

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Verzenios 50 mg plėvele dengtos tabletės
Verzenios 100 mg plėvele dengtos tabletės
Verzenios 150 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Verzenios 50 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 50 mg abemaciklibo.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 14 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Verzenios 100 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg abemaciklibo.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 28 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Verzenios 150 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg abemaciklibo.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 42 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Verzenios 50 mg plėvele dengtos tabletės

Smėlio spalvos, ovalo formos, 5,2 x 9,5 mm dydžio tabletė, kurios vienoje pusėje yra įspausta Lilly, o kitoje – 50.

Verzenios 100 mg plėvele dengtos tabletės

Baltos spalvos, ovalo formos, 6,6 x 12,0 mm dydžio tabletė, kurios vienoje pusėje yra įspausta Lilly, o kitoje – 100.

Verzenios 150 mg plėvele dengtos tabletės

Geltonos spalvos, ovalo formos, 7,5 x 13,7 mm dydžio tabletė, kurios vienoje pusėje yra įspausta Lilly, o kitoje – 150.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Verzenios skirtas moterų, lokaliai išplitusio ar metastazavusio krūties vėžio, kai nustatomas teigiamas hormonų receptoriaus (HR), ir žmogaus epidermio augimo faktoriaus receptoriaus 2 yra neigiamas (angl. *the human epidermal growth factor receptor 2, HER2*), gydymui derinyje su aromatazės inhibitoriumi ar fulvestrantu kaip pradinę endokrininę terapiją, arba moterims, kurioms prieš tai jau buvo skirta endokrininė terapija.

Moterims prieš menopauzę ir perimenopauzės laikotarpiams endokrininę terapiją reikia derinti su gydymu liuteinizuojantį hormoną atpalaiduojančio hormono (angl. *the luteinising hormone-releasing hormone, LHRH*) agonistu.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Verzenios pradėti ir prižiūrėti turi gydytojas, turintis priešvėžinės terapijos skyrimo patirties.

Dozavimas

Verzenios vartojimas kartu su endokrinine terapija

Vartojant kartu su endokrinine terapija, rekomenduojama abemaciklibo dozė yra 150 mg du kartus per parą. Rekomenduojamą dozavimą žr. endokrininei terapijai kartu vartojamų vaistinių preparatų preparato charakteristikų santraukose.

Verzenios reikia vartoti nepertraukiamai iki tol, kol tai kliniškai naudinga pacientei arba kol pasireiškia nepriimtinas toksiškumas.

Jeigu pacientė vemia arba praleidžia Verzenios dozę, jai reikia nurodyti išgerti kitą dozę planuotu laiku. Papildomos dozės gerti nereikia.

Dozės keitimas

Pasireiškus kai kurioms nepageidaujamoms reakcijoms, gali prireikti pertraukti dozavimą ir (ar) dozę sumažinti taip, kaip tai nurodyta 1-5 lentelėse.

1 lentelė. Dozės keitimo pasireiškus nepageidaujamoms reakcijoms rekomendacijos

	Verzenios dozė, vartojant kartu su kitais vaistiniais preparatais
Rekomenduojama dozė	150 mg du kartus per parą
Dozės keitimas pirmą kartą	100 mg du kartus per parą
Dozės keitimas antrą kartą	50 mg du kartus per parą

2 lentelė. Gydomo pasireiškus hematologiniam toksiškumui rekomendacijos

Prieš pradėdant gydymą Verzenio, reikia atlikti pilną kraujo tyrimą, pirmus du gydymo mėnesius tirti kraują kas dvi savaites, kitus du mėnesius – vieną kartą per mėnesį ir pagal klininkines indikacijas.

Prieš pradėdant gydymą, rekomenduojama, kad absoliutus neutrofilų skaičius (ANS) būtų $\geq 1\,500/\text{mm}^3$, trombocitų $\geq 100\,000/\text{mm}^3$, o hemoglobino koncentracija $\geq 8\text{ g/dl}$.

Toksiškumas ^{a, b}	Gydymo rekomendacijos
1 ar 2 laipsnio	Dozės keisti nereikia.
3 laipsnio	Susilaikyti nuo dozės vartojimo iki tol, kol toksiškumas sumažės iki 2 ar mažesnio laipsnio. Dozės mažinti nereikia.
3 laipsnio pasikartojantis arba 4 laipsnio	Susilaikyti nuo dozės vartojimo iki tol, kol toksiškumas sumažės iki 2 ar mažesnio laipsnio. Atnaujinti gydymą artimiausia mažesne doze.
Pacientei reikia skirti kraujo ląstelių augimo faktorių	Susilaikyti nuo abemaciklibo dozės vartojimo ne trumpiau kaip 48 valandas po paskutiniosios kraujo ląstelių augimo faktoriaus dozės suvartojimo ir iki tol, kol toksiškumas sumažėja iki 2 ar mažesnio laipsnio. Atnaujinti gydymą artimiausia mažesne doze, išskyrus atvejus, kai dozė jau buvo sumažinta dėl toksiškumo, dėl kurio buvo skirtas augimo faktorius.

^a angl. *NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)* – Nacionalinio vėžio instituto nepageidaujamų reiškinių bendrosios terminijos kriterijus.

^b ANS: 1 laipsnis: $\text{ANS} < \text{ANR} - 1\,500/\text{mm}^3$; 2 laipsnis: $\text{ANS} 1\,000 - < 1\,500/\text{mm}^3$;
3 laipsnis: $\text{ANS} 500 - < 1\,000/\text{mm}^3$; 4 laipsnis: $\text{ANS} < 500/\text{mm}^3$.

ANR = apatinė normos riba.

3 lentelė. Gydomo pasireiškus viduriavimui rekomendacijos

Pasireiškus pirmiesiems skystų išmatų požymiams, reikia pradėti gydymą viduriavimą stabdančiais vaistais, pavyzdžiui, loperamidu.

Toksiškumas ^a	Gydymo rekomendacijos
1 laipsnio	Dozės keisti nereikia.
2 laipsnio	Jeigu toksinis poveikis per 24 valandas nesumažėja iki 1 ar mažesnio laipsnio, susilaikyti nuo kitų dozių vartojimo iki tol, kol toksiškumas sumažės. Dozės keisti nereikia.
2 laipsnio nesiliaujantis ar pasikartojantis atnaujinus tokios pat dozės vartojimą, nepaisant maksimalių palaikomųjų priemonių	Susilaikyti nuo kitų dozių vartojimo iki tol, kol toksiškumas sumažės iki 1 ar mažesnio laipsnio. Atnaujinti gydymą artimiausia mažesne doze.
3 ar 4 laipsnio arba reikia gydymo ligoninėje	

^a *NCI CTCAE*.

4 lentelė. Gydomo padidėjus transaminazių aktyvumui rekomendacijos

Prieš pradėdant gydymą Verzenios, reikia išmatuoti alaninaminotransferazių (ALT) ir aspartatamino transferazių (AST) aktyvumą, pirmuosius du mėnesius fermentų aktyvumą matuoti kas dvi savaites, kitus du mėnesius – vieną kartą per mėnesį ir pagal klinikines indikacijas.

Toksiškumas ^a	Gydymo rekomendacijos
1 laipsnio (> VNR-3,0 x VNR) 2 laipsnio (> 3,0-5,0 x VNR)	Dozės keisti nereikia.
Nuolatinis arba pasikartojantis 2 ar 3 laipsnio toksiškumas (> 5,0-20,0 x VNR)	Susilaikyti nuo dozės vartojimo iki tol, kol toksiškumas sumažės iki pradinio rodmens ar 1 laipsnio. Atnaujinti gydymą artimiausia mažesne doze.
3 laipsnio toksiškumas (> 5,0 x VNR), kai bendra bilirubino koncentracija yra > 2 x VNR ir nėra tulžies sąstovio	Nutraukti abemaciklibo vartojimą.
4 laipsnis (> 20,0 x VNR)	Nutraukti abemaciklibo vartojimą.

^a NCI CTCAE

VNR = viršutinė normos riba.

5 lentelė. Gydomo pasireiškus nehematologiniam toksiškumui (išskyrus, viduriavimą ir aminotransferazių suaktyvėjimą) rekomendacijos

Toksiškumas ^a	Gydymo rekomendacijos
1 arba 2 laipsnio	Dozės keisti nereikia.
Nuolatinis arba pasikartojantis 2 laipsnio toksiškumas, kuris, nepaisant maksimalių palaikomųjų priemonių, nesumažėja iki pradinių rodmenų arba 1-ojo laipsnio toksiškumo per 7 paras	Susilaikyti nuo dozės vartojimo iki tol, kol toksiškumas sumažės iki 1 ar mažesnio laipsnio. Atnaujinti gydymą artimiausia mažesne doze.
3 ar 4 laipsnio	

^a NCI CTCAE.

CYP3A4 inhibitoriai

Reikia vengti vartoti kartu su stipraus poveikio CYP3A4 inhibitoriais. Jeigu stipraus poveikio CYP3A4 inhibitorių vartojimo kartu išvengti negalima, abemaciklibo dozę reikia sumažinti iki 100 mg du kartus per parą.

Pacientams, kuriems dozė buvo sumažinta iki 100 mg abemaciklibo du kartus per parą ir negalima išvengti stipraus poveikio CYP3A4 inhibitorių vartojimo kartu, abemaciklibo dozę galima sumažinti dar kartą iki 50 mg du kartus per parą.

Pacientams, kuriems dozė buvo sumažinta iki 50 abemaciklibo du kartus per parą ir negalima išvengti stipraus poveikio CYP3A4 inhibitorių vartojimo kartu, galima toliau vartoti abemaciklibo dozę, atidžiai stebint, ar neatsiranda toksiškumo požymių. Be to, abemaciklibo dozę galima sumažinti iki 50 abemaciklibo vieną kartą per parą arba vartojimą nutraukti.

Baigiant vartoti CYP3A4 inhibitorių, abemaciklibo dozę reikia padidinti iki tokios, kuri buvo vartota prieš pradėdant vartoti CYP3A4 inhibitorių (po 3-5 CYP3A4 inhibitorių pusinių periodų).

Ypatingosios populiacijos

Senyviems pacientams

Atsižvelgiant į amžių, dozės keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems pasireiškia lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dozės keisti nereikia. Duomenų apie abemaciklibo vartojimą pacientams, kuriems pasireiškia sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, galutinės stadijos inkstų liga, ar pacientams, kuriems atliekamos dializės, nėra (žr. 5.2 skyrių). Abemaciklibą reikia vartoti atsargiai pacientams, kuriems pasireiškia sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, atidžiai stebint, ar neatsiranda toksiškumo požymių.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems pasireiškia lengvas (A pagal Child Pugh) arba vidutinio sunkumo (B pagal Child Pugh) kepenų funkcijos sutrikimas, dozės keisti nebūtina. Pacientams, kuriems pasireiškia sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C pagal Child Pugh), dozavimo dažnį rekomenduojama sumažinti iki vieno karto per parą (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Abemaciklibo saugumas ir veiksmingumas vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Verzenios reikia vartoti per burną.

Dozę galima išgerti valgant ir be maisto. Vaistinio preparato negalima vartoti kartu su greipfrutais ar greipfrutų sultimis (žr. 4.5 skyrių).

Pacientės turi išgerti dozes maždaug tuo pačiu laiku kiekvieną dieną.

Reikia nuryti visą tabletę (pacientams tablečių negalima kramtyti, traiškyti ar dalyti prieš nuryjant).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai ar bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Neutropenija

Buvo pranešta apie abemaciklibą vartojančioms pacientėms pasireiškusią neutropeniją. Dozę rekomenduojama keisti toms pacientėms, kurioms pasireiškia 3 ar 4 laipsnio neutropenija (žr. 4.2 skyrių). Mažiau kaip 1 % pacienčių pasireiškę atvejai buvo mirtini. Pacientėms reikia pasakyti, kad praneštų apie visus karščiavimo epizodus savo sveikatos priežiūros paslaugų teikėjui.

Infekcijos ar infestacijos

Abemaciklibą kartu su endokrinine terapija vartojančioms pacientėms infekcijos pasireiškė dažniau nei pacientėms, kurios vartojo placebą kartu su endokrinine terapija. Buvo pranešta, kad vartojant abemaciklibą, pasireiškė plaučių infekcija be neutropenijos. Mažiau kaip 1 % pacienčių pasireiškę atvejai buvo mirtini. Reikia stebėti, ar pacientėms neatsiranda infekcijos požymių ir simptomų bei medicininiu požiūriu tinkamai gydyti.

Venų tromboembolija

Buvo pranešta, kad 5,3 % abemaciklibu kartu su fulvestrantu ar aromatazės inhibitoriais gydytų pacienčių pasireiškė venų tromboembolijos reiškiniai, palyginti su 0,8 % pacienčių, vartojusių placebą kartu su fulvestrantu ar aromatazės inhibitoriais. Reikia stebėti, ar pacientėms nepasireiškia giliųjų venų trombozės ir plaučių embolijos požymiai ar simptomai ir šias pacientes medicininiu požiūriu tinkamai gydyti.

Aminotransferazių suaktyvėjimas

Buvo pranešta apie abemaciklibą vartojančioms pacientėms pasireiškusi ALT ir AST suaktyvėjimą. Atsižvelgiant į ALT ir AST suaktyvėjimo laipsnį, gali tekti keisti abemaciklibo dozę (žr. 4.2 skyrių).

Viduriavimas

Viduriavimas yra dažniausia nepageidaujama reakcija. Klinikinių tyrimų duomenimis, laikotarpio, po kurio pasireiškė pirmasis viduriavimo reiškinys, mediana buvo maždaug 6-8 paros, o viduriavimo trukmės mediana buvo nuo 9 iki 12 parų (2 laipsnio) ar nuo 6 iki 8 parų (3 laipsnio). Viduriavimas gali būti susijęs su dehidratacija. Pacientes reikia pradėti gydyti viduriavimą stabdančiais vaistiniais preparatais, pavyzdžiui, loperamidu, pasireiškus pirmiesiems skystų išskyrų požymiams, joms reikia gerti daugiau skysčių ir apie viduriavimą reikia pranešti sveikatos priežiūros paslaugų teikėjui. Dozę rekomenduojama keisti toms pacientėms, kurioms pasireiškia 2 ar didesnio laipsnio viduriavimas (žr. 4.2 skyrių).

Vartojimas kartu su CYP3A4 sužadinančiais vaistiniais preparatais

Reikia vengti vartoti kartu su CYP3A4 sužadinančiais vaistiniais preparatais dėl galimos abemaciklibo veiksmingumo sumažėjimo rizikos (žr. 4.5 skyrių).

Visceralinė krizė

Duomenų apie pacienčių, kurias ištiko visceralinė krizė, gydymo abemaciklibu veiksmingumą ir saugumą nėra.

Laktozė

Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientėms, kurioms nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbicija.

Natris

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol natrio (23 mg), t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitos sąveikos formos

Kitų vaistinių preparatų poveikis abemaciklibo farmakokinetikai

Abemaciklibas pirmiausia yra metabolizuojamas veikiant CYP3A4.

CYP3A4 inhibitoriai

Abemaciklibą vartojant kartu su CYP3A4 inhibitoriais, gali padidėti abemaciklibo koncentracijos plazmoje. Kartu su CYP3A4 inhibitoriumi klaritromicinu vartojimo abemaciklibo ekspozicija pacienčių, sergančių išplitusiu ir (ar) metastazavusiu vėžiu, organizme padidėjo 3,4 karto, o abemaciklibo ir jo veikliojo metabolito ekspozicija, koreguota atsižvelgiant į bendrą laisvos frakcijos potenciją, padidėjo 2,5 karto.

Reikia vengti stipraus poveikio CYP3A4 inhibitorių vartojimo kartu su abemaciklibu. Jeigu reikia vartoti kartu su stipraus poveikio CYP3A4 inhibitoriais, abemaciklibo dozę reikia sumažinti (žr. 4.2 skyrių), po to atidžiai stebėti, ar neatsiranda toksiškumo apraiškų. Stipraus poveikio CYP3A4 inhibitorių pavyzdžiai (ne vieninteliai) yra klaritromicinas, itrakonazolas, ketokonazolas, lopinaviras / ritonaviras, pozakonazolas ar vorikonazolas. Reikia vengti vartoti kartu su greipfrutais ar greipfrutų sultimis.

Pacientėms, gydomoms vidutinio stiprumo ar silpno poveikio CYP3A4 inhibitoriais, dozės keisti nebūtina. Vis dėlto, reikia atidžiai stebėti, ar neatsiranda toksiškumo požymių.

CYP3A4 sužadinantys vaistiniai preparatai

Kartu su stipriai CYP3A4 sužadinančiu vaistiniu preparatu rifampicinu vartojamo abemaciklibo koncentracija plazmoje sumažėjo 95 %, o bendra abemaciklibo ir jo veikliojo metabolito ekspozicija, koreguota atsižvelgiant į laisvos frakcijos potenciją, – 77 %, atsižvelgiant į $AUC_{0-\infty}$. Reikia vengti vartojimo kartu su stipriai CYP3A4 sužadinančiais vaistiniais preparatais (įskaitant, bet ne vien tik karbamazepiną, fenitoiną, rifampiciną ir jonažolės vaistinius preparatus) dėl abemaciklibo veiksmingumo sumažėjimo rizikos.

Abemaciklibo poveikis kitų vaistinių preparatų farmakokinetikai

Vaistiniai preparatai, kurie yra pernašos baltymų substratai

Abemaciklibas ir pagrindiniai jo veiklieji metabolitai slopina pernašos baltymus inkstuose: organinių katijonų 2 tipo nešiklį (angl. *the organic cation transporter 2, OCT2*), įvairių vaistinių preparatų ir toksinų šalinimo iš ląstelės 1 ir 2 K tipo baltymus (angl. *the multidrug and extrusion toxin protein, MATE1* ir *MATE2-K*). *In vivo* gali pasireikšti kliniškai reikšminga abemaciklibo sąveika su šių pernašos baltymų substratais, pavyzdžiui, dofetilidu ar kreatininu (žr. 4.8 skyrių). Klinikinio vaistinių preparatų sąveikos tyrimo duomenimis, metforminą (*OCT2, MATE1* ir 2 substratas) vartojant kartu su 400 mg abemaciklibo, buvo stebėtas nedidelis, bet kliniškai nereikšmingas metformino ekspozicijos plazmoje padidėjimas (37 %). Toks poveikis pasireiškė dėl sekrecijos inkstuose sumažėjimo, nepakitus filtracijai glomeruluose.

Sveikiems savanoriams vartojant abemaciklibą kartu su P-glikoproteino (P-gp) substratu loperamidu, loperamido ekspozicija plazmoje, atsižvelgiant į $AUC_{0-\infty}$, padidėjo 9 %, o atsižvelgiant į C_{max} , – 35 %. Tai nelaikoma kliniškai reikšmingu pokyčiu. Vis dėlto, atsižvelgiant į tai, kad vartojant abemaciklibą, buvo stebėtas P-gp ir krūties vėžio atsparumo baltymo (angl. *the breast cancer resistance protein, BCRP*) slopinimas *in vitro*, gali pasireikšti abemaciklibo sąveika su mažą terapinį indeksą turinčiais šių pernašos baltymų substratais *in vivo*, pavyzdžiui digoksinu ar dabigatranu eteksilatu.

Klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo krūties vėžiu sergančios pacientės, duomenimis, kliniškai reikšmingos farmakokinetinės vaistinių preparatų sąveikos tarp abemaciklibo ir anastrozolo, fulvestrano, eksemestano, letrozolo ar tamoksifeno nepasireiškė.

Šiuo metu nežinoma, ar abemaciklibas gali mažinti sisteminio poveikio hormoninių kontraceptikų veiksmingumą,

4.6 Vaisingumas, nėštumas ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys ir moterų kontracepcija

Vaisingos moterys turi naudoti labai veiksmingus kontracepcijos metodus (pvz., dvigubą barjerą suformuojančią kontracepciją) gydymo metu ir ne trumpiau kaip 3 savaites po gydymo užbaigimo (žr. 4.5 skyrių).

Nėštumas

Duomenų apie abemaciklibo vartojimą moterims nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai atskleidė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Verzenios nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingoms moterims, kurios nenaudoja kontracepcijos.

Žindymas

Nežinoma, ar abemaciklibo išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus naujagimiui ar kūdikiui paneigti negalima. Abemaciklibą vartojančioms pacientėms žindyti negalima.

Vaisingumas

Abemaciklibo poveikis žmogaus vaisingumui nežinomas. Remiantis tyrimų su gyvūnais duomenimis, poveikio moters lytiniams organams nepastebėta. Vis dėlto, citotoksinis poveikis žiurkių ir šunų patinų lytiniams organams rodo, kad abemaciklibas gali sutrikdyti vyrų vaisingumą (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Verzenios gali šiek tiek paveikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Pacientėms reikia patarti būti atsargiems vairuojant ar valdant mechanizmus tuo atveju, jei gydymo Verzenios metu jaučia nuovargį ar galvos svaigimą (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos buvo viduriavimas, infekcijos, neutropenija, anemija, nuovargis, pykinimas, vėmimas ir apetito sumažėjimas.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėse

Toliau esančiose lentelėse yra pagal *MedDRA* organų sistemų klases ir dažnį išvardytos nepageidaujamos reakcijos. Naudojami tokie sutrikimų dažnio apibūdinimai: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai retas ($< 1/10\ 000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas remiantis turimais duomenimis). Nepageidaujamos reakcijos kiekvienoje dažnio grupėje yra pateiktos mažėjančio sunkumo tvarka.

6 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešta III fazės tyrimų metu abemaciklibą vartojant kartu su endokrinine terapija (N = 768)

Organų sistemų klasės <i>Dažnis</i> Pageidautina sąvoka	Abemaciklibas kartu su endokrinine terapija ^a		
	Bet kurio laipsnio toksiškumas (%)	3 laipsnio toksiškumas (%)	4 laipsnio toksiškumas (%)
Infekcijos ir infestacijos <i>Labai dažnas</i> Infekcijos ^b	43,6	5,2	1,0
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai <i>Labai dažnas</i> Neutropenija	45,1	22,9	2,5
Leukopenija	25,7	8,5	0,3
Anemija	30,1	7,0	0,1
Trombocitopenija	14,3	2,2	1,0
<i>Dažnas</i> Limfopenija	7,3	3,0	0,1
<i>Nedažni</i> Febrilioji neutropenija	0,9	0,7	0,1
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai <i>Labai dažnas</i> Apetito sumažėjimas	26,4	1,3	0
Nervų sistemos sutrikimai <i>Labai dažnas</i> Skonio pojūčio sutrikimas	14,3	0	0
Galvos svaigimas	12,9	0,5	0

Organų sistemų klasės <i>Dažnis</i> Pageidautina sąvoka	Abemaciklibas kartu su endokrinine terapija ^a		
	Bet kurio laipsnio toksiškumas (%)	3 laipsnio toksiškumas (%)	4 laipsnio toksiškumas (%)
Akies sutrikimai <i>Dažnas</i> Ašarojimo padidėjimas	6,8	0,1	0
Kraujagyslių sutrikimai <i>Dažnas</i> Venų tromboembolija ^c	5,3	1,7	0,3
Virškinimo trakto sutrikimai <i>Labai dažnas</i> Viduriavimas Vėmimas Pykinimas	84,6 27,7 43,5	11,7 1,2 2,1	0 0 0
Odos ir poodinio audinio sutrikimai <i>Labai dažnas</i> Alopecija Niežulys Išėrimas <i>Dažnas</i> Odos sausmė	20,7 13,5 12,9 9,0	0 0 1,0 0	0 0 0 0
Skeleto raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai <i>Dažnas</i> Raumenų silpnumas	8,3	0,5	0
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai <i>Labai dažnas</i> Nuovargis Kūno temperatūros padidėjimas	40,5 10,7	2,3 0,1	0 0
Tyrimai <i>Labai dažnas</i> Alaninaminotferazės suaktyvėjimas Aspartataminotferazės suaktyvėjimas	15,1 14,2	4,8 2,9	0,3 0

^a Abemaciklibą vartojant kartu su letrozolu, anastrozolu ar fulvestrantu.

^b Infekcijos apima visas pageidautinas sąvokas, kurios įeina į organų sistemų klasę infekcijos ir infestacijos.

^c Venų tromboembolijos reiškiniai apima GVT, plaučių emboliją, galvos smegenų veninių ančių trombozę, poraktikaulinės ar pažasties venų trombozę, apatinės tuščiosios venos ir dubens venos GVT.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Neutropenija

Apie neutropeniją buvo pranešta dažnai (45,1 %), o 3 ar 4 laipsnio neutrofilų skaičiaus sumažėjimas (remiantis laboratorinių tyrimų duomenimis) pasireiškė 28,2 % abemaciklibą kartu su aromatazės inhibitoriais ar fulvestrantu vartojančių pacienčių. Laikotarpio, po kurio atsirado 3 ar 4 laipsnio neutropenija, mediana buvo 29-33 paros, o tokio poveikio išnykimo mediana – 11-15 parų. Febrilioji

neutropenija pasireiškė 0,9 % pacienčių. Pacientėms, kurioms pasireiškė 3 ar 4 laipsnio neutropenija, rekomenduojama keisti dozę (žr. 4.2 skyrių).

Viduriavimas

Nepageidaujama reakcija, apie kurią buvo pranešta dažniausiai, yra viduriavimas (žr. 6 lentelę). Dažnis buvo didžiausias pirmąjį gydymo abemaciklibu mėnesį, o vėliau – mažesnis. Laikotarpio iki pirmojo viduriavimo reiškinio atsiradimo pradžios trukmės mediana visų tyrimų metu buvo maždaug 6-8 paros, o viduriavimo trukmės mediana buvo 9-12 parų (2 laipsnio) ir 6-8 paros (3 laipsnio) visų tyrimų metu. Viduriavimas sumažėjo iki pradinio ar mažesnio laipsnio paskyrus palaikomąjį gydymą, pavyzdžiui, gydymą loperamidu ir (ar) koregavus dozę (žr. 4.2 skyrių).

Aminotransferazių suaktyvėjimas

Apie ALT ir AST suaktyvėjimą abemaciklibą kartu su aromatazės inhibitoriais ar fulvestrantu vartojančių pacienčių grupėje buvo pranešta dažnai (atitinkamai 15,1 % ir 14,2 %). Trečiojo (3) ar 4 laipsnio ALT ar AST suaktyvėjimas (remiantis laboratorinių tyrimų duomenimis) pasireiškė 6,1 % ir 4,2 % pacienčių. Laikotarpio, per kurį atsirado 3 ar 4 laipsnio ALT suaktyvėjimas, mediana buvo 57-61 para, o tokio poveikio išnykimo mediana – 14 parų. Laikotarpio, per kurį atsirado 3 ar 4 laipsnio AST suaktyvėjimas, mediana buvo 71-185 paros, o tokio poveikio išnykimo mediana – 13-15 parų. Pacientėms, kurioms pasireiškia 3 ar 4 laipsnio ALT ar AST suaktyvėjimas, rekomenduojama keisti dozę (žr. 4.2 skyrių).

Kreatininas

Nors tai nėra nepageidaujama reakcija, nustatyta, kad abemaciklibas padidino kreatinino koncentracijas serume 98,3 % pacienčių (remiantis laboratorinių tyrimų duomenimis), o 1,9 % pasireiškė 3 ar 4 sunkumo laipsnio sutrikimas (remiantis laboratorinių tyrimų duomenimis). Pacienčių, vartojančių vien aromatazės inhibitorių ar fulvestrantą, grupėje kreatinino koncentracijos serume padidėjimas buvo nustatytas 78,4 % pacienčių (visų sunkumo laipsnių laboratorinių tyrimų rodmenų sutrikimas). Abemaciklibas didina kreatinino koncentracijas serume, nes slopina sekrecijos inkstų kanalėliuose pernašos baltymus, neveikdamas glomerulų funkcijos (išmatuotas pagal ioheksolio klirensą) (žr. 4.5 skyrių). Remiantis klinikinių tyrimų duomenimis, kreatinino koncentracijos serume padidėjimas pasireiškė per pirmąjį abemaciklibo dozės vartojimo mėnesį, išsilaikė padidėjęs, bet daugiau nekito gydymo laikotarpiu, o nutraukus gydymą, buvo grįžtamas ir nebuvo susijęs su inkstų funkcijos žymenų, pavyzdžiui, kraujo šlapalo azoto (KŠA), cistatino C ar pagal cistatiną C apskaičiuotojo glomerulų filtracijos greičio, pokyčiais.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudą ir riziką santyki. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo Sistema.

4.9 Perdozavimas

Abemaciklibo perdozavimo atveju gali pasireikšti nuovargis ir viduriavimas. Reikia skirti bendrąsias palaikomąsias priemones.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antinavikiniai vaistiniai preparatai, proteinkinazių inhibitoriai, ATC kodas – L01XE50.

Veikimo mechanizmas

Abemaciklibas yra stiprus selektyvusis nuo ciklino priklausomų 4 ir 6 tipo kinazių inhibitorius (angl. *cyclin-dependent kinases 4 and 6, CDK4, CDK6*), fermentinių tyrimų metu ypač slopinęs ciklino D1/CDK4. Abemaciklibas apsaugo nuo retinoblastomos baltymo (Rb) fosforilinimo, blokuodamas ląstelės ciklo progresavimą iš G1 į S fazę ląstelei dalijantis, todėl slopinamas naviko augimas. Abemaciklibas sukėlė ilgalaikį taikinio slopinimą estrogenų receptorių turinčių krūties vėžio ląstelių linijose, neleidamas pasireikšti Rb fosforilinimui, todėl pasireiškė ląstelių senėjimas ir apoptozė. Tyrimų *in vitro* duomenimis, krūties vėžio ląstelių, neturinčių Rb ar su išekvotu Rb, linijos dažniausiai yra mažiau jautrios abemaciklibui. Tiriant krūties vėžio ksenotransplantacijos modelius, vieną kartą per parą be pertraukų vartojamas abemaciklibas sukėlė naviko sumažėjimą, esant kliniškai reikšmingoms vieno arba vartojamo kartu su antiestrogenų vaistniais preparatais abemaciklibo koncentracijoms.

Farmakodinaminis poveikis

Kaip rodo Rb ir topoizomerazės II alfa fosforilinimo slopinimas, dėl kurio ląstelių ciklas slopinamas prieš G1 restrikcijos momentą, abemaciklibas slopina *CDK4* ir *CDK6* vėžiu sergančių pacienčių organizme.

Širdies elektrofiziologija

Abemaciklibo poveikis QTcF intervalui buvo įvertintas, tiriant 144 išplitusiu vėžiu sergančias pacientes. Vartojant abemaciklibą pagal terapinį dozavimo planą, didelių QTcF intervalo pokyčių (t. y. > 20 ms) nenustatyta, esant didžiausiai stebėtai vidutinei pusiausvyros apykaitos koncentracijai.

Remiantis atsako priklausomybės nuo ekspozicijos, kuri panaši į tą, kuri būna vartojant 200 mg dozę du kartus per parą, sveikų tiriamųjų organizme analizės duomenimis, abemaciklibas neilgino QTcF intervalo iki jokio kliniškai reikšmingo dydžio.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

III fazės atsitiktinių imčių tyrimas MONARCH 3: Verzenios vartojimas kartu su aromatazės inhibitoriais

Verzenios, vartojamo kartu su aromatazės inhibitoriumi (anastrozolu ar letrozolu), veiksmingumas ir saugumas buvo tirtas *MONARCH 3* tyrimo metu. Tai yra III fazės, atsitiktinių imčių, dvigubai blokuotas, placebo kontroliuojamasis tyrimas, kuriame dalyvavo moterys, sergančios lokaliai išplitusiu ar metastazavusiu krūties vėžiu su teigiamais HR ir neigiamais HER2, pirmiau dėl šios ligos negydytos sisteminio poveikio gydymo būdais. Pacientėms atsitiktiniu būdu santykiu 2:1 buvo paskirta vartoti Verzenios 150 mg du kartus per parą kartu su viena kartą per parą vartojama rekomenduojama nesteroidinio aromatazės inhibitoriaus doze, palyginti su placebo, vartojamu kartu su nesteroidinio aromatazės inhibitoriaus doze pagal tokį pat planą. Svarbiausioji vertinamoji baigtis buvo tyrėjo pagal *RECIST 1.1* įvertintas laikas iki ligos progresavimo (LILP). Pagrindinės antrinės vertinamosios baigtys apėmė objektyvaus atsako dažnį (OAD), klinikinio naudingumo koeficientą (KNK) ir bendrąjį išgyvenamumą (BI).

Į tyrimą priimtų pacienčių amžiaus mediana buvo 63 metai (kitimo sritis 32-88). Maždaug 39 % pacienčių buvo skirta chemoterapija ir 44 % antihormoninis gydymas [(neo)adjuvantinis gydymas]. Pacientės, kurioms pirmiau buvo skirtas (neo)adjuvantinis endokrininis gydymas, turėjo būti baigusios šį gydymą, likus iki atsitiktinio suskirstymo į grupes ne mažiau kaip 12 mėnesių. Prieš pradėdant tyrimą, dauguma pacienčių (96 %) sirgo metastazavusia liga. Maždaug 22 % pacienčių liga buvo apėmusi tik kaulus, o 53 % pacienčių buvo diagnozuotos visceralinės metastazės.

Tyrimo metu buvo pasiekta svarbiausioji vertinamoji baigtis – LILP pagerėjimas. Svarbiausiosios vertinamosios baigties duomenų suvestinė pateikta 7 lentelėje ir 1 paveiksle.

7 lentelė. MONARCH 3: veiksmingumo duomenų suvestinė (tyrėjo įvertinimas, numatytų gydyti pacienčių [angl. *intent-to-treat*] populiacija)

	Verzenios kartu su aromatazės inhibitoriumi	Placebas kartu su aromatazės inhibitoriumi
Laikas iki ligos progresavimo	N=328	N=165
Tyrėjo vertinimas, atvejų skaičius (%)	138 (42,1)	108 (65,5)
Mediana [mėnesiais] (95 % PI)	28,18 (23,51; NP)	14,76 (11,24; 19,20)
Rizikos santykis (95 % PI) ir p reikšmė	0,540 (0,418; 0,698), p = 0,000002	
Nepriklausoma rentgenologinė peržiūra, atvejų skaičius (%)	91 (27,7)	73 (44,2)
Mediana [mėnesiais] (95 % PI)	NP (NP, NP)	19,36 (16,37; 27,91)
Rizikos santykis (95 % PI) ir p reikšmė	0,465 (0,339; 0,636); p < 0,000001	
Objektyvaus atsako dažnis^b [%] (95 % PI)	49,7 (44,3-55,1)	37,0 (29,6-44,3)
Atsako trukmė [mėnesiais] (95 % PI)	27,39 (25,74; NP)	17,46 (11,21; 22,19)
Objektyvus atsakas pacientų, sergančių išmatuojama liga, organizme^a	N=267	N=132
Objektyvaus atsako dažnis ^b [%] (95 % PI)	61,0 (55,2-66,9)	45,5 (37,0-53,9)
Visiškas atsakas, (%)	3,4	0
Dalinis atsakas, (%)	57,7	45,5
Klinikinio naudingumo koeficientas^c (išmatuojama liga) [%] (95 % PI)	79,0 (74,1; 83,9)	69,7 (61,9; 77,5)

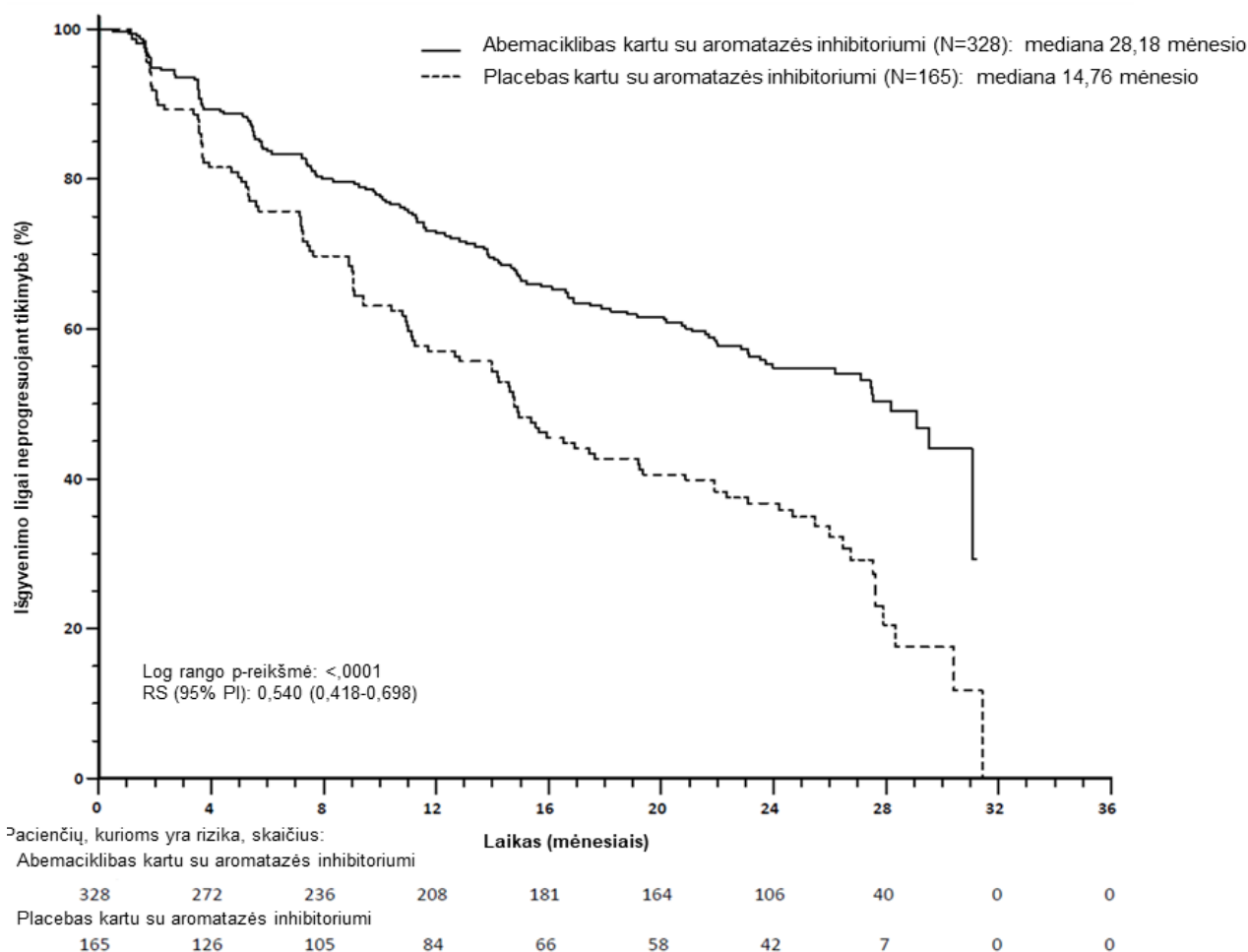
^a Išmatuojama liga, nustatyta pagal *RECIST 1.1* versiją.

^b Visiškas atsakas + dalinis atsakas.

^c Visiškas atsakas + dalinis atsakas + stabili liga ≥ 6 mėnesių.

N = pacientų skaičius. PI = pasikliautinis intervalas. NP = nepasiekta.

1 paveikslas. MONARCH 3: laikas iki ligos progresavimo Kaplan-Meier kreivė (tyrėjo įvertinimas, numatytų gydyti pacienčių [angl. *intent-to-treat*] populiacija)



Laikas iki ligos progresavimo (LILP) buvo reikšmingai ilgesnis gydymo Verzenios kartu su aromatazės inhibitoriumi (AI) grupėje, (rizikos santykis [RS] 0,540 [95 % PI, 0,418-0,698]); LILP mediana – 28,18 mėnesio gydymo Verzenios kartu su AI grupėje ir 14,76 mėnesio placebo vartojimo kartu su AI grupėje. Šie duomenys atitinka kliniškai reikšmingą ligos progresavimo ar mirties rizikos sumažėjimą 46 %, pacientės gydant abemaciklibu kartu su aromatazės inhibitoriumi.

Bendrojo išgyvenamumo duomenys galutinės LILP analizės metu nebuvo baigtiniai (buvo stebėti 93 atvejai dviejose grupėse). RS buvo 1,057 (95 % PI: 0,683; 1,633), $p = 0,8017$.

Serijinė iš anksto nustatytų pogrupių PFS duomenų analizė atskleidė duomenų pastovumą pacientų pogrupiuose, įskaitant pogrupius pagal amžių (< 65 ar ≥ 65 metų), ligos vietą, ligos pobūdį (*de novo* metastazavusi, palyginti su pakartotiniu metastazavimu, palyginti su pakartotiniu lokaliu išplitimu), išmatuojamos ligos buvimą, progesterono receptorių būklę ir pradinę veiklumo būklę pagal *ECOG*. Pacientėms, sergančioms visceraline liga, buvo pastebėtas ligos progresavimo ar mirties rizikos sumažėjimas (RS 0,567 [95 % PI: 0,407; 0,789]), LILP mediana – 21,6 mėnesio, palyginti su 14,0 mėnesio; pacientėms, sergančioms vien kaulus apimančia liga (RS 0,565, [95 % PI: 0,306, 1,044]); ir pacientėms, sergančioms išmatuojama liga (RS 0,517 [95 % PI: 0,392; 0,681]).

III fazės atsitiktinių imčių tyrimas MONARCH 2: Verzenios vartojimas kartu su fulvestrantu

Gydymo Verzenios kartu su fulvestrantu veiksmingumas ir saugumas buvo tirtas *MONARCH 2* tyrimo metu. Tai yra III fazės, atsitiktinių imčių, dvigubai blokuotas, placebo kontroliuojamasis tyrimas, kuriame dalyvavo moterys, sergančios lokaliai išplitusiu ar metastazavusiu krūties vėžiu su teigiamais HR ir neigiamais *HER2*. Pacientėms atsitiktiniu būdu, santykiu 2:1 buvo paskirta vartoti Verzenios

150 mg du kartus per parą kartu su 500 mg fulvestranto kas vieną mėnesį, praėjus dviem savaitėm po pradinės dozės suvartojant papildomą 500 mg dozę, palyginti su placebo vartojimu kartu su fulvestrantu pagal tą patį planą. Svarbiausioji vertinamoji baigtis buvo tyrėjo pagal *RECIST 1.1* įvertintas laikas iki ligos progresavimo (LILP). Pagrindinės antrinės vertinamosios baigtys apėmė objektyvaus atsako dažnį (OAD), klinikinio naudingumo koeficientą (KNK) ir bendrąjį išgyvenamumą (BI).

Į tyrimą priimtų pacienčių amžiaus mediana buvo 60 metų (kitimo sritis 32-91 metai). Dauguma pacienčių abiejose gydymo grupėse buvo baltosios ir joms nebuvo skirta chemoterapija metastazavusiai ligai gydyti. 17 % pacienčių buvo prieš menopauzę arba perimenopauzinius laikotarpis dėl kiaušidžių slopinimo su *GnRH* agonistu. Maždaug 56 % pacienčių buvo diagnozuotos visceralinės metastazės. Maždaug 25 % pacienčių pasireiškė pirminis atsparumas endokrininei terapijai (ligos progresavimas endokrininės terapijos metu per pirmuosius 2 adjuvantinės endokrininės terapijos metus arba per pirmuosius 6 metastazavusio krūties vėžio pirmos eilės endokrininės terapijos mėnesius), o daugumai pacienčių atsparumas endokrininei terapijai pasireiškė vėliau. 59 % pacienčių paskiausiai skirta endokrininė terapija buvo skirta (neo)adjuvantiniam gydymui, o 38 % – gydant metastazavusios ligos atveju.

Tyrimo metu buvo pasiekta svarbiausioji vertinamoji baigtis – LILP pagerėjimas. Svarbiausiosios vertinamosios baigties duomenų suvestinė pateikta 8 lentelėje ir 2 paveiksle.

8 lentelė. MONARCH 2: veiksmingumo duomenų suvestinė (tyrėjo įvertinimas, numatytų gydyti pacienčių [angl. *intent-to-treat*] populiacija)

	Verzenios kartu su fulvestrantu	Placebas kartu su fulvestrantu
Laikas iki ligos progresavimo	N=446	N=223
Tyrėjo vertinimas, atvejų skaičius (%)	222 (49,8)	157 (70,4)
Mediana [mėnesiais] (95 % PI)	16,4 (14,4; 19,3)	9,3 (7,4; 12,7)
Rizikos santykis (95 % PI) ir p reikšmė	0,553 (0,449; 0,681), p = 0,0000001	
Nepriklausoma rentgenologinė peržiūra, atvejų skaičius (%)	164 (36,8)	124 (55,6)
Mediana [mėnesiais] (95 % PI)	22,4 (18,3, NP)	10,2 (5,8; 14,0)
Rizikos santykis (95 % PI) ir p reikšmė	0,460 (0,363; 0,584); p < 0,000001	
Objektyvaus atsako dažnis^b [%] (95 % PI)	35,2 (30,8; 39,6)	16,1 (11,3; 21,0)
Atsako trukmė [mėnesiais] (95 % PI)	NP (18,05; NP)	25,6 (11,9; 25,6)
Objektyvus atsakas pacientų, sergančių išmatuojama liga, organizme^a	N=318	N=164
Objektyvaus atsako dažnis ^b [%] (95 % PI)	48,1 (42,6; 53,6)	21,3 (15,1; 27,6)
Visiškas atsakas, (%)	3,5	0
Dalinis atsakas, (%)	44,7	21,3
Klinikinio naudingumo koeficientas^c (išmatuojama liga) [%] (95 % PI)	73,3 (68,4; 78,1)	51,8 (44,2; 59,5)

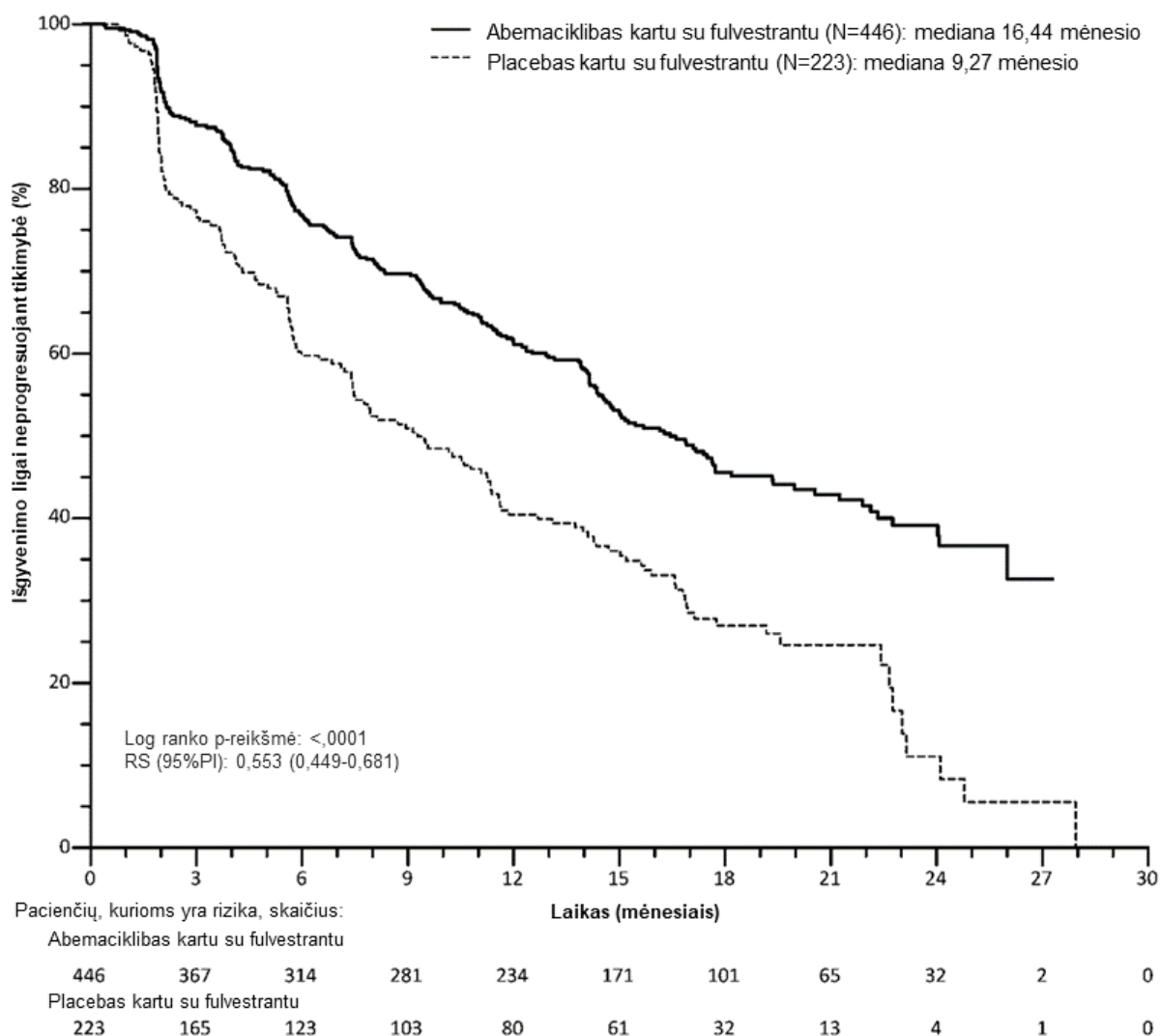
^a Išmatuojama liga, nustatyta pagal *RECIST 1.1* versiją.

^b Visiškas atsakas + dalinis atsakas.

^c Visiškas atsakas + dalinis atsakas + stabili liga \geq 6 mėnesių.

N = pacienčių skaičius. PI = pasikliautinis intervalas. NP = nepasiekta.

2 paveikslas. MONARCH 2: laikas iki ligos progresavimo Kaplan-Meier kreivė (tyrėjo įvertinimas, numatytų gydyti pacientų [angl. *intent-to-treat*] populiacija)



LILP mediana buvo reikšmingai ilgesnė gydymo Verzenios kartu su fulvestrantu grupėje (RS 0,553 [95 % PI, 0,449, 0,681]); LILP mediana – 16,4 mėnesio, palyginti su 9,3 mėnesio placebo vartojimo kartu su fulvestrantu grupėje. Šie duomenys atitinka kliniškai reikšmingą ligos progresavimo ar mirties rizikos sumažėjimą 44,7 % ir LILP medianos pailgėjimą 7,2 mėnesio, pacientės gydant Verzenios kartu su fulvestrantu. Gydymas Verzenios kartu su fulvestrantu pailgino laiką iki ligos progresavimo, kliniškai reikšmingai ar reikšmingai žalingai neveikdamas su sveikata susijusios gyvenimo kokybės.

Bendrojo išgyvenamumo duomenys galutinės LILP analizės metu nebuvo baigtiniai (buvo stebėti 133 atvejai dviejose grupėse). RS buvo 0,854 (95 % PI: 0,598; 1,221), $p = 0,3886$.

Įvairių prieš tyrimą nustatytų LILP pogrupių pacienčių duomenys visuose pogrupiuose buvo panašūs, įskaitant pogrupius pagal amžių (< 65 ar ≥ 65 metų), rasę, geografinį regioną, ligos vietą, atsparumą endokrininei terapijai, išmatuojamos ligos buvimą, progesterono receptorių būklę ir menopauzės būklę. Pacientėms, sergančioms visceraline liga, buvo pastebėtas ligos progresavimo ar mirties rizikos sumažėjimas (RS 0,481 [95 % PI: 0,369; 0,627]), LILP mediana – 14,7 mėnesio, palyginti su 6,5 mėnesio; pacientėms, sergančioms vien kaulus apimančia liga (RS 0,543 [95 % PI: 0,355, 0,833]); ir pacientėms, sergančioms išmatuojama liga (RS 0,523 [95 % PI: 0,412; 0,644]). Rizikos santykis pacientėms prieš ar perimenopauziniu laikotarpiu buvo 0,415 (95 % PI: 0,246; 0,698); RS pacientėms, kurioms neaptikta progesterono receptorių, buvo 0,509 [95 % PI: 0,325; 0,797]).

Pacienčių, sergančių lokaliai išplitusia ar metastazavusia liga, kurioms pirmiau nebuvo skirta endokrininė terapija, pogrupyje LILP taip pat buvo panašus.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Verzenios tyrimų su visais vaikų, sergančių krūties vėžiu, populiacijos pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbicija

Abemaciklibas yra absorbuojamas lėtai, jo T_{max} yra 8 valandos, o vidutinis absoliutus biologinis įsisavinamumas – maždaug 45 %. Vartojant gydomąsias 50-200 mg dozes, ekspozicija plazmoje (AUC) ir C_{max} didėja maždaug proporcingai dozei. Vartojant kartotines dozes du kartus per parą, pusiausvyros apykaita pasiekama per 5 paras ir, atsižvelgiant į C_{max} ir AUC , abemaciklibas kaupimosi organizme geometrinis vidutinis kaupimosi greitis yra atitinkamai 3,7 (58 % CV) ir 5,8 (65 % CV). Labai riebus maistas padidino bendrą abemaciklibo ir jo veikliųjų metabolitų AUC 9 % bei padidino C_{max} 26 %. Šie pokyčiai nebuvo laikomi kliniškai reikšmingais. Todėl abemaciklibą galima vartoti valgant ir be maisto.

Pasiskirstymas

Daug abemaciklibo prisijungia prie žmogaus plazmos baltymų (prisijungusi frakcija vidutiniškai maždaug nuo 96 % iki 98 %). Sisteminio pasiskirstymo tūrio geometrinis vidurkis yra maždaug 750 l (69 % CV), o tai rodo, kad abemaciklibas pasiskirsto į audinius.

Abemaciklibo ir jo veikliųjų metabolitų koncentracijos smegenų skystyje būna panašios į neprisijungusios frakcijos koncentracijas plazmoje.

Biotransformacija

Kepenų metabolizmas yra pagrindinis abemaciklibo klirensu būdas. Abemaciklibas yra metabolizuojamas į keletą metabolitų, daugiausia veikiant citochromo P450 (CYP) 3A4 fermentams. Pagrindinė biotransformacija yra hidroksilinimas į metabolitą, kurio cirkuliavimo kraujyje AUC sudaro 77 % pavartoto vaistinio preparato. Be to, kraujyje cirkuliuoja N-desetil- ir N-desetilhidroksimetabolitai, kurių AUC sudaro 39 % ir 15 % pavartoto vaistinio preparato. Šie cirkuliuojantys metabolitai yra veiklūs, jų potencija yra panaši į abemaciklibo.

Eliminacija

Abemaciklibo klirensu (KL) per kepenis geometrinis vidurkis buvo 21,8 l/val. (39,8 % CV), o abemaciklibo vidutinis pusinės eliminacijos periodas pacienčių organizme truko 24,8 valandos (52,1 % CV). Išgėrus vieną [^{14}C] abemaciklibo dozę, maždaug 81 % dozės buvo pašalinta iš organizmo su išmatomis ir 3,4 % – su šlapimu. Didžiausią dozės, šalinamos su išmatomis, dalį sudarė metabolitai.

Ypatingosios populiacijos

Amžius, lytis ir kūno masė

Remiantis farmakokinetikos pacientų, sergančių vėžiu (135 vyriškos lyties ir 859 moteriškos lyties; amžiaus kitimo sritis 24-91 metai; kūno masės kitimo sritis 36-175 kg), populiacijoje analizės duomenimis, amžius, lytis ir kūno masė neturėjo įtakos abemaciklibo ekspozicijai.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Abemaciklibas yra metabolizuojamas kepenyse. Lengvas (A klasės pagal Child Pugh) ir vidutinio sunkumo (B klasės pagal Child Pugh) kepenų funkcijos sutrikimas neturėjo įtakos abemaciklibo ekspozicijai. Tiriamųjų, kuriems pasireiškia sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal Child Pugh), abemaciklibo $AUC_{0-\infty}$ ir potencija, koreguota pagal neprisijungusį abemaciklibą kartu su jo veikliaisiais metabolitais, padidėjo atitinkamai 2,1 ir 2,4 karto. Abemaciklibo pusinis periodas pailgėjo nuo 24 iki 55 valandų (žr. 4.2 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Abemaciklibo ir jo veikliųjų metabolitų klirensas per inkstus yra menkas. Lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas neturėjo įtakos abemaciklibo ekspozicijai. Duomenų apie pacientus, kuriems pasireiškia sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ar sergančius galutinės stadijos inkstų liga arba pacientus, kuriems atliekamos dializės, nėra.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Remiantis iki 13 savaičių trukmės tyrimų su žiurkėmis ir šunimis duomenimis, svarbiausia pažeidžia organams taikiniams, kuri gali būti svarbi žmonėms, buvo poveikis virškinimo sistemos, kraujodaros ir limfodaros organams. Poveikis plaučiams ir skeleto raumenims pasireiškė tik tada, kai ekspozicija žiurkių organizme buvo maždaug 2 kartus didesnė už didžiausią ekspoziciją žmogaus organizme ir poveikis inkstams pasireiškė tik žiurkėms, kurių organizme ekspozicija buvo maždaug 6 kartus didesnė už ekspoziciją žmogaus organizme. Pasibaigus 28 parų išgyjimo laikotarpiui, visi organai taikiniai buvo visiškai arba dalinai atsigavę.

Genotoksiškumas

Abemaciklibas nesukėlė mutageninio poveikio, atliekant bakterijų atvirkštinių mutacijų (*Ames*) testą, nedarė klastogeninio poveikio, atliekant chromosomų aberacijos testą *in vitro* su žmogaus periferinio kraujo limfocitais, ir nedarė klastogeninio poveikio, atliekant žiurkių kaulų čiulpų mikrobranduolių testą *in vivo*.

Kancerogeninis poveikis

Specialių tyrimų su gyvūnais, siekiant ištirti galimą abemaciklibo kancerogeninį poveikį, neatlikta.

Toksinio poveikio vystymuisi tyrimai

Abemaciklibas sukėlė teratogeninį poveikį ir mažino vaisiaus kūno masę, kai ekspozicijos motininės patelės organizme buvo panašios į tą, kuri būna rekomenduojamą dozę vartojančio žmogaus organizme.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Kroskarmeliozės natrio druska
Laktozė monohidratas
Mikrokristalinė celiuliozė
Koloidinis hidratuotas silicio dioksidas
Natrio stearilfumaratas

Plėvelė

Verzenios 50 mg plėvele dengtos tabletės

Polivinilo alkoholis (E1203)
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis (E1521)
Talkas (E553b)
Geltonasis geležies oksidas (E172)
Raudonasis geležies oksidas (E172)

Verzenios 100 mg plėvele dengtos tabletės

Polivinilo alkoholis (E1203)
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis (E1521)
Talkas (E553b)

Verzenios 150 mg plėvele dengtos tabletės

Polivinilo alkoholis (E1203)
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis (E1521)
Talkas (E553b)
Geltonasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

PCTFE/PE/PVC lizdinės plokštelės, sandariai uždengtos aliuminio folija kalendorinėje lizdinės plokštelės kortelėje. Pakuotėje yra 14, 28, 42, 56, 70 ar 168 plėvele dengtos tabletės.

Aliuminio / aliuminio perforuota dalomoji lizdinė plokštelė, kurioje yra 28 x 1 plėvele dengtą tabletę.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2018 m. rugsėjo 27 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje:
<http://www.ema.europa.eu>

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas teiks pirmąjį šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamą saugumo protokolą per 6 mėnesius nuo registravimo dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**50 MG PLĖVELE DENGŲ TABLEČIŲ KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Verzenios 50 mg plėvele dengtos tabletės
abemaciklibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 50 mg abemaciklibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: laktozė. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

14 plėvele dengtų tablečių
168 plėvele dengtos tabletės
28 x 1 plėvele dengtą tabletę
28 plėvele dengtos tabletės
56 plėvele dengtos tabletės
42 plėvele dengtos tabletės
70 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1307/001 (14 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/18/1307/002 (168 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/18/1307/003 (28 x 1 plėvele dengtą tabletę)
EU/1/18/1307/010 (28 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/18/1307/011 (56 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/18/1307/016 (42 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/18/1307/017 (70 plėvele dengtų tablečių)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Verzenios 50 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**100 MG PLĖVELE DENGŲ TABLEČIŲ KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Verzenios 100 mg plėvele dengtos tabletės
abemaciklibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg abemaciklibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: laktozė. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

14 plėvele dengtų tablečių
168 plėvele dengtos tabletės
28 x 1 plėvele dengtą tabletę
28 plėvele dengtos tabletės
56 plėvele dengtos tabletės
42 plėvele dengtos tabletės
70 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1307/004 (14 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/18/1307/005 (168 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/18/1307/006 (28 x 1 plėvele dengtą tabletę)
EU/1/18/1307/012 (28 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/18/1307/013 (56 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/18/1307/018 (42 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/18/1307/019 (70 plėvele dengtų tablečių)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Verzenios 100 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

150 MG PLĖVELE DENGŲ TABLEČIŲ KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Verzenios 150 mg plėvele dengtos tabletės
abemaciklibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg abemaciklibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: laktozė. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

14 plėvele dengtų tablečių
168 plėvele dengtos tabletės
28 x 1 plėvele dengtą tablečių
28 plėvele dengtos tabletės
56 plėvele dengtos tabletės
42 plėvele dengtos tabletės
70 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1307/007 (14 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/18/1307/008 (168 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/18/1307/009 (28 x 1 plėvele dengtą tabletę)
EU/1/18/1307/014 (28 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/18/1307/015 (56 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/18/1307/020 (42 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/18/1307/021 (70 plėvele dengtų tablečių)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Verzenios 150 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

**50 MG PLĖVELE DENGŲ TABLEČIŲ KALENDORINĖ LIZDINĖS PLOKŠTELĖS
KORTELĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Verzenios 50 mg tabletės
abemaciclibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Lilly

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

P.
A.
T.
K.
Pn.
Š.
S.

Ryte
Vakare

Nepažeisti lizdinės plokštelės kortelės.

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

**50 MG PLĖVELE DENGŲ TABLEČIŲ LIZDINĖ PLOKŠTELĖ, KURI TURI BŪTI
VARTOJAMA ĮDĖTA Į KALENDORINĘ LIZDINĖS PLOKŠTELĖS KORTELĘ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Verzenios 50 mg
abemaciclibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Lilly

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

**100 MG PLĖVELE DENGŲ TABLEČIŲ KALENDORINĖ LIZDINĖS PLOKŠTELĖS
KORTELĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Verzenios 100 mg tabletės
abemaciklibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Lilly

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

P.
A.
T.
K.
Pn.
Š.
S.

Ryte
Vakare

Nepažeisti lizdinės plokštelės kortelės.

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

**100 MG PLÈVELE DENGŲ TABLEČIŲ LIZDINÈ PLOKŠTELÈ, KURI TURI BŪTI
VARTOJAMA ĮDÈTA Į KALENDORINÈ LIZDINÈS PLOKŠTELÈS KORTELÈ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Verzenios 100 mg
abemaciclibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Lilly

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

**150 MG PLĖVELE DENGŲ TABLEČIŲ KALENDORINĖ LIZDINĖS PLOKŠTELĖS
KORTELĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Verzenios 150 mg tabletės
abemaciklibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Lilly

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

P.
A.
T.
K.
Pn.
Š.
S.

Ryte
Vakare

Nepažeisti lizdinės plokštelės kortelės.

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

**150 MG PLÈVELE DENGŲ TABLEČIŲ LIZDINÈ PLOKŠTELÈ, KURI TURI BŪTI
VARTOJAMA ĮDÈTA Į KALENDORINÈ LIZDINÈS PLOKŠTELÈS KORTELÈ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Verzenios 150 mg
abemaciclibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Lilly

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

**50 MG PLĖVELE DENGŲ TABLEČIŲ PERFORUOTA DALOMOJI LIZDINĖ
PLOKŠTELĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Verzenios 50 mg tabletės
abemaciklibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Lilly

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

**100 MG PLĖVELE DENGŲ TABLEČIŲ PERFORUOTA DALOMOJI LIZDINĖ
PLOKŠTELĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Verzenios 100 mg tabletės
abemaciklibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Lilly

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

**150 MG PLĖVELE DENGŲ TABLEČIŲ PERFORUOTA DALOMOJI LIZDINĖ
PLOKŠTELĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Verzenios 150 mg tabletės
abemaciklibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Lilly

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Verzenios 50 mg plėvele dengtos tabletės
Verzenios 100 mg plėvele dengtos tabletės
Verzenios 150 mg plėvele dengtos tabletės
abemaciclibas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Verzenios ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Verzenios
3. Kaip vartoti Verzenios
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Verzenios
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Verzenios ir kam jis vartojamas

Verzenios yra vaistas vėžiui gydyti, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos abemaciclibo.

Abemaciclibas neleidžia pasireikšti baltymų, vadinamų nuo ciklino priklausomomis 4 ir 6 tipo kinazėmis, poveikiui. Šie baltymai kai kuriose vėžio ląstelėse būna nenormaliai aktyvūs ir sukelia nekontroliuojamą šių ląstelių augimą. Užblokavus šių baltymų veikimą, gali sulėtėti vėžio ląstelių augimas, navikas susitraukti ir gali sulėtėti vėžio progresavimas.

Verzenios vartojamas moterims, kurioms yra diagnozuotas už pirminio naviko ribų ir (arba) į kitus organus išplitęs tam tikro tipo krūties vėžys (hormonų receptorių turintis (HR+), bet žmogaus epidermio augimo veiksnio 2 tipo receptorių neturintis (HER2-) vėžys), gydyti. Vaistas vartojamas kartu su kitais hormonų vaistais, pavyzdžiui, aromatazės inhibitoriais ar fulvestrantu.

2. Kas žinotina prieš vartojant Verzenios

Verzenios vartoti negalima:

- jeigu yra alergija abemaciclibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Verzenios gali:

- mažinti baltųjų ląstelių kiekį Jūsų kraujyje ir padidinti riziką užsikrėsti infekcine liga. Sunkios infekcinės ligos, pavyzdžiui, plaučių infekcinės ligos, gali kelti pavojų gyvybei;
- sukelti krešulių formavimąsi venose;
- daryti įtaką Jūsų kepenų veiklai;
- sukelti viduriavimą. Atsiradus pirmiesiems viduriavimo požymiams, reikia pradėti gydymą viduriavimą slopinančiais vaistais, pavyzdžiui, loperamidu. Gerkite daug skysčių.

Jeigu atsirado kokių nors simptomų, žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“ ir pasitarkite su savo gydytoju.

Ką patikrins gydytojas prieš gydymą ir tikrins gydymo metu

Prieš gydymą ir reguliariai gydymo metu bus tiriamas Jūsų kraujas, norint patikrinti, ar Verzenios neveikia kraujo ląstelių (baltųjų kraujo ląstelių, raudonųjų kraujo ląstelių, kraujo plokštelių) ir kepenų fermentų aktyvumo Jūsų kraujyje.

Vaikai ir paaugliai

Verzenios nevartojamas vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams.

Kiti vaistai ir Verzenios

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui

Prieš pradėdant vartoti Verzenios, labai svarbu pasakyti gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate toliau išvardytus vaistus:

- vaistai, kurie gali didinti Verzenios koncentracijas kraujyje:
 - **klaritromicinas** (antibiotikas, kuris vartojamas bakterijų sukeltoms infekcinėms ligoms gydyti);
 - **itrakonazolas, ketokonazolas, pozakonazolas, vorikonazolas** (šie vaistai yra vartojami grybelių sukeltoms infekcinėms ligoms gydyti);
 - **lopinaviras / ritonaviras** (vartojami ŽIV infekcijai ar *AIDS* gydyti);
 - **digoksinas** (vartojamas širdies sutrikimams gydyti);
 - **dabigatrano eteksilatas** (vartojamas insulto ir kraujo krešulių formavimosi rizikai mažinti);
- vaistai, kurie gali mažinti Verzenios veiksmingumą:
 - **karbamazepinas** (antiepilepsinis vaistas, kuriuo gydomi priepuoliai ar traukuliai);
 - **rifampicinas** (vartojamas tuberkuliozei [TBC] gydyti);
 - **fenitoinas** (vartojamas priepuoliams gydyti);
 - **jonazolės** (vaistažolių vaistai, kurie vartojami lengvai depresijai ir nerimui gydyti).

Verzenios vartojimas su maistu ir gėrimais

Vartojant šį vaistą, reikėtų vengti vartoti greipfrutus ar greipfrutų sultis, nes jie gali didinti Verzenios koncentraciją kraujyje.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Jeigu turite bet kokią galimybę pastoti, pasitarkite su savo gydytoju dėl kontracepcijos. Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą, pasitarkite su savo gydytoju arba vaistininku.

Nėštumas

Jeigu esate nėščia, Verzenios vartoti negalima.

Vartodama Verzenios, turite saugotis, kad nepastotumėte.

Jeigu galite pastoti, turite naudoti tinkamą kontracepcijos metodą (pvz., dvigubą barjerą suformuojančias kontracepcijos priemones, pavyzdžiui: prezervatyvą ir diafragmą) gydymo metu ir bent 3 savaites po gydymo užbaigimo.

Jeigu pastojote, apie tai turite pasakyti savo gydytojui.

Žindymas

Vartojant Verzenios, žindyti negalima. Nežinoma, ar Verzenios patenka į motinos pieną.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nuovargis ir galvos svaigimas yra labai dažnai pasireiškęs šalutinis poveikis. Jeigu jaučiatės neįprastai pavargusi ar apsvaigusi, būkite labai atsargi vairuodama ar valdydama mechanizmus.

Verzenios sudėtyje yra laktozės

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Verzenios sudėtyje yra natrio

Šio vaisto tableteje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Verzenios

Rekomenduojama dozė

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Vartojant kartu su aromatazės inhibitoriumi ar fulvestrantu krūties vėžiui gydyti, rekomenduojama Verzenios dozė yra 150 mg, kurią reikia vartoti per burną du kartus per parą.

Jeigu vartojant Verzenios pasireiškia tam tikras šalutinis poveikis, Jūsų gydytojas gali sumažinti dozę arba laikinai pertraukti ar visam laikui nutraukti Jūsų gydymą.

Kada ir kaip vartoti Verzenios

Gerkite Verzenios du kartus per parą maždaug tuo pačiu laiku kiekvieną dieną, geriausia ryte ir vakare, kad Jūsų organizme visą laiką būtų pakankamai vaisto.

Tabletes galima išgerti valgant arba be maisto, tik reikia vengti valgyti greipfrutus ar gerti greipfrutų sultis (žr. 2 skyriuje skyrelį „Verzenios vartojimas su maistu ir gėrimais”).

Nurykite visą tabletę užsigerdami stikline vandens. Tablečių negalima kramtyti, traiškyti ar dalyti prieš nuryjant.

Kiek laiko reikia vartoti Verzenios

Verzenios vartokite nuolat visą gydytojo nurodytą laikotarpį.

Ką daryti pavartojus per didelę Verzenios dozę?

Jeigu išgėrėte per daug tablečių arba kas nors kitas išgėrė Jūsų vaisto, kreipkitės konsultacijos į gydytoją ar ligoninę. Parodykite Verzenios kartono dėžutę ir šį pakuotės lapelį. Gali prireikti medikamentinio gydymo.

Pamiršus pavartoti Verzenios dozę

Jeigu išgėrus dozę vemiame arba pamiršote išgerti dozę, kitą dozę išgerkite Jums įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės, norint kompensuoti praleistą arba vemiant pasišalinusią dozę.

Nustojus vartoti Verzenios

Negalima nutraukti Verzenios vartojimo, nebent Jūsų gydytojas nurodys nutraukti gydymą.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Nedelsdama kreipkitės į savo gydytoją, jeigu pasireiškia kuris nors toliau nurodytas reiškinys.

- Tokie simptomai, kaip šaltkrėtis ar karščiavimas. Tai gali būti mažo baltųjų kraujo ląstelių kiekio požymiai (toks poveikis gali pasireikšti dažniau kaip 1 iš 10 žmonių) ir dėl to reikia nedelsiant gydyti. Jeigu Jums pasireiškia kosulys, karščiavimas ir kvėpavimo pasunkėjimas ar krūtinės skausmas, tai gali rodyti plaučių infekcinę ligą. Sunkios ar gyvybei pavojingos infekcinės ligos pasireiškia nedažnai (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 100 žmonių).
- Skausmingas kojų patinimas, krūtinės skausmas, dusulys, dažnas kvėpavimas ar dažnas širdies plakimas, nes tai gali būti kraujo krešulių susiformavimo venose požymiai (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 10 žmonių).
- Viduriavimas (gali pasireikšti dažniau kaip 1 iš 10 žmonių).

Daugiau informacijos apie bet kurį pirmiau nurodytą galimą šalutinį poveikį žr. 2 skyriuje.

Vartojant Verzenios, gali pasireikšti ir kitas šalutinis poveikis.

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti dažniau kaip 1 iš 10 žmonių)

- Infekcinės ligos.
- Baltųjų kraujo ląstelių kiekio, raudonųjų kraujo ląstelių kiekio ir kraujo plokštelių kiekio sumažėjimas.
- Burnos džiūvimas.
- Burnos ir lūpų uždegimas, pykinimas (šleikštulys), vėmimas.
- Apetito sumažėjimas.
- Skonio pojūčio pokytis.
- Nuplikimas.
- Nuovargis.
- Galvos svaigimas.
- Niežulys.
- Išbėrimas.
- Nenormalūs kepenų funkcijos rodmenys kraujyje.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 10 žmonių)

- Akių ašarojimas.
- Raumenų silpnumas.
- Odos sausmė.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį, galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Verzenios

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant lizdinės plokštelės ir kartono dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Pastebėjus, kad pakuotė yra pažeista arba yra klastojimo požymių, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Verzenios sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra abemaciklibas. Tiekiamos skirtingų stiprumų Verzenios plėvele dengtos tabletės:
 - Verzenios 50 mg plėvele dengta tabletė: kiekvienoje tabletėje yra 50 mg abemaciklibo.
 - Verzenios 100 mg plėvele dengta tabletė: kiekvienoje tabletėje yra 100 mg abemaciklibo.
 - Verzenios 150 mg plėvele dengta tabletė: kiekvienoje tabletėje yra 150 mg abemaciklibo.
- Pagalbinės šio vaisto medžiagos yra:
 - Tabletės šerdis: koloidinis hidratuotas silicio dioksidas, kroskarmeliozės natrio druska, laktozės monohidratas, mikrokristalinė celiuliozė, natrio stearilfumaratas.
 - Plėvelė: titano dioksidas (E171), talkas (E553b), polivinilo alkoholis (E1203), makrogolis 3350 (E1521), geltonasis geležies oksidas (E172) [tik 50 mg ir 150 mg tabletėse], raudonasis geležies oksidas (E172) [tik 50 mg tabletėse].

Verzenios išvaizda ir kiekis pakuotėje

- Verzenios 50 mg plėvele dengtos tabletės yra smėlio spalvos, ovalo formos tabletės, kurių vienoje pusėje yra įspaustas užrašas Lilly, o kitoje – 50.
- Verzenios 100 mg plėvele dengtos tabletės yra baltos spalvos, ovalo formos tabletės, kurių vienoje pusėje yra įspaustas užrašas Lilly, o kitoje – 100.
- Verzenios 150 mg plėvele dengtos tabletės yra geltonos spalvos, ovalo formos tabletės, kurių vienoje pusėje yra įspaustas užrašas Lilly, o kitoje – 150.

Verzenios yra tiekiamos kalendorinėse lizdinių plokštelių pakuotėse po 14, 28, 56 ar 168 plėvele dengtas tabletes ir perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse, kuriose yra 28 x 1 plėvele dengtą tabletę.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Šis pakuotēs lapelis paskutinį kartą peržiūrētas

Kiti informācijas šaltiniai

Išsami informācija apie šį vaistą pateikama Eiropas vaistų agentūras tīklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.