

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Verzenios 50 mg filmdrasjerte tabletter  
Verzenios 100 mg filmdrasjerte tabletter  
Verzenios 150 mg filmdrasjerte tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

### Verzenios 50 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg abemaciclib (abemaciclib).

#### *Hjelpestoffer med kjent effekt*

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 14 mg laktose (som monohydrat).

### Verzenios 100 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg abemaciclib (abemaciclib).

#### *Hjelpestoffer med kjent effekt*

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 28 mg laktose (som monohydrat).

### Verzenios 150 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg abemaciclib (abemaciclib).

#### *Hjelpestoffer med kjent effekt*

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 42 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

### Verzenios 50 mg filmdrasjerte tabletter

Beige, oval tablett på 5,2 x 9,5 mm, preget med “Lilly” på den ene siden og “50” på den andre.

### Verzenios 100 mg filmdrasjerte tabletter

Hvit, oval tablett på 6,6 x 12,0 mm, preget med “Lilly” på den ene siden og “100” på den andre.

### Verzenios 150 mg filmdrasjerte tabletter

Gul, oval tablett på 7,5 x 13,7 mm, preget med “Lilly” på den ene siden og “150” på den andre.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Verzenios er indisert til behandling av kvinner med hormonreseptor (HR)-positiv, human epidermal vekstfaktorreseptor 2 (HER2)-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft i kombinasjon med en aromatasehemmer eller fulvestrant som innledende endokrinbasert behandling, eller hos kvinner som har fått tidligere endokrin behandling.

Hos pre- eller perimenopausale kvinner bør endokrin behandling kombineres med en luteiniserende hormon-frigjørende hormon (LHRH)-agonist.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Verzenios bør startes opp og overvåkes av leger som har erfaring innen kreftbehandling.

#### Dosering

##### *Verzenios i kombinasjon med endokrin behandling*

Anbefalt dose abemaciclib er 150 mg to ganger daglig i kombinasjon med endokrin behandling. Se preparatomtalen til legemidlet som brukes til endokrin behandling for anbefalt dosering.

Verzenios bør tas kontinuerlig så lenge pasienten har klinisk nytte av behandlingen eller inntil uakseptabel toksisitet inntreffer.

Dersom en pasient kaster opp eller går glipp av en dose med Verzenios, skal pasienten informeres om at neste dose tas til vanlig tid. En ekstra dose skal ikke tas.

##### *Dosejusteringer*

For håndtering av enkelte bivirkninger kan det bli nødvendig med doseavbrudd og/eller dosereduksjon som vist i tabell 1-5.

**Tabell 1. Anbefalte dosejusteringer ved bivirkninger**

	<b>Verzenios-dose ved kombinasjonsterapi</b>
Anbefalt dose	150 mg to ganger daglig
Første dosejustering	100 mg to ganger daglig
Andre dosejustering	50 mg to ganger daglig

**Tabell 2. Anbefalinger for håndtering av hematologisk toksisitet**

Fullstendig hematologisk status bør kontrolleres før oppstart av behandling med Verzenios, annenhver uke de første to månedene, månedlig de neste to månedene, og ved klinisk indikasjon. Før oppstart av

behandling anbefales et absolutt nøytrofittall (ANC) på  $\geq 1500/\text{mm}^3$ , blodplater  $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$  og hemoglobin  $\geq 8$  g/dl.

<b>Toksisitet<sup>a, b</sup></b>	<b>Behandlingsanbefalinger</b>
Grad 1 eller 2	Ingen dosejustering nødvendig.
Grad 3	Hold tilbake dosen til toksisiteten forbedres til grad 2 eller lavere. Dosereduksjon er ikke nødvendig.
Grad 3 tilbakevendende, eller grad 4	Hold tilbake dosen til toksisiteten forbedres til grad 2 eller lavere. Reduser med ett dosenivå og gjenoppta behandlingen
Pasienten har behov for administrering av blodcellevekstfaktor	Hold tilbake abemaciklib i minst 48 timer etter administrering av siste dose vekstfaktor for blodceller og frem til toksisiteten forbedres til grad 2 eller mindre. Reduser med ett dosenivå og gjenoppta behandlingen, med mindre dosen allerede var redusert på grunn av toksisiteten som medførte bruk av vekstfaktor.

<sup>a</sup> NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

<sup>b</sup> ANC: Grad 1: ANC < LLN -  $1500/\text{mm}^3$ , Grad 2: ANC 1000 - <  $1500/\text{mm}^3$ ,  
Grad 3: ANC 500 - <  $1000/\text{mm}^3$ , Grad 4: ANC <  $500/\text{mm}^3$   
LLN = nedre normalgrense

### Tabell 3. Anbefalinger for håndtering av diaré

Behandling med midler mot diaré, som loperamid, bør startes opp ved første tegn på løs avføring.

<b>Toksisitet<sup>a</sup></b>	<b>Behandlingsanbefalinger</b>
Grad 1	Ingen dosejustering nødvendig.
Grad 2	Dersom toksisiteten ikke forbedres til grad 1 eller lavere innen 24 timer, hold tilbake dosen til bedring. Dosereduksjon er ikke nødvendig.
Grad 2 som vedvarer eller kommer tilbake etter gjenopptatt behandling med samme dose, til tross for maksimale støttetiltak	Hold tilbake dosen til toksisiteten bedres til grad 1 eller lavere. Reduser med ett dosenivå og gjenoppta behandlingen.
Grad 3 eller 4 eller som krever sykehusinnleggelse	

<sup>a</sup> NCI CTCAE

**Tabell 4. Anbefalinger for håndtering av økte aminotransferaser**

Alaninaminotransferase (ALAT) og aspartataminotransferase (ASAT) bør kontrolleres før oppstart av behandling med Verzenios, annenhver uke de første to månedene, månedlig de neste to månedene, og som klinisk indisert.

Toksisitet <sup>a</sup>	Behandlingsanbefalinger
Grad 1 (> ULN-3,0 x ULN) Grad 2 (> 3,0-5,0 x ULN)	Ingen dosejustering nødvendig.
Vedvarende eller tilbakevendende grad 2 eller grad 3 (> 5,0-20,0 x ULN)	Hold tilbake dosen til toksisiteten bedres til baseline eller grad 1. Reduser med ett dosenivå og gjenoppta behandlingen.
Grad 4 (> 20,0 x ULN)	Seponer abemaciklib.

<sup>a</sup> NCI CTCAE

UNL = øvre normalgrense

**Tabell 5. Anbefalinger for håndtering av ikke-hematologisk toksisitet (unntatt diaré og økte aminotransferaser)**

Toksisitet <sup>a</sup>	Behandlingsanbefalinger
Grad 1 eller 2	Ingen dosejustering nødvendig.
Vedvarende eller tilbakevendende grad 2 toksisitet som ikke bedres til baseline eller grad 1 innen 7 dager med maksimale støttetiltak	Hold tilbake dosen til toksisiteten bedres til grad 1 eller lavere. Reduser med ett dosenivå og gjenoppta behandlingen.
Grad 3 eller 4	

<sup>a</sup> NCI CTCAE

#### *CYP3A4-hemmere*

Samtidig bruk av sterke CYP3A4-hemmere bør unngås. Dersom bruk av sterke CYP3A4-hemmere ikke kan unngås, bør dosen med abemaciklib reduseres til 100 mg to ganger daglig.

Hos pasienter som har fått redusert dosen til 100 mg abemaciklib to ganger daglig, og hvor samtidig administrering av en sterk CYP3A4-hemmer ikke kan unngås, bør dosen med abemaciklib reduseres ytterligere til 50 mg to ganger daglig.

Hos pasienter som har fått redusert dosen til 50 mg abemaciklib to ganger daglig, og hvor samtidig administrering av en sterk CYP3A4-hemmer ikke kan unngås, kan dosen med abemaciklib fortsettes med nøye overvåking for tegn på toksisitet. Alternativt kan dosen med abemaciklib reduseres til 50 mg én gang daglig eller seponeres.

Dersom CYP3A4-hemmeren seponeres, bør dosen med abemaciklib økes til dosen som ble brukt før oppstart med CYP3A4-hemmeren (etter 3 til 5 halveringstider av CYP3A4-hemmeren).

#### Spesielle populasjoner

##### *Eldre*

Ingen dosejustering er nødvendig basert på alder (se pkt. 5.2).

##### *Nedsatt nyrefunksjon*

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Det er ingen data tilgjengelig vedrørende administrering av abemaciklib hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, terminal nyresykdom eller hos pasienter som får dialyse (se pkt. 5.2). Abemaciklib bør

administreres med forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, med nøye overvåking for tegn på toksisitet.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett (Child Pugh A) eller moderat (Child Pugh B) nedsatt leverfunksjon. Hos pasienter med alvorlig (Child Pugh C) nedsatt leverfunksjon anbefales det å redusere doseringsfrekvensen til én gang daglig (se pkt. 5.2).

#### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av abemaciklib hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

#### Administrasjonsmåte

Verzenios er til oral bruk.

Dosen kan tas med eller uten mat. Den bør ikke tas sammen med grapefrukt eller grapefruktjuice (se pkt. 4.5).

Pasienter bør ta dosene til omtrent samme tidspunkt hver dag.

Tabletten skal svelges hel (pasienter skal ikke tygge, knuse eller dele tablettene før svelging).

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Nøytropeni

Nøytropeni er rapportert hos pasienter som fikk abemaciklib. Dosejustering anbefales hos pasienter som utvikler grad 3 eller 4 nøytropeni (se pkt. 4.2). Fatale hendelser forekom hos < 1 % av pasientene. Pasienter må bes om å rapportere ethvert tilfelle av feber til helsepersonell.

#### Infeksiøse/parasittære sykdommer

Infeksjoner ble rapportert i en høyere rate hos pasienter som mottok abemaciklib pluss endokrin terapi, enn hos pasienter som ble behandlet med placebo pluss endokrin terapi. Lungeinfeksjon ble rapportert hos pasienter som fikk abemaciklib uten samtidig nøytropeni. Fatale hendelser forekom hos < 1 % av pasientene. Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på infeksjoner og gis hensiktsmessig medisinsk behandling.

#### Venøs tromboembolisme

Hendelser med venøs tromboembolisme ble rapportert hos 5,3 % av pasientene behandlet med abemaciklib pluss fulvestrant eller aromatasehemmere, sammenlignet med 0,8 % av pasientene behandlet med placebo pluss fulvestrant eller aromatasehemmere. Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på dyp venetrombose og lungeembolisme og gis hensiktsmessig medisinsk behandling.

#### Økte aminotransferaser

Økninger i ALAT og ASAT ble rapportert hos pasienter som fikk abemaciklib. Basert på nivået av økningen av ALAT eller ASAT, kan det være nødvendig med dosejustering av abemaciklib (se pkt. 4.2).

#### Diaré

Diaré er den vanligste bivirkningen. På tvers av kliniske studier var median tid til første forekomst av diaré omtrent 6 til 8 dager, og median varighet av diaré var 9 til 12 dager (grad 2) og 6 til 8 dager

(grad 3). Diaré kan være forbundet med dehydrering. Pasienter bør starte behandling med midler mot diaré, som loperamid, ved første tegn på løs avføring, øke væskeinntaket og informere helsepersonell. Dosejustering anbefales hos pasienter som utvikler  $\geq$  grad 2 diaré (se pkt. 4.2).

#### Samtidig bruk av CYP3A4-induktorer

Samtidig bruk av CYP3A4-induktorer bør unngås på grunn av risikoen for nedsatt effekt av abemaciklib (se pkt. 4.5).

#### Visceral krise

Det er ingen data vedrørende effekt og sikkerhet av abemaciklib hos pasienter med visceral krise.

#### Laktose

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

#### Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som ”natriumfritt”.

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

#### Effekt av andre legemidler på farmakokinetikken til abemaciklib

Abemaciklib metaboliseres hovedsakelig av CYP3A4.

##### *CYP3A4-hemmere*

Samtidig administrering av abemaciklib og CYP3A4-hemmere kan øke plasmakonsentrasjonen av abemaciklib. Hos pasienter med avansert og/eller metastatisk kreftsykdom, førte samtidig administrering av CYP3A4-hemmeren klaritromycin til en økning på 3,4 ganger i plasmaeksposering for abemaciklib og en økning på 2,5 ganger av kombinert ubundet potensjustert plasmaeksposering for abemaciklib og dets aktive metabolitter.

Bruk av sterke CYP3A4-hemmere sammen med abemaciklib bør unngås. Dersom sterke CYP3A4-hemmere må administreres samtidig, bør dosen med abemaciklib reduseres (se pkt. 4.2), fulgt av nøye overvåking for toksisitet. Eksempler på sterke CYP3A4-hemmere inkluderer klaritromycin, itraconazol, ketokonazol, lopinavir/ritonavir, posakonazol eller vorikonazol. Unngå grapefrukt eller grapefruktjuice.

Ingen dosejustering er påkrevet for pasienter behandlet med moderate eller svake CYP3A4-hemmere. Det bør imidlertid utføres tett monitorering med hensyn på tegn til toksisitet.

##### *CYP3A4-induktorer*

Samtidig administrering av abemaciklib med den sterke CYP3A4-induktoren rifampicin reduserte plasmakonsentrasjonen av abemaciklib med 95 % og den ubundne potensjusterte plasmakonsentrasjonen av abemaciklib og dets aktive metabolitter med 77 %, basert på  $AUC_{0-\infty}$ . Samtidig bruk av sterke CYP3A4-induktorer (inkludert, men ikke begrenset til, karbamazepin, fenytoin, rifampicin og johannesurt) bør unngås på grunn av risikoen for nedsatt effekt av abemaciklib.

## Effekt av abemaciklib på farmakokinetikken til andre legemidler

### *Legemidler som er substrater for transportører*

Abemaciklib og aktive hovedmetabolitter hemmer de renale transportørene organisk kationtransportør 2 (OCT2), multidrug- og toksinekstrusjonsprotein (MATE1) og MATE2-K. *In vivo*-interaksjoner med abemaciklib og klinisk relevante substrater for disse transportørene, som dofetilid eller kreatinin, kan forekomme (se pkt. 4.8). I en klinisk legemiddelinteraksjonsstudie med metformin (substrat for OCT2, MATE1 og 2) administrert samtidig med 400 mg abemaciklib, ble det sett en liten, men ikke klinisk relevant, økning (37 %) av plasmaeksponering for metformin. Dette ble vist å skyldes redusert renal sekresjon uten påvirkning på glomerulær filtrasjon.

Hos friske frivillige førte samtidig administrering av abemaciklib og P-glykoprotein (P-gp)-substratet loperamid til en økning av plasmaeksponering for loperamid på 9 % basert på  $AUC_{0-\infty}$  og 35 % basert på  $C_{max}$ . Dette ble ikke vurdert å være klinisk relevant. Basert på *in vitro*-hemmingen av P-gp og brystkreftresistensprotein (BCRP) som er sett med abemaciklib, kan imidlertid interaksjoner *in vivo* med abemaciklib og substrater for disse transportørene med smale terapeutiske vinduer forekomme.

I en klinisk studie hos pasienter med brystkreft var det ingen klinisk relevant farmakokinetisk interaksjon mellom abemaciklib og anastrozol, fulvestrant, eksemestan, letrozol eller tamoksifen.

Det er for øyeblikket ikke kjent om abemaciklib kan redusere effektiviteten av systemisk hormonell prevensjon. Kvinner som bruker systemisk hormonell prevensjon rådes derfor til å også bruke en barrieremetode.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Fertile kvinner/prevensjon hos kvinner

Fertile kvinner bør bruke svært effektive prevensjonsmetoder (f.eks. dobbel-barriereprevensjon) under behandlingen og i minst 3 uker etter avsluttet behandling (se pkt. 4.5).

### Graviditet

Det er ingen data på bruk av abemaciklib hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Verzenios er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

### Amming

Det er ukjent om abemaciklib blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Pasienter som får abemaciklib bør ikke amme.

### Fertilitet

Effekten av abemaciklib på fertilitet hos mennesker er ikke kjent. I dyrestudier ble det ikke sett effekter på reproduksjonsorganer hos hunndyr. Cytotoksiske effekter på reproduksjonssystemet hos hannrotter og -hunder indikerer imidlertid at abemaciklib kan svekke mannlig fertilitet (se pkt. 5.3).

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Verzenios har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør rådes til å være forsiktige når de kjører bil eller bruker maskiner i tilfelle de opplever fatigue eller svimmelhet under behandlingen med Verzenios (se pkt. 4.8).



## 4.8 Bivirkninger

### Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De vanligst forekommende bivirkningene er diaré, infeksjoner, nøytropeni, anemi, fatigue, kvalme, oppkast og nedsatt appetitt.

### Bivirkningstabell

I de følgende tabellene er bivirkninger listet opp etter MedDRAs organklassesystem og frekvens. Frekvensgradene er: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ), og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innen hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert med synkende alvorlighetsgrad.

**Tabell 6. Bivirkninger rapportert i fase 3-studier med abemaciklib i kombinasjon med endokrin behandling (N = 768)**

Organklassesystem <i>Frekvens</i> Foretrukket term	Abemaciklib pluss endokrin behandling <sup>a</sup>		
	Toksisitet av alle grader (%)	Grad 3 toksisitet (%)	Grad 4 toksisitet (%)
<b>Infeksiøse og parasittære sykdommer</b> <i>Svært vanlige</i> Infeksjoner <sup>b</sup>	43,6	5,2	1,0
<b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b> <i>Svært vanlige</i> Nøytropeni Leukopeni Anemi Trombocytopeni <i>Vanlige</i> Lymfopeni <i>Mindre vanlige</i> Febril nøytropeni	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>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b> <i>Svært vanlige</i> Nedsatt appetitt	26,4	1,3	0
<b>Nevrologiske sykdommer</b> <i>Svært vanlige</i> Dysgeusi Svimmelhet	14,3 12,9	0 0,5	0 0
<b>Øyesykdommer</b> <i>Vanlige</i> Økt tåredannelse	6,8	0,1	0
<b>Karsykdommer</b> <i>Vanlige</i> Venøs tromboembolisme <sup>c</sup>	5,3	1,7	0,3
<b>Gastrointestinale sykdommer</b> <i>Svært vanlige</i> Diaré Oppkast Kvalme	84,6 27,7 43,5	11,7 1,2 2,1	0 0 0

<b>Hud- og underhudssykdommer</b>			
<i>Svært vanlige</i>			
Alopesi	20,7	0	0
Utslett	12,9	1,0	0
Pruritus	13,5	0	0
<i>Vanlige</i>			
Tørr hud	9,0	0	0
<b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>			
<i>Vanlige</i>			
Muskelsvakheter	8,3	0,5	0
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b>			
<i>Svært vanlige</i>			
Fatigue	40,5	2,3	0
Feber	10,7	0,1	0
<b>Undersøkelser</b>			
<i>Svært vanlige</i>			
Økt alaninaminotransferase	15,1	4,8	0,3
Økt aspartataminotransferase	14,2	2,9	0

<sup>a</sup> Abemaciclib i kombinasjon med letrozol, anastrozol eller fulvestrant.

<sup>b</sup> Infeksjoner inkluderer alle foretrukne termer som er del av organklasserettet Infeksiøse og parasittære sykdommer.

<sup>c</sup> Hendelser med venøs tromboembolisme inkluderer DVT, lungeembolisme, cerebral sinusvenetrombose, subclavia, aksillær venetrombose, DVT inferior vena cava og bekkenvenetrombose.

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

#### *Nøytropeni*

Nøytropeni ble hyppig rapportert (45,1 %) og en grad 3 eller 4 reduksjon i nøytrofilverdier (basert på laboratoriefunn) ble rapportert hos 28,2 % av pasientene som fikk abemaciclib i kombinasjon med aromatasehemmere eller fulvestrant. Median tid til forekomst av grad 3 eller 4 nøytropeni var 29 til 33 dager, og median tid til bedring var 11 til 15 dager. Febril nøytropeni ble rapportert hos 0,9 % av pasientene. Dosejustering anbefales hos pasienter som utvikler grad 3 eller 4 nøytropeni (se pkt. 4.2).

#### *Diaré*

Diaré var den vanligst rapporterte bivirkningen (se tabell 6). Forekomsten var høyest den første måneden av behandlingen med abemaciclib og deretter lavere. Median tid til første forekomst av diaré var omtrent 6 til 8 dager på tvers av studier, og median varighet av diaré var 9 til 12 dager (grad 2) og 6 til 8 dager (grad 3) på tvers av studier. Diaré gikk tilbake til baseline eller lavere grad med støttende behandling som loperamid og/eller dosejustering (se pkt. 4.2).

#### *Økte aminotransferaser*

Hos pasienter som fikk abemaciclib i kombinasjon med aromatasehemmere eller fulvestrant, ble økninger i ALAT og ASAT rapportert hyppig (henholdsvis 15,1 % og 14,2 %). Grad 3 eller 4 økninger i ALAT eller ASAT (basert på laboratoriefunn) ble rapportert hos 6,1 % og 4,2 % av pasientene. Median tid til forekomst av grad 3 eller 4 økning i ALAT var 57 til 61 dager, og median tid til bedring var 14 dager. Median tid til forekomst av grad 3 eller 4 økning i ASAT var 71 til 185 dager, og median tid til bedring var 13 til 15 dager. Dosejustering anbefales hos pasienter som utvikler grad 3 eller 4 økning i ALAT eller ASAT (se pkt. 4.2).

#### *Kreatinin*

Selv om det ikke er en bivirkning, er abemaciclib vist å øke serumkreatinin hos 98,3 % av pasientene (basert på laboratoriefunn), hvorav 1,9 % var grad 3 eller 4 (basert på laboratoriefunn). Hos pasienter som kun fikk en aromatasehemmer eller fulvestrant rapporterte 78,4 % en økning i serumkreatinin (alle laboratoriegrader). Abemaciclib er vist å øke serumkreatinin ved å hemme renale tubulær

sekresjonstransportører uten å påvirke glomerulær funksjon (som målt ved clearance av ioheksol) (se pkt. 4.5). I kliniske studier forekom økninger i serumkreatinin innen første måned med abemaciclib, og forble forhøyede men stabile under behandlingsperioden, var reversible ved behandlingsavbrudd og var ikke ledsaget av endringer i markører for nyrefunksjon som blodureanitrogen (BUN), cystatin C eller beregnet glomerulær filtrasjonsrate basert på cystatin C.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

### **4.9 Overdosering**

Ved overdosering med abemaciclib, kan fatigue og diaré forekomme. Det bør gis generell støttende behandling.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, proteinkinasehemmere, ATC-kode: L01X E50

#### Virkningsmekanisme

Abemaciclib er en potent og selektiv hemmer av syklinavhengig kinase 4 og 6 (CDK4 og CDK6), og mest aktiv mot syklin D1/CDK4 i enzymatiske undersøkelser. Abemaciclib hindrer fosforylering av retinoblastomprotein (Rb), noe som blokkerer cellesyklusprogresjon fra G1- til S-fasen av celledelingen og fører til undertrykkning av tumorvekst. I østrogenreseptor-positive brystkreftceller hindret vedvarende målhemming med abemaciclib "rebound" av Rb-fosforylering, noe som førte til stopp i celledelingen og apoptose. *In vitro* er Rb-negative og Rb-fattige kreftceller generelt mindre sensitive overfor abemaciclib. I xenograftmodeller for brystkreft førte abemaciclib, dosert daglig uten avbrudd i klinisk relevante konsentrasjoner, alene eller i kombinasjon med antiøstrogen, til reduksjon av tumorstørrelse.

#### Farmakodynamiske effekter

Hos kreftpasienter hemmer abemaciclib CDK4 og CDK6, vist ved hemming av fosforylering av Rb og topoisomerase II alfa, noe som fører til cellesyklushegning oppstrøms for restriksjonspunktet i G1.

#### Kardial elektrofysiologi

Effekten av abemaciclib på QTcF-intervallet ble evaluert hos 144 pasienter med avansert kreftsykdom. Ingen stor endring (dvs. > 20 ms) i QTcF-intervallet ble oppdaget ved gjennomsnittlig observert maksimumskonsentrasjon av abemaciclib ved steady-state etter en terapeutisk doseringsplan.

I en eksponering-responsanalyse hos friske frivillige med eksponeringer tilsvarende en dose på 200 mg to ganger daglig, forlenget ikke abemaciclib QTcF-intervallet i klinisk relevant grad.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

##### *Randomisert fase 3-studie MONARCH 3: Verzenio i kombinasjon med aromatasehemmere*

Effekt og sikkerhet av Verzenio i kombinasjon med en aromatasehemmer (anastrozol eller letrozol) ble evaluert i MONARCH 3, en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert fase 3-studie hos

kvinner med HR-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft som ikke tidligere hadde fått systemisk behandling for dette sykdomsbildet. Pasientene ble randomisert i forholdet 2:1 til å få Verzenios 150 mg to ganger daglig pluss en ikke-steroid aromatasehemmer gitt daglig i anbefalt dose versus placebo daglig pluss en ikke-steroid aromatasehemmer gitt etter samme skjema. Det primære endepunktet var utprøvervurdert progresjonsfri overlevelse (PFS), evaluert i henhold til RECIST 1.1. Sentrale sekundære effektendepunkter inkluderte objektiv responsrate (ORR), klinisk nytterate (CBR) og total overlevelse (OS).

Median alder hos inkluderte pasienter var 63 år (variasjon: 32-88). Omtrent 39 % av pasientene hadde fått kjemoterapi og 44 % hadde fått antihormonbehandling i en (neo)adjuvant setting. Pasienter med tidligere (neo)adjuvant endokrin behandling måtte ha fullført denne behandlingen minst 12 måneder før studierandomisering. De fleste pasientene (96 %) hadde metastatisk sykdom ved baseline. Omtrent 22 % av pasientene hadde kun skjelettsykdom og 53 % av pasientene hadde viscerale metastaser.

Det primære endepunktet, forbedret PFS, ble nådd. Primære effektresultater er oppsummert i tabell 7 og figur 1.

**Tabell 7. MONARCH 3: Oppsummering av effektdata (utprøvervurdering, intent-to-treat-populasjon)**

	<b>Verzenios pluss aromatasehemmer</b>	<b>Placebo pluss aromatasehemmer</b>
<b>Progresjonsfri overlevelse</b>	<b>N = 328</b>	<b>N = 165</b>
<b>Utprøvervurdering, antall hendelser (%)</b>	138 (42,1)	108 (65,5)
<b>Median [måneder] (95 % KI)</b>	28,18 (23,51, NR)	14,76 (11,24, 19,20)
Hazard ratio (95 % KI) og p-verdi	0,540 (0,418, 0,698), p = 0,000002	
Uavhengig radiografisk vurdering, antall hendelser (%)	91 (27,7)	73 (44,2)
Median [måneder] (95 % KI)	NR (NR, NR)	19,36 (16,37, 27,91)
Hazard ratio (95 % KI) og p-verdi	0,465 (0,339, 0,636), p < 0,000001	
<b>Objektiv responsrate<sup>a</sup> [%] (95 % KI)</b>	49,7 (44,3, 55,1)	37,0 (29,6, 44,3)
<b>Varighet av respons [måneder] (95 % KI)</b>	27,39 (25,74, NR)	17,46 (11,21, 22,19)
<b>Objektiv respons for pasienter med målbar sykdom<sup>a</sup></b>	<b>N = 267</b>	<b>N = 132</b>
Objektiv responsrate <sup>b</sup> [%] (95 % KI)	61,0 (55,2, 66,9)	45,5 (37,0, 53,9)
Komplett respons (%)	3,4	0
Partiell respons (%)	57,7	45,5
<b>Klinisk nytterate<sup>c</sup> (målbar sykdom) [%] (95 % KI)</b>	79,0 (74,1, 83,9)	69,7 (61,9, 77,5)

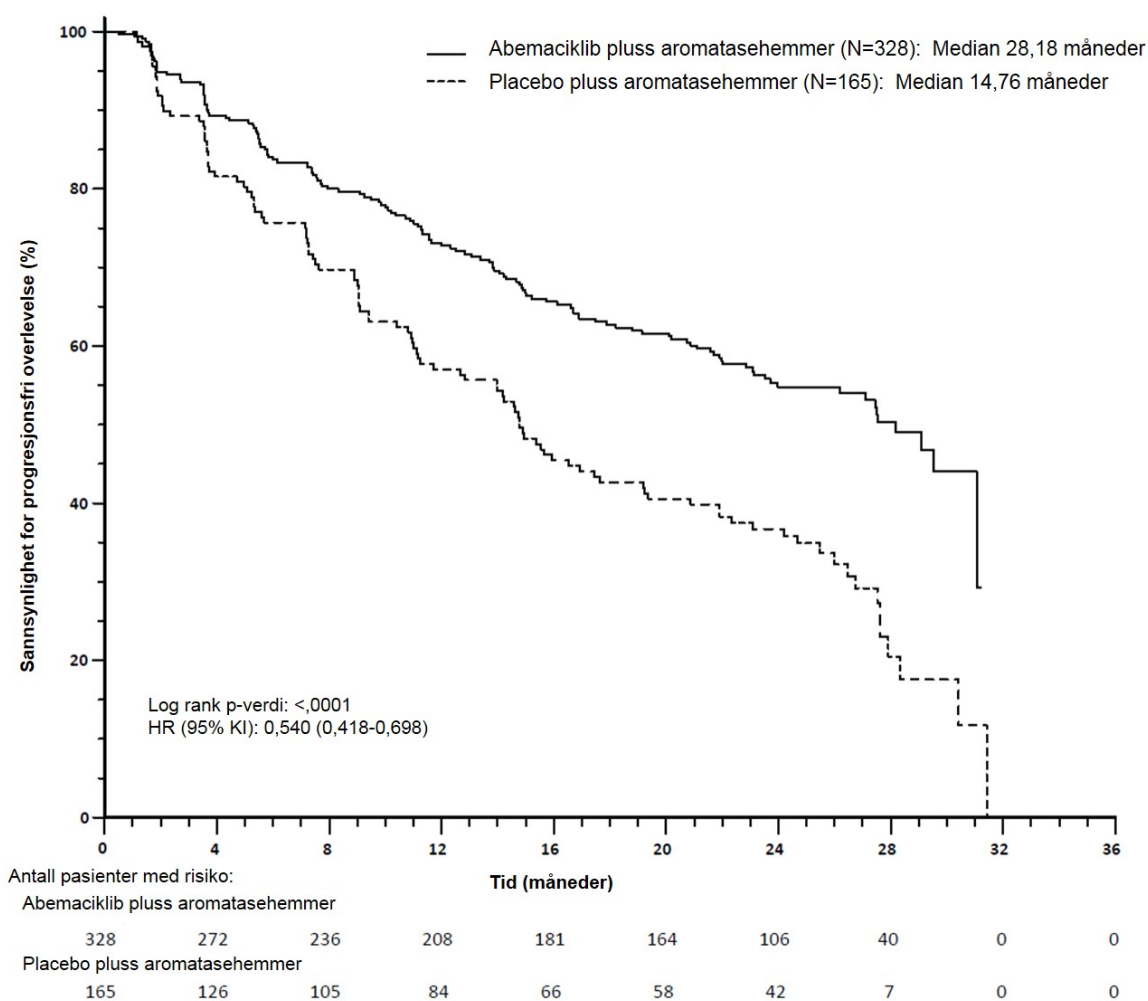
<sup>a</sup> Målbar sykdom definert iht. RECIST versjon 1.1

<sup>b</sup> Komplett respons + partiell respons

<sup>c</sup> Komplett respons + partiell respons + stabil sykdom i ≥ 6 måneder

N = antall pasienter, KI = konfidensintervall, NR = ikke nådd

**Figur 1 MONARCH 3: Kaplan-Meier-kurve av progresjonsfri overlevelse (utprøvervurdering, intent-to-treat-populasjon)**



Progresjonsfri overlevelse (PFS) ble signifikant forlenget i armen som fikk Verzenios pluss aromatasehemmer (AI) (hazard ratio [HR] på 0,540 [95 % KI 0,418 til 0,698]); median PFS var 28,18 måneder i armen som fikk Verzenios pluss AI og 14,67 måneder i armen som fikk placebo pluss AI. Disse resultatene tilsvarer en reduksjon av klinisk betydning i risikoen for sykdomsprogresjon eller død på 46 % for pasienter behandlet med abemaciclib pluss en aromatasehemmer.

Data på total overlevelse var ikke modne ved den siste analysen av PFS (93 observerte hendelser på tvers av de to armene). HR var 1,057 (95 % KI: 0,683, 1,633),  $p = 0,8017$ .

En rekke forhåndsspesifiserte undergruppeanalyser på PFS viste konsistente resultater på tvers av undergrupper inkludert alder (< 65 eller  $\geq 65$  år), sykdomslokasjon, sykdomstilstand (de novo metastatisk vs. tilbakevendende metastatisk vs. tilbakevendende lokalavansert), tilstedeværelse av målbar sykdom, progesteronreseptorstatus og ECOG funksjonsstatus ved baseline. Det ble sett en reduksjon i risikoen for sykdomsprogresjon eller død hos pasienter med visceral sykdom (HR= 0,567 [95 % KI: 0,407, 0,789]), median PFS på 21,6 måneder versus 14,0 måneder, hos pasienter med kun skjelettsykdom (HR= 0,565, [95 % KI: 0,306, 1,044]) og hos pasienter med målbar sykdom (HR= 0,517, [95 % KI: 0,392, 0,681]).

#### *Randomisert fase 3-studie MONARCH 2: Verzenios i kombinasjon med fulvestrant*

Effekt og sikkerhet av Verzenios i kombinasjon med fulvestrant ble evaluert i MONARCH 2, en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert fase 3-studie hos kvinner med HR-positiv, HER2-

negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft. Pasientene ble randomisert i forholdet 2:1 til å få Verzenios 150 mg to ganger daglig pluss fulvestrant 500 mg i intervaller på én måned, med en ytterligere dose på 500 mg gitt to uker etter innledende dose, versus placebo pluss fulvestrant med samme doseringsplan. Det primære endepunktet var utprøvervurdert PFS, evaluert i henhold til RECIST 1.1. Sentrale sekundære effektendepunkter inkluderte objektiv responsrate (ORR), klinisk nytterate (CBR) og total overlevelse (OS).

Median alder hos inkluderte pasienter var 60 år (variasjon: 32-91 år). I hver behandlingsarm var de fleste pasientene hvite og hadde ikke fått kjemoterapi mot metastatisk sykdom. 17 % av pasientene var pre-/perimenopausale på ovariesuppresjon med en GnRH-agonist. Omtrent 56 % av pasientene hadde viscerale metastaser. Omtrent 25 % av pasientene hadde primær endokrin resistens (progresjon på endokrin behandling innen de første 2 årene med adjuvant endokrin behandling eller innen de første 6 månedene med endokrin førstelinjebehandling mot metastatisk brystkreft) og for de fleste ble endokrin resistens utviklet senere. 59 % av pasientene hadde seneste endokrine behandling i (neo)adjuvant setting, og 38 % i metastatisk setting.

Studien oppnådde det primære endepunktet om å forbedre PFS. Primære effektresultater er oppsummert i tabell 8 og figur 2.

**Tabell 8. MONARCH 2: Oppsummering av effektdata (utprøvervurdering, intent-to-treat-populasjon)**

	<b>Verzenios pluss fulvestrant</b>	<b>Placebo pluss fulvestrant</b>
<b>Progresjonsfri overlevelse</b>	<b>N = 446</b>	<b>N = 223</b>
<b>Utprøvervurdering, antall hendelser (%)</b>	222 (49,8)	157 (70,4)
Median [måneder] (95 % KI)	16,4 (14,4, 19,3)	9,3 (7,4, 12,7)
Hazard ratio (95 % KI) og p-verdi	0,553 (0,449, 0,681), p = 0,0000001	
Uavhengig radiografisk vurdering, antall hendelser (%)	164 (36,8)	124 (55,6)
Median [måneder] (95 % KI)	22,4 (18,3, NR)	10,2 (5,8, 14,0)
Hazard ratio (95 % KI) og p-verdi	0,460 (0,363, 0,584), p < 0,000001	
<b>Objektiv responsrate<sup>a</sup> [%] (95 % KI)</b>	35,2 (30,8, 39,6)	16,1 (11,3, 21,0)
Varighet av respons [måneder] (95 % KI)	NR (18,05, NR)	25,6 (11,9, 25,6)
<b>Objektiv respons for pasienter med målbar sykdom<sup>a</sup></b>	<b>N = 318</b>	<b>N = 164</b>
Objektiv responsrate <sup>b</sup> [%] (95 % KI)	48,1 (42,6, 53,6)	21,3 (15,1, 27,6)
Komplett respons (%)	3,5	0
Partiell respons (%)	44,7	21,3
<b>Klinisk nytterate<sup>c</sup> (målbar sykdom) [%] (95 % KI)</b>	73,3 (68,4, 78,1)	51,8 (44,2, 59,5)

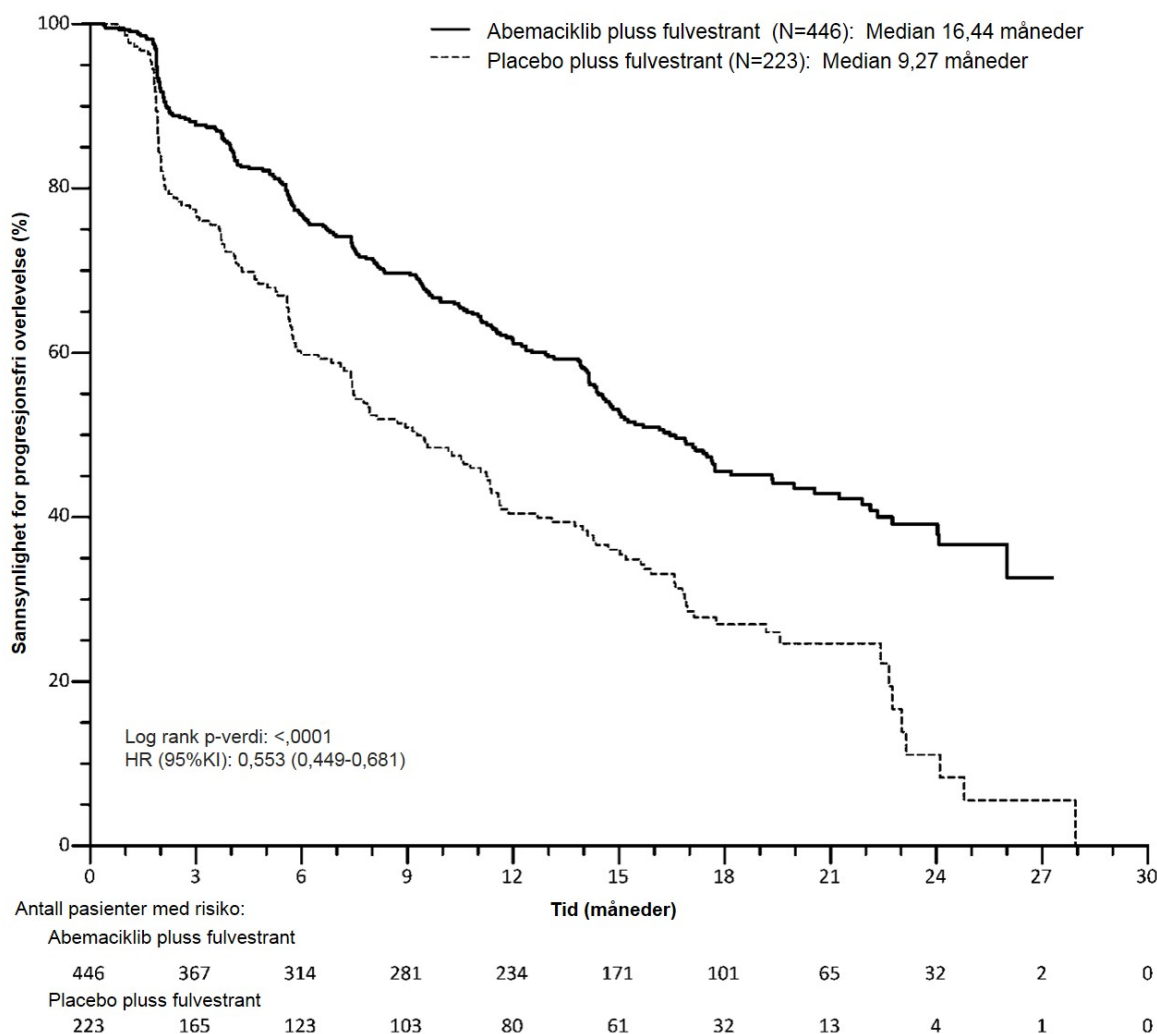
<sup>a</sup> Målbar sykdom definert iht. RECIST versjon 1.1

<sup>b</sup> Komplett respons + partiell respons

<sup>c</sup> Komplett respons + partiell respons + stabil sykdom i ≥ 6 måneder

N = antall pasienter, KI = konfidensintervall; NR = ikke oppnådd

**Figur 2 MONARCH 2: Kaplan-Meier-kurve av progresjonsfri overlevelse (utprøvervurdering, intent-to-treat-populasjon)**



Median PFS ble signifikant forlenget i armen med Verzenio pluss fulvestrant (HR= 0,553 [95 % KI 0,449, 0,681]); median PFS var 16,4 måneder versus 9,3 måneder i armen med placebo pluss fulvestrant. Disse resultatene tilsvarer en klinisk betydningsfull reduksjon i risikoen for sykdomsprogresjon eller død på 44,7 % og en forbedring i median PFS på 7,2 måneder for pasienter behandlet med Verzenio pluss fulvestrant. Verzenio pluss fulvestrant forlenget progresjonsfri overlevelse med hverken en klinisk betydningsfull eller signifikant forverring av helse-relatert livskvalitet.

Total overlevelse var ikke modent ved den endelige analysen av PFS (133 observerte hendelser på tvers av de to armene). HR var 0,854 (95 % KI: 0,598, 1,221),  $p = 0,3886$ .

En rekke forhåndsspesifiserte undergruppeanalyser på PFS viste konsistente resultater på tvers av undergrupper, inkludert alder (<math>< 65</math> eller

I en underpopulasjon med lokalavansert eller metastatisk sykdom som ikke hadde fått tidligere endokrin behandling, var PFS også konsistent.

### Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Verzenios i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved brystkreft (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon

Absorpsjonen av abemaciklib er langsom, med  $t_{max}$  på 8 timer og en gjennomsnittlig absolutt biotilgjengelighet på omtrent 45 %. I det terapeutiske doseområdet på 50-200 mg er økningen i plasmaeksposering (AUC) og  $C_{max}$  omtrent doseproporsjonal. Steady-state ble oppnådd innen 5 dager etter gjentatt dosering to ganger daglig, og abemaciklib ble akkumulert med et geometrisk gjennomsnittlig akkumuleringsforhold på 3,7 (58 % CV) og 5,8 (65 % CV) basert på henholdsvis  $C_{max}$  og AUC. Et fettrikt måltid økte kombinert AUC av abemaciklib og dets aktive metabolitter med 9 % og økte  $C_{max}$  med 26 %. Disse endringene ble ikke vurdert å være klinisk relevante. Abemaciklib kan derfor tas med eller uten mat.

### Distribusjon

Abemaciklib er i høy grad bundet til plasmaproteiner hos mennesker (gjennomsnittlig bundet fraksjon er omtrent 96 % til 98 %). Geometrisk gjennomsnittlig systemisk distribusjonsvolum er omtrent 750 l (69 % CV), noe som indikerer at abemaciklib distribueres over i vev.

Konsentrasjonen av abemaciklib og dets aktive metabolitter i cerebrospinalvæske er sammenlignbar med ubundet plasmakonsentrasjon.

### Biotransformasjon

Levermetabolisme er den viktigste clearance-veien for abemaciklib. Abemaciklib metaboliseres til flere metabolitter, hovedsakelig av cytokrom P450 (CYP) 3A4. Den primære biotransformasjonen er hydroksylering til en metabolitt som sirkulerer med en AUC som er 77 % av moderlegemidlet. I tillegg sirkulerer N-desetyl- og N-desetylhydroksymetabolittene med AUC som er 39 % og 15 % av moderlegemidlet. Disse sirkulerende metabolittene er aktive med tilsvarende potens som abemaciklib.

### Eliminasjon

Geometrisk gjennomsnittlig hepatisk clearance (CL) av abemaciklib var 21,8 l/t (39,8 % CV), og gjennomsnittlig plasmaelimineringstid for abemaciklib hos pasienter var 24,8 timer (52,1 % CV). Etter en peroral enkeltdose [ $^{14}C$ ]-abemaciklib ble omtrent 81 % av dosen skilt ut i feces og 3,4 % i urin. Hoveddelen av dosen eliminert i feces var metabolitter.

### Spesielle populasjoner

#### *Alder, kjønn og kroppsvekt*

Alder, kjønn og kroppsvekt hadde ingen effekt på eksponeringen for abemaciklib i en populasjonsfarmakokinetisk analyse av pasienter med kreft (135 menn og 859 kvinner, aldersspenn 24-91 år, kroppsvektområde 36-175 kg).

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Abemaciklib metaboliseres i leveren. Lett (Child-Pugh A) og moderat (Child-Pugh B) nedsatt leverfunksjon hadde ingen effekt på eksponeringen for abemaciklib. Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C) økte  $AUC_{0-\infty}$  av abemaciklib og potensjustert ubundet



abemaciklib og dets aktive metabolitter med henholdsvis 2,1 og 2,4 ganger. Halveringstiden til abemaciklib økte fra 24 til 55 timer (se pkt. 4.2).

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Renal clearance av abemaciklib og dets metabolitter er liten. Lett og moderat nedsatt nyrefunksjon hadde ingen effekt på eksponeringen for abemaciklib. Det er ingen data hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, terminal nyresykdom eller hos pasienter som får dialyse.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Primære målorganfunn av potensiell relevans for mennesker inkluderte gastrointestinale og hematolymfopoietiske organeffekter hos rotter og hunder i studier på opptil 13 ukers varighet. Effekter på lunger og skjelettmuskulatur forekom kun hos rotter ved eksponeringsnivåer omtrent 2 ganger høyere enn eksponeringsnivåer hos mennesker, og effekter på nyrene forekom kun hos rotter ved eksponeringsnivåer omtrent 6 ganger høyere enn eksponeringsnivåer hos mennesker. Fullstendig eller delvis bedring ble observert for alle målorganer på slutten av den 28-dagers rekonvalesensperioden.

#### Gentoksisitet

Abemaciklib var ikke mutagent i en bakteriell revers mutasjonstest (Ames), var ikke klastogent i en *in vitro* kromosomavvikstest i humane perifere blodlymfocytter, og var ikke klastogent i en *in vivo* mikrokjernetest i benmarg hos rotter.

#### Karsinogenitet

Spesifikke dyrestudier for å undersøke det karsinogene potensialet til abemaciklib har ikke blitt utført.

#### Utviklingstoksisitet

Abemaciklib var teratogent og førte til redusert fostervekt ved maternelle eksponeringer tilsvarende anbefalt dose hos mennesker.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

#### Tablettkjerne

krysskarmellosenatrium  
laktosemonohydrat  
mikrokrystallinsk cellulose  
kolloidal vannholdig silika  
natriumstearylfumarat

#### Filmdrasjering

*Verzenios 50 mg filmdrasjerte tabletter*  
polyvinylalkohol (E1203)  
titandioksid (E171)  
makrogol (E1521)  
talkum (E553b)  
gult jernoksid (E172)  
rødt jernoksid (E172)

*Verzenios 100 mg filmdrasjerte tablett*  
polyvinylalkohol (E1203)  
titandioksid (E171)  
makrogol (E1521)  
talkum (E553b)

*Verzenios 150 mg filmdrasjerte tablett*  
polyvinylalkohol (E1203)  
titandioksid (E171)  
makrogol (E1521)  
talkum (E553b)  
gult jernoksid (E172)

## **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

## **6.3 Holdbarhet**

2 år.

## **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Blisterpakninger av PCTFE/PE/PVC forseglet med aluminiumsfolie i kalenderblisterkort med 14, 28, 42, 56, 70 eller 168 filmdrasjerte tablett.

Perforerte endoseblisterpakninger av aluminium/aluminium med 28 x 1 filmdrasjerte tablett.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 27. september 2018

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn den første periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE****ESKE FOR 50 MG FILMDRASJERTE TABLETTER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Verzenios 50 mg filmdrasjerte tabletter  
abemaciclib

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg abemaciclib.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoff: laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 filmdrasjerte tabletter  
168 filmdrasjerte tabletter  
28 x 1 filmdrasjerte tabletter  
28 filmdrasjerte tabletter  
56 filmdrasjerte tabletter  
42 filmdrasjerte tabletter  
70 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP



**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Verzenios 50 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**ESKE FOR 100 MG FILMDRASJERTE TABLETTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Verzenios 100 mg filmdrasjerte tabletter  
abemaciclib

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg abemaciclib.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoff: laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 filmdrasjerte tabletter  
168 filmdrasjerte tabletter  
28 x 1 filmdrasjerte tabletter  
28 filmdrasjerte tabletter  
56 filmdrasjerte tabletter  
42 filmdrasjerte tabletter  
70 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Verzenios 100 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE****ESKE FOR 150 MG FILMDRASJERTE TABLETTER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Verzenios 150 mg filmdrasjerte tabletter  
abemaciclib

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg abemaciclib.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoff: laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 filmdrasjerte tabletter  
168 filmdrasjerte tabletter  
28 x 1 filmdrasjerte tabletter  
28 filmdrasjerte tabletter  
56 filmdrasjerte tabletter  
42 filmdrasjerte tabletter  
70 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Verzenios 150 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**KALENDERBLISTERKORT FOR 50 MG FILMDRASJERTE TABLETTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Verzenios 50 mg tabletter  
abemaciclib

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Lilly

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

Ma.  
Ti.  
On.  
To.  
Fr.  
Lø.  
Sø.

Morgen  
Kveld

Hold blisterkortet intakt

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**BLISTERPAKNING TIL BRUK INNE I KALENDERBLISTERKORT FOR 50 MG  
FILMDRASJERTE TABLETTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Verzenios 50 mg  
abemaciclib

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Lilly

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**KALENDERBLISTERKORT FOR 100 MG FILMDRASJERTE TABLETTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Verzenios 100 mg tabletter  
abemaciclib

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Lilly

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

Ma.  
Ti.  
On.  
To.  
Fr.  
Lø.  
Sø.

Morgen  
Kveld

Hold blisterkortet intakt



**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**BLISTERPAKNING TIL BRUK INNE I KALENDERBLISTERKORT FOR 100 MG  
FILMDRASJERTE TABLETTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Verzenios 100 mg  
abemaciclib

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Lilly

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**KALENDERBLISTERKORT FOR 150 MG FILMDRASJERTE TABLETTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Verzenios 150 mg tabletter  
abemaciclib

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Lilly

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

Ma.  
Ti.  
On.  
To.  
Fr.  
Lø.  
Sø.

Morgen  
Kveld

Hold blisterkortet intakt

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**BLISTERPAKNING TIL BRUK INNE I KALENDERBLISTERKORT FOR 150 MG  
FILMDRASJERTE TABLETTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Verzenios 150 mg  
abemaciclib

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Lilly

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**PERFORERT ENDOSEBLISTERPAKNING FOR 50 MG FILMDRASJERTE TABLETTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Verzenios 50 mg tabletter  
abemaciclib

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Lilly

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**PERFORERT ENDOSEBLISTERPAKNING FOR 100 MG FILMDRASJERTE TABLETTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Verzenios 100 mg tabletter  
abemaciclib

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Lilly

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**PERFORERT ENDOSEBLISTERPAKNING FOR 150 MG FILMDRASJERTE TABLETTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Verzenios 150 mg tabletter  
abemaciclib

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Lilly

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten**

**Verzenios 50 mg filmdrasjerte tabletter**  
**Verzenios 100 mg filmdrasjerte tabletter**  
**Verzenios 150 mg filmdrasjerte tabletter**  
abemaciclib (abemaciclib)

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Verzenios er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Verzenios
3. Hvordan du bruker Verzenios
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Verzenios
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### **1. Hva Verzenios er og hva det brukes mot**

Verzenios er et legemiddel mot kreft som inneholder virkestoffet abemaciclib.

Abemaciclib blokkerer effekten av proteiner som kalles syklinavhengig kinase 4 og 6. Disse proteinene er unormalt aktive i enkelte kreftceller, og får dem til å vokse ukontrollerbart. Ved å blokkere virkningen av disse proteinene kan veksten av kreftceller bremses, svulsten krympe og utviklingen av kreften forsinkes.

Verzenios brukes til å behandle kvinner med visse typer brystkreft (hormonreseptorpositiv (HR+), human epidermalvekstfaktorreseptor 2-negativ (HER2-)) som har spredt seg fra den opprinnelige svulsten og/eller til andre organer. Det gis sammen med hormonbehandlinger, som aromatasehemmere eller fulvestrant.

### **2. Hva du må vite før du bruker Verzenios**

**Bruk ikke Verzenios:**

- dersom du er allergisk overfor abemaciclib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).



## Advarsler og forsiktighetsregler

Verzenios kan:

- redusere antallet hvite blodceller og du kan ha høyere risiko for å få en infeksjon. Alvorlige infeksjoner som lungeinfeksjoner kan være livstruende.
- forårsake blodpropper i blodårene (venene).
- påvirke måten leveren din virker.
- forårsake diaré. Ved første tegn på diaré, start behandling med legemidler mot diaré, som loperamid. Drikk rikelig med væske.

Se avsnitt 4 “Mulige bivirkninger” og rådfør deg med lege dersom du har noen symptomer.

### Hva legen din vil sjekke før og under behandling

Du vil få tatt regelmessige blodprøver før og under behandlingen for å undersøke hvordan Verzenios påvirker blodet ditt (hvite blodceller, røde blodceller og blodplater) eller konsentrasjonen av leverenzymmer i blodet ditt.

### Barn og ungdom

Verzenios skal ikke brukes hos barn og ungdom under 18 år.

### Andre legemidler og Verzenios

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Rådfør deg spesielt med lege eller apotek før du bruker Verzenios dersom du bruker følgende:

- legemidler som kan øke konsentrasjonen av Verzenios i blodet:
  - **klaritromycin** (antibiotikum som brukes til å behandle bakterieinfeksjoner)
  - **itrakonazol, ketokonazol, posakonazol vorikonazol** (brukes til å behandle soppiinfeksjoner)
  - **lopinavir/ritonavir** (brukes til å behandle hiv/aids)
  - **digoksin** (brukes til å behandle hjertelidelser)
  - **dabigatraneteksilat** (brukes til å redusere risikoen for slag og blodpropp)
- legemidler som kan redusere effekten av Verzenios:
  - **karmabazepin** (antiepileptisk legemiddel, brukes mot kramper og anfall)
  - **rifampicin**, brukes til å behandle tuberkulose (TB)
  - **fenytoin** (brukes til å behandle krampeanfall)
  - **johannesurt** (et plantebasert legemiddel som brukes til å behandle mild depresjon og angst)

### Inntak av Verzenios sammen med mat og drikke

Unngå grapefrukt eller grapefruktjuice mens du bruker dette legemidlet, ettersom det kan øke konsentrasjonen av Verzenios i blodet ditt.

### Graviditet, amming og fertilitet

Diskuter prevensjon med legen din dersom det er noen mulighet for at du kan bli gravid. Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

#### Graviditet

Du skal ikke bruke Verzenios dersom du er gravid.

Du skal unngå å bli gravid mens du bruker Verzenios.

Dersom du kan få barn, må du bruke tilstrekkelige prevensjonsmetoder (f.eks. dobbelbarriereprevensjon som kondom og pessar) under behandling og i minst 3 uker etter avsluttet behandling.

Du må informere legen din dersom du blir gravid.

#### Amming

Du skal ikke amme mens du bruker Verzenios. Det er ikke kjent om Verzenios skilles ut i morsmelk.

#### **Kjøring og bruk av maskiner**

Tretthet og svimmelhet er svært vanlige bivirkninger. Vær spesielt forsiktig når du kjører bil eller bruker maskiner dersom du føler deg uvanlig trett eller svimmel.

#### **Verzenios inneholder laktose**

Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

#### **Verzenios inneholder natrium**

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som ”natriumfritt”.

### **3. Hvordan du bruker Verzenios**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

#### **Hvor mye du skal ta**

- Når det gis sammen med en aromatasehemmer eller fulvestrant for å behandle brystkreft, er anbefalt dose av Verzenios 150 mg tatt via munnen to ganger daglig.

Dersom du får visse bivirkninger mens du bruker Verzenios, kan legen din redusere dosen eller avbryte behandlingen midlertidig eller permanent.

#### **Hvordan og når du skal bruke Verzenios**

Ta Verzenios to ganger daglig til omtrent samme tid hver dag, fortrinnsvis morgen og kveld, slik at det er nok legemiddel i kroppen din hele tiden.

Du kan ta tablettene enten med eller uten mat, men unngå grapefrukt og grapefruktjuice (se avsnitt 2 “Verzenios sammen med mat og drikke”).

Svelg tablettene hel med et glass vann. Ikke tygg, knus eller del tablettene før du svelger dem.

#### **Hvor lenge du skal bruke Verzenios**

Bruk Verzenios sammenhengende så lenge legen din ber deg om det.

#### **Dersom du tar for mye av Verzenios**

Dersom du tar for mange tabletter, eller dersom noen andre tar legemidlet ditt, kontakt lege eller sykehus for råd. Vis frem Verzenios-esken og dette pakningsvedlegget. Det kan være nødvendig med medisinsk behandling.

#### **Dersom du går glipp av en dose med Verzenios**

Dersom du kaster opp etter å ha tatt dosen eller glemmer en dose, ta neste dose til vanlig tid. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose eller en dose du har kastet opp.

#### **Dersom du avbryter behandling med Verzenios**

Ikke slutt å ta Verzenios med mindre legen din har fortalt deg det.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

#### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Kontakt lege umiddelbart for noe av følgende:

- Symptomer som frysninger eller feber. Dette kan være tegn på lavt nivå av hvite blodceller (som kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer) og bør behandles umiddelbart. Hvis du har hoste, feber og vanskeligheter med å puste eller brystmerter, kan dette være tegn på lungeinfeksjon. Alvorlige eller livstruende infeksjoner er mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer).
- Smertefulle hovne bein, brystmerter, kortpustethet, rask åndedrett eller rask puls, da dette kan være tegn på blodpropp i en blodåre (vene) (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer).
- Diaré (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer).

Se avsnitt 2 for mer informasjon om bivirkningene listet opp ovenfor.

Andre bivirkninger med Verzenios kan inkludere:

##### **Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer)**

- Infeksjoner
- Nedsatt antall hvite blodceller, røde blodceller og blodplater
- Munntørrhet
- Betennelse i munnen og leppene, kvalme, oppkast
- Nedsatt appetitt
- Endret smakssans
- Hårtap
- Uvanlig tretthet
- Svimmelhet
- Kløe
- Utslett
- Unormale leverblodprøver

##### **Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)**

- Rennende øyne
- Muskelsvakhet
- Tørr hud

##### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

#### 5. Hvordan du oppbevarer Verzenios

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisterpakningen og esken etter "EXP". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at pakningen er skadet eller viser tegn på å være tuklet med.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Verzenios**

- Virkestoff er abemaciclib. Verzenios filmdrasjerte tabletter kommer i forskjellige styrker:
  - Verzenios 50 mg filmdrasjert tablett: hver tablett inneholder 50 mg abemaciclib.
  - Verzenios 100 mg filmdrasjert tablett: hver tablett inneholder 100 mg abemaciclib.
  - Verzenios 150 mg filmdrasjert tablett: hver tablett inneholder 150 mg abemaciclib.
  
- Andre innholdsstoffer i dette legemidlet er:
  - Tablettkjerne: kolloidal vannholdig silika, krysskarmellosenatrium, laktosemonohydrat, mikrokrystallinsk cellulose, natriumstearyl fumarat.
  - Filmdrasjering: titandioksid (E171), talkum (E553b), polyvinylalkohol (E1203), makrogol 3350 (E1521), gult jernoksid (E172) [kun 50 mg og 150 mg tabletter], rødt jernoksid (E172) [kun 50 mg tabletter].

### **Hvordan Verzenios ser ut og innholdet i pakningen**

- Verzenios 50 mg filmdrasjerte tabletter er beige ovale tabletter preget med "Lilly" på den ene siden og "50" på den andre.
- Verzenios 100 mg filmdrasjerte tabletter er hvite ovale tabletter preget med "Lilly" på den ene siden og "100" på den andre.
- Verzenios 150 mg filmdrasjerte tabletter er gule ovale tabletter preget med "Lilly" på den ene siden og "150" på den andre.

Verzenios er tilgjengelig i kalenderblisterpakninger på 14, 28, 42, 56, 70 og 168 filmdrasjerte tabletter og perforerte endoseblisterpakninger på 28 x 1 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

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

### **Tilvirker**

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

**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**

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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.