

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Verzenios 50 mg apvalkotās tabletes  
Verzenios 100 mg apvalkotās tabletes  
Verzenios 150 mg apvalkotās tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

### Verzenios 50 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 50 mg abemacikliba (*abemaciclibum*).

#### *Palīgvielas ar zināmu iedarbību*

Katra apvalkotā tablete satur 14 mg laktozes (monohidrāta veidā).

### Verzenios 100 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg abemacikliba (*abemaciclibum*).

#### *Palīgvielas ar zināmu iedarbību*

Katra apvalkotā tablete satur 28 mg laktozes (monohidrāta veidā).

### Verzenios 150 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg abemacikliba (*abemaciclibum*).

#### *Palīgvielas ar zināmu iedarbību*

Katra apvalkotā tablete satur 42 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

### Verzenios 50 mg apvalkotās tabletes

Bēša, ovāla 5,2 x 9,5 mm liela tablete ar iespaidumu "Lilly" vienā pusē un "50" otrā pusē.

### Verzenios 100 mg apvalkotās tabletes

Balta, ovāla 6,6 x 12,0 mm liela tablete ar iespaidumu "Lilly" vienā pusē un "100" otrā pusē.

### Verzenios 150 mg apvalkotās tabletes

Dzeltena, ovāla 7,5 x 13,7 mm liela tablete ar iespaidumu "Lilly" vienā pusē un "150" otrā pusē.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Verzenios ir paredzēts tādu sieviešu ārstēšanai, kurām ir hormonu receptoru (HR) pozitīvs, cilvēka epidermālā augšanas faktora receptoru 2 (HER) negatīvs lokāli progresējošs vai metastātisks krūts vēzis kombinācijā ar aromatāzes inhibitoru vai fulvestrantu kā sākotnēju endokrīnu terapiju, vai sievietēm, kurām iepriekš veikta endokrīna terapija.

Sievietēm pirms menopauzes un perimenopauzes laikā endokrīnā terapija jākombinē ar luteinizējošā hormona atbrīvotājhormona (*LHRH*; *luteinising hormone-releasing hormone*) agonistu.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Verzenios terapija jāsāk un jāuzrauga ārstiem, kuriem ir pieredze pretvēža līdzekļu lietošanā.

#### Devas

##### *Verzenios kombinācijā ar endokrīno terapiju*

Abemacikliba ieteicamā deva ir 150 mg divas reizes dienā, lietojot kombinācijā ar endokrīno terapiju. Ieteicamās devas skatīt endokrīnai terapijai izmantotā līdzekļa zāļu aprakstā.

Verzenios jālieto nepārtraukti, kamēr pacients gūst klīnisku ieguvumu no terapijas vai līdz rodas nepieņemama toksicitāte.

Ja pacientei ir vemšana vai viņa izlaiž Verzenios devu, viņai jānorāda lietot nākamo devu plānotajā laikā; papildu devu nedrīkst lietot.

##### *Devas pielāgošana*

Lai novērstu dažas nevēlamās blakusparādības, var būt jāpārtrauc zāļu lietošana un/vai jāsamazina deva, kā norādīts 1.-5. tabulā.

#### 1. tabula. Devas pielāgošanas ieteikumi nevēlamu blakusparādību gadījumā

	<b>Verzenios deva kombinētā terapijā</b>
Ieteicamā deva	150 mg divas reizes dienā
Pirmā devas pielāgošana	100 mg divas reizes dienā
Otrā devas pielāgošana	50 mg divas reizes dienā

#### 2. tabula. Hematoloģiskās toksicitātes ārstēšanas ieteikumi

Pilna asinsaina jākontrolē pirms Verzenios terapijas sākuma, ik pēc divām nedēļām pirmos divus mēnešus, reizi mēnesī nākamos divus mēnešus un atbilstoši klīniskai nepieciešamībai. Ieteicams, lai

pirms ārstēšanas sākuma absolūtais neitrofilo leikocītu skaits (ANS) būtu  $\geq 1500/\text{mm}^3$ , trombocītu skaits  $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$  un hemoglobīna līmenis  $\geq 8$  g/dl.

<b>Toksicitāte<sup>a, b</sup></b>	<b>Ārstēšanas ieteikumi</b>
1. vai 2. pakāpe	Deva nav jāpielāgo.
3. pakāpe	Pārtraukt zāļu lietošanu, līdz toksicitāte mazinās līdz 2. vai zemākai pakāpei. Deva nav jāsamazina.
3. pakāpe, atkārtoti; vai 4. pakāpe	Pārtraukt zāļu lietošanu, līdz toksicitāte mazinās līdz 2. vai zemākai pakāpei. Lietošanu atsākt ar nākamo mazāko devu.
Pacientei jāievada asins šūnu augšanas faktori	Abemaciklība devas ievadīšana jāatliek uz vismaz 48 stundām pēc asins šūnu augšanas faktoru pēdējās devas ievadīšanas un līdz toksicitāte ir samazinājusies līdz 2. vai zemākai pakāpei. Atsāciet lietošanu ar nākamo mazāko devu, izņemot gadījumus, kad deva jau ir samazināta saistībā ar toksicitāti, kuras dēļ ir bijis jālieto augšanas faktors.

<sup>a</sup> NCI Nevēlamo blakusparādību vispārējie terminoloģijas kritēriji (CTCAE)

<sup>b</sup> ANS: 1. pakāpe:  $\text{ANS} < \text{NAPR} - 1500/\text{mm}^3$ ; 2. pakāpe:  $\text{ANS} 1000 - <1500/\text{mm}^3$ ;

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

NAPR = normas apakšējā robeža

### 3. tabula. Caurejas ārstēšanas ieteikumi

Ārstēšana ar pretcaurejas līdzekļiem, piemēram, loperamīdu, jāsāk, tiklīdz parādās pirmās mīkstu izkārnījumu pazīmes.

<b>Toksicitāte<sup>a</sup></b>	<b>Ārstēšanas ieteikumi</b>
1. pakāpe	Deva nav jāpielāgo.
2. pakāpe	Ja toksicitāte 24 stundu laikā nemazinās līdz 1. vai zemākai pakāpei, pārtraukt zāļu lietošanu līdz toksicitātes izzušanai. Deva nav jāsamazina.
2. pakāpes toksicitāte, kas saglabājas vai rodas atkārtoti pēc zāļu lietošanas atsākšanas tādā pašā devā, neraugoties uz maksimāliem atbalstošiem pasākumiem	Pārtraukt zāļu lietošanu, līdz toksicitāte mazinās līdz 1. vai zemākai pakāpei. Lietošanu atsākt ar nākamo mazāko devu.
3. vai 4. pakāpe vai nepieciešama hospitalizācija	

<sup>a</sup> NCI CTCAE

#### 4. tabula. Paaugstināta aminotransferāžu līmeņa ārstēšanas ieteikumi

Alanīna aminotransferāze (ALAT) un aspartātaminotransferāze (ASAT) jākontrolē pirms Verzenios terapijas sākuma, ik pēc divām nedēļām pirmos divus mēnešus, reizi mēnesī nākamajos divus mēnešus un atbilstoši klīniskai nepieciešamībai.

Toksicitāte <sup>a</sup>	Ārstēšanas ieteikumi
1. pakāpe (>NAuR-3,0 x NAuR) 2. pakāpe (>3,0-5,0 x NAuR)	Deva nav jāpielāgo.
Pastāvīga vai recidivējoša 2. vai 3. pakāpes toksicitāte (>5,0-20,0 x NAuR)	Pārtraukt zāļu lietošanu, līdz toksicitāte mazinās līdz sākotnējam līmenim vai 1. pakāpei. Lietošanu atsākt ar nākamo mazāko devu.
Paaugstināts ASAT un/vai ALAT >3 x NAuR AR kopējo bilirubīnu > 2 x NAuR, pie holestāzes neesamības	Abemacikliba lietošanu pārtraukt pilnībā.
4. pakāpe (>20,0 x NAuR)	Abemacikliba lietošanu pārtraukt pilnībā.

<sup>a</sup> NCI CTCAE

NAuR = normas augšējā robeža

#### 5. tabula. Nehematoloģiskas toksicitātes (izņemot caureju un paaugstinātu aminotransferāžu līmeni) ārstēšanas ieteikumi

Toksicitāte <sup>a</sup>	Ārstēšanas ieteikumi
1. vai 2. pakāpe.	Deva nav jāpielāgo.
Pastāvīga vai atkārtota 2. pakāpes toksicitāte, kas, veicot visus iespējamus atbalstošos pasākumus, 7 dienu laikā nemazinās līdz sākotnējam līmenim vai 1. pakāpei.	Pārtraukt zāļu lietošanu, līdz toksicitāte mazinās līdz 1. vai zemākai pakāpei. Lietošanu atsākt ar nākamo mazāko devu.
3. vai 4. pakāpe	

<sup>a</sup> NCI CTCAE

#### *CYP3A4 inhibitori*

Jāizvairās no spēcīgu CYP3A4 inhibitoru vienlaicīgas lietošanas. Ja no spēcīga CYP3A4 inhibitoru lietošanas nav iespējams izvairīties, abemacikliba deva jāsamazina līdz 100 mg divas reizes dienā.

Pacientēm, kurām deva ir samazināta līdz 100 mg abemacikliba divas reizes dienā un kurām nav iespējams izvairīties no spēcīga CYP3A4 inhibitora vienlaicīgas lietošanas, abemacikliba deva jāsamazina vēl vairāk - līdz 50 mg divas reizes dienā.

Pacientēm, kurām deva ir samazināta līdz 50 mg abemacikliba divas reizes dienā un kurām nav iespējams izvairīties no spēcīga CYP3A4 inhibitora vienlaicīgas lietošanas, abemacikliba lietošanu drīkst turpināt, rūpīgi uzraugot toksicitātes pazīmes. Var arī abemacikliba devu samazināt līdz 50 mg vienreiz dienā vai tā lietošanu pilnībā pārtraukt.

Ja CYP3A4 inhibitora lietošana tiek pārtraukta, abemacikliba deva jāpalielina līdz tādai devai, kas lietota pirms CYP3A4 inhibitora lietošanas sākuma (pēc 3-5 CYP3A4 inhibitora eliminācijas pusperiodiem).

### Īpašas pacientu grupas

#### *Gados vecāki cilvēki*

Vecuma dēļ deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

#### *Nieru darbības traucējumi*

Pacientēm ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Datu par abemacikliba lietošanu pacientēm ar smagiem nieru darbības traucējumiem, nieru slimību beigu stadijā vai pacientēm, kurām veic dialīzi, nav (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pacientēm ar smagiem nieru darbības traucējumiem abemaciklibis jālieto uzmanīgi, rūpīgi kontrolējot toksicitātes pazīmes.

#### *Aknu darbības traucējumi*

Pacientēm ar viegliem (A pakāpe pēc *Child Pugh* klasifikācijas) vai vidēji smagiem (B pakāpe pēc *Child Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Pacientēm ar smagiem (C pakāpe pēc *Child Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem zāļu lietošanas biežumu ieteicams samazināt līdz vienai reizei dienā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

#### *Pediātriskā populācija*

Abemacikliba drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta.

Dati nav pieejami.

### Lietošanas veids

Verzenios ir paredzēts iekšķīgai lietošanai.

Devu var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm. To nedrīkst lietot kopā ar greipfrūtiem vai greipfrūtu sulu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pacientēm devas jālieto aptuveni vienā un tai pašā laikā katru dienu.

Tablete ir jānorij nesasmalcinātā veidā (pacientes pirms norīšanas to nedrīkst sakost, saspīest vai sadalīt).

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Neitropēnija

Pacientēm, kuras saņem abemaciklibu, ziņots par neitropēniju. Pacientēm, kurām rodas 3. vai 4. pakāpes neitropēnija, ieteicams pielāgot devu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Nāvi konstatēja < 1% pacienšu. Pacientēm jānorāda, ka par visām drudža epizodēm ir jāziņo veselības aprūpes sniedzējam.

#### Infekcijas/infestācijas

Pacientēm, kuras saņem abemaciklibu kopā ar endokrīno terapiju, par infekcijām ziņots biežāk nekā pacientēm, kuras saņem placebo kopā ar endokrīno terapiju. Ziņots par plaušu infekciju pacientēm, kuras saņem abemaciklibu un kurām vienlaicīgi nav neitropēnija. Nāvi konstatēja < 1% pacienšu. Pacientes jāuzrauga attiecībā uz infekciju pazīmēm un simptomiem un jāveic medicīniski atbilstoša ārstēšana.

#### Venozā trombembolija

Par venozo trombemboliju ziņots 5,3% pacienšu, kuras ārstētas ar abemacikliba un fulvestranta vai aromatāzes inhibitoru kombināciju, salīdzinot ar 0,8% pacienšu, kuras ārstētas ar placebo un fulvestranta vai aromatāzes inhibitoru kombināciju. Jāuzrauga, vai pacientēm nerodas dziļo vēnu

trombozes un plaušu embolijas pazīmes un simptomi, un jāveic medicīniskiem standartiem atbilstoša ārstēšana.

#### Paaugstināts aminotransferāžu līmenis

Pacientēm, kuras saņem abemaciklibu, ziņots par paaugstinātu ALAT un ASAT līmeni. Ņemot vērā ALAT vai ASAT līmeņa pieaugumu, var būt jāpielāgo abemacikliba deva (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### Caureja

Caureja ir biežākā nevēlamā blakusparādība. Klīniskajos pētījumos laika mediāna līdz pirmā caurejas gadījuma sākumam bija aptuveni 6-8 dienas, un caurejas ilguma mediāna bija 9-12 dienas (2. pakāpe) un 6-8 dienas (3. pakāpe). Caureja var izraisīt dehidratāciju. Tiklīdz parādās pirmās mīkstu izkārnījumu pazīmes, pacientēm jāsāk ārstēšana ar pretcaurejas līdzekļiem, piemēram, ar loperamīdu, jāpalielina iekšķīgi lietoto šķidrumu daudzums un jāinformē veselības aprūpes speciālists. Pacientēm, kurām rodas  $\geq 2$ . pakāpes caureja, ieteicams pielāgot devu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### CYP3A4 induktoru vienlaicīga lietošana

Samazinātas abemacikliba efektivitātes riska dēļ no CYP3A4 induktoru vienlaicīgas lietošanas jāizvairās (skatīt 4.5. apakšpunktu).

#### Viscerālā krīze

Datu par abemacikliba efektivitāti un drošumu pacientēm ar viscerālo krīzi nav.

#### Laktoze

Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientēm ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

#### Nātrijs

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

#### Citu zāļu ietekme uz abemacikliba farmakokinētiku

Abemaciklibu metabolizē galvenokārt CYP3A4.

#### *CYP3A4 inhibitori*

Lietojot abemaciklibu vienlaicīgi ar CYP3A4 inhibitoriem, var paaugstināties abemacikliba koncentrācija plazmā. Pacientēm ar progresējošu un/vai metastātisku vēzi lietošana vienlaicīgi ar CYP3A4 inhibitoru klaritromicīnu izraisīja abemacikliba plazmas ekspozīcijas palielināšanos 3,4 reizes un pēc nesaistītās frakcijas iedarbīguma koriģētās abemacikliba un tā aktīvo metabolītu kombinētās plazmas ekspozīcijas pieaugumu 2,5 reizes.

Jāizvairās no spēcīgu CYP3A4 inhibitoru lietošanas vienlaicīgi ar abemaciklibu. Ja nepieciešama lietošana vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem, jāsamazina abemacikliba deva (skatīt 4.2. apakšpunktu) un pēc tam rūpīgi jāuzrauga toksicitāte. Spēcīgi CYP3A4 inhibitori ir, piemēram (bet ne

tikai), klaritromicīns, itrakonazols, ketokonazols, lopinavīrs/ritonavīrs, posakonazols vai vorikonazols. Jāizvairās no greipfrūtu un greipfrūtu sulas lietošanas.

Pacientēm, kuras saņem vidēji spēcīgus vai vājus CYP3A4 inhibitorus, devas pielāgošana nav nepieciešama. Tomēr šādas pacientes rūpīgi jāuzrauga, vai nerodas toksicitātes pazīmes.

#### *CYP3A4 induktori*

Lietojot abemaciklibu vienlaicīgi ar spēcīgu CYP3A4 induktoru rifampicīnu, abemacikliba koncentrācija plazmā pazeminājās par 95% un pēc nesaistītas frakcijas iedarbīguma koriģētā abemacikliba un tā aktīvo metabolītu koncentrācija plazmā pazeminājās par 77%, ņemot vērā  $AUC_{0-\infty}$ . No spēcīgu CYP3A4 induktoru (piemēram (bet ne tikai), karbamazepīna, fenitoīna, rifampicīna un divšķautņu asinszāles) vienlaicīgas lietošanas jāizvairās, jo ir samazinātas abemacikliba efektivitātes risks.

#### Abemacikliba ietekme uz citu zāļu farmakokinētiku

##### *Zāles, kas ir transportvielu substrāti*

Abemaciklibis un tā galvenie aktīvie metabolīti nomāc nieru transportvielas organisko katjonu transportvielu 2 (OCT2; *organic cation transporter 2*), vairāku zāļu un izdales toksīna proteīnu (MATE1; *multidrug and extrusion toxin protein*) un MATE2-K. *In vivo* iespējama abemacikliba mijiedarbība ar klīniski nozīmīgiem šo transportvielu substrātiem, piemēram, dofetilīdu vai kreatinīnu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Klīniskā zāļu mijiedarbības pētījumā, lietojot metformīnu (OCT2, MATE1 un 2 substrātu) vienlaicīgi ar 400 mg abemacikliba, novēroja nelielu, bet klīniski nenozīmīgu metformīna plazmas ekspozīcijas pieaugumu (37%). Konstatēts, ka tas ir saistīts ar samazinātu sekrēciju nierēs, neietekmējot glomerulāro filtrāciju.

Veseliem brīvprātīgajiem, lietojot vienlaicīgi abemaciklibu un P-glikoproteīna (P-gp) substrātu loperamīdu, loperamīda plazmas ekspozīcija palielinājās par 9%, vērtējot pēc  $AUC_{0-\infty}$ , un par 35%, vērtējot pēc  $C_{max}$ . To neuzskatīja par klīniski nozīmīgu. Taču, ņemot vērā *in vitro* P-gp un krūts vēža rezistences proteīna (BCRP; *breast cancer resistance protein*) inhibīciju, kas novērota, lietojot abemaciklibu, *in vivo* iespējama abemacikliba mijiedarbība ar šo transportvielu substrātiem, kam ir šaurs terapeitiskās darbības diapazons, piemēram, ar digoksīnu vai dabigatrāna eteksilātu.

Klīniskā pētījumā krūts vēža slimniecēm nekonstatēja klīniski nozīmīgu farmakokinētisku zāļu mijiedarbību starp abemaciklibu un anastrozolu, fulvestrantu, eksemestānu, letrozolu vai tamoksifēnu.

Pašlaik nav zināms, vai abemaciklibis var samazināt sistēmiskas darbības hormonālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāti.

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Reproduktīvā vecuma sievietes/Kontracepcija sievietēm

Ārstēšanas laikā un vismaz 3 nedēļas pēc terapijas pabeigšanas (skatīt 4.5. apakšpunktu) reproduktīvā vecuma sievietēm jālieto ļoti efektīvi kontracepcijas līdzekļi (piemēram, divkārša barjerkontracepcija).

##### Grūtniecība

Datu par abemacikliba lietošanu grūtniecēm nav. Dzīvniekiem veiktie pētījumi liecināja par reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Verzenios nav ieteicams lietot grūtniecības laikā un reproduktīvā vecuma sievietēm, kuras nelieto kontracepciju.

##### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai abemaciklibis izdalās cilvēka pienā. Risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem nevar izslēgt. Pacientes, kuras saņem abemaciklibu, nedrīkst barot bērnu ar krūti.



## Fertilitāte

Abemacikliba ietekme uz cilvēka fertilitāti nav zināma. Pētījumos ar dzīvniekiem ietekmi uz mātišu reproduktīvajiem orgāniem nekonstatēja. Tomēr citotoksiskā ietekme uz vīrišķajiem vairošanās orgāniem žurkām un suņiem liecina, ka abemaciklibis var samazināt vīriešu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Verzenios nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacientes jābrīdina, ka tad, ja ārstēšanas laikā ar Verzenios rodas nespēks vai reibonis, transportlīdzekļi jāvada un mehānismi jāapkalpo uzmanīgi (skatīt 4.8. apakšpunktu).

### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

#### Drošuma profila kopsavilkums

Biežākās nevēlamās blakusparādības ir caureja, infekcijas, neitropēnija, anēmija, nespēks, slikta dūša, vemšana un samazināta ēstgriba.

#### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

Turpmākajās tabulās nevēlamās blakusparādības ir norādītas MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai un biežumam atbilstošā secībā. Biežuma klasifikācija: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1000$ ), ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ) un nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

### **6. tabula. Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots 3. fāzes pētījumos, lietojot abemaciklibu kombinācijā ar endokrīno terapiju (N=768)**

Orgānu sistēmu klasifikācija <i>Biežums</i> Ieteicamais termins	Abemaciklibis kombinācijā ar endokrīno terapiju <sup>a</sup>		
	Jebkādas pakāpes toksicitāte (%)	3. pakāpes toksicitāte (%)	4. pakāpes toksicitāte (%)
<b>Infekcijas un infestācijas</b> <i>Ļoti bieži</i> Infekcijas <sup>b</sup>	43,6	5,2	1,0
<b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</b> <i>Ļoti bieži</i> Neitropēnija Leikopēnija Anēmija Trombocitopēnija <i>Bieži</i> Limfopēnija <i>Retāk</i> Febrila neitropēnija	45,1 25,7 30,1 14,3  7,3 0,9	22,9 8,5 7,0 2,2  3,0 0,7	2,5 0,3 0,1 1,0  0,1 0,1
<b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b> <i>Ļoti bieži</i> Samazināta ēstgriba	26,4	1,3	0
<b>Nervu sistēmas traucējumi</b> <i>Ļoti bieži</i>			

Disgeizija	14,3	0	0
Reibonis	12,9	0,5	0
<b>Acu bojājumi</b>			
<i>Bieži</i>			
Pastiprināta asarošana	6,8	0,1	0
<b>Asinsvadu sistēmas traucējumi</b>			
<i>Bieži</i>			
Venoza trombembolija <sup>c</sup>	5,3	1,7	0,3
<b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>			
<i>Ļoti bieži</i>			
Caureja	84,6	11,7	0
Vemšana	27,7	1,2	0
Slikta dūša	43,5	2,1	0
<b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>			
<i>Ļoti bieži</i>			
Alopēcija	20,7	0	0
Nieze	13,5	0	0
Izsitumi	12,9	1,0	0
<i>Bieži</i>			
Sausa āda	9,0	0	0
<b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>			
<i>Bieži</i>			
Muskuļu vājums	8,3	0,5	0
<b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b>			
<i>Ļoti bieži</i>			
Nespēks	40,5	2,3	0
Paaugstināta ķermeņa temperatūra	10,7	0,1	0
<b>Izmeklējumi</b>			
<i>Ļoti bieži</i>			
Paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis	15,1	4,8	0,3
Paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis	14,2	2,9	0

<sup>a</sup> Abemaciclibis kombinācijā ar lentozolu, anastrozolu vai fulvestrantu.

<sup>b</sup> Infekcijas ietver visus ieteicamos terminus, kas attiecināmi uz orgānu sistēmu klasifikācijas sadaļu "Infekcijas un infestācijas".

<sup>c</sup> Venoza trombembolija ietver DzVT; plaušu emboliju, galvas smadzeņu venozo sinus trombozi, zemaslēgkaula, paduses vēnas trombozi, apakšējās dobās vēnas DzVT un iegurņa venozo trombozi

### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

#### *Neitropēnija*

Par neitropēniju ziņots bieži (45,1%), par 3. vai 4. pakāpei atbilstošu neitrofilo leukocītu skaita samazināšanos (pamatojoties uz laboratoriskām atradēm) ziņots 28,2% pacienšu, kuras saņēma abemaciclibu kombinācijā ar aromatāzes inhibitoriem vai fulvestrantu. Laika mediāna līdz 3. vai 4. pakāpes neitropēnijas sākumam bija 29-33 dienas, un laika mediāna līdz šī traucējuma izzušanai bija 11-15 dienas. Par febrilu neitropēniju ziņots 0,9% pacienšu. Pacientēm, kurām rodas 3. vai 4. pakāpes neitropēnija, ieteicams pielāgot devu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### *Caureja*

Caureja bija visbiežāk ziņotā nevēlamā blakusparādība (skatīt 6. tabulu). Sastopamība vislielākā bija abemacicliba terapijas pirmā mēneša laikā un turpmāk samazinājās. Pētījumos laika mediāna līdz pirmā

caurejas gadījuma sākumam bija aptuveni 6-8 dienas, un caurejas ilguma mediāna bija 9-12 dienas (2. pakāpe) un 6-8 dienas (3. pakāpe). Veicot atbalstošu ārstēšanu, piemēram, ar loperamīdu, un/vai pielāgojot devu, caureja atjaunojās sākotnējā līmenī vai bija mazāk izteikta (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### *Paaugstināts aminotransferāžu līmenis*

Pacientēm, kuras abemaciklibu saņem kombinācijā ar aromatāzes inhibitoriem vai fulvestrantu, par ALAT un ASAT līmeņa paaugstināšanos ziņots bieži (attiecīgi 15,1% un 14,2% pacienšu). Par 3. vai 4. pakāpei atbilstošu ALAT vai ASAT līmeņa pieaugumu (pamatojoties uz laboratoriskām atradēm) ziņots 6,1% un 4,2% pacienšu. Laika mediāna līdz 3. vai 4. pakāpes ALAT līmeņa pieauguma sākumam bija 57-61 dienas, un laika mediāna līdz šī traucējuma izzušanai bija 14 dienas. Laika mediāna līdz 3. vai 4. pakāpes ASAT līmeņa pieauguma sākumam bija 71-185 dienas, un laika mediāna līdz šī traucējuma izzušanai bija 13-15 dienas. Pacientēm, kurām rodas 3. vai 4. pakāpes ALAT vai ASAT līmeņa pieaugums, ieteicams pielāgot devu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### *Kreatinīns*

Lai gan tā nav nevēlama blakusparādība, pierādīts, ka abemaciklibs paaugstina kreatinīna līmeni serumā 98,3% pacienšu (pamatojoties uz laboratoriskām atradēm), 1,9% pacienšu līdz 3. vai 4. pakāpei (pamatojoties uz laboratoriskām atradēm). 78,4% pacienšu, kuras saņem tikai aromatāzes inhibitoru vai fulvestrantu, ziņots par kreatinīna līmeņa pieaugumu serumā (visas laboratoriskās pakāpes). Pierādīts, ka abemaciklibs, nomācot nieru tubulārās sekrēcijas transportvielas un neietekmējot kamoliņu darbību (ko nosaka pēc joheksola klīrensa), paaugstina kreatinīna līmeni serumā (skatīt 4.5. apakšpunktu). Klīniskajos pētījumos kreatinīna līmenis serumā paaugstinājās abemacikliba pirmā lietošanas mēneša laikā, tas saglabājās paaugstināts, bet stabils visu ārstēšanas periodu, atjaunojās sākotnējā līmenī, pārtraucot ārstēšanu, un netika novērotas nieru darbības rādītāju, piemēram, atlieku slāpekļa asinīs, C cistatīna vai pamatojoties C cistatīna līmeni aprēķinātā glomerulārās filtrācijas ātruma, pārmaiņas.

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

### **4.9. Pārdozēšana**

Abemacikliba pārdozēšanas gadījumā var rasties nespēks un caureja. Jānodrošina vispārēja uzturoša aprūpe.

## **5. FARMAKOLOGISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, proteīnkināžu inhibitori, ATĶ kods: L01XE50

#### Darbības mehānisms

Abemaciklibs ir spēcīgs un selektīvs no ciklīna atkarīgās 4. un 6. kināzes (CDK4 un CDK6) inhibitors, kurš enzimatiskajos testos visaktīvāk darbojas pret D1 ciklīnu/CDK4. Abemaciklibs novērš retinoblastomas proteīna (Rb) fosforilēšanos, bloķējot šūnas cikla progresēšanu no G1 līdz šūnas dalīšanās S-fāzei, kā rezultātā tiek nomākta audzēja augšana. Estrogēnu receptoru pozitīvās krūts vēža šūnu līnijās ilgstoša mērķinhibīcija ar abemaciklibu novērš Rb fosforilēšanos, kas izraisa šūnu novecošanu un apoptozi, atkārtotu pastiprināšanos. *In vitro* Rb negatīvas un Rb nomāktas vēža šūnu līnijas parasti ir mazāk jutīgas pret abemaciklibu. Krūts vēža ksenotransplantāta modeļos abemaciklibs, lietojot katru dienu bez pārtraukuma klīniski nozīmīgā koncentrācijā vienu pašu vai kombinācijā ar antiestrogēnu līdzekļiem, izraisīja audzēja izmēra samazināšanos.

## Farmakodinamiskā iedarbība

Vēža slimniecēm abemaciklībs nomāc CDK4 un CDK6, par ko liecina Rb un alfa II topoizomerāzes fosforilēšanas inhibīcija, kā rezultātā notiek šūnas cikla inhibīcija līdz pat G1 ierobežojuma punktam.

## Sirds elektrofizioloģija

Abemaciklība ietekmi uz QTcF intervālu vērtēja 144 pacientēm ar progresējošu vēzi. Lielas QTcF intervāla pārmaiņas (t.i., > 20 ms) pie vidējās novērotās maksimālās abemaciklība līdzsvara koncentrācijas pēc terapeitisku devu lietošanas netika konstatētas.

Kopējās iedarbības un atbildes reakcijas analīzē veselām sievietēm pie kopējās iedarbības līmeņa, kas pielīdzināms 200 mg devas lietošanai divas reizes dienā, abemaciklībs neizraisīja klīniski nozīmīgu QTcF intervāla pagarināšanos.

## Klīniskā efektivitāte un drošums

### *Randomizēts 3. fāzes pētījums MONARCH 3: Verzenios kombinācijā ar aromatāzes inhibitoriem*

Verzenios efektivitāti un drošumu kombinācijā ar aromatāzes inhibitoru (anastrozolu vai letrozolu) vērtēja MONARCH 3 pētījumā. Tas bija randomizēts, dubultmaskēts, ar placebo kontrolēts 3. fāzes pētījums sievietēm ar HR pozitīvu, HER2 negatīvu lokāli progresējošu vai metastātisku krūts vēzi, kurām iepriekš šīs slimības ārstēšanai sistēmiska terapija nebija veikta. Pacientes attiecībā 2:1 tika randomizētas ārstēšanai ar Verzenios 150 mg divas reizes dienā un nesteroīdu aromatāzes inhibitoru, kuru lieto katru dienu ieteicamā devā, salīdzinājumā ar placebo un nesteroīda aromatāzes inhibitora lietošanu atbilstoši tādai pašai shēmai. Primārais mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS; *progression-free survival*) pētnieka vērtējumā atbilstoši RECIST 1.1 kritērijiem; galvenie sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji bija objektīvās atbildes reakcijas rādītājs (ORR; *objective response rate*), klīniskā ieguvuma rādītājs (CBR; *clinical benefit rate*) un kopējā dzīvildze (OS; *overall survival*).

Vecuma mediāna iekļautajām pacientēm bija 63 gadi (32-88 gadi). Aptuveni 39% pacienšu bija saņēmušas ķīmijterapiju un 44% bija saņēmušas (neo)adjuvantu antihormonālu terapiju. Pacientēm, kurām iepriekš veikta (neo)adjuvanta endokrīna terapija, tai bija jābūt pabeigtai vismaz 12 mēnešus pirms randomizācijas pētījumam. Lielākajai daļai pacienšu (96%) pētījuma sākumā bija metastātiska slimība. Aptuveni 22% pacienšu slimība bija skārusi vienīgi kaulus, 53% pacienšu bija viscerālas metastāzes.

Pētījumā tika sasniegts primārais mērķa kritērijs - PFS uzlabošanās. Primārie efektivitātes rezultāti ir apkopoti 7. tabulā un 1. attēlā.

**7. tabula. MONARCH 3: efektivitātes datu kopsavilkums (pētnieka vērtējums, ārstēt paredzēto pacientu populācija)**

	<b>Verzenios kombinācijā ar aromatāzes inhibitoru</b>	<b>Placebo kombinācijā ar aromatāzes inhibitoru</b>
<b>Dzīvildze bez slimības progresēšanas</b>	<b>N=328</b>	<b>N=165</b>
<b>Pētnieka vērtējums, notikumu skaits (%)</b>	138 (42,1)	108 (65,5)
<b>Mediāna [mēneši] (95% TI)</b>	28,18 (23,51 – NS)	14,76 (11,24 – 19,20)
Riska attiecība (95% TI) un p vērtība	0,540 (0,418, 0,698), p=0,000002	
Neatkarīgs radiogrāfisks pārskats, notikumu skaits (%)	91 (27,7)	73 (44,2)
Mediāna [mēneši] (95% TI)	NS (NS – NS)	19,36 (16,37 – 27,91)
Riska attiecība (95% TI) un p vērtība	0,465 (0,339, 0,636); p < 0,000001	
<b>Objektīvās atbildes reakcijas rādītājs<sup>b</sup> [%] (95% TI)</b>	49,7 (44,3 – 55,1)	37,0 (29,6 – 44,3)
<b>Atbildes reakcijas ilgums [mēneši] (95% TI)</b>	27,39 (25,74 – NS)	17,46 (11,21 – 22,19)
<b>Objektīvā atbildes reakcija pacientēm ar izmērāmu slimību<sup>a</sup></b>	<b>N=267</b>	<b>N=132</b>
Objektīvās atbildes reakcijas rādītājs <sup>b</sup> [%] (95% TI)	61,0 (55,2 – 66,9)	45,5 (37,0 – 53,9)
Pilnīga atbildes reakcija, (%)	3,4	0
Daļēja atbildes reakcija, (%)	57,7	45,5
<b>Klīniskā ieguvuma rādītājs<sup>c</sup> (izmērāma slimība) [%] (95% TI)</b>	79,0 (74,1 – 83,9)	69,7 (61,9 – 77,5)

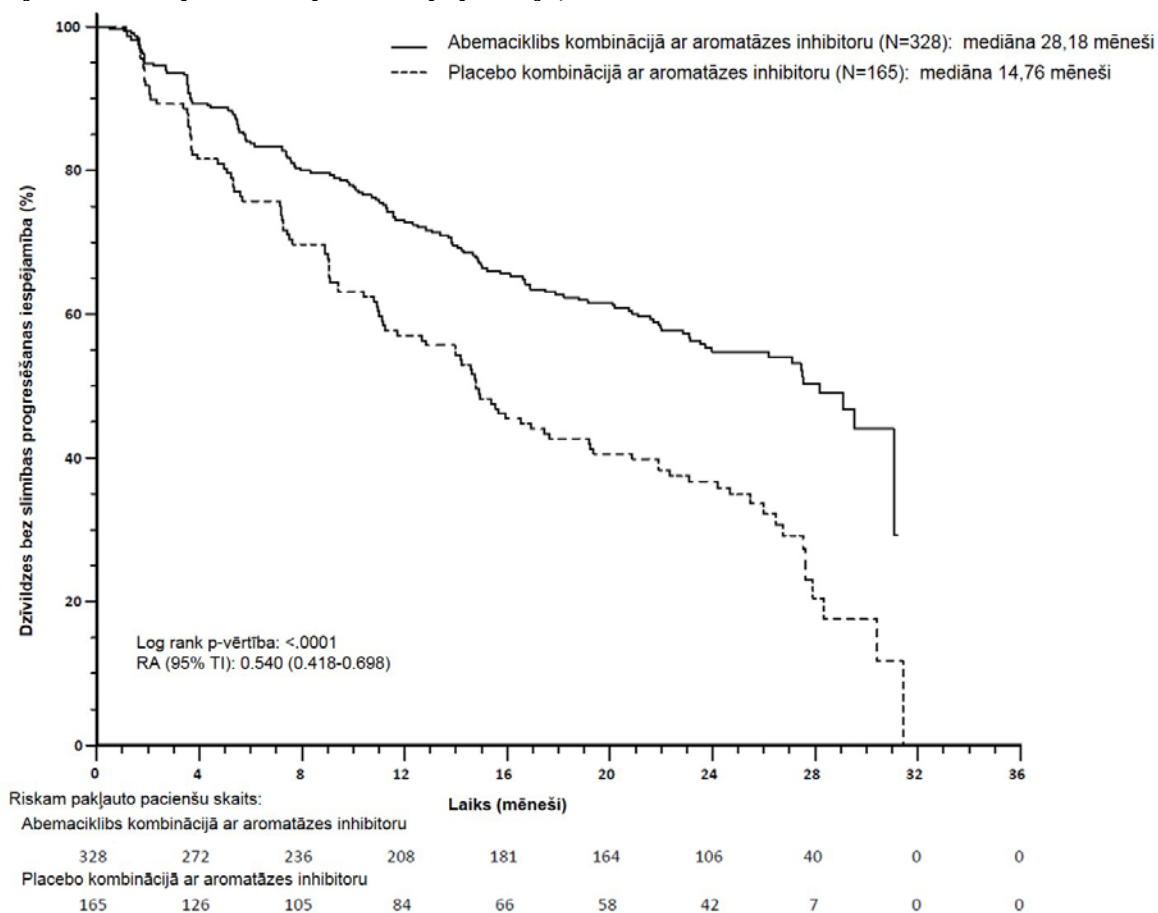
<sup>a</sup> Izmērāma slimība definēta atbilstoši RECIST 1.1. versijai

<sup>b</sup> Pilnīga atbildes reakcija + daļēja atbildes reakcija

<sup>c</sup> Pilnīga atbildes reakcija + daļēja atbildes reakcija + stabila slimība ≥ 6 mēnešus

N=pacienšu skaits; TI=ticamības intervāls; NS=nav sasniegts.

**1. attēls. MONARCH 3: dzīvildzes bez slimības progresēšanas Kaplan-Meier līkne (pētnieka vērtējums, ārstēt paredzēto pacientu populācija)**



Verzenios un aromatāzes inhibitora (AI) grupā dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS) bija nozīmīgi ilgāka (risika attiecība [RA] 0,540 [95% TI: 0,418, 0,698]); PFS mediāna bija 28,18 mēneši Verzenios un AI grupā un 14,76 mēneši placebo un AI grupā. Šie rezultāti atbilst klīniski nozīmīgam slimības progresēšanas vai nāves riska samazinājumam par 46% pacientēm, kuras ārstētas ar abemaciklību un aromatāzes inhibitoru.

PFS beigu analīzes laikā dati par kopējo dzīvildzi nebija pilnīgi (divās grupās novēroti 93 gadījumi). RA bija 1,057 (95% TI: 0,683, 1,633),  $p=0,8017$ .

Iepriekš definētu apakšgrupu PFS analīžu sērijas rezultāti dažādām pacientu apakšgrupām atkarībā no vecuma (<math>< 65</math> vai <math>\geq 65</math> gadi), slimības lokalizācijas, slimības veida (*de novo* metastātiska, recidivējoša metastātiska vai lokāli progresējoša recidivējoša slimība), izmērāmas slimības esamības, progesteronu receptoru statusa un sākotnējā ECOG funkcionālo spēju statusa bija līdzīgi. Slimības progresēšanas vai nāves riska samazināšanas novēroja pacientēm ar viscerālu slimību (RA 0,567 (95% TI: 0,407, 0,789), PFS mediāna 21,6 mēneši salīdzinājumā ar 14,0 mēnešiem; pacientēm, kurām slimība skar vienīgi kaulus (RA 0,565 [95% TI: 0,306, 1,044]); pacientēm, kurām ir izmērāma slimība (RA 0,517 [95% TI: 0,392, 0,681]).

*Randomizēts 3. fāzes pētījums MONARCH 2: Verzenios kombinācijā ar fulvestrantu*

Verzenios efektivitāti un drošumu kombinācijā ar fulvestrantu vērtēja MONARCH 2 pētījumā. Tas bija randomizēts, dubultmaskēts, ar placebo kontrolēts 3. fāzes pētījums sievietēm ar HR pozitīvu, HER2 negatīvu, lokāli progresējošu vai metastātisku krūts vēzi. Pacientes attiecībā 2:1 tika randomizētas ārstēšanai ar 150 mg Verzenios divas reizes dienā un 500 mg fulvestranta ik pēc viena mēneša, papildu 500 mg devu lietojot divas nedēļas pēc sākotnējās devas, salīdzinājumā ar pēc tādas pašas shēmas lietotu placebo un fulvestrantu. Primārais mērķa kritērijs bija PFS pētnieka vērtējumā

atbilstoši RECIST 1.1 kritērijiem; galvenie sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji bija objektīvās atbildes reakcijas rādītājs (ORR), klīniskā ieguvuma rādītājs (CBR) un kopējā dzīvildze (OS).

Vecuma mediāna iekļautajām pacientēm bija 60 gadi (32-91 gadi). Katrā terapijas grupā lielākā daļa pacienšu bija baltādainās un iepriekš nebija saņēmušas ķīmijterapiju metastātiskās slimības ārstēšanai. 17% pacienšu bija pre-/perimenopauze ar GnRH agonistu nomāktas olnīcu darbības dēļ. Aptuveni 56% pacienšu bija viscerālas metastāzes. Aptuveni 25% pacienšu bija primāra endokrīna rezistence (slimības progresēšana, saņemot endokrīno terapiju, pirmo 2 adjuvantās endokrīnās terapijas gadu laikā vai pirmo 6 mēnešu laikā pēc metastātiska krūts vēža pirmās līnijas endokrīnās terapijas). Pēdējā endokrīna terapija 59% pacienšu bija (neo)adjuvanta un 38% pacienšu metastātiskas slimības ārstēšanai.

Pētījumā tika sasniegts primārais mērķa kritērijs - PFS uzlabošanās. Primārie efektivitātes rezultāti ir apkopoti 8. tabulā un 2. attēlā.

**8. tabula. MONARCH 2: efektivitātes datu kopsavilkums (pētnieka vērtējums, ārstēt paredzēto pacienšu populācija)**

	<b>Verzenios kombinācijā ar fulvestrantu</b>	<b>Placebo kombinācijā ar fulvestrantu</b>
<b>Dzīvildze bez slimības progresēšanas</b>	<b>N=446</b>	<b>N=223</b>
Pētnieka vērtējums, notikumu skaits (%)	222 (49,8)	157 (70,4)
Mediāna [mēneši] (95% TI)	16,4 (14,4 – 19,3)	9,3 (7,4 – 12,7)
Riska attiecība (95% TI) un p vērtība	0,553 (0,449 – 0,681), p=0,0000001	
Neatkarīgs radiogrāfisks pārskats, notikumu skaits (%)	164 (36,8)	124 (55,6)
Mediāna [mēneši] (95% TI)	22,4 (18,3, NS)	10,2 (5,8, 14,0)
Riska attiecība (95% TI) un p vērtība	0,460 (0,363 – 0,584); p<.000001	
<b>Objektīvās atbildes reakcijas rādītājs<sup>b</sup> [%] (95% TI)</b>	35,2 (30,8 – 39,6)	16,1 (11,3 – 21,0)
Atbildes reakcijas ilgums [mēneši] (95% TI)	NS (18,05 – NS)	25,6 (11,9 – 25,6)
<b>Objektīvā atbildes reakcija pacientēm ar izmērāmu slimību<sup>b</sup></b>	<b>N=318</b>	<b>N=164</b>
Objektīvās atbildes reakcijas rādītājs <sup>b</sup> [%] (95% TI)	48,1 (42,6 – 53,6)	21,3 (15,1 – 27,6)
Pilnīga atbildes reakcija, (%)	3,5	0
Daļēja atbildes reakcija, (%)	44,7	21,3
<b>Klīniskā ieguvuma rādītājs<sup>c</sup> (izmērāma slimība) [%] (95% TI)</b>	73,3 (68,4 – 78,1)	51,8 (44,2 – 59,5)

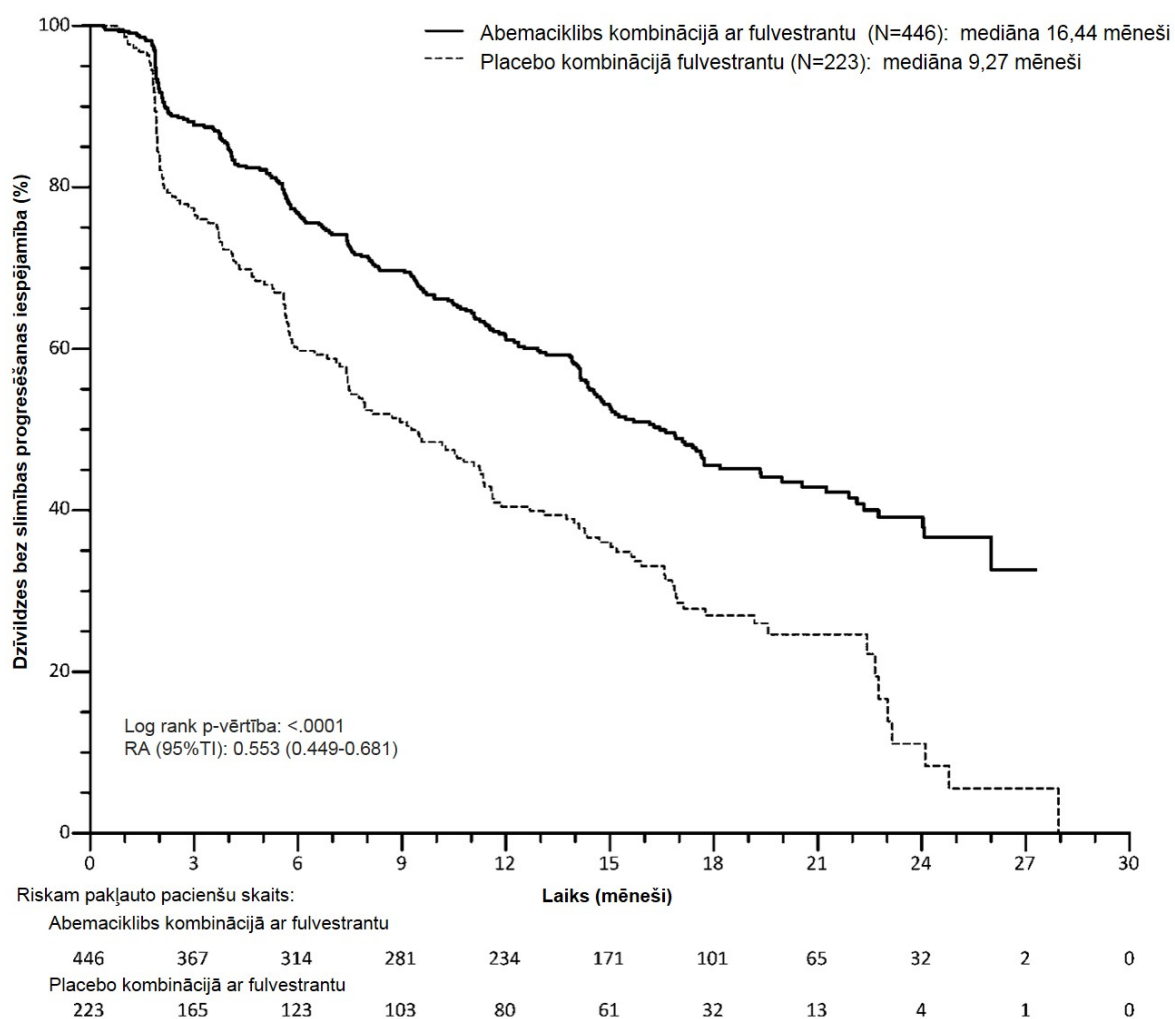
<sup>a</sup> Izmērāma slimība definēta atbilstoši RECIST 1.1. versijai

<sup>b</sup> Pilnīga atbildes reakcija + daļēja atbildes reakcija

<sup>c</sup> Pilnīga atbildes reakcija + daļēja atbildes reakcija + stabila slimība ≥ 6 mēnešus

N=pacienšu skaits; TI=ticamības intervāls; NS=nav sasniegts

## 2. attēls. MONARCH 2: dzīvildzes bez slimības progresēšanas Kaplan-Meier likne (pētnieka vērtējums, ārstēt paredzēto pacientu populācija)



PFS mediāna Verzenios un fulvestranta grupā bija nozīmīgi ilgāka (AR 0,553 [95% TI 0,449, 0,681]); PFS mediāna placebo un fulvestranta grupā bija 16,4 mēneši salīdzinājumā ar 9,3 mēnešiem. Šie rezultāti atbilst klīniski nozīmīgam slimības progresēšanas vai nāves riska samazinājumam par 44,7% un PFS mediānas pieaugumam par 7,2 mēnešiem ar Verzenios un fulvestrantu ārstētiem pacientiem. Verzenios kopā ar fulvestrantu pagarināja dzīvildzi bez slimības progresēšanas, neizraisot klīniski nozīmīgu vai ticamu ar veselību saistītās dzīves kvalitātes pasliktināšanos.

Galīgās PFS analīzes laikā dati par kopējo dzīvildzi nebija pilnīgi (divās grupās novēroti 133 gadījumi). RA bija 0,854 (95% TI: 0,598, 1,221),  $p=0,3886$ .

Iepriekš definētu apakšgrupu PFS analīžu sērijas liecināja par vienādiem rezultātiem pacientu apakšgrupās, kas veidotas atbilstoši vecumam (<65 vai ≥65 gadi), rasei, ģeogrāfiskajam reģionam, slimības lokalizācijai, rezistencei pret endokrīno terapiju, izmērāmas slimības esamībai, progesterona receptoru statusam un menopauzes statusam. Slimības progresēšanas vai nāves riska samazināšanos novēroja pacientēm ar viscerālu slimību (RA 0,481 [95% TI: 0,369, 0,627]), PFS mediāna 14,7 mēneši salīdzinājumā ar 6,5 mēnešiem; pacientēm, kurām slimība skar vienīgi kaulus (RA 0,543 [95% TI: 0,355, 0,833]); pacientēm, kurām ir izmērāma slimība (RA 0,523 [95% TI: 0,412, 0,644]). Pacientēm pre-/perimenopauzes vecumā riska attiecība bija 0,415 (95% TI: 0,246, 0,698); pacientēm, kurām progesterona receptoru statuss bija negatīvs, RA bija 0,509 (95% TI: 0,325, 0,797).

Arī tādu pacientu apakšgrupā, kurām bija lokāli progresējoša vai metastātiska slimība un kuras iepriekš nebija saņēmušas endokrīno terapiju, PFS bija tāda pati.



## Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Verzenios visās pediatrikās populācijas apakšgrupās krūts vēža ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

### Uzsūkšanās

Abemaciklībs uzsūcas lēnām,  $T_{max}$  ir 8 stundas, un vidējā absolūtā biopieejamība ir aptuveni 45%. Terapeitisko 50-200 mg devu diapazonā plazmas ekspozīcijas (AUC) un  $C_{max}$  pieaugums ir aptuveni proporcionāls devai. Līdzsvara stāvokli sasniedza 5 dienu laikā pēc atkārtotas zāļu lietošanas divas reizes dienā, un abemaciklībs uzkrājās ar ģeometriski vidējo uzkrāšanās attiecību 3,7 (58% CV) un 5,8 (65% CV), pamatojoties attiecīgi uz  $C_{max}$  un AUC. Trekna maltīte palielināja abemaciklība un tā aktīvo metabolītu kombinēto AUC par 9% un  $C_{max}$  par 26%. Šīs pārmaiņas neuzskatīja par klīniski nozīmīgām. Tādēļ abemaciklību var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

### Izkliede

Abemaciklībs cilvēka organismā izteikti saistās ar plazmas olbaltumvielām (vidējā saistītā frakcija ir aptuveni 96-98%). Ģeometriskais vidējais izklijes sistēmiskais tilpums ir aptuveni 750 l (69% CV), kas liecina par abemaciklība izklijēšanu audos.

Abemaciklība un tā aktīvo metabolītu koncentrācija cerebrospinālajā šķidrumā ir salīdzināma ar nesaistītās vielas koncentrāciju plazmā.

### Biotransformācija

Metabolisms aknās ir abemaciklība galvenais izvadīšanas ceļš. Abemaciklību par vairākiem metabolītiem metabolizē galvenokārt citohroms P450 (CYP) 3A4. Galvenais biotransformācijas veids ir hidroksilēšana par metabolītu, kas cirkulē ar AUC, kas atbilst 77% pamatsavienojuma. N-dezetil- un N-dezetilhidroksimetabolīti cirkulē ar tādiem AUC, kas atbilst 39% un 15% pamatsavienojuma. Šiem cirkulējošiem metabolītiem piemīt līdzīgas intensitātes iedarbība kā abemaciklībam.

### Eliminācija

Abemaciklība ģeometriskais vidējais aknu klīrens (CL) bija 21,8 l/h (39,8% CV), un abemaciklība vidējais eliminācijas pusperiods no plazmas pacientēm bija 24,8 stundas (52,1% CV). Pēc vienreizējas perorālas [<sup>14</sup>C]-abemaciklība devas lietošanas aptuveni 81% devas izdalās ar izkārnījumiem un 3,4% - ar urīnu. Lielākā daļa ar izkārnījumiem izvadītās devas bija metabolītu veidā.

### Īpašas pacientu grupas

#### *Vecums, dzimums un ķermeņa masa*

Populācijas farmakokinētikas analīzē vēža slimniekiem (135 vīrieši un 859 sievietes; vecuma diapazons 24-91 gadi un ķermeņa masas diapazons 36-175 kg) vecums, dzimums un ķermeņa masa neietekmēja abemaciklība kopējo iedarbību.

#### *Aknu darbības traucējumi*

Abemaciklībs tiek metabolizēts aknās. Viegli (A pakāpe pēc *Child Pugh* klasifikācijas) un vidēji smagi (B pakāpe pēc *Child Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumi neietekmēja abemaciklība kopējo iedarbību. Pētāmām personām ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C pakāpe pēc *Child Pugh* klasifikācijas) abemaciklība un pēc nesaistītās frakcijas iedarbīguma koriģētā abemaciklība un tā

aktīvo metabolītu  $AUC_{0-\infty}$  palielinājās attiecīgi 2,1 un 2,4 reizes. Abemacikliba pusperiods palielinājās no 24 līdz 55 stundām (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### *Nieru darbības traucējumi*

Abemacikliba un tā metabolītu nieru klīrenss ir neliels. Viegli un vidēji smagi nieru darbības traucējumi neietekmēja abemacikliba kopējo iedarbību. Datu par pacientēm ar smagiem nieru darbības traucējumiem, nieru slimību beigu stadijā vai pacientēm, kurām veic dialīzi, nav.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Dati par primāriem mērķorgāniem, kas varētu būt nozīmīgi attiecībā uz cilvēku, liecināja par ietekmi uz kuņģa-zarnu traktu un limfātiskās sistēmas un asinsrades orgāniem žurkām un suņiem līdz 13 nedēļām ilgos pētījumos. Ietekmi uz plaušām un skeleta muskuļiem konstatēja tikai žurkām pie iedarbības līmeņa, kas aptuveni 2 reizes pārsniedza kopējās iedarbības līmeni cilvēkam, un ietekmi uz nierēm konstatēja tikai žurkām pie iedarbības līmeņa, kas aptuveni 6 reizes pārsniedza kopējās iedarbības līmeni cilvēkam. 28 dienu atlabšanas perioda noslēgumā novēroja visu mērķorgānu pilnīgu vai daļēju atlabšanu.

#### Genotoksicitāte

Abemaciklibis nebija mutagēns baktēriju reverso mutāciju (Eimsa) testā, nebija klastogēns *in vitro* hromosomu aberāciju testā cilvēka perifēro asiņu limfocītos, kā arī nebija klastogēns *in vivo* žurku kaulu smadzeņu kodoliņu testā.

#### Kancerogenitāte

Specifiski pētījumi dzīvniekiem abemacikliba kancerogenitātes pārbaudei nav veikti.

#### Toksiska ietekme uz attīstību

Abemaciklibis bija teratogēns un izraisīja augļa ķermeņa masas samazināšanos, kad kopējā iedarbība uz māti bija līdzīga tai, kāda rodas, lietojot cilvēkam ieteikto devu.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

#### Tabletes kodols

kroskarmelozes nātrija sāls  
laktozes monohidrāts  
mikrokristāliskā celuloze  
koloidāls hidratēts silīcija dioksīds  
nātrija stearilfumarāts

#### Apvalks

*Verzenios 50 mg apvalkotās tabletes*  
polivinilspirts (E1203)  
tītāna dioksīds (E171)  
makrogols (E1521)  
talks (E553b)  
dzeltenais dzelzs oksīds (E172)  
sarkanais dzelzs oksīds (E172)

*Verzenios 100 mg apvalkotās tabletes*  
polivinilspirts (E1203)  
titāna dioksīds (E171)  
makrogols (E1521)  
talks (E553b)

*Verzenios 150 mg apvalkotās tabletes*  
polivinilspirts (E1203)  
titāna dioksīds (E171)  
makrogols (E1521)  
talks (E553b)  
dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

## **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

## **6.3. Uzglabāšanas laiks**

2 gadi.

## **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

## **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Ar alumīnija foliju pārklāti PHTFE/PE/PVH blisteri kalendārā blistera veidā, iepakojumos pa 14, 28, 42, 56, 70 vai 168 apvalkotām tabletēm.

Alumīnija/alumīnija perforēti dozējamu vienību blisteri ar 28 x 1 apvalkotām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

## **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Pirmās reģistrācijas datums: 2018. gada 27. septembris.

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

### **• Periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē. Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

### **• Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**



## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **50 MG APVALKOTO TABLEŠU KASTĪTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Verzenios 50 mg apvalkotās tabletes  
*abemaciclibum*

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra apvalkotā tablete satur 50 mg abemacicliba.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: laktoze. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

14 apvalkotās tabletes  
168 apvalkotās tabletes  
28 x 1 apvalkotās tabletes  
28 apvalkotās tabletes  
56 apvalkotās tabletes  
42 apvalkotās tabletes  
70 apvalkotās tabletes

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/18/1307/001 (14 apvalkotās tabletes)  
EU/1/18/1307/002 (168 apvalkotās tabletes)  
EU/1/18/1307/003 (28 x 1 apvalkotās tabletes)  
EU/1/18/1307/010 (28 apvalkotās tabletes)  
EU/1/18/1307/011 (56 apvalkotās tabletes)  
EU/1/18/1307/016 (42 apvalkotās tabletes)  
EU/1/18/1307/017 (70 apvalkotās tabletes)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Verzenios 50 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **100 MG APVALKOTO TABLEŠU KASTĪTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Verzenios 100 mg apvalkotās tabletes  
*abemaciclibum*

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg abemacicliba.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: laktoze. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

14 apvalkotās tabletes  
168 apvalkotās tabletes  
28 x 1 apvalkotās tabletes  
28 apvalkotās tabletes  
56 apvalkotās tabletes  
42 apvalkotās tabletes  
70 apvalkotās tabletes

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/18/1307/004 (14 apvalkotās tabletes)  
EU/1/18/1307/005 (168 apvalkotās tabletes)  
EU/1/18/1307/006 (28 x 1 apvalkotās tabletes)  
EU/1/18/1307/012 (28 apvalkotās tabletes)  
EU/1/18/1307/013 (56 apvalkotās tabletes)  
EU/1/18/1307/018 (42 apvalkotās tabletes)  
EU/1/18/1307/019 (70 apvalkotās tabletes)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Verzenios 100 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

### 150 MG APVALKOTO TABLEŠU KASTĪTE

#### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Verzenios 150 mg apvalkotās tabletes  
*abemaciclibum*

#### 2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg abemacicliba.

#### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: laktoze. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 apvalkotās tabletes  
168 apvalkotās tabletes  
28 x 1 apvalkotās tabletes  
28 apvalkotās tabletes  
56 apvalkotās tabletes  
42 apvalkotās tabletes  
70 apvalkotās tabletes

#### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

#### 6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### 7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

#### 8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

#### 9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/18/1307/007 (14 apvalkotās tabletes)  
EU/1/18/1307/008 (168 apvalkotās tabletes)  
EU/1/18/1307/009 (28 x 1 apvalkotās tabletes)  
EU/1/18/1307/014 (28 apvalkotās tabletes)  
EU/1/18/1307/015 (56 apvalkotās tabletes)  
EU/1/18/1307/020 (42 apvalkotās tabletes)  
EU/1/18/1307/021 (70 apvalkotās tabletes)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Verzenios 150 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERIEM VAI PLĀKSNĪTĒM**  
**50 MG APVALKOTO TABLEŠU KALENDĀRAIS BLISTERIS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Verzenios 50 mg tabletes  
*abemaciclibum*

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Lilly

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

P.  
O.  
T.  
C.  
Pk.  
S.  
Sv.

Rīts  
Vakars

Saglabājiet blisteri nebojātu

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERIEM VAI PLĀKSNĪTĒM**  
**BLISTERIS, KAS IEVIETOJAMS KALENDĀRAJĀ BLISTERĪ 50 MG APVALKOTAJĀM**  
**TABLETĒM**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Verzenios 50 mg  
*abemaciclibum*

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Lilly

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**



**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERIEM VAI PLĀKSNĪTĒM**  
**100 MG APVALKOTO TABLEŠU KALENDĀRAIS BLISTERIS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Verzenios 100 mg tabletes  
*abemaciclibum*

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Lilly

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

P.  
O.  
T.  
C.  
Pk.  
S.  
Sv.

Rīts  
Vakars

Saglabājiet blisteri nebojātu

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERIEM VAI PLĀKSNĪTĒM**  
**BLISTERIS, KAS IEVIETOJAMS KALENDĀRAJĀ BLISTERĪ 100 MG APVALKOTAJĀM**  
**TABLETĒM**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Verzenios 100 mg  
*abemaciclibum*

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Lilly

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERIEM VAI PLĀKSNĪTĒM**  
**150 MG APVALKOTO TABLEŠU KALENDĀRAIS BLISTERIS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Verzenios 150 mg tabletes  
*abemaciclibum*

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Lilly

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

P.  
O.  
T.  
C.  
Pk.  
S.  
Sv.

Rīts  
Vakars

Saglabājiet blisteri nebojātu

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERIEM VAI PLĀKSNĪTĒM**  
**BLISTERIS, KAS IEVIETOJAMS KALENDĀRAJĀ BLISTERĪ 150 MG APVALKOTAJĀM**  
**TABLETĒM**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Verzenios 150 mg  
*abemaciclibum*

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Lilly

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERIEM VAI PLĀKSNĪTĒM  
PERFORĒTS DOZĒJAMU VIENĪBU BLISTERIS 50 MG APVALKOTĀM TABLETĒM**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Verzenios 50 mg tabletes  
*abemaciclibum*

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Lilly

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERIEM VAI PLĀKSNĪTĒM  
PERFORĒTS DOZĒJAMU VIENĪBU BLISTERIS 100 MG APVALKOTĀM TABLETĒM**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Verzenios 100 mg tabletes  
*abemaciclibum*

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Lilly

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERIEM VAI PLĀKSNĪTĒM  
PERFORĒTS DOZĒJAMU VIENĪBU BLISTERIS 150 MG APVALKOTĀM TABLETĒM**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Verzenios 150 mg tabletes  
*abemaciclibum*

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Lilly

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**



## Lietošanas instrukcija: informācija pacientei

**Verzenios 50 mg apvalkotās tabletes**  
**Verzenios 100 mg apvalkotās tabletes**  
**Verzenios 150 mg apvalkotās tabletes**  
*abemaciclibum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet to citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt**

1. Kas ir Verzenios un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Verzenios lietošanas
3. Kā lietot Verzenios
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Verzenios
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### **1. Kas ir Verzenios un kādam nolūkam to lieto**

Verzenios ir pretvēža zāles, kas satur aktīvo vielu abemaciclibu.

Abemaciclibis bloķē olbaltumvielu, kuras dēvē par ciklīnkarīgo kināzi 4 un 6, ietekmi. Šīs olbaltumvielas ir patoloģiski aktīvas dažās vēža šūnās un liek tām nekontrolēti augt. Bloķējot šo olbaltumvielu darbību, iespējams palēnināt vēža šūnu augšanu, samazināt audzēju un aizkavēt vēža progresēšanu.

Verzenios lieto, lai ārstētu sievietes, kurām ir noteiktu veidu krūts vēzis (hormonu receptoru pozitīvs (HR+), cilvēka epidermālā augšanas faktoru receptora 2 negatīvs (HER2-) vēzis), kurš izplatījies ārpus sākotnējā audzēja un/vai uz citiem orgāniem. To lieto kopā ar hormonterapijas līdzekļiem, piemēram, aromatāzes inhibitoriem vai fulvestrantu.

### **2. Kas Jums jāzina pirms Verzenios lietošanas**

**Nelietojiet Verzenios šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret abemaciclibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

## **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Verzenios var:

- samazināt balto asins šūnu skaitu, un Jums var palielināties infekcijas risks. Smagas infekcijas, piemēram, plaušu infekcijas, var būt bīstamas dzīvībai;
- izraisīt asins recekļu (trombu) veidošanos vēnās;
- ietekmēt aknu darbību;
- izraisīt caureju. Parādoties pirmajām caurejas pazīmēm, sāciet ārstēšanu ar pretcaurejas līdzekļiem, piemēram, loperamīdu. Dzeriet daudz šķidrumu.

Ja Jums ir kādi simptomi, skatiet 4. punktu "Iespējamās blakusparādības" un konsultējieties ar ārstu.

### **Ko ārsts Jums pārbaudīs pirms ārstēšanas un tās laikā**

Jums pirms ārstēšanas un tās laikā regulāri veiks asins analīzes, lai pārbaudītu, vai Verzenios ietekmē Jūsu asinis (baltās asins šūnas, sarkanās asins šūnas, trombocītus) vai aknu enzīmu koncentrāciju Jūsu asinīs.

### **Bērni un pusaudži**

Verzenios nav paredzēts lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

### **Citas zāles un Verzenios**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Īpaši pirms Verzenios lietošanas pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja Jūs lietojat:

- zāles, kuras var paaugstināt Verzenios koncentrāciju asinīs:
  - **klaritromicīnu** (antibiotikas, kuras lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai);
  - **itakonazolu, ketokonazolu, posakonazolu, vorikonazolu** (lieto sēnīšinfekciju ārstēšanai);
  - **lopinavīru/ritonavīru** (lieto HIV infekcijas/AIDS ārstēšanai);
  - **digoksīnu** (lieto sirdsdarbības traucējumu ārstēšanai);
  - **dabigatrāna eteksilātu** (lieto insulta un trombu riska mazināšanai);
- zāles, kas var samazināt Verzenios efektivitāti:
  - **karbamazepīnu** (pretepileptisks līdzeklis, ko lieto krampju un lēkmju ārstēšanai);
  - **rifampicīnu**, kuru lieto tuberkulozes (TB);
  - **fenitoīnu** (lieto krampju ārstēšanai);
  - **divšķautņu asinszāli** (augu izcelsmes vielu, ko lieto vieglas depresijas un trauksmes ārstēšanai).

### **Verzenios kopā ar uzturu un dzērienu**

Zāļu lietošanas laikā izvairieties no greipfrūtu un greipfrūtu sulas lietošanas uzturā, jo tā var paaugstināt Verzenios koncentrāciju asinīs.

### **Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte**

Ja Jums ir iespējama grūtniecības iestāšanās, pārrunājiet ar ārstu kontracepcijas jautājumu. Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

### Grūtniecība

Jūs nedrīkstat lietot Verzenios grūtniecības laikā.

Jums jāizvairās no grūtniecības iestāšanās Verzenios lietošanas laikā.

Ja Jums var būt bērni, Jums ārstēšanas laikā un vismaz 3 nedēļas pēc ārstēšanas pabeigšanas jālieto atbilstoši kontracepcijas līdzekļi (piemēram, divkārša kontracepcijas barjermetode, piemēram, prezervatīvs un diafragma).

Ja Jums iestājas grūtniecība, Jums jāinformē ārsts.

#### Barošana ar krūti

Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti Verzenios lietošanas laikā. Nav zināms, vai Verzenios var izdalīties mātes pienā.

#### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Nogurums un reibonis ir ļoti bieži sastopamas blakusparādības. Ja Jums ir neparasts nogurums vai reibonis, esiet īpaši piesardzīga, vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus.

#### **Verzenios satur laktozi**

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, sazinieties ar ārstu.

#### **Verzenios satur nātriju**

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

### **3. Kā lietot Verzenios**

#### **Ieteicamā deva**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

- Lietojot kopā ar aromatāzes inhibitoru vai fulvestrantu krūts vēža ārstēšanai, Verzenios ieteicamā deva ir 150 mg iekšķīgi divas reizes dienā.

Ja Jums Verzenios lietošanas laikā rodas noteiktas blakusparādības, ārsts Jums var samazināt devu vai arī uz laiku vai pilnībā pārtraukt šo zāļu lietošanu.

#### **Kad un kā lietot Verzenios**

Lietojiet Verzenios divas reizes dienā aptuveni vienā un tai pašā laikā katru dienu, vēlams no rīta un vakarā, lai Jūsu asinīs visu laiku būtu pietiekami daudz zāļu.

Jūs varat lietot tabletes neatkarīgi no uztura, vienīgi izvairieties no greipfrūtu un greipfrūtu sulas lietošanas (skatīt 2. punktu "Verzenios kopā ar uzturu un dzērienu").

Norijiet tableti veselā veidā, uzdzerot glāzi ūdens. Nesakodiet, nesaspiediet un nesadaliet tabletes pirms norīšanas.

#### **Cik ilgi jālieto Verzenios**

Lietojiet Verzenios nepārtraukti, kamēr ārsts to liek darīt.

#### **Ja esat lietojusi Verzenios vairāk nekā noteikts**

Ja esat lietojusi pārāk daudz tablešu vai kāds cits ir lietojis Jūsu zāles, konsultējieties ar ārstu vai slimnīcas darbiniekiem. Parādiet Verzenios kastīti un šo instrukciju. Var būt nepieciešama medicīniska ārstēšana.

#### **Ja esat izlaidusi Verzenios devu**

Ja pēc devas lietošanas Jums ir vemšana vai Jūs aizmirstat lietot devu, lietojiet nākamo devu ierastajā laikā. Nelietojiet divkāršu devu, lai kompensētu aizmirsto vai izņemto devu.

#### **Ja pārtraucat lietot Verzenios**

Nepārtrauciet Verzenios lietošanu, izņemot gadījumus, kad tā lietošanu pārtraukt ir ieteicis ārsts.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam

#### 4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Ja Jums rodas kaut kas no turpmāk minētā, nekavējoties sazinieties ar ārstu:

- tādi simptomi kā drebuļi vai drudzis. Tās var būt maza balto asins šūnu skaita pazīmes (kas var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem) un ir nekavējoties jāārstē. Ja Jums ir klepus, drudzis un apgrūtināta elpošana vai sāpes krūtīs, tas var liecināt par plaušu infekciju. Smagas vai dzīvībai bīstamas infekcijas ir sastopamas retāk (var skart ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem);
- sāpīgs kājas pietūkums, sāpes krūtīs, elpas trūkums, strauja elpošana vai strauja sirdsdarbība, jo šīs pazīmes var liecināt par trombu vēnā (kas var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem);
- caureja (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem).

Sīkāku informāciju par iepriekš minētajām iespējamām blakusparādībām skatīt 2. punktā.

Citas Verzenios blakusparādības var būt:

##### **Ļoti bieži sastopamas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)**

- Infekcijas
- Samazināts balto asins šūnu, sarkano asins šūnu un trombocītu skaits
- Sausa mute
- Mutes un lūpu iekaisums, slikta dūša (nelabums), vemšana
- Samazināta ēstgriba
- Garšas sajūtas pārmaiņas
- Matu izkrišana
- Nogurums
- Reibonis
- Nieze
- Izsitumi
- Aknu asins analīžu rezultātu novirzes

##### **Bieži sastopamas blakusparādības (var skart ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)**

- Acu asarošana
- Muskuļu vājums
- Sausa āda

##### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

#### 5. Kā uzglabāt Verzenios

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera un kastītes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka iepakojums ir bojāts vai bijis atvērts.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Verzenios satur

- Aktīvā viela ir abemaciklībs. Ir pieejamas dažāda stipruma Verzenios apvalkotās tabletes:
  - Verzenios 50 mg apvalkotās tabletes: katra tablete satur 50 mg abemaciklība.
  - Verzenios 100 mg apvalkotās tabletes: katra tablete satur 100 mg abemaciklība.
  - Verzenios 150 mg apvalkotās tabletes: katra tablete satur 150 mg abemaciklība.
- Citas šo zāļu sastāvdaļas:
  - Tabletes kodols: koloidāls hidratēts silīcija dioksīds, kroskarmelozes nātrija sāls, laktozes monohidrāts, mikrokristāliskā celuloze, nātrija stearilfumarāts.
  - Apvalks: titāna dioksīds (E171), talki (E553b), polivinilspirts (E1203), makrogols 3350 (E1521), dzeltenais dzelzs oksīds (E172) [tikai 50 mg un 150 mg tabletēm], sarkanais dzelzs oksīds (E172) [tikai 50 mg tabletēm].

### Verzenios ārējais izskats un iepakojums

- Verzenios 50 mg apvalkotās tabletes ir bēšas, ovālas tabletes ar iespaidumu "Lilly" vienā pusē un "50" otrā pusē.
- Verzenios 100 mg apvalkotās tabletes ir baltas, ovālas tabletes ar iespaidumu "Lilly" vienā pusē un "100" otrā pusē.
- Verzenios 150 mg apvalkotās tabletes ir dzeltenas, ovālas tabletes ar iespaidumu "Lilly" vienā pusē un "150" otrā pusē.

Verzenios ir pieejams kalendāros blisteriepakojumos pa 14, 28, 42, 56, 70 un 168 apvalkotām tabletēm un perforētos dozējamu vienību blisteros ar 28 x 1 apvalkotām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

### Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

#### **Belgique/België/Belgien**

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

#### **Lietuva**

Eli Lilly Lietuva  
Tel: +370 (5) 2649600

**България**

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

**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

**Francija**

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

**Hrvatska**

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

**Írija**

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  
Tālr.: +371 67364000

**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

**Lielbritānija**

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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.