

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Verzenios 50 mg filmsko obložene tablete
Verzenios 100 mg filmsko obložene tablete
Verzenios 150 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Verzenios 50 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg abemacicliba.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 14 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Verzenios 100 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg abemacicliba.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 28 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Verzenios 150 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg abemacicliba.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 42 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Verzenios 50 mg filmsko obložene tablete

bež, ovalna tableta velikosti 5,2 x 9,5 mm, z vtisnjeno oznako „Lilly“ na eni strani in „50“ na drugi

Verzenios 100 mg filmsko obložene tablete

bela, ovalna tableta velikosti 6,6 x 12,0 mm, z vtisnjeno oznako „Lilly“ na eni strani in „100“ na drugi

Verzenios 150 mg filmsko obložene tablete

rumena, ovalna tableta velikosti 7,5 x 13,7 mm, z vtisnjeno oznako „Lilly“ na eni strani in „150“ na drugi

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Verzenios je indicirano za zdravljenje žensk z lokalno napredujočim ali metastatskim, na hormonske receptorje (HR – *Hormone Receptor*) pozitivnim in na receptorje humanega epidermalnega rastnega faktorja 2 (HER2 – *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*) negativnim rakom dojk v kombinaciji z zaviralcem aromataze ali s fulvestrantom kot začetnim endokrinim zdravljenjem ali pri ženskah, ki so prejele predhodno endokrino zdravljenje.

Pri ženskah v pred- in perimenopavzi je treba endokrino zdravljenje kombinirati z agonistom gonadoliberina (LHRH – *Luteinizing Hormone-Releasing Hormone*).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Verzenios mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje rakavih bolezni.

Odmerjanje

Zdravilo Verzenios v kombinaciji z endokrinim zdravljenjem

Priporočeni odmerek abemacicliba je 150 mg dvakrat na dan, kadar se uporablja v kombinaciji z endokrinim zdravljenjem. Glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za endokrino zdravljenje, ki se uporablja v kombinaciji z abemaciclibom, za priporočeni odmerek.

Zdravilo Verzenios je treba jemati, dokler ima bolnica od zdravljenja klinično korist ali dokler se ne pojavi nesprejemljiva toksičnost.

Če bolnica bruha ali izpusti odmerek zdravila Verzenios, ji je treba naročiti, da naj naslednji odmerek vzame ob predvidenem času; dodatnega odmerka ne sme vzeti.

Prilagajanje odmerkov

Obvladovanje nekaterih neželenih učinkov lahko zahteva prekinitev in/ali zmanjšanje odmerka, kot je prikazano v preglednicah 1–5.

Preglednica 1. Priporočila za prilagajanje odmerkov pri neželenih učinkih

	Odmerek zdravila Verzenios pri kombiniranem zdravljenju
Priporočeni odmerek	150 mg dvakrat na dan
Prvo prilagajanje odmerka	100 mg dvakrat na dan
Drugo prilagajanje odmerka	50 mg dvakrat na dan

Preglednica 2. Priporočila za obvladovanje hematoloških toksičnosti

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Verzenios je potrebno spremljati celotno krvno sliko, in sicer prva dva meseca vsaka dva tedna, enkrat mesečno naslednja dva meseca in kot je klinično indicirano. Pred začetkom zdravljenja so priporočene vrednosti absolutnega števila nevtrofilcev (ANC – *Absolute Neutrophil Count*) $\geq 1.500/\text{mm}^3$, trombocitov $\geq 100.000/\text{mm}^3$ in hemoglobina $\geq 8 \text{ g/dl}$.

Toksičnost ^{a, b}	Priporočila za obvladovanje
Stopnja 1 ali 2	Prilagajanje odmerka ni potrebno.
Stopnja 3	Prekinite odmerjanje do izboljšanja na stopnjo 2 ali nižjo. Zmanjšanje odmerka ni potrebno.
Stopnja 3, ponavljajoča se, ali stopnja 4	Prekinite odmerjanje do izboljšanja na stopnjo 2 ali nižjo. Zdravljenje nadaljujte z naslednjim nižjim odmerkom.
Bolnica potrebuje zdravljenje z rastnimi faktorji za krvne celice	Prekinite odmerjanje abemacicliba za vsaj 48 ur po zadnjem odmerku rastnih faktorjev za krvne celice in do izboljšanja toksičnosti na stopnjo 2 ali nižjo. Zdravljenje nadaljujte z naslednjim nižjim odmerkom, razen če je bil odmerek že zmanjšan zaradi toksičnosti, ki je pripeljala do uporabe ravnega faktorja.

^a merila NCI za poenoteno terminologijo neželenih dogodkov (CTCAE – *NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events*)

^b ANC: Stopnja 1: ANC < SMN – $1.500/\text{mm}^3$ Stopnja 2: ANC 1000 – $< 1.500/\text{mm}^3$;
Stopnja 3: ANC 500 – $< 1.000/\text{mm}^3$; Stopnja 4: ANC < $500/\text{mm}^3$

SMN = spodnja meja normalne vrednosti

Preglednica 3. Priporočila za obvladovanje driske

Ob prvih znakih tekočega blata je treba začeti zdravljenje z antidiaroiiki, kot je loperamid.

Toksičnost ^a	Priporočila za obvladovanje
Stopnja 1	Prilagajanje odmerka ni potrebno.
Stopnja 2	Če se toksičnost v 24 urah ne zmanjša na stopnjo 1 ali manj, prekinite odmerjanje do izboljšanja. Zmanjšanje odmerka ni potrebno.
Stopnja 2, ki vztraja ali se ponovi po ponovnem začetku jemanja enakega odmerka kljub maksimalnim podpornim ukrepom	Prekinite odmerjanje do izboljšanja na stopnjo 1 ali manj. Zdravljenje nadaljujte z naslednjim nižjim odmerkom.
Stopnja 3 ali 4 ali kadar je potrebna hospitalizacija	

^a NCI CTCAE

Preglednica 4. Priporočila za obvladovanje pri povečanih vrednostih aminotransferaz

Alanin-aminotransferaze (ALT) in aspartat-aminotransferaze (AST) je treba spremljati, in sicer pred začetkom zdravljenja z zdravilom Verzenios, prva dva meseca vsaka dva tedna, enkrat mesečno naslednja dva meseca in kot je klinično indicirano.

Toksičnost ^a	Priporočila za obvladovanje
Stopnja 1 (> ZMN – 3,0 x ZMN) Stopnja 2 (> 3,0–5,0 x ZMN)	Prilagajanje odmerka ni potrebno.
Trdovratna ali ponavljajoča se stopnja 2, ali stopnja 3 (> 5,0–20,0 x ZMN)	Prekinite odmerjanje do izboljšanja toksičnosti na izhodiščno vrednost ali stopnjo 1. Zdravljenje nadaljujte z naslednjim manjšim odmerkom.
Stopnja 4 (> 20,0 x ZMN)	Prekinite zdravljenje z abemaciclibom.

^a NCI CTCAE

ZMN = zgornja meja normalne vrednosti

Preglednica 5. Priporočila za obvladovanje nehematoloških toksičnosti (razen driske in povečanih vrednosti aminotransferaz)

Toksičnost ^a	Priporočila za obvladovanje
Stopnja 1 ali 2	Prilagajanje odmerka ni potrebno.
Trdovratna ali ponavljajoča se toksičnost stopnje 2, ki se tudi z maksimalnimi podpornimi ukrepi v 7 dneh ne izboljša do izhodiščne vrednosti ali stopnje 1.	Prekinite odmerjanje do izboljšanja na stopnjo 1 ali manj. Zdravljenje nadaljujte z naslednjim nižjim odmerkom.
Stopnja 3 ali 4	

^a NCI CTCAE

Zaviralci CYP3A4

Sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 se je treba izogibati. Če se uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 ni mogoče izogniti, je treba odmerek abemacicliba zmanjšati na 100 mg dvakrat na dan.

Pri bolnicah, pri katerih je bil odmerek zmanjšán na 100 mg abemacicliba dvakrat na dan in pri katerih se sočasnemu dajanju močnega zaviralca CYP3A4 ni mogoče izogniti, je treba odmerek abemacicliba dodatno zmanjšati na 50 mg dvakrat na dan.

Pri bolnicah, pri katerih je bil odmerek zmanjšán na 50 mg abemacicliba dvakrat na dan in pri katerih se sočasnemu dajanju močnega zaviralca CYP3A4 ni mogoče izogniti, je mogoče z odmerkom abemacicliba nadaljevati ob natančnem spremljanju znakov toksičnosti. Alternativno je mogoče odmerek abemacicliba zmanjšati na 50 mg enkrat na dan ali prekiniti dajanje abemacicliba.

Če je uporaba zaviralca CYP3A4 prekinjena, je treba odmerek abemacicliba povečati na odmerek, kakršen je bil pred uvedbo zaviralca CYP3A4 (po 3–5 razpolovnih časih zaviralca CYP3A4).

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

Prilagajanje odmerka glede na starost ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Ledvična okvara

Pri bolnicah z blago ali zmerno ledvično okvaro prilagajanje odmerka ni potrebno. Podatkov o uporabi abemacicliba pri bolnicah s hudo ledvično okvaro, končno ledvično odpovedjo ali pri bolnicah na

dializi ni (glejte poglavje 5.2). Pri dajanju abemacikliba bolnicam s hudo ledvično okvaro sta potrebna previdnost in skrbno spremljanje glede znakov toksičnosti.

Jetrna okvara

Pri bolnicah z blago (Child Pugh A) ali zmerno (Child Pugh B) jetrno okvaro prilagajanje odmerka ni potrebno. Pri bolnicah s hudo (Child Pugh C) jetrno okvaro se priporoča zmanjšanje pogostnosti odmerjanja na enkrat na dan (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost abemacikliba pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, še nista bili dokazani.

Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Verzenios je namenjeno za peroralno uporabo.

Odmerek se lahko vzame s hrano ali brez nje. Zdravilo se ne sme jemati z grenivko ali grenivkinim sokom (glejte poglavje 4.5).

Bolnice naj odmerke vzamejo vsak dan ob približno istem času.

Tableto je treba zaužiti celo (bolnice je pred zaužitjem ne smejo gristi, drobiti ali deliti).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Nevtropenija

Pri bolnicah, ki so prejemale abemaciklib, so poročali o nevtropeniji. Pri bolnicah, pri katerih se pojavi nevtropenija stopnje 3 ali 4, je priporočljivo prilagoditi odmerek (glejte poglavje 4.2). Do primerov s smrtnim izidom je prišlo pri < 1 % bolnic. Bolnicam je treba naročiti, naj o vsaki epizodi povišane telesne temperature poročajo zdravstvenemu delavcu.

Okužbe/infestacije

Pri bolnicah, ki so prejemale abemaciklib in endokrino zdravljenje, so poročali o večji pogostnosti okužb kot pri bolnicah, zdravljenih s placebom in endokrinim zdravljenjem. O okužbi pljuč so poročali pri bolnicah, ki so prejemale abemaciklib, brez sočasne nevtropenije. Do primerov s smrtnim izidom je prišlo pri < 1 % bolnic. Bolnice je treba spremljati za znake in simptome okužbe ter jih zdraviti, kot je medicinsko utemeljeno.

Venska trombembolija

O dogodkih venske trombembolije so poročali pri 5,3 % bolnic, zdravljenih z abemaciklibom in fulvestrantom ali zaviralci aromataz, v primerjavi z 0,8 % bolnic, zdravljenih s placebom in fulvestrantom ali zaviralci aromataz. Bolnice je treba spremljati za znake in simptome globoke venske tromboze in pljučne embolije ter jih zdraviti, kot je medicinsko utemeljeno.

Povečana vrednost aminotransferaz

Pri bolnicah, ki so prejemale abemaciklib, so poročali o povečanih vrednostih ALT in AST. Glede na povečanje vrednosti ALT ali AST je mogoče potrebna prilagoditev odmerka (glejte poglavje 4.2).

Driska

Driska je najpogostejši neželeni učinek. V kliničnih študijah je bil mediani čas do pojava prve driske približno od 6 do 8 dni, mediano trajanje driske pa od 9 do 12 dni (stopnja 2) oziroma od 6 do 8 dni (stopnja 3). Driska je lahko povezana z dehidracijo. Bolnice je treba ob prvem znaku tekočega blata začeti zdraviti z antidiaroiiki, kot je loperamid, povečati vnos peroralnih tekočin in obvestiti zdravnika. Pri bolnicah, pri katerih se pojavi driska stopnje 2 ali višje, je priporočljivo prilagoditi odmerek (glejte poglavje 4.2).

Sočasna uporaba induktorjev CYP3A4

Sočasni uporabi induktorjev CYP3A4 se je treba izogibati zaradi tveganja za zmanjšano učinkovitost abemacikliba (glejte poglavje 4.5).

Visceralna kriza

Ni podatkov o učinkovitosti in varnosti abemacikliba pri bolnicah z visceralno krizo.

Laktoza

Bolnice z redkimi dednimi motnjami, kot so intoleranca za galaktozo, popolno pomanjkanje laktaze ali malapsorpcija glukoze/galaktoze, tega zdravila ne smejo jemati.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinki drugih zdravil na farmakokinetiko abemacikliba

Abemaciklib se primarno presnavlja s CYP3A4.

Zaviralci CYP3A4

Sočasna uporaba abemacikliba in zaviralcev CYP3A4 lahko poveča plazemsko koncentracijo abemacikliba. Pri bolnicah z napredovalim in/ali metastatskim rakom je sočasna uporaba zaviralca CYP3A4 klaritromicina pripeljala do 3,4-kratnega povečanja izpostavljenosti abemaciklibu v plazmi in 2,5-kratnega povečanja kombinirane nevezane in za jakost prilagojene izpostavljenosti abemaciklibu in njegovim aktivnim presnovkom v plazmi.

Uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 sočasno z abemaciklibom se je treba izogibati. Če je močne zaviralce CYP3A4 treba dajati sočasno, je treba odmerek abemacikliba zmanjšati (glejte poglavje 4.2), nato pa bolnico skrbno spremljati glede toksičnosti. Primeri močnih zaviralcev CYP3A4 vključujejo, vendar niso omejeni na: klaritromicin, itrakonazol, ketokonazol, lopinavir/ritonavir, posakonazol ali vorikonazol. Izogibajte se grenivki ali grenivkinemu soku.

Pri bolnicah, zdravljenih z zmernimi ali šibkimi zaviralci CYP3A4, ni potrebno prilagajanje odmerka, vendar jih je treba skrbno spremljati za znake toksičnosti.

Induktorji CYP3A4

Sočasna uporaba abemacikliba in močnega induktorja CYP3A4 rifampicina je zmanjšala plazemsko koncentracijo abemacikliba za 95 %, nevezano in za jakost prilagojeno koncentracijo abemacikliba in njegovih aktivnih presnovkov v plazmi pa za 77 % na podlagi AUC_{0-∞}. Sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4 (vključno, vendar ne omejeno na: karbamazepin, fenitoin, rifampicin in šentjanževko) se je treba izogibati zaradi tveganja za zmanjšano učinkovitost abemacikliba.

Učinki abemacikliba na farmakokinetiko drugih zdravil

Zdravila, ki so substrati za prenašalce

Abemaciklib in njegovi glavni aktivni presnovki zavirajo prenašalce v ledvicah, in sicer kationski organski prenašalec 2 (OCT2) ter prenašalca MATE1 (*Multidrug and Extrusion Toxin Protein*) in MATE2-K. *In vivo* lahko pride do medsebojnega delovanja abemacikliba in klinično pomembnih substratov teh prenašalcev, kot je dofelid ali kreatinin (glejte poglavje 4.8). V klinični študiji medsebojnega delovanja zdravil z metforminom (substrat za OCT2, MATE1 in 2), ki so ga dajali sočasno s 400 mg abemacikliba, so opazili majhno, a ne klinično pomembno povečanje (37 %) izpostavljenosti metforminu v plazmi. Ugotovili so, da je to posledica zmanjšane glomerulne filtracije z neprizadeto glomerulno filtracijo.

Pri zdravih preskušancih je sočasna uporaba abemacikliba in substrata za P-glikoprotein (P-gp) loperamida povzročila povečanje izpostavljenosti loperamidu v plazmi za 9 % na podlagi $AUC_{0-\infty}$ oziroma za 35 % na podlagi C_{max} . To ni bilo ocenjeno kot klinično pomembno. Na podlagi zaviranja P-gp in proteina odpornosti pri raku dojke (BCRP – *Breast Cancer Resistance Protein*) *in vitro*, ki so ga opazili z abemaciklibom, lahko *in vivo* pride do medsebojnega delovanja med abemaciklibom in substrati z ozkim terapevtskim indeksom za te prenašalce, kot sta digoksin ali dabigatran eteksilat.

V klinični študiji pri bolnicah z rakom dojke ni bilo klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij med abemaciklibom in anastrozolum, fulvestrantom, eksemestanom, letrozolom ali tamoksifenom.

Trenutno ni znano, ali lahko abemaciklib zmanjša učinkovitost sistemskih hormonskih kontraceptivov, zato se ženskam, ki uporabljajo sistemske hormonske kontraceptive, svetuje, da hkrati uporabljajo tudi mehansko metodo.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri ženskah

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še vsaj tri tedne po koncu zdravljenja uporabljati zanesljivo kontracepcijsko metodo (dvojno mehansko kontracepcijo) (glejte poglavje 4.5).

Nosečnost

V povezavi z uporabo abemacikliba pri nosečnicah ni podatkov. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Zdravila Verzenios ne uporabljate pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

Dojenje

Ni znano, ali se abemaciklib izloča v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Bolnice, ki prejemajo abemaciklib, ne smejo dojiti.

Plodnost

Učinek abemacikliba na plodnost pri človeku ni znan. V študijah na živalih niso opazili učinkov na ženske reproduktivne organe. Citotoksični učinki na moški reproduktivni sistem pri podganah in psih pa kažejo, da abemaciklib lahko škoduje plodnosti pri moških (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Verzenios ima manjši vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnicam je treba svetovati previdnost ob vožnji ali upravljanju strojev, če med zdravljenjem z zdravilom Verzenios opazijo utrujenost in omotico (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila zdravila

Najpogostejši neželeni učinki so driska, okužbe, nevtropenija, anemija, utrujenost, navzea, bruhanje in zmanjšanje apetita.

Preglednice z neželenimi učinki

V naslednjih preglednicah so neželeni učinki navedeni po vrstnem redu organskih sistemov po MedDRA in po pogostnosti. Pogostnost je opredeljena na naslednji način: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), redki ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), zelo redki ($< 1/10,000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 6. Neželeni učinki, o katerih so poročali iz študij III. faze z abemaciklibom v kombinaciji z endokrinim zdravljenjem (N = 768)

Organski sistem <i>Pogostnost</i> Prednostni izraz	Abemaciklib in endokrino zdravljenje ^a		
	Toksičnost vseh stopenj (%)	Toksičnost stopnje 3 (%)	Toksičnost stopnje 4 (%)
Infekcijske in parazitske bolezni <i>Zelo pogosti</i> Okužbe ^b	43,6	5,2	1,0
Bolezni krvi in limfatičnega sistema <i>Zelo pogosti</i> Nevtropenija	45,1	22,9	2,5
Levkopenija	25,7	8,5	0,3
Anemija	30,1	7,0	0,1
Trombocitopenija	14,3	2,2	1,0
<i>Pogosti</i> Limfopenija	7,3	3,0	0,1
<i>Občasni</i> Febrilna nevtropenija	0,9	0,7	0,1
Presnovne in prehranske motnje <i>Zelo pogosti</i> Zmanjšanje apetita	26,4	1,3	0
Bolezni živčevja <i>Zelo pogosti</i> Disgevizija	14,3	0	0
Omotica	12,9	0,5	0
Očesne bolezni <i>Pogosti</i> Povečano solzenje	6,8	0,1	0
Žilne bolezni <i>Pogosti</i> Venska trombembolija ^c	5,3	1,7	0,3
Bolezni prebavil <i>Zelo pogosti</i> Driska	84,6	11,7	0
Bruhanje	27,7	1,2	0
Navzea	43,5	2,1	0
Bolezni kože in podkožja <i>Zelo pogosti</i> Alopecija	20,7	0	0

Pruritus	13,5	0	0
Izpuščaj	12,9	1,0	0
<i>Pogosti</i>			
Suha koža	9,0	0	0
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			
<i>Pogosti</i>			
Mišična šibkost	8,3	0,5	0
Splošne motnje in spremembe na mestu aplikacije			
<i>Zelo pogosti</i>			
Utrujenost	40,5	2,3	0
Pireksija	10,7	0,1	0
Preiskave			
<i>Zelo pogosti</i>			
Povečana vrednost alanin-aminotransferaze	15,1	4,8	0,3
Povečana vrednost aspartat-aminotransferaze	14,2	2,9	0

^a Abemaciclib v kombinaciji z letrozolom, anastrozolom ali s fulvestrantom.

^b Okužbe so vključevale vse prednostne izraze, ki spadajo v organski sistem Infekcijske in parazitske bolezni.

^c Venska trombembolija je vključevala GVT, pljučno embolijo, možgansko vensko trombozo, trombozo v subklavijski in aksilarni veni, GVT v spodnji veni kavi in trombozo pelvične vene.

Opis izbranih neželenih učinkov

Nevtropenija

O nevtropeniji so poročali pogosto (45,1 %), o zmanjšanju števila nevtrofilcev stopnje 3 ali 4 (na podlagi laboratorijskih preiskav) pa pri 28,2 % bolnic, ki so prejemale abemaciclib v kombinaciji z zaviralci aromataze ali s fulvestrantom. Mediani čas do pojava nevtropenije stopnje 3 ali 4 je bil od 29 do 33 dni, mediani čas do izboljšanja pa od 11 do 15 dni. O febrilni nevtropeniji so poročali pri 0,9 % bolnic. Pri bolnicah, pri katerih se pojavi nevtropenija stopnje 3 ali 4, je priporočljivo prilagoditi odmere (glejte poglavje 4.2).

Driska

Driska je bila neželeni učinek, o katerem so najpogosteje poročali (glejte preglednico 6). Pojavnost je bila največja v prvem mesecu zdravljenja z abemaciclibom, nato pa se je zmanjšala. V študijah je bil mediani čas do pojava prve driske približno od 6 do 8 dni, mediano trajanje driske pa od 9 do 12 dni (stopnja 2) oziroma od 6 do 8 dni (stopnja 3). Driska se je s podpornim zdravljenjem, kot sta loperamid in/ali prilagoditev odmerka, vrnila do izhodiščne ali nižje stopnje (glejte poglavje 4.2).

Povišane vrednosti aminotransferaze

Pri bolnicah, ki so prejemale abemaciclib v kombinaciji z zaviralci aromataze ali fulvestrantom, so pogosto (15,1 % in 14,2 %) poročali o povečanih vrednostih ALT in AST. Pri 6,1 % in 4,2 % bolnic so poročali o povečanih stopnje 3 ali 4 ALT oz. AST (na podlagi laboratorijskih preiskav). Mediani čas do pojava povečanja vrednosti ALT stopnje 3 ali 4 je bil od 57 do 61 dni, mediani čas do izboljšanja pa 14 dni. Mediani čas do pojava povečanja vrednosti AST stopnje 3 ali 4 je bil od 71 do 185 dni, mediani čas do izboljšanja pa od 13 do 15 dni. Pri bolnicah, pri katerih se pojavi povečanje vrednosti ALT ali AST stopnje 3 ali 4, je priporočljivo prilagoditi odmere (glejte poglavje 4.2).

Kreatinin

Čeprav to ni neželeni učinek, so ugotovili, da abemaciclib poveča vrednosti kreatinina v serumu pri 98,3 % bolnic (na podlagi laboratorijskih preiskav), pri 1,9 % do stopnje 3 ali 4 (na podlagi laboratorijskih preiskav). Pri bolnicah, ki prejemajo samo zaviralec aromataze ali fulvestrant, so o povečanju vrednosti kreatinina v serumu (vseh laboratorijskih stopenj) poročali pri 78,4 %. Pokazali so, da abemaciclib poveča vrednost kreatinina v serumu zaradi zaviranja prenašalcev pri ledvični tubulni sekreciji, ne da bi pri tem prizadel glomerulno funkcijo (izmerjeno z očistkom ioheksola) (glejte poglavje 4.5). V kliničnih študijah so se vrednosti kreatinina v serumu povečale v prvem

mesecu jemanja abemacicliba, ves čas zdravljenja so ostale povečane, vendar stabilne, bile so reverzibilne po prekinitvi zdravljenja in jih niso spremljale spremembe označevalcev delovanja ledvic, kot so dušik sečnine v krvi (BUN), cistatin C ali izračunana hitrost glomerulne filtracije na podlagi cistatina C.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih:

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Ob prevelikem odmerjanju abemacicliba se lahko pojavita utrujenost in driska. Treba je poskrbeti za splošno podporno oskrbo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe, zaviralci proteinskih kinaz; oznaka ATC: L01XE50

Mehanizem delovanja

Abemaciclib je močan in selektiven zaviralec od ciklina odvisnih kinaz 4 in 6 (CDK4 in CDK6) ter v encimskih testih najaktivnejši proti ciklinu D1/CDK4. Abemaciclib preprečuje fosforilacijo proteina retinoblastoma (Rb) in zavira napredovanje celičnega cikla iz faze G1 v fazo S celične delitve, kar pripelje do supresije rasti tumorja. V celičnih linijah raka dojke, pozitivnega na estrogenske receptorje, je trajno zaviranje tarč z abemaciclibom preprečilo ponovno fosforilacijo Rb, kar je pripeljalo do celične senescence in apoptoze. Rb-negativne in Rb-osiromašene rakave celične linije *in vitro* so na splošno manj občutljive na abemaciclib. V modelih ksenogenskega presadka raka dojke je abemaciclib z enkrat dnevnim odmerjanjem brez prekinitve pri klinično pomembnih koncentracijah sam ali v kombinaciji z antiestrogeni povzročil zmanjšanje velikosti tumorja.

Farmakodinamični učinki

Pri bolnicah z rakom abemaciclib zavira CDK4 in CDK6, kot kaže zaviranje fosforilacije Rb in topoizomerase II alfa, kar pripelje do zaviranja celičnega cikla navzgor od omejitvene točke G1.

Elektrofiziologija srca

Učinek abemacicliba na interval QTcF so ovrednotili pri 144 bolnicah z napredovalim rakom. Pri največjih povprečnih opaženih koncentracijah abemacicliba v stanju dinamičnega ravnovesja po terapevtskem urniku odmerjanja niso opazili večjih sprememb (tj. >20 ms) intervala QTcF. Pri analizi izpostavljenosti in odziva pri zdravih preskušancih pri izpostavljenostih, primerljivih z odmerkom 200 mg dvakrat na dan, abemaciclib ni klinično pomembno podaljšal intervala QTcF.

Klinična učinkovitost in varnost

Randomizirana študija III. faze MONARCH 3: Zdravilo Verzenios v kombinaciji z zaviralci aromataze

Učinkovitost in varnost zdravila Verzenios v kombinaciji z zaviralcem aromataz (anastrozolom ali letrozolom) so vrednotili v študiji MONARCH 3, randomizirani, dvojno slepi s placebom nadzorovani študiji III. faze pri ženskah s HR-pozitivnim, HER2-negativnim lokalno napredovalim ali

metastatskim rakom dojke, ki zaradi te bolezni še niso prejemale sistemskega zdravljenja. Bolnice so bile randomizirane v razmerju 2:1 in so prejemale zdravilo Verzenios 150 mg dvakrat na dan in nesteroidni zaviralec aromataze enkrat na dan v priporočenem odmerku v primerjavi s placebom in nesteroidnim zaviralcem aromataze po istem urniku. Primarni opazovani dogodek je bilo preživetje brez napredovanja (PFS – *Progression-Free Survival*), ki ga je raziskovalec ocenjeval po merilih RECIST 1.1; ključni sekundarni opazovani dogodki učinkovitosti so vključevali objektivno stopnjo odziva (ORR – *Objective Response Rate*), stopnjo klinične koristi (CBR – *Clinical Benefit Rate*) in celokupno preživetje (OS – *Overall Survival*).

Mediana starost vključenih bolnic je bila 63 let (razpon 32–88). Približno 39 % bolnic je prejemalo kemoterapijo, 44 % pa protihormonsko zdravljenje v okviru (neo)adjuvantnega zdravljenja. Bolnice s predhodnim (neo)adjuvantnim endokrinim zdravljenjem so morale to zdravljenje zaključiti vsaj 12 mesecev pred randomizacijo v študiji. Večina bolnic (96 %) je imela ob izhodišču metastatsko bolezen. Približno 22 % bolnic je imelo bolezen samo v kosteh, 53 % bolnic pa visceralne metastaze.

Študija z izboljšanjem PFS je dosegla primarni opazovani dogodek. Rezultati primarne učinkovitosti so predstavljeni v preglednici 7 in na sliki 1.

Preglednica 7. MONARCH 3: Povzetek podatkov o učinkovitosti (ocena raziskovalca, populacija, ki so jo nameravali zdraviti)

	Zdravilo Verzenios in zaviralec aromataze	Placebo in zaviralec aromataze
Preživetje brez napredovanja	N = 328	N = 165
Ocena raziskovalca, število dogodkov (%)	138 (42,1)	108 (65,5)
Mediana [meseči] (95 % IZ)	28,18 (23,51, NR)	14,76 (11,24, 19,20)
Razmerje tveganja (95 % IZ) in p-vrednost	0,540 (0,418, 0,698), p = 0,000002	
Neodvisni radiografski pregled, število dogodkov (%)	91 (27,7)	73 (44,2)
Mediana [meseči] (95 % IZ)	NR (NR, NR)	19,36 (16,37, 27,91)
Razmerje ogroženosti (95 % IZ) in p-vrednost	0,465 (0,339, 0,636); p < 0,000001	
Objektivna stopnja odziva^a [%] (95 % IZ)	49,7 (44,3, 55,1)	37,0 (29,6, 44,3)
Trajanje odziva [meseči] (95 % IZ)	27,39 (25,74, NR)	17,46 (11,21, 22,19)
Objektivni odziv pri bolnicah z merljivo boleznijo^a	N = 267	N = 132
Objektivna stopnja odziva ^b [%] (95 % IZ)	61,0 (55,2, 66,9)	45,5 (37,0, 53,9)
Popolni odziv, (%)	3,4	0
Delni odziv, (%)	57,7	45,5
Stopnja klinične koristi^c (merljiva bolezen) [%] (95 % IZ)	79,0 (74,1, 83,9)	69,7 (61,9, 77,5)

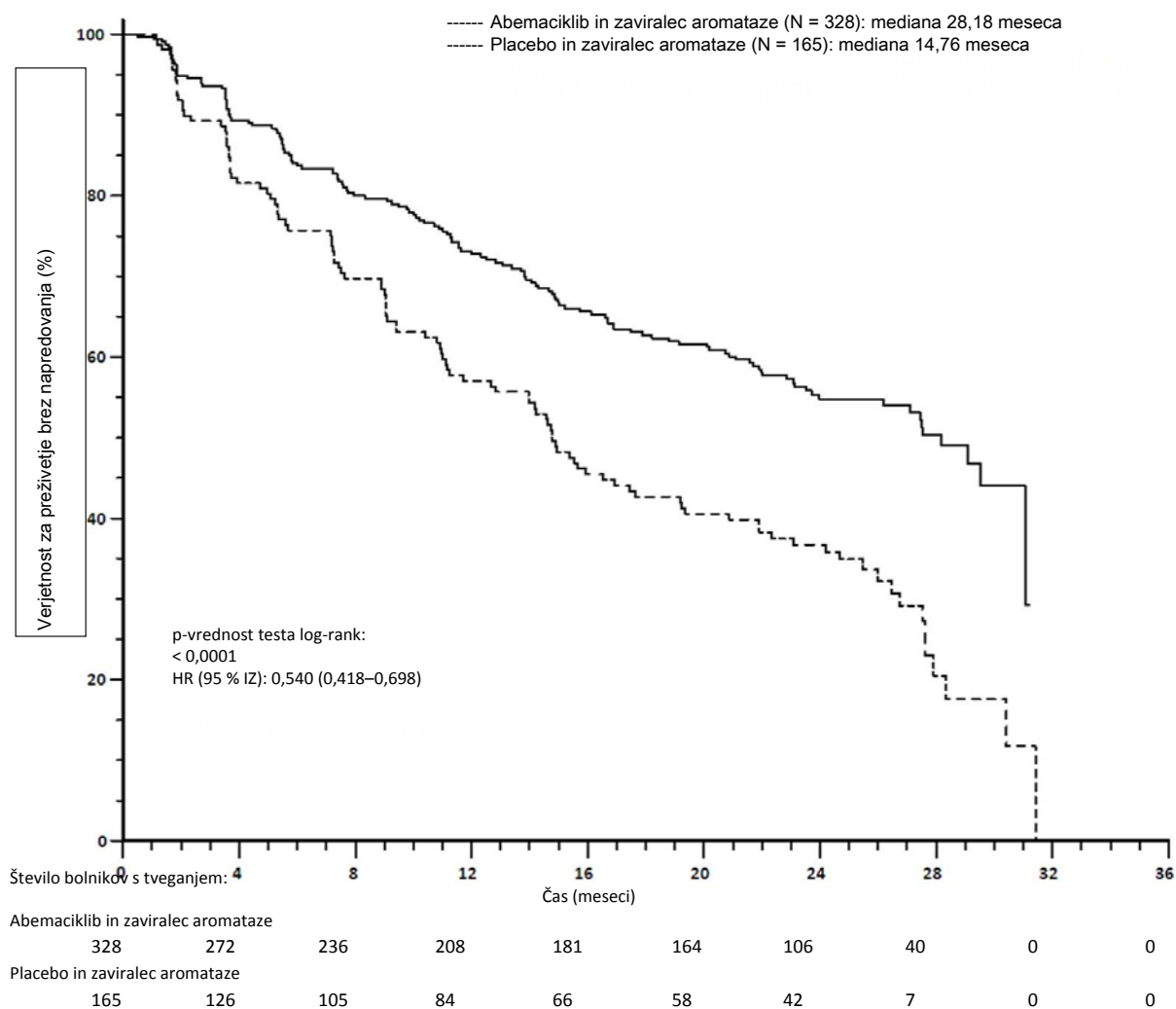
^a Merljiva bolezen, opredeljena po merilih RECIST, različica 1.1

^b Popolni odziv + delni odziv

^c Popolni odziv + delni odziv + stabilna bolezen v trajanju ≥ 6 mesecev

N = število bolnic; IZ = interval zaupanja; NR = ni doseženo.

Slika 1: MONARCH 3: Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez napredovanja (ocena raziskovalca, populacija, ki so jo nameravali zdraviti)



Preživetje brez napredovanja (PFS) je bilo značilno daljše v skupini, ki je prejela zdravilo Verzenios in zaviralec aromataze (AI), (razmerje ogroženosti [HR] 0,540 [95 % IZ, 0,418–0,698]); mediani PFS je bil 28,18 meseca v skupini, ki je prejela zdravilo Verzenios in AI, ter 14,76 meseca v skupini, ki je prejela placebo in AI. Ti rezultati ustrezajo klinično pomembnemu zmanjšanju tveganja za napredovanje bolezni ali smrt pri 46 % bolnic, zdravljenih z abemaciclibom in zaviralcem aromataze.

Podatki za celokupno preživetje ob končni analizi PFS niso bili zreli (93 dogodkov v obeh skupinah). HR je znašal 1,057 (95 % IZ: 0,683, 1,633), $p = 0,8017$.

Vnaprej opredeljene analize PFS so v vseh podskupinah bolnic, vključno s starostjo (< 65 ali \geq 65 let), z mestom bolezni, vrsto bolezni (nova metastatska v primerjavi s ponovitvijo metastatske v primerjavi z lokalno napredovalo ponovljeno), s prisotnostjo merljive bolezni, statusom progesteronskih receptorjev in z izhodiščno stopnjo zmogljivosti po ECOG, pokazale skladne rezultate. Zmanjšanje tveganja za napredovanje bolezni ali smrt so opazili pri bolnicah z visceralno boleznijo (HR 0,567 [95 % IZ: 0,407, 0,789], mediani PFS 21,6 meseca v primerjavi s 14,0 meseci), pri bolnicah z boleznijo samo v kosteh (HR 0,565, [95 % IZ: 0,306, 1,044]) in pri bolnicah z merljivo boleznijo (HR 0,517, [95 % IZ: 0,392, 0,681]).

Učinkovitost in varnost zdravila Verzenios v kombinaciji s fulvestrantom so vrednotili v študiji MONARCH 2, randomizirani, dvojno slepi s placebom nadzorovani študiji III. faze pri ženskah s HR-pozitivnim, HER2-negativnim lokalno napredovalim ali metastatskim rakom dojke. Bolnice so bile randomizirane v razmerju 2:1 in so prejemale zdravilo Verzenios 150 mg dvakrat na dan in fulvestrant 500 mg v enomesečnih razmikih, z dodatnim odmerkom 500 mg dva tedna po prvem odmerku, ali placebo in fulvestrant po istem urniku. Primarni opazovani dogodek je bilo preživetje brez napredovanja (PFS), ki ga je raziskovalec ocenjeval po merilih RECIST 1.1; ključni sekundarni opazovani dogodki učinkovitosti so vključevali objektivno stopnjo odziva (ORR), stopnjo klinične koristi (CBR) in celokupno preživetje (OS).

Mediana starost vključenih bolnic je bila 60 let (razpon 32–91 let). V vsaki skupini zdravljenja je bila večina bolnic belopolnih in pred tem niso prejemale kemoterapije zaradi metastatske bolezni. 17 % bolnic je bilo v pred-/perimenopavzi zaradi supresije jajčnikov z agonistom GnRH. Približno 56 % bolnic je imelo visceralne metastaze. Približno 25 % bolnic je imelo primarno endokrino odpornost (napredovanje ob endokrinem zdravljenju v prvih 2 letih adjuvantnega endokrinega zdravljenja ali v prvih 6 mesecih od endokrinega zdravljenja prve izbire za metastatski rak dojke), pri večini pa se je endokrino odpornost razvila kasneje. 59 % bolnic je prejemale nedavno endokrino zdravljenje v okviru (neo)adjuvantnega zdravljenja, 38 % pa v okviru metastatskega zdravljenja.

Študija je z izboljšanjem PFS dosegla primarni opazovani dogodek. Rezultati primarne učinkovitosti so predstavljeni v preglednici 8 in na sliki 2.

Preglednica 8. MONARCH 2: Povzetek podatkov o učinkovitosti (ocena raziskovalca, populacija, ki so jo nameravali zdraviti)

	Zdravilo Verzenios in fulvestrant	Placebo in fulvestrant
Preživetje brez napredovanja	N = 446	N = 223
Ocena raziskovalca, število dogodkov (%)	222 (49,8)	157 (70,4)
Mediana [meseči] (95 % IZ)	16,4 (14,4, 19,3)	9,3 (7,4, 12,7)
Razmerje ogroženosti (95 % IZ) in p-vrednost	0,553 (0,449, 0,681), p = 0,0000001	
Neodvisni radiografski pregled, število dogodkov (%)	164 (36,8)	124 (55,6)
Mediana [meseči] (95 % IZ)	22,4 (18,3, NR)	10,2 (5,8, 14,0)
Razmerje ogroženosti (95 % IZ) in p-vrednost	0,460 (0,363, 0,584); p < 0,000001	
Objektivna stopnja odziva^a [%] (95 % IZ)	35,2 (30,8, 39,6)	16,1 (11,3, 21,0)
Trajanje odziva [meseči] (95 % IZ)	NR (18,05, NR)	25,6 (11,9, 25,6)
Objektivni odziv pri bolnicah z merljivo boleznijo^a	N = 318	N = 164
Objektivna stopnja odziva ^b [%] (95 % IZ)	48,1 (42,6, 53,6)	21,3 (15,1, 27,6)
Popolni odziv, (%)	3,5	0
Delni odziv, (%)	44,7	21,3
Stopnja klinične koristi^c (merljiva bolezen) [%] (95 % IZ)	73,3 (68,4, 78,1)	51,8 (44,2, 59,5)

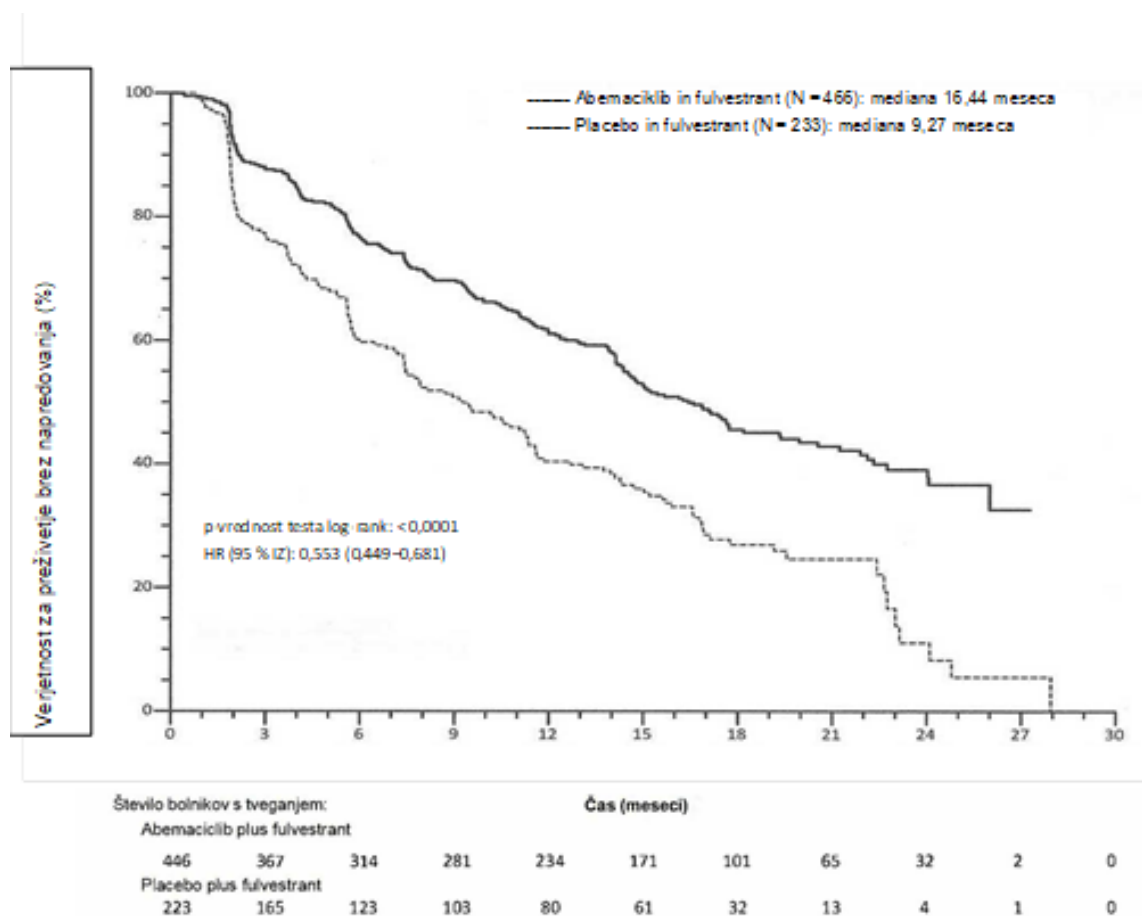
^a Merljiva bolezen, opredeljena po merilih RECIST, različica 1.1

^b Popolni odziv + delni odziv

^c Popolni odziv + delni odziv + stabilna bolezen v trajanju ≥ 6 mesecev

N = število bolnic; IZ = interval zaupanja; NR = ni bilo doseženo

Slika 2: MONARCH 2: Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez napredovanja (ocena raziskovalca, populacija, ki so jo nameravali zdraviti)



Mediani PFS je bil značilno daljši v skupini, ki je prejela zdravilo Verzenios in fulvestrant (HR 0,553 [95 % IZ 0,449, 0,681]); mediani PFS je bil 16,4 meseca v primerjavi z 9,3 meseca v skupini, ki je prejela placebo in fulvestrant. Ti rezultati ustrezajo klinično pomembnemu zmanjšanju tveganja za napredovanje bolezni ali smrt za 44,7 % in izboljšanju medianega PFS za 7,2 meseca pri bolnicah, zdravljenih z zdravilom Verzenios in s fulvestrantom. Zdravilo Verzenios in fulvestrant sta podaljšala preživetje brez napredovanja, pri čemer ni prišlo do klinično pomembne ali značilne škode za z zdravjem povezano kakovost življenja.

Podatki za celokupno preživetje ob končni analizi PFS niso bili zreli (133 dogodkov v obeh skupinah). HR je znašal 0,854 (95 % IZ: 0,598, 1,221), $p = 0,3886$.

Vnaprej opredeljene podskupine PFS so v vseh podskupinah bolnic, vključno s starostjo (< 65 ali ≥ 65 let), z raso pripadnostjo, geografsko regijo, mestom bolezni, odpornostjo proti endokrinemu zdravljenju, s prisotnostjo merljive bolezni, statusom progesteronskih receptorjev in z menopavzalnim statusom, pokazale konsistentne rezultate. Zmanjšanje tveganja za napredovanje bolezni ali smrt so opazili pri bolnicah z visceralno boleznijo (HR 0,481 [95 % IZ: 0,369, 0,627]), mediani PFS 14,7 meseca v primerjavi s 6,5 meseca, pri bolnicah z boleznijo samo v kosteh (HR 0,543, [95 % IZ: 0,355, 0,833]) in pri bolnicah z merljivo boleznijo (HR 0,523, [95 % IZ: 0,412, 0,644]). Pri bolnicah v pred-/perimenopavzi je bilo razmerje ogroženosti 0,415 (95 % IZ: 0,246, 0,698), pri bolnicah, negativnih za progesteronske receptorje, je HR znašal 0,509 (95 % IZ: 0,325, 0,797).

Tudi v podpopulaciji bolnic z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom, ki pred tem niso prejemale endokrinega zdravljenja, je bil PFS konsistenten.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Verzenios za vse podskupine pediatrične populacije za raka dojke (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Absorpcija abemacicliba je počasna, T_{max} znaša 8 ur, povprečna absolutna biološka uporabnost pa je približno 45 %. V terapevtskem razponu odmerkov 50–200 mg je povečanje izpostavljenosti v plazmi (AUC) in C_{max} približno odvisno od odmerka. Stanje dinamičnega ravnovesja je bilo doseženo po 5 dneh po ponavljajočem se dvakratnem dnevnem odmerjanju, abemaciclib pa se je kopičil z razmerjem geometrijskih srednjih vrednosti 3,7 (58 % CV) na podlagi C_{max} in 5,8 (65 % CV) na podlagi AUC. Obrok z veliko vsebnostjo maščob je povečal kombiniran AUC abemacicliba in njegovih aktivnih presnovkov za 9 %, C_{max} pa za 26 %. Te spremembe niso bile ocenjene kot klinično pomembne. Abemaciclib se torej lahko jemlje s hrano ali brez nje.

Porazdelitev

Abemaciclib se pri človeku v veliki meri veže na plazemske beljakovine (povprečna vezana frakcija približno od 96 % do 98 %). Geometrijska sredina sistemskega volumna distribucije je približno 750 l (69 % CV), kar kaže, da se abemaciclib porazdeli v tkiva.

Koncentracije abemacicliba in njegovih aktivnih presnovkov v cerebrospinalni tekočini so primerljive s koncentracijami nevezanih oblik v plazmi.

Biotransformacija

Presnova v jetrih je glavna pot izločanja abemacicliba. Abemaciclib se presnavlja v več presnovkov, predvsem s citokromom P450 (CYP) 3A4. Primarna biotransformacija je hidroksilacija v presnovek, ki kroži z AUC, in ki predstavlja 77 % AUC prvotnega zdravila. Poleg tega presnovki N-dezetila in N-dezetilhidroksilni presnovki krožijo z AUC, ki predstavlja 39 % in 15 % AUC prvotnega zdravila. Ti krožeči presnovki so aktivni s podobno močjo kot abemaciclib.

Izločanje

Srednja geometrijska vrednost jetrnega izločanja (CL) abemacicliba je bila 21,8 l/h (39,8 % CV) in povprečni razpolovni čas izločanja abemacicliba iz plazme pri bolnicah 24,8 ure (52,1 % CV). Po enkratnem peroralnem odmerku [^{14}C] abemacicliba se je približno 81 % odmerka izločilo v blatu, približno 3,4 % pa v urinu. Večina odmerka, izločenega v blatu, so bili presnovki.

Posebne skupine bolnikov

Starost, spol in telesna masa

Starost, spol in telesna masa niso imeli vpliva na izpostavljenost abemaciclibu v analizi populacijske farmakokinetike pri bolnikih z rakom (135 moških in 859 žensk; starostni razpon 24–91 let, razpon telesne mase 36–175 kg).

Jetrna okvara

Abemaciclib se presnavlja v jetrih. Blaga (Child Pugh A) in zmerna (Child Pugh B) jetrna okvara nista imeli učinka na izpostavljenost abemaciclibu. Pri preskušancih s hudo (Child Pugh C) jetrno okvaro se je $AUC_{0-\infty}$ abemacicliba in za jakost prilagojena izpostavljenost nevezanemu abemaciclibu in njegovim aktivnim presnovkom povečala za 2,1-krat oziroma 2,4-krat. Razpolovni čas abemacicliba se je podaljšal od 24 na 55 ur (glejte poglavje 4.2).

Ledvična okvara

Ledvični očistek abemacikliba in njegovih presnovkov je majhen. Blaga in zmerna ledvična okvara nista imeli učinka na izpostavljenost abemaciklibu. Podatkov o uporabi abemacikliba pri bolnicah s hudo ledvično okvaro, končno ledvično odpovedjo ali pri bolnikih na dializi ni.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V do 13 tednov trajajočih študijah pri podganah in psih so ugotovitve glede primarnih ciljnih organov, ki so potencialno pomembne za ljudi, vključevale učinke na prebavila in hematolimfopoetske organe. Učinki na pljuča in skeletne mišice so se pojavili samo pri podganah pri izpostavljenosti, približno 2-krat večji od izpostavljenosti pri človeku, učinki na ledvice pa so se pojavili samo pri podganah pri izpostavljenosti, približno 6-krat večji od izpostavljenosti pri človeku. Na koncu 28-dnevnega obdobja okrevanja so pri vseh ciljnih organih opazili popolno ali delno okrevanje.

Genotoksičnost

Abemaciklib pri (Amesovem) testu reverzibilnih mutacij pri bakterijah ni deloval mutageno ter pri testu kromosomskih aberacij *in vitro* na limfocitih iz človeške periferne krvi in pri testu mikronukleusov v kostnem mozgu podgan *in vivo* ni deloval klastogeno.

Rakotvornost

Specifičnih študij na živalih, v katerih bi testirali rakotvorni potencial abemacikliba, niso izvedli.

Razvojna toksičnost

Abemaciklib je deloval teratogeno in je pri izpostavljenosti matere, ki je bila podobna kot pri priporočenem odmerku za človeka, povzročil zmanjšano telesno maso plodu.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

Premreženi natrijev karmelozat
laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza
koloidni hidratirani silicijev dioksid
natrijev stearilfumarat

Filmska obloga

Verzenios 50 mg filmsko obložene tablete
polivinilalkohol (E1203)
titanov dioksid (E171)
makrogol (E1521)
smukec (E553b)
rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)

Verzenios 100 mg filmsko obložene tablete
polivinilalkohol (E1203)
titanov dioksid (E171)
makrogol (E1521)
smukec (E553b)

Verzenios 150 mg filmsko obložene tablete
polivinilalkohol (E1203)
titanov dioksid (E171)
makrogol (E1521)
smukec (E553b)
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz PCTFE/PE/PVC, zaprti z aluminijasto folijo v koledarskem pretisnem omotu v pakiranjih po 14, 28, 42, 56, 70 ali 168 filmsko obloženih tablet.

Aluminij/aluminij perforirani enoodmerni pretisni omoti z 28 x 1 filmsko obloženo tableto.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 27. september 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o tem zdravilu so na voljo na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene na seznamu referenčnih datumov EU (seznam EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh poznejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo redno posodobljeno poročilo o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do precejšnje spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA 50 MG FILMSKO OBLOŽENE TABLETE

1. IME ZDRAVILA

Verzenios 50 mg filmsko obložene tablete
abemaciclib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg abemacicliba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: laktoza. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 filmsko obloženih tablet
168 filmsko obloženih tablet
28 x 1 filmsko obložena tableta
28 filmsko obloženih tablet
56 filmsko obloženih tablet
42 filmsko obloženih tablet
70 filmsko obloženih tablet

5. NAČIN IN POT(I) UPORABE

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo!
za peroralno uporabo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1307/001 (14 filmsko obloženih tablet)
EU/1/18/1307/002 (168 filmsko obloženih tablet)
EU/1/18/1307/003 (28 x1 filmsko obložena tableta)
EU/1/18/1307/010 (28 filmsko obloženih tablet)
EU/1/18/1307/011 (56 filmsko obloženih tablet)
EU/1/18/1307/016 (42 filmsko obloženih tablet)
EU/1/18/1307/017 (70 filmsko obloženih tablet)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Verzenios 50 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA 100 MG FILMSKO OBLOŽENE TABLETE****1. IME ZDRAVILA**

Verzenios 100 mg filmsko obložene tablete
abemaciclib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg abemacicliba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: laktoza. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 filmsko obloženih tablet
168 filmsko obloženih tablet
28 x 1 filmsko obložena tableta
28 filmsko obloženih tablet
56 filmsko obloženih tablet
42 filmsko obloženih tablet
70 filmsko obloženih tablet

5. NAČIN IN POT(I) UPORABE

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo!
za peroralno uporabo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1307/004 (14 filmsko obloženih tablet)
EU/1/18/1307/005 (168 filmsko obloženih tablet)
EU/1/18/1307/006 (28 x1 filmsko obložena tableta)
EU/1/18/1307/012 (28 filmsko obloženih tablet)
EU/1/18/1307/013 (56 filmsko obloženih tablet)
EU/1/18/1307/018 (42 filmsko obloženih tablet)
EU/1/18/1307/019 (70 filmsko obloženih tablet)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Verzenios 100 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA 150 MG FILMSKO OBLOŽENE TABLETE****1. IME ZDRAVILA**

Verzenios 150 mg filmsko obložene tablete
abemaciclib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg abemacicliba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: laktoza. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 filmsko obloženih tablet
168 filmsko obloženih tablet
28 x 1 filmsko obložena tableta
28 filmsko obloženih tablet
56 filmsko obloženih tablet
42 filmsko obloženih tablet
70 filmsko obloženih tablet

5. NAČIN IN POT(I) UPORABE

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo!
za peroralno uporabo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1307/007 (14 filmsko obloženih tablet)
EU/1/18/1307/008 (168 filmsko obloženih tablet)
EU/1/18/1307/009 (28 x1 filmsko obložena tableta)
EU/1/18/1307/014 (28 filmsko obloženih tablet)
EU/1/18/1307/015 (56 filmsko obloženih tablet)
EU/1/18/1307/020 (42 filmsko obloženih tablet)
EU/1/18/1307/021 (70 filmsko obloženih tablet)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Verzenios 150 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

KOLEDARSKI PRETISNI OMOT ZA 50 MG FILMSKO OBLOŽENE TABLETE

1. IME ZDRAVILA

Verzenios 50 mg tablete
abemaciclib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lilly

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Pon.
Tor.
Sre.
Čet.
Pet.
Sob.
Ned.

Zjutraj
Zvečer

Pretisni omot hranite nepoškodovan.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT, KI BO UPORABLJEN V NOTRANJOSTI KOLEDARSKEGA PRETISNEGA OMOTA ZA 50 MG FILMSKO OBLOŽENE TABLETE

1. IME ZDRAVILA

Verzenios 50 mg
abemaciclib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lilly

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

KOLEDARSKI PRETISNI OMOT ZA 100 MG FILMSKO OBLOŽENE TABLETE

1. IME ZDRAVILA

Verzenios 100 mg tablete
abemaciclib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lilly

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Pon.
Tor.
Sre.
Čet.
Pet.
Sob.
Ned.

Zjutraj
Zvečer

Pretisni omot hranite nepoškodovan.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT, KI BO UPORABLJEN V NOTRANJOSTI KOLEDARSKEGA PRETISNEGA OMOTA ZA 100 MG FILMSKO OBLOŽENE TABLETE

1. IME ZDRAVILA

Verzenios 100 mg
abemaciclib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lilly

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

KOLEDARSKI PRETISNI OMOT ZA 150 MG FILMSKO OBLOŽENE TABLETE

1. IME ZDRAVILA

Verzenios 150 mg tablete
abemaciclib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lilly

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Pon.
Tor.
Sre.
Čet.
Pet.
Sob.
Ned.

Zjutraj
Zvečer

Pretisni omot hranite nepoškodovan.

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOT, KI BO UPORABLJEN V NOTRANJOSTI KOLEDARSKEGA
PRETISNEGA OMOTA ZA 150 MG FILMSKO OBLOŽENE TABLETE**

1. IME ZDRAVILA

Verzenios 150 mg
abemaciclib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lilly

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

**PERFORIRANI ENOODMERNI PRETISNI OMOT ZA 50 MG FILMSKO OBLOŽENE
TABLETE**

1. IME ZDRAVILA

Verzenios 50 mg tablete
abemaciclib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lilly

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

**PERFORIRANI ENOODMERNI PRETISNI OMOT ZA 100 MG FILMSKO OBLOŽENE
TABLETE**

1. IME ZDRAVILA

Verzenios 100 mg tablete
abemaciclib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lilly

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

**PERFORIRANI ENOODMERNI PRETISNI OMOT ZA 150 MG FILMSKO OBLOŽENE
TABLETE**

1. IME ZDRAVILA

Verzenios 150 mg tablete
abemaciclib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lilly

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Verzenios 50 mg filmsko obložene tablete
Verzenios 100 mg filmsko obložene tablete
Verzenios 150 mg filmsko obložene tablete
abemaciclib

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Verzenios in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Verzenios
3. Kako jemati zdravilo Verzenios
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Verzenios
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Verzenios in za kaj ga uporabljamo

Verzenios je zdravilo za zdravljenje raka, ki vsebuje učinkovino abemaciclib.

Abemaciclib zavira učinke beljakovin, imenovanih od ciklina odvisne kinaze 4 in 6. Te beljakovine so v nekaterih rakavih celicah nenormalno aktivne, zato te celice nenadzorovano rastejo. Zaviranje delovanja teh beljakovin lahko upočasni rast rakavih celic, zmanjša velikost tumorja in upočasni napredovanje raka.

Zdravilo Verzenios se uporablja za zdravljenje žensk z določenimi vrstami raka dojke (pozitivnega na hormonske receptorje (HR+), negativnega na receptorje humanega epidermalnega rastnega faktorja 2 (HER2-)), ki se je razširil zunaj prvotnega tumorja in/ali na druge organe. Dajemo ga skupaj s hormonskim zdravilom, kot so zaviralci aromataze ali fulvestrant.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Verzenios

Ne jemljite zdravila Verzenios:

- če ste alergični na abemaciclib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Verzenios lahko:

- zniža število belih krvnih celic in se lahko pojavi večje tveganje za okužbo. Resne okužbe, kot so npr. okužbe pljuč, so lahko življenjsko nevarne;

- povzroči nastanek krvnih strdkov v venah;
- vpliva na delovanje jeter;
- povzroči drisko. Ob prvem znaku driske začnite zdravljenje s sredstvi proti driski, kot je npr. loperamid. Pijte veliko tekočine.

Glejte poglavje 4 »Možni neželeni učinki« in se posvetujte z zdravnikom, če se pri vas pojavijo kakršni koli simptomi.

Kaj bo zdravnik preverjal pred zdravljenjem in med njim

Pred zdravljenjem in med njim boste redno opravljali krvne preiskave, s katerimi se ugotavlja, ali zdravilo Verzenios vpliva na vašo kri (bele krvne celice, rdeče krvne celice, trombocite), in kakšna je v vaši krvi koncentracija encimov, ki prihajajo iz jeter.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Verzenios se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Verzenios

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Še zlasti morate zdravnika ali farmacevta pred jemanjem zdravila Verzenios obvestiti, če jemljete naslednja zdravila:

- zdravila, ki lahko povečajo koncentracijo zdravila Verzenios v krvi:
 - **klaritromicin** (antibiotik, ki se uporablja za zdravljenje bakterijskih okužb),
 - **itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol** (uporabljajo se za zdravljenje glivičnih okužb),
 - **lopinavir/ritonavir** (uporabljata se za zdravljenje okužbe z virusom HIV/AIDS-a),
 - **digoksin** (uporablja se za zdravljenje težav s srcem),
 - **dabigatran eteksilat** (uporablja se za zmanjševanje tveganja kapi in krvnih strdkov)
- zdravila, ki lahko zmanjšajo učinkovitost zdravila Verzenios:
 - **karbamazepin** (protiepileptično zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje epileptičnih napadov),
 - **rifampicin**, ki se uporablja se za zdravljenje tuberkuloze (TB),
 - **fenitoin** (uporablja se za zdravljenje epileptičnih napadov)
 - **šentjanževka** (rastlinski preparat, ki se uporablja za zdravljenje blage depresije in anksioznosti)

Zdravilo Verzenios skupaj s hrano in pijačo

Med jemanjem zdravila se izogibajte grenivki ali grenivkinemu soku, saj lahko povečata koncentracijo zdravila Verzenios v krvi.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če obstaja možnost, da lahko zanosite, se posvetujte z zdravnikom glede kontracepcije. Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Nosečnost

Če ste noseči, zdravila Verzenios ne smete uporabljati.

Med jemanjem zdravila Verzenios se izogibajte zanositvi.

Če lahko zanosite, morate med zdravljenjem in še vsaj 3 tedne po koncu zdravljenja uporabljati ustrezno kontracepcijsko metodo (npr. dvojno mehansko kontracepcijo, kot sta kondom in diafragma).

Če zanosite, morate povedati zdravniku.

Dojenje

Med jemanjem zdravila Verzenios ne smete dojiti. Ni znano, ali zdravilo Verzenios prehaja v materino mleko.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Utrujenost in omotica sta zelo pogosta neželena učinka. Če se počutite neobičajno utrujeni ali omotični, bodite pri upravljanju vozil in strojev posebno previdni.

Zdravilo Verzenios vsebuje laktozo

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred začetkom jemanja tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

Zdravilo Verzenios vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

3. Kako jemati zdravilo Verzenios

Priporočeni odmerek

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Kadar se pri zdravljenju raka dojke daje skupaj z zaviralcem aromataze ali s fulvestrantom, je priporočeni odmerek zdravila Verzenios 150 mg peroralno dvakrat na dan.

Če se med jemanjem zdravila Verzenios pojavijo določeni neželeni učinki, vam bo zdravnik mogoče zmanjšal odmerek ali prekinil zdravljenje, začasno ali trajno.

Kdaj in kako jemati zdravilo Verzenios

Zdravilo Verzenios jemljite dvakrat na dan, vsak dan ob približno istem času, najbolje zjutraj in zvečer, tako da bo v telesu ves čas dovolj zdravila.

Tablete lahko jemljete s hrano ali brez nje, izogibajte se le grenivki in grenivkinemu soku (glejte poglavje 2 »Zdravilo Verzenios skupaj s hrano in pijačo«).

Tableto zaužijte celo s kozarcem vode. Tablet pred zaužitjem ne žvečite, drobite ali delite.

Kako dolgo jemati zdravilo Verzenios

Zdravilo Verzenios jemljite neprekinjeno in tako dolgo, kot vam naroči zdravnik.

Če ste vzeli več zdravila Verzenios, kot bi smeli

Če ste vzeli preveč tablet ali če je nekdo drug vzel vaše zdravilo, se za nasvet obrnite na zdravnika ali bolnišnico. Pokažite škatlo zdravila Verzenios in to navodilo. Mogoče bo potrebno zdravljenje.

Če ste pozabili vzeti odmerek zdravila Verzenios

Če po zaužitju odmerka bruhate ali odmerek pozabite vzeti, vzemite naslednji odmerek ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek oziroma ste ga izbruhali.

Če ste prenehali jemati zdravilo Verzenios

Zdravila Verzenios ne prenehajte jemati, razen če vam tega ne naroči zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Nemudoma se posvetujte z zdravnikom, če opazite katerega koli od naslednjih učinkov:

- simptomi, kot sta mrzlica ali povišana telesna temperatura. To je lahko znak zmanjšanega števila belih krvnih celic (ki se lahko pojavi pri več kot 1 od 10 bolnikov) in ga je treba takoj zdraviti. Če kašljate, imate povišano telesno temperaturo in težave z dihanjem ali bolečine v prsnem košu, je to lahko znak pljučne okužbe. Resne ali življenjsko nevarne okužbe so občasne (pojavijo se lahko pri 1 od 100 bolnikov);
- boleča, otekla noga, bolečine v prsnem košu, kratka sapa, hitro dihanje ali hiter srčni utrip, saj so to lahko znaki krvnih strdkov v venah (ki se lahko pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov);
- driska (ki se lahko pojavi pri več kot 1 od 10 bolnikov).

Za več informacij o morebitnih učinkih, navedenih zgoraj, glejte poglavje 2.

Drugi neželeni učinki zdravila Verzenios lahko vključujejo:

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- okužbe
- zmanjšano število belih krvnih celic, rdečih krvnih celic in trombocitov
- suha usta
- vnetje ust in ustnic, siljenje na bruhanje (slabost), bruhanje
- zmanjšanje apetita
- spremenjeno okušanje
- izpadanje las
- utrujenost
- omotica
- srbenje
- izpuščaji
- nenormalni rezultati krvnih jetrnih preiskav

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- solzne oči
- mišična šibkost
- suha koža

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Verzenios

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da je pakiranje poškodovano ali kaže znake odpiranja.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Verzenios

- Učinkovina je abemaciclib. Filmsko obložene tablete zdravila Verzenios so na voljo v različnih jakostih:
 - Verzenios 50 mg filmsko obložena tableta: ena tableta vsebuje 50 mg abemacicliba.
 - Verzenios 100 mg filmsko obložena tableta: ena tableta vsebuje 100 mg abemacicliba.
 - Verzenios 150 mg filmsko obložena tableta: ena tableta vsebuje 150 mg abemacicliba.

- Druge sestavine tega zdravila so:
 - Jedro tablete: koloidni hidratirani silicijev dioksid, premreženi natrijev karmelozat, laktoza monohidrat, mikrokristalna celuloza, natrijev stearilfumarat
 - Filmska obloga: titanov dioksid (E171), smukec (E553b), polivinilalkohol (E1203), makrogol 3350 (E1521), rumeni železov oksid (E172) [samo 50 mg in 150 mg tablete], rdeči železov oksid (E172) [samo 50 mg tablete].

Izgled zdravila Verzenios in vsebina pakiranja

- Verzenios 50 mg filmsko obložene tablete so bež ovalne tablete z vtisnjeno oznako „Lilly“ na eni strani in „50“ na drugi.
- Verzenios 100 mg filmsko obložene tablete so bele ovalne tablete z vtisnjeno oznako „Lilly“ na eni strani in „100“ na drugi.
- Verzenios 150 mg filmsko obložene tablete so rumene ovalne tablete z vtisnjeno oznako „Lilly“ na eni strani in „150“ na drugi.

Zdravilo Verzenios je na voljo v koledarskih pretisnih omotih po 14, 28, 42, 56, 70 in 168 filmsko obloženih tablet in v perforiranih enoodmernih pretisnih omotih po 28 x 1 filmsko obložena tableta.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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. št.: + 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. št.: +372 6 817 280

Ελλάδα

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

España

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

Francija

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

Hrvatska

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

Irska

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Lietuva

Eli Lilly Lietuva

Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel. št.: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel. št.: + 356 25600 500

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel. št.: + 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. št.: + 43-(0) 1 711 780

Polska

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

Portugalska

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobnas informācijas par zāli ir publicētas uz tīmekļa vietni Eiropas aģentūras par zāli:
<http://www.ema.europa.eu>.