

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Verzenios 50 mg filmuhúðaðar töflur
Verzenios 100 mg filmuhúðaðar töflur
Verzenios 150 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Verzenios 50 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 50 mg af abemacíklibi.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 14 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Verzenios 100 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg af abemacíklibi.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 28 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Verzenios 150 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg af abemacíklibi.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 42 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Verzenios 50 mg filmuhúðaðar töflur

Ljósbrúnar, sporöskjulaga 5,2 x 9,5 mm töflur, merktar með „Lilly“ á annarri hliðinni og „50“ á hinn hliðinni.

Verzenios 100 mg filmuhúðaðar töflur

Hvítar, sporöskjulaga 6,6 x 12,0 mm töflur, merktar með „Lilly“ á annarri hliðinni og „100“ á hinn hliðinni.

Verzenios 150 mg filmuhúðaðar töflur

Gular, sporöskjulaga 7,5 x 13,7 mm töflur, merktar með „Lilly“ á annarri hliðinni og „150“ á hinn hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Verzenios er ætlað til meðferðar hjá konum með staðbundið langt gengið brjóstakrabbamein eða brjóstakrabbamein með meinvörpum sem hefur jákvæða hormónaviðtaka (hormone receptor (HR) positive) og neikvæða manna húðþekjuvaxtarþáttaviðtaka 2 (human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) negative) í samsettri meðferð með arómatasahemli eða fulvestranti sem fyrsta meðferð með lyfi með verkun á innkirtla (endocrine therapy) eða hjá konum sem hafa áður fengið meðferð með lyfi með verkun á innkirtla.

Hjá konum fyrir tíðahvörf eða konum sem eru að nálgast tíðahvörf ætti meðferð með lyfjum með verkun á innkirtla að vera gefin samhliða LHRH-virkja-(gulbúskveikjuleysihormónavirkja).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af gjöf krabbameinslyfja skal hefja og hafa yfirumsjón með meðferð með Verzenios.

Skammtar

Verzenios í samsettri meðferð með lyfi með verkun á innkirtla (endocrine therapy)

Ráðlagður skammtur af abemacíkíbi er 150 mg tvisvar sinnum á sólarhring þegar það er notað í samsettri meðferð með lyfi með verkun á innkirtla. Sjá upplýsingar um ráðlagðar skammtastærðir fyrir samhliða lyf með verkun á innkirtla í samantekt á eiginleikum viðkomandi lyfs.

Meðferð með Verzenios skal haldið áfram samfleytt á meðan sjúklingur hefur klínískan ávinning af meðferðinni eða þar til óviðunandi eiturvekanir koma fram.

Ef sjúklingur kastar upp eða missir úr skammt af Verzenios skal segja sjúklingnum að taka næsta skammt á réttum tíma; ekki skal taka viðbótarskammt.

Skammtaaðlögun

Sumar aukaverkanir kunna að krefjast þess að gert verði meðferðarhlé og/eða skammtar minnkaðir eins og fram kemur í töflum 1-5.

Tafla 1. Ráðleggingar um skammtaaðlögun vegna aukaverkana

	Verzenios í samsettri meðferð
Ráðlagður skammtur	150 mg tvisvar á sólarhring
Fyrsta skammtaaðlögun	100 mg tvisvar á sólarhring
Önnur skammtaaðlögun	50 mg tvisvar á sólarhring

Tafla 2. Ráðleggingar um meðhöndlun eiturverkana á blóð

Fylgjast ætti með heildarblóðhag áður en meðferð með Verzenios er hafin, á tveggja vikna fresti fyrstu tvo mánuðina, mánaðarlega næstu tvo mánuði og eftir það samkvæmt klínískum ábendingum. Áður en meðferð hefst er mælt með að heildarfjöldi daufkyrninga (ANC) sé $\geq 1500/\text{mm}^3$, blóðflögur $\geq 100.000/\text{mm}^3$ og blóðrauði ≥ 8 g/dl.

Eiturverkun ^{a, b}	Ráðleggingar um meðhöndlun
Af stigi 1 eða 2	Engrar skammtaaðlögunar er þörf.
Af stigi 3	Stöðvið lyfjagjöf þar til eiturverkanir eru komnar niður í stig 2 eða lægra. Skammtaminnkun er ekki nauðsynleg.
Endurtekna af stigi 3, eða af stigi 4	Stöðvið lyfjagjöf þar til eiturverkanir eru komnar niður í stig 2 eða lægra. Halda skal meðferð áfram með næstu skammtastærð fyrir neðan.
Sjúklingur þarf að fá vaxtarþætti blóðfruma	Stöðvið skömmtnun abemacíklíbs í að minnsta kosti 48 klukkustundir eftir að síðasti skammtur vaxtarþátta blóðfruma var gefinn, og þar til eiturverkanir eru komnar niður í stig 2 eða lægra. Halda skal meðferð áfram með næstu skammtastærð fyrir neðan nema skammturinn hafi þegar verið minnkaður vegna þeirra eiturverkana sem leiddu til gjafar vaxtarþátтарins.

^a Almennar skilgreiningar bandarísku krabbameinsstofnunarinnar (NCI) á aukaverkunum (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)

^b ANC: Stig 1: ANC < LLN - $1.500/\text{mm}^3$; Stig 2 ANC $1.000 - <1.500/\text{mm}^3$; Stig 3: ANC $500 - <1.000/\text{mm}^3$; Stig 4: ANC $<500/\text{mm}^3$
LLN = neðri mörk eðlilegra gilda (lower limit of normal)

Tafla 3. Ráðleggingar um meðhöndlun niðurgangs

Hefja ætti meðferð með stemmandi lyfjum, s.s. lóperamíði, við fyrstu einkenni um niðurgang.

Eiturverkun ^a	Ráðleggingar um meðhöndlun
Af stigi 1	Engrar skammtaaðlögunar er þörf.
Af stigi 2	Ef eiturverkanir minnka ekki að stigi 1 eða lægra innan 24 klukkustunda skal stöðva lyfjagjöfina þar til eiturverkanir ganga til baka. Skammtaminnkun er ekki nauðsynleg.
Af stigi 2 sem eru viðvarandi eða koma fram þegar byrjað er aftur með sama skammt þrátt fyrir hámarks stuðningsmeðferð	Stöðvið lyfjagjöf þar til eiturverkanir eru komnar niður í stig 1 eða lægra.
Af stigi 3 eða 4 eða sem krefjast sjúkrahússinnlagnar	Halda skal meðferð áfram með næstu skammtastærð fyrir neðan.

^a Almennar skilgreiningar bandarísku krabbameinsstofnunarinnar (NCI) á aukaverkunum (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)

Tafla 4. Ráðleggingar um meðhöndlun hækkunar amínótransferasa

Fylgjast ætti með alanínamínótransferasa (ALAT) og aspartatamínótransferasa (ASAT) áður en meðferð með Verzenios er hafin, á tveggja vikna fresti fyrstu tvo mánuðina, mánaðarlega næstu tvo mánuði og eftir það samkvæmt klínískum ábendingum.

Eiturverkun ^a	Ráðleggingar um meðhöndlun
Af stigi 1 (>ULN-3,0 x ULN) Af stigi 2 (>3,0-5,0 x ULN)	Engrar skammtaaðlögunar er þörf.
Viðvarandi eða endurteknar af stigi 2, eða af stigi 3 (>5,0-20,0 x ULN)	Stöðvið lyfjagjöf þar til eiturverkanir eru komnar að upphafsgildum eða niður í stig 1. Halda skal meðferð áfram með næstu skammtastærð fyrir neðan.
Hækkun á gildum AST og/eða ALT >3 x ULN með heildargallrauða >2 x ULN, ef gallteppa er ekki til staðar	Hættið meðferð með abemacíklíbi.
Af stigi 4 (>20,0 x ULN)	Hættið meðferð með abemacíklíbi.

^a Almennar skilgreiningar bandarísku krabbameinsstofnunarinnar (NCI) á aukaverkunum (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)

ULN = efri mörk eðlilegra gilda

Tafla 5. Ráðleggingar um meðhöndlun eiturverkana sem ekki eru blóðfræðilegar (fyrir utan niðurgang og hækkun amínótransferasa)

Eiturverkun ^a	Ráðleggingar um meðhöndlun
Af stigi 1 eða 2.	Engrar skammtaaðlögunar er þörf.
Viðvarandi eða endurteknar eiturverkanir af stigi 2 sem minnka ekki að upphafsgildum eða að stigi 1 innan 7 daga þrátt fyrir hámarks stuðningsmeðferð	Stöðvið lyfjagjöf þar til eiturverkanir eru komnar niður í stig 1 eða lægra. Halda skal meðferð áfram með næstu skammtastærð fyrir neðan.
Af stigi 3 eða 4	

^a Almennar skilgreiningar bandarísku krabbameinsstofnunarinnar (NCI) á aukaverkunum (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)

CYP3A4-hemlar

Forðist samhliða notkun öflugra CYP3A4-hemla. Ef ekki er hægt að forðast samhliða notkun öflugra CYP3A4-hemla skal minnka skammt abemacíklíbs í 100 mg tvisvar á sólarhring.

Ef skammtur abemacíklíbs hefur verið minnkaður í 100 mg tvisvar á sólarhring og óhjákvæmilegt er að hefja gjöf öflugs CYP3A4 hemils samhliða skal minnka skammt abemacíklíbs enn frekar í 50 mg tvisvar á sólarhring.

Ef skammtur abemacíklíbs hefur verið minnkaður í 50 mg tvisvar á sólarhring og óhjákvæmilegt er að hefja gjöf öflugs CYP3A4 hemils samhliða má halda áfram að gefa abemacíklíb í þessum skammti en fylgjast skal mjög vel með teiknum um eiturverkanir.

Einnig er hægt að minnka skammt abemacíklíbs í 50 mg einu sinni á sólarhring eða hætta gjöf abemacíklíbs alveg.

Ef notkun CYP3A4-hemilsins er hætt á að hefja gjöf upphaflegs skammts abemacíklíbs aftur eins og hann var fyrir gjöf CYP3A4 hemilsins (eftir 3-5 helmingunartíma CYP3A4 hemilsins).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er þörf á skammtaaðlögun vegna aldurs (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt eða miðlungs skerta nýrnastarfsemi. Engar upplýsingar liggja fyrir um gjöf abemacíklíbs hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi,

nýrnasjúkdóm á lokastigi, eða hjá sjúklingum í skilun (sjá kafla 5.2). Gæta skal varúðar við gjöf abemacíklíbs hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi, og fylgjast skal vel með teikum um eiturverkanir.

Skert lifrarstarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta fyrir sjúklinga með vægt (Child Pugh-flokkur A) eða miðlungs (Child Pugh-flokkur B) skerta lifrarstarfsemi. Mælt er með að draga úr tíðni skömmtunar hjá sjúklingum með verulega (Child Pugh-flokkur C) skerta lifrarstarfsemi, þannig að lyfið sé gefið einu sinni á sólarhring (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun abemacíklíbs hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Verzenios er til inntöku.

Taka má skammtinn með eða án matar. Ekki skal taka skammtinn með greipaldini eða greipaldinsafa (sjá kafla 4.5).

Sjúklingar ættu að taka lyfið á um það bil sama tíma dags á hverjum degi.

Töflurnar á að gleypa heilar (ekki má tyggja þær, mylja eða skipta þeim áður en þeim er kyngt).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Daufkyrningafæð

Greint hefur verið frá daufkyrningafæð hjá sjúklingum sem fá abemacíklíb. Mælt er með skammtaaðlögun hjá sjúklingum sem fá daufkyrningafæð af stigi 3 eða 4 (sjá kafla 4.2). Banvæn tilfelli komu fram hjá <1% sjúklinga. Brýnt skal fyrir sjúklingi að greina heilbrigðisstarfsmanni ávallt frá ef sjúklingur fær hita.

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra

Greint hefur verið frá sýkingum hjá sjúklingum sem fengu abemacíklíb ásamt lyfjum sem verka á innkirtla með meiri tíðni en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu ásamt lyfjum sem verka á innkirtla. Greint hefur verið frá lungnasýkingu hjá sjúklingum sem fengu abemacíklíb án þess að daufkyrningafæð væri jafnframt til staðar. Banvæn tilfelli komu fram hjá <1% sjúklinga. Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna sýkinga og veita viðeigandi meðferð.

Bláæðasegarek

Tilkynnt var um bláæðasegarek hjá 5,3% sjúklinga sem fengu abemacíklíb ásamt fulvestranti eða arómatasahemlum, samanborið við 0,8% sjúklinga sem fengu lyfleysu ásamt fulvestranti eða arómatasahemlum. Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna segamyndunar í djúpbláæðum og lungnasegareks og meðhöndla slíkt eins og við á.

Hækkun amínótransferasa

Greint hefur verið frá hækkun ALAT og ASAT hjá sjúklingum sem fá abemacíklíb. Hugsanlega er þörf á skammtaaðlögunabemacíklíbs, með hliðsjón af því hve mikið gildi ALAT eða ASAT hafa hækkað (sjá kafla 4.2).

Niðurgangur

Algengasta aukaverkunin er niðurgangur. Í klínískum rannsóknum var miðgildi tíma þar til fyrsta tilvik niðurgangs kom fram um það bil 6 til 8 dagar, og miðgildi þess tíma sem niðurgangur stóð yfir var 9 til 12 dagar (af stigi 2) og 6 til 8 dagar (af stigi 3). Vessapurrd getur komið fram í kjölfar niðurgangs. Sjúklingar ættu að hefja meðferð með stemmandi lyfjum, s.s. lóperamíði, við fyrstu teikn um niðurgang, auka vökvainntöku og hafa samband við heilbrigðisstarfsmann. Mælt er með skammtaaðlögun hjá sjúklingum sem fá niðurgang af \geq stigi 2 (sjá kafla 4.2).

Samtímis notkun CYP3A4-virkja

Forðast skal samhliða notkun CYP3A4-virkja því hættu er á að þeir dragi úr verkun abemacíklíbs (sjá kafla 4.5).

Innyflakreppa (visceral crisis)

Engar upplýsingar um öryggi og verkun liggja fyrir um notkun abemacíklíbs hjá sjúklingum með innyflakreppu (visceral crisis).

Laktósi

Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósagalaktósa vanfrásog, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki nota lyfið.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif annarra lyfja á lyfjahvörf abemacíklíbs

Abemacíklíb umbrotnar aðallega fyrir tilstilli CYP3A4.

CYP3A4-hemlar

Samhliða gjöf abemacíklíbs með CYP3A4-hemlum getur aukið plasmabéttni abemacíklíbs. Hjá sjúklingum með langt gengið krabbamein og/eða krabbamein með meinvörpum leiddi samhliða gjöf klarítrómýcíns, sem er CYP3A4-hemill, til 3,4-faldrar aukningar á útsetningu abemacíklíbs í plasma og til 2,5-faldrar aukningar á samanlagðri leiðréttri (potency adjusted) útsetningu óbundins abemacíklíbs í plasma og virkra umbrotsefna þess.

Forðast skal notkun öflugra CYP3A4-hemla samhliða abemacíklíbi. Ef nauðsynlegt reynist að gefa öfluga CYP3A4-hemla samhliða ætti að minnka skammt abemacíklíbs (sjá kafla 4.2), og veita eftirlit m.t.t. eiturverkana. Dæmi um öfluga CYP3A4-hemla, ekki tæmandi upptalning: klarítrómýcín, ítrakónazól, ketókónazól, lópínavír/rítónavír, posakónazól eða voríkónazól. Forðist greipaldin eða greipaldinsafa.

Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum handa sjúklingum sem fá meðferð með miðlungi öflugum eða vægum CYP3A4-hemlum. Hins vegar á að fylgjast náið með þeim með tilliti til teikna um eiturverkanir.

CYP3A4-virkjar

Samhliða gjöf abemacíklíbs og rifampisíns, sem er öflugur CYP3A4-virkji, dró úr plasmabéttni abemacíklíbs um 95% og úr leiðréttri (potency adjusted) plasmabéttni óbundins abemacíklíbs og virkra umbrotsefna þess, um 77%, með hliðsjón af $AUC_{0-\infty}$. Forðast skal samhliða notkun öflugra CYP3A4-virkja (þ.m.t. ekki tæmandi upptalning): karbamazepín, fenýtóín, rifampicín og jóhannesarjurt) því hættu er á að þeir dragi úr verkun abemacíklíbs.

Áhrif abemacíklíbs á lyfjahvörf annarra lyfja

Lyf sem eru hvarfefni ferja

Abemacíklíb og helstu virku umbrotsefni þess hamla eftirtaldar ferjur í nýrum: OCT2 (lífræn katjónaferja 2 í nýrum), MATE1 (multidrug and extrusion toxin protein) og MATE2-K. Milliverkanir abemacíklíbs *in vivo* við klínískt marktæk hvarfefni þessara ferja, svo sem dófetílíð eða kreatínín, geta átt sér stað (sjá kafla 4.8). Í klínískri rannsókn á milliverkun lyfja með metformíni (hvarfefni OCT2, MATE1 og 2) sem gefið var samhliða 400 mg af abemacíklíbi kom fram lítil hækkun (37%) á plasmaútsetningu metformíns, sem hafði þó ekki klíníska þýðingu. Þetta var rakið til minnkaðrar nýrnaseytingar án þess að nein áhrif kæmu fram á gauklasíun.

Hjá heilbrigðum þátttakendum leiddi samhliða gjöf abemacíklíbs og lóperamíðs, sem er hvarfefni P-glykópróteins (P-gp), til 9% hækkunar á plasmaútsetningu lóperamíðs með hliðsjón af $AUC_{0-\infty}$ og 35% hækkunar með hliðsjón af C_{max} . Þetta var ekki talið hafa klíníska þýðingu. Samt sem áður kunna *in vivo* milliverkanir abemacíklíbs og hvarfefna þessara ferja sem hafa þröngan lækningalegan stuðul, t.d. dígoxín eða dabígatran etexílat, að eiga sér stað, með hliðsjón af þeirri hömlun sem sjá má *in vitro* á P-gp og viðnámsprótein brjóstakrabbameins (BCRP).

Í klínískri rannsókn hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein voru engar milliverkanir milli abemacíklíbs annars vegar og anastrózóls, fulvestrants, exemestans, letrózóls eða tamoxífens hins vegar, sem höfðu klíníska þýðingu.

Enn er ekki vitað hvort abemacíklíb getur dregið úr verkun altækra hormónagetnaðarvarna.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri/Getnaðarvarnir hjá konum

Konur á barneignaraldri eiga að nota mjög örugga getnaðarvörn (t.d. tvöfalda vörn (double barrier)) meðan á meðferð stendur og í a.m.k. 3 vikur eftir að meðferð lýkur (sjá kafla 4.5).

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun abemacíklíbs á meðgöngu. Dýrarrannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Verzenios er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort abemacíklíb skilst út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Sjúklingar sem fá abemacíklíb ættu ekki að hafa barn á brjósti.

Frjósemi

Áhrif abemacíklíbs á frjósemi hjá mönnum eru óþekkt. Engin áhrif komu fram á æxlunarfæri kvendýra í dýrarrannsóknunum. Samt sem áður benda frumudrepandi áhrif á æxlunarfæri karlkyns rotta og hunda til þess að abemacíklíb skerði frjósemi karla (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Verzenios hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ráðleggja skal sjúklingum að gæta varúðar við akstur og notkun véla ef þeir finna fyrir þreytu eða svima meðan á meðferð með Verzenios stendur (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar eru niðurgangur, sýkingar, daufkyrningafæð, blóðleysi, þreyta, ógleði, uppköst og minnkuð matarlýst.

Tafla yfir aukaverkanir

Í eftirfarandi töflum eru aukaverkanir skráðar samkvæmt líffæraflokkun og tíðni samkvæmt flokkun MedDRA. Tíðniflokkun er sem hér segir: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 6. Aukaverkanir sem greint var frá í 3. stigs rannsóknum á abemacíklíbi í samsettri meðferð með lyfi með verkun á innkirtla (endocrine therapy) (N=768)

Líffæraflokkur <i>Tíðni</i> Staðalheiti	Abemacíklíb ásamt lyfi með verkun á innkirtla ^a		
	Eiturverkanir af öllum stigum (%)	Eiturverkun af stigi 3 (%)	Eiturverkun af stigi 4 (%)
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra <i>Mjög algengar</i> Sýkingar ^b	43,6	5,2	1,0
Blóð og eitlar <i>Mjög algengar</i> Daufkyrningafæð	45,1	22,9	2,5
Hvítfrumnafæð	25,7	8,5	0,3
Blóðleysi	30,1	7,0	0,1
Blóðflagnafæð	14,3	2,2	1,0
<i>Algengar</i> Eitilfrumnafæð	7,3	3,0	0,1
<i>Sjaldgæfar</i> Daufkyrningafæð með hita	0,9	0,7	0,1
Efnaskipti og næring <i>Mjög algengar</i> Minnkuð matarlýst	26,4	1,3	0
Taugakerfi <i>Mjög algengar</i> Bragðtruflun	14,3	0	0
Sundl	12,9	0,5	0
Augu <i>Algengar</i> Aukin táramyndun	6,8	0,1	0
Æðar <i>Algengar</i> Bláæðasegarek ^c	5,3	1,7	0,3
Meltingarfæri <i>Mjög algengar</i> Niðurgangur	84,6	11,7	0
Uppköst	27,7	1,2	0
Ógleði	43,5	2,1	0

Húð og undirhúð			
<i>Mjög algengar</i>			
Hármissir (skalli)	20,7	0	0
Kláði	13,5	0	0
Útbrot	12,9	1,0	0
<i>Algengar</i>			
Húðþurrkur	9,0	0	0
Stoðkerfi og stoðvefur			
<i>Algengar</i>			
Vöðvaslappleiki	8,3	0,5	0
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað			
<i>Mjög algengar</i>			
Þreyta	40,5	2,3	0
Hiti	10,7	0,1	0
Rannsóknaniðurstöður			
<i>Mjög algengar</i>			
Hækkun alanínamínótransferasa	15,1	4,8	0,3
Hækkun aspartatamínótransferasa	14,2	2,9	0

- ^a Abemacíklíb í samsettri meðferð með letrózóli, anastrózóli eða fulvestranti.
- ^b Sýkingar ná til allra viðurkenndra heita sem eru hluti af líffæraflokknum Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra.
- ^c Bláæðasegarek nær til segamyndunar í djúpbláæðum (DVT), lungnasegarek, segamyndunar í bláæðastokki heila (cerebral venous sinus thrombosis), segamyndun í neðanviðbeinsbláæð (subclavian thrombosis), segamyndun í holhandarbláæð (axillary vein thrombosis), djúpssegamyndun í neðri holæð (DVT inferior vena cava) og segamyndun í grindarholsbláæð (pelvic venous thrombosis)

Lýsing á völdum aukaverkunum

Daufkyrningafæð

Oft var greint frá daufkyrningafæð (45,1%) og greint var frá fækkun daufkyrninga af stigi 3 eða 4 (byggt á gögnum frá rannsóknarstofu) hjá 28,2% sjúklinga sem fengu abemacíklíb í samsettri meðferð með arómatasahemlum eða fulvestranti. Miðgildi tíma þar til daufkyrningafæð af stigi 3 eða 4 kom fyrst fram var 29 til 33 dagar, og miðgildi tíma þar til ástandið hafði batnað var 11 til 15 dagar. Greint var frá daufkyrningafæð með sótthita hjá 0,9% sjúklinga. Mælt er með skammtaaðlögun hjá sjúklingum sem fá daufkyrningafæð af stigi 3 eða 4 (sjá kafla 4.2).

Niðurgangur

Algengasta aukaverkunin sem greint var frá var niðurgangur (sjá töflu 6). Nýgengi var mest á fyrsta mánuði meðferðar með abemacíklíbi, og tíðni fór lækkandi eftir það. Í klínískum rannsóknum var miðgildi tíma þar til niðurgangur kom fyrst fram um það bil 6 til 8 dagar, og miðgildi þess tíma sem niðurgangur stóð yfir var 9 til 12 dagar (af stigi 2) og 6 til 8 dagar (af stigi 3). Niðurgangur gekk til baka að upphafsgildum eða lægra með stuðningsmeðferð á borð við lóperamíð og/eða skammtaaðlögun (sjá kafla 4.2).

Hækkun amínótransferasa

Oft var greint frá hækkun ALAT (15,1%) og hækkun ASAT (14,2%) hjá sjúklingum sem fengu abemacíklíb í samsettri meðferð með arómatasahemlum eða fulvestranti. Greint var frá hækkun ALAT eða ASAT af stigi 3 eða 4 (byggt á rannsóknarniðurstöðum) hjá 6,1 % sjúklinga annars vegar og 4,2% sjúklinga hins vegar. Miðgildi tíma þar til hækkun ALAT af stigi 3 eða 4 kom fyrst fram var 57 til 61 dagur, og miðgildi tíma þar til ástandið hafði batnað var 14 dagar. Miðgildi tíma þar til hækkun ASAT af stigi 3 eða 4 kom fyrst fram var 71 til 185 dagar, og miðgildi tíma þar til ástandið hafði batnað var 13 til 15 dagar. Mælt er með skammtaaðlögun hjá sjúklingum sem fá hækkun ALAT eða ASAT af stigi 3 eða 4 (sjá kafla 4.2).

Kreatínín

Þó svo það flokkist ekki sem aukaverkun hefur verið sýnt fram á að abemacíklíb eykur kreatínín í sermi hjá 98,3% sjúklinga (byggt á rannsóknarniðurstöðum), 1,9% af stigi 3 eða 4 (byggt á rannsóknarniðurstöðum). Af þeim sjúklingum sem fengu arómatasahemil eða fulvestrant eingöngu var greint frá 78,4% aukningu kreatíníns í sermi (öll stigun samkvæmt rannsóknarniðurstöðum). Sýnt hefur verið fram á að abemacíklíb eykur kreatínín í sermi vegna hömlunar á seytiferjum í nýrnarpíplum, án þess að hafa áhrif á starfsemi gaukla í nýrum (samkvæmt mælingum á úthreinsun íohexóls) (sjá kafla 4.5). Í klínískum rannsóknum kom aukning kreatíníns fram á fyrsta mánuði meðferðar með abemacíklíbi, gildi kreatíníns héldust há en stöðug meðan á meðferðinni stóð, hækkunin gekk til baka þegar meðferð var hætt og þessu fylgdu ekki breytingar á vísnum um nýrnastarfsemi, t.d. þvagefni í blóði (BUN), cystatin C eða útreiknaður gauklasíunarhraði byggt á cystatin C.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Ef ofskömmun abemacíklíbs á sér stað getur þreyta og niðurgangur komið fram. Veita skal almenna stuðningsmeðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, próteínkínasahemlar, ATC-flokkur: L01XE50

Verkunarháttur

Abemacíklíb er kröftugur og sértækur hemill cýklín-háðra kínasa 4 og 6 (CDK4 og CDK6), og er virkastur gegn cýklín D1/CDK4 í ensímmælingum. Abemacíklíb hindrar fosfórun sjónukímfrumnaæxlispróteins (retinoblastoma protein, Rb) og kemur með því móti í veg fyrir framvindu G1-fasa frumuskiptingar yfir í S-fasa sem dregur úr æxlisvexti. Í frumulínum brjóstakrabbameins með jákvæða estrógenviðtaka kom viðvarandi hömlun abemacíklíbs á markfrumur í veg fyrir að Rb-fosfórun gæti átt sér stað, sem leiddi til frumuhörnnunar og frumudaða. *In vitro* eru krabbameinsfrumulínur sem eru Rb-neikvæðar eða búa yfir litlu Rb almennt ekki eins næmar fyrir abemacíklíbi. Í brjóstakrabbameinslíkönum með ósamgena ágræðslu leiddi meðferð með abemacíklíbi, annað hvort einu sér eða samhliða andestrógenum, í daglegum skömmtum án hlés í klínískt marktækri þéttni, til æxlisminnkunar.

Lyfhrif

Hjá krabbameinssjúklingum hamlar abemacíklíb CDK4 og CDK6 eins og hömlun á fosfórun á Rb og tóþóísómerasa II alfa gefur til kynna, sem leiðir af sér truflun á frumuhringrásinni ofan G1-takmörkunarpunktsins (restriction point).

Raflífeðlisfræði hjartans

Áhrif abemacíklíbs á QTcF-bil voru metin hjá 144 sjúklingum með langt gengið krabbamein. Ekki sáust neinar stórar breytingar (þ.e. >20 ms) á QTcF-bili við sýnilega meðal hámarksþéttni abemacíklíbs við jafnvægi, eftir meðferðarskammta.

Greining á útsetningu og svörun hjá heilbrigðum þátttakendum við útsetningu sem var sambærileg við 200 mg skammt tvisvar á sólarhring sýndi að abemacíklíþ lengdi ekki QTcF-bil að því leyti að það væri klínískt marktækt.

Verkun og öryggi

Slembiröðuð 3. stigs rannsókn MONARCH 3: Verzenios í samsettri meðferð með arómatasahemlum

Öryggi og verkun Verzenios í samsettri meðferð með arómatasahemli (anastrózóli eða letrozóli) var metið í MONARCH 3, sem var slembiröðuð, tvíblind 3. stigs samanburðarrannsókn með lyfleysu sem gerð var hjá konum með hormónaviðtakajákvætt, HER2-neikvætt staðbundið langt gengið brjóstakrabbamein eða brjóstakrabbamein með meinvörpum sem höfðu ekki fengið altæka meðferð áður við þessum tiltekna sjúkdómi. Sjúklingum var slembiraðað í hlutfallinu 2:1 til að fá Verzenios 150 mg tvisvar á sólarhring ásamt arómatasahemli sem ekki er steri (non-steroidal) sem gefinn var daglega í ráðlögðum skammti borið saman við lyfleysu ásamt arómatasahemli sem ekki er steri samkvæmt sömu meðferðaráætlun. Aðal endapunkturinn var lifun án versnunar samkvæmt mati rannsakanda, metið samkvæmt RECIST 1.1; lykilaukaendapunktur verkunar tóku til hlutlægrar svörunartíðni (objective response rate, ORR), tíðni klíníks ávinnings (clinical benefit rate, CBR) og heildarlifunar (overall survival, OS).

Miðgildi aldurs þeirra sjúklinga sem tóku þátt í rannsókninni var 63 ár (bil 32-88). Um það bil 39% sjúklinganna höfðu áður fengið krabbameinslyfjameðferð og 44% höfðu fengið meðferð með andhormónum sem viðbótar meðferð ((neo)adjuvant setting).

Sjúklingar sem höfðu áður fengið viðbótar meðferð með lyfi með verkun á innkirtla (endocrine therapy) urðu að hafa lokið þeirri meðferð að minnsta kosti 12 mánuðum áður en slembiraðað var í rannsóknina. Meirihluti sjúklinga (96%) var með sjúkdóm með meinvörpum við upphaf rannsóknar. Um það bil 22% sjúklinganna voru eingöngu með beinameinvörp og 53% sjúklinganna voru með meinvörp í innyflum.

Rannsóknin náði þeim aðal endapunkti að auka lifun án versnunar. Aðalverkunarniðurstöðurnar eru teknar saman í töflu 7 og mynd 1.

Tafla 7. MONARCH 3: Samantekt á upplýsingum um verkun (mat rannsakanda, meðferðarþýði)

	Verzenios ásamt arómatasahemli	Lyfleysa ásamt arómatasahemli
Lifun án versnunar	N=328	N=165
Mat rannsakanda, fjöldi tilvika (%)	138 (42,1)	108 (65,5)
Miðgildi [mánuðir] (95% CI)	28,18 (23,51; NR)	14,76 (11,24; 19,20)
Áhættuhlutfall (95% CI) og p-gildi	0,540 (0,418; 0,698), p=0,000002	
Óháð endurskoðun á röntgenmyndum, fjöldi tilvika (%)	91 (27,7)	73 (44,2)
Miðgildi [mánuðir] (95% CI)	NR (NR; NR)	19,36 (16,37; 27,91)
Áhættuhlutfall (95% CI) og p-gildi	0,465 (0,339; 0,636); p < 0,000001	
Hlutlæg svörunartíðni^b [%] (95% CI)	49,7 (44,3; 55,1)	37,0 (29,6; 44,3)
Lengd svörunar [mánuðir] (95% CI)	27,39 (25,74; NR)	17,46 (11,21; 22,19)
Hlutlæg svörun hjá sjúklingum með mælanlegan sjúkdóm^a	N=267	N=132
Hlutlæg svörunartíðni ^b [%] (95% CI)	61,0 (55,2; 66,9)	45,5 (37,0; 53,9)
Full svörun, (%)	3,4	0
Hlutasvörun, (%)	57,7	45,5

Tíðni klínískis ávinnings^c (mælanlegur sjúkdómur) [%] (95% CI)	79,0 (74,1; 83,9)	69,7 (61,9; 77,5)
---	-------------------	-------------------

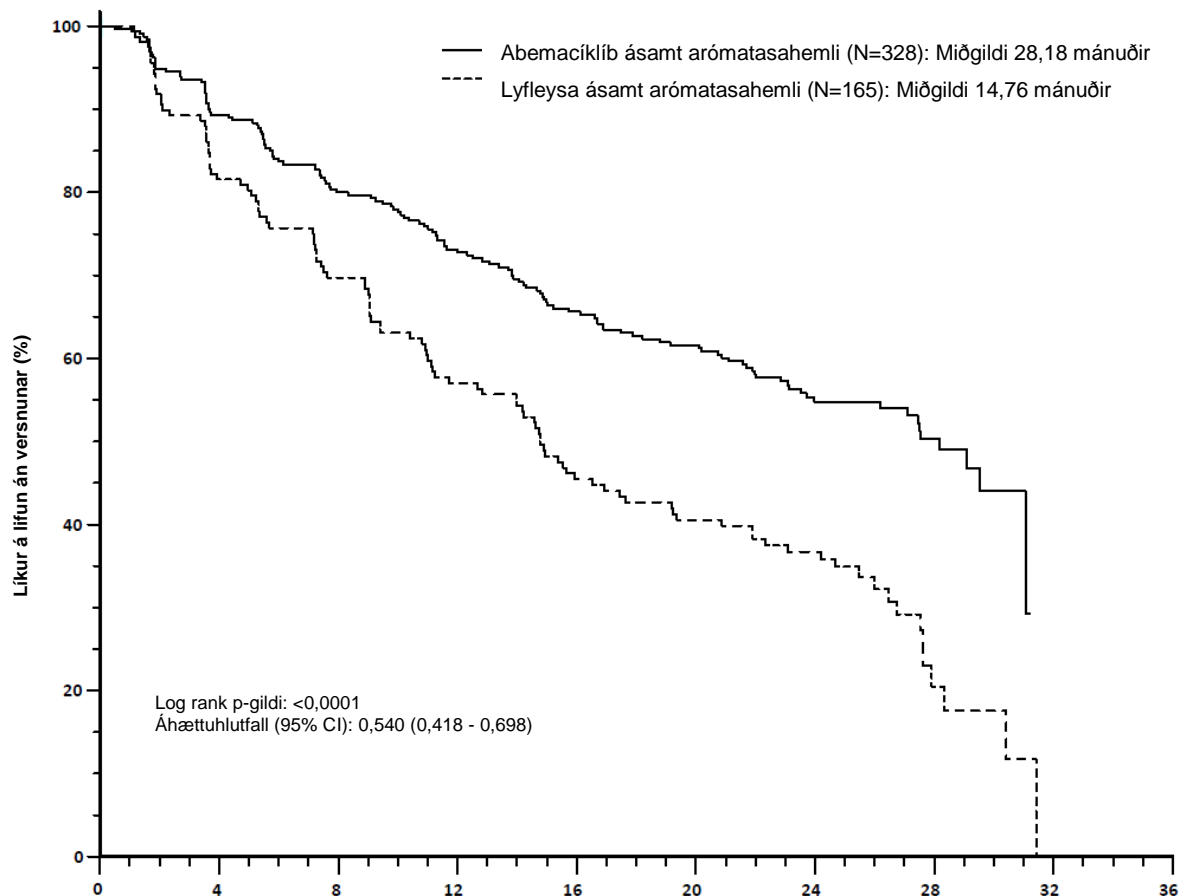
a Mælanlegur sjúkdómur samkvæmt skilgreiningu RECIST útg. 1.1

b Full svörun + hlutasvörun

c Full svörun + hlutasvörun + stöðugur sjúkdómur í ≥ 6 mánuði

N=fjöldi sjúklinga; CI=öryggisbil; NR=náðist ekki.

Mynd 1. MONARCH 3: Kaplan-Meier graf um lifun án versnunar (mat rannsakanda, meðferðarþýði)



Fjöldi sjúklinga í áhættuhópi:

	Tími (mánuðir)									
Abemaciclib ásamt arómatasahemli	328	272	236	208	181	164	106	40	0	0
Lyfleysa ásamt arómatasahemli	165	126	105	84	66	58	42	7	0	0

Lifun án versnunar var marktækt lengri í hópnum sem fékk Verzenio ásamt arómatasahemli (áhættuhlutfall 0,540 [95% CI 0,418 til 0,698]); miðgildi lifunar án versnunar var 28,18 mánuðir í hópnum sem fékk Verzenio ásamt arómatasahemli og 14,76 mánuðir í hópnum sem fékk lyfleysu ásamt arómatasahemli. Þessar niðurstöður samsvara klínískt mikilvægri minnkun áhættu á versnun sjúkdóms eða dauða hjá 46% sjúklinga sem fengu meðferð með abemacícíli ásamt arómatasahemli.

Heildarlifun var ekki fullmetin við lokagreiningu lifunar án versnunar (93 tilvik samtals í báðum hópnum). Áhættuhlutfall var 1,057 (95% CI: 0,683; 1,633), $p=0,8017$.

Röð fyrirfram skilgreindra greininga á undirflokkum lifunar án versnunar sýndi samhljóða niðurstöður í undirflokkum sjúklinga þar sem meðal annars var litið til aldurs (<65 ára eða ≥ 65 ára), staðsetningar sjúkdóms, stöðu sjúkdóms (ný (*de novo*) meinvörp, endurtekin meinvörp, staðbundinn langt genginn

endurtekinn sjúkdómur), hvort til staðar var mælanlegur sjúkdómur, stöðu prógesterónviðtaka og ECOG-færiskori í upphafi. Hjá sjúklingum með sjúkdóm í innyflum dró úr hættu á versnun sjúkdóms eða dauða (áhættuhlutfall 0,567 [95% CI: 0,407; 0,789]), miðgildi lifunar án versnunar 21,6 mánuðir samanborið við 14,0 mánuði; hjá sjúklingum sem voru eingöngu með beinameinvörp (áhættuhlutfall 0,565, [95% CI: 0,306; 1,044]); og hjá sjúklingum sem voru með mælanlegan sjúkdóm (áhættuhlutfall 0,517, [95% CI: 0,392; 0,681]).

Slembiröðuð 3. stigs rannsókn MONARCH 2: Verzenios í samsettri meðferð með fulvestranti

Öryggi og verkun Verzenios í samsettri meðferð með fulvestranti var metið í MONARCH 2, sem var slembiröðuð, tvíblind 3. stigs samanburðarrannsókn með lyfleysu sem gerð var hjá konum með hormónaviðtakajákvætt, HER2-neikvætt staðbundið langt gengið brjóstakrabbamein eða brjóstakrabbamein með meinvörpum. Sjúklingum var slembiraðað í hlutfallinu 2:1 til að fá Verzenios 150 mg tvisvar á sólarhring ásamt fulvestranti 500 mg með eins mánaðar millibili, þar sem 500 mg viðbótarskammtur var gefinn tveimur vikum eftir fyrsta skammt; eða til að fá lyfleysu ásamt fulvestranti samkvæmt sömu áætlun. Aðal endapunkturinn var lifun án versnunar samkvæmt mati rannsakanda, metið samkvæmt RECIST 1.1; lykilaukaendapunktur verkunar tóku til hlutlægrar svörunartíðni (objective response rate, ORR), tíðni klíníks ávinnings (clinical benefit rate, CBR) og heildarlifunar (overall survival, OS).

Miðgildi aldurs þeirra sjúklinga sem tóku þátt í rannsókninni var 60 ár (bil 32-91 ár). Í báðum meðferðarhópunum var meirihluti sjúklinga hvítur, og hafði ekki fengið krabbameinslyfjameðferð við sjúkdómi með meinvörpum. Um það bil 17% sjúklinganna höfðu ekki hafið tíðahvörf eða voru að nálgast tíðahvörf og fengu GnRH-virkja til að bæla starfsemi eggjastokka. Um það bil 56% sjúklinganna voru með meinvörp í innyflum. Um það bil 25% sjúklinganna voru með frumkomið innkirtlaviðnám (versnun þrátt fyrir lyf með verkun á innkirtla (endocrine therapy) á fyrstu tveimur árum viðbótarmeðferðar með lyfi með verkun á innkirtla, eða á fyrstu 6 mánuðum með lyfi með verkun á innkirtla sem fyrsta valkost þegar um var að ræða brjóstakrabbamein með meinvörpum) og hjá meirihluta sjúklinga kom innkirtlaviðnám fram síðar. 59% sjúklinganna höfðu síðast fengið meðferð með lyfi með verkun á innkirtla sem viðbótarmeðferð, og 38% sem meðferð við meinvörpum.

Rannsóknin náði þeim aðal endapunkti að auka lifun án versnunar. Aðalverkunar niðurstöðurnar eru teknar saman í töflu 8 og mynd 2.

Tafla 8. MONARCH 2: Samantekt á upplýsingum um verkun (mat rannsakanda, meðferðarþýði)

	Verzenios ásamt fulvestranti	Lyfleysa ásamt fulvestranti
Lifun án versnunar	N=446	N=223
Mat rannsakanda, fjöldi tilvika (%)	222 (49,8)	157 (70,4)
Miðgildi [mánuðir] (95% CI)	16,4 (14,4; 19,3)	9,3 (7,4; 12,7)
Áhættuhlutfall (95% CI) og p-gildi	0,553 (0,449; 0,681), p=0,0000001	
Óháð endurskoðun á röntgenmyndum, fjöldi atvika (%)	164 (36,8)	124 (55,6)
Miðgildi [mánuðir] (95% CI)	22,4 (18,3; NR)	10,2 (5,8; 14,0)
Áhættuhlutfall (95% CI) og p-gildi	0,460 (0,363; 0,584); p<0,000001	
Hlutlægr svörunartíðni^b [%] (95% CI)	35,2 (30,8; 39,6)	16,1 (11,3; 21,0)
Miðgildi svörunarlengdar [mánuðir] (95% örvoggismörk)	NR (18,05; NR)	25,6 (11,9; 25,6)
Hlutlægr svörun hjá sjúklingum með mælanlegan sjúkdóm^a	N=318	N=164
Hlutlægr svörunartíðni ^b [%] (95% CI)	48,1 (42,6; 53,6)	21,3 (15,1; 27,6)
Full svörun, (%)	3,5	0
Hlutasvörun, (%)	44,7	21,3

Tíðni klínískis ávinnings^c (mælanlegur sjúkdómur) [%] (95% CI)	73,3 (68,4; 78,1)	51,8 (44,2; 59,5)
---	-------------------	-------------------

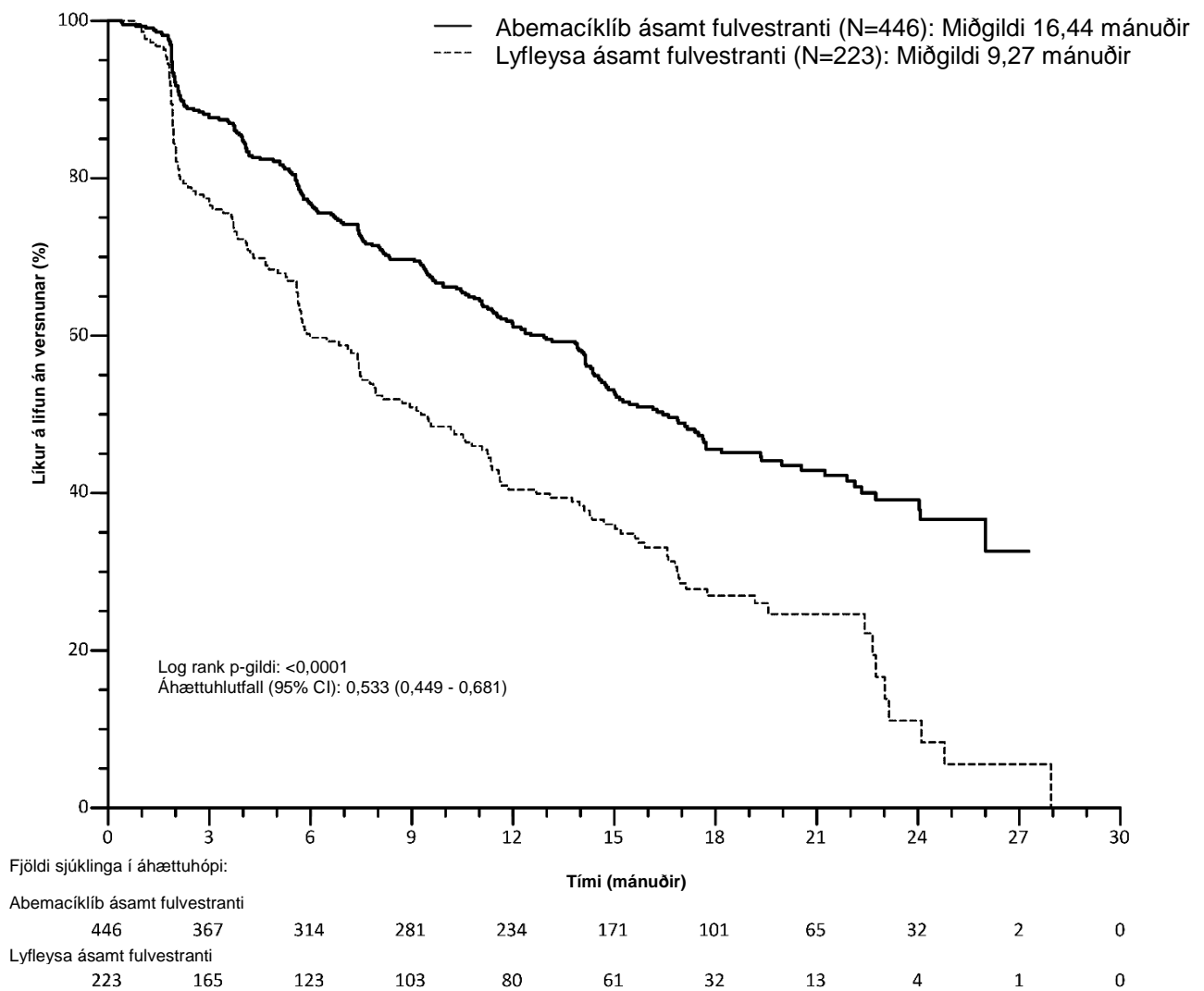
a Mælanlegur sjúkdómur samkvæmt skilgreiningu RECIST útg. 1.1

b Full svörun + hlutasvörun

c Full svörun + hlutasvörun + stöðugur sjúkdómur í ≥ 6 mánuði

N=fjöldi sjúklinga; CI=öryggisbil; NR=náðist ekki

Mynd 2. MONARCH 2: Kaplan-Meier graf um lifun án versnunar (mat rannsakanda, meðferðarþýði)



Miðgildi lifunar án versnunar var marktækt lengri í hópnum sem fékk Verzenios ásamt fulvestranti (áhættuhlutfall 0,553 [95% CI 0,449; 0,681]); í þessum hóp var miðgildi lifunar án versnunar 16,4 mánuðir samanborið við 9,3 mánuðir í hópnum sem fékk lyfleysu ásamt fulvestranti. Þessar niðurstöður samsvara klínískt marktækri minnkun áhættu á versnun sjúkdóms eða dauða hjá 44,7% sjúklinga og 7,2 mánaða aukningu á miðgildi lifunar án versnunar hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Verzenios ásamt fulvestranti. Verzenios ásamt fulvestranti jók lifun án versnunar án þess að um væri að ræða klínískt marktæka eða umtalsverða skerðingu á heilsutengdum lífgæðum.

Heildarlifun var ekki fullmetin við lokagreiningu lifunar án versnunar (133 tilvik samtals í báðum hópnum). Áhættuhlutfall var 0,854 (95% CI: 0,598; 1,221), $p=0,3886$.

Röð fyrirfram skilgreindra greininga á undirflokkum lifunar án versnunar sýndi samhljóða niðurstöður í undirflokkum sjúklinga þar sem meðal annars var litið til aldurs (<65 ára eða ≥65 ára), kynþáttar, landsvæðis, staðsetningar sjúkdóms, þoli gagnvart meðferð með lyfi með verkun á innkirtla, hvort til staðar var mælanlegur sjúkdómur, stöðu prógesterónviðtaka og stöðu tíðahvarfa. Hjá sjúklingum með sjúkdóm í innflum kom fram minnkun á áhættu sjúkdómsversnunar eða dauða (áhættuhlutfall 0,481 [95% CI: 0,369; 0,627]), miðgildi lifunar án versnunar 14,7 mánuðir samanborið við 6,5 mánuði; hjá sjúklingum sem voru eingöngu með meinvörp í beinum (áhættuhlutfall 0,543 [95% CI: 0,355; 0,833]); hjá sjúklingum með mælanlegan sjúkdóm (áhættuhlutfall 0,523 [95% CI: 0,412; 0,644]). Hjá sjúklingum sem höfðu ekki hafið tíðahvörf eða voru að nálgast tíðahvörf var áhættuhlutfallið 0,415 (95% CI: 0,246; 0,698); hjá sjúklingum sem voru prógesterónviðtaka neikvæðir var áhættuhlutfall 0,509 (95% CI: 0,325; 0,797).

Í undirþýði með staðbundinn langt genginn sjúkdóm eða sjúkdóm með meinvörpum sem ekki hafði áður fengið meðferð með lyfi með verkun á innkirtla var lifun án versnunar sömuleiðis þessu samhljóða.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Verzenios við brjóstakrabbameini hjá öllum undirhópum barna (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Abemacíklíb frásogast hægt, með T_{max} 8 klukkustundir og meðalnýtingu um það bil 45%. Á ráðlagða skammtabilinu 50-200 mg er aukning á plasmaútsetningu (AUC) og C_{max} nokkurn veginn í réttu hlutfalli við skammtastærðir. Jafnvægi var náð innan fimm daga í kjölfar endurtekinnar lyfjagjafar tvisvar á sólarhring, og abemacíklíb safnaðist upp með margfeldis meðaltali uppsöfnunarhlutfalls upp á 3,7 (frávíksstuðull 58%) og 5,8 (frávíksstuðull 65%) með hliðsjón af C_{max} annars vegar og AUC hins vegar, talið í sömu röð.

Fiturík máltíð jók samanlagt AUC fyrir abemacíklíb og virku umbrotsefni þess um 9% og C_{max} um 26%. Þessar breytingar voru ekki taldar hafa klíníska þýðingu. Því má taka abemacíklíb með eða án matar.

Dreifing

Abemacíklíb er mikið bundið plasmapróteinum í mönnum (að meðaltali um það bil 96% til 98%). Margfeldis meðaltal almenns dreifingarrúmmáls er um það bil 750 lítrar (frávíksstuðull 69%) sem gefur til kynna að abemacíklíb dreifist inn í líkamsvæfi.

Þéttni abemacíklíbs og virkra umbrotsefna þess í heila- og mænuvökva er sambærileg við þéttni óbundins efnis í plasma.

Umbrot

Úthreinsun abemacíklíbs fer aðallega fram með umbrotum í lifur. Abemacíklíb umbrotnar í nokkur umbrotsefni, fyrst og fremst fyrir tilstilli cýtókróm P450 (CYP) 3A4. Helsta umbrotsleiðin er hýdroxýlering í umbrotsefni sem berst um líkamann, með AUC sem er 77% af AUC óbreytta efnisins. Þessu til viðbótar berast N-desetyl- og N-desetylhýdroxýumbrotsefni um líkamann, með AUC sem er annars vegar 39% og hins vegar 15% af AUC óbreytta efnisins. Þessi virku umbrotsefni hafa svipaða virkni og abemacíklíb.

Brotthvarf

Margfeldismeðaltal lifrarúthreinsunar (CL) abemacíklíbs var 21,8 l/klst. (frávíksstuðull 39,8%) og meðalhelmingunartími brotthvarfs abemacíklíbs í plasma sjúklinga var 24,8 klukkustundir (frávíksstuðull 52,1%). Eftir stakan skammt af [¹⁴C]-abemacíklíbi til inntöku var um það bil 81% af skammtinum skilið út með hægðum og 3,4% skilið út með þvagi. Meirihluti þess sem skilið var út með hægðum voru umbrotsefni.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldur, kyn og líkamsþyngd

Byggt á lyfjahvarfagreiningu á þýði hjá sjúklingum með krabbamein (135 karlar og 859 konur; á aldrinum 24 til 91 árs; og með líkamsþyngd á bilinu 36 til 175 kg) hafði aldur, kyn og líkamsþyngd engin áhrif á útsetningu abemacíklíbs.

Skert lifrarstarfsemi

Abemacíklíb umbrotnar í lifur. Væg (Child Pugh-flokkur A) og miðlungs (Child Pugh-flokkur B) skert lifrarstarfsemi hafði engin áhrif á útsetningu abemacíklíbs. Hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh-flokkur C) jókst AUC_{0-∞} abemacíklíbs 2,1-falt og leiðrétt (potency adjusted) AUC_{0-∞} fyrir samanlagt óbundið abemacíklíb og virk umbrotsefni þess jókst 2,4-falt. Helmingunartími abemacíklíbs jókst úr 24 klukkustundum í 55 klukkustundir (sjá kafla 4.2).

Skert nýrnastarfsemi

Abemacíklíb og umbrotsefni þess skiljast að litlu leyti út um nýru. Væg og miðlungsmikil skerðing á nýrnastarfsemi hafði engin áhrif á útsetningu abemacíklíbs. Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi, nýrnasjúkdóm á lokastigi, eða um sjúklinga í skilun.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í rannsóknum á rottum og hundum sem stóðu yfir í allt að 13 vikur kom í ljós að þau áhrif á líffæri sem helst skipta máli hvað varðar menn voru meðal annars áhrif á líffæri í meltingarvegi og á blóð- og eítílfrumumyndandi líffæri. Hjá rottum koma áhrif á lungu og beinagrindarvöðva einungis fram við skömmtun sem var um það bil tvisvar sinnum meiri en skammtar fyrir menn, og áhrif á nýru komu einungis fram við skömmtun sem var um það bil sex sinnum meiri en skammtar fyrir menn. Alger bati eða bati að hluta til sást í öllum marklíffærum við lok 28-daga batatímabils.

Eiturverkanir á erfðaeefni

Abemacíklíb hafði ekki stökkbreytandi áhrif í bakteríuprófi (Ames próf (bacterial reverse mutation)), olli ekki litningaskemmdum í *in vitro* prófi á eítílfrumum úr blóði úr mönnum, og olli ekki litningaskemmtum í *in vivo* smákjarnaprófi á beinmerg úr rottum.

Krabbameinsvaldandi áhrif

Ekki hafa verið framkvæmdar sértækar rannsóknir á dýrum til að rannsaka hugsanleg krabbameinsvaldandi áhrif abemacíklíbs.

Eiturverkanir á þroska

Abemacíklíb var vansköpunarvaldur og olli minni fósturþyngd ef móðir var útsett fyrir skömmtum sem voru sambærilegir við ráðlagða skammta fyrir menn.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Natríumkroskarmellósi
laktósaeinhýdrat
örkristallaður sellúlósi
vötnuð kísilkvoða
natríumsterýlfúmarat

Filmuhúð

Verzenios 50 mg filmuhúðaðar töflur

Pólývínýlalkóhól (E1203)
títandíoíð (E171)
makrógól (E1521)
talkúm (E553b)
gult járnóíð (E172)
rautt járnóíð (E172)

Verzenios 100 mg filmuhúðaðar töflur

pólývínýlalkóhól (E1203)
títandíoíð (E171)
makrógól (E1521)
talkúm (E553b)

Verzenios 150 mg filmuhúðaðar töflur

pólývínýlalkóhól (E1203)
títandíoíð (E171)
makrógól (E1521)
talkúm (E553b)
gult járnóíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

PCTFE/PE/PVC dagatalsþynnuspjöld sem innsigluð eru með álþynnu, í pakkningum sem innihalda 14, 28, 42, 56, 70 eða 168 filmuhúðaðar töflur.

Rifgataðar stakskammtaþynnupakkningar úr áli/áli sem innihalda 28 x 1 filmuhúðaða töflu.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 27 september 2018

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar (www.lyfjastofnun.is).

VIÐAUKI II

- A. **FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. **FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. **AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. **FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni. Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA MEÐ 50 MG FILMUHÚÐUÐUM TÖFLUM

1. HEITI LYFS

Verzenios 50 mg filmuhúðaðar töflur
abemacíklíb

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 50 mg af abemacíklíbi.

3. HJÁLPAFENI

Hjálparefni: laktósi. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 filmuhúðaðar töflur
168 filmuhúðaðar töflur
28 x 1 filmuhúðuð tafla
28 filmuhúðaðar töflur
56 filmuhúðaðar töflur
42 filmuhúðaðar töflur
70 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1307/001 (14 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/18/1307/002 (168 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/18/1307/003 (28 x 1 filmuhúðuð tafla)
EU/1/18/1307/010 (28 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/18/1307/011 (56 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/18/1307/016 (42 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/18/1307/017 (70 filmuhúðaðar töflur)

13. LOTUNÚMER<, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Verzenios 50 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA MEÐ 100 MG FILMUHÚÐUÐUM TÖFLUM

1. HEITI LYFS

Verzenios 100 mg filmuhúðaðar töflur
abemacíklíb

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg af abemacíklíbi.

3. HJÁLPAFENI

Hjálparefni: laktósi. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 filmuhúðaðar töflur
168 filmuhúðaðar töflur
28 x 1 filmuhúðuð tafla
28 filmuhúðaðar töflur
56 filmuhúðaðar töflur
42 filmuhúðaðar töflur
70 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1307/004 (14 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/18/1307/005 (168 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/18/1307/006 (28 x 1 filmuhúðuð tafla)
EU/1/18/1307/012 (28 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/18/1307/013 (56 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/18/1307/018 (42 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/18/1307/019 (70 filmuhúðaðar töflur)

13. LOTUNÚMER<, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Verzenios 100 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA MEÐ 150 MG FILMUHÚÐUÐUM TÖFLUM

1. HEITI LYFS

Verzenios 150 mg filmuhúðaðar töflur
abemacíklíb

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg af abemacíklíbi.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: laktósi. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 filmuhúðaðar töflur
168 filmuhúðaðar töflur
28 x 1 filmuhúðuð tafla
28 filmuhúðaðar töflur
56 filmuhúðaðar töflur
42 filmuhúðaðar töflur
70 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1307/007 (14 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/18/1307/008 (168 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/18/1307/009 (28 x 1 filmuhúðuð tafla)
EU/1/18/1307/014 (28 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/18/1307/015 (56 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/18/1307/020 (42 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/18/1307/021 (70 filmuhúðaðar töflur)

13. LOTUNÚMER<, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Verzenios 150 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
DAGATALSPYNNUSPJALD FYRIR 50 MG FILMUHÚÐAÐAR TÖFLUR**

1. HEITI LYFS

Verzenios 50 mg töflur
abemacíklíb

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Lilly

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER<, AÐKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

5. ANNÐ

Mán.
Þri.
Mið.
Fim.
Fös.
Lau.
Sun.

Morgunn
Kvöld

Haldið þynnusjaldinu heilu

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA TIL AÐ NOTA INNI Í DAGATALSÞYNNUSPJALDI FYRIR 50 MG
FILMUHÚÐAÐAR TÖFLUR**

1. HEITI LYFS

Verzenios 50 mg
abemacíklíb

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Lilly

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER<, AÐKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

5. ANNÆÐ

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
DAGATALSPYNNUSPJALD FYRIR 100 MG FILMUHÚÐAÐAR TÖFLUR**

1. HEITI LYFS

Verzenios 100 mg töflur
abemacíklób

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Lilly

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER<, AUKKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

5. ANNAÐ

Mán.
Þri.
Mið.
Fim.
Fös.
Lau.
Sun.

Morgunn
Kvöld

Haldið þynnuspjaldinu heilu

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA TIL AÐ NOTA INNI Í DAGATALSÞYNNUSPJALDI FYRIR 100 MG
FILMUHÚÐAÐAR TÖFLUR**

1. HEITI LYFS

Verzenios 100 mg
abemacíklíb

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Lilly

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER<, AÐKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

5. ANNÆÐ

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
DAGATALSPYNNUSPJALD FYRIR 150 MG FILMUHÚÐAÐAR TÖFLUR**

1. HEITI LYFS

Verzenios 150 mg töflur
abemacíklób

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Lilly

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER<, AUKKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

5. ANNÆÐ

Mán.
Þri.
Mið.
Fim.
Fös.
Lau.
Sun.

Morgunn
Kvöld

Haldið þynnuspjaldinu heilu

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA TIL AÐ NOTA INNI Í DAGATALSÞYNNUSPJALDI FYRIR 150 MG
FILMUHÚÐAÐAR TÖFLUR**

1. HEITI LYFS

Verzenios 150 mg
abemacíklíb

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Lilly

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER<, AÐKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

5. ANNÆÐ

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
RIFGÖTUÐ STAKSKAMMTAÐYNNNA FYRIR 50 MG FILMUHÚÐAÐAR TÖFLUR**

1. HEITI LYFS

Verzenios 50 mg töflur
abemacíklíb

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Lilly

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER<, AUDKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

5. ANNÐ

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
RIFGÖTUÐ STAKSKAMMTAÞYNNNA FYRIR 100 MG FILMUHÚÐAÐAR TÖFLUR**

1. HEITI LYFS

Verzenios 100 mg töflur
abemacíklób

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Lilly

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER<, AÐKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

5. ANNÐ

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
RIFGÖTUÐ STAKSKAMMTAÐYNNNA FYRIR 150 MG FILMUHÚÐAÐAR TÖFLUR**

1. HEITI LYFS

Verzenios 150 mg töflur
abemacíklíb

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Lilly

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER<, AÐKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

5. ANNÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Verzenios 50 mg filmuhúðaðar töflur
Verzenios 100 mg filmuhúðaðar töflur
Verzenios 150 mg filmuhúðaðar töflur
abemacíklib

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, eða lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Verzenios og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Verzenios
3. Hvernig nota á Verzenios
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Verzenios
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Verzenios og við hverju það er notað

Verzenios er lyf við krabbameini sem inniheldur virka efnið abemacíklib.

Abemacíklib hamlar virkni próteina sem kallast cyclín-háðir kínasar 4 og 6. Þessi prótín eru óeðlilega virk í sumum krabbameinsfrumum og valda því að þeim fjölgar hömlulaust. Hömlun á virkni þessara próteina getur hægt á vexti krabbameinsfrumna, dregið úr stærð æxlisins og tafið framþróun krabbameinsins.

Verzenios er notað til að meðhöndla konur með ákveðnar tegundir brjóstakrabbameins (hormónaviðtakjávætt (HR+), húðþekjuvaxtarþáttaviðtaka 2-neikvætt (HER2-)) sem hefur dreift sér út fyrir upphaflega æxlið og/eða í önnur líffæri. Það er gefið samhliða hormónameðferð, til dæmis arómatasahemlum eða fulvestranti.

2. Áður en byrjað er að nota Verzenios

Ekki má nota Verzenios:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir abemacíklibi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Verzenios kann að:

- draga úr fjölda hvítra blóðkorna og því auka hættuna á sýkingum. Alvarlegar sýkingar á borð við lungnasýkingar geta verið lífshættulegar;
- valda blóðtöppum í bláæðum;
- hafa áhrif á lifrarstarfsemi;

- valda niðurgangi. Hefja ætti meðferð með stemmandi lyfjum, s.s. lóperamíði, við fyrstu einkenni um niðurgang. Drekktu mikið af vökva.

Sjá kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“ og hafðu samband við lækni ef þú hefur einhver einkenni.

Það sem læknirinn athugar áður en meðferð hefst og meðan á henni stendur

Reglulega verða teknar blóðprufur áður en meðferð hefst og meðan á henni stendur svo hægt sé að sjá hvort Verzenios hafi áhrif á blóðið (hvít blóðkorn, rauð blóðkorn, blóðflögur) eða gildi lifrarensíma í blóðinu.

Börn og unglingar

Verzenios má ekki gefa börnum og unglungum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Verzenios

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Sérstaklega skal láta lækninn eða lyfjafræðing vita áður en Verzenios er tekið ef þú tekur eftirfarandi:

- lyf sem kunna að auka gildi Verzenios í blóðinu:
 - o **Klaritrómýsín** (sýklalyf notað til að meðhöndla bakteríusýkingar)
 - o **Ítrakónazól, ketókónazól, posakónazól, voríkonazól** (notuð til meðferðar við sveppasýkingum)
 - o **Lópínavír/rítónavír** (notuð til meðferðar við HIV/AIDS)
 - o **Digoxín** (notað við hjartasjúkdómum)
 - o **Dabígatranetexilat** (notað til að draga úr hættu á heilablóðfalli og blóðtöppum)
- lyf sem kunna að draga úr verkun Verzenios:
 - o **Karbamazepín** (flogaveikilyf, notað við krömpum eða flogum)
 - o **Rífampísín**, notað við berklum
 - o **Fenýtóín** (notað til að meðhöndla flog)
 - o **Jóhannesarjurt** (jurtalyf notað til meðferðar við vægu þunglyndi og kvíða)

Notkun Verzenios með mat eða drykk

Forðist greipaldin eða greipaldinsafa meðan lyfið er tekið þar sem það kann að auka gildi Verzenios í blóðinu.

Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi

Konur sem hugsanlegt er að geti orðið þungaðar þurfa að ræða um getnaðarvarnir við lækninn. Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Meðganga

Verzenios á ekki að nota á meðgöngu.

Þú ættir að forðast að verða barnshafandi meðan á meðferð með Verzenios stendur.

Ef þú ert á barneignaraldri verður þú að nota örugga getnaðarvörn (t.d. tvöfalda vörn eins og smokk og hettu) meðan á meðferð stendur og í að minnsta kosti þrjár vikur eftir að meðferð lýkur.

Þú verður að láta lækninn vita ef þú verður þunguð.

Brjóstagjöf

Þú skalt ekki hafa barn á brjósti meðan þú tekur Verzenios. Ekki er vitað hvort Verzenios berst í brjóstamjólki.

Akstur og notkun véla

Þreyta og svimi eru mjög algengar aukaverkanir. Ef vart verður óvenjulega mikillar þreytu eða svima skal gæta varúðar við akstur eða notkun véla.

Verzenios inniheldur laktósa (mjólkursykur)

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband lækni áður en lyfið er tekið inn.

Verzenios inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Verzenios

Ráðlagður skammtur

Notið lyfið alltaf eins og lækurinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Þegar Verzenios er gefið samhliða arómatasahemli eða fulvestranti til að meðhöndla brjóstakrabbamein er ráðlagður skammtur af Verzenios 150 mg til inntöku tvisvar á sólarhring.

Ef þú finnur fyrir ákveðnum aukaverkunum meðan þú tekur Verzenios mun lækurinn þinn hugsanlega minnka skammtinn eða stöðva meðferðina, annaðhvort tímabundið eða fyrir fullt og allt.

Hvenær og hvernig nota á Verzenios

Taktu Verzenios tvisvar á sólarhring, á um það bil sama tíma á hverjum degi, helst að morgni og að kvöldi, til að ávallt sé nægilegt magn af lyfinu í líkamanum.

Töflurnar má taka með eða án matar en gæta verður þess að forðast greipaldin og greipaldinsafa (sjá kafla 2 „Notkun Verzenios með mat eða drykk“).

Gleypa skal töfluna í heilu lagi með glasi af vatni. Ekki má tyggja, mylja eða brjóta töflurnar áður en þeim er kyngt.

Hve lengi á að nota Verzenios

Taktu Verzenios samfelld eins lengi og lækurinn segir þér.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú tekur of margar töflur, eða einhver annar en þú tekur lyfið skal hafa samband við lækni eða sjúkrahús. Framvísaðu Verzenios-öskjunni ásamt þessum fylgiseðli. Læknismeðferð kann að vera nauðsynleg.

Ef gleymist að taka Verzenios

Ef þú kastar upp eftir að hafa tekið skammt eða gleymir að taka skammt skaltu taka næsta skammt á venjulegum tíma. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka eða kastað hefur verið upp.

Ef hætt er að nota Verzenios

Ekki hætta að taka Verzenios nema lækurinn gefi þér fyrirmæli um það.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Hafðu tafarlaust samband við lækinn ef þú færð eitthvað af eftirfarandi:

- Einkenni á borð við hroll eða hita. Þau kunna að vera merki um lítinn fjölda hvítra blóðkorna (sem getur komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum) og ætti að meðhöndla umsvifalaust. Ef þú ert með hósta, hita og öndunarerfiðleika eða brjóstverk geta það verið merki um lungnasýkingu. Alvarlegar eða lífshættulegar sýkingar eru sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum).

- Sársaukafull bólga í fótleggjum, brjóstverkur, mæði, hröð öndun eða hraður hjartsláttur þar sem slíkt kann að vera vísbending um blóðtappa í æð (sem getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum).
- Niðurgangur (sem getur komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum).

Frekari upplýsingar um þær hugsanlegu aukaverkanir sem eru taldar upp hér að framan er að finna í kafla 2.

Aðrar aukaverkanir af Verzenios geta verið:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Sýkingar
- Fækkun á hvítum blóðkornum, rauðum blóðkornum og blóðflögum
- Munnþurrkur
- Bólga í munn og vörum, ógleði, uppköst,
- Minnkuð matarlyst
- Breytingar á bragðskyni
- Hárlos
- Þreyta
- Sundl
- Kláði
- Útbrot
- Óeðlilegar niðurstöður úr lifrarprófum

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Tármyndun
- Vöðvaslappleiki
- Húðþurrkur

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafraeðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig**, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Verzenios

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnunni og öskjunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki skal nota lyfið ef pakkningin er skemmd eða ber þess merki að átt hafi verið við hana.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Verzenios inniheldur

- Virka innihaldsefnið er abemacíklíb. Verzenios filmuhúðaðar töflur eru fáanlegar í mismunandi styrkleikum:

- Verzenios 50 mg filmuhúðaðar töflur: hver tafla inniheldur 50 mg abemacíklíb.
 - Verzenios 100 mg filmuhúðaðar töflur: hver tafla inniheldur 100 mg abemacíklíb.
 - Verzenios 150 mg filmuhúðaðar töflur: hver tafla inniheldur 150 mg abemacíklíb.
- Önnur innihaldsefni lyfsins eru:
- Töflukjarni: vötnuð kísilkvoða, natríumkroskarmellósi, laktósaeinhýdrat, örkristallaður sellulósi, natríumsterýlfúmarat.
 - Filmuhúð: títantvíoxíð (E171), talkúm (E553b), pólývínýlalkóhól (E1203), makrógól 3350 (E1521), gult járnnoxíð (E172) [eingöngu 50 mg og 150 mg töflur], rautt járnnoxíð (E172) [eingöngu 50 mg töflur].

Lýsing á útliti Verzenios og pakkningastærðir

- Verzenios 50 mg filmuhúðaðar töflur eru ljósbrúnar sporöskjulaga töflur, merktar með „Lilly“ á annarri hliðinni og „50“ á hinni hliðinni.
- Verzenios 100 mg filmuhúðaðar töflur eru hvítar sporöskjulaga töflur, merktar með „Lilly“ á annarri hliðinni og „100“ á hinni hliðinni.
- Verzenios 150 mg filmuhúðaðar töflur eru gular sporöskjulaga töflur, merktar með „Lilly“ á annarri hliðinni og „150“ á hinni hliðinni.

Verzenios er fáanlegt í dagatalsþynnum með 14, 28, 42, 56, 70 og 168 filmuhúðuðum töflum og rifgötuðum stakskammtaþynnum með 28 x 1 filmuhúðaðri töflu.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/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 Нидерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

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

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.

Τηλ: +30 210 629 4600

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.