

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Verzenios 50 mg comprimate filmate.
Verzenios 100 mg comprimate filmate.
Verzenios 150 mg comprimate filmate.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Verzenios 50 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține abemaciclib 50 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține 14 mg lactoză monohidrat.

Verzenios 100 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține abemaciclib 100 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține 28 mg lactoză monohidrat.

Verzenios 150 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține abemaciclib 150 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține 42 mg lactoză monohidrat.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Verzenios 50 mg comprimate filmate

Comprimat oval modificat, de culoare bej, având dimensiunea de 5,2 x 9,5 mm, marcat cu „Lilly“ pe o față și cu „50“ pe cealaltă față.

Verzenios 100 mg comprimate filmate

Comprimat oval modificat, de culoare albă, având dimensiunea de 6,6 x 12,0 mm, marcat cu „Lilly“ pe o față și cu „100“ pe cealaltă față.

Verzenios 150 mg comprimate filmate

Comprimat oval modificat, de culoare galbenă, având dimensiunea de 7,5 x 13,7 mm, marcat cu „Lilly“ pe o față și cu „150“ pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Verzenios este indicat în tratamentul femeilor cu cancer mamar metastatic sau local avansat cu receptor hormonal (HR) pozitiv și receptor pentru factorul de creștere epidermal uman 2 (HER2) negativ, în asociere cu un inhibitor de aromatază sau fulvestrant ca tratament hormonal inițial sau la femei cărora li s-a administrat anterior tratament hormonal.

La femeile aflate în pre-menopauză sau perimenopauză, tratamentul hormonal trebuie asociat cu un agonist al hormonului de eliberare a hormonului luteinizant (LHRH).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Verzenios trebuie inițiat și supravegheat de medici cu experiență în utilizarea terapiilor oncologice.

Doze

Verzenios în asociere cu tratament hormonal

Doza recomandată de abemaciclib este 150 mg de două ori pe zi în cazul asocierii cu tratamentul hormonal. Vă rugăm să citiți Rezumatul caracteristicilor produsului pentru tratamentul hormonal asociat, în scopul de a afla doza recomandată.

Verzenios trebuie administrat continuu, atâta timp cât pacientul are beneficiu clinic ca urmare a tratamentului sau până la apariția toxicității inacceptabile.

Dacă un pacient prezintă vărsături sau omite administrarea unei doze de Verzenios, acesta trebuie instruit să își administreze doza următoare la ora programată; nu trebuie administrată o doză suplimentară.

Ajustarea dozei

Este posibil ca managementul unor reacții adverse să necesite întreruperea administrării și/sau scăderea dozei, așa cum se prezintă în Tabelele 1-6.

Tabelul 1. Recomandări privind ajustarea dozelor în cazul apariției reacțiilor adverse

	Doza de Verzenios ca tratament asociat
Doza recomandată	150 mg de două ori pe zi
Prima ajustare a dozei	100 mg de două ori pe zi
A doua ajustare a dozei	50 mg de două ori pe zi

Tabelul 2. Recomandări privind managementul toxicității hematologice

Înainte de inițierea tratamentului cu Verzenios se monitorizează tabloul hematologic complet, la interval de două săptămâni în primele două luni, lunar în următoarele două luni, precum și după cum este indicat clinic. Înainte de inițierea tratamentului, se recomandă ca numărul absolut de neutrofile (ANC) să fie $\geq 1500/\text{mm}^3$, numărul de trombocite $\geq 100000/\text{mm}^3$, iar valoarea hemoglobinei ≥ 8 g/dl.

Toxicitate ^{a, b}	Recomandări privind managementul
Grad 1 sau 2	Nu este necesară ajustarea dozei.
Grad 3	Se întrerupe administrarea dozei până la remiterea toxicității la toxicitate de grad 2 sau mai puțin. Nu este necesară scăderea dozei.
Grad 3, recurent sau grad 4	Se întrerupe administrarea dozei până la remiterea toxicității la toxicitate de grad 2 sau mai puțin. Se reia tratamentul cu doza inferioară următoare.
Pacientul necesită administrarea factorilor de creștere pentru celulele sangvine	Se întrerupe administrarea dozei de abemaciclib timp de minimum 48 ore după administrarea ultimei doze de factor de creștere pentru celulele sanguine și până la remiterea toxicității la toxicitate de grad 2 sau mai puțin. Se reia tratamentul cu doza inferioară următoare, cu excepția cazului în care doza a fost deja scăzută ca urmare a toxicității care a dus la utilizarea factorului de creștere.

^a NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Criteriile de terminologie comună pentru reacțiile adverse

^b 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 = limita inferioară a valorilor normale

Tabelul 3. Recomandări privind managementul diareei

La apariția primului scaun diareic, se inițiază tratamentul cu medicamente antidiareice, ca de exemplu loperamidă.

Toxicitate ^a	Recomandări privind managementul
Grad 1	Nu este necesară ajustarea dozei.
Grad 2	Dacă toxicitatea nu se remite la toxicitate de grad 1 sau mai puțin în interval de 24 ore, se întrerupe administrarea dozei până la remitere. Nu este necesară scăderea dozei.
Grad 2 care persistă sau reapare după reluarea administrării aceleiași doze, în pofida măsurilor terapeutice maxime de susținere	Se întrerupe administrarea dozei până la remiterea toxicității la toxicitate de grad 1 sau mai puțin. Se reia tratamentul cu doza inferioară următoare.
Grad 3 sau 4 sau necesită spitalizare	

^a NCI CTCAE

Tabelul 4. Recomandări privind managementul creșterii valorilor ALT

Înainte de inițierea tratamentului cu Verzenios se monitorizează valorile ALT, la interval de două săptămâni în primele două luni, lunar în următoarele două luni precum și după cum este indicat clinic.

Toxicitate^a	Recomandări privind managementul
Grad 1 (>ULN-3,0 x ULN) Grad 2 (>3,0-5,0 x ULN)	Nu este necesară ajustarea dozei.
Grad 2 sau grad 3, persistentă sau recurentă (>5,0-20,0 x ULN)	Se întrerupe administrarea dozei până la remiterea toxicității la toxicitate de grad 1 sau mai puțin. Se reia tratamentul cu doza inferioară următoare.
Creșterea valorilor AST și/sau ALT >3 x ULN cu bilirubină totală >2 x ULN, în absența colestazei	Se întrerupe administrarea abemaciclib.
Grad 4 (>20,0 x ULN)	Se întrerupe administrarea abemaciclib.

^a NCI CTCAE

ULN = limita superioară a valorilor normale

Tabelul 5. Recomandări privind managementul bolii pulmonare interstițiale (BPI)/pneumonie

Toxicitate^a	Recomandări privind managementul
Grad 1 sau 2	Nu este necesară ajustarea dozei.
Grad 2 persistentă sau recurentă, care nu se remite cu măsuri maxime de susținere până la toxicitatea inițială sau la toxicitate de grad 1 în decurs de 7 zile	Se întrerupe administrarea dozei până la remiterea toxicității la toxicitate de grad 1 sau revenirea la starea inițială. Se reia tratamentul cu doza inferioară următoare.
Grad 3 sau 4	Se întrerupe tratamentul cu abemaciclib.

^a NCI CTCAE

Tabelul 6. Recomandări privind managementul toxicității non-hematologice (excluzând diareea, valorile crescute ale ALT și boala pulmonară interstițială (BPI)/pneumonie)

Toxicitate^a	Recomandări privind managementul
Grad 1 sau 2	Nu este necesară ajustarea dozei.
Grad 2 persistentă sau recurentă, care nu se remite cu măsuri maxime de susținere până la toxicitatea inițială sau la toxicitate de grad 1 în decurs de 7 zile	Se întrerupe administrarea dozei până la remiterea toxicității la toxicitate de grad 1 sau mai puțin. Se reia tratamentul cu doza inferioară următoare.
Grad 3 sau 4	

^a NCI CTCAE

Inhibitorii CYP3A4

Se evită utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici ai CYP3A4. Dacă administrarea concomitentă cu un inhibitor al CYP3A4 este inevitabilă, se reduce doza de abemaciclib la 100 de mg de două ori pe zi.

În cazul pacienților care au avut doza de abemaciclib redusă la 100 de mg de două ori pe zi și la care utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici ai CYP3A4 nu poate fi evitată, doza de abemaciclib trebuie în continuare redusă la 50 de mg de două ori pe zi.

În cazul pacienților care au avut doza de abemaciclib redusă la 50 de mg de două ori pe zi și la care utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici ai CYP3A4 nu poate fi evitată, administrarea de abemaciclib poate fi continuată cu monitorizarea atentă a semnelor de toxicitate. Ca metodă alternativă, doza de abemaciclib poate fi redusă la 50 de mg o dată pe zi sau tratamentul poate fi întrerupt.

Dacă administrarea inhibitorului CYP3A4 este întreruptă, se mărește doza de abemaciclib (după un interval de timp egal cu de 3-5 ori timpul de înjumătățire plasmatică a inhibitorului CYP3A4) până la doza care a fost utilizată înainte de inițierea tratamentului cu inhibitor.

Categorii speciale de populație

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Nu există date privind administrarea abemaciclib la pacienții cu insuficiență renală severă, boală renală în stadiu terminal sau la pacienți aflați în tratament de dializă (vezi pct. 5.2). Abemaciclib trebuie administrat cu prudență la pacienții cu insuficiență renală severă, în condiții de monitorizare atentă a semnelor de toxicitate.

Insuficiență hepatică

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child Pugh A) sau moderată (Child Pugh B). La pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child Pugh C) se recomandă o scădere a frecvenței administrării la administrarea unică zilnică (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea abemaciclib la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu a fost stabilită. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Verzenios este destinat administrării orale.

Doza poate fi administrată cu sau fără alimente. Abemaciclib nu trebuie administrat împreună cu grapefruit sau suc de grapefruit (vezi pct. 4.5).

Pacienții trebuie să își administreze dozele aproximativ la aceeași oră în fiecare zi.

Comprimatul trebuie înghițit întreg (pacienții nu trebuie să mestece, să zdrobească sau să divizeze comprimatele înainte de a le înghiți).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la punctul 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Neutropenie

Neutropenia a fost raportată la pacienții cărora li s-a administrat abemaciclib. Modificarea dozei este recomandată în cazul pacienților care dezvoltă neutropenie de grad 3 sau 4 (vezi pct. 4.2). Cazuri de deces au fost raportate la <1% dintre pacienți. Pacienții trebuie instruiți să raporteze cadrului medical, orice episod de febră.

Infecții și infestări

La pacienții care au primit abemaciclib concomitent cu terapie endocrină, s-au raportat infecții într-un procent mai mare față de pacienții cărora li s-a administrat placebo concomitant cu terapie endocrină. Infecții pulmonare au fost raportate la pacienți care au primit abemaciclib, fără neutropenie concomitentă. Evenimente letale au fost raportate la <1% dintre pacienți. Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de infecție cu administrarea tratamentului medical adecvat.

Tromboembolism venos

Evenimentele tromboembolice venoase au fost raportate la 5,3% dintre pacienții tratați cu abemaciclib plus fulvestrant sau inhibitori de aromatază, comparativ cu 0,8% dintre pacienții tratați cu placebo plus fulvestrant sau inhibitori de aromatază. Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară cu administrarea tratamentului medical adecvat.

Valori crescute ale aminotransferazelor

Creșteri ale valorilor ALT și AST au fost raportate la pacienții cărora li s-a administrat abemaciclib. În funcție de nivelul creșterii valorilor ALT și AST, este posibil să fie necesară modificarea dozei de abemaciclib (vezi pct. 4.2).

Diaree

Diareea este o reacție adversă foarte frecventă. În timpul studiilor clinice, valoarea mediană a intervalului de timp până la debutul primului eveniment de diaree a fost de aproximativ 6 până la 8 zile, iar durata mediană a diareei a fost de 9 până la 12 zile (grad 2) și de 6 până la 8 zile (grad 3). Diareea poate fi asociată cu deshidratarea. Pacienții trebuie să înceapă tratamentul cu medicamente antidiareice, cum ar fi loperamida, la primul semn de scaune diareice, trebuie să crească aportul de lichide pe cale orală și să anunțe medicul. Modificarea dozei este recomandată pacienților care dezvoltă diaree de grad 2 sau mai mare (vezi pct. 4.2).

Boală pulmonară interstițială (BPI)/Pneumonie

Boala interstițială pulmonară (BIP)/pneumonie a fost raportată la pacienți care erau în tratament cu abemaciclib. Pacienții trebuie monitorizați pentru simptome ce ar putea indica BPI/pneumonie și tratați adecvat. Corespunzător gradului BPI/pneumoniei, este posibil să fie necesară ajustarea dozei de abemaciclib (vezi secțiunea 4.2). La pacienții ce prezintă BPI/pneumonită de Grad 3 sau 4 tratamentul cu abemaciclib trebuie oprit.

Administrare concomitentă a inductorilor CYP3A4

Administrarea concomitentă a inductorilor CYP3A4 trebuie evitată ca urmare a riscului de scădere a eficacității abemaciclib (vezi pct. 4.5).

Criză viscerală

Nu există date privind eficacitatea și siguranța administrării abemaciclib la pacienții cu criză viscerală.

Lactoză

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Conținut de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) pentru o doză, prin urmare practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efecte ale altor medicamente asupra farmacocineticii abemaciclib

Abemaciclib este metabolizat în principal prin intermediul CYP3A4.

Inhibitori ai CYP3A4

Este posibil ca administrarea concomitentă a abemaciclib cu unii inhibitori ai CYP3A4 să determine creșterea concentrațiilor plasmatice ale abemaciclibului și ale metaboliților activi. La pacienții cu cancer în stadiu avansat și/sau metastazat, administrarea concomitentă a inhibitorului CYP3A4 claritromicină a determinat o creștere de 3,4 ori a expunerii plasmatice la abemaciclib și o creștere de 2,5 ori a expunerii plasmatice combinate la abemaciclib și metaboliții săi activi.

Trebuie evitată administrarea de inhibitori puternici ai CYP3A4 împreună cu abemaciclib. Dacă administrarea concomitentă cu un inhibitor al CYP3A4 este inevitabilă, doza de abemaciclib trebuie redusă (vezi pct.4.2.), urmată de o monitorizare atentă a toxicității. Exemplele de inhibitori puternici ai CYP3A4 includ, dar nu sunt limitate la: claritromicină, itraconazol, ketoconazol, lopinavir /ritonavir, posaconazol sau voriconazol. Trebuie evitat grapefruitul sau sucul de grapefruit.

Nu este necesară ajustarea dozei în cazul pacienților tratați cu inhibitori moderați sau slabi ai CYP3A4. Acești pacienți trebuie totuși atenți monitorizați asupra semnelor de toxicitate.

Inductori ai CYP3A4

Administrarea concomitentă a abemaciclib cu inductorul CYP3A4 rifampicină a determinat scăderea expunerii plasmatice la abemaciclib cu 95% și concentrația plasmatică ajustată a concentrației plasmatice nelegate a abemaciclib plus metaboliții săi activi cu 77%, din perspectiva $ASC_{0-\infty}$. Administrarea concomitentă a inductorilor CYP3A4 (inclusiv, dar nu limitat la carbamazepină, fenitoină, rifampicină și sunătoare) trebuie evitată ca urmare a riscului de scădere a eficacității abemaciclib.

Efecte ale abemaciclib asupra farmacocineticii altor medicamente

Medicamente care constituie substraturi ale transportorilor

Abemaciclib și principalii săi metaboliți activi inhibă transportorul cationic organic renal de tip 2 (OCT2), proteina de extruziune multi-medicamente și toxine (MATE1) și MATE2-K. Este posibil să apară interacțiuni *in vivo* ale abemaciclib cu substraturile relevante clinic ale acestor transportori, cum ar fi dofetilidă sau creatinină (vezi pct. 4.8). În cadrul unui studiu clinic privind interacțiunile medicamentoase cu metformina (substrat de OCT2, MATE1 și 2) administrată concomitent cu 400 mg abemaciclib, s-a observat o creștere mică (37%) a expunerii plasmatice la metformină, dar fără relevanță clinică. Acest lucru s-a dovedit a fi datorat secreției renale reduse în condiții de filtrare glomerulară neafectată.

La subiecții sănătoși, administrarea concomitentă a abemaciclib cu substratul glicoproteinei P (gpP) loperamidă a determinat o creștere a expunerii plasmatice la loperamidă cu 9% din perspectiva $ASC_{0-\infty}$ și cu 35% din perspectiva C_{max} . Acest fapt nu a fost considerat relevant din punct de vedere clinic. Cu toate acestea, din perspectiva inhibiției *in vitro* a glicoproteinei P și a proteinei de rezistență la tratamentul pentru cancer mamar (BCRP) observate cu abemaciclib, este posibil să apară interacțiuni

in vivo ale abemaciclib cu substraturi ale acestor transportori cu indice terapeutic îngust, cum ar fi digoxina sau dabigatran etexilat.

În cadrul unui studiu clinic la pacienți cu cancer mamar, nu a existat o interacțiune farmacocinetică relevantă clinic între abemaciclib și anastrozol, fulvestrant, exemestan, letrozol sau tamoxifen.

În prezent, nu este cunoscut dacă abemaciclib poate reduce eficacitatea contraceptivelor hormonale.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/contracepția la femei

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive foarte eficiente (de exemplu contracepția cu barieră dublă) pe parcursul tratamentului și timp de minimum 3 săptămâni după încheierea tratamentului (vezi pct. 4.5).

Sarcina

Nu există date privind utilizarea abemaciclib la gravide. Studiile la animale au arătat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Verzenios nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează contracepția.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă abemaciclib este excretat în laptele uman. Nu poate fi exclus un risc pentru nou-născuți/sugari. Pacientele la care se administrează abemaciclib nu trebuie să alăpteze.

Fertilitatea

Efectul abemaciclib asupra fertilității la om nu este cunoscut. În studiile efectuate la animale, nu s-au observat efecte asupra organelor reproducătoare feminine. Cu toate acestea, efectele citotoxice asupra tractului reproducător masculin la șobolan și câine indică faptul că abemaciclib poate influența fertilitatea la bărbați (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Verzenios poate avea efecte minore asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pacienții trebuie sfătuiți să fie precauți în cazul în care conduc vehicule sau folosesc utilaje dacă se simt oboșiți sau au amețeli, în timpul tratamentului cu Verzenios (vezi pct.4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse sunt diareea, infecțiile, neutropenia, anemia, fatigabilitatea, greața, vărsăturile și scăderea apetitului alimentar.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

În tabelul următor, reacțiile adverse sunt enumerate în funcție de clasificarea MedDRA, pe clase de aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Categoriile de frecvență a reacțiilor adverse sunt definite astfel: foarte frecvente $\geq 10\%$, frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ până la $< 1/10$), rare ($\geq 1/10000$ până la $< 1/1000$) foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 7. Reacții adverse raportate în studii de fază 3 cu abemaciclib în asociere cu tratament hormonal (N=768)

Clase de aparate, sisteme și organe <i>Frecvență</i> Termen preferat	Abemaciclib plus tratament hormonal ^a		
	Toxicitate toate gradele (%)	Toxicitate grad 3 (%)	Toxicitate grad 4 (%)
Infecții și infestări <i>Foarte frecvente</i> Infecții ^b	43,6	5,2	1,0
Tulburări hematologice și limfatice <i>Foarte frecvente</i> Neutropenie Leucopenie Anemie Trombocitopenie <i>Frecvente</i> Limfopenie <i>Mai puțin frecvente</i> Neutropenie febrilă	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
Tulburări metabolice și de nutriție <i>Foarte frecvente</i> Apetit alimentar scăzut	26,4	1,3	0
Tulburări ale sistemului nervos <i>Foarte frecvente</i> Disgeuzie Amețeală	14,3 12,9	0 0,5	0 0
Tulburări oculare <i>Frecvente</i> Creșterea lacrimației	6,8	0,1	0
Tulburări vasculare <i>Frecvente</i> Tromboembolism venos ^c	5,3	1,7	0,3
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale <i>Frecvente</i> Boală pulmonară interstițială (BPI)/pneumonie	3,4	0,4	0,1
Tulburări gastrointestinale <i>Foarte frecvente</i> Diaree Vărsături Greață	84,6 27,7 43,5	11,7 1,2 2,1	0 0 0
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat <i>Foarte frecvente</i> Alopecie Prurit Erupție cutanată tranzitorie <i>Frecvente</i> Xerodermie	20,7 13,5 12,9 9,0	0 0 1,0 0	0 0 0 0

Clase de aparate, sisteme și organe <i>Frecvență</i> Termen preferat	Abemaciclib plus tratament hormonal ^a		
	Toxicitate toate gradele (%)	Toxicitate grad 3 (%)	Toxicitate grad 4 (%)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv <i>Frecvente</i> Astenie musculară	8,3	0,5	0
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare <i>Foarte frecvente</i> Fatigabilitate Pirexie	40,5 10,7	2,3 0,1	0 0
Investigații diagnostice <i>Foarte frecvente</i> Valori crescute ale alaninaminotransferazei Valori crescute ale aspartataminotransferazei	15,1 14,2	4,8 2,9	0,3 0

^a Abemaciclib în asociere cu letrozol, anastrozol sau fulvestrant.

^b Infecțiile includ toți termenii preferați care fac parte din clasificarea pe aparate, sisteme și organe pentru Infecții și infestări.

^c Evenimentele de tromboembolism venos includ tromboza venoasă profundă, embolismul pulmonar, tromboza venoasă cerebrală, inclusiv a sinusurilor venoase, tromboza venoasă la nivelul venei subclaviculare, axilare, tromboza venoasă profundă la nivelul venei cave inferioare și tromboza venoasă pelviană.

Descrierea anumitor reacții adverse

Neutropenie

Neutropenia a fost raportată frecvent (45,1%), iar o scădere a numărului de neutrofile de grad 3 sau 4 (pe baza rezultatelor de laborator) a fost raportată la 28,2% dintre pacienții cărora li s-a administrat abemaciclib în asociere cu inhibitori de aromatază sau fulvestrant. Valoarea mediană a intervalului de timp până la debutul neutropeniei de grad 3 sau 4 a fost de 29 până la 33 de zile, iar valoarea mediană a intervalului de timp până la remitere a fost de 11 până la 15 zile. Neutropenia febrilă a fost raportată la 0,9% dintre pacienți. Modificarea dozei este recomandată pacienților care dezvoltă neutropenie de grad 3 sau 4 (vezi pct. 4.2).

Diaree

Diareea a fost cea mai frecvent raportată reacție adversă (vezi tabelul 7). Incidența a fost maximă pe parcursul primei luni de tratament cu abemaciclib și a fost mai scăzută ulterior. Valoarea mediană a intervalului de timp până la debutul primului eveniment de diaree a fost de aproximativ 6 până la 8 zile în cadrul studiilor clinice, iar valoarea mediană a duratei diareei a fost de 9 până la 12 zile (grad 2) și de 6 până la 8 zile (grad 3) în cadrul studiilor clinice. Diareea a revenit la valoarea inițială sau la un grad mai scăzut, în condițiile administrării tratamentului de susținere, cum ar fi loperamida sau ale ajustării dozei (vezi pct. 4.2).

Valori crescute ale aminotransferazelor

La pacienții cărora li se administrează abemaciclib în asociere cu inhibitori de aromatază sau fulvestrant, au fost raportate frecvent creșteri ale valorilor ALT și AST (15,1% și respectiv 14,2%), iar creșteri de grad 3 sau 4 ale ALT și AST (pe baza rezultatelor de laborator) au fost raportate la 6,1% și 4,2% dintre pacienți. Valoarea mediană a intervalului de timp până la debutul creșterilor de grad 3 sau 4 ale valorilor ALT a fost de 57 până la 61 de zile, iar valoarea mediană a intervalului de timp până la remitere a fost de 14 zile. Valoarea mediană a intervalului de timp până la debutul creșterilor de grad 3 sau 4 ale valorilor AST a fost de 71 până la 185 de zile, iar valoarea mediană a intervalului de timp până la remitere a fost de 13 până la 15 zile. Modificarea dozei este recomandată în cazul pacienților care dezvoltă creșteri ale valorilor ALT și AST de grad 3 sau 4 (vezi pct. 4.2).

Creatinină

Deși nu s-a observat o reacție adversă, s-a demonstrat că abemaciclibul determină creșterea creatininei serice la 98,3% dintre pacienți (pe baza rezultatelor obținute în laborator), iar la 1,9% dintre pacienți au fost observate creșteri de grad 3 sau 4 (pe baza datelor obținute în laborator). În cazul pacienților cărora li s-a administrat numai un inhibitor de aromatază sau fulvestrant în monoterapie, 78,4% au raportat o creștere a creatininei serice (toate gradele de laborator). S-a demonstrat că abemaciclib determină creșterea creatininei serice datorită inhibiției transportorilor secreției tubulare renale, fără a influența funcția glomerulară (cuantificată în funcție de clearance-ul iohexolului) (vezi pct. 4.5). În studiile clinice, creșterile creatininei serice au apărut în prima lună de administrare a abemaciclibului, au rămas ridicate dar stabile pe parcursul tratamentului, au fost reversibile la întreruperea tratamentului și nu au fost însoțite de modificări ale markerilor funcției renale, cum ar fi azotul ureic din sânge (BUN), cistatina C sau rata de filtrare glomerulară calculată în funcție de cistatina C.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj cu abemaciclib, este posibil să apară fatigabilitate și diaree. Este necesar să se asigure tratament general de susținere.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antineoplazice, Inhibitori de proteinkinază, codul ATC: L01EF03

Mecanism de acțiune

Abemaciclib este un inhibitor potent și selectiv al kinazelor 4 și 6 dependente de ciclină (CDK4 și CDK6) și este cel mai activ împotriva ciclului D1/CDK4 în cadrul testelor enzimatic. Abemaciclib previne fosforilarea proteinei retinoblastomului (Rb), blocând progresia ciclului celular de la faza G1 la faza S a diviziunii celulare și conducând la supresia creșterii tumorale. În liniile celulare de cancer mamar cu receptor estrogenic pozitiv, inhibiția continuă cu abemaciclib, ca țintă terapeutică, a prevenit reboundul fosforilării Rb, ceea ce a condus la senescență și apoptoză celulară. *In vitro*, liniile celulare tumorale Rb-negative și Rb-inactivate sunt, în general, mai puțin sensibile la abemaciclib. În modelele de xenogrefă pentru cancerul mamar, abemaciclib administrat zilnic fără întrerupere, în concentrații relevante clinic, în monoterapie sau în asociere cu antiestrogeni, a determinat reducerea dimensiunii tumorii.

Efecte farmacodinamice

La pacienții cu cancer, abemaciclib inhibă CDK4 și CDK6, după cum este indicat prin inhibiția fosforilării Rb și topoizomerazei II alfa, ceea ce are drept consecință inhibiția ciclului celular în amonte de punctul de restricție G1.

Electrofiziologie cardiacă

Efectul abemaciclib asupra intervalului QTcF a fost evaluat la 144 de pacienți cu cancer în stadiu avansat. Nu s-a depistat o modificare amplă (adică > 20 ms) a intervalului QTcF în condițiile valorii medii a concentrației maxime a abemaciclib la starea de echilibru farmacocinetic, observată după administrarea unei scheme cu doze terapeutice.

În cadrul unei analize a răspunsului la expunere în cazul subiecților sănătoși, în condițiile unei expuneri comparabile cu expunerea la o doză de 200 mg administrată de două ori pe zi, abemaciclib nu a determinat prelungirea intervalului QTcF într-o măsură relevantă clinic.

Eficacitate și siguranță clinică

Studiu de fază 3 randomizat MONARCH 3: Verzenios în asociere cu inhibitori de aromatază

Eficacitatea și siguranța Verzenios au fost evaluate în cadrul studiului MONARCH 3, un studiu clinic de fază 3, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, la femei cu cancer mamar HR pozitiv, HER2 negativ, în stadiu avansat local sau metastatic, cărora nu li s-a administrat anterior tratament sistemic pentru această boală. Pacienții au fost randomizați în raport 2:1 la administrarea Verzenios 150 mg de două ori pe zi plus un inhibitor de aromatază nesteroidian administrat zilnic în doza recomandată comparativ cu placebo plus un inhibitor de aromatază nesteroidal administrat după aceeași schemă. Criteriul final principal de evaluare a fost supraviețuirea fără progresia bolii (PFS) evaluată de medicul investigator în conformitate cu criteriile RECIST 1.1; criteriile finale cheie secundare de evaluare a eficacității au inclus rata de răspuns obiectiv (ORR), rata beneficiului clinic (CBR) și supraviețuirea generală (OS).

Vârsta mediană a pacienților înrolați a fost de 63 de ani (intervalul 32-88 ani). La aproximativ 39% dintre pacienți s-a administrat chimioterapie, iar la 44% s-a administrat tratament antihormonal (neo)adjuvant înainte de stabilirea diagnosticului de cancer mamar în stadiu avansat. Cu 12 luni înaintea randomizării, pacienții cărora li s-a administrat tratament antihormonal (neo)adjuvant trebuia să își fi încheiat tratamentul. Majoritatea pacienților (96%) au avut boală metastatică la momentul inițial. Aproximativ 22% dintre pacienți au prezentat doar boală osoasă, iar 53% dintre pacienți au prezentat metastaze viscerale.

Studiul a întrunit criteriul final principal de evaluare, care demonstrează o prelungire semnificativă statistic a PFS și un efect clinic semnificativ al tratamentului. Rezultatele principale privind eficacitatea sunt rezumate în Tabelul 8 și Figura 1.

Tabelul 8. MONARCH 3: Rezumatul datelor de eficacitate (evaluarea medicului investigator, populația în intenție-de-tratament)

	Verzenios plus inhibitor de aromatază	Placebo plus inhibitor de aromatază
Supraviețuire fără progresia bolii	N=328	N=165
Evaluarea medicului investigator, număr de evenimente (%)	138 (42,1)	108 (65,5)
Valoarea mediană [luni] (ÎÎ 95%)	28,18 (23,51; NR)	14,76 (11,24; 19,20)
Diferența de PFS (luni)	NR	
Indice de risc (ÎÎ 95%) și valoarea p	0,540 (0,418; 0,698), p=0,000002	
Evaluare independentă a radiografiilor, număr de evenimente (%)	91 (27,7)	73 (44,2)
Valoarea mediană [luni] (ÎÎ 95%)	NR (NR, NR)	19,36 (16,37; 27,91)
Indice de risc (ÎÎ 95%) și valoarea p	0,465 (0,339; 0,636); p < 0,000001	
Rata de răspuns obiectiv^a [%] (ÎÎ 95%)	49,7 (44,3; 55,1)	37,0 (29,6; 44,3)
Durata răspunsului [luni] (ÎÎ 95%)	27,39 (25,74; NR)	17,46 (11,21; 22,19)
Răspunsul obiectiv la pacienții cu boală cuantificabilă^a	N=267	N=132
Rata de răspuns obiectiv ^b [%] (ÎÎ 95%)	61,0 (55,2; 66,9)	45,5 (37,0; 53,9)
Răspuns complet, (%)	3,4	0
Răspuns parțial, (%)	57,7	45,5

	Verzenios plus inhibitor de aromatază	Placebo plus inhibitor de aromatază
Rata beneficiului clinic^c (boală cuantificabilă) [%] (Î 95%)	79,0 (74,1; 83,9)	69,7 (61,9; 77,5)

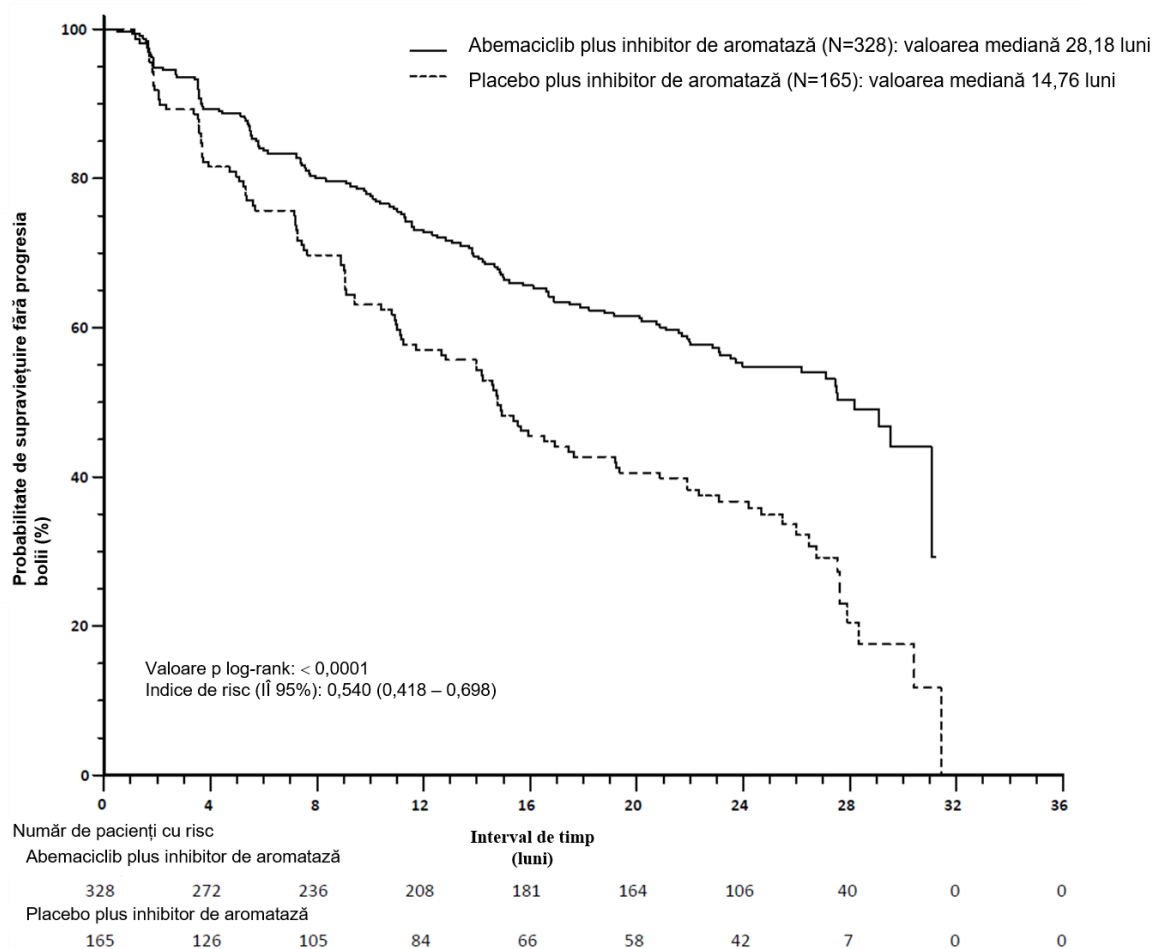
^a Boală cuantificabilă definită pe baza criteriilor RECIST versiunea 1.1

^b Răspuns complet + răspuns parțial

^c Răspuns complet + răspuns parțial + boală stabilă timp de ≥ 6 luni

N=număr de pacienți; Î=interval de încredere; NR=criteriu final de evaluare neîntrunit.

Figura 1. MONARCH 3: Diagrama Kaplan-Meier privind supraviețuirea fără progresia bolii (evaluarea medicului investigator, populație în intenție-de-tratament)



Supraviețuirea fără progresia bolii (PFS) a fost semnificativ prelungită în brațul de tratament cu Verzenios plus inhibitor de aromatază (AI), (rata de risc [RR] de 0,540 [Î 95%, 0,418-0,698]; valoarea mediană a PFS a fost de 28,18 luni în brațul de tratament cu Verzenios plus AI și a fost de 14,76 luni în grupul de studiu cu placebo plus AI. Aceste rezultate corespund unei reduceri clinic semnificative a riscului de progresie a bolii sau de deces cu 46% în cazul pacienților tratați cu abemaciclib plus un inhibitor de aromatază.

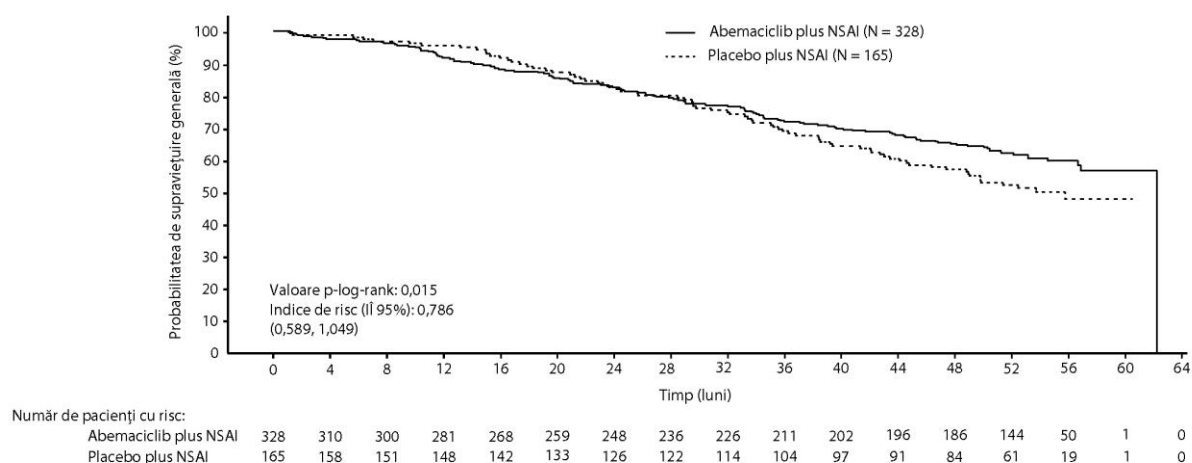
Supraviețuirea generală nu a fost matură la analiza finală a PFS (93 evenimente observate în cele două brațe de tratament). Indicele de risc a fost 1,057 (Î 95%: 0,683; 1,633), $p = 0,8017$.

O serie de analize de subgrup prespecificate din perspectiva PFS au arătat rezultate concordante la nivelul subgrupurilor de pacienți, inclusiv din perspectiva vârstei (<65 ani sau ≥ 65 ani), a localizării bolii, contextului terapeutic al bolii (metastatic *de novo* vs metastatic recidivant vs stadiu avansat local

recidivant), prezenței bolii cuantificabile, statutului referitor la receptorul de progesteron și a statusului de performanță ECOG de la momentul inițial. S-a observat o reducere a riscului de progresie a bolii sau de deces la pacienții cu boală viscerală (RR de 0,567 [ÎÎ 95%: 0,407; 0,789]), valoarea mediană a PFS 21,6 luni vs 14,0 luni; la pacienții care prezintă doar boală osoasă (RR 0,565 [ÎÎ 95%: 0,306; 1,044]), precum și la pacienții cu boală cuantificabilă (RR 0,517 [ÎÎ 95%: 0,392; 0,681]).

La prima analiză interimară privind supraviețuirea generală (OS), au fost observate 197 evenimente în cadrul celor două brațe. Cum indicele de risc relativ (RR) a fost 0,786 (ÎÎ 95%: 0,589, 1,049) nu s-a atins semnificația statistică, (Figura 2), studiul continuă pentru caracterizarea completă a supraviețuirii generale.

Figura 2. MONARCH 3: Diagrama Kaplan-Meier privind supraviețuirea generală (populație în intenție-de-tratament)



Studiu de fază 3, randomizat MONARCH 2: Verzenio în asociere cu fulvestrant

Eficacitatea și siguranța administrării Verzenio au fost evaluate în cadrul studiului de fază 3, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, la femei cu cancer mamar HR pozitiv, HER2 negativ local avansat sau metastatic. Pacienții au fost randomizați în raport 2:1 la tratamentul cu Verzenio 150 mg de două ori pe zi plus fulvestrant 500 mg la interval de o lună, cu o doză suplimentară de 500 mg administrată la interval de două săptămâni după doza inițială, comparativ cu placebo plus fulvestrant, conform aceleiași scheme de tratament. Criteriul final principal de evaluare a fost PFS evaluată de către investigator în conformitate cu criteriile RECIST 1.1; criteriile finale cheie secundare de evaluare a eficacității au inclus rata de răspuns obiectiv (ORR), rata beneficiului clinic (CBR) și supraviețuirea generală (OS).

Vârsta mediană a pacienților înrolați a fost de 60 de ani (interval 32-91 ani). În fiecare braț de tratament, majoritatea pacienților au fost caucazieni cărora nu li s-a administrat chimioterapie anterior pentru boala metastatică. Pacienții în proporție de 17% s-au încadrat în perioada pre/perimenopauză în supresie ovariană cu un agonist GnRH. Aproximativ 56% dintre pacienți aveau metastaze viscerale. Aproximativ 25% dintre pacienți au prezentat rezistență primară la tratamentul hormonal (progresia tratamentului hormonal în primii 2 ani de tratament hormonal adjuvant sau în primele 6 luni ale unui tratament hormonal de primă linie în cancerul mamar metastatic), iar majoritatea pacienților au prezentat mai târziu rezistență la tratamentul hormonal. 59% dintre pacienți au avut cea mai recentă terapie în (neo)adjuvantă și 38% în stadiu metastatic.

Studiul a întrunit criteriul final principal de evaluare, care demonstrează o prelungire statistic semnificativă a PFS. Rezultatele principale privind eficacitatea sunt rezumate în Tabelul 9 și Figura 3.

Tabelul 9. MONARCH 2: Rezumatul datelor privind eficacitatea (evaluarea medicului investigator, populația în intenție-de-tratament)

	Verzenio plus fulvestrant	Placebo plus fulvestrant
Supraviețuire fără progresia bolii	N=446	N=223
Evaluarea medicului investigator, număr de evenimente (%)	222 (49,8)	157 (70,4)
Valoarea mediană [luni] (ÎÎ 95%)	16,4 (14,4; 19,3)	9,3 (7,4; 12,7)
Indice de risc (ÎÎ 95%) și valoarea p	0,553 (0,449; 0,681), p=0,0000001	
Evaluare independentă a radiografiilor, număr de evenimente (%)	164 (36,8)	124 (55,6)
Valoarea mediană [luni] (ÎÎ 95%)	22,4 (18,3; NR)	10,2 (5,8; 14,0)
Indice de risc (ÎÎ 95%) și valoarea p	0,460 (0,363; 0,584); p <,000001	
Rata de răspuns obiectiv^b [%] (ÎÎ 95%)	35,2 (30,8; 39,6)	16,1 (11,3; 21,0)
Durata răspunsului [luni] (ÎÎ 95%)	NR (18,05; NR)	25,6 (11,9; 25,6)
Răspunsul obiectiv la pacienții cu boală cuantificabilă^a	N=318	N=164
Rata de răspuns obiectiv ^b [%] (ÎÎ 95%)	48,1 (42,6; 53,6)	21,3 (15,1; 27,6)
Răspuns complet, (%)	3,5	0
Răspuns parțial, (%)	44,7	21,3
Rata beneficiului clinic^c (boală cuantificabilă) [%] (ÎÎ 95%)	73,3 (68,4; 78,1)	51,8 (44,2; 59,5)

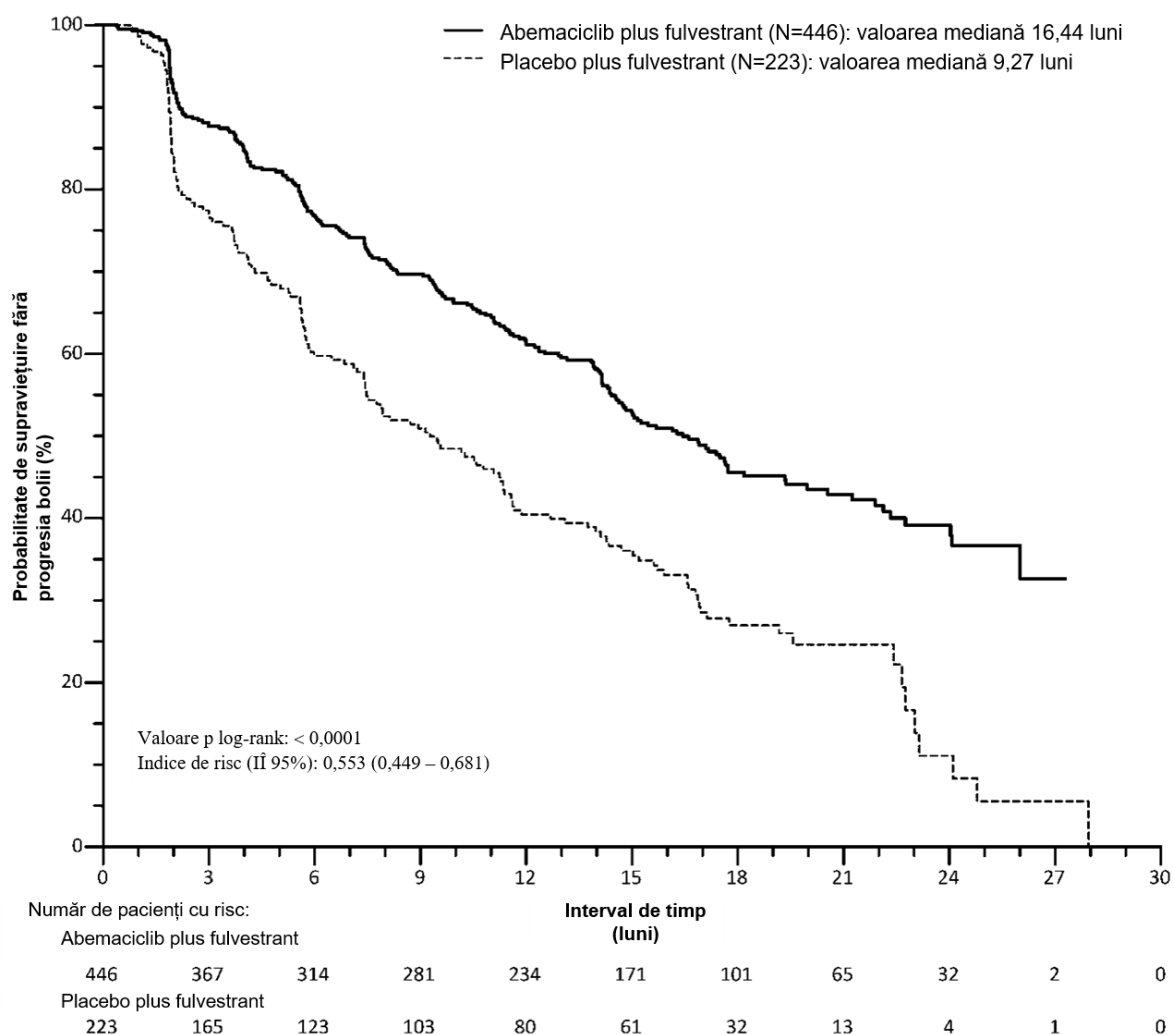
^a Boală cuantificabilă definită pe baza criteriilor RECIST versiunea 1.1

^b Răspuns complet + răspuns parțial

^c Răspuns complet + răspuns parțial + boală stabilă timp de ≥ 6 luni

N=număr de pacienți; ÎÎ=interval de încredere; NR=criteriu final de evaluare neîntrunit.

Figura 3. MONARCH 2: Diagrama Kaplan-Meier privind supraviețuirea fără progresia bolii (evaluarea medicului investigator, populație în intenție-de-tratament)



Valoarea mediană a PFS a fost semnificativ prelungită în brațul de tratament cu Verzenio plus fulvestrant (Indice de risc HR de 0,553 [ÎI 95% 0,449; 0,681]); valoarea mediană a PFS a fost de 16,4 luni vs 9,3 luni în brațul de studiu cu placebo plus fulvestrant. Aceste rezultate corespund unei reduceri clinice semnificative a riscului de progresie a bolii sau a decesului cu 44,7% și o îmbunătățire de 7,2 luni a valorii mediane a PFS la pacienții cărora li se administrează Verzenio plus fulvestrant. Verzenio plus fulvestrant a determinat prelungirea supraviețuirii fără progresia bolii, în condițiile absenței unei deteriorări clinice semnificative sau al unui prejudiciu semnificativ asupra calității vieții corelate cu starea de sănătate.

O serie de analize de subgrup prespecificate din perspectiva PFS, au arătat rezultate concordante la nivelul subgrupurilor de pacienți, inclusiv din perspectiva vârstei (<math>< 65</math> ani sau ≥ 65 ani), a originii etnice, regiunii geografice, a localizării bolii, rezistenței la tratamentul hormonal, prezenței bolii cuantificabile, statutului privind receptorul de progesteron și a statusului referitor la menopauză. S-a observat o reducere a riscului de progresie a bolii sau de deces la pacienții cu boală viscerală (Indice de risc HR de 0,481 [ÎI 95%: 0,369; 0,627]), valoarea mediană a PFS 14,7 luni vs 6,5 luni; la pacienții care prezintă doar boală osoasă (Indice de risc HR 0,543 [ÎI 95%: 0,355; 0,833]), precum și la pacienții cu boală cuantificabilă (Indice de risc HR 0,523 [ÎI 95%: 0,412; 0,644]). La pacienții aflați în perioada pre/perimenopauză, indicele de risc a fost 0,415 (ÎI 95%: 0,246; 0,698); la pacienții cu receptor de progesteron negativ, indicele de risc a fost 0,509 [ÎI 95%: 0,325; 0,797]).

La nivelul unui subgrup de pacienți care prezentau boală locală avansată sau metastatică și cărora nu li se administrase niciun tratament hormonal anterior, valoarea PFS a fost, de asemenea, considerabilă.

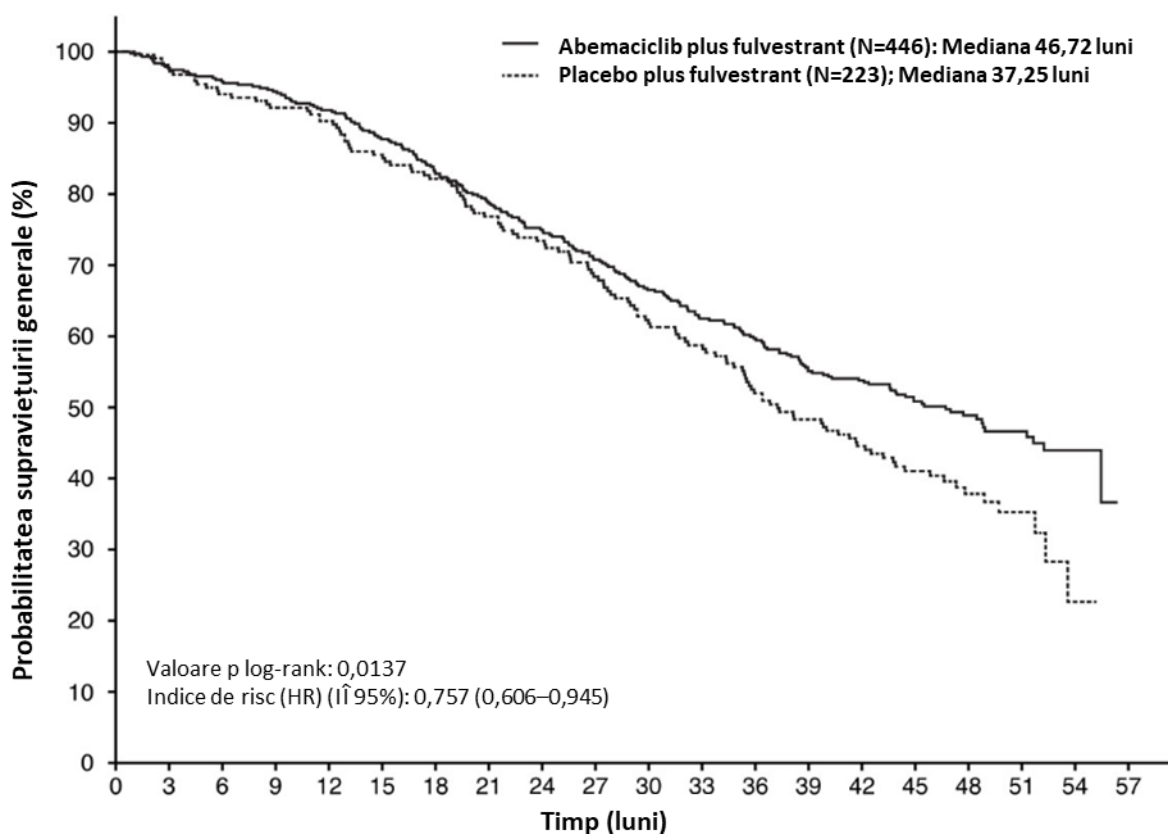
Analiza privind supraviețuirea generală (SG) în populația în intenție de tratament (ITT) a arătat o îmbunătățire semnificativă la pacienții cărora li s-a administrat Verzenio plus fulvestrant, comparativ cu cei care au fost tratați cu placebo plus fulvestrant. Rezultatele de supraviețuire generală sunt sumarizate în Tabelul 10 și Figura 4.

Tabel 10 MONARCH 2: Rezumatul datelor privind Supraviețuirea Generală (populația în intenție de tratament- ITT)

	Verzenio plus fulvestrant	Placebo plus fulvestrant
Supraviețuirea generală	N = 446	N = 223
Număr de evenimente (n, %)	211 (47,3)	127 (57,0)
SG mediană [luni] (95 % Î)	46,7 (39,2, 52,2)	37,3 (34,4, 43,2)
Indice de risc (95 % Î)	0,757 (0,606; 0,945)	
Valoarea p	0,0137	

N = număr de pacienți; Î = interval de încredere; SG = supraviețuirea generală

Figura 4. MONARCH 2: curbele Kaplan-Meier pentru Supraviețuirea generală (populația în intenție de tratament – ITT)



Număr de pacienți cu risc:

Abemaciclib plus fulvestrant

446 422 410 397 384 364 339 321 302 284 265 246 234 214 202 157 101 58 23 0

Placebo plus fulvestrant

223 214 201 195 191 178 170 158 148 135 122 115 99 92 82 62 42 15 3 0

Analiza pentru SG în funcție de factorii de stratificare a arătat un indice de risc (HR) pentru SG de 0,675 (Î 95%: 0,511; 0,891) la pacienții cu boală viscerală, și 0,686 (Î 95%: 0,451; 1,043) la pacienții cu rezistență primară endocrină.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Verzenios la toate subgrupele de copii și adolescenți în cancerul mamar (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Absorbția abemaciclib este lentă, cu un T_{max} de 8 ore și o biodisponibilitate medie absolută de aproximativ 45%. În intervalul dozei terapeutice de 50-200 mg, creșterea expunerii plasmatice (ASC) și a C_{max} este proporțională cu doza. Starea de echilibru farmacocinetic s-a realizat în decurs de 5 zile după administrarea repetată de două ori pe zi, iar abemaciclib s-a acumulat în condițiile unui indice mediu geometric de acumulare a abemaciclib de 3,7 (58% CV) și 5,8 (65% CV) în funcție de C_{max} și respectiv ASC. Un prânz hiperlipidic a determinat creșterea ASC pentru abemaciclib și pentru metaboliții săi activi cu 9%, precum și creșterea C_{max} cu 26%. Aceste modificări nu au fost considerate clinic relevante. Prin urmare, abemaciclib poate fi administrat cu sau fără alimente.

Distribuție

Abemaciclib prezintă o rată ridicată de atașare la proteinele plasmatice la om (valoarea medie a fracțiunii atașate este de aproximativ 96% până la 98%). Volumul sistemic mediu geometric de distribuție este de aproximativ 750 l (69% CV), indicând distribuția abemaciclib în țesuturi.

Concentrațiile abemaciclibului și ale metaboliților săi activi în lichidul cefalorahidian sunt comparabile cu concentrațiile plasmatice ale fracțiunii libere.

Metabolizare

Metabolizarea hepatică este calea principală de eliminare a abemaciclibului. Abemaciclib este metabolizat la mai mulți metaboliți, în principal de către citocromul P450 (CYP) 3A. Calea principală de metabolizare este hidroxilarea la un metabolit circulant cu un ASC care reprezintă 77% din medicament. În plus, N-dezetil și N-dezetilhidroxi reprezintă metaboliți circulanți cu o valoare a ASC reprezentând 39% și, respectiv, 15% din medicament. Acești metaboliți circulanți sunt active, cu potență similară cu abemaciclib.

Eliminare

Valoarea medie geometrică a Clearance-ului hepatic (CL) al abemaciclib a fost de 21,8 l/oră (39,8% CV), iar valoarea medie a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare pentru abemaciclib la pacienți a fost de 24,8 ore (52,1% CV). După administrarea unei singure doze orale de [¹⁴C]-abemaciclib, aproximativ 81% din doză a fost excretată în fecale și 3,4% în urină. Doza majoritară eliminată în fecale a fost reprezentată de metaboliți.

Grupe speciale de pacienți

Vârsta, sex și greutate corporală

Vârsta, sexul și greutatea corporală nu au avut niciun efect asupra expunerii abemaciclibului, în cadrul unei analize farmacocinetice populaționale la pacienții cu cancer (135 bărbați și 859 femei, interval de vârstă 24-91 ani și interval de greutate corporală 36-175 kg).

Insuficiență hepatică

Abemaciclib este metabolizat în ficat. Insuficiența hepatică ușoară (Child Pugh A) și moderată (Child Pugh B) nu a avut niciun efect asupra expunerii la abemaciclib. La subiecții cu insuficiență hepatică severă (Child Pugh C), $AUC_{0-\infty}$ a abemaciclib și potența ajustată a fracțiunii libere a abemaciclib și a

metaboliților săi activi a crescut de 2,1 ori, respectiv de 2,4 ori. Timpul de înjumătățire a abemaciclibului a crescut de la 24 la 55 de ore (vezi pct.4.2).

Insuficiență renală

Eliminarea renală a abemaciclibului și a metaboliților săi este minoră. Insuficiența renală ușoară și moderată nu au avut niciun efect asupra expunerii la abemaciclib. Nu există date la pacienții cu insuficiență renală severă, boală renală în stadiu terminal sau la pacienții aflați în tratament de dializă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele principale privind organele țintă, care prezintă relevanță posibilă la om au inclus efectele gastro-intestinale și hematolimfopoietice la șobolan și câine, în cadrul unor studii cu durata de până la 13 săptămâni. Efectele pulmonare și musculoscheletice au apărut numai la șobolan, în condițiile unei expuneri de aproximativ 2 ori mai mari față de expunerea la om și efectele renale au apărut numai la șobolan, în condițiile unei expuneri de aproximativ 6 ori mai mari față de expunerea la om. Recuperarea completă sau parțială a fost observată pentru toate organele țintă la încheierea perioadei de recuperare cu durata de 28 de zile.

Genotoxicitate

Abemaciclib nu a fost mutagen în cadrul unui test de mutație inversă pe bacterii (Ames), nu a fost clastogen în cadrul unui test *in vitro* de aberație cromozomială la limfocite din sângele periferic uman și nu a fost clastogen în cadrul unui test *in vivo* al micronucleilor din măduva osoasă la șobolan.

Carcinogenitate

Nu s-au efectuat studii specifice la animale pentru a testa potențialul carcinogen al abemaciclibului.

Toxicitate asupra dezvoltării

Abemaciclibul a fost teratogen și a determinat scăderea greutateii fetale în condiții de expunere maternă similară cu expunerea la doza recomandată la om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

croscarmeloză sodică
lactoză monohidrat
celuloză microcristalină
siliciu coloidal hidratat
stearil fumarat de sodiu

Filmul comprimatului

Verzenios 50 mg comprimate filmate
alcool polivinil (E1203)
dioxid de titan (E171)
macrogol (E1521)
talc (E553b)
oxid galben de fier (E172)
oxid roșu de fier (E172)

Verzenios 100 mg comprimate filmate
alcool polivinil (E1203)
dioxid de titan (E171)
macrogol (E1521)
talc (E553b)

Verzenios 150 mg comprimate filmate
alcool polivinilic (E1203)
dioxid de titan (E171)
macrogol (E1521)
talc (E553b)
oxid galben de fier (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

14, 28, 42, 56, 70 sau 168 comprimate filmate în blistere de PCTFE/PE/PVC sigilate cu folie de aluminiu sub formă de calendar.

28 x 1 comprimate filmate în blistere de aluminiu/aluminiu perforate pentru eliberarea unei unități dozate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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 PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 27 Septembrie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS-urilor pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE PENTRU COMPRIMATE FILMATE 50 MG

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Verzenios 50 mg comprimate filmate
abemaciclib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține abemaciclib 50 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: lactoză. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 comprimate filmate
168 comprimate filmate
28 x 1 comprimate filmate
28 comprimate filmate
56 comprimate filmate
42 comprimate filmate
70 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Verzenios 50 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE PENTRU COMPRIMATE FILMATE 100 MG

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Verzenios 100 mg comprimate filmate
abemaciclib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține abemaciclib 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: lactoză. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 comprimate filmate
168 comprimate filmate
28 x 1 comprimate filmate
28 comprimate filmate
56 comprimate filmate
42 comprimate filmate
70 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Verzenios 100 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE PENTRU COMPRIMATE FILMATE 150 MG

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Verzenios 150 mg comprimate filmate
abemaciclib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține abemaciclib 150 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: lactoză. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 comprimate filmate
168 comprimate filmate
28 x 1 comprimate filmate
28 comprimate filmate
56 comprimate filmate
42 comprimate filmate
70 film-coated tablets

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Verzenios 150 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER DE TIP CARD CU CALENDAR PENTRU COMPRIMATE FILMATE 50 MG

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Verzenios 50 mg comprimate
abemaciclib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Lilly

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Lu.
Ma.
Mi.
Jo.
Vi.
Sb.
Du.

Dimineața
Seara

Păstrați blisterul de tip card intact

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

**BLISTER PENTRU A FI UTILIZAT ÎN INTERIORUL BLISTERULUI DE TIP CARD CU
CALENDAR PENTRU COMPRIMATE FILMATE 50 MG**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Verzenios 50 mg
abemaciclib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Lilly

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER DE TIP CARD CU CALENDAR PENTRU COMPRIMATE FILMATE 100 MG

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Verzenios 100 mg comprimate
abemaciclib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Lilly

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Lu.
Ma.
Mi.
Jo.
Vi.
Sb.
Du.

Dimineața
Seara

Păstrați blisterul de tip card intact

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

**BLISTER PENTRU A FI UTILIZAT ÎN INTERIORUL BLISTERULUI DE TIP CARD CU
CALENDAR PENTRU COMPRIMATE FILMATE 100 MG**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Verzenios 100 mg
abemaciclib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Lilly

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER DE TIP CARD CU CALENDAR PENTRU COMPRIMATE FILMATE 150 MG

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Verzenios 150 mg comprimate
abemaciclib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Lilly

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Lu.
Ma.
Mi.
Jo.
Vi.
Sb.
Du.

Dimineața
Seara

Păstrați blisterul de tip card intact

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

**BLISTER PENTRU A FI UTILIZAT ÎN INTERIORUL BLISTERULUI DE TIP CARD CU
CALENDAR PENTRU COMPRIMATE FILMATE 150 MG**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Verzenios 150 mg
abemaciclib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Lilly

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

**BLISTER PERFORAT PENTRU ELIBERAREA UNEI UNITĂȚI DOZATE PENTRU
COMPRIATE FILMATE 50 MG**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Verzenios 50 mg comprimate
abemaciclib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Lilly

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

**BLISTER PERFORAT PENTRU ELIBERAREA UNEI UNITĂȚI DOZATE PENTRU
COMPRIATE FILMATE 100 MG**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Verzenios 100 mg comprimate
abemaciclib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Lilly

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

**BLISTER PERFORAT PENTRU ELIBERAREA UNEI UNITĂȚI DOZATE PENTRU
COMPRIATE FILMATE 150 MG**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Verzenios 150 mg comprimate
abemaciclib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Lilly

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Verzenios 50 mg comprimate filmate
Verzenios 100 mg comprimate filmate
Verzenios 150 mg comprimate filmate
abemaciclib

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Verzenios și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Verzenios
3. Cum să luați Verzenios
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Verzenios
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Verzenios și pentru ce se utilizează

Verzenios este un medicament împotriva cancerului, care conține substanța activă abemaciclib.

Abemaciclib acționează prin blocarea proteinelor numite kinaze 4 și 6 dependente de ciclină, care sunt anormal de active în unele celule canceroase și le fac să se dezvolte fără niciun control. Blocarea continuă a acestor proteine poate încetini creșterea celulelor canceroase, poate micșora tumorile și poate întârzia progresia cancerului.

Verzenios este utilizat pentru a trata pacienții cu anumite tipuri de cancer de sân (cu receptor hormonal pozitiv (HR +), cu receptor al factorului de creștere epidermal uman 2 negativ (HER2-)) care s-au răspândit dincolo de tumoarea inițială și/sau la alte organe. Acesta este administrat împreună cu terapii hormonale anticanceroase, cum ar fi inhibitori de aromatază sau fulvestrant.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Verzenios

Nu luați Verzenios:

- dacă sunteți alergic la abemaciclib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

Atenționări și precauții

Verzenios poate:

- reduce numărul de globule albe ceea ce crește riscul de a avea o infecție. Infecțiile grave cum ar fi infecțiile pulmonare pot pune viața în pericol;
- conduce la formarea unor cheaguri de sânge în vene;
- produce inflamație la nivelul plămânilor, care poate pune viața în pericol
- afecta modul de funcționare a ficatului dumneavoastră;
- provoacă diaree. La primul semn de diaree, începeți tratamentul cu medicamente antidiareice, ca de exemplu loperamidă. Beți multe lichide.

Vezi pct. 4 „Reacții adverse posibile“ și discutați cu medicul dumneavoastră dacă aveți orice simptom.

Ce anume va verifica medicul dumneavoastră înainte și pe parcursul tratamentului

Înainte și pe parcursul tratamentului veți efectua teste de sânge obișnuite pentru a verifica dacă Verzenios vă afectează sângele (globule albe, globule roșii, trombocite) sau concentrația în sânge a enzimelor care provin din ficat.

Copii și adolescenți

Verzenios nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Alte medicamente și Verzenios

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

În special, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a lua Verzenios dacă luați următoarele medicamente:

- Întrucât acestea pot crește concentrația de Verzenios în sânge:
 - **Claritromicină** (antibiotic utilizat în tratamentul infecțiilor bacteriene)
 - **Itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol** (utilizate în tratamentul infecțiilor fungice)
 - **Lopinavir/ritonavir** (utilizate în tratamentul HIV/SIDA)
 - **Digoxin** (utilizat în tratamentul bolilor de inimă)
 - **Dabigatran etexilat** (utilizat pentru a reduce riscul atacurilor cerebrale și formării cheagurilor de sânge)
- Întrucât acesta poate scădea eficacitatea Verzenios:
 - **Carbamazepină** (antiepileptic utilizat pentru a trata convulsiile sau crizele epileptice)
 - **Rifampicină**, utilizată în tratamentul tuberculozei
 - **Fenitoina** (utilizată pentru a trata crizele epileptice)
 - **Sunătoare** (o plantă utilizată pentru a trata depresiile ușoare și anxietatea)

Verzenios împreună cu alimente și băuturi

Evitați grapefruitul și sucul de grapefruit în timp ce luați Verzenios, întrucât acestea pot crește concentrația de Verzenios în sânge.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Discutați cu medicul dumneavoastră despre contracepție dacă există vreo posibilitate ca dumneavoastră să rămâneți gravidă. Dacă credeți că sunteți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Sarcina

Nu trebuie să utilizați Verzenios dacă sunteți gravidă.

Trebuie să evitați să rămâneți gravidă în timp ce luați Verzenios.

Femeile aflate la vârsta fertilă cărora li se administrează acest medicament trebuie să utilizeze metode contraceptive adecvate (de exemplu contracepție cu barieră dublă, cum ar fi prezervativul și diafragma) pe parcursul tratamentului și timp de cel puțin 3 săptămâni după încheierea tratamentului.

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă.

Alăptarea

Nu trebuie să alăptați în timp ce luați Verzenios. Nu se cunoaște dacă Verzenios se excretă în laptele matern.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Oboseala și amețelile sunt reacții adverse foarte frecvente. Dacă vă simțiți neobișnuit de obosit sau amețit, aveți grijă deosebită când conduceți vehicule sau folosiți utilaje.

Verzenios conține lactoză

Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveți intoleranță la unele zaharuri, adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a lua acest medicament.

Verzenios conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) pe comprimat, adică practic „nu conține sodiu“.

3. Cum să luați Verzenios

Doze recomandate

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Dacă se administrează împreună cu inhibitori de aromatază sau fulvestrant pentru tratamentul cancerului de sân, doza recomandată este 150 mg administrată oral de două ori pe zi.

Dacă aveți anumite reacții adverse în timp ce luați Verzenios, medicul vă poate reduce doza sau întrerupe tratamentul temporar ori permanent.

Când și cum să luați Verzenios

Luați Verzenios de două ori pe zi, cam la aceeași oră în fiecare zi, preferabil dimineața și seara, astfel încât în organismul dumneavoastră să fie prezentă o cantitate suficientă de medicament tot timpul.

Puteți lua comprimatele cu sau fără alimente, trebuie doar să evitați grapefruitul și sucul de grapefruit (vezi pct. 2 „Verzenios împreună cu alimente și băuturi“).

Înghițiți comprimatul întreg, cu un pahar cu apă. Nu mestecați, nu zdrobiți și nu rupeți (divizați) comprimatele înainte de a le înghiți.

Cât timp trebuie să luați Verzenios

Luați Verzenios mereu, atât timp cât vă va spune medicul.

Dacă luați mai mult Verzenios decât trebuie

Dacă luați prea multe comprimate sau dacă altcineva ia medicamentul dumneavoastră, adresați-vă unui medic sau contactați un spital pentru recomandări. Arătați cutia de Verzenios și acest prospect. Este posibil să fie necesar tratament medical.

Dacă uitați să luați o doză de Verzenios

Dacă aveți vărsături după administrarea dozei sau uitați să luați o doză, luați următoarea doză la ora obișnuită. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată/pe care ați vărsat-o.

Dacă încetați să luați Verzenios

Nu încetați să luați Verzenios, afară de cazul în care medicul dumneavoastră vă spune să procedați astfel.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă:

- aveți febră sau frisoane. Acestea pot fi un semn care arată un număr scăzut de globule albe în sânge (poate afecta mai mult de 1 din 10 pacienți) și necesită tratament imediat. Dacă tușiți, aveți febră sau dificultăți la respirație sau dureri în piept, acestea pot fi semne ale unei infecții pulmonare. Infecțiile grave sau care pot pune în pericol viața sunt mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane).
- aveți dureri sau umflături la un picior, dureri în piept, dificultate la respirație, respirații rapide sau bătăi rapide ale inimii, deoarece acestea pot fi semne de formare a unor cheaguri de sânge în vene (care pot afecta până la 1 din 10 persoane).
- Diaree (care poate afecta mai mult de 1 din 10 persoane).

Vezi punctul 2 pentru mai multe informații privind oricare dintre reacțiile adverse listate mai sus.

Alte reacții adverse la Verzenios pot include:

Reacții adverse foarte frecvente (pot apărea la mai mult de 1 din 10 persoane)

- Infecții
- Scăderea globulelor albe, globulelor roșii și trombocitelor din sânge
- Greață (senzație de rău), vărsături
- Apetit alimentar scăzut
- Modificări ale percepției gustative
- Cădere a părului
- Senzație de oboseală
- Amețeli
- Mâncărime la nivelul pielii
- Erupție trecătoare pe piele
- Anomalii ale testelor de sânge pentru ficat

Reacții adverse frecvente (pot apărea la mai puțin de 1 din 10 persoane)

- Lăcrimare
- Slăbiciune musculară
- Uscăciune la nivelul pielii
- Inflamație la nivelul plămânilor care poate duce la lipsă de aer, tuse sau creștere a temperaturii

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este

menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Verzenios

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister și cutie după „EXP“. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că ambalajul este deteriorat sau prezintă semne vizibile de rupere a sigiliului.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Verzenios

- Substanța activă este abemaciclib. Verzenios comprimate filmate se prezintă sub diferite concentrații:
 - Verzenios 50 mg comprimate filmate: fiecare comprimat filmat conține abemaciclib 50 mg.
 - Verzenios 100 mg comprimate filmate: fiecare comprimat filmat conține abemaciclib 100 mg.
 - Verzenios 150 mg comprimate filmate: fiecare comprimat filmat conține abemaciclib 150 mg.

Celelalte componente ale acestui medicament sunt:

- Nucleul comprimatului: siliciu coloidal hidratat, croscarmeloză sodică, lactoză monohidrat, celuloză microcristalină, stearil fumarat de sodiu.
- Filmul comprimatului: dioxid de titan (E171), talc (E55b), alcool polivinilic (E1203), macrogol 3350 (E1521), oxid galben de fier (E171) (numai comprimatele de 50 mg și 150 mg), oxid roșu de fier (E172) (numai comprimatele de 50 mg).

Cum arată Verzenios și conținutul ambalajului

- Verzenios 50 mg comprimate filmate de culoare bej, comprimat oval modificat marcat cu „Lilly“ pe o față și cu „50“ pe cealaltă față.
- Verzenios 100 mg comprimate filmate de culoare albă, comprimat oval modificat marcat cu „Lilly“ pe o față și cu „100“ pe cealaltă față.
- Verzenios 150 mg comprimate filmate de culoare galbenă, comprimat oval modificat marcat cu „Lilly“ pe o față și cu „150“ pe cealaltă față.

Verzenios este disponibil în ambalaje cu blistere de tip card cu calendar, cu 14, 28, 42, 56, 70 și 168 comprimate filmate și blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate cu 28 x 1 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

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

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.