih tableta te perforiranim blisterima s jediničnim dozama koji sadrže 28 x 1 filmom obloženu tabletu.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

### Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

#### **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**

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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.