

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Verzenios 50 mg tabletki powlekane
Verzenios 100 mg tabletki powlekane
Verzenios 150 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Verzenios 50 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 50 mg abemacyklibu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 14 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Verzenios 100 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg abemacyklibu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 28 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Verzenios 150 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 150 mg abemacyklibu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 42 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana (tabletki).

Verzenios 50 mg tabletki powlekane

Beżowa, owalna tabletki o wymiarach 5,2 x 9,5 mm, z wytłoczeniem "Lilly" na jednej stronie i "50" na drugiej stronie.

Verzenios 100 mg tabletki powlekane

Biała, owalna tabletki o wymiarach 6,6 x 12,0 mm, z wytłoczeniem "Lilly" na jednej stronie i "100" na drugiej stronie.

Verzenios 150 mg tabletki powlekane

Żółta, owalna tabletką o wymiarach 7,5 x 13,7 mm, z wytłoczeniem "Lilly" na jednej stronie i "150" na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Verzenios jest wskazany w leczeniu kobiet chorych na raka piersi wykazującego ekspresję receptora hormonalnego (ang. *hormone receptor*, HR) i niewykazującego ekspresji receptora typu 2. dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*, HER2), w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem w ramach pierwszej linii leczenia hormonalnego lub u kobiet, które wcześniej stosowały terapię hormonalną.

U kobiet przed menopauzą lub w okresie okołomenopauzalnym terapię hormonalną należy stosować w skojarzeniu z agonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Verzenios musi być zapoczątkowane i nadzorowane przez lekarzy mających doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

Dawkowanie

Verzenios stosowany w skojarzeniu z terapią hormonalną

Zalecana dawka abemacyklibu to 150 mg dwa razy na dobę w przypadku stosowania w skojarzeniu z terapią hormonalną. Informacje dotyczące zalecanego dawkowania leku stosowanego w skojarzeniu w ramach terapii hormonalnej, podano w Charakterystyce Produktu Leczniczego tego leku.

Produkt leczniczy Verzenios powinien być przyjmowany nieprzerwanie, dopóki leczenie przynosi pacjentce korzyści kliniczne lub do czasu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności.

Należy pouczyć pacjentkę aby w przypadku wystąpienia wymiotów lub pominięcia dawki produktu Verzenios, następną dawkę przyjęła w wyznaczonym czasie; nie należy przyjmować dodatkowej dawki.

Modyfikacja dawki

W przypadku wystąpienia niektórych działań niepożądanych może być wymagane przerwanie podawania i (lub) zmniejszenie dawki produktu, zgodnie z zaleceniami podanymi w Tabelach 1–5.

Tabela 1. Zalecenia dotyczące modyfikacji dawki w przypadku działań niepożądanych

	Dawka produktu Verzenios terapia skojarzona
Zalecana dawka	150 mg dwa razy na dobę
Pierwsza modyfikacja dawki	100 mg dwa razy na dobę
Druga modyfikacja dawki	50 mg dwa razy na dobę

Tabela 2. Zalecenia dotyczące sposobu postępowania w przypadku objawów toksyczności hematologicznej

Przed rozpoczęciem stosowania produktu Verzenio należy wykonać morfologię krwi z rozmazem, po czym kontrolować ją co dwa tygodnie przez pierwsze dwa miesiące, co miesiąc przez następne dwa miesiące oraz w przypadku wskazań klinicznych. Zalecane jest, aby przed rozpoczęciem leczenia bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ang. absolute neutrophil counts, ANC) wynosiła $\geq 1500/\text{mm}^3$, liczba płytek krwi $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$, a stężenie hemoglobiny $\geq 8\ \text{g/dl}$.

Objawy toksyczności^{a, b}	Zalecenia dotyczące sposobu postępowania
Stopnia 1. lub 2.	Modyfikacja dawki nie jest konieczna.
Stopnia 3.	Wstrzymać dawkowanie do czasu złagodzenia objawów toksyczności do stopnia 2. lub mniejszego. Zmniejszenie dawki nie jest konieczne.
Stopnia 3. nawracające; lub stopnia 4.	Wstrzymać dawkowanie do czasu złagodzenia objawów toksyczności do stopnia 2 lub mniejszego. Wznowić podawanie w dawce zredukowanej o jeden poziom.
Pacjentka wymaga podania czynników wzrostu komórek krwi	Wstrzymać dawkowanie abemacyklibu na co najmniej 48 godzin po podaniu ostatniej dawki czynników wzrostu komórek krwi i do czasu złagodzenia objawów toksyczności do stopnia 2. lub mniejszego. Wznowić podawanie od mniejszej dawki, chyba że dawka już została zmniejszona z powodu objawów toksyczności, które spowodowały konieczność zastosowania czynnika wzrostu.

^a Klasyfikacja wg Ogólnie Przyjętych Kryteriów Terminologii Zdarzeń Niepożądanych Narodowego Instytutu Chorób Nowotworowych (Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE)

^b ANC: Stopnia 1: ANC < DGN – $1500/\text{mm}^3$; Stopnia 2: ANC 1000 – $<1500/\text{mm}^3$;
Stopnia 3: ANC 500 – $<1000/\text{mm}^3$; Stopnia 4: ANC $<500/\text{mm}^3$

DGN = dolna granica normy

Tabela 3. Zalecenia dotyczące sposobu postępowania w przypadku biegunki

Po wystąpieniu pierwszych objawów biegunki należy rozpocząć stosowanie leków przeciwbiegunkowych, takich jak loperamid.

Objawy toksyczności^a	Zalecenia dotyczące sposobu postępowania
Stopnia 1.	Modyfikacja dawki nie jest konieczna.
Stopnia 2.	Jeśli w ciągu 24 godzin objawy toksyczności nie zmniejszą się do stopnia 1. lub mniejszego, należy wstrzymać dawkowanie do czasu ich ustąpienia. Zmniejszenie dawki nie jest konieczne.
Stopnia 2. utrzymujące się lub nawracające po wznowieniu podawania tej samej dawki, pomimo zastosowania leków wspomagających w dawkach maksymalnych	Wstrzymać dawkowanie do czasu złagodzenia objawów toksyczności do stopnia 1. lub mniejszego. Wznowić podawanie w dawce zredukowanej o jeden poziom.
Stopnia 3. lub 4., albo wymagające hospitalizacji	

^a NCI CTCAE

Tabela 4. Zalecenia dotyczące sposobu postępowania w przypadku zwiększenia aktywności aminotransferaz

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Verzenios należy kontrolować aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT) i aminotransferazy asparaginianowej (AST), po czym kontrolować je co dwa tygodnie przez pierwsze dwa miesiące, co miesiąc przez następne dwa miesiące oraz w przypadkach wskazanych ze względów klinicznych.

Objawy toksyczności^a	Zalecenia dotyczące sposobu postępowania
Stopnia 1. (>GGN – 3,0 x GGN) Stopnia 2. (>3,0–5,0 x GGN)	Modyfikacja dawki nie jest konieczna.
Utrzymujące się lub nawracające stopnia 2., albo stopnia 3. (>5,0–20,0 x GGN)	Wstrzymać dawkowanie do czasu złagodzenia objawów toksyczności do poziomu wyjściowego lub do stopnia 1. Wznowić podawanie w dawce zredukowanej o jeden poziom.
Stopnia 4. (>20,0 x GGN)	Zakończyć leczenie abemacyklidem.

^a NCI CTCAE

GGN = górna granica normy

Tabela 5. Zalecenia dotyczące sposobu postępowania w przypadku objawów toksyczności niehematologicznej (z wyjątkiem biegunki i zwiększenia aktywności aminotransferaz)

Objawy toksyczności^a	Zalecenia dotyczące sposobu postępowania
Stopnia 1. lub 2.	Modyfikacja dawki nie jest konieczna.
Utrzymujące się lub nawracające objawy toksyczności stopnia 2., które pomimo zastosowania maksymalnych środków wspomagających nie zmniejszyły się do poziomu wyjściowego lub do stopnia 1. w ciągu 7 dni	Wstrzymać dawkowanie do czasu złagodzenia objawów toksyczności do stopnia 1. lub mniejszego. Wznowić podawanie w dawce zredukowanej o jeden poziom.
Stopnia 3. lub 4.	

^a NCI CTCAE

Inhibitory CYP3A4

Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A4. Jeśli nie można uniknąć stosowania silnych inhibitorów CYP3A4, należy zmniejszyć dawkę abemacyklidu do 100 mg dwa razy na dobę.

U pacjentek leczonych dawką abemacyklidu zmniejszoną do 100 mg dwa razy na dobę i u których nie można uniknąć jednoczesnego podawania silnego inhibitora CYP3A4, należy dodatkowo zmniejszyć dawkę abemacyklidu do 50 mg dwa razy na dobę.

U pacjentek, u których dawkę abemacyklidu zmniejszono do 50 mg dwa razy na dobę i u których nie można uniknąć jednoczesnego podawania silnego inhibitora CYP3A4, można nadal stosować abemacyklid w tej dawce, ściśle monitorując pacjentki pod kątem występowania objawów toksyczności. Ewentualnie można zmniejszyć dawkę abemacyklidu do 50 mg raz na dobę lub odstawić produkt.

Jeśli odstawiono inhibitor CYP3A4, dawkę abemacyklidu należy zwiększyć do dawki stosowanej przed rozpoczęciem podawania inhibitora CYP3A4 (po upływie czasu odpowiadającego 3–5 okresom półtrwania inhibitora CYP3A4).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjentki w podeszłym wieku

Nie jest konieczna modyfikacja dawki ze względu na wiek pacjentki (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentek z zaburzeniami czynności nerek o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, modyfikacja dawki nie jest wymagana. Brak jest danych dotyczących stosowania abemacyklibu u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, z krańcową niewydolnością nerek lub u pacjentek poddawanych dializie (patrz punkt 5.2). Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania abemacyklibu u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i ściśle je monitorować pod kątem występowania objawów toksyczności.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentek z zaburzeniami czynności wątroby o łagodnym (stopień A według klasyfikacji Child-Pugh) lub umiarkowanym nasileniu (stopień B według klasyfikacji Child-Pugh) modyfikacja dawki nie jest wymagana. U pacjentek z ciężkimi (stopień C według klasyfikacji Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby zaleca się zmniejszenie częstotliwości stosowania do jednego podania na dobę (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności abemacyklibu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Verzenios należy przyjmować doustnie.

Produkt może być przyjmowany z posiłkiem lub niezależnie od posiłków. Podczas przyjmowania produktu nie należy spożywać grejfrutów ani soku grejfrutowego (patrz punkt 4.5).

Pacjentki powinny przyjmować dawki codziennie mniej więcej o tej samej porze.

Tabletki należy połykać w całości (pacjentki nie powinny żuć, kruszyć ani dzielić tabletek przed połknięciem).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Neutropenia

U pacjentów otrzymujących abemacyklib zgłaszano przypadki neutropenii. U pacjentek, u których wystąpi neutropenia stopnia 3. lub 4., zaleca się modyfikację dawki (patrz punkt 4.2). Zdarzenia zakończone zgonem stwierdzono u <1% pacjentek. Pacjentki należy pouczyć, aby zgłaszały wszelkie przypadki gorączki lekarzowi prowadzącemu.

Zakażenia lub zarażenia pasożytnicze

Zakażenia zgłaszano częściej u pacjentek przyjmujących abemacyklib w skojarzeniu z terapią hormonalną niż u pacjentek otrzymujących placebo w skojarzeniu z terapią hormonalną. U pacjentek otrzymujących abemacyklib zgłaszano przypadki zapalenia płuc bez współwystępującej neutropenii. Zdarzenia zakończone zgonem stwierdzono u <1% pacjentek. Pacjentki należy kontrolować w kierunku wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych infekcji oraz jeżeli wskazane należy zastosować odpowiednie leczenie.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Żylne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe zgłoszono u 5,3% pacjentek leczonych abemacyklibem stosowanym łącznie z fulwestrantem lub inhibitorami aromatazy i u 0,8% pacjentek leczonych placebo podawanym łącznie z fulwestrantem lub inhibitorami aromatazy. Należy monitorować pacjentki w kierunku przedmiotowych i podmiotowych objawów zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej, a w razie ich wystąpienia zastosować odpowiednie leczenie.

Zwiększenie aktywności aminotransferaz

U pacjentek otrzymujących abemacyklib zgłaszano przypadki zwiększenia aktywności ALT i AST. W zależności od stopnia zwiększenia aktywności ALT lub AST konieczna może być modyfikacja dawki abemacyklibu (patrz punkt 4.2).

Biegunka

Biegunka jest najczęściej występującym działaniem niepożądanym. We wszystkich badaniach klinicznych mediana czasu, jaki upłynął do momentu wystąpienia po raz pierwszy biegunki, wynosiła około 6–8 dni, a mediana czasu trwania biegunki wynosiła 9 do 12 dni (stopnia 2.) i 6 do 8 dni (stopnia 3.). Bieguncie może towarzyszyć odwodnienie. Po pojawieniu się pierwszych objawów biegunki należy rozpocząć u pacjentki stosowanie leków przeciwbiegunkowych, takich jak loperamid, zwiększyć doustną podaż płynów i powiadomić lekarza prowadzącego. U pacjentek, u których wystąpi biegunka stopnia ≥ 2 ., zaleca się modyfikację dawki (patrz punkt 4.2).

Jednoczesne stosowanie induktorów CYP3A4

Należy unikać jednoczesnego stosowania induktorów CYP3A4 ze względu na ryzyko zmniejszenia skuteczności abemacyklibu (patrz punkt 4.5).

Masywny rozsiew z zajęciem narządów mięsnych

Nie ma danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania abemacyklibu u pacjentek z masywnym rozsiewem choroby z zajęciem narządów mięsnych (ang. *visceral crisis*).

Laktoza

Pacjentki z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem nieprawidłowego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinny przyjmować tego produktu.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w tabletkach, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę abemacyklibu

Abemacyklib jest metabolizowany głównie przez CYP3A4.

Inhibitory CYP3A4

Podawanie abemacyklibu jednocześnie z inhibitorami CYP3A4 może prowadzić do zwiększenia stężenia abemacyklibu w osoczu. U chorych na nowotwór w stadium zaawansowanym i (lub) z przerzutami jednoczesne podawanie inhibitora CYP3A4 klarytromycyny spowodowało 3,4-krotne

zwiększenie stężenia abemacyklibu w osoczu oraz 2,5-krotne zwiększenie stężenia osoczowego frakcji niezwiązanej abemacyklibu łącznie z jego aktywnymi metabolitami po korekcie względem mocy.

Należy unikać stosowania silnych inhibitorów CYP3A4 jednocześnie z abemacyklibem. W razie konieczności jednoczesnego podania silnych inhibitorów CYP3A4 należy zmniejszyć dawkę abemacyklibu (patrz punkt 4.2), a następnie uważnie monitorować pod kątem objawów toksyczności. Do przykładowych lecz nie wyłącznych silnych inhibitorów CYP3A4 zalicza się klarytromycynę, itrakonazol, ketokonazol, lopinawir/rytonawir, posakonazol i worykonazol. Należy unikać spożywania grejpfrutów i soku grejpfrutowego.

U pacjentek przyjmujących słabe lub umiarkowane inhibitory CYP3A4, nie jest wymagana modyfikacja dawki. Jednakże, należy ściśle monitorować pacjentki w kierunku objawów toksyczności.

Induktory CYP3A4

Podawanie abemacyklibu jednocześnie z silnym induktorem CYP3A4 ryfampicyną spowodowało zmniejszenie stężenia abemacyklibu w osoczu o 95% oraz stężenia osoczowego frakcji niezwiązanej abemacyklibu łącznie z jego aktywnymi metabolitami po korekcie względem mocy o 77% wykazane na podstawie wartości $AUC_{0-\infty}$. Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP3A4 (takich jak, ale nie wyłącznie: karbamazepiny, fenytoiny, ryfampicyny i ziela dziurawca) ze względu na ryzyko zmniejszenia skuteczności abemacyklibu.

Wpływ abemacyklibu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Produkty lecznicze, które są substratami białek transportujących

Abemacyklib i jego główne aktywne metabolity hamują aktywność nerkowego transportera kationów organicznych typu 2. (ang. *organic cation transporter 2*, OCT2), białka ekstruzji wielolekowej i toksyn (ang. *multidrug and extrusion toxin protein*, MATE) – MATE1 oraz MATE2-K. *In vivo* mogą wystąpić interakcje abemacyklibu ze znaczącymi klinicznie substratami tych transporterów, takimi jak dofetylid lub kreatynina (patrz punkt 4.8). W badaniu klinicznym interakcji z metforminą (substrat OCT2, MATE1 i 2) podawaną jednocześnie z abemacyklibem w dawce 400 mg odnotowano małe, ale nieistotne klinicznie zwiększenie (37%) stężenia metforminy w osoczu. Stwierdzono, że wynikało to ze zmniejszenia wydzielania nerkowego przy niezminionej filtracji kłębuszkowej.

U zdrowych osób podawanie abemacyklibu jednocześnie z substratem glikoproteiny P (P-gp) loperamidem spowodowało zwiększenie stężenia loperamidu w osoczu o 9% wykazane na podstawie wartości $AUC_{0-\infty}$ i o 35% wykazane na podstawie wartości C_{max} . Nie uznano tego zjawiska za istotne klinicznie. Jednak na podstawie zahamowania aktywności P-gp i białka warunkującego oporność lekową w raku piersi (ang. *breast cancer resistance protein*, BCRP) obserwowanego w warunkach *in vitro* po zastosowaniu abemacyklibu ustalono, że w warunkach *in vivo* istnieje możliwość wystąpienia interakcji abemacyklibu z substratami tych transporterów o wąskim indeksie terapeutycznym, takimi jak digoksyna lub eteksylan dabigatranu.

W badaniu klinicznym u chorych na raka piersi nie stwierdzono żadnych znaczących klinicznie interakcji farmakokinetycznych pomiędzy abemacyklibem a anastrozolem, fulwestrantem, eksemestanem, letrozolem lub tamoksyfenem.

Obecnie nie wiadomo, czy abemacyklib może zmniejszać skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych o działaniu systemowym, dlatego kobietom stosującym takie środki antykoncepcyjne zaleca się dołączenie metody barierowej.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować wysoce skuteczne metody antykoncepcji (np. podwójna bariera mechaniczna) w trakcie leczenia i co najmniej przez 3 tygodnie po jego zakończeniu (patrz punkt 4.5).

Ciąża

Brak jest danych dotyczących stosowania abemacyklibu u kobiet w ciąży. W badaniach na zwierzętach wykazano szkodliwy wpływ na rozrodczość (patrz punkt 5.3). Nie zaleca się stosowania produktu Verzenios w czasie ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy abemacyklib wydzielany jest do pokarmu kobiecego. Nie można wykluczyć istnienia zagrożenia dla noworodków lub niemowląt. Pacjentki stosujące abemacyklib nie powinny karmić piersią.

Płodność

Nie jest znany wpływ stosowania abemacyklibu na płodność u ludzi. W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono wpływu na żeńskie narządy rozrodcze. Jednakże cytotoksyczny wpływ na męski układ rozrodczy u szczurów i psów wskazuje na to, że abemacyklib może powodować zaburzenia płodności u osobników płci męskiej (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Verzenios wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjentkom należy zalecić zachowanie ostrożności podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn w przypadku wystąpienia uczucia zmęczenia lub zawrotów głowy w trakcie leczenia produktem Verzenios (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi są biegunka, zakażenia, neutropenia, niedokrwistość, zmęczenie, nudności, wymioty i zmniejszenie apetytu.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabelach poniżej działania niepożądane wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz według częstości występowania. Klasyfikacja częstości występowania jest następująca: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 6. Działania niepożądane zgłoszone w badaniach fazy 3., w których stosowano abemacyklib w skojarzeniu z terapią hormonalną (N=768)

Klasyfikacja układów i narządów <i>Częstość występowania</i> Zalecany termin	Abemacyklib stosowany łącznie z terapią hormonalną ^a		
	Objawy toksyczności – wszystkie stopnie (%)	Objawy toksyczności stopnia 3. (%)	Objawy toksyczności stopnia 4. (%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze <i>Bardzo często</i> Zakażenia ^b	43,6	5,2	1,0
Zaburzenia krwi i układu chłonnego <i>Bardzo często</i> Neutropenia	45,1	22,9	2,5
Leukopenia	25,7	8,5	0,3
Niedokrwistość	30,1	7,0	0,1
Trombocytopenia	14,3	2,2	1,0
<i>Często</i> Limfopenia	7,3	3,0	0,1
<i>Niezbyt często</i> Gorączka neutropeniczna	0,9	0,7	0,1
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania <i>Bardzo często</i> Zmniejszenie apetytu	26,4	1,3	0
Zaburzenia układu nerwowego <i>Bardzo często</i> Zaburzenia smaku	14,3	0	0
Zawroty głowy	12,9	0,5	0
Zaburzenia oka <i>Często</i> Zwiększone wydzielanie łez	6,8	0,1	0
Zaburzenia naczyniowe <i>Często</i> Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa ^c	5,3	1,7	0,3
Zaburzenia żołądka i jelit <i>Bardzo często</i> Biegunka	84,6	11,7	0
Wymioty	27,7	1,2	0
Nudności	43,5	2,1	0
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej <i>Bardzo często</i> Łysienie	20,7	0	0
Świąd	13,5	0	0
Osutka	12,9	1,0	0
<i>Często</i> Suchość skóry	9,0	0	0

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej <i>Często</i> Osłabienie mięśni	8,3	0,5	0
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania <i>Bardzo często</i> Zmęczenie Gorączka	40,5 10,7	2,3 0,1	0 0
Badania diagnostyczne <i>Bardzo często</i> Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	15,1 14,2	4,8 2,9	0,3 0

^a Abemacyklib w skojarzeniu z letrozolem, anastrozolem lub fulwestrantem.

^b Zakażenia obejmują wszystkie terminy zalecane dla kategorii „Zakażenia i zarażenia pasożytnicze” klasyfikacji układów i narządów.

^c Do żylnych incydentów zakrzepowo-zatorowych zalicza się zakrzepicę żył głębokich, zatorowość płucną, zakrzepicę zatok żylnych mózgu, zakrzepicę żyły podobojczykowej, zakrzepicę żyły pachowej, zakrzepicę żyły głównej dolnej i zakrzepicę żył miednicy.

Opis wybranych działań niepożądanych

Neutropenia

Neutropenię zgłaszano często (45,1%), a zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych stopnia 3. lub 4. (wykryte w badaniach laboratoryjnych) zgłoszono u 28,2% pacjentek otrzymujących abemacyklib w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy lub fulwestrantem. Mediana czasu, jaki upłynął do momentu wystąpienia neutropenii stopnia 3. lub 4., wynosiła od 29 do 33 dni, a mediana czasu upływającego do chwili jej ustąpienia wynosiła od 11 do 15 dni. Gorączkę neutropeniczną zgłoszono u 0,9% pacjentów. U pacjentek, u których wystąpi neutropenia stopnia 3. lub 4., zaleca się modyfikację dawki (patrz punkt 4.2).

Biegunka

Biegunka była najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym (patrz Tabela 6). Częstość jej występowania była największa w pierwszym miesiącu leczenia abemacyklibem i mniejsza w okresie późniejszym. We wszystkich badaniach mediana czasu, jaki upłynął do momentu wystąpienia po raz pierwszy biegunki, wynosiła 6 do 8 dni, a mediana czasu trwania biegunki wynosiła 9 do 12 dni (stopnia 2.) i 6 do 8 dni (stopnia 3.). Nasilenie biegunki zmniejszało się do poziomu wyjściowego lub do mniejszego stopnia po zastosowaniu leczenia wspomagającego, na przykład loperamidu i (lub) po modyfikacji dawki (patrz punkt 4.2).

Zwiększenie aktywności aminotransferaz

U pacjentek otrzymujących abemacyklib w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy lub fulwestrantem często zgłaszano przypadki zwiększenia aktywności ALT i AST (odpowiednio 15,1% i 14,2%). Zwiększenie aktywności ALT lub AST stopnia 3. lub 4. (wykryte w badaniach laboratoryjnych) zgłoszono u 6,1% i 4,2% pacjentek. Mediana czasu, jaki upłynął do momentu wystąpienia zwiększenia aktywności ALT stopnia 3. lub 4., wynosiła od 57 do 61 dni, a mediana czasu upływającego do chwili jego ustąpienia wynosiła 14 dni. Mediana czasu, jaki upłynął do momentu wystąpienia wzrostu aktywności AST stopnia 3. lub 4., wynosiła od 71 do 185 dni, a mediana czasu upływającego do chwili jego ustąpienia wynosiła od 13 do 15 dni. U pacjentek, u których wystąpi zwiększenie aktywności ALT lub AST stopnia 3. lub 4., zaleca się modyfikację dawki (patrz punkt 4.2).

Kreatynina

Chociaż nie jest to działanie niepożądane, wykazano że abemacyklib powoduje zwiększenie stężenia kreatyniny u 98,3% pacjentek (wykryte w badaniach laboratoryjnych), u 1,9% stopnia 3. lub 4.

(wykryte w badaniach laboratoryjnych). Wśród pacjentek otrzymujących tylko inhibitor aromatazy lub fulwestrant, wzrost stężenia kreatyniny w surowicy (wszystkich stopni w badaniach laboratoryjnych) zgłosiło 78,4% osób. Wykazano, że abemacyklib powoduje zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy w wyniku zahamowania aktywności transporterów wydzielania kanalikowego w nerkach bez pogorszenia czynności kłębuszków nerkowych (na podstawie oceny klirensu joheksolu) (patrz punkt 4.5). W badaniach klinicznych zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy występowało w pierwszym miesiącu podawania abemacyklibu, utrzymywało się na stałym podwyższonym poziomie przez cały okres leczenia i ustępowało po zaprzestaniu leczenia, przy czym nie towarzyszyły mu zmiany markerów czynności nerek, takich jak azot mocznikowy we krwi (BUN), cystatyna C lub wskaźnik filtracji kłębuszkowej wyliczony na podstawie stężenia cystatyny C.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania abemacyklibu może wystąpić uczucie zmęczenia i biegunka. Należy zastosować ogólne leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych, kod ATC: L01XE50

Mechanizm działania

Abemacyklib jest silnym i wybiórczym inhibitorem zależnych od cyklin kinaz typu 4. i 6. (CDK4 i CDK6), a w analizach enzymatycznych najsilniej hamuje cyklinę D1/CDK4. Abemacyklib uniemożliwia fosforylację białka retinoblastomy (ang. *retinoblastoma protein*, Rb), blokując w cyklu komórkowym przejście od fazy G1 do fazy S podziałów komórkowych, co prowadzi do zahamowania rozrostu guza. W liniach komórkowych raka piersi z dodatnią ekspresją receptora estrogenowego długotrwałe zahamowanie przez abemacyklib miejsca docelowego uniemożliwiało ponowną aktywację procesu fosforylacji Rb, powodując starzenie się i apoptozę komórek. W warunkach *in vitro* linie komórek nowotworowych niewykazujących ekspresji Rb i pozbawionych Rb są na ogół mniej wrażliwe na abemacyklib. W modelach ksenograftu raka piersi abemacyklib podawany bez przerwy raz na dobę w stężeniach znaczących klinicznie sam lub łącznie z lekami przeciwestrogenowymi powodował zmniejszenie rozmiarów zmiany nowotworowej.

Działanie farmakodynamiczne

U chorych na nowotwory abemacyklib hamuje CDK4 i CDK6, na co wskazuje zahamowanie fosforylacji Rb i topoizomeryazy II alfa, powodując zatrzymanie progresji cyklu komórkowego w punkcie restrykcyjnym fazy G1.

Elektrofizjologia mięśnia sercowego

Wpływ abemacyklibu na odstęp QTcF oceniono u 144 chorych na nowotwory w zaawansowanym stadium. Nie wykryto żadnej dużej zmiany (to znaczy >20 ms) odstępu QTcF przy średnim

maksymalnym stężeniu abemacyklibu w stanie stacjonarnym osiągniętym po podaniu leku w dawkach terapeutycznych według ustalonego schematu.

W analizie zależności odpowiedzi od poziomu ekspozycji u zdrowych osób, przy ekspozycji odpowiadającej obserwowanej w przypadku podawania dawki 200 mg dwa razy na dobę, abemacyklib nie powodował wydłużenia odstępu QTcF w stopniu istotnym klinicznie.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badanie fazy 3. MONARCH 3 z losowym doбором chorych: Verzenio stosowany w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy

Skuteczność i bezpieczeństwo produktu Verzenio stosowanego w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (anastrozolem lub letrozolem) oceniano w badaniu fazy 3. z losowym doбором chorych MONARCH 3 prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo u kobiet chorych na HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, które nie stosowały wcześniej leczenia systemowego z powodu tej choroby. Pacjentki przydzielano w sposób losowy w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej produkt Verzenio w dawce 150 mg dwa razy na dobę łącznie z niesteroidowym inhibitorem aromatazy podawanym codziennie w zaleconej dawce lub do grupy otrzymującej placebo oraz niesteroidowy inhibitor aromatazy według takiego samego schematu. Pierwszorzędowym punktem końcowym był oceniany przez badacza według kryteriów RECIST 1.1 czas przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS); najważniejsze drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności obejmowały odsetek odpowiedzi obiektywnych (ang. *objective response rate*, ORR), wskaźnik korzyści klinicznej (ang. *clinical benefit rate*, CBR) i czas przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS).

Mediana wieku pacjentek włączonych do badania wyniosła 63 lata (przedział 32–88 lat). Około 39% pacjentek stosowało wcześniej chemioterapię, a 44% stosowało wcześniej leczenie hormonalne w ramach terapii (neo)adiuwantowej. Pacjentki, które stosowały wcześniej (neo)adiuwantową terapię hormonalną, musiały ją ukończyć co najmniej 12 miesięcy przed randomizacją w badaniu. U większości pacjentek (96%) w punkcie wyjścia wykazano chorobę nowotworową z przerzutami. U około 22% pacjentek stwierdzono wyłącznie przerzuty w kościach, a u 53% pacjentek stwierdzono przerzuty w narządach miękkich.

W tym badaniu osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący wydłużenia PFS. Wyniki pierwotnej analizy skuteczności podsumowano w Tabeli 7 i na Rycinie 1.

Tabela 7. MONARCH 3: Podsumowanie danych dotyczących skuteczności (ocena badacza, grupa pacjentek wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem [ITT])

	Verzenio z inhibitorem aromatazy	Placebo z inhibitorem aromatazy
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby	N=328	N=165
Ocena badacza, liczba zdarzeń (%)	138 (42,1)	108 (65,5)
Mediana [miesiące] (95% CI)	28,18 (23,51; NU)	14,76 (11,24; 19,20)
Współczynnik ryzyka (95% CI) i wartość p	0,540 (0,418; 0,698), p=0,000002	
Niezależna analiza radiologiczna, liczba zdarzeń (%)	91 (27,7)	73 (44,2)
Mediana [miesiące] (95% CI)	NU (NU, NU)	19,36 (16,37; 27,91)
Współczynnik ryzyka (95% CI) i wartość p	0,465 (0,339; 0,636); p < 0,000001	
Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie^a [%] (95% CI)	49,7 (44,3; 55,1)	37,0 (29,6; 44,3)
Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie [miesiące] (95% CI)	27,39 (25,74; NU)	17,46 (11,21; 22,19)
Odpowiedź obiektywna u pacjentek z mierzalnymi zmianami chorobowymi^a	N=267	N=132
Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie ^b [%] (95% CI)	61,0 (55,2; 66,9)	45,5 (37,0; 53,9)
Odpowiedź całkowita, (%)	3,4	0
Odpowiedź częściowa, (%)	57,7	45,5
Wskaźnik korzyści klinicznej^c (mieralne zmiany chorobowe) [%] (95% CI)	79,0 (74,1; 83,9)	69,7 (61,9; 77,5)

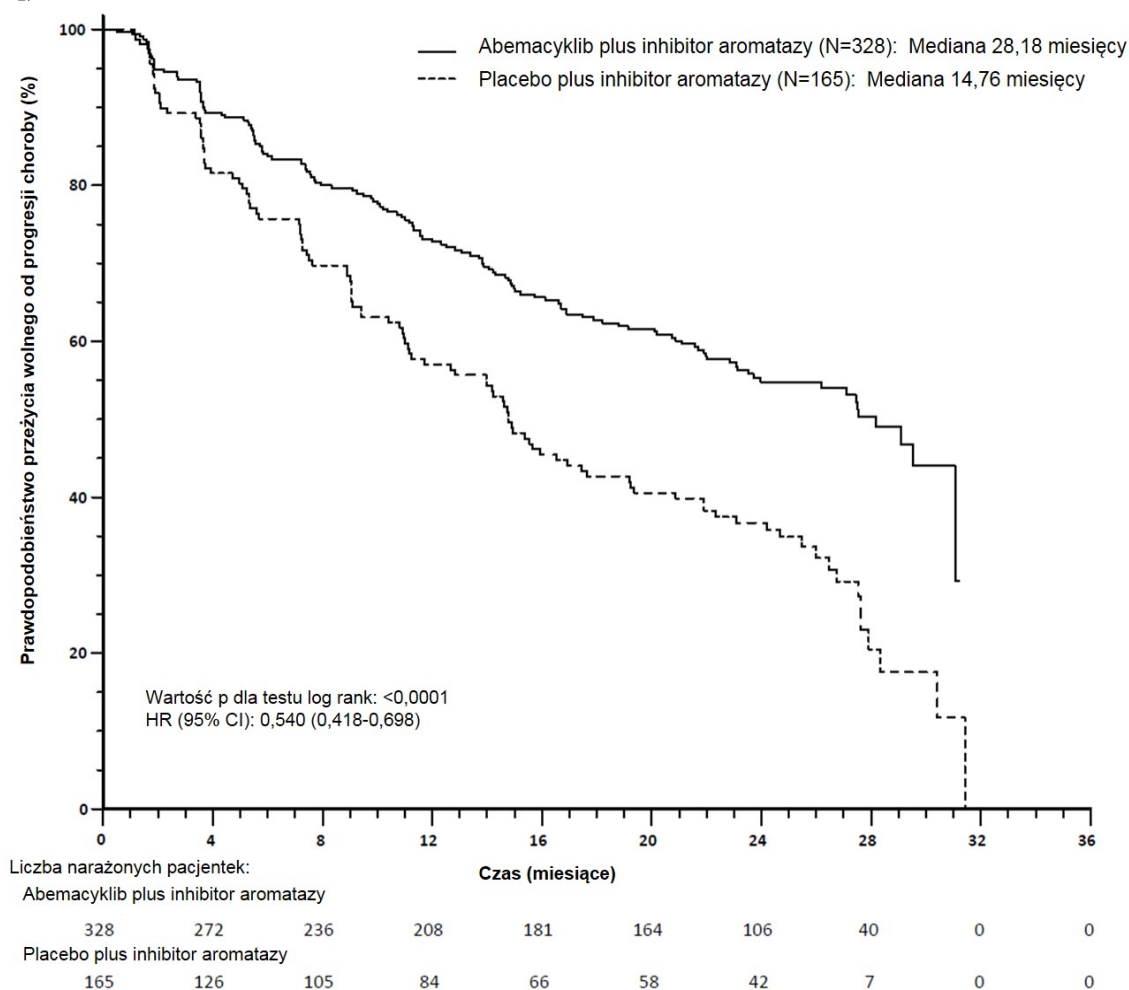
^a Mierzalne zmiany chorobowe określone na podstawie kryteriów RECIST w wersji 1.1

^b Odpowiedź całkowita + odpowiedź częściowa

^c Odpowiedź całkowita + odpowiedź częściowa + stabilizacja choroby przez ≥6 miesięcy

N = liczba pacjentek; CI (ang. confidence interval) = przedział ufności; NU = nie uzyskano.

Rycina 1. MONARCH 3: Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (ocena badacza, grupa pacjentek wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem [ITT])



Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) był istotnie wydłużony w grupie leczonej produktem Verzenios stosowanym w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (AI), (współczynnik ryzyka [HR] 0,540 [95% CI, 0,418 do 0,698]); mediana PFS wyniosła 28,18 miesiąca w grupie leczonej produktem Verzenios stosowanym w skojarzeniu z AI i 14,76 miesiąca w grupie otrzymującej placebo w skojarzeniu z AI. Wyniki te odpowiadają znaczącemu klinicznie zmniejszeniu ryzyka progresji choroby lub zgonu o 46% u pacjentek leczonych abemacyklibem stosowanym w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy.

Dane dotyczące czasu przeżycia całkowitego w chwili przeprowadzania końcowej analizy PFS (93 zdarzenia odnotowane w obydwu grupach leczenia) były niepełne. Wartość HR wyniosła 1,057 (95% CI: 0,683; 1,633), $p=0,8017$.

W szeregu określonych z góry analiz PFS w podgrupach wykazano wyniki zgodne we wszystkich podgrupach pacjentek, w tym w podgrupach wyodrębnionych w zależności od wieku (<65 lub ≥ 65 lat), umiejscowienia zmian chorobowych, rodzaju zmian w chorobie zaawansowanej (pierwsze przerzuty lub wznowa pod postacią przerzutów lub wznowa miejscowa), obecności mierzalnych zmian chorobowych, statusu ekspresji receptora progesteronowego oraz wyjściowego stanu sprawności ogólnej wg ECOG. Zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu stwierdzono u pacjentek z masywnym rozsiewem choroby z zajęciem narządów miękkich, (HR 0,567 [95% CI: 0,407; 0,789]), mediana PFS 21,6 miesiąca w porównaniu z 14,0 miesiącami; u pacjentek z przerzutami tylko w kościach (HR 0,565, [95% CI: 0,306; 1,044]); oraz u pacjentek z mierzalnymi zmianami chorobowymi (HR 0,517 [95% CI: 0,392; 0,681]).

Badanie fazy 3. MONARCH 2 z losowym doborem chorych: Verzenio stosowany w skojarzeniu z fulwestrantem

Skuteczność i bezpieczeństwo produktu Verzenio stosowanego w skojarzeniu z fulwestrantem oceniano badaniu fazy 3. MONARCH 2 z losowym doborem chorych prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną placebo u kobiet chorych na HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami. Pacjentki przydzielano w sposób losowy w stosunku 2:1 do grupy leczonej produktem Verzenio podawanym w dawce 150 mg dwa razy na dobę łącznie z fulwestrantem podawanym w dawce 500 mg w miesięcznych odstępach, z dodatkową dawką 500 mg dwa tygodnie po pierwszej dawce lub do grupy otrzymującej placebo łącznie z fulwestrantem stosowanym według tego samego schematu. Pierwszorzędowym punktem końcowym był oceniany przez badaczy według kryteriów RECIST 1.1 czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS); najważniejsze drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności obejmowały odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR), wskaźnik korzyści klinicznej (CBR) i czas przeżycia całkowitego (OS).

Mediana wieku pacjentek włączonych do badania wyniosła 60 lat (przedział 32–91 lat). W obu grupach terapeutycznych większość pacjentek stanowiły kobiety rasy białej i kobiety, które nie stosowały wcześniej chemioterapii z powodu z przerzutami. 17% pacjentek było w wieku około- lub przedmenopauzalnym i stosowało agonistę GnRH w celu zahamowania czynności jajników. U około 56% pacjentek stwierdzono przerzuty w narządach mięszowych. U około 25% pacjentek wykazano pierwotną oporność na hormonoterapię (progresja choroby w trakcie terapii hormonalnej w ciągu pierwszych 2 lat stosowania hormonoterapii adiuwantowej lub w ciągu pierwszych 6 miesięcy stosowania pierwszej linii hormonoterapii z powodu raka piersi z przerzutami), a u większości oporność na hormonoterapię rozwinęła się w okresie późniejszym. 59% pacjentek stosowało ostatnią hormonoterapię w ramach terapii (neo)adiuwantowej, a 38% z powodu choroby z przerzutami.

W badaniu tym osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący poprawy w zakresie PFS. Wyniki pierwotnej analizy skuteczności podsumowano w Tabeli 8 i na Rycinie 2.

Tabela 8. MONARCH 2: Podsumowanie danych dotyczących skuteczności (ocena badacza, grupa pacjentek wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem [ITT])

	Verzenio z fulwestrantem	Placebo z fulwestrantem
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby	N=446	N=223
Ocena badacza, liczba zdarzeń (%)	222 (49,8)	157 (70,4)
Mediana [miesiące] (95% CI)	16,4 (14,4; 19,3)	9,3 (7,4; 12,7)
Współczynnik ryzyka (95% CI) i wartość p	0,553 (0,449; 0,681), p=0,0000001	
Niezależna analiza radiologiczna, liczba zdarzeń (%)	164 (36,8)	124 (55,6)
Mediana [miesiące] (95% CI)	22,4 (18,3; NU)	10,2 (5,8; 14,0)
Współczynnik ryzyka (95% CI) i wartość p	0,460 (0,363; 0,584); p < 0,000001	
Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie^a [%] (95% CI)	35,2 (30,8; 39,6)	16,1 (11,3; 21,0)
Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie [miesiące] (95%CI)	NU (18,05; NU)	25,6 (11,9; 25,6)
Odpowiedź obiektywna u pacjentek z mierzalnymi zmianami chorobowymi^a	N=318	N=164
Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie ^b [%] (95% CI)	48,1 (42,6; 53,6)	21,3 (15,1; 27,6)
Odpowiedź całkowita, (%)	3,5	0
Odpowiedź częściowa, (%)	44,7	21,3
Wskaźnik korzyści klinicznej^c (mieralne zmiany chorobowe) [%] (95% CI)	73,3 (68,4; 78,1)	51,8 (44,2; 59,5)

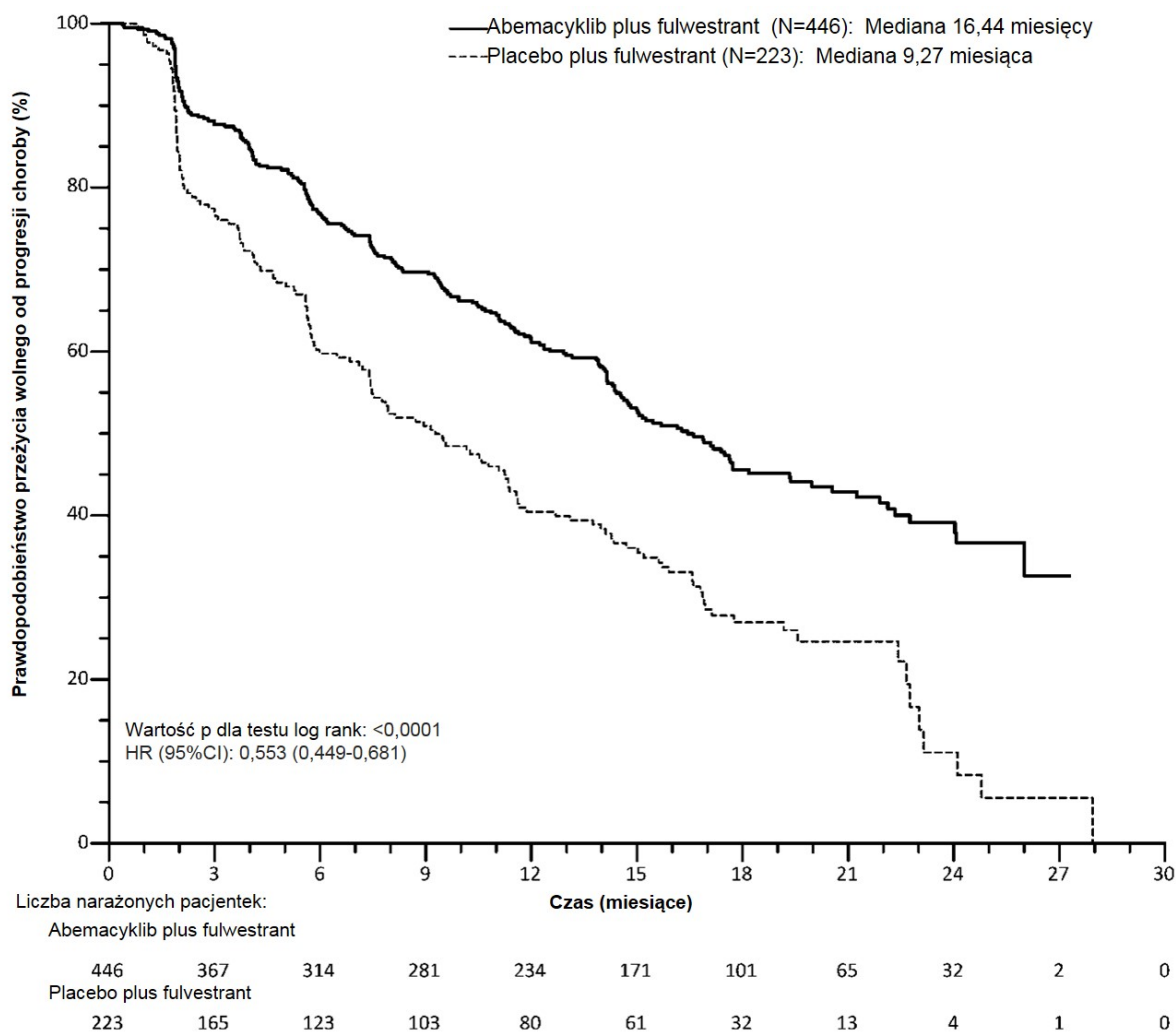
^a Mierzalne zmiany chorobowe określone na podstawie kryteriów RECIST w wersji 1.1

^b Odpowiedź całkowita + odpowiedź częściowa

^c Odpowiedź całkowita + odpowiedź częściowa + stabilizacja choroby przez ≥6 miesięcy

N = liczba pacjentek; CI (ang. confidence interval) = przedział ufności; NU=nie uzyskano

Rycina 2. MONARCH 2: Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (ocena badacza, grupa pacjentek wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem [ITT])



Mediana PFS była istotnie wydłużona w grupie leczonej produktem Verzenios stosowanym w skojarzeniu z fulwestrantem (HR 0,553 [95% CI 0,449; 0,681]); mediana PFS wyniosła 16,4 miesiąca w porównaniu z medianą 9,3 miesiąca w grupie otrzymującej placebo w skojarzeniu z fulwestrantem. Wyniki te odpowiadają znaczącemu klinicznie zmniejszeniu ryzyka progresji choroby lub zgonu o 44,7% i wydłużeniu mediany PFS o 7,2 miesiąca u pacjentek leczonych produktem Verzenios stosowanym w skojarzeniu z fulwestrantem. Verzenios stosowany łącznie z fulwestrantem spowodował wydłużenie czasu przeżycia bez progresji choroby bez jednoczesnego znaczącego klinicznie lub istotnego pogorszenia jakości życia zależnej od stanu zdrowia.

Dane dotyczące czasu przeżycia całkowitego w chwili przeprowadzania końcowej analizy PFS (133 zdarzenia odnotowane w obydwu grupach leczenia) były niepełne. Wartość HR wyniosła 0,854 (95% CI: 0,598; 1,221), p=0,3886.

W szeregu określonych z góry analiz PFS w podgrupach wykazano wyniki zgodne we wszystkich podgrupach pacjentek, w tym w podgrupach wyodrębnionych w zależności od wieku (<65 lub ≥65 lat), rasy, regionu geograficznego, umiejscowienia zmian chorobowych, oporności na hormonoterapię, obecności mierzalnych zmian chorobowych, statusu ekspresji receptora progesteronowego oraz statusu menopauzalnego. Stwierdzono zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu u pacjentek z maszynym rozsiewem choroby z zajęciem narządów miękkich, (HR 0,481 [95% CI: 0,369; 0,627]), mediana PFS 14,7 miesiąca w porównaniu z 6,5 miesiąca; u pacjentek z przerzutami wyłącznie w kościach (HR 0,543 [95% CI: 0,355; 0,833]); oraz u pacjentek z

mierzalnymi zmianami chorobowymi (HR 0,523 [95% CI: 0,412; 0,644]). U pacjentek w wieku około- i przedmenopauzalnym współczynnik ryzyka wyniósł 0,415 (95% CI: 0,246; 0,698); u pacjentek niewykazujących ekspresji receptora progesteronowego HR wyniósł 0,509 (95% CI: 0,325; 0,797).

PFS był również zgodny w podgrupie pacjentek z chorobą miejscowo zaawansowaną lub w stadium z przerzutami, które nie stosowały wcześniej terapii hormonalnej.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Verzenio we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu raka piersi (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Abemacyklilb wchłania się wolno, przy czym wartość T_{max} wynosi 8 godzin, a średnia bezwzględna dostępność biologiczna wynosi około 45%. W przedziale dawek terapeutycznych wynoszącym 50-200 mg, wzrost stężenia osocznego (AUC) i wartość C_{max} są w przybliżeniu proporcjonalne do dawki. Stężenie stanu stacjonarnego było osiągnięte w ciągu 5 dni po powtarzającym podawaniu produktu dwa razy na dobę, a na podstawie wartości C_{max} i AUC ustalono, że średnia geometryczna współczynnika kumulacji abemacyklilbu wyniosła odpowiednio 3,7 (CV 58%) i 5,8 (CV 65%). Posiłki bogato tłuszczowe zwiększały łączną wartość AUC abemacyklilbu i jego aktywnych metabolitów o 9% oraz wartość C_{max} o 26%. Zmian tych nie uznano za istotne klinicznie. W związku z tym abemacyklilb może być przyjmowany podczas posiłków lub niezależnie od posiłków.

Dystrybucja

Abemacyklilb w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza u ludzi (średnia związana frakcja wynosi około 96% do 98%). Średnia geometryczna ogólnoustrojowej objętości dystrybucji wynosi około 750 l (CV 69%), co świadczy o dystrybucji abemacyklilbu w tkankach.

Stężenia abemacyklilbu i jego aktywnych metabolitów w płynie mózgowo-rdzeniowym są porównywalne do stężeń osoczkowych niezwiązanej frakcji.

Metabolizm

Abemacyklilb usuwany jest z organizmu przede wszystkim w wyniku metabolizmu wątrobowego. Abemacyklilb jest metabolizowany do kilku metabolitów głównie przez cytochrom P450 (CYP) 3A4. Biotransformacja abemacyklilbu zachodzi przede wszystkim w drodze hydroksylacji do metabolitu krążącego we krwi, którego wartość AUC stanowi 77% wartości leku macierzystego. Ponadto, we krwi krążą metabolity N-deetylowany i N-deetylohydroksylozony, których wartość AUC stanowi odpowiednio 39% i 15% wartości leku macierzystego. Te metabolity krążące we krwi są aktywne i mają moc podobną do abemacyklilbu.

Eliminacja

Średnia geometryczna klirensu (CL) wątrobowego abemacyklilbu wyniosła 21,8 l/h (CV 39,8%), a średni okres półtrwania w osoczu w fazie eliminacji abemacyklilbu u pacjentów wyniósł 24,8 godziny (CV 52,1%). Po podaniu doustnie pojedynczej dawki abemacyklilbu znakowanego [^{14}C] około 81% podanej dawki wydalane było z kałem, a 3,4% z moczem. Większość dawki wydalanej z kałem stanowiły metabolity.

Szczególne grupy pacjentów

Wiek, płeć i masa ciała

Wiek, płeć i masa ciała nie miały żadnego wpływu na ekspozycję na abemacyklib w analizie farmakokinetyki populacyjnej u chorych na nowotwory (135 mężczyzn i 859 kobiet; przedział wiekowy 24–91 lat; przedział masy ciała 36–175 kg).

Zaburzenia czynności wątroby

Abemacyklib jest metabolizowany w wątrobie. Zaburzenia czynności wątroby o łagodnym (stopień A według klasyfikacji Child-Pugh) i umiarkowanym nasileniu (stopień B według klasyfikacji Child-Pugh) nie miały wpływu na ekspozycję na abemacyklib. U osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C według klasyfikacji Child-Pugh) wartość $AUC_{0-\infty}$ abemacyklibu oraz frakcji niezwiązanej abemacyklibu łącznie z jego aktywnymi metabolitami po korekcie względem mocy zwiększyła się odpowiednio 2,1-krotnie i 2,4-krotnie. Okres półtrwania abemacyklibu wydłużył się z 24 do 55 godzin (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

Wartość klirensu nerkowego abemacyklibu i jego metabolitów jest niewielka. Zaburzenia czynności nerek o łagodnym i umiarkowanym nasileniu nie miały wpływu na ekspozycję na abemacyklib. Brak jest danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, z końcową niewydolnością nerek lub pacjentów poddawanych dializie.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Do zmian w głównych narządach docelowych o potencjalnym znaczeniu dla ludzi należały zmiany w narządach układu pokarmowego i krwiotwórczego u szczurów i psów wykazane w badaniach trwających maksymalnie 13 tygodni. Zmiany w płucach i mięśniach szkieletowych występowały tylko u szczurów, gdy narażenie było około 2-krotnie większe niż narażenie występujące u ludzi, a zmiany w nerkach występowały tylko u szczurów, gdy narażenie było około 6-krotnie większe niż narażenie występujące u ludzi. Pod koniec trwającego 28 dni okresu rekonwalescencji obserwowano całkowite lub częściowe ustąpienie zmian we wszystkich narządach docelowych.

Genotoksyczność

Nie wykazano właściwości mutagennych abemacyklibu w badaniach mutacji powrotnych w komórkach bakteryjnych (test Ames), ani właściwości klastogennych w teście aberracji chromosomowych *in vitro* w ludzkich limfocytach krwi obwodowej i w teście mikrojąderekowym *in vivo* w komórkach szpiku kostnego u szczurów.

Rakotwórczość

Nie przeprowadzono specjalnych badań potencjalnego działania rakotwórczego abemacyklibu u zwierząt.

Toksyczność rozwojowa

Abemacyklib działał teratogennie i powodował zmniejszenie masy ciała płodu, gdy narażenie u matki było podobne, jak po podaniu dawki zalecanej u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

kroskarmeloza sodowa
laktoza jednowodna
celuloza mikrokrystaliczna
krzemionka koloidalna uwodniona
sodu stearylofumaran

Otoczka tabletki

Verzenios 50 mg tabletki powlekane

alkohol poliwinylowy (E 1203)
tytanu dwutlenek (E 171)
makrogol (E 1521)
talk (E 553b)
żelaza tlenek żółty (E 172)
żelaza tlenek czerwony (E 172)

Verzenios 100 mg tabletki powlekane

alkohol poliwinylowy (E 1203)
tytanu dwutlenek (E 171)
makrogol (E 1521)
talk (E 553b)

Verzenios 150 mg tabletki powlekane

alkohol poliwinylowy (E 1203)
tytanu dwutlenek (E 171)
makrogol (E 1521)
talk (E 553b)
żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PCTFE/PE/PVC zamknięte folią aluminiową w blisterze kalendarzowym w opakowaniach zawierających 14, 28, 42, 56, 70 lub 168 tabletek powlekanych.

Blistry Aluminium/Aluminium z perforacją oddzielającą pojedyncze dawki, zawierające 28 x 1 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1307/001
EU/1/18/1307/002
EU/1/18/1307/003
EU/1/18/1307/004
EU/1/18/1307/005
EU/1/18/1307/006
EU/1/18/1307/007
EU/1/18/1307/008
EU/1/18/1307/009
EU/1/18/1307/010
EU/1/18/1307/011
EU/1/18/1307/012
EU/1/18/1307/013
EU/1/18/1307/014
EU/1/18/1307/015
EU/1/18/1307/016
EU/1/18/1307/017
EU/1/18/1307/018
EU/1/18/1307/019
EU/1/18/1307/020
EU/1/18/1307/021

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 września 2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Lilly, S.A.
Avda. de la Industria, 30
28108 Alcobendas, Madryt
Hiszpania

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE TABLETKI POWLEKANE 50 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Verzenios 50 mg tabletki powlekane
abemacyklib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera 50 mg abemacyklibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: laktoza. Więcej informacji, patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek powlekanych
168 tabletek powlekanych
28 x 1 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych
42 tabletki powlekane
70 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1307/001 (14 tabletek powlekanych)
EU/1/18/1307/002 (168 tabletek powlekanych)
EU/1/18/1307/003 (28 x 1 tabletek powlekanych)
EU/1/18/1307/010 (28 tabletek powlekanych)
EU/1/18/1307/011 (56 tabletek powlekanych)
EU/1/18/1307/016 (42 tabletki powlekane)
EU/1/18/1307/017 (70 tabletek powlekanych)

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Verzenios 50 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE TABLETKI POWLEKANE 100 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Verzenios 100 mg tabletki powlekane
abemacyklib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg abemacyklibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: laktoza. **Wiecej informacji, patrz ulotka dla pacjenta.**

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek powlekanych
168 tabletek powlekanych
28 x 1 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych
42 tabletki powlekane
70 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGAH PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1307/004 (14 tabletek powlekanych)
EU/1/18/1307/005 (168 tabletek powlekanych)
EU/1/18/1307/006 (28 x 1 tabletek powlekanych)
EU/1/18/1307/012 (28 tabletek powlekanych)
EU/1/18/1307/013 (56 tabletek powlekanych)
EU/1/18/1307/018 (42 tabletki powlekane)
EU/1/18/1307/019 (70 tabletek powlekanych)

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Verzenios 100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE TABLETKI POWLEKANE 150 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Verzenios 150 mg tabletki powlekane
abemacyklib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera 150 mg abemacyklibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: laktoza. Więcej informacji, patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek powlekanych
168 tabletek powlekanych
28 x 1 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych
42 tabletki powlekane
70 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGAH PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1307/007 (14 tabletek powlekanych)
EU/1/18/1307/008 (168 tabletek powlekanych)
EU/1/18/1307/009 (28 x 1 tabletek powlekanych)
EU/1/18/1307/014 (28 tabletek powlekanych)
EU/1/18/1307/015 (56 tabletek powlekanych)
EU/1/18/1307/020 (42 tabletki powlekane)
EU/1/18/1307/021 (70 tabletek powlekanych)

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Verzenios 150 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER Z KALENDARZEM, ZAWIERAJĄCY TABLETKI POWLEKANE 50 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Verzenios 50 mg tabletki
abemacyklib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Lilly

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

pn.
wt.
śr.
czw.
pt.
sob.
ndz.

rano
wieczór

Należy zachować blister w całości.

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER UMIESZCZONY WEWNĄTRZ BLISTRA Z KALENDARZEM ZAWIERAJĄCY TABLETKI POWLEKANE 50 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Verzenios 50 mg
abemacyklib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Lilly

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER Z KALENDARZEM, ZAWIERAJĄCY TABLETKI POWLEKANE 100 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Verzenios 100 mg tabletki
abemacyklib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Lilly

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

pn.
wt.
śr.
czw.
pt.
sob.
ndz.

rano
wieczór

Należy zachować blister w całości.

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER UMIESZCZONY WEWNĄTRZ BLISTRA Z KALENDARZEM ZAWIERAJĄCY TABLETKI POWLEKANE 100 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Verzenios 100 mg
abemacyklib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Lilly

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER Z KALENDARZEM, ZAWIERAJĄCY TABLETKI POWLEKANE 150 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Verzenios 150 mg tabletki
abemacyklib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Lilly

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

pn.
wt.
śr.
czw.
pt.
sob.
ndz.

rano
wieczór

Należy zachować blister w całości.

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER UMIESZCZONY WEWNĄTRZ BLISTRA Z KALENDARZEM ZAWIERAJĄCY TABLETKI POWLEKANE 150 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Verzenios 150 mg
abemacyklib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Lilly

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER Z PERFORACJĄ ODDZIELAJĄCĄ POJEDYNCZE DAWKI, ZAWIERAJĄCY TABLETKI POWLEKANE 50 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Verzenios 50 mg tabletki
abemacyklib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Lilly

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER Z PERFORACJĄ ODDZIELAJĄCĄ POJEDYNCZE DAWKI, ZAWIERAJĄCY TABLETKI POWLEKANE 100 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Verzenios 100 mg tabletki
abemacyklib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Lilly

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER Z PERFORACJĄ ODDZIELAJĄCĄ POJEDYNCZE DAWKI, ZAWIERAJĄCY TABLETKI POWLEKANE 150 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Verzenios 150 mg tabletki
abemacyklib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Lilly

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Verzenios 50 mg tabletki powlekane
Verzenios 100 mg tabletki powlekane
Verzenios 150 mg tabletki powlekane
abemacyklib

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest Verzenios i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Verzenios
3. Jak stosować Verzenios
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Verzenios
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Verzenios i w jakim celu się go stosuje

Verzenios jest lekiem przeciwnowotworowym zawierającym substancję czynną abemacyklib.

Abemacyklib hamuje działanie białek zwanych zależnymi od cyklin kinazami typu 4 i 6. Białka te wykazują nieprawidłową aktywność w niektórych komórkach nowotworowych, powodując ich niekontrolowany rozrost. Zahamowanie działania tych białek może zwolnić tempo rozrostu komórek nowotworowych, spowodować zmniejszenie się rozmiarów guza i opóźnienie procesu postępowania zmian nowotworowych.

Verzenios jest stosowany w leczeniu kobiet chorych na pewne rodzaje raka piersi (z dodatnim receptorem hormonalnym (HR+) i ujemnym receptorem ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2. (HER2-)) rozprzestrzeniającego się poza okolicę guza pierwotnego i (lub) do innych narządów. Lek podawany jest razem z lekami stosowanymi w terapii hormonalnej, takimi jak inhibitory aromatazy lub fulwestrant.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Verzenios

Kiedy nie stosować leku Verzenios:

- jeśli pacjent ma uczulenie na abemacyklib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Verzenios może:

- spowodować zmniejszenie liczby krwinek białych, co może prowadzić do zwiększenia ryzyka zakażenia. Poważne zakażenia, takie jak zakażenia płuc, mogą zagrażać życiu;
- spowodować powstanie zakrzepów krwi w żyłach;
- wpłynąć na czynność wątroby;
- spowodować biegunkę. Po wystąpieniu pierwszych objawów biegunki należy rozpocząć stosowanie leków przeciwbiegunkowych, takich jak loperamid. Należy pić dużo płynów.

W przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów należy zapoznać się z treścią punktu 4 „Możliwe działania niepożądane” i poradzić się lekarza.

Co lekarz będzie kontrolował przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie leczenia

Przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie leczenia regularnie wykonywane będą badania krwi po to, by sprawdzić, czy lek Verzenios wpływa na morfologię krwi (krwinki białe, krwinki czerwone, płytki krwi) lub aktywność enzymów wątrobowych we krwi.

Dzieci i młodzież

Leku Verzenios nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Verzenios a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

W szczególności przed rozpoczęciem stosowania leku Verzenios należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce, o przyjmowaniu następujących leków:

- leki, które mogą spowodować zwiększenie stężenia leku Verzenios we krwi:
 - **klarytromycyna** (antybiotyk stosowany w leczeniu zakażeń bakteryjnych);
 - **itakonazol, ketokonazol, posakonazol, worykonazol** (stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych);
 - **lopinawir/rytonawir** (stosowane w leczeniu zakażeń wirusem HIV/AIDS)
 - **digoksyna** (stosowana w leczeniu zaburzeń serca);
 - **eteksylan dabigatranu** (stosowany w celu zmniejszenia ryzyka udaru i zakrzepów krwi);
- leki, które mogą zmniejszyć skuteczność leku Verzenios:
 - **karbamazepina** (lek przeciwpadaczkowy stosowany w leczeniu napadów drgawkowych)
 - **ryfampicyna** (stosowana w leczeniu gruźlicy);
 - **fenytoina** (stosowana w leczeniu napadów drgawkowych);
 - **ziele dziurawca** (preparat ziołowy stosowany w leczeniu łagodnej postaci depresji i zaburzeń lękowych).

Stosowanie leku Verzenios z jedzeniem i pić

Należy unikać spożywania grejpfrutów lub soku grejpfrutowego w czasie stosowania tego leku, ponieważ może to spowodować zwiększenie stężenia leku Verzenios we krwi.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Należy porozmawiać z lekarzem, jeżeli jest możliwe żeby pacjentka zaszła w ciążę. Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Ciąża

Nie należy stosować leku Verzenios, jeśli pacjentka jest w ciąży.

Podczas przyjmowania leku Verzenios należy unikać zajścia w ciążę.

Jeśli pacjentka jest w wieku rozrodczym, powinna stosować odpowiednie metody zapobiegania ciąży (np. podwójną barierę mechaniczną, czyli prezerwatywę jednocześnie z błoną dopochwową) w trakcie leczenia i co najmniej przez 3 tygodnie po jego zakończeniu.

Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę, musi powiadomić o tym lekarza.

Karmienie piersią

Kobiety nie powinny karmić piersią w czasie przyjmowania leku Verzenios. Nie wiadomo, czy lek Verzenios przenika do pokarmu kobiecego.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Bardzo często występującymi działaniami niepożądanymi są zawroty głowy i zmęczenie. Jeśli pacjentka odczuwa nietypowe zmęczenie lub zawroty głowy, powinna zachować szczególną ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

Verzenios zawiera laktozę.

Pacjentki, u których stwierdzono nietolerancję pewnych cukrów, powinny skontaktować się z lekarzem przed rozpoczęciem przyjmowania tego leku.

Verzenios zawiera sód.

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej tabletkie, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować Verzenios

Zalecana dawka

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka leku Verzenios stosowanego w łącznie z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem w leczeniu raka piersi to 150 mg doustnie dwa razy na dobę.

W przypadku wystąpienia pewnych działań niepożądanych podczas przyjmowania leku Verzenios lekarz może zmniejszyć dawkę lub zdecydować o czasowym lub stałym przerwaniu leczenia.

Kiedy i jak przyjmować lek Verzenios

Lek Verzenios należy przyjmować dwa razy na dobę codziennie mniej więcej o tej samej porze, najlepiej rano i wieczorem tak, by przez cały czas utrzymywało się odpowiednie stężenie leku we krwi.

Tabletki można przyjmować podczas posiłku lub niezależnie od posiłków. Należy tylko unikać spożywania grejpfrutów i soku grejpfrutowego (patrz punkt 2 „Stosowanie leku Verzenios z jedzeniem i piciem”).

Tabletki należy połykać w całości popijając szklanką wody. Nie należy żuć, kruszyć ani dzielić tabletek przed połknięciem.

Jak długo przyjmować lek Verzenios

Lek Verzenios należy przyjmować nieprzerwanie tak długo, jak zalecił lekarz.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Verzenios

W przypadku przyjęcia zbyt wielu tabletek lub w razie przyjęcia tego leku przez inną osobę, należy zgłosić się po poradę do lekarza lub do szpitala. Należy pokazać opakowanie leku Verzenios i tę ulotkę. Konieczne może być zastosowanie leczenia.

Pominięcie przyjęcia leku Verzenios

W przypadku wystąpienia wymiotów po przyjęciu dawki leku lub pominięcia dawki leku, należy przyjąć następną dawkę o zwykłej porze. Nie należy przyjmować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej lub zwymiotowanej dawki.

Przerwanie stosowania leku Verzenios

Nie należy przerywać przyjmowania leku Verzenios bez zalecenia lekarza.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Należy niezwłocznie zgłosić się do lekarza, jeśli wystąpią którekolwiek z następujących objawów:

- dreszcze lub gorączka. Takie objawy mogą świadczyć o zmniejszeniu liczby krwinek białych (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób) i należy natychmiast zastosować odpowiednie leczenie. Kaszel, gorączka, utrudnione oddychanie lub ból w klatce piersiowej mogą być objawami infekcji płuc. Poważne lub zagrażające życiu zakażenia są niezbyt częste (mogą wystąpić nie więcej niż u 1 na 100 osób).
- bolesne obrzęki nóg, ból w klatce piersiowej, duszność, przyspieszenie oddechu lub zwiększenie częstości akcji serca, które mogą wskazywać na obecność zakrzepów krwi w żyłach (mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 10 osób).
- biegunka (może wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób).

Więcej informacji o powyżej wymienionych możliwych działaniach niepożądanych znajduje się w punkcie 2.

Inne działania niepożądane leku Verzenios mogą obejmować:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

- zakażenia
- zmniejszenie liczby krwinek czerwonych, krwinek białych i płytek krwi
- suchość jamy ustnej
- zapalenie jamy ustnej i warg, nudności (mdłości), wymioty
- zmniejszenie apetytu
- zaburzenia smaku
- wypadanie włosów
- uczucie zmęczenia
- zawroty głowy
- swędzenie
- wysypka
- nieprawidłowe wyniki badań krwi oceniających czynność wątroby

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 10 osób)

- łzawienie oczu
- osłabienie siły mięśni
- suchość skóry

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać Verzenios

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Ten lek nie wymaga szczególnych warunków przechowywania.

Nie należy stosować tego leku jeżeli opakowanie jest uszkodzone lub nosi ślady modyfikacji.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Verzenios

- Substancją czynną jest abemacyklib. Tabletki powlekane Verzenios dostępne są w różnych mocach:
 - Verzenios 50 mg tabletki powlekane: każda tabletki zawiera 50 mg abemacyklibu.
 - Verzenios 100 mg tabletki powlekane: każda tabletki zawiera 100 mg abemacyklibu.
 - Verzenios 150 mg tabletki powlekane: każda tabletki zawiera 150 mg abemacyklibu.
- Pozostałe składniki to:
 - Rdzeń tabletki: krzemionka koloidalna uwodniona, kroskarmeloza sodowa, laktoza jednowodna, celuloza mikrokryształiczna, sodu stearylofumarany
 - Otoczka tabletki: tytanu dwutlenek (E 171), talk (E 553b), alkohol poliwinylowy (E 1203), makrogol 3350 (E 1521), żelaza tlenek żółty (E 172) [tylko tabletki 50 mg i 150 mg], żelaza tlenek czerwony (E 172) [tylko tabletki 50 mg].

Jak wygląda Verzenios i co zawiera opakowanie

- Verzenios 50 mg tabletki powlekane to beżowe, owalne tabletki z wytłoczeniem „Lilly” na jednej stronie i „50” na drugiej stronie.
- Verzenios 100 mg tabletki powlekane to białe, owalne tabletki z wytłoczeniem „Lilly” na jednej stronie i „100” na drugiej stronie.
- Verzenios 150 mg tabletki powlekane to żółte, owalne tabletki z wytłoczeniem „Lilly” na jednej stronie i „150” na drugiej stronie.

Verzenios jest dostępny w blistrach z oznaczeniem dni tygodnia po 14, 28, 42, 56, 70 i 168 tabletek powlekanych lub w blistrach z perforacją oddzielającą pojedyncze dawki, zawierających 28 x 1 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madryt, Hiszpania

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

Italia

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>