

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Verzenios 50 mg filmtabletta
Verzenios 100 mg filmtabletta
Verzenios 150 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Verzenios 50 mg filmtabletta

50 mg abemaciklibet tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyagok

14 mg laktózt tartalmaz (monohidrát formájában) filmtablettánként.

Verzenios 100 mg filmtabletta

100 mg abemaciklibet tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyagok

28 mg laktózt tartalmaz (monohidrát formájában) filmtablettánként.

Verzenios 150 mg filmtabletta

150 mg abemaciklibet tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyagok

42 mg laktózt tartalmaz (monohidrát formájában) filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Verzenios 50 mg filmtabletta

Bézs színű, ovális alakú, 5,2 × 9,5 mm méretű tabletták az egyik oldalán „Lilly”, a másik oldalán „50” mélynyomású jelöléssel.

Verzenios 100 mg filmtabletta

Fehér színű, ovális alakú, 6,6 × 12,0 mm méretű tabletták az egyik oldalán „Lilly”, a másik oldalán „100” mélynyomású jelöléssel.

Verzenios 150 mg filmtabletta

Sárga színű, ovális alakú, 7,5 × 13,7 mm méretű tabletták az egyik oldalán „Lilly”, a másik oldalán „150” mélynyomású jelöléssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Verzenios hormonreceptor- (HR)-pozitív, humán epidermális növekedési faktor receptor 2 (HER2) negatív, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus emlőrákban szenvedő nők kezelésére javallott kiindulási endokrin alapú terápiaként alkalmazott aromatáz-inhibitorral vagy fulvesztranttal kombinációban, vagy olyan nőknél, akik előzőleg endokrin terápiában részesültek.

Pre- vagy perimenopausában lévő nők esetében az endokrin terápiát luteinizáló hormon-releasing hormon- (LHRH)-agonistával kell kombinálni.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Verzenios-kezelést onkoterápiában jártas orvosoknak kell elkezdenie és felügyelnie.

Adagolás

Verzenios és endokrin terápia kombinációja

Az abemaciklib javasolt dózisa endokrin terápiával kombinációban alkalmazva naponta kétszer 150 mg. A kombinációban szereplő endokrin terápiás készítmény javasolt adagolását lásd az adott készítmény Alkalmazási előírásában.

A Verzeniosot folyamatosan kell alkalmazni addig, amíg a beteg számára ez klinikailag előnnyel jár, illetve amíg elfogadhatatlan toxicitás nem alakul ki.

A beteget tájékoztatni kell arról, hogy ha kihányja vagy elfelejti bevenni a Verzenios adagját, a következő adagját az ütemezett időpontban kell bevennie. További adagot nem szabad bevennie.

Dózismódosítások

Egyes mellékhatások kezeléséhez az adagolás átmeneti felfüggesztésére és/vagy az adag csökkentésére lehet szükség, az 1–5. táblázatokban foglaltaknak megfelelően.

1. táblázat A dózismódosításra vonatkozó ajánlások mellékhatások jelentkezése esetén

	Verzenios adagja kombinált terápia
Ajánlott adag	Naponta kétszer 150 mg
Első dózismódosítás	Naponta kétszer 100 mg
Második dózismódosítás	Naponta kétszer 50 mg

2. táblázat Kezelési ajánlások hematológiai toxicitás esetén

A Verzenios-terápia megkezdése előtt, a terápia első két hónapjában kéthetente, a következő két hónapban havonta, illetve klinikailag indokolt esetekben ellenőrizni kell a teljes vérképet. A kezelés

megkezdése előtt ajánlott értékek: abszolút neutrophilszám (ANC) $\geq 1500/\text{mm}^3$, thrombocytaszám $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$ és haemoglobin ≥ 8 g/dl.

Toxicitás^{a, b}	Kezelési ajánlások
1. vagy 2. fokú	Dózismódosítás nem szükséges.
3. fokú	Függessze fel az adagolást, amíg a toxicitás nem enyhül 2. fokúra vagy annál enyhébb szintre. Adagcsökkentés nem szükséges.
3. fokú, kiújuló; vagy 4. fokú	Függessze fel az adagolást, amíg a toxicitás nem enyhül 2. fokúra vagy annál enyhébb szintre. A terápiát a következő alacsonyabb dózissal indítsa újra.
A betegnek véresejt növekedési faktorokat kell adni.	A véresejt növekedési faktorok utolsó adagjának alkalmazása után legalább 48 órára, és a toxicitás 2. fokú vagy annál enyhébb szintre csökkenéséig függessze fel az abemaciklib adagolását. A terápiát a következő alacsonyabb dózissal indítsa újra, kivéve, ha a növekedési faktor alkalmazását indokoló toxicitás miatt az adagot már csökkentették.

^a NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

^b ANC: 1. fokú ANC < LLN - $1500/\text{mm}^3$; 2. fokú: ANC 1000 - $<1500/\text{mm}^3$;

3. fokú ANC 500 - $<1000/\text{mm}^3$; 4. fokú: ANC $<500/\text{mm}^3$

LLN = a normálérték alsó határa

3. táblázat Kezelési ajánlások hasmenés esetén

A laza széklet első jelére meg kell kezdeni a hasmenés elleni készítmények, például loperamid alkalmazását.

Toxicitás^a	Kezelési ajánlások
1. fokú	Dózismódosítás nem szükséges.
2. fokú	Ha a toxicitás nem enyhül 1. fokúra vagy annál enyhébb szintre 24 órán belül, akkor annak megszűnéséig függessze fel az adagolást. Adagcsökkentés nem szükséges.
2. fokú hasmenés, amely a maximális szupportív kezelés ellenére sem múlik vagy a korábbi adag visszaállításánál újra jelentkezik	Függessze fel az adagolást, amíg a toxicitás nem enyhül 1. fokúra vagy annál enyhébb szintre. A terápiát a következő alacsonyabb adaggal indítsa újra.
3. vagy 4. fokú vagy kórházi kezelést igénylő hasmenés	

^a NCI CTCAE

4. táblázat Kezelési ajánlások az aminoszferázszintek emelkedése esetén

A Verzenios-terápia megkezdése előtt, a terápia első két hónapjában kéthetente, a következő két hónapban havonta, illetve klinikailag indokolt esetekben ellenőrizni kell az alanin-aminotranszferáz (ALAT vagy SGPT) és az aszpartát-aminotranszferáz (ASAT vagy SGOT) szintjét.

Toxicitás ^a	Kezelési ajánlások
1. fokú (>ULN-3,0 × ULN) 2. fokú (>3,0-5,0 × ULN)	Dózismódosítás nem szükséges.
Nem múltó vagy kiújuló 2. fokú vagy 3. fokú (>5,0-20,0 × ULN)	Függesse fel az adagolást, amíg az érték vissza nem tér a kiindulási szintre vagy a toxicitás 1. fokúra nem mérséklődik. A terápiát a következő alacsonyabb adaggal indítsa újra.
ASAT (SGOT) és/vagy ALAT (SGPT) emelkedése >3 × ULN, ÉS az összbilirubin >2 × ULN, cholestasis nélkül	Állítsa le az abemaciklib alkalmazását.
4. fokú (>20,0 × ULN)	Állítsa le az abemaciklib alkalmazását.

^a NCI CTCAE

ULN = normálérték felső határa

5. táblázat Kezelési ajánlások nem hematológiai toxicitás esetén (a hasmenés és az aminoszferázszint-emelkedés kivételével)

Toxicitás ^a	Kezelési ajánlások
1. vagy 2. fokú	Dózismódosítás nem szükséges.
Nem múltó vagy 2. fokú toxicitás, amely a maximális szupportív kezelés ellenére sem tér vissza a kiindulási állapotra vagy nem mérséklődik 1. fokúra 7 napon belül	Függesse fel az adagolást, amíg a toxicitás nem enyhül 1. fokúra vagy annál enyhébb szintre. A terápiát a következő alacsonyabb adaggal indítsa újra.
3. vagy 4. fokú	

^a NCI CTCAE

CYP3A4-inhibitorok

Erős CYP3A4-inhibitorok egyidejű alkalmazása kerülendő. Ha az erős CYP3A4-inhibitorok alkalmazása nem kerülhető el, az abemaciklib adagját naponta kétszer 100 mg-ra kell csökkenteni.

Azoknál a betegeknél, akik esetében az abemaciklib adagot már lecsökkentették naponta kétszer 100 mg-ra, és az erős CYP3A4-inhibitorok alkalmazása nem kerülhető el, az abemaciklib adagot tovább kell csökkenteni naponta kétszer 50 mg-ra.

Azoknál a betegeknél, akik esetében az abemaciklib adagot már lecsökkentették naponta kétszer 50 mg-ra, és az erős CYP3A4-inhibitorok alkalmazása nem kerülhető el, az abemaciklib adása a toxicitás jeleinek szoros monitorozása mellett folytatható. Másik lehetőségként az abemaciklib adagja lecsökkenthető naponta egyszer 50 mg-ra, vagy adása teljesen leállítható.

Ha a CYP3A4-inhibitor alkalmazását befejezik, az abemaciklib adagját meg kell emelni a CYP3A4-inhibitor megkezdését megelőző szintre (a CYP3A4-inhibitor 3-5-szörös felezési idejének megfelelő időtartam letelte után).

Különleges betegcsoportok

Idősek

Az életkor alapján dózismódosítás nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Enyhe és közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél dózismódosítás nem szükséges. Az abemaciklib súlyos vesekárosodásban, végstádiumú vesebetegségben szenvedő vagy dializált betegeknél történő alkalmazásával kapcsolatban nem állnak rendelkezésre adatok (lásd 5.2 pont). Az abemaciklib óvatosan alkalmazható súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél, a toxicitás jeleinek szoros monitorozása mellett.

Májkárosodás

Enyhe (Child Pugh A stádium) és közepesen súlyos (Child Pugh B stádium) májkárosodásban szenvedő betegeknél dózismódosítás nem szükséges. Súlyos (Child Pugh C stádium) májkárosodásban szenvedő betegeknél az adagolás gyakoriságának naponta egyszeri adagra történő csökkentése javasolt (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

Az abemaciklib biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták.

Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Verzenioszt szájon át kell alkalmazni.

Az adag étkezés közben, vagy attól függetlenül egyaránt bevehető. Nem vehető be grépfrúttal vagy grépfrútlével (lásd 4.5 pont).

A betegeknak az adagokat minden nap, körülbelül ugyanabban az időben kell bevenniük.

A tablettát egészben kell lenyelni (a betegek nem rághatják szét, nem törhetik össze és nem vágthatják el a tablettákat a lenyelés előtt).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Neutropenia

Az abemaciklibet szedő betegeknél neutropeniáról számoltak be. Azoknál a betegeknél, akiknél 3. vagy 4. fokú neutropenia alakul ki, az adag módosítása javasolt (lásd 4.2 pont). Halálos kimenetelű események a betegek <1%-ánál fordultak elő. A betegek figyelmét fel kell hívni, hogy haladéktalanul tájékoztassák a kezelőorvosukat láz jelentkezése esetén.

Fertőzések/parazitafertőzések

Abemaciklib és endokrin terápiában részesülő betegeknél nagyobb arányban számoltak be fertőzésekről, mint a placebóval és endokrin terápiával kezelt betegeknél. Az abemaciklibet szedő betegeknél egyidejű neutropeniával nem társuló tüdőinfekcióról számoltak be. Halálos kimenetelű események a betegek <1%-ánál fordultak elő. A betegeknél a fertőzés jeleit és tüneteit monitorozni kell, és klinikailag szükséges esetekben megfelelő kezelést kell alkalmazni.

Vénás thromboembolia

Vénás thromboemboliás eseményekről az abemaciklib és fulvesztrant vagy aromatáz-inhibitor kombinációval kezelt betegek 5,3%-ánál számoltak be, míg a placebo és fulvesztrant vagy aromatáz-inhibitor kombinációval kezelt betegek esetében ez az arány 0,8% volt. A betegeknél a mélyvénás thrombosis és a tüdőembólia jeleit és tüneteit monitorozni kell, és klinikailag szükséges esetekben megfelelő kezelést kell alkalmazni.

Emelkedett aminoszferázok

Az abemaciklibet szedő betegeknél az ALAT (SGPT)- és ASAT (SGOT) szintek emelkedéséről számoltak be. Az ALAT (SGPT)- vagy ASAT (SGOT)-szint emelkedése alapján az abemaciklib adagjának módosítására lehet szükség (lásd 4.2 pont).

Hasmenés

A leggyakoribb mellékhatás a hasmenés. A klinikai vizsgálatokban az első hasmenéses esemény kezdetéig eltelt medián idő körülbelül 6-8 nap volt, a hasmenés medián időtartama pedig 9-12 nap (2. fokú) és 6-8 nap (3. fokú). A hasmenés kiszáradással járhat. A betegeknek a laza széklet első jelére meg kell kezdeniük a hasmenés elleni készítmények, például loperamid alkalmazását, meg kell növelniük a *per os* folyadékbevitelt, és értesíteniük kell a kezelőorvost. Azoknál a betegeknél, akiknél ≥ 2 . fokú hasmenés alakul ki, az adag módosítása javasolt (lásd 4.2 pont).

CYP3A4-induktorok egyidejű alkalmazása:

Az abemaciklib hatáscsökkenésének kockázata miatt a CYP3A4-induktorok egyidejű alkalmazását kerülni kell (lásd 4.5 pont).

Visceralis krízis

Visceralis krízisben szenvedő betegek esetében az abemaciklib hatásosságával és biztonságosságával kapcsolatban nem állnak rendelkezésre adatok.

Laktóz

A ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

Nátrium

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Egyéb gyógyszerek hatása az abemaciklib farmakokinetikájára

Az abemaciklib elsősorban a CYP3A4 izoenzimen metabolizálódik.

CYP3A4-inhibitorok

Az abemaciklib és CYP3A4-inhibitorok egyidejű alkalmazása megnövelheti az abemaciklib plazmakoncentrációját. Előrehaladott és/vagy metasztatikus daganatos betegségben szenvedő betegek esetében a CYP3A4-inhibitor klaritromicin egyidejű alkalmazása az abemaciklib plazmaexpozíciójának 3,4-szeres emelkedését, valamint az abemaciklibnek és aktív metabolitjainak együttes szabad relatív aktivitásra korrigált plazmaexpozíciójának 2,5-szeres emelkedését eredményezte.

Erős CYP3A4-inhibitorok abemaciklibbel való egyidejű alkalmazása kerülendő. Ha az abemaciklibbel erős CYP3A4-inhibitorokat kell egyidejűleg alkalmazni, az abemaciklib adagját csökkenteni kell (lásd 4.2 pont), és a toxicitás gondos monitorozása szükséges. Az erős CYP3A4-inhibitorok közé tartoznak többek között a klaritromicin, itraconazol, ketokonazol, lopinavir/ritonavir, pozakonazol vagy a vorikonazol. A grépfrút vagy grépfrútlé fogyasztását kerülni kell.

Közepesen erős vagy gyenge CYP3A4-inhibitorral kezelt betegeknel nincs szükség dózismódosításra, mindazonáltal gondosan monitorozni kell az abemaciklib okozta toxicitás jeleit.

CYP3A4-induktorok

Az abemaciklib és az erős CYP3A4-induktor rifampicin egyidejű alkalmazása az $AUC_{0-\infty}$ alapján 95%-kal csökkentette az abemaciklib plazmakoncentrációját, és 77%-kal csökkentette az abemaciklibnek és aktív metabolitjainak együttes szabad relatív aktivitásra korrigált plazmakoncentrációját. Az abemaciklib hatáscsökkenésének kockázata miatt az erős CYP3A4-induktorok (többek között a karbamazepin, fenitoin, rifampicin és a közönséges orbáncfü) egyidejű alkalmazását kerülni kell.

Az abemaciklib hatása más gyógyszerek farmakokinetikájára

Transzporter szubsztrát gyógyszerek

Az abemaciklib és fő aktív metabolitjai gátolják az organikus kation transzporter 2 (OCT2), multidrug- és extrúziós toxin protein (MATE1) és MATE2-K renalis transzportereket. Az abemaciklib *in vivo* kölcsönhatásba léphet ezeknek a transzportereknek a klinikailag releváns szubsztrátaival, például a dofetiliddel vagy a kreatininnel (lásd 4.8 pont). Egy klinikai gyógyszerinterakciós vizsgálatban a 400 mg abemaciklibbel egyidejűleg alkalmazott metformin (az OCT2, MATE1 és 2 szubsztrátja) esetében a metformin plazmaexpozíciójának kismértékű, klinikailag nem releváns emelkedését (37%) figyelték meg. Azt találták, hogy ez a renalis szekréció csökkenése miatt történt, változatlan glomeruláris filtráció mellett.

Egészséges önkénteseknél az abemaciklib és a P-glikoprotein (P-gp) szubsztrát loperamid egyidejű alkalmazása az $AUC_{0-\infty}$ alapján 9%-os, a C_{max} alapján pedig 35%-os növekedést eredményezett a loperamid plazmaexpozíciójában. Ez nem volt klinikailag relevánsnak tekinthető. Az alapján, hogy *in vitro* P-gp és az emlőrák-rezisztencia protein (*breast cancer resistance protein*, BCRP) gátlását figyelték meg az abemaciklib alkalmazásával. Ezeknek a transzportereknek a szűk terápiás indexű szubsztrátaival, például a digoxinnal vagy a dabigatrán etexiláttal az abemaciklib *in vivo* kölcsönhatásba léphet.

Emlőrákos betegeknel végzett klinikai vizsgálatokban nem fordult elő klinikailag releváns farmakokinetikai gyógyszerkölcsönhatás az abemaciklib és az anasztrozol, a fulvesztrant, az exemesztán, a letrozol vagy a tamoxifén között.

Jelenleg nem ismert, hogy az abemaciklib csökkentheti-e a szisztémásan ható hormonális fogamzásgátlók hatékonyságát.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korban lévő nők / Fogamzásgátlás nőknél

A fogamzóképes nőknek nagy hatékonyságú fogamzásgátló módszereket (pl. kettős mechanikus módszert) kell alkalmazniuk a kezelés alatt és annak befejezése után még legalább 3 hétig (lásd 4.5 pont).

Terhesség

Az abemaciklib terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Az állatkísérletek során reprodukciós toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). A Verzenios alkalmazása nem javasolt terhesség alatt és olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az abemaciklib kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az anyatejjel táplált újszülöttre/csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. Az abemaciklibel kezelt betegek nem szoptathatnak.

Termékenység

Az abemaciklib termékenységre gyakorolt hatása embereknél nem ismert. Állatkísérletekben a női reproduktív szervekre gyakorolt hatást nem figyeltek meg. Patkányokban és kutyákban azonban a hím reproduktív rendszert érintő citotoxikus hatásokat jeleztek, ami arra utal, hogy az abemaciklib a férfiak termékenységét károsíthatja (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Verzenios kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy amennyiben fáradtságot vagy szédülést észlelnek a Verzenios-kezelés alatt, akkor óvatosan vezessenek gépjárművet vagy kezeljenek gépeket (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban előforduló mellékhatások a hasmenés, fertőzések, neutropenia, anaemia, fáradtság, hányinger, hányás és a csökkent étvágy.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A következő táblázatokban a mellékhatások felsorolása MedDRA szervrendszerenkénti csoportosításban és gyakoriság szerint történt. A gyakorisági kategóriák a következők: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

6. táblázat Az endokrin terápiával kombinációban alkalmazott abemaciklib III. fázisú vizsgálataiban jelentett mellékhatásai (n=768)

Szervrendszer	Abemaciklib plusz endokrin terápia ^a		
	Bármely fokú toxicitás (%)	3. fokú toxicitás (%)	4. fokú toxicitás (%)
<i>Gyakoriság</i>			
Mellékhatás			
Fertőző betegségek és parazitaferőzések			
<i>Nagyon gyakori</i>			
fertőzések ^b	43,6	5,2	1,0
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek			
<i>Nagyon gyakori</i>			
neutropenia	45,1	22,9	2,5
leukopenia	25,7	8,5	0,3
anaemia	30,1	7,0	0,1
thrombocytopenia	14,3	2,2	1,0
<i>Gyakori</i>			
lymphopenia	7,3	3,0	0,1

Szervrendszer	Abemaciklib plusz endokrin terápia ^a		
	Bármely fokú toxicitás (%)	3. fokú toxicitás (%)	4. fokú toxicitás (%)
<i>Gyakoriság</i>			
Mellékhatás			
<i>Nem gyakori</i>			
lázás neutropenia	0,9	0,7	0,1
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek			
<i>Nagyon gyakori</i>			
étvágycsökkenés	26,4	1,3	0
Idegrendszeri betegségek és tünetek			
<i>Nagyon gyakori</i>			
dysgeusia	14,3	0	0
szédülés	12,9	0,5	0
Szembetegségek és szemészeti tünetek			
<i>Gyakori</i>			
fokozott könnyezés	6,8	0,1	0
Érbetegségek és tünetek			
<i>Gyakori</i>			
vénás thromboembolia ^c	5,3	1,7	0,3
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek			
<i>Nagyon gyakori</i>			
hasmenés	84,6	11,7	0
hányás	27,7	1,2	0
hányinger	43,5	2,1	0
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei			
<i>Nagyon gyakori</i>			
hajhullás	20,7	0	0
viszketés	13,5	0	0
bőrkiütés	12,9	1,0	0
<i>Gyakori</i>			
bőrszárazság	9,0	0	0
A csont-és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei			
<i>Gyakori</i>			
izomgyengeség	8,3	0,5	0
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók			
<i>Nagyon gyakori</i>			
fáradtság	40,5	2,3	0
láz	10,7	0,1	0
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei			
<i>Nagyon gyakori</i>			
emelkedett alanin-aminotranszferáz (SGPT)	15,1	4,8	0,3
emelkedett aszpartát-aminotranszferáz (SGOT)	14,2	2,9	0

- ^a Abemaciclib és letrozol, anasztrozol vagy fulvesztrant kombinációja.
- ^b A fertőzések között szerepel minden olyan preferált kifejezés, amely a Fertőző betegségek és parazitafertőzések szervrendszerbe tartoznak.
- ^c A vénás thromboemboliás események között szerepel a mélyvénás thrombosis (MVT), a tüdőembólia, a cerebrális vénás sinus thrombosis, vena subclavia, vena axillaris thrombosis, a vena cava inferior mélyvénás thrombosisa és a kismedencei vénás thrombosis.

Egyes mellékhatások leírása

Neutropenia

Neutropeniáról gyakran számoltak be (45,1%), 3. és 4. fokú neutrophilszám-csökkenést (a laboratóriumi leletek alapján) az abemaciclib és aromatáz-inhibitor vagy fulvesztrant kombinációval kezelt betegek 28,2%-ánál jelentettek. A 3. és 4. fokú neutropenia kezdetéig eltelt medián időtartam 29-33 nap volt, a megszűnésig eltelt medián időtartam pedig 11-15 nap. A betegek 0,9%-ánál számoltak be lázas neutropeniáról. Azoknál a betegeknél, akiknél 3. vagy 4. fokú neutropenia alakul ki, az adag módosítása javasolt (lásd 4.2 pont).

Hasmenés

A leggyakrabban jelentett mellékhatás a hasmenés volt (lásd 6. táblázat). Az incidencia az abemaciclib-kezelés első hónapjában volt a legnagyobb, ezt követően csökkent. A klinikai vizsgálatokban az első hasmenéses esemény kezdetéig eltelt medián időtartam körülbelül 6-8 nap volt, a hasmenés medián időtartama pedig 9-12 nap (2. fokú) és 6-8 nap (3. fokú) volt. A hasmenés szupportív kezelés, például loperamiddal és/vagy az adag módosítása mellett a kiindulási állapotra vagy annál kedvezőbb állapotra enyhült (lásd 4.2 pont).

Emelkedett aminoszferázok

Az abemaciclib és aromatáz-inhibitor vagy fulvesztrant kombinációval kezelt betegeknél gyakran számoltak be az ALAT (SGPT)- és az ASAT (SGOT)-emelkedéséről (sorrendben 15,1% és 14,2%). Az ALAT (SGPT) vagy ASAT (SGOT) 3. vagy 4. fokú emelkedéséről (a laboratóriumi leletek alapján) a betegek 6,1% és 4,2%-ánál számoltak be. A 3. és 4. fokú ALAT (SGPT)-emelkedés kezdetéig eltelt medián időtartam 57-61 nap volt, a megszűnésig eltelt medián időtartam pedig 14 nap volt. A 3. és 4. fokú ASAT (SGOT)-emelkedés kezdetéig eltelt medián időtartam 71-185 nap volt, a megszűnésig eltelt medián időtartam pedig 13-15 nap. Azoknál a betegeknél, akiknél 3. vagy 4. fokú ALAT (SGPT)- vagy ASAT (SGOT)-emelkedés alakul ki, az adag módosítása javasolt (lásd 4.2 pont).

Kreatinin

Noha nem mellékhatásként, de az abemaciclib a betegek 98,3%-ánál megnövelte a szérum kreatininszintet (a laboratóriumi leletek alapján), és ez a növekedés 3. vagy 4. fokú volt a betegek 1,9%-ánál (a laboratóriumi eredmények alapján). Az aromatáz-inhibitor vagy fulvesztrant monoterápiában részesülő betegek 78,4%-ánál számoltak be a szérum kreatininszint emelkedéséről (minden laboratóriumi fokozat). Az abemaciclib a renalis tubularis szekréció transzportereinek gátlásával növelte meg a szérum kreatininszintet, a glomeruláris filtrációt változatlanul hagyva (az iohexol clearance alapján) (lásd 4.5 pont). A klinikai vizsgálatokban a szérum kreatininszint az abemaciclib adagolás első hónapjában megemelkedett, a kezelési időszakban stabilan magasabb maradt, majd a kezelés befejezése után helyreállt, és nem járt együtt a vesefunkció markereinek, például a vér karbamid-nitrogénnek, a cisztatin C-nek vagy a cisztatin C alapján számított glomeruláris filtrációs rátának a változásával.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Az abemaciklib túladagolása esetén fáradtság és hasmenés fordulhat elő. Általános szupportív kezelést kell alkalmazni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, protein-kináz-gátlók, ATC kód: L01XE50

Hatásmechanizmus

Az abemaciklib a ciklinfüggő kináz 4 és 6 (CDK4 és CDK6) erős és szelektív gátlója, és enzimatikus vizsgálatokban a ciklin D1/CDK4-gyel szemben a legaktívabb. Az abemaciklib megelőzi a retinoblastoma protein (Rb) foszforilációját, gátolva a sejtciklus továbblépését a sejtosztódás G1 fázisából az S fázisba, ami a daganat növekedésének gátlásához vezet. Ösztrogén receptor-pozitív emlőtumoros sejtvonalakban az abemaciklibel elért tartós célmolekula-gátlás megakadályozta az Rb-foszforiláció visszatérését, ami a sejt elöregedését és apoptosist eredményez. *In vitro* az Rb-negatív és Rb-depletált daganatos sejtvonalak általában kevésbé érzékenyek az abemaciklibre. Emlőtumoros xenograft modellekben a megszakítás nélkül naponta, klinikailag releváns koncentrációban adagolt abemaciklib önmagában vagy antiösztrogénekkal kombinálva a daganat méretének a csökkenését eredményezte.

Farmakodinámiás hatások

Daganatos betegeknél az abemaciklib gátolja a CDK4-et és a CDK6-ot, amelyet az Rb és a topoizomeráz II alfa foszforilációjának a gátlása jelez, ami a sejtciklus gátlását idézi elő a G1 restrikciós ponttól.

A szív elektrofiziológiája

Az abemaciklib QTcF intervallumra kifejtett hatását 144, előrehaladott daganatos beteg esetében vizsgálták. A terápiás adagolási séma után, az átlagos megfigyelt maximális dinamikus egyensúlyi állapotú (steady state) abemaciklib-koncentráció mellett nem mutatták ki a QTcF-intervallum nagy (azaz >20 ms) változását.

Egy expozíció-válasz elemzésnél, amelynek során egészséges vizsgálati alanyoknál az expozíció a naponta kétszer 200 mg adagnak megfelelő volt, az abemaciklib nem nyújtotta meg klinikailag jelentős mértékben a QTcF-intervallumot.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Randomizált, III. fázisú vizsgálat, MONARCH 3: Verzenio és aromatáz-inhibitorok kombinációja

Az aromatáz-inhibitorral (anasztrozol vagy letrozol) kombinációban alkalmazott Verzenio hatásosságát és biztonságosságát a MONARCH 3 vizsgálatban értékelték, amely egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos, III. fázisú vizsgálat volt, HR-pozitív, HER2-negatív, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus emlőrákban szenvedő olyan nőknél, akik nem részesültek előzőleg szisztémás terápiában amiatt a betegségük miatt. A betegeket 2:1 arányban randomizálták naponta kétszer 150 mg Verzenio plusz a javasolt dózisban naponta alkalmazott nem-szteroid aromatáz-inhibitor terápiára vagy a fenti séma szerint alkalmazott placebo plusz nem-szteroid aromatáz-inhibitor-kezelésre. Az elsődleges végpont a vizsgálat által értékelt progressziómentes túlélés (*progression-free survival*, PFS) volt, a RECIST 1.1 szerinti értékelés alapján. A fő másodlagos végpontok az objektív válaszarány (*objective response rate*, ORR), a klinikai benefit-arány (*clinical benefit rate*, CBR) és a teljes túlélés (*overall survival*, OS) voltak.

A beválasztott betegek medián életkora 63 év (32-88 év) volt. A betegek körülbelül 39%-a részesült kemoterápiában, és 44% kapott (neo)adjuváns hormonellenes terápiát. Azoknál a betegeknél, akik előzőleg (neo)adjuváns endokrin terápiában részesültek, ennek a kezelésnek legalább 12 hónappal a vizsgálatba való randomizálás előtt be kellett fejeződnie. A betegek többsége (96%) a vizsgálat megkezdésekor metasztatikus betegségben szenvedett. A betegeknél körülbelül 22%-ánál kizárólag a csontokat érintő, 53%-ánál viscerális metasztázis volt jelen.

A vizsgálatban teljesült az elsődleges végpont, a progressziómentes túlélés (PFS) javulása. Az elsődleges hatásossági eredményeket a 7. táblázat és az 1. ábra foglalja össze.

7. táblázat MONARCH 3: A hatásossági adatok összefoglalása (vizsgálói értékelés, vizsgálatba bevont populáció)

	Verzenio plusz aromatáz-inhibitor	Placebo plusz aromatáz-inhibitor
Progressziómentes túlélés	n=328	n=165
A vizsgáló értékelése, események száma (%)	138 (42,1)	108 (65,5)
Medián [hónap] (95%-os CI)	28,18 (23,51, NR)	14,76 (11,24; 19,20)
Relatív házárd (95%-os CI) és p-érték	0,540 (0,418; 0,698), p=0,000002	
Független radiológiai értékelés, események száma (%)	91 (27,7)	73 (44,2)
Medián [hónap] (95%-os CI)	NR (NR, NR)	19,36 (16,37; 27,91)
Relatív házárd (95%-os CI) és p-érték	0,465 (0,339; 0,636); p <0,000001	
Objektív válaszarány^b [%] (95%-os CI)	49,7 (44,3; 55,1)	37,0 (29,6; 44,3)
A válasz időtartama [hónap] (95%-os CI)	27,39 (25,74; NR)	17,46 (11,21; 22,19)
Objektív tumorválasz a mérhető betegséggel rendelkező betegeknél^a	n=267	n=132
Objektív válaszarány ^b [%] (95%-os CI)	61,0 (55,2; 66,9)	45,5 (37,0; 53,9)
Komplett remisszió, (%)	3,4	0
Parciális remisszió, (%)	57,7	45,5
Klinikai benefit-arány^c (mérhető betegség) [%] (95%-os CI)	79,0 (74,1; 83,9)	69,7 (61,9; 77,5)

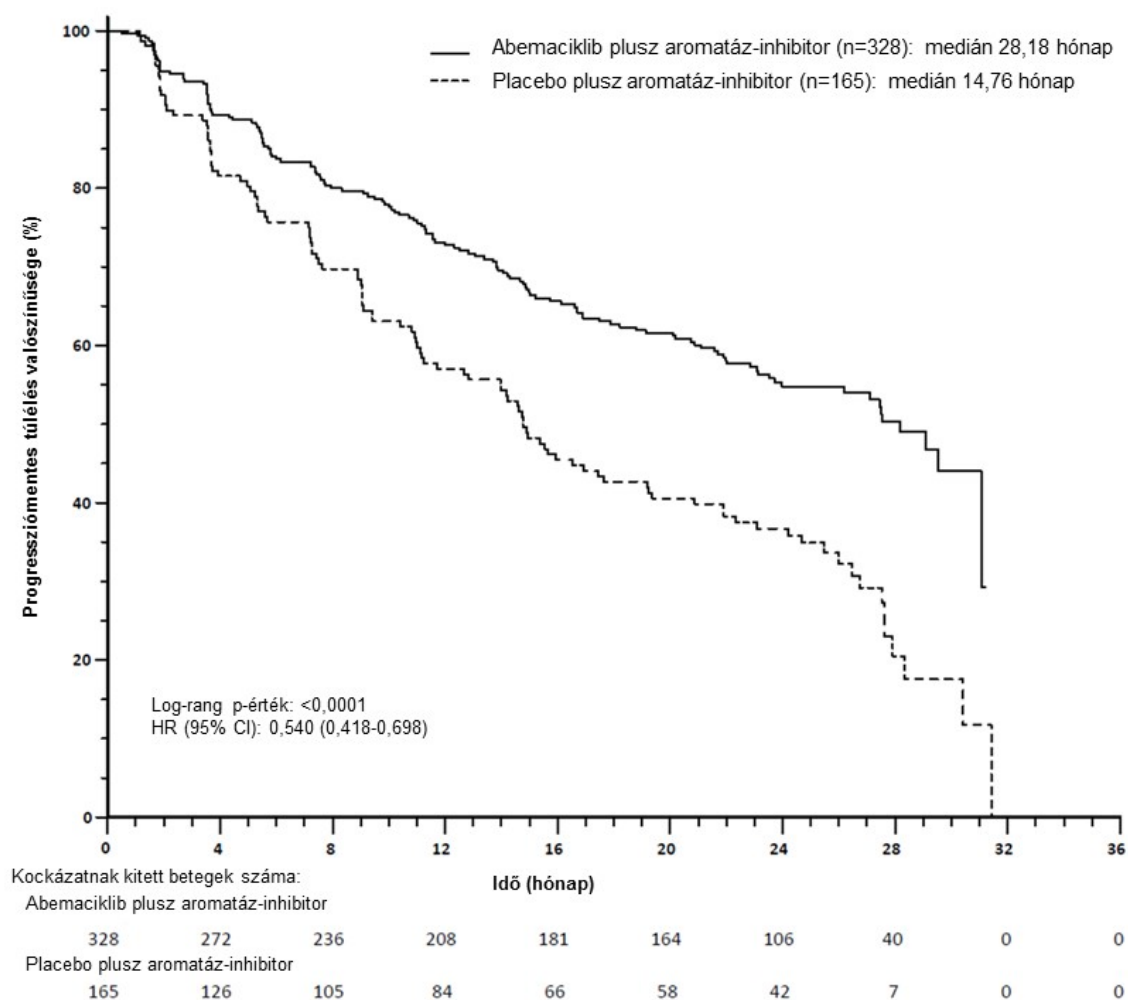
^a Mérhető betegség a RECIST 1.1 verziója alapján

^b Komplett remisszió + parciális remisszió

^c Komplett remisszió + parciális remisszió + stabil betegség ≥6 hónap

n=a betegek száma; CI=konfidencia intervallum; NR=nem érték el (PFS not reached)

1. ábra MONARCH 3: A progressziómentes túlélés Kaplan-Meier görbéje (vizsgálói értékelés, vizsgálatba bevont populáció)



A progressziómentes túlélés (PFS) szignifikánsan meghosszabbodott a Verzenios plusz aromataáz-inhibitor (AI) karon, (relatív hazard [HR]: 0,540 [95%-os CI, 0,418 – 0,698]); a medián PFS 28,18 hónap volt a Verzenios plusz AI karon, és 14,76 hónap volt a placebo plusz AI karon. Ezek az eredmények a betegségprogresszió vagy a halálozás kockázatának klinikailag jelentős, 46%-os csökkenésének felelnek meg az abemaciclib plusz aromataáz-inhibitorral kezelt betegek esetében.

A teljes túlélés adata még nem volt érett és értékelhető a PFS végső elemzése során (a két karon 93 eseményt figyeltek meg). A HR: 1,057 (95%-os CI: 0,683; 1,633), $p=0,8017$.

Az előre meghatározott alcsoportokban történt PFS elemzések során konzisztens eredményeket mutattak minden alcsoportban, így az életkor (<65 vagy ≥ 65 év), a betegség helye, a betegség-jellemzők (új metasztázis vagy kiújuló metasztázis vagy lokálisan előrehaladott kiújuló), a mérhető betegség jelenléte, a progesteron-receptor státusz és a kiindulási ECOG performance státusz szerinti alcsoportban. A betegségprogresszió vagy halálozás kockázatának csökkenését figyelték meg viscerális betegségben szenvedőknél (HR 0,567 [95%-os CI: 0,407; 0,789]), medián PFS 21,6 hónap vs. 14,0 hónap; a csak csontáttétes betegekénél (HR 0,565, [95%-os CI: 0,306; 1,044]), és a mérhető betegséggel rendelkezőknél (HR 0,517 [95%-os CI: 0,392; 0,681]).

Randomizált, III. fázisú vizsgálat, MONARCH 2: Verzenios és fulvesztrant kombinációja

A fulvesztranttal kombinációban alkalmazott Verzenios hatásosságát és biztonságosságát a MONARCH 2 vizsgálatban értékelték, amely egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos, III.

fázisú vizsgálat volt, HR-pozitív, HER2-negatív, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus emlőrákban szenvedő nőknél. A betegeket 2:1 arányban randomizálták naponta kétszer 150 mg Verzenios plusz havi intervallumokban alkalmazott 500 mg, és az első adag után két héttel adott további 500 mg fulvesztrant-kezelésre vagy a fenti séma szerint alkalmazott placebo plusz fulvesztrant-kezelésre. Az elsődleges végpont a vizsgáló által értékelt progressziómentes túlélés (*progression-free survival*, PFS) volt, a RECIST 1.1 szerinti értékelés alapján; a fő másodlagos végpontok az objektív válaszarány (*objective response rate*, ORR), a klinikai benefit-arány (*clinical benefit rate*, CBR) és a teljes túlélés (*overall survival*, OS) voltak.

A beválasztott betegek medián életkora 60 év (32-91 év) volt. A betegek többsége mindegyik kezelési csoportban fehér bőrű volt, és előzőleg nem kapott kemoterápiás kezelést metasztatikus betegségére. A betegek 17%-a pre- vagy perimenopausában volt, és GnRH-agonistát kapott a petefészkek szuppressziója érdekében. A betegeknek körülbelül 56%-ánál viscerális metasztázis volt jelen. A betegeknek körülbelül 25%-ánál állt fenn elsődleges endokrin rezisztencia (progresszió endokrin terápia mellett az adjuváns endokrin terápia első 2 évén belül, vagy a metasztatikus emlőrák kezelésére alkalmazott első vonalbeli endokrin terápia első 6 hónapján belül), és a többségüknél az endokrin rezisztencia később alakult ki. A betegek 59%-a a legutóbbi endokrin terápiaját (neo)adjuváns kezelésként kapta, 38% pedig a metasztatikus betegség miatt.

A vizsgálatban teljesült az elsődleges végpont, a progressziómentes túlélés (PFS) javulása. Az elsődleges hatásossági eredményeket a 8. táblázat és a 2. ábra foglalja össze.

8. táblázat MONARCH 2: A hatásossági adatok összefoglalása (vizsgálói értékelés, vizsgálatba bevont populáció)

	Verzenios plusz fulvesztrant	Placebo plusz fulvesztrant
Progressziómentes túlélés	n=446	n=223
A vizsgáló értékelése, események száma (%)	222 (49,8)	157 (70,4)
Medián [hónap] (95%-os CI)	16,4 (14,4; 19,3)	9,3 (7,4; 12,7)
Relatív házárd (95%-os CI) és p-érték	0,553 (0,449; 0,681), p=0,0000001	
Független radiológiai értékelés, események száma (%)	164 (36,8)	124 (55,6)
Medián [hónap] (95%-os CI)	22,4 (18,3; NR)	10,2 (5,8; 14,0)
Relatív házárd (95%-os CI) és p-érték	0,460 (0,363, 0,584); p < 0,000001	
Objektív válaszarány^b [%] (95%-os CI)	35,2 (30,8; 39,6)	16,1 (11,3; 21,0)
A válasz időtartama [hónap] (95%-os CI)	NR (18,05; NR)	25,6 (11,9; 25,6)
Objektív tumorválasz a mérhető betegséggel rendelkező betegeknél^a	n=318	n=164
Objektív válaszarány ^b [%] (95%-os CI)	48,1 (42,6; 53,6)	21,3 (15,1; 27,6)
Komplett remisszió, (%)	3,5	0
Parciális remisszió, (%)	44,7	21,3
Klinikai benefit-arány^c (mérhető betegség) [%] (95%-os CI)	73,3 (68,4; 78,1)	51,8 (44,2; 59,5)

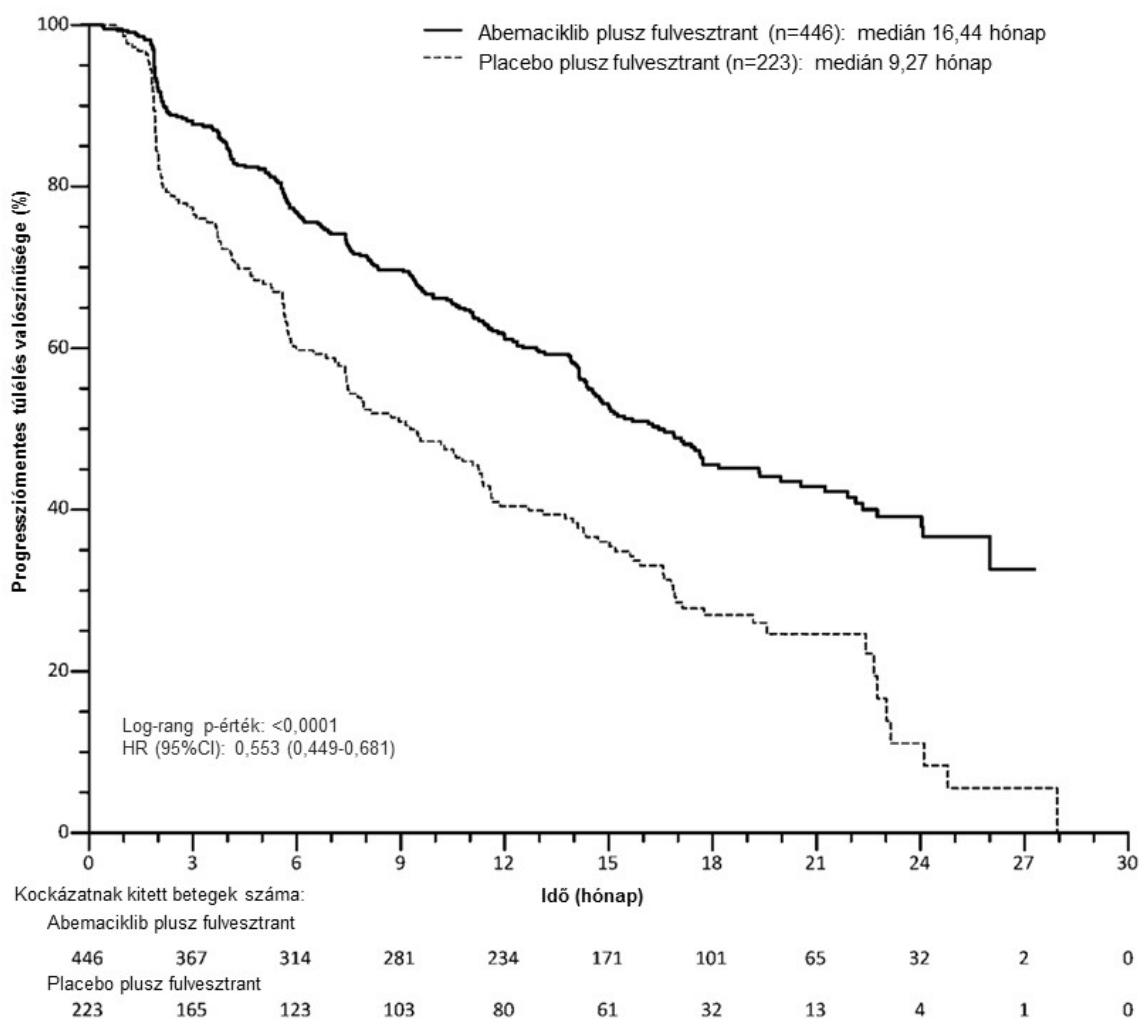
^a Mérhető betegség a RECIST 1.1. verziója alapján

^b Komplett remisszió + parciális remisszió

^c Komplett remisszió + parciális remisszió + stabil betegség ≥6 hónap

n=a betegek száma; CI=konfidencia intervallum; NR=nem érték el (PFS not reached)

2. ábra MONARCH 2: A progressziómentes túlélés Kaplan-Meier görbéje (vizsgálói értékelés, vizsgálatba bevont populáció)



A medián PFS szignifikánsan meghosszabbodott a Verzenios plusz fulvesztrant karon, (HR: 0,553 [95%-os CI, 0,449; 0,681]); a medián PFS 16,4 hónap volt a Verzenios plusz fulvesztrant karon, és 9,3 hónap volt a placebo plusz fulvesztrant karon. Ezek az eredmények a betegségprogresszió vagy a halálozás kockázatának klinikailag jelentős, 44,7%-os csökkenésének és a medián PFS 7,2 hónapos javulásának felelnek meg a Verzenios plusz fulvesztrant kombinációval kezelt betegek esetében. A Verzenios plusz fulvesztrant meghosszabbította a progressziómentes túlélést úgy, hogy közben az egészséggel összefüggő életminőség nem romlott sem klinikailag értelmezhető, sem szignifikáns módon.

A teljes túlélés adata még nem volt érett és értékelhető a PFS végső elemzése során (a két karon 133 eseményt figyeltek meg). A HR: 0,854 (95%-os CI: 0,598; 1,221), p=0,3886.

Az előre meghatározott alcsoportokban történt PFS elemzések során konzisztens eredményeket mutattak minden alcsoportban, így az életkor (<65 vagy ≥65 év), a rassz, a földrajzi régió, betegség helye, az endokrin terápiával szembeni rezisztencia, a mérhető betegség jelenléte, a progeszteron-receptor státusz és a menopauzális státusz szerinti alcsoportban. A betegségprogresszió vagy halálozás kockázatának csökkenését figyelték meg viscerális betegségben szenvedőknél (HR 0,481 [95%-os CI: 0,369; 0,627]), medián PFS 14,7 hónap vs. 6,5 hónap; a csak csontáttétes betegeknél (HR 0,543, [95%-os CI: 0,355; 0,833]) és a mérhető betegséggel rendelkezőknél (HR 0,523 [95%-os CI: 0,412; 0,644]). Pre/perimenopausában lévő betegeknél a relatív házard 0,415 volt (95%-os CI: 0,246; 0,698); progeszteron-receptor negatív betegeknél a HR 0,509 volt (95%-os CI: 0,325; 0,797).

A lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus betegségben szenvedő, előzőleg endokrin terápiában nem részesült alpoplációban a PFS alakulása konzisztens volt.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a Verzenios vizsgálatok eredményeinek benyújtási kötelezettségétől emlőrák indikációban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Az abemaciklib lassan szívódik fel, t_{max} értéke 8 óra, átlagos abszolút biohasznosulása pedig körülbelül 45%. Az 50-200 mg-os terápiás adagolási tartományban a plazmaexpozíció (AUC) és a C_{max} növekedése hozzávetőlegesen dózisarányos. A dinamikus egyensúlyi állapotot (steady state) az ismételt naponta kétszeri adagolás mellett 5 napon belül érte el, és az abemaciklib a C_{max} és az AUC alapján 3,7 (58% CV) és 5,8 (65% CV) mértani átlagú akkumulációs aránnyal halmozódott fel. Magas zsírtartalmú étel az abemaciklib és metabolitjainak AUC-értékét 9%-kal, C_{max} -értékét 26%-kal emelte. Ezek a változások nem voltak klinikailag relevánsnak tekinthetők. Ezért az abemaciklib étkezés közben vagy attól függetlenül egyaránt bevehető.

Eloszlás

Az abemaciklib emberben nagymértékben kötődik plazmafehérjékhez (az átlagos lekötött frakció körülbelül 96%–98%) A szisztémás eloszlási térfogat mértani átlaga körülbelül 750 l (69% CV), ami azt jelzi, hogy az abemaciklib eloszlik a szövetekben.

Az abemaciklib és aktív metabolitjainak koncentrációja a likvorban hasonló a plazmában mérhető szabad koncentrációhoz.

Biotranszformáció

Az abemaciklib-clearance fő útvonala a májmetabolizmus. Az abemaciklib több metabolitra bomlik le, főként a citokróm P450 (CYP) 3A4 izoenzimen. A biotranszformáció elsődleges útvonala a hidroxiláció az egyik olyan metabolittá, amely az anyavegyület 77%-ának megfelelő AUC-értékkel van jelen a keringésben. Ezenkívül, az N-dezetil és N-dezetilhidroxi metabolitok az anyavegyület 39%-ának és 15%-ának megfelelő AUC-értékkel vannak jelen a keringésben. A keringő metabolitok hasonló aktivitást mutatnak, mint az abemaciklib.

Elimináció

Az abemaciklib hepaticus clearance-ének (CL) mértani átlaga 21,8 l/óra (39,8% CV) volt, az átlagos eliminációs felezési idő a plazmában az abemaciklib esetében 24,8 óra (52,1% CV) volt. A [¹⁴C]-abemaciklib egyszeri *per os* adagjának bevétele után az adagnak körülbelül 81%-a a széklettel, 3,4%-a a vizelettel választódott ki. A széklettel ürülő adag nagy része metabolit volt.

Különleges betegcsoportok

Életkor, nem és testtömeg

Az életkor, a nem és a testtömeg nem volt hatással az abemaciklib expozíciójára daganatos betegek populációs farmakokinetikai elemzése során (135 férfi és 859 nő; életkortartomány: 24-91 év; és testtömegetartomány: 36-175 kg).

Májkárosodás

Az abemaciklib a májban metabolizálódik. Enyhe (Child Pugh A stádium) és közepesen súlyos (Child Pugh B stádium) májkárosodás nem volt hatással az abemaciklib expozíciójára. Súlyos májkárosodásban (Child Pugh C stádium) szenvedő betegeknél az abemaciklib és aktív metabolitjainak együttes szabad relatív aktivitásra korrigált görbe alatti terület ($AUC_{0-\infty}$) értéke 2,1-szeresére, illetve 2,4-szeresére nőtt. Az abemaciklib felezési ideje 24 órától 55 órára nőtt (lásd 4.2 pont).

Vesekárosodás

Az abemaciklib és metabolitjainak renalis clearance-e csekély mértékű. Enyhe és közepesen súlyos vesekárosodás nem volt hatással az abemaciklib expozíciójára. Súlyos vesekárosodásban, végstádiumú vesebetegségben szenvedő vagy dializált betegekre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Patkányoknál és kutyáknál végzett, legfeljebb 13-hetes, elsődleges célszervi vizsgálatok eredményei magában foglalják a gastrointestinalis, illetve a vérképző- és nyirokrendszeri hatást, amely potenciálisan releváns az emberekre nézve. A tüdőre és a vázizmokra gyakorolt hatás csak patkányokban fordult elő, az emberi expozíciós szintek körülbelül 2-szeresének megfelelő expozíció mellett, a vesére gyakorolt hatásokat pedig patkányokban az emberi expozíciós szintek körülbelül 6-szorosának megfelelő expozíció mellett figyeltek meg. A 28 napos gyógyulási időszak végén minden célszerv esetében teljes vagy részleges gyógyulást figyeltek meg.

Genotoxicitás

Az abemaciklib egy bakteriális reverz mutagenitási (Ames) tesztben nem volt mutagén, humán perifériás vérből nyert lymphocytákkal végzett *in vitro* kromoszóma aberrációs vizsgálat során nem volt klasztogén, és egy patkány csontvelővel végzett *in vivo* micronucleus tesztben ugyancsak nem volt klasztogén.

Karcinogenitás

Az abemaciklib rákkeltő hatásának értékelésére célzott állatkísérletes vizsgálatokat nem végeztek.

Fejlődési toxicitás

Az abemaciklib teratogén volt és a magzati súly csökkenését eredményezte az emberek számára javasolt adagnak megfelelő expozíció mellett.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag

kroszkarmellóz-nátrium
laktóz-monohidrát
mikrokristályos cellulóz
hidratált kolloid szilícium-dioxid
nátrium-sztearil-fumarát

Filmbevonat

Verzenios 50 mg filmtabletta
poli(vinil-alkohol) (E1203)
titán-dioxid (E171)

makrogol (E1521)
talkum (E553b)
sárga vas-oxid (E172)
vörös vas-oxid (E172)

Verzenios 100 mg filmdoboz

poli(vinil-alkohol) (E1203)
titán-dioxid (E171)
makrogol (E1521)
talkum (E553b)

Verzenios 150 mg filmdoboz

poli(vinil-alkohol) (E1203)
titán-dioxid (E171)
makrogol (E1521)
talkum (E553b)
sárga vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Alumínium fóliával lezárt, naptár-jelzéses, PCTFE/PVC buborékcsomagolás, 14 db, 28 db, 42 db, 56 db, 70 db vagy 168 db filmdobozt tartalmazó dobozban.

28 × 1 db filmdoboz alumínium/alumínium perforált, egyadagos buborékcsomagolásban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2018. szeptember 27.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első időszakos gyógyszerbiztonsági jelentést az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ 50 MG FILMTABLETTA DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Verzenios 50 mg filmtabletta
abemaciklib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg abemaciklib filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: laktóz. További információért lásd a mellékelt betegájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 db filmtabletta
168 db filmtabletta
28 × 1 db filmtabletta
28 db filmtabletta
56 db filmtabletta
42 db filmtabletta
70 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1307/001 (14 db filmdoboz)
EU/1/18/1307/002 (168 db filmdoboz)
EU/1/18/1307/003 (28 × 1 db filmdoboz)
EU/1/18/1307/010 (28 db filmdoboz)
EU/1/18/1307/011 (56 db filmdoboz)
EU/1/18/1307/016 (42 db filmdoboz)
EU/1/18/1307/017 (70 db filmdoboz)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Verzenios 50 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A 100 MG FILMTABLETTA DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Verzenios 100 mg filmtabletta
abemaciklib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg abemaciklib filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: laktóz. További információért lásd a mellékelt betegájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 db filmtabletta
168 db filmtabletta
28 × 1 db filmtabletta
28 db filmtabletta
56 db filmtabletta
42 db filmtabletta
70 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1307/004 (14 db filmtabletta)
EU/1/18/1307/005 (168 db filmtabletta)
EU/1/18/1307/006 (28 × 1 db filmtabletta)
EU/1/18/1307/012 (28 db filmtabletta)
EU/1/18/1307/013 (56 db filmtabletta)
EU/1/18/1307/018 (42 db filmtabletta)
EU/1/18/1307/019 (70 db filmtabletta)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Verzenios 100 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A 150 MG FILMTABLETTA DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Verzenios 150 mg filmtabletta
abemaciklib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg abemaciklib filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: laktóz. További információért lásd a mellékelt betegájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 db filmtabletta
168 db filmtabletta
28 × 1 db filmtabletta
28 db filmtabletta
56 db filmtabletta
42 db filmtabletta
70 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1307/007 (14 db filmtabletta)
EU/1/18/1307/008 (168 db filmtabletta)
EU/1/18/1307/009 (28 × 1 db filmtabletta)
EU/1/18/1307/014 (28 db filmtabletta)
EU/1/18/1307/015 (56 db filmtabletta)
EU/1/18/1307/020 (42 db filmtabletta)
EU/1/18/1307/021 (70 db filmtabletta)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Verzenios 150 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

AZ 50 MG FILMTABLETTA NAPTÁR-JELZÉSES BUBORÉKCSOMAGOLÁSA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Verzenios 50 mg tableta
abemaciklib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Lilly

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

H.
K.
Sze.
Csüt.
P.
Szo.
Vas.

Reggel
Este

Tartsa a buboréksomagolást egészben!

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**AZ 50 MG FILMTABLETTA NAPTÁR-JELZÉSES BUBORÉKCSOMAGOLÁSÁN BELÜL
HASZNÁLANDÓ BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Verzenios 50 mg
abemaciklib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Lilly

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

A 100 MG FILMTABLETTA NAPTÁR-JELZÉSES BUBORÉKCSOMAGOLÁSA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Verzenios 100 mg tablettá
abemaciklib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Lilly

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

H.
K.
Sze.
Csüt.
P.
Szo.
Vas.

Reggel
Este

Tartsa a buboréksomagolást egészben!

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**A 100 MG FILMTABLETTA NAPTÁR-JELZÉSES BUBORÉKCSOMAGOLÁSÁN BELÜL
HASZNÁLANDÓ BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Verzenios 100 mg
abemaciklib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Lilly

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

A 150 MG FILMTABLETTA NAPTÁR-JELZÉSES BUBORÉKCSOMAGOLÁSA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Verzenios 150 mg tablettá
abemaciklib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Lilly

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

H.
K.
Sze.
Csüt.
P.
Szo.
Vas.

Reggel
Este

Tartsa a buboréksomagolást egészben!

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**A 150 MG FILMTABLETTA NAPTÁR-JELZÉSES BUBORÉKCSOMAGOLÁSÁN BELÜL
HASZNÁLANDÓ BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Verzenios 150 mg
abemaciklib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Lilly

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

AZ 50 MG FILMTABLETTA PERFORÁLT EGYADAGOS BUBORÉKCSOMAGOLÁSA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Verzenios 50 mg tableta
abemaciklib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Lilly

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

A 100 MG FILMTABLETTA PERFORÁLT EGYADAGOS BUBORÉKCSOMAGOLÁSA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Verzenios 100 mg tablettá
abemaciklib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Lilly

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

AZ 150 MG FILMTABLETTA PERFORÁLT EGYADAGOS BUBORÉKCSOMAGOLÁSA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Verzenios 150 mg tableta
abemaciklib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Lilly

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Verzenios 50 mg filmtabletta
Verzenios 100 mg filmtabletta
Verzenios 150 mg filmtabletta
abemaciclib

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Verzenios és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Verzenios szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Verzeniosot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Verzeniosot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Verzenios és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Verzenios egy daganatellenes gyógyszer, amelynek hatóanyaga az abemaciclib.

Az abemaciclib az úgynevezett ciklinfüggő kináz 4 és 6 fehérjét gátolja. Ezek a fehérjék bizonyos daganatos sejtekben kórosan aktívak, így ezek a sejtek kontroll nélkül növekednek. Ezeknek a fehérjéknek a gátlásával lelassítható a daganatos sejtek növekedése, csökkenthető a daganat mérete és késleltethető a daganatos betegség előrehaladása.

A Verzenios bizonyos típusú (hormonreceptor-pozitív (HR+), humán epidermális növekedési faktor receptor 2 negatív (HER2-)) emlőrákban szenvedő nők kezelésére alkalmazható, akiknél a daganat továbbterjedt az eredeti tumoron és/vagy áttért más szervekre. Más hormonális terápiákkal, például aromatáz-inhibitorokkal vagy fulvesztranttal együtt alkalmazzák.

2. Tudnivalók a Verzenios szedése előtt

Ne szedje a Verzeniosot:

- ha allergiás az abemaciclibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Verzenios:

- csökkentheti a fehérvérsejtek számát, és így nagyobb lehet a fertőzés kialakulásának kockázata. A súlyos fertőzések, például a tüdőfertőzések életveszélyesek lehetnek.
- a vénák elzáródását okozhatja vérrögképződés következtében;
- befolyásolhatja a májműködést;
- hasmenést okozhat. A hasmenés első jelére meg kell kezdeni a hasmenés elleni készítmények, például loperamid alkalmazását. Igyon nagy mennyiségű folyadékot.

Ha tünetei jelentkeznek, olvassa el a 4. pont „Lehetséges mellékhatások” c. részt és beszéljen kezelőorvosával.

Mit fog ellenőrizni kezelőorvosa a kezelés előtt és közben?

Rendszeres vérvizsgálatokat fog végezni a kezelés előtt és közben, így ellenőrzi, hogy a Verzenios milyen hatással van a vérere (fehérvérsejtek, vörösvértestek, vérlemezkék), illetve meghatározza a májban termelődő enzimek vérszintjét.

Gyermekek és serdülők

A Verzenios 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél nem alkalmazható.

Egyéb gyógyszerek és a Verzenios

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a Verzenios-kezelés megkezdése előtt, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:

- gyógyszerek, amelyek megnövelhetik a Verzenios vérszintjét:
 - **klaritromicin** (bakteriális fertőzések kezelésére alkalmazott antibiotikum)
 - **itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol, vorikonazol** (gombás fertőzések kezelésére alkalmazzák)
 - **lopinavir/ritonavir** (HIV/AIDS kezelésére alkalmazzák)
 - **digoxin** (szívbetegségek kezelésére alkalmazzák)
 - **dabigatrán etexilát** (a sztrók (agyi érkatasztrófa) és a vérrögök kockázatának csökkentésére alkalmazzák)
- gyógyszerek, amelyek csökkenthetik a Verzenios hatékonyságát:
 - **karbamazepin** (görcsrohamok kezelésére alkalmazott epilepszia elleni gyógyszer)
 - **rifampicin**, tuberkulózis (tbc) kezelésére alkalmazzák
 - **fenitoin** (görcsrohamok kezelésére alkalmazzák)
 - **közönséges orbáncfű** (az enyhe depresszió és szorongás kezelésére alkalmazott gyógynövénykészítmény)

A Verzenios egyidejű bevétele étellel és itallal

A gyógyszer szedése közben kerülje a grépfrút vagy a grépfrútlé fogyasztását, mert ez megnövelheti a Verzenios vérszintjét.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Ha bármilyen lehetősége fennáll annak, hogy Ön teherbe eshet, beszélje meg kezelőorvosával a fogamzásgátlást. Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Terhesség

Nem alkalmazhatja a Verzeniosot, ha Ön terhes.

El kell kerülnie a teherbeesést, amíg a Verzeniosot szedi.

Ha Ön fogamzóképes, akkor a kezelés alatt és annak befejezése után még legalább 3 hónapig megfelelő fogamzásgátlási módszert (például kettős mechanikus módszert, pl. gumióvszert és pesszáriumot) kell alkalmaznia.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha teherbe esik.

Szoptatás

A Verzenios szedése alatt nem szabad szoptatni. Nem ismert, hogy a Verzenios kiválasztódik-e az anyatejbe.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A fáradtság és a szédülés nagyon gyakori mellékhatások. Ha szokatlanul fáradtnak érzi magát vagy szédül, legyen fokozottan óvatos a gépjárművezetéssel vagy a gépek kezelésével.

A Verzenios laktózt tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

A Verzenios nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Verzenios-t?

Ajánlott adag

A gyógyszert mindig kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Aromatáz-inhibitorral vagy fulvesztranttal kombinációban alkalmazva az emlőrák kezelésére a Verzenios ajánlott adagja naponta kétszer 150 mg szájon át bevéve.

Ha a Verzenios alkalmazása során bármilyen mellékhatás jelentkezik, kezelőorvosa csökkentheti az adagot, illetve átmenetileg vagy végleg leállíthatja a kezelést.

Mikor és hogyan kell bevenni a Verzenios-t?

A Verzenios-t naponta kétszer, mindig körülbelül ugyanabban az időpontban, lehetőleg reggel és este kell bevenni, hogy a gyógyszer mindig jelen legyen a szervezetében.

A tablettákat étkezéstől függetlenül be lehet venni, csak a grépfrút és a grépfrútlé fogyasztását kell kerülni (lásd 2. pont „A Verzenios egyidejű bevétele étellel és itallal”).

A tablettát egy pohár vízzel kell lenyelni. Ne rágja szét, ne törje össze és ne vágja el a tablettákat a lenyelés előtt.

Mennyi ideig kell szedni a Verzenios-t?

A Verzenios-t addig szedje, amíg kezelőorvosa azt előírja.

Ha az előírtnál több Verzenios-t vett be

Ha túl sok tablettát vett be, vagy valaki más vette be a gyógyszert, kérjen tanácsot egy orvostól, vagy menjen kórházba. Mutassa meg a Verzenios dobozát és ezt a betegtájékoztatót. Orvosi kezelésre lehet szükség.

Ha kihagy egy adagot a Verzeniosból

Ha az adag bevétele után hányás fordul elő, vagy elfelejti bevenni az adagot, a szokásos időpontban vegye be a következő adagot. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott vagy kihányt adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Verzenios szedését

A Verzenios szedését ne hagyja abba, csak kezelőorvosa utasítására.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha az alábbiak bármelyikét észleli:

- Hidegrázás vagy lázas tünetek. Ezek az alacsony fehérvérsejtszám jelei lehetnek (ezek 10-ből több, mint 1 beteget érinthetnek) és azonnali kezelést igényelnek. Ha köhögés, láz, nehézlégzés vagy mellkasi fájdalom alakul ki Önnel, azok tüdőfertőzés tünetei lehetnek. A súlyos vagy életveszélyes fertőzések nem gyakori mellékhatások (ezek 100-ból legfeljebb 1 beteget érinthetnek).
- Fájdalmas lábdagadás, mellkasi fájdalom, légszomj, szapora légzés vagy heves szívdobogás a vénákban kialakuló vérrögök jelei lehetnek (ezek 10-ből legfeljebb 1 beteget érinthetnek).
- Hasmenés (ez 10-ből több, mint 1 beteget érinthet).

A fent felsorolt lehetséges mellékhatásokkal kapcsolatos további információért lásd a 2. pontot.

A Verzenios lehetséges egyéb mellékhatásai a következők:

Nagyon gyakori mellékhatások (10-ből több, mint 1 beteget érinthetnek)

- fertőzések
- a fehérvérsejtek, vörösvértestek és vérlemezkék számának csökkenése
- szájszárazság
- a szájüreg és az ajkak gyulladása, hányinger, hányás
- étvágycsökkenés
- az ízérzés megváltozása
- hajhullás
- fáradtság
- szédülés
- viszketés
- bőrkürités
- kóros májfunkciós vérvizsgálati leletek

Gyakori mellékhatások (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthetnek)

- könnyezés
- izomgyengeség
- bőrszárazság

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található [elérhetőségeken](#) keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Verzeniosot tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A buborékcsoomagoláson és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP:) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha a csomagolás sérült, vagy úgy látja, hogy azt manipulálták.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Verzenios?

- A készítmény hatóanyaga az abemaciklib. A Verzenios filmtabletta különböző hatáserőségekben áll rendelkezésre:
 - Verzenios 50 mg filmtabletta: 50 mg abemaciklib filmtablettánként.
 - Verzenios 100 mg filmtabletta: 100 mg abemaciklib filmtablettánként.
 - Verzenios 150 mg filmtabletta: 150 mg abemaciklib filmtablettánként.
- A gyógyszer egyéb összetevői:
 - Tabletta mag: hidratált koloid szilícium-dioxid, kroszkarmellóz-nátrium, laktóz-monohidrát, mikrokristályos cellulóz, nátrium-sztearil-fumarát.
 - Filmbevonat: titán-dioxid (E171), talkum (E553b), poli(vinil-alkohol) (E1203), makrogol 3350 (E1521), sárga vas-oxid (E172) [kizárólag az 50 mg-os és a 150 mg-os tabletták esetén], vörös vas-oxid (E172) [kizárólag az 50 mg-os tabletták esetén].

Milyen a Verzenios külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

- A Verzenios 50 mg filmtabletta bézs színű, ovális alakú tabletták az egyik oldalán „Lilly”, a másik oldalán „50” mélynyomású jelöléssel.
- A Verzenios 100 mg filmtabletta fehér színű, ovális alakú tabletták az egyik oldalán „Lilly”, a másik oldalán „100” mélynyomású jelöléssel.
- A Verzenios 150 mg filmtabletta sárga színű, ovális alakú tabletták az egyik oldalán „Lilly”, a másik oldalán „150” mélynyomású jelöléssel.

A Verzenios 14 db, 28 db, 42 db, 56 db, 70 db és 168 db filmtablettát tartalmazó naptár-jelzéses buborékcsoomagolásban és 28 × 1 db filmtablettát tartalmazó perforált egyadagos buborékcsoomagolásban kerül forgalomba.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

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 Pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

United Kingdom

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.