

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Verzenios 50 mg compresse rivestite con film
Verzenios 100 mg compresse rivestite con film
Verzenios 150 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Verzenios 50 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg di abemaciclib.

Eccipienti con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 14 mg di lattosio (come monoidrato).

Verzenios 100 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di abemaciclib.

Eccipienti con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 28 mg di lattosio (come monoidrato).

Verzenios 150 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di abemaciclib.

Eccipienti con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 42 mg di lattosio (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film (compresse).

Verzenios 50 mg compresse rivestite con film

Compressa ovale beige di 5,2 x 9,5 mm, con impresso "Lilly" su un lato e "50" sull'altro.

Verzenios 100 mg compresse rivestite con film

Compressa ovale bianca di 6,6 x 12,0 mm, con impresso "Lilly" su un lato e "100" sull'altro.

Verzenios 150 mg compresse rivestite con film

Compressa ovale gialla di 7,5 x 13,7 mm, con impresso "Lilly" su un lato e "150" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Verzenios è indicato per il trattamento di donne con carcinoma della mammella localmente avanzato o metastatico, positivo ai recettori ormonali (HR), negativo al recettore del fattore umano di crescita epidermico di tipo 2 (HER2) in associazione con un inibitore dell'aromatasi o fulvestrant, come terapia endocrina iniziale, o in donne che hanno ricevuto una precedente terapia endocrina.

Nelle donne in pre- o perimenopausa, la terapia endocrina deve essere combinata con un agonista dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (LHRH).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia con Verzenios deve essere iniziata e condotta con la supervisione di medici esperti nell'uso di terapie antitumorali.

Posologia

Verzenios in associazione con terapia endocrina

La dose raccomandata di abemaciclib è 150 mg due volte al giorno quando utilizzato in associazione con la terapia endocrina. Fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto del medicinale utilizzato come terapia endocrina in associazione per la posologia raccomandata.

Verzenios deve essere assunto in maniera continuativa fino a che la paziente trae beneficio clinico dalla terapia o fino a quando si verifica una tossicità inaccettabile.

Se una paziente ha vomito o salta una dose di Verzenios, la paziente deve essere istruita ad assumere la dose successiva all'orario previsto; non deve essere assunta una dose aggiuntiva.

Modifiche della dose

La gestione di alcuni eventi avversi può richiedere l'interruzione della terapia e/o la riduzione della dose come indicato nelle Tabelle 1-5.

Tabella 1. Raccomandazioni per le modifiche della posologia in caso di reazioni avverse

| | Dose di Verzenios terapia in associazione |
|-----------------------------|--|
| Dose raccomandata | 150 mg due volte al giorno |
| Prima modifica della dose | 100 mg due volte al giorno |
| Seconda modifica della dose | 50 mg due volte al giorno |

Tabella 2. Raccomandazioni per la gestione delle tossicità ematologiche

I parametri ematochimici devono essere monitorati prima dell'inizio della terapia con Verzenios, ogni due settimane per i primi due mesi, mensilmente per i successivi due mesi e come clinicamente indicato. Prima dell'inizio del trattamento, sono raccomandate conte assolute dei neutrofili (ANC) $\geq 1500/\text{mm}^3$, delle piastrine $\geq 100,000/\text{mm}^3$ ed emoglobina ≥ 8 g/dL.

| Grado di tossicità^{a,b} | Raccomandazioni per la gestione |
|--|--|
| Grado 1 o 2 | Non è richiesto alcun aggiustamento di dose. |
| Grado 3 | Sospendere la dose fino a che la tossicità torna al Grado 2 o inferiore. Non è richiesta una riduzione della dose. |
| Grado 3 ricorrente o Grado 4 | Sospendere la dose fino a che la tossicità torna al Grado 2 o inferiore. Riprendere alla dose immediatamente inferiore. |
| Pazienti che richiedono la somministrazione di fattori di crescita emopoietici | Sospendere la somministrazione di abemaciclib per almeno 48 ore dopo l'ultima somministrazione di fattori di crescita emopoietici e fino a che la tossicità torna al Grado 2 o inferiore. Riprendere alla dose immediatamente inferiore a meno che la dose sia già stata ridotta a causa della tossicità che ha portato all'utilizzo del fattore di crescita. |

^a Criteri per una Terminologia Comune degli Eventi Avversi del National Cancer Institute (NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)

^b ANC: Grado 1: ANC < LLN - 1500/mm³; Grado 2: ANC 1000 - <1500/mm³; Grado 3: ANC 500 - <1000/mm³; Grado 4: ANC <500/mm³
LLN = Lower Limit of Normal (limite inferiore di normalità)

Tabella 3. Raccomandazioni per la gestione della diarrea

Il trattamento con farmaci antidiarroici, come loperamide, deve essere iniziato al primo segno di feci molli.

| Grado di tossicità ^a | Raccomandazioni per la gestione |
|--|--|
| Grado 1 | Non è richiesto alcun aggiustamento della dose. |
| Grado 2 | Se la tossicità non torna entro 24 ore al Grado 1 o inferiore, sospendere la somministrazione fino a risoluzione. Non è richiesta riduzione della dose. |
| Grado 2 che persiste o ricorre dopo la riassunzione della stessa dose nonostante le misure massime di supporto | Sospendere la somministrazione fino a che il grado di tossicità torna al Grado 1 o inferiore. Riprendere alla dose immediatamente inferiore. |
| Grado 3 o 4 o ospedalizzazione richiesta | |

^a NCI CTCAE

Tabella 4. Raccomandazioni per la gestione dell'aumento delle transaminasi

L'alanina aminotransferasi (ALT) e l'aspartato aminotransferasi (AST) devono essere monitorate prima dell'inizio della terapia con Verzenios, ogni due settimane per i primi due mesi, mensilmente per i successivi due mesi e come clinicamente indicato.

| Grado di tossicità^a | Raccomandazioni per la gestione |
|---|--|
| Grado 1 (>ULN-3.0 x ULN) Grado 2 (>3.0-5.0 x ULN) | Non è richiesto alcun aggiustamento della dose. |
| Grado 2 persistente o ricorrente, o Grado 3 (>5.0-20.0 x ULN) | Sospendere la somministrazione fino a che la tossicità risolve al valore al basale o torna al Grado 1. Riprendere alla dose immediatamente inferiore. |
| Grado 4 (>20.0 x ULN) | Sospendere abemaciclib. |

^a NCI CTCAE

ULN = Upper Limit of Normal (limite superiore di normalità)

Tabella 5. Raccomandazioni per la gestione delle tossicità non ematologiche (escluse diarrea e aumento delle transaminasi)

| Grado di tossicità ^a | Raccomandazioni per la gestione |
|--|--|
| Grado 1 o 2 | Non è richiesto alcun aggiustamento della dose |
| Tossicità di Grado 2 persistente o ricorrente che con le misure massime di supporto non ritorna alla condizione basale o al Grado 1 entro 7 giorni | Sospendere la dose fino a che la tossicità torna al Grado 1 o inferiore. Riprendere alla dose immediatamente inferiore. |
| Grado 3 or 4 | |

^a NCI CTCAE

Inibitori CYP3A4

L'uso concomitante di inibitori potenti del CYP3A4 deve essere evitato. Se gli inibitori potenti del CYP3A4 non possono essere evitati, la dose di abemaciclib deve essere ridotta a 100 mg due volte al giorno.

Nelle pazienti che hanno avuto riduzione della dose a 100 mg di abemaciclib due volte al giorno e nelle quali la co-somministrazione di un inibitore potente del CYP3A4 non può essere evitata, la dose abemaciclib deve essere ulteriormente ridotta a 50 mg due volte al giorno.

Nelle pazienti che hanno avuto riduzione della dose a 50 mg di abemaciclib due volte al giorno e nelle quali non è possibile evitare la co-somministrazione di un inibitore potente del CYP3A4, la dose di abemaciclib può essere proseguita con un attento monitoraggio dei segni di tossicità. In alternativa, la dose di abemaciclib può essere ridotta a 50 mg una volta al giorno o interrotta.

Se l'inibitore del CYP3A4 viene interrotto, la dose di abemaciclib deve essere aumentata fino alla dose utilizzata prima dell'inizio dell'inibitore CYP3A4 (dopo un tempo pari a 3-5 emivite dell'inibitore del CYP3A4).

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

Non sono richieste modifiche della dose in base all'età (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non sono necessarie modifiche della dose in pazienti con compromissione renale di grado lieve o moderato. Non ci sono dati riguardanti la somministrazione di abemaciclib in pazienti con compromissione renale severa, malattia renale allo stadio terminale o in pazienti dializzate (vedere paragrafo 5.2). Abemaciclib deve essere usato con cautela in pazienti con compromissione renale severa, con un attento monitoraggio dei segni di tossicità.

Compromissione epatica

Non sono necessarie modifiche della dose in pazienti con compromissione epatica di grado lieve (Child Pugh A) o moderato (Child Pugh B). In pazienti con compromissione epatica severa (Child Pugh C), è raccomandata la diminuzione della frequenza della dose a una volta al giorno (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di abemaciclib nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite.

Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Verzenios è per uso orale.

La dose può essere assunta con o senza cibo. Non deve essere assunto con pompelmo o succo di pompelmo (vedere paragrafo 4.5).

Le pazienti devono assumere le dosi all'incirca alla stessa ora ogni giorno.

La compressa deve essere deglutita intera (le pazienti non devono masticare, rompere o dividere le compresse prima di deglutirle).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Neutropenia

La neutropenia è stata riportata in pazienti che hanno ricevuto abemaciclib. E' raccomandata la modifica della dose per le pazienti che sviluppano neutropenia di Grado 3 o 4 (vedere paragrafo 4.2). Eventi fatali si sono verificati in <1% delle pazienti. Le pazienti devono essere istruite a segnalare al loro medico qualsiasi episodio di febbre.

Infezioni / infestazioni

Nelle pazienti in trattamento con abemaciclib più terapia endocrina è stata riportata una percentuale più alta di infezioni rispetto alle pazienti trattate con placebo più terapia endocrina. L'infezione polmonare senza neutropenia concomitante è stata riportata in pazienti che hanno ricevuto abemaciclib. Eventi fatali si sono verificati in <1% delle pazienti.

Le pazienti devono essere monitorate per segni e sintomi di infezioni e trattate come clinicamente appropriato.

Tromboembolismo venoso

Eventi tromboembolici venosi sono stati riportati nel 5,3% delle pazienti trattate con abemaciclib più fulvestrant o inibitori dell'aromatasi, rispetto allo 0,8% delle pazienti trattate con placebo più fulvestrant o inibitori dell'aromatasi. Le pazienti devono essere monitorate per segni e sintomi di trombosi venosa profonda ed embolia polmonare e trattate come clinicamente appropriato.

Aumento delle transaminasi

Sono stati riportati aumenti di ALT e AST in pazienti trattate con abemaciclib. In base all'aumento dei livelli di ALT o AST, abemaciclib può richiedere una modifica della dose (vedere paragrafo 4.2).

Diarrea

La diarrea è la reazione avversa più comune. In tutti gli studi clinici, il tempo mediano di comparsa del primo evento di diarrea è stato di circa 6-8 giorni, e la durata mediana della diarrea è stata da 9 a 12 giorni (Grado 2) e da 6 a 8 giorni (Grado 3). La diarrea può essere associata a disidratazione. Le pazienti devono iniziare il trattamento con agenti antidiarroici come loperamide al primo segno di feci molli, aumentare l'assunzione di liquidi per via orale e informare il proprio medico. La modifica della dose è raccomandata per pazienti che sviluppano diarrea \geq Grado 2 (vedere paragrafo 4.2).

Uso concomitante di induttori del CYP3A4

L'uso concomitante di induttori del CYP3A4 deve essere evitato a causa del rischio di ridotta efficacia di abemaciclib (vedere paragrafo 4.5).

Crisi viscerale

Non ci sono dati sull'efficacia e la sicurezza di abemaciclib in pazienti con crisi viscerale.

Lattosio

Le pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit totale di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè essenzialmente “senza sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Effetti di altri medicinali sulla farmacocinetica di abemaciclib

Abemaciclib è metabolizzato principalmente dal CYP3A4.

Inibitori del CYP3A4

La co-somministrazione di abemaciclib con gli inibitori del CYP3A4 può aumentare le concentrazioni plasmatiche di abemaciclib. Nelle pazienti con carcinoma in fase avanzata e/o metastatico, la co-somministrazione dell'inibitore del CYP3A4 claritromicina ha determinato un aumento dell'esposizione plasmatica ad abemaciclib di 3,4 volte e un aumento di 2,5 volte dell'esposizione plasmatica combinata di abemaciclib e dei suoi metaboliti attivi, corretta per la potenza riferita alla frazione libera.

L'uso di inibitori potenti del CYP3A4 insieme ad abemaciclib deve essere evitato. Se è necessaria la co-somministrazione di inibitori del CYP3A4, la dose di abemaciclib deve essere ridotta (vedere paragrafo 4.2), seguita da un attento monitoraggio della tossicità. Esempi di inibitori potenti del CYP3A4 includono, ma non si limitano a: claritromicina, itraconazolo, ketoconazolo, lopinavir/ritonavir, posaconazolo o voriconazolo. Evitare il pompelmo o il succo di pompelmo.

Non è necessario alcun aggiustamento della dose per le pazienti trattate con inibitori del CYP3A4 deboli o moderati. Tuttavia, devono essere attentamente monitorati i segni di tossicità.

Induttori del CYP3A4

La co-somministrazione di abemaciclib con l'induttore potente del CYP3A4 rifampicina ha determinato una riduzione della concentrazione plasmatica di abemaciclib del 95% e una riduzione del 77% dell'AUC_{0-∞} di abemaciclib e dei suoi metaboliti attivi, corretta per la potenza riferita alla frazione libera. L'uso concomitante di induttori potenti del CYP3A4 (inclusi, ma non limitati a: carbamazepina, fenitoina, rifampicina e erba di San Giovanni) deve essere evitato a causa del rischio di ridotta efficacia di abemaciclib.

Effetti di abemaciclib sulla farmacocinetica di altri medicinali

Medicinali che sono substrato di trasportatori

Abemaciclib e i suoi principali metaboliti attivi inibiscono i trasportatori renali, come il trasportatore dei cationi organici 2 (OCT2), la proteina di estrusione multifarmaco e di tossine (MATE1) e la MATE2-K. *In vivo*, possono verificarsi interazioni di abemaciclib con substrati clinicamente rilevanti di questi trasportatori, come dofetilide o creatinina (vedere paragrafo 4.8). In uno studio clinico di interazione farmacologica con metformina (substrato di OCT2, MATE1 e 2) co-somministrata con 400 mg di abemaciclib, è stato osservato un piccolo aumento (37%) ma non clinicamente rilevante dell'esposizione plasmatica della metformina. Questo è risultato essere dovuto ad una ridotta secrezione renale con filtrazione glomerulare inalterata.

Nei soggetti sani, la co-somministrazione di abemaciclib e di loperamide, substrato della glicoproteina P (P-gp), ha determinato un aumento dell'esposizione plasmatica di loperamide del 9% dell' $AUC_{0-\infty}$ e del 35% della C_{max} . Questo non è stato considerato clinicamente rilevante. Tuttavia, sulla base dell'inibizione *in vitro* della P-gp e della proteina di resistenza del tumore mammario (BCRP) osservate con abemaciclib, *in vivo* possono verificarsi interazioni di abemaciclib con i substrati di questi trasportatori aventi un indice terapeutico ristretto, come la digossina o il dabigatran etexilato.

In uno studio clinico condotto su pazienti con carcinoma mammario non è stata osservata un'interazione farmacocinetica clinicamente rilevante tra abemaciclib e anastrozolo, fulvestrant, exemestane, letrozolo o tamoxifene.

Attualmente non è noto se abemaciclib possa ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali ad azione sistemica, e pertanto alle donne che usano contraccettivi ormonali ad azione sistemica si consiglia di aggiungere un metodo contraccettivo di barriera.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/contraccezione nelle donne

Le donne in età fertile devono usare un metodo contraccettivo altamente efficace (ad es. una contraccezione a doppia barriera) durante il trattamento e per almeno 3 settimane dopo il completamento della terapia (vedere paragrafo 4.5).

Gravidanza

Non ci sono dati sull'uso di abemaciclib in donne in gravidanza. Gli studi su animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Verzenios non è raccomandato durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non facciano uso di misure contraccettive.

Allattamento

Non è noto se abemaciclib sia escreto nel latte umano. Non è possibile escludere un rischio per i neonati/lattanti. Le pazienti che assumono abemaciclib non devono allattare.

Fertilità

L'effetto di abemaciclib sulla fertilità negli esseri umani non è noto. Negli studi su animali, non sono stati osservati effetti sugli organi riproduttivi femminili. Tuttavia, effetti citotossici sul tratto riproduttivo maschile nei ratti e nei cani indicano che abemaciclib può compromettere la fertilità nei maschi (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Verzenios altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Le pazienti devono essere informate di prestare attenzione durante la guida o l'uso di macchinari nel caso in cui manifestino stanchezza o capogiro durante il trattamento con Verzenios (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni sono diarrea, infezioni, neutropenia, anemia, stanchezza, nausea, vomito, diminuzione dell'appetito.

Tabella delle reazioni avverse

Nelle seguenti tabelle, le reazioni avverse sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi e frequenza secondo MedDRA. Le classificazioni di frequenza sono: molto comune $\geq 1/10$, comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) e non noto (la frequenza non può essere stimata sulla base dei dati disponibili). All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono elencate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 6. Reazioni avverse riportate negli studi di fase 3 di abemaciclib in associazione con la terapia endocrina (N=768)

| Classificazione per sistemi e organi <i>Frequenza</i> Termine preferito | Abemaciclib più terapia endocrina ^a | | |
|--|--|--------------------------|--------------------------|
| | Tutti i Gradi di tossicità (%) | Tossicità di Grado 3 (%) | Tossicità di Grado 4 (%) |
| Infezioni ed infestazioni <i>Molto comune</i> Infezioni ^b | 43,6 | 5,2 | 1,0 |
| Patologie del sistema emolinfopoietico <i>Molto comune</i> Neutropenia | 45,1 | 22,9 | 2,5 |
| Leucopenia | 25,7 | 8,5 | 0,3 |
| Anemia | 30,1 | 7,0 | 0,1 |
| Trombocitopenia | 14,3 | 2,2 | 1,0 |
| <i>Comune</i> Linfopenia | 7,3 | 3,0 | 0,1 |
| <i>Non comune</i> | | | |
| Neutropenia febbrile | 0,9 | 0,7 | 0,1 |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione <i>Molto comune</i> Diminuzione dell'appetito | 26,4 | 1,3 | 0 |
| Patologie del sistema nervoso <i>Molto comune</i> Disgeusia | 14,3 | 0 | 0 |
| Capogiro | 12,9 | 0,5 | 0 |
| Patologie dell'occhio <i>Comune</i> Aumento della lacrimazione | 6,8 | 0,1 | 0 |
| Patologie vascolari <i>Comune</i> Tromboembolismo venoso ^c | 5,3 | 1,7 | 0,3 |
| Patologie gastrointestinali <i>Molto comune</i> Diarrea | 84,6 | 11,7 | 0 |
| Vomito | 27,7 | 1,2 | 0 |
| Nausea | 43,5 | 2,1 | 0 |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo <i>Molto comune</i> Alopecia | 20,7 | 0 | 0 |
| Prurito | 13,5 | 0 | 0 |
| Eruzione cutanea | 12,9 | 1,0 | 0 |
| <i>Comune</i> Cute secca | 9,0 | 0 | 0 |

| | | | |
|--|------|-----|-----|
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo <i>Comune</i> Debolezza muscolare | 8,3 | 0,5 | 0 |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione <i>Molto comune</i> Stanchezza | 40,5 | 2,3 | 0 |
| Piressia | 10,7 | 0,1 | 0 |
| Esami diagnostici <i>Molto comune</i> Aumento dell'alanina aminotransferasi | 15,1 | 4,8 | 0,3 |
| Aumento dell'aspartato aminotransferasi | 14,2 | 2,9 | 0 |

^a Abemaciclib in associazione con letrozolo, anastrozolo o fulvestrant.

^b Infezioni include tutti i termini preferiti (PT) che sono parte del gruppo Infezioni e infestazioni della Classificazione per sistemi e organi.

^c Eventi tromboembolici venosi includono trombosi venosa profonda (DVT-Deep Vein Thrombosis), embolismo polmonare, trombosi del seno venoso cerebrale, trombosi della vena ascellare e della succlavia, trombosi venosa profonda della vena cava inferiore e trombosi venosa pelvica.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Neutropenia

La neutropenia è stata segnalata frequentemente (45,1%) con una diminuzione della conta dei neutrofili (basata sui risultati di laboratorio) di Grado 3 o 4 nel 28,2% delle pazienti trattate con abemaciclib in associazione con inibitori dell'aromatasi o fulvestrant. Il tempo mediano di insorgenza della neutropenia di Grado 3 o 4 era da 29 a 33 giorni e il tempo mediano per la risoluzione era di 11-15 giorni. La neutropenia febbrile è stata riportata nello 0,9% dei pazienti. E' raccomandata la modifica della dose per le pazienti che sviluppano neutropenia di Grado 3 o 4 (vedere paragrafo 4.2).

Diarrea

La diarrea è stata la reazione avversa riportata più comunemente (vedere Tabelle 6). La maggiore incidenza è stata durante il primo mese di trattamento con abemaciclib e si è ridotta successivamente. Durante gli studi, il tempo mediano di insorgenza del primo evento di diarrea è stato approssimativamente da 6 a 8 giorni e la durata mediana della diarrea è stata da 9 a 12 giorni (Grado 2) e da 6 a 8 giorni (Grado 3). La diarrea si è risolta o è passata ad un grado inferiore con un trattamento di supporto come loperamide e/o aggiustamento della dose (vedere paragrafo 4.2).

Aumento delle transaminasi

Nelle pazienti trattate con abemaciclib in associazione con inibitori dell'aromatasi o fulvestrant, sono stati riportati frequentemente aumenti di ALT e AST (rispettivamente 15,1% e 14,2%). Aumenti delle ALT o AST di Grado 3 o 4 (sulla base di risultati di laboratorio) sono stati riportati nel 6,1% e nel 4,2% delle pazienti.. Il tempo mediano di insorgenza dell'aumento di ALT di Grado 3 o 4 è stato da 57 a 61 giorni e il tempo mediano di risoluzione è stato di 14 giorni. Il tempo mediano di insorgenza dell'aumento di AST di Grado 3 o 4 è stato da 71 a 185 giorni e il tempo mediano di risoluzione è stato da 13 a 15 giorni. E' raccomandata la modifica della dose per le pazienti che sviluppano un aumento di ALT o AST di Grado 3 o 4 (vedere paragrafo 4.2).

Creatinina

Sebbene non sia una reazione avversa, è stato dimostrato che abemaciclib aumenta la creatinina sierica nel 98,3% delle pazienti (sulla base di risultati di laboratorio), 1,9% di Grado 3 o 4 (sulla base di risultati di laboratorio). Nelle pazienti trattate con un inibitore dell'aromatasi o fulvestrant da soli, il 78,4% ha riportato un aumento della creatinina sierica (di qualsiasi grado di laboratorio). È stato dimostrato che abemaciclib aumenta la creatinina sierica a causa dell'inibizione dei trasportatori della secrezione tubulare renale senza alterare la funzione glomerulare (misurata mediante clearance di iohexolo) (vedere paragrafo 4.5). Negli studi clinici, l'aumento della creatinina sierica si è verificato entro il primo mese di somministrazione di abemaciclib, è rimasto elevato ma stabile durante il

periodo di trattamento, è stato reversibile dopo l'interruzione del trattamento e non è stato accompagnato da cambiamenti nei marcatori della funzionalità renale, come l'azoto ureico ematico (BUN – blood urea nitrogen), la cistatina C o la velocità di filtrazione glomerulare calcolata sulla base della cistatina C.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio da abemaciclib, possono verificarsi stanchezza e diarrea. Deve essere fornita una terapia di supporto generale.

5. PROPERTA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, inibitori delle protein chinasi, codice ATC: L01XE50

Meccanismo d'azione

Abemaciclib è un inibitore potente e selettivo delle chinasi ciclino-dipendenti 4 e 6 (CDK 4 e 6) con maggiore attività nei confronti della Ciclina D1/CDK4 in saggi enzimatici. Abemaciclib previene la fosforilazione della proteina del retinoblastoma (Rb), bloccando la progressione del ciclo cellulare dalla fase G1 alla fase S della divisione cellulare, portando alla soppressione della crescita del tumore. In linee cellulari di carcinoma mammario positivo al recettore dell'estrogeno, un'inibizione sostenuta del target con abemaciclib ha impedito il rebound della fosforilazione del Rb con conseguente senescenza cellulare e apoptosi. *In vitro*, le linee cellulari tumorali Rb-negative e Rb-impoverite sono generalmente meno sensibili ad abemaciclib. In modelli di xenotrapianto di carcinoma mammario, abemaciclib somministrato quotidianamente senza interruzione, a concentrazioni clinicamente rilevanti, da solo o in associazione con antiestrogeni, ha determinato una riduzione delle dimensioni del tumore.

Effetti farmacodinamici

Nelle pazienti oncologiche, abemaciclib inibisce le CDK4 e CDK6 con inibizione della fosforilazione del Rb e delle topoisomerasi II alfa, che determina l'inibizione del ciclo cellulare a monte del punto di restrizione G1.

Elettrofisiologia cardiaca

L'effetto di abemaciclib sull'intervallo QTcF è stato valutato in 144 pazienti con carcinoma avanzato. Nessun grande cambiamento nell'intervallo QTcF (cioè > 20 ms) è stato rilevato alla massima concentrazione media di abemaciclib osservata allo stato stazionario a seguito dello schema di dosaggio terapeutico.

In un'analisi della risposta in base all'esposizione in soggetti sani, a esposizioni paragonabili a una dose di 200 mg due volte al giorno, abemaciclib non ha prolungato l'intervallo QTcF a qualsiasi estensione clinicamente rilevante.

Efficacia clinica e sicurezza

Studio randomizzato di Fase 3 MONARCH 3: Verzenios in associazione con inibitori dell'aromatasi

L'efficacia e la sicurezza di Verzenios in associazione con un inibitore dell'aromatasi (anastrololo o letrozolo) sono state valutate nello studio MONARCH 3, uno studio di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, in donne con carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico, HR positivo, HER2 negativo che non avevano ricevuto una precedente terapia sistemica per questa patologia. Le pazienti sono state randomizzate in un rapporto 2: 1 a ricevere Verzenios 150 mg due volte al giorno più un inibitore dell'aromatasi non steroideo somministrato giornalmente alla dose raccomandata versus placebo più un inibitore non steroideo dell'aromatasi secondo la stessa schedula. L'endpoint primario era la sopravvivenza libera da progressione (PFS) valutata dallo sperimentatore secondo RECIST 1.1; i principali endpoint secondari di efficacia comprendevano il tasso di risposta obiettiva (ORR, Objective Response Rate), il tasso di beneficio clinico (CBR, Clinical Benefit Rate) e la sopravvivenza globale (OS, Overall Survival).

L'età mediana delle pazienti arruolate era di 63 anni (range 32-88). Nel setting (neo)adiuvante, circa il 39% delle pazienti aveva ricevuto una chemioterapia e il 44% aveva ricevuto una terapia ormonale. Le pazienti che avevano ricevuto una precedente terapia endocrina (neo)adiuvante dovevano avere completato questa terapia almeno 12 mesi prima della randomizzazione nello studio. La maggior parte delle pazienti (96%) aveva una malattia metastatica al basale. Approssimativamente il 22% delle pazienti presentava una malattia esclusivamente scheletrica e il 53% delle pazienti aveva metastasi viscerali.

Lo studio ha raggiunto l'endpoint primario di miglioramento della PFS. I risultati di efficacia primaria sono riassunti nella Tabella 7 e nella Figura 1.

Tabella 7. MONARCH 3: Riassunto dei dati di efficacia (Valutazione dello sperimentatore, popolazione intent-to-treat)

| | Verzenios più inibitore dell'aromatasi | Placebo più inibitore dell'aromatasi |
|--|---|---|
| Sopravvivenza libera da progressione | N=328 | N=165 |
| Valutazione dello sperimentatore, numero di eventi (%) | 138 (42,1) | 108 (65,5) |
| Mediana [mesi] (IC 95%) | 28,18 (23,51, NR) | 14,76 (11,24, 19,20) |
| Hazard ratio (IC 95%) e p-value | 0,540 (0,418, 0,698), p=0,000002 | |
| Revisione radiologica indipendente, numero di eventi (%) | 91 (27,7) | 73 (44,2) |
| Mediana [mesi] (IC 95%) | NR (NR, NR) | 19,36 (16,37, 27,91) |
| Hazard ratio (IC 95%) e p-value | 0,465 (0,339, 0,636); p < 0,000001 | |
| Tasso di risposta obiettiva^a [%] (IC 95%) | 49,7 (44,3 – 55,1) | 37,0 (29,6 – 44,3) |
| Durata della risposta [mesi] (IC 95%) | 27,39 (25,74,NR) | 17,46 (11,21, 22,19) |
| Risposta obiettiva per pazienti con malattia misurabile^a | N=267 | N=132 |
| Tasso di risposta obiettiva ^b [%] (IC 95%) | 61,0 (55,2 – 66,9) | 45,5 (37,0 – 53,9) |
| Risposta completa, (%) | 3,4 | 0 |
| Risposta parziale, (%) | 57,7 | 45,5 |
| Tasso di beneficio clinico^c (malattia misurabile) [%] (95% IC) | 79,0 (74,1, 83,9) | 69,7 (61,9, 77,5) |

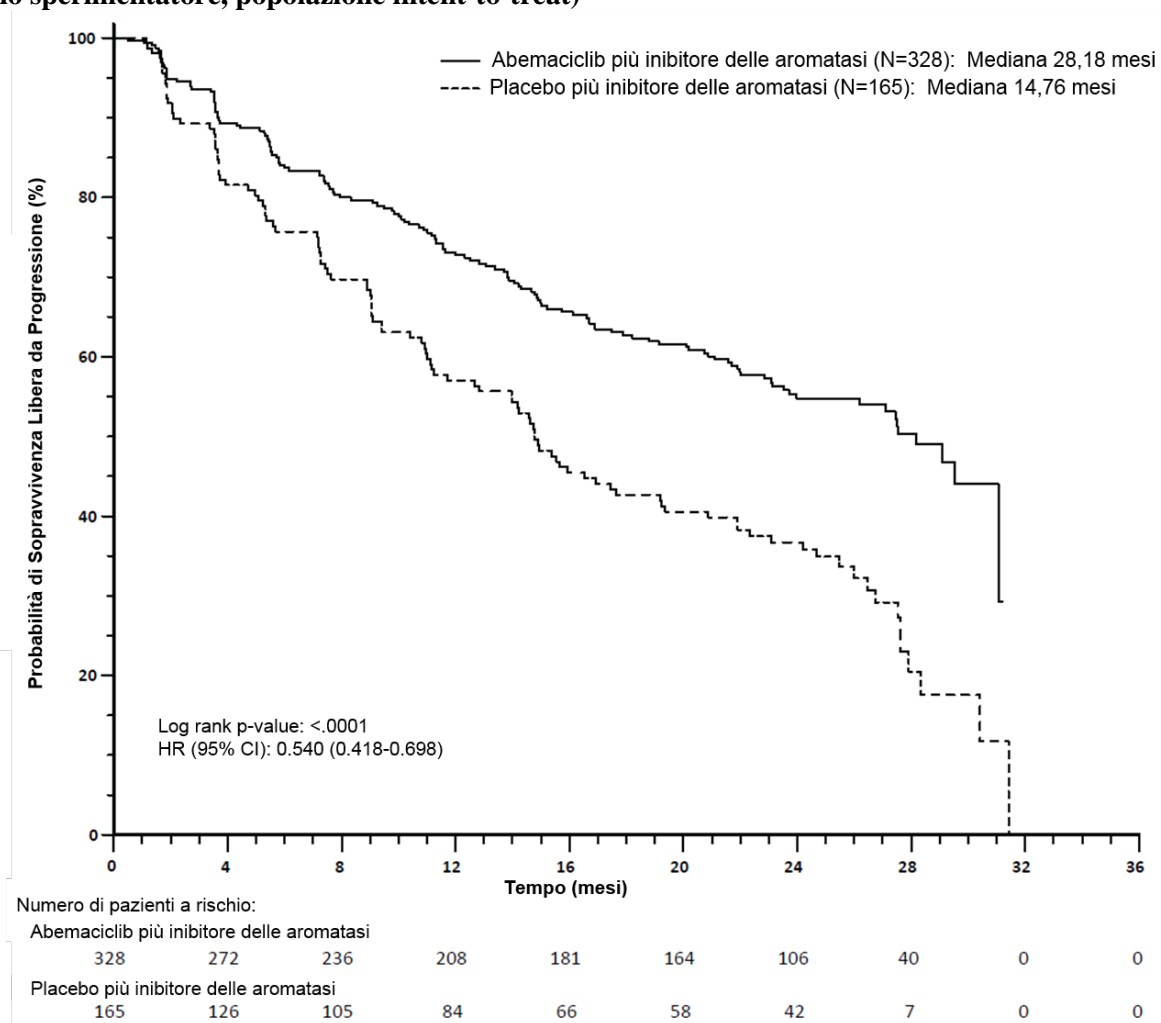
^a Malattia misurabile definite secondo RECIST versione 1.1

^b Risposta completa + risposta parziale

^c Risposta completa + risposta parziale + malattia stabile per ≥ 6 mesi

N=numero di pazienti; IC=intervallo di confidenza; NR=non raggiunto.

Figura 1. MONARCH 3: Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da progressione (Valutazione dello sperimentatore, popolazione intent-to-treat)



La sopravvivenza libera da progressione (PFS) è stata significativamente prolungata nel braccio Verzenio più inibitore dell'aromatasi (IA), (Hazard Ratio [HR] di 0,540 [IC 95%, 0,418 a 0,698]); la PFS mediana è stata 28,18 mesi nel braccio Verzenio più IA ed è stata di 14,76 mesi nel braccio placebo più IA. Questi risultati corrispondono ad una riduzione clinicamente significativa del rischio di progressione della malattia o morte del 46% per le pazienti trattate con abemaciclib più un inibitore dell'aromatasi.

Il dato di sopravvivenza globale non era maturo all'analisi finale della PFS (93 eventi osservati nei due bracci). L'HR era 1,057 (IC 95%: 0,683, 1,633), $p=0,8017$.

Una serie di analisi di sottogruppo predefinite della PFS ha mostrato risultati consistenti fra i sottogruppi di pazienti, compresi l'età (<math>< 65</math> o

Studio randomizzato di Fase 3 MONARCH 2: Verzenio in associazione con fulvestrant

L'efficacia e la sicurezza di Verzenio in associazione con fulvestrant sono state valutate nello studio MONARCH 2, studio di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo in donne con carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico, HR positivo, HER2 negativo. Le pazienti

sono state randomizzate in un rapporto 2: 1 a ricevere Verzenios 150 mg due volte al giorno più fulvestrant 500 mg ad intervalli di un mese, con una dose aggiuntiva di 500 mg somministrata due settimane dopo la dose iniziale, rispetto a placebo più fulvestrant secondo la stessa schedula. L'endpoint primario era la PFS valutata dallo sperimentatore secondo RECIST 1.1; i principali endpoint secondari di efficacia comprendevano il tasso di risposta obiettiva (ORR), il tasso di beneficio clinico (CBR) e la sopravvivenza globale (OS).

L'età mediana delle pazienti arruolate era di 60 anni (range, 32-91 anni). In ciascun braccio di trattamento la maggior parte delle pazienti era di razza bianca e nessuna aveva ricevuto una chemioterapia per la malattia metastatica. Il 17% delle pazienti era in fase pre/perimenopausale con soppressione ovarica indotta con un agonista del GnRH. Circa il 56% delle pazienti aveva metastasi viscerali. Circa il 25% delle pazienti presentava una resistenza endocrina primaria (progressione in corso di terapia endocrina entro i primi 2 anni di terapia endocrina adiuvante o entro i primi 6 mesi di terapia endocrina di prima linea per carcinoma mammario metastatico) mentre nella maggior parte, la resistenza endocrina si è sviluppata in seguito. Il 59% delle pazienti ha ricevuto la terapia endocrina più recente nel setting (neo)adiuvante e il 38% in quello metastatico.

Lo studio ha raggiunto l'endpoint primario di miglioramento della PFS. I risultati di efficacia primaria sono riassunti nella Tabella 9 e nella Figura 2.

Tabella 8. MONARCH 2: Riassunto dei dati di efficacia (Valutazione dello sperimentatore, popolazione intent-to-treat)

| | Verzenios più fulvestrant | Placebo più fulvestrant |
|--|-----------------------------------|--------------------------------|
| Sopravvivenza libera da progressione | N=446 | N=223 |
| Valutazione dello sperimentatore, numero di eventi (%) | 222 (49,8) | 157 (70,4) |
| Mediana [mesi] (IC 95%) | 16,4 (14,4, 19,3) | 9,3 (7,4, 12,7) |
| Hazard ratio (IC 95%) e p-value | 0,553 (0,449, 0,681), p=0,0000001 | |
| Revisione radiologica indipendente, numero di eventi (%) | 164 (36,8) | 124 (55,6) |
| Mediana [mesi] (IC 95%) | 22,4 (18,3, NR) | 10,2 (5,8, 14,0) |
| Hazard ratio (IC 95%) e p-value | 0,460 (0,363, 0,584); p <0,000001 | |
| Tasso di risposta obiettiva^a [%] (IC 95%) | 35,2 (30,8, 39,6) | 16,1 (11,3, 21,0) |
| Durata della risposta [mesi] (IC 95%) | NR (18,05, NR) | 25,6 (11,9, 25,6) |
| Risposta obiettiva per pazienti con malattia misurabile^a | N=318 | N=164 |
| Tasso di risposta obiettiva ^b [%] (IC 95%) | 48,1 (42,6, 53,6) | 21,3 (15,1, 27,6) |
| Risposta completa, (%) | 3,5 | 0 |
| Risposta parziale, (%) | 44,7 | 21,3 |
| Tasso di beneficio clinico^c (malattia misurabile) [%] (IC 95%) | 73,3 (68,4, 78,1) | 51,8 (44,2, 59,5) |

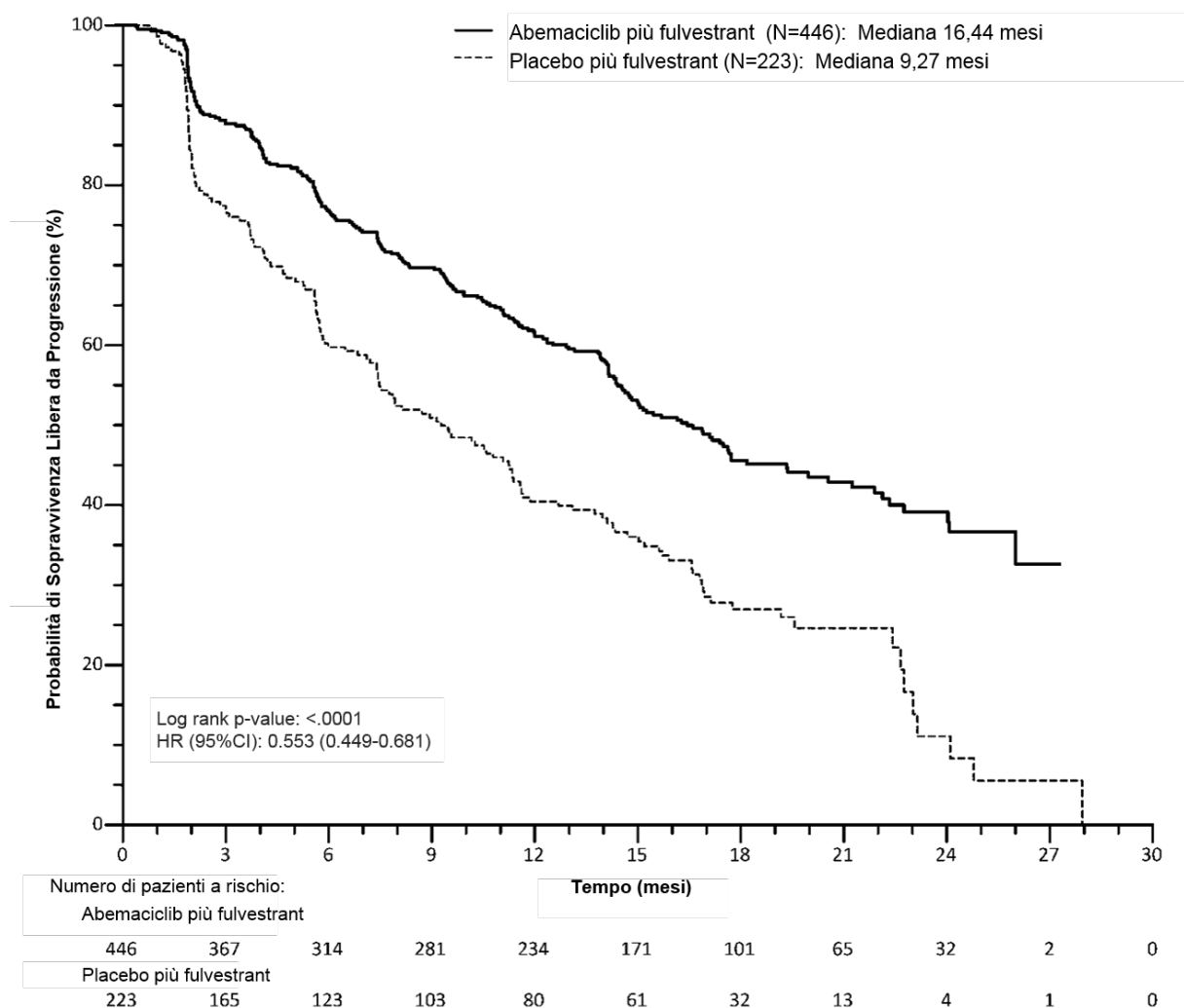
^a Malattia misurabile definita secondo RECIST versione 1.1

^b Risposta completa + risposta parziale

^c Risposta completa + risposta parziale + malattia stabile per ≥ 6 mesi

N=numero di pazienti; IC=intervallo di confidenza; NR=non raggiunto

Figura 2. MONARCH 2: Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da progressione (Valutazione dello sperimentatore, popolazione intent-to-treat)



La PFS mediana è stata significativamente prolungata nel braccio Verzenio più fulvestrant (HR di 0,553 [CI 95% 0,449, 0,681]); la PFS mediana era di 16,4 mesi contro i 9,3 mesi nel braccio placebo più fulvestrant. Questi risultati corrispondono ad una riduzione clinicamente significativa del rischio di progressione della malattia o morte del 44,7% e ad un miglioramento di 7,2 mesi nella PFS mediana per le pazienti trattate con Verzenio più fulvestrant. Verzenio più fulvestrant ha prolungato la sopravvivenza libera da progressione senza un peggioramento clinicamente significativo o importante della qualità di vita correlata allo stato di salute.

Il dato di sopravvivenza globale non era maturo all'analisi finale della PFS (133 eventi osservati tra i due bracci). L'HR era 0,854 (IC 95%: 0,598, 1,221), $p = 0,3886$.

Una serie di analisi di sottogruppo predefinite della PFS ha mostrato risultati consistenti fra i sottogruppi di pazienti, compresi l'età (<math><65</math> o

La PFS si è dimostrata consistente anche nella sotto-popolazione con malattia localmente avanzata o metastatica che non aveva ricevuto una precedente terapia endocrina.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Verzenios in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nel cancro al seno (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'assorbimento di abemaciclib è lento, con un T_{max} di 8 ore e una biodisponibilità assoluta media di circa il 45%. Nell'intervallo di dosaggio terapeutico di 50-200 mg, l'aumento dell'esposizione plasmatica (AUC) e della C_{max} è approssimativamente proporzionale alla dose. Lo stato stazionario è stato raggiunto entro 5 giorni dopo la somministrazione ripetuta due volte al giorno e abemaciclib si è accumulato e i valori della media geometrica del fattore di accumulo erano 3,7 (58% CV) e 5,8 (65% CV), rispettivamente per la C_{max} e l'AUC. Un pasto ricco di grassi ha aumentato l'AUC di abemaciclib e dei suoi metaboliti attivi del 9% ed ha aumentato la C_{max} del 26%. Questi cambiamenti non sono stati considerati clinicamente rilevanti. Pertanto, abemaciclib può essere assunto con o senza cibo.

Distribuzione

Abemaciclib è altamente legato alle proteine plasmatiche negli esseri umani (frazione legata media approssimativamente dal 96% al 98%). La media geometrica del volume di distribuzione sistemico è di circa 750 L (69% CV), che indica la distribuzione di abemaciclib nei tessuti.

Le concentrazioni di abemaciclib e dei suoi metaboliti attivi nel liquido cerebrospinale sono paragonabili alle concentrazioni plasmatiche libere.

Biotrasformazione

Il metabolismo epatico è la principale via di clearance di abemaciclib. Abemaciclib è metabolizzato in diversi metaboliti principalmente dal citocromo P450 (CYP) 3A4. La biotrasformazione primaria è l'idrossilazione ad un metabolita che rimane in circolo con una AUC pari al 77% di quella del farmaco originario. Inoltre, i metaboliti N-desetil e N-desetil-idrossi rimangono in circolo con una AUC pari al 39% e al 15% del farmaco originario. Questi metaboliti circolanti sono attivi con una potenza simile a quella di abemaciclib.

Eliminazione

La clearance epatica media geometrica (CL) di abemaciclib era 21,8 L/h (39,8% CV) e l'emivita media di eliminazione plasmatica di abemaciclib nei pazienti era di 24,8 ore (52,1% CV). Dopo una singola dose orale di [14 C]-abemaciclib, circa l'81% della dose è stata escreta nelle feci e il 3,4% è stata escreta nelle urine. La maggior parte della dose eliminata nelle feci era costituita da metaboliti.

Popolazioni speciali

Età, genere e peso corporeo

L'età, il genere e il peso corporeo non hanno avuto alcun effetto sull'esposizione di abemaciclib in un'analisi farmacocinetica di popolazione in pazienti oncologici (135 maschi e 859 femmine, fascia d'età 24-91 anni e peso corporeo 36-175 kg).

Compromissione epatica

Abemaciclib è metabolizzato nel fegato. Una compromissione epatica lieve (Child Pugh A) e moderata (Child Pugh B) non hanno avuto alcun effetto sull'esposizione di abemaciclib. Nei soggetti con compromissione epatica severa (Child Pugh C), l'AUC_{0-∞} di abemaciclib e la frazione libera di

abemaciclib e dei suoi metaboliti attivi, corretta per la potenza, sono aumentati, rispettivamente, di 2,1 volte e di 2,4 volte. L'emivita di abemaciclib è aumentata da 24 a 55 ore (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione renale

La clearance renale di abemaciclib e dei suoi metaboliti è minore. Una compromissione renale lieve e moderata non hanno avuto alcun effetto sull'esposizione di abemaciclib. Non ci sono dati in pazienti con compromissione renale severa, malattia renale allo stadio terminale o in pazienti in dialisi.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli effetti principali a carico degli organi bersaglio di potenziale rilevanza per gli esseri umani hanno incluso effetti d'organo gastrointestinali ed emolinfopoietici in ratti e cani in studi con durata fino a 13 settimane. Effetti sul polmone e sulla muscolatura scheletrica si sono verificati solo nei ratti a livelli di esposizione di circa 2 volte superiori ai livelli di esposizione umana ed effetti sul rene si sono verificati solo nei ratti a livelli di esposizione di circa 6 volte superiori ai livelli di esposizione umana. Il recupero completo o parziale è stato osservato per tutti gli organi bersaglio alla fine del periodo di recupero di 28 giorni.

Genotossicità

Abemaciclib non è risultato mutageno in un test di reversione di una mutazione batterica (Ames), non è risultato clastogenico in un test di aberrazione cromosomica *in vitro* su linfociti ematici periferici umani e non è risultato clastogenico in un test del micronucleo del midollo osseo di ratto *in vivo*.

Carcinogenicità

Non sono stati effettuati studi specifici su animali per testare il potenziale carcinogenico di abemaciclib.

Tossicità dello sviluppo

Abemaciclib è risultato teratogeno e ha causato una riduzione del peso fetale ad un'esposizione materna simile alla dose raccomandata nell'uomo.

1. 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

sodio croscarmellosso
lattosio monoidrato
cellulosa microcristallina
silice colloidale idrata
sodio stearil fumarato

Film di rivestimento

Verzenios 50 mg compresse rivestite con film
alcool polivinilico (E1203)
titanio diossido (E171)
macrogol (E1521)
talco (E553b)
ossido di ferro giallo (E172)
ossido di ferro rosso (E172)

Verzenios 100 mg compresse rivestite con film
alcool polivinilico (E1203)
titanio diossido (E171)
macrogol (E1521)
talco (E553b)

Verzenios 150 mg compresse rivestite con film
alcool polivinilico (E1203)
titanio diossido (E171)
macrogol (E1521)
talco (E553b)
ossido di ferro giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione speciale di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di PCTFE/PE/PVC sigillati con un foglio di alluminio in un cartoncino per blister con calendario, in confezioni da 14, 28, 42, 56, 70 o 168 compresse rivestite con film.

Blister divisibile per dose unitaria in alluminio/alluminio da 28 x 1 compresse rivestite con film.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 27 settembre 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO PER COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 50 MG****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Verzenios 50 mg compresse rivestite con film
abemaciclib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg di abemaciclib

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: lattosio. **Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.**

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14 compresse rivestite con film
168 compresse rivestite con film
28 x 1 compresse rivestite con film
28 compresse rivestite con film
56 compresse rivestite con film
42 compresse rivestite con film
70 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/18/1307/001 (14 compresse rivestite con film)
EU/1/18/1307/002 (168 compresse rivestite con film)
EU/1/18/1307/003 (28 x 1 compresse rivestite con film)
EU/1/18/1307/010 (28 compresse rivestite con film)
EU/1/18/1307/011 (56 compresse rivestite con film)
EU/1/18/1307/016 (42 compresse rivestite con film)
EU/1/18/1307/017 (70 compresse rivestite con film)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Verzenios 50 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO PER COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 100 MG****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Verzenios 100 mg compresse rivestite con film
abemaciclib

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di abemaciclib

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: lattosio. **Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.**

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14 compresse rivestite con film
168 compresse rivestite con film
28 x 1 compresse rivestite con film
28 compresse rivestite con film
56 compresse rivestite con film
42 compresse rivestite con film
70 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/18/1307/004 (14 compresse rivestite con film)
EU/1/18/1307/005 (168 compresse rivestite con film)
EU/1/18/1307/006 (28 x 1 compresse rivestite con film)
EU/1/18/1307/012 (28 compresse rivestite con film)
EU/1/18/1307/013 (56 compresse rivestite con film)
EU/1/18/1307/018 (42 compresse rivestite con film)
EU/1/18/1307/019 (70 compresse rivestite con film)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Verzenios 100 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO PER COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 150 MG****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Verzenios 150 mg compresse rivestite con film
abemaciclib

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di abemaciclib

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: lattosio. **Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.**

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14 compresse rivestite con film
168 compresse rivestite con film
28 x 1 compresse rivestite con film
28 compresse rivestite con film
56 compresse rivestite con film
42 compresse rivestite con film
70 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/18/1307/007 (14 compresse rivestite con film)
EU/1/18/1307/008 (168 compresse rivestite con film)
EU/1/18/1307/009 (28 x 1 compresse rivestite con film)
EU/1/18/1307/014 (28 compresse rivestite con film)
EU/1/18/1307/015 (56 compresse rivestite con film)
EU/1/18/1307/020 (42 compresse rivestite con film)
EU/1/18/1307/021 (70 compresse rivestite con film)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Verzenios 150 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

CARTONCINO PER BLISTER CON CALENDARIO PER COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 50 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Verzenios 50 mg compresse
abemaciclib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Lilly

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

Lun.
Mar.
Mer.
Gio.
Ven.
Sab.
Dom.

Mattina
Sera

Mantenere il cartoncino per blister intatto

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER DA USARE ALL'INTERNO DEL CARTONCINO PER BLISTER CON CALENDARIO PER COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 50 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Verzenios 50 mg
abemaciclib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Lilly

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

CARTONCINO PER BLISTER CON CALENDARIO PER COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 100 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Verzenios 100 mg compresse
abemaciclib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Lilly

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

Lun.
Mar.
Mer.
Gio.
Ven.
Sab.
Dom.

Mattina
Sera

Mantenere il cartoncino per blister intatto

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER DA USARE ALL'INTERNO DEL CARTONCINO PER BLISTER CON CALENDARIO PER COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 100 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Verzenios 100 mg
abemaciclib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Lilly

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

CARTONCINO PER BLISTER CON CALENDARIO PER COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 150 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Verzenios 150 mg compresse
abemaciclib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Lilly

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

Lun.
Mar.
Mer.
Gio.
Ven.
Sab.
Dom.

Mattina
Sera

Mantenere il cartoncino per blister intatto

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER DA USARE ALL'INTERNO DEL CARTONCINO PER BLISTER CON CALENDARIO PER COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 150 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Verzenios 150 mg
abemaciclib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Lilly

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

**BLISTER DIVISIBILE PER DOSE UNITARIA PER COMPRESSE RIVESTITE CON FILM
DA 50 MG**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Verzenios 50 mg compresse
abemaciclib

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**

Lilly

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

**BLISTER DIVISIBILE PER DOSE UNITARIA PER COMPRESSE RIVESTITE CON FILM
DA 100 MG**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Verzenios 100 mg compresse
abemaciclib

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**

Lilly

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

**BLISTER DIVISIBILE PER DOSE UNITARIA PER COMPRESSE RIVESTITE CON FILM
DA 150 MG**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Verzenios 150 mg compresse
abemaciclib

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**

Lilly

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Verzenios 50 mg compresse rivestite con film
Verzenios 100 mg compresse rivestite con film
Verzenios 150 mg compresse rivestite con film
abemaciclib

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Verzenios e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Verzenios
3. Come prendere Verzenios
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Verzenios
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Verzenios e a cosa serve

Verzenios è un medicinale antitumorale contenente il principio attivo abemaciclib.

Abemaciclib blocca l'effetto di proteine chiamate chinasi ciclina-dipendenti 4 e 6. Queste proteine sono attive in modo anomalo in alcune cellule tumorali causandone una crescita incontrollata. Il blocco dell'azione di queste proteine può rallentare la crescita delle cellule tumorali, ridurre e ritardare la progressione del tumore.

Verzenios viene usato per trattare donne con alcuni tipi di cancro della mammella (positivi ai recettori ormonali (HR+), negativi al recettore 2 del fattore di crescita epidermico umano (HER2-)) che si sono diffusi oltre il tumore originario e/o ad altri organi. Viene somministrato insieme a terapie antitumorali ormonali, come gli inibitori dell'aromatasi o fulvestrant.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Verzenios

Non prenda Verzenios

- se è allergico ad abemaciclib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Verzenios può:

- ridurre il numero dei globuli bianchi pertanto potrebbe essere maggiormente a rischio di contrarre un'infezione. Infezioni gravi come le infezioni polmonari possono essere pericolose per la vita;
- causare coaguli di sangue nelle vene;
- influenzare il funzionamento del fegato;
- causare diarrea. Al primo segno di diarrea, inizi il trattamento con agenti antidiarroici, come loperamide. Beva molti liquidi.

Veda il paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati" e si rivolga al medico presenta qualsiasi sintomo.

Cosa il medico controllerà prima e durante il trattamento

Sarà sottoposta ad esami del sangue regolari prima e durante il trattamento per verificare se Verzenios influisce sul sangue (globuli bianchi, globuli rossi, piastrine) o sulla concentrazione nel sangue di enzimi che provengono dal fegato.

Bambini e adolescenti

Verzenios non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età.

Altri medicinali e Verzenios

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

In particolare, informi il medico o il farmacista prima di assumere Verzenios se sta assumendo i seguenti:

- medicinali che possono aumentare la concentrazione di Verzenios nel sangue:
 - **Claritromicina** (antibiotico usato per trattare le infezioni batteriche)
 - **Itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, voriconazolo** (usati per trattare le infezioni fungine)
 - **Lopinavir/ritonavir** (usati per trattare HIV/AIDS)
 - **Digossina** (usata per trattare i disturbi cardiaci)
 - **Dabigatran etesilato** (usato per ridurre il rischio di ictus e coaguli di sangue)
- medicinali che possono ridurre l'efficacia di Verzenios:
 - **Carbamazepina** (antiepilettico usato per trattare convulsioni o attacchi epilettici)
 - **Rifampicina**, usata per il trattamento della tubercolosi (TB)
 - **Fenitoina** (usata per trattare le convulsioni)
 - **Erba di San Giovanni** (un prodotto a base di erbe usato per trattare la depressione lieve e l'ansia)

Verzenios con cibi e bevande

L'assunzione di pompelmo o di succo di pompelmo deve essere evitata durante il trattamento con questo medicinale in quanto potrebbero aumentare le concentrazioni di Verzenios nel sangue.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Parli con il medico delle misure contraccettive se esiste la possibilità che lei possa iniziare una gravidanza. Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Gravidanza

Non deve usare Verzenios in caso di gravidanza.

Deve evitare di iniziare una gravidanza durante l'assunzione di Verzenios.

Se è in età fertile deve usare metodi contraccettivi adeguati (ad esempio, una contraccezione a doppia barriera come il profilattico insieme al diaframma) durante la terapia e per almeno 3 settimane dopo il completamento della terapia.

Deve informare il medico in caso di gravidanza.

Allattamento

Non deve allattare al seno mentre assume Verzenios. Non è noto se Verzenios passi nel latte materno.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Stanchezza e capogiro sono effetti indesiderati molto comuni. Se si sente insolitamente stanca o ha capogiro, presti particolare attenzione durante la guida o l'utilizzo di macchinari.

Verzenios contiene lattosio

Se il medico le ha detto che ha un'intolleranza ad alcuni zuccheri, contatti il medico prima di assumere questo medicinale.

Verzenios contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

3. Come prendere Verzenios

Dose raccomandata

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Se somministrato insieme agli inibitori dell'aromatasi o a fulvestrant per il trattamento del tumore al seno, la dose raccomandata di Verzenios è di 150 mg assunti per bocca due volte al giorno

Se manifesta alcuni effetti indesiderati mentre sta assumendo Verzenios, il medico può ridurre la dose o interrompere il trattamento temporaneamente o permanentemente.

Quando e come prendere Verzenios

Prenda Verzenios due volte al giorno, all'incirca alla stessa ora tutti i giorni, preferibilmente al mattino e alla sera, per avere sempre una sufficiente quantità di medicinale nel suo organismo.

Può assumere le compresse con o senza cibo, basta evitare il pompelmo e il succo di pompelmo (veda il paragrafo 2 "Verzenios con cibi e bevande").

Ingerisca la compressa intera con un bicchiere d'acqua. Non mastichi, rompa o divida le compresse prima di deglutire.

Per quanto tempo prendere Verzenios

Prenda Verzenios in maniera continuativa per il tempo indicato dal medico.

Se prende più Verzenios di quanto deve

Se prende troppe compresse o se qualcun altro prende il suo medicinale, contatti un medico o un ospedale per avere informazioni/consigli. Mostri la confezione di Verzenios e questo foglio illustrativo. Potrebbe essere necessario un trattamento medico.

Se dimentica di prendere una dose di Verzenios

In caso di vomito dopo aver preso la dose o se dimentica una dose, assuma la dose successiva al solito orario. Non prenda una dose doppia per compensare la dose dimenticata o vomitata.

Se interrompe il trattamento con Verzenios

Non interrompa il trattamento con Verzenios se non indicato dal suo medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Si rivolga immediatamente al medico in ognuno dei seguenti casi:

- Sintomi come brividi o febbre. Questi potrebbero essere segno di un basso numero di globuli bianchi (che possono interessare più di 1 persona su 10) e che devono essere trattati immediatamente. Se ha tosse, febbre e difficoltà respiratorie o dolore toracico, potrebbe essere segno di infezione polmonare. Le infezioni gravi o pericolose per la vita sono rare (possono interessare fino a 1 persona su 100).
- Gamba gonfia e dolorante, dolore toracico, respiro affannoso, respiro frequente o battito cardiaco accelerato che possono essere segni di coaguli di sangue nelle vene (che possono interessare fino a 1 persona su 10).
- Diarrea (può interessare più di 1 persona su 10).

Faccia riferimento al paragrafo 2 per maggiori informazioni su ciascuno dei possibili effetti elencati sopra.

Altri effetti indesiderati con Verzenios possono includere:

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- Infezioni
- Riduzione dei globuli bianchi, dei globuli rossi e delle piastrine
- Bocca secca
- Infiammazione della bocca e delle labbra, nausea (sensazione di malessere), vomito
- Diminuzione dell'appetito
- Alterazione del senso del gusto
- Perdita di capelli
- Stanchezza
- Capogiro
- Prurito
- Eruzione cutanea
- Anomalie negli esami del sangue dei valori che riguardano il fegato

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- Occhi che lacrimano
- Debolezza muscolare
- Pelle secca

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Verzenios

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul blister e sulla scatola dopo "Scad/EXP". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

Non usi questo medicinale se nota che la confezione è danneggiata o mostra segni di manomissione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Verzenios

- Il principio attivo è abemaciclib. Le compresse rivestite con film di Verzenios sono disponibili in diversi dosaggi:
 - Verzenios 50 mg compressa rivestita con film: ogni compressa contiene 50 mg di abemaciclib.
 - Verzenios 100 mg compressa rivestita con film: ogni compressa contiene 100 mg di abemaciclib.
 - Verzenios 150 mg compressa rivestita con film: ogni compressa contiene 150 mg di abemaciclib.

- Gli altri componenti di questo medicinale sono:
 - Nucleo della compressa: silice colloidale idrata, sodio croscarmellosso, lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, sodio stearil fumarato.
 - Film di rivestimento: titanio diossido (E171), talco (E553b), alcool polivinilico (E1203), macrogol 3350 (E1521), ossido di ferro giallo (E172) [solo nelle compresse da 50 mg e 150 mg], ossido di ferro rosso (E172) [solo nelle compresse da 50 mg].

Descrizione dell'aspetto di Verzenios e contenuto della confezione

- Le compresse rivestite con film di Verzenios 50 mg sono compresse ovali, beige, con impresso "Lilly" su un lato e "50" sull'altro.
- Le compresse rivestite con film di Verzenios 100 mg sono compresse ovali, bianche, con impresso "Lilly" su un lato e "100" sull'altro.
- Le compresse rivestite con film di Verzenios 150 mg sono compresse ovali, gialle, con impresso "Lilly" su un lato e "150" sull'altro.

Verzenios è disponibile in confezioni blister con calendario da 14, 28, 42, 56, 70 e 168 compresse rivestite con film e in blister divisibile per dose unitaria da 28 x 1 compresse rivestite con film.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentate locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Luxembourg/Luxemburg

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

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

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

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

Eesti
Tel: +372 6 817 280

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

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

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

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

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

Κύπρος
Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

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

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.