

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Verzenios 50 mg kalvopäällysteinen tabletti
Verzenios 100 mg kalvopäällysteinen tabletti
Verzenios 150 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Verzenios 50 mg kalvopäällysteinen tabletti

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg abemasiklibia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 14 mg laktoosimonohydraattia.

Verzenios 100 mg kalvopäällysteinen tabletti

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg abemasiklibia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 28 mg laktoosimonohydraattia.

Verzenios 150 mg kalvopäällysteinen tabletti

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg abemasiklibia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 42 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Verzenios 50 mg kalvopäällysteinen tabletti

Beige, soikea tabletti, jonka koko on 5,2 x 9,5 mm ja jonka toisella puolella on kaiverrus ”Lilly” ja toisella puolella kaiverrus ”50”.

Verzenios 100 mg kalvopäällysteinen tabletti

Valkoinen, soikea tabletti, jonka koko on 6,6 x 12,0 mm ja jonka toisella puolella on kaiverrus ”Lilly” ja toisella puolella kaiverrus ”100”.

Verzenios 150 mg kalvopäällysteinen tabletti

Keltainen, soikea tabletti, jonka koko on 7,5 x 13,7 mm ja jonka toisella puolella on kaiverrus ”Lilly” ja toisella puolella kaiverrus ”150”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Varhaisvaiheen rintasyöpä

Verzenios on tarkoitettu käytettäväksi adjuvanttihoitona hormonaalisen hoidon kanssa aikuispotilaille, joilla on hormonireseptoriposiitivinen, HER2-negatiivinen, imusolmukkeisiin levinnyt varhaisvaiheen rintasyöpä, jonka uusiutumiseriski on suuri (ks. kohta 5.1).

Pre- tai perimenopausaalisilla naisilla hormonaalinen aromataasin estäjähoito on yhdistettävä LHRH-agonistin kanssa.

Paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeinen rintasyöpä

Verzenios on tarkoitettu käytettäväksi naisille, joilla on hormonireseptoriposiitivinen, HER2-negatiivinen paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeinen rintasyöpä, yhdessä aromataasin estäjän tai fulvestrantin kanssa ensimmäisenä hormonaalisena hoitona tai naisille, jotka ovat saaneet aiemmin hormonaalista hoitoa.

Pre- tai perimenopausaalisilla naisilla hormonaalinen hoito on yhdistettävä LHRH-agonistin kanssa.

4.2 Annostus ja antotapa

Verzenios-hoidon aloittaa ja sitä valvoo lääkäri, jolla on kokemusta syöpähoitojen toteuttamisesta.

Annostus

Abemasiklibin suositusannos on 150 mg kahdesti vuorokaudessa yhdistettynä hormonaaliseen hoitoon. Samanaikaisesti käytettävän hormonaalisen valmisteiden suositusannostus, ks. kyseisen valmisteiden valmisteyhteenveto.

Hoidon kesto

Varhaisvaiheen rintasyöpä

Verzenios-hoitoa käytetään jatkuvasti kahden vuoden ajan tai kunnes sairaus uusiutuu tai ilmenee toksisuutta, joka ei ole hyväksyttävää.

Paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeinen rintasyöpä

Verzenios-hoitoa käytetään jatkuvasti niin kauan kuin potilas hyötyy siitä kliinisesti tai kunnes ilmenee toksisuutta, joka ei ole hyväksyttävää.

Jos potilas oksentaa tai Verzenios-annos jää väliin, uutta annosta ei pidä ottaa, vaan potilasta kehoitetaan ottamaan seuraava annos tavanomaiseen aikaan.

Annosmuutokset

Joidenkin haittavaikutusten hoito voi edellyttää hoidon tauottamista ja/tai annoksen pienentämistä taulukoissa 1–7 kuvattavaan tapaan.

Taulukko 1. Suositukset annoksen muuttamisesta haittavaikutusten vuoksi

	Verzenios-annos (yhdistelmähoito)
Suositusannos	150 mg kahdesti vuorokaudessa
1. annosmuutos	100 mg kahdesti vuorokaudessa
2. annosmuutos	50 mg kahdesti vuorokaudessa

Taulukko 2. Hoitosuositukset hematologisen toksisuuden yhteydessä

Täydellistä verenkuvaa seurataan ennen Verzenios-hoidon aloittamista, kahden viikon välein ensimmäisten kahden kuukauden ajan, kerran kuukaudessa seuraavien kahden kuukauden ajan ja kliinisen tarpeen mukaan. Ennen hoidon aloittamista on suositeltavaa, että absoluuttinen neutrofiilimäärä (ANC) on $\geq 1,5 \times 10^9/l$, trombosyyttiarvo on $\geq 100 \times 10^9/l$ ja hemoglobiiniarvo on $\geq 80 \text{ g/l}$.

Toksisuus^{a, b}	Hoitosuositukset
Aste 1 tai 2	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Aste 3	Hoito tauotetaan, kunnes toksisuus korjautuu asteen 2 tasolle tai lievemmäksi. Annosta ei tarvitse pienentää.
Aste 3, uusiutunut; tai aste 4	Hoito tauotetaan, kunnes toksisuus korjautuu asteen 2 tasolle tai lievemmäksi. Hoitoa jatketaan yhtä annostasoa pienemmällä annoksella.
Potilas tarvitsee verisolujen kasvutekijöitä	Abemasiklibin anto tauotetaan vähintään 48 tunniksi verisolukasvutekijöiden viimeisen annoksen jälkeen ja kunnes toksisuus korjautuu asteen 2 tasolle tai lievemmäksi. Hoitoa jatketaan yhtä annostasoa pienemmällä annoksella, ellei annosta ole jo pienennetty kasvutekijähoitoon johtaneen toksisuuden vuoksi.

^a National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events -haittatapahtumaluokitus (CTCAE)

^b ANC: Aste 1: ANC < viitearvojen alaraja – $1,5 \times 10^9/l$; Aste 2: ANC $1,0 \times 10^9/l$ – $< 1,5 \times 10^9/l$; Aste 3: ANC $0,5 \times 10^9/l$ – $< 1,0 \times 10^9/l$; Aste 4: ANC $< 0,5 \times 10^9/l$

Taulukko 3. Hoitosuositukset ripulin yhteydessä

Ripulilääkkeiden kuten loperamidin käyttö aloitetaan heti ensimmäisen löysän ulosteen ilmetessä.

Toksisuus^a	Hoitosuositukset
Aste 1	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Aste 2	Jos toksisuus ei korjaudu 24 tunnissa asteen 1 tasolle tai lievemmäksi, hoito tauotetaan toksisuuden korjautumiseen asti. Annosta ei tarvitse pienentää.
Aste 2, joka pitkittyy tai uusiutuu maksimaalisista tukitoimista huolimatta, kun saman annoksen käyttö on aloitettu uudelleen	Hoito tauotetaan, kunnes toksisuus korjautuu asteen 1 tasolle tai lievemmäksi. Hoitoa jatketaan yhtä annostasoa pienemmällä annoksella.
Aste 3 tai 4 tai sairaalahoidon tarve	

^a NCI:n CTCAE-luokitus

Taulukko 4. Hoitosuositukset aminotransferaasiarvojen nousun yhteydessä

Alaniiniaminotransferaasi (ALAT)- ja aspartaattiaminotransferaasi (ASAT) -arvoja seurataan ennen Verzenios-hoidon aloittamista, kahden viikon välein ensimmäisten kahden kuukauden ajan, kerran kuukaudessa seuraavien kahden kuukauden ajan ja kliinisen tarpeen mukaan.

Toksisuus ^a	Hoitosuositukset
Aste 1 (> viitearvojen yläraja [ULN] – 3,0 x ULN) Aste 2 (> 3,0 – 5,0 x ULN)	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Pitkittynyt tai uusiutunut aste 2, tai aste 3 (> 5,0 – 20,0 x ULN)	Hoito tauotetaan, kunnes toksisuus korjautuu lähtötasolle tai asteen 1 tasolle. Hoitoa jatketaan yhtä annostasoa pienemmällä annoksella.
ALAT tai ASAT –arvojen nousu > 3 x ULN ja lisäksi kokonaisbilirubiini > 2 x ULN, mutta ei kolestaasia	Abemasiklibin käyttö lopetetaan.
Aste 4 (> 20,0 x ULN)	Abemasiklibin käyttö lopetetaan.

^a NCI:n CTCAE-luokitus

ULN = upper limit of normal, viitearvojen yläraja

Taulukko 5. Hoitosuositukset interstitiaalisen keuhkosairauden/keuhkokuumeen yhteydessä

Toksisuus ^a	Hoitosuositukset
Aste 1 tai 2	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Pitkittynyt tai uusiutunut asteen 2 toksisuus, joka ei korjaudu maksimaalisilla tuki-toimilla 7 päivässä lähtötasolle tai asteen 1 tasolle	Hoito tauotetaan, kunnes toksisuus korjautuu lähtötasolle tai asteen 1 tasolle. Hoitoa jatketaan yhtä annostasoa pienemmällä annoksella.
Aste 3 tai 4	Abemasiklibin käyttö lopetetaan.

^a NCI:n CTCAE-luokitus

Taulukko 6. Hoitosuositukset tromboembolisten laskimotapahtumien yhteydessä

Toksisuus ^a	Hoitosuositukset
Varhaisvaiheen rintasyöpä	
Kaikki asteet (1, 2, 3 tai 4)	Hoito tauotetaan ja potilasta hoidetaan kliinisen tarpeen mukaan. Abemasiklibi voidaan aloittaa uudelleen, kun potilaan tila on kliinisesti vakaa.
Paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeinen rintasyöpä	
Aste 1 tai 2	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Aste 3 tai 4	Hoito tauotetaan ja potilasta hoidetaan kliinisen tarpeen mukaan. Abemasiklibi voidaan aloittaa uudelleen, kun potilaan tila on kliinisesti vakaa.

^a NCI:n CTCAE-luokitus

Taulukko 7. Hoitosuositukset ei-hematologisen toksisuuden yhteydessä (ripulia, aminotransferaasiarvojen nousua, interstitiaalista keuhkosairautta/keuhkokuumetta ja tromboembolisia laskimotapahtumia lukuun ottamatta)

Toksisuus ^a	Hoitosuositukset
Aste 1 tai 2	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Pitkittynyt tai uusiutunut asteen 2 toksisuus, joka ei korjaudu maksimaalisilla tuki-toimilla 7 päivässä lähtötasolle tai asteen 1 tasolle	Hoito tauotetaan, kunnes toksisuus korjautuu asteen 1 tasolle tai lievemmäksi. Hoitoa jatketaan yhtä annostasoa pienemmällä annoksella.
Aste 3 tai 4	

^a NCI:n CTCAE-luokitus

CYP3A4:n estäjät

Vahvojen CYP3A4:n estäjien samanaikaista käyttöä on vältettävä. Jos vahvoja CYP3A4:n estäjiä ei voida välttää, abemasiklibiannos on pienennettävä 100 mg:aan kahdesti vuorokaudessa.

Jos potilaan abemasiklibiannos on pienennetty 100 mg:aan kahdesti vuorokaudessa eikä vahvan CYP3A4:n estäjän samanaikaista antoa voida välttää, abemasiklibiannosta pienennetään edelleen 50 mg:aan kahdesti vuorokaudessa.

Jos potilaan abemasiklibiannos on pienennetty 50 mg:aan kahdesti vuorokaudessa eikä vahvan CYP3A4:n estäjän samanaikaista antoa voida välttää, abemasiklibihoitoa voidaan jatkaa samalla annoksella, mutta potilasta on seurattava huolellisesti toksisuuden merkkien varalta. Vaihtoehtoisesti abemasiklibiannos voidaan pienentää 50 mg:aan kerran vuorokaudessa tai hoito voidaan lopettaa.

Jos CYP3A4:n estäjän käyttö lopetetaan, abemasiklibiannos nostetaan ennen kyseisen CYP3A4:n estäjän käyttöönottoa käytetyksi annokseksi, kun on kulunut 3–5 kyseisen CYP3A4:n estäjän puoliintumisaikaa.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Annosta ei tarvitse muuttaa iän perusteella (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Abemasiklibin antamisesta vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa tai loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa sairastaville tai dialyysihoidossa oleville potilaille ei ole tietoja (ks. kohta 5.2). Abemasiklibia on annettava varoen, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, ja potilasta on seurattava tarkoin toksisuuden merkkien varalta.

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä (Child–Pugh A) tai keskivaikea (Child–Pugh B) maksan vajaatoiminta. Vaikeaa (Child–Pugh C) maksan vajaatoimintaa sairastavilla on suositeltavaa pienentää antotiheys yhteen antokertaan vuorokaudessa (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Abemasiklibin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Verzenios otetaan suun kautta.

Annos voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa. Ei saa ottaa greipin eikä greippimehun kanssa (ks. kohta 4.5).

Lääkeannokset on otettava suunnilleen samaan aikaan joka päivä.

Tabletti niellään kokonaisena (sitä ei saa pureskella, murskata eikä pilkkoa ennen nielemistä).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Neutropenia

Abemasiklibia saavilla potilailla on ilmoitettu neutropeniaa. On suositeltavaa muuttaa annosta, jos potilaalle kehittyy asteen 3 tai 4 neutropenia (ks. kohta 4.2). Kuolemaan johtaneita neutropeenisiä sepsistapahtumia esiintyi < 1 %:lla etäpesäkkeistä rintasyöpää sairastavista potilaista. Potilaita on neuvottava ilmoittamaan kaikista kuumejaksoista terveydenhuollon ammattilaiselle.

Infektiot

Infektioita ilmoitettiin useammin abemasiklibia ja endokriinistä hoitoa saaneilla potilailla kuin endokriinistä hoitoa saaneilla potilailla. Keuhkoinfektiota ilmoitettiin abemasiklibia saavilla potilailla ilman samanaikaista neutropeniaa. Kuolemaan johtaneita tapahtumia esiintyi < 1 %:lla etäpesäkkeistä rintasyöpää sairastavista potilaista. Potilaita on seurattava infektioiden merkkien ja oireiden varalta ja hoidettava lääketieteellisesti asianmukaiseen tapaan.

Tromboemboliset laskimotapahtumat

Tromboembolisia laskimotapahtumia ilmoitettiin abemasiklibia ja endokriinistä hoitoa saaneilla potilailla. Potilaita on seurattava syvän laskimotukoksen ja keuhkoembolian merkkien ja oireiden varalta ja hoidettava lääketieteellisesti asianmukaiseen tapaan. Tromboembolisen laskimotapahtuman asteesta riippuen abemasiklibin annosta voi olla tarpeen muuttaa (ks. kohta 4.2).

Tromboemboliset valtimotapahtumat

Metastaattista rintasyöpää koskeneissa tutkimuksissa on havaittu mahdollisesti suurentunut riski vakaville tromboembolisille valtimotapahtumille, mukaan lukien iskeeminen aivohalvaus ja sydäninfarkti, kun abemasiklibia annettiin yhdessä endokriinisten hoitojen kanssa. Abemasiklibihoidon jatkamisen hyödyt ja riskit on otettava huomioon potilailla, joilla on vakava tromboembolinen valtimotapahtuma.

Aminotransferaasiarvojen nousu

Abemasiklibia saavilla potilailla on ilmoitettu ALAT- ja ASAT-arvojen nousua. ALAT- ja ASAT-arvojen nousun voimakkuudesta riippuen abemasiklibin annosta on mahdollisesti muutettava (ks. kohta 4.2).

Ripuli

Ripuli on yleisin haittavaikutus. Kliinisissä tutkimuksissa mediaaniaika ensimmäisen ripulitapahtuman alkuun oli noin 6–8 päivää ja ripulin mediaanikesto 7–12 päivää (aste 2) ja 5–8 päivää (aste 3).

Ripuliin voi liittyä nestehukkaa. Potilaiden on aloitettava ripulilääkkeen kuten loperamidin käyttö heti ensimmäisen löysän ulosteen ilmetessä. Potilaiden on lisättävä nesteiden nauttimista suun kautta ja ilmoitettava terveydenhuollon ammattilaiselle. On suositeltavaa muuttaa annosta, jos potilaalle kehittyy asteen ≥ 2 ripuli (ks. kohta 4.2).

Interstitiaalinen keuhkosairaus/keuhkokuume

Interstitiaalista keuhkosairautta/keuhkokuumetta ilmoitettiin abemasiklibia saavilla potilailla. Seuraa potilaita interstitiaaliseen keuhkosairauteen/keuhkokuumeeseen viittaavien keuhko-oireiden varalta, ja hoida lääketieteellisesti asianmukaisesti. Abemasiklibin annosta saatetaan joutua muuttamaan interstitiaalisen keuhkosairauden/keuhkokuumeen asteen perusteella (ks. kohta 4.2). Lopeta abemasiklibi pysyvästi, mikäli potilaalla todetaan asteen 3 tai 4 interstitiaalinen keuhkosairaus/keuhkokuume.

CYP3A4:n induktorien samanaikainen käyttö

CYP3A4:n induktorien samanaikaista käyttöä on vältettävä, sillä yhdistelmän käyttöön liittyy abemasiklibin tehon heikkenemisen riski (ks. kohta 4.5).

Viskeraalinen kriisi

Abemasiklibin tehosta ja turvallisuudesta ei ole tietoa potilailla, joilla on viskeraalinen kriisi.

Laktoosi

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus abemasiklibin farmakokinetiikkaan

Abemasiklibi metaboloituu lähinnä CYP3A4-välitteisesti.

CYP3A4:n estäjät

Abemasiklibin käyttö yhdessä CYP3A4:n estäjien kanssa voi suurentaa abemasiklibin pitoisuuksia plasmassa. Pitkälle edennyt ja/tai etäpesäkkeistä syöpää sairastavilla CYP3A4:n estäjä klaritromysiinin samanaikainen käyttö johti plasman abemasiklibialtistuksen suurenemiseen 3,4-kertaiseksi ja sitoutumattoman abemasiklibin ja sen aktiivisten metaboliittien yhteenlasketun, vaikutuskyvyn suhteen korjatun plasman altistuksen suurenemiseen 2,5-kertaiseksi.

Vahvojen CYP3A4:n estäjien ja abemasiklibin samanaikaista käyttöä on vältettävä.

Abemasiklibiannosta on pienennettävä, jos vahvan CYP3A4:n estäjän samanaikainen anto on tarpeen (ks. kohta 4.2). Tämän jälkeen potilasta on seurattava tarkasti haittojen varalta. Esimerkkejä vahvoista

CYP3A4:n estäjistä ovat mm. klaritromysiini, itraconatsoli, ketokonatsoli, lopinaviiri/ritonaviiri, posakonsoli tai vorikonatsoli. Greippiä ja greippimehua on vältettävä.

Annosmuutos ei ole tarpeen potilailla, jotka käyttävät keskivahvoja tai heikkoja CYP3A4 estäjiä. Potilaita tulee kuitenkin seurata tarkasti toksisuuden merkkien varalta.

CYP3A4:n induktorit

Abemasiklibin anto vahvan CYP3A4:n induktori rifampisiin kanssa pienensi plasman abemasiklibipitoisuutta 95 % ja sitoutumattoman abemasiklibin ja aktiivisten metaboliittien vaikutuskyvyn suhteen korjattua pitoisuutta plasmassa 77 % $AUC_{0-\infty}$ -arvon perusteella. Vahvojen CYP3A4:n induktorien (esimerkiksi karbamatsapiini, fenytoiini, rifampisiin ja mäkikuisman) samanaikaista käyttöä on vältettävä, sillä yhdistelmän käyttöön liittyy abemasiklibin tehon heikkenemisen riski.

Abemasiklibin vaikutus muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan

Lääkevalmisteet, jotka ovat kuljettajaproteiinien substraatteja

Abemasiklibi ja sen tärkeimmät aktiiviset metaboliitit estävät munuaisten kuljettajaproteiinien OCT2 (orgaanisten kationien kuljettajaproteiini 2), MATE1 (multidrug and extrusion toxin protein 1) ja MATE2-K toimintaa. Abemasiklibilla voi olla *in vivo* -yhteisvaikutuksia näiden kuljettajaproteiinien kliinisesti merkittävien substraattien kuten dofetilidin tai kreatiniinin kanssa (ks. kohta 4.8). Kliinisessä lääkeaineinteraktiotutkimuksessa, jossa metformiinia (OCT2:n, MATE1:n ja MATE2:n substraatti) annettiin yhdessä abemasiklibin (400 mg) kanssa, todettiin plasman metformiiniaktiivisuuden suureneman hieman, mutta ei kliinisesti merkittävästi (37 %). Ilmiön todettiin johtuvan munuaisissa tapahtuvan erittymisen vähenemisestä; glomerulussuodatus ei muuttunut.

Terveillä henkilöillä abemasiklibin ja P-glykoproteiinin (P-gp) substraatti loperamidin samanaikainen anto johti plasman loperamidaktiivisuuden suurenemiseen 9 % $AUC_{0-\infty}$ -arvon perusteella ja 35 % C_{max} -arvon perusteella. Tätä ei pidetty kliinisesti merkittävänä. Abemasiklibin on kuitenkin todettu estävän P-gp-toimintaa ja rintasyöpäresistenssiproteiini BCRP:n toimintaa *in vitro*. Abemasiklibilla saattaa siis olla *in vivo* -yhteisvaikutuksia sellaisten näiden kuljettajaproteiinien substraattien kanssa, joiden terapeuttinen leveys on kapea, esim. digoksiinin tai dabigatraanieteksiläatin kanssa.

Rintasyöpäpotilailla toteutetussa kliinisessä tutkimuksessa abemasiklibilla ei todettu olevan kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä lääkeaineinteraktioita anastrotsolin, fulvestrantin, eksemestaatin, letrotsolin eikä tamoksifeenin kanssa.

Toistaiseksi ei tiedetä, huonontaako abemasiklibi systeemisesti vaikuttavien hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden vaikuttavuutta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / raskauden ehkäisy naisilla

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä erittäin tehokkaita ehkäisymenetelmiä (esim. kahta estemenetelmää) hoidon aikana ja vähintään 3 viikon ajan hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.5).

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja abemasiklibin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Verzenios-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä hedelmällisessä iässä oleville naisille, jotka eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö abemasiklibi ihmisen rintamaitoon. Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Abemasiklibia saavien potilaiden ei pidä imettää.

Hedelmällisyys

Abemasiklibin vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei tunneta. Vaikutuksia hedelmällisyyteen ei havaittu urosrotilla, mutta sukuelimiin kohdistuvat sytotoksiset vaikutukset uroshiirillä, -rotilla ja -koirilla viittaavat siihen, että abemasiklibi saattaa heikentää miesten hedelmällisyyttä. Sukuelimiin kohdistuvia vaikutuksia ei havaittu naarashiirillä, -rotilla eikä -koirilla, eikä naarasrotillakaan havaittu vaikutuksia hedelmällisyyteen eikä alkion varhaiskehitykseen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Verzenios-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilaita on kehoitettava olemaan varovaisia ajaessaan autoa tai käyttäessään koneita, jos heillä on uupumusta tai huimausta Verzenios-hoidon aikana (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin esiintyviä haittavaikutuksia ovat ripuli, infektiot, neutropenia, leukopenia, anemia, uupumus, pahoinvointi, oksentelu, hiustenlähtö ja ruokahalun heikentyminen.

Yleisimpien haittavaikutusten osalta asteen ≥ 3 tapahtumia oli $< 5\%$ (pois lukien neutropenia, leukopenia ja ripuli).

Haittavaikutustaulukko

Seuraavassa taulukossa luetellaan haittavaikutukset MedDRA-elinjärjestelmäluokan ja yleisyyden mukaan järjestettyinä. Yleisyysluokat ovat seuraavat: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 8. Ilmoitetut haittavaikutukset vaiheen 3 tutkimuksissa, joissa abemasiklibia annettiin hormonaalisen hoidon kanssa^a (N = 3 559), ja markkinoille tulon jälkeen

Elinjärjestelmä-luokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen
Infektiot	Infektiot ^b			
Veri ja imukudos	Neutropenia Leukopenia Anemia Trombosytopenia Lymfopenia ^h		Kuumeinen neutropenia ^c	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Ruokahalun heikkeneminen			
Hermosto	Päänsärky ^f Makuaistin häiriöt ^g Huimaus ^g			
Silmät		Lisääntynyt kyynelnesteen erityys	Fotopsia	

Verisuonisto		Laskimo- tromboembolia ^c		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Interstitiaalinen keuhkosairaus / pneumoniitti ^d		
Ruoansulatuselimistö	Ripuli Oksentelu Pahoinvointi Suutulehdus ^f	Dyspepsia ^f		
Iho ja ihonalainen kudos	Hiustenlähtö ^g Kutina ^g Ihottuma ^g	Kynsimuutokset ^f Kuiva iho ^e		Erythema multiforme
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihashyökkös ^e		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume ^e Uupumus			
Tutkimukset	Alaniiniamino- transferaasiarvojen nousu ^g Aspartaattiamino- transferaasiarvojen nousu ^g			

^a Abemasiklibi yhdessä anastrotsolin, letrotsolin, eksemestaatin, tamoksifeenin tai fulvestrantin kanssa.

^b Infektiot-termi kattaa kaikki infektiot-elinjärjestelmäluokkaan kuuluvat haittavaikutustermit.

^c Tromboembolisia laskimotapahtumia ovat syvä laskimotukos, keuhkoembolia, aivojen laskimosinuksen tromboosi, solislaskimon, kainalolaskimon tromboosi, alaonttolaskimon syvä laskimotukos ja lantion alueen laskimotromboosi.

^d Interstitiaalinen keuhkosairaus / pneumoniitti varhaisvaiheen rintasyövässä kattaa kaikki MedDRA-hakulauskeksen ”interstitiaalinen keuhkosairaus” haittavaikutustermit. Etäpesäkkeisen rintasyövän osalta haittavaikutustermejä ovat interstitiaalinen keuhkosairaus, pneumoniitti, organisoituva pneumonia, keuhkofibroosi ja obliteroiva bronkioliitti.

^e Haittavaikutukset huomioitu vain etäpesäkkeisen rintasyövän osalta (tutkimukset MONARCH 2 ja MONARCH 3).

^f Haittavaikutukset huomioitu vain varhaisvaiheen rintasyövän osalta (tutkimus monarchE).

^g Esiintymistiheys yleinen varhaisvaiheen rintasyövässä (monarchE) ja hyvin yleinen etäpesäkkeisessä rintasyövässä (MONARCH 2 ja MONARCH 3).

^h Esiintymistiheys yleinen etäpesäkkeisessä rintasyövässä (MONARCH 2 ja MONARCH 3) ja hyvin yleinen varhaisvaiheen rintasyövässä (monarchE).

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Neutropenia

Neutropeniaa ilmoitettiin yleisesti kaikissa tutkimuksissa. MonarchE-tutkimuksessa neutropeniaa ilmoitettiin 45,8 %:lla potilaista. Laboratoriokokeisiin perustuvaa asteen 3 tai 4 neutrofiiliarvojen laskua ilmoitettiin 19,1 %:lla potilaista, jotka saivat abemasiklibia hormonaalisen hoidon kanssa; mediaaniaika neutropenian alkamiseen oli 30 päivää ja mediaaniaika sen korjautumiseen 16 päivää. Kuumeista neutropeniaa ilmoitettiin 0,3 %:lla potilaista. MONARCH 2- ja MONARCH 3 -tutkimuksissa neutropeniaa ilmoitettiin 45,1 %:lla potilaista. Asteen 3 tai 4 neutrofiiliarvojen laskua (laboratoriokokeiden perusteella) ilmoitettiin 28,2 %:lla potilaista, jotka saivat abemasiklibia yhdessä aromataasin estäjän tai fulvestrantin kanssa. Mediaaniaika asteen 3 tai 4 neutropenian alkamiseen oli 29–33 päivää ja mediaaniaika sen korjautumiseen 11–15 päivää.

Kuumeista neutropeniaa ilmoitettiin 0,9 %:lla potilaista. On suositeltavaa muuttaa annosta, jos potilaalle kehittyä asteen 3 tai 4 neutropenia (ks. kohta 4.2).

Ripuli

Ripuli oli yleisimmin ilmoitettu haittavaikutus (ks. taulukko 8). Sen ilmaantuvuus oli suurimmillaan ensimmäisen abemasiklibihoitokuukauden aikana ja pieneni myöhemmin. MonarchE-tutkimuksessa mediaaniaika ensimmäisen, minkä tahansa asteen ripulitapahtuman alkuun oli 8 päivää. Asteen 2 ripulin mediaanikesto oli 7 päivää ja asteen 3 ripulin mediaanikesto 5 päivää. MONARCH 2- ja MONARCH 3 -tutkimuksissa mediaaniaika ensimmäisen, minkä tahansa asteen ripulitapahtuman alkuun oli noin 6–8 päivää. Ripulin mediaanikesto oli 9–12 päivää asteen 2 osalta ja 6–8 päivää asteen 3 osalta. Ripuli korjautui lähtötasolle tai tätä lievemmäksi tukihoidolla kuten loperamidilla ja/tai annosmuutoksilla (ks. kohta 4.2).

Aminotransferaasiarvojen suureneminen

MonarchE-tutkimuksessa ALAT- ja ASAT-arvojen nousua ilmoitettiin usein potilailla, jotka saivat abemasiklibia hormonaalisen hoidon kanssa (ALAT-arvon nousua 12,3 %:lla ja ASAT-arvon nousua 11,8 %:lla). Laboratoriokokeisiin perustuvaa asteen 3 tai 4 ALAT-arvon nousua ilmoitettiin 2,6 %:lla potilaista ja asteen 3 tai 4 ASAT-arvon nousua 1,6 %:lla potilaista. Mediaaniaika asteen 3 tai 4 ALAT-nousun alkamiseen oli 118 päivää ja mediaaniaika sen korjautumiseen 14,5 päivää. Mediaaniaika asteen 3 tai 4 ASAT-nousun alkamiseen oli 90,5 päivää ja mediaaniaika sen korjautumiseen 11 päivää. MONARCH 2- ja MONARCH 3 -tutkimuksissa ilmoitettiin usein ALAT-arvon nousua (15,1 %) ja ASAT-arvon nousua (14,2 %) potilailla, jotka saivat abemasiklibia yhdessä aromataasin estäjän tai fulvestrantin kanssa. Asteen 3 tai 4 nousua (laboratoriokokeiden perusteella) ilmoitettiin ALAT-arvoissa 6,1 %:lla ja ASAT-arvoissa 4,2 %:lla. Mediaaniaika asteen 3 tai 4 ALAT-arvon nousun alkamiseen oli 57–61 päivää ja mediaaniaika sen korjautumiseen 14 päivää. Mediaaniaika asteen 3 tai 4 ASAT-arvon nousun alkamiseen oli 71–185 päivää ja mediaaniaika sen korjautumiseen 13–15 päivää. On suositeltavaa muuttaa annosta, jos potilaalle kehittyä asteen 3 tai 4 ALAT- tai ASAT-arvon nousua (ks. kohta 4.2).

Kreatiniini

Kyseessä ei ole haittavaikutus, mutta abemasiklibin on todettu suurentavan seerumin kreatiniinipitoisuutta. MonarchE-tutkimuksessa 99,3 %:lla potilaista esiintyi seerumin kreatiniinipitoisuuden suurenemista (laboratoriokokeiden perusteella); heistä 0,5 %:lla tämä oli astetta 3 tai 4. Pelkkää hormonaalista hoitoa saaneista seerumin kreatiniinipitoisuuden suurenemista (kaikki laboratoriokoetulosten asteet) ilmoitettiin 91,0 %:lla. MONARCH 2- ja MONARCH 3 -tutkimuksissa 98,3 %:lla potilaista esiintyi seerumin kreatiniinipitoisuuden suurenemista (laboratoriokokeiden perusteella); heistä 1,9 %:lla tämä oli astetta 3 tai 4. Seerumin kreatiniinipitoisuuden nousua (kaikki laboratoriokoetulosten asteet) ilmoitettiin 78,4 %:lla pelkkää aromataasin estäjää tai fulvestranttia saaneista. Abemasiklibin on todettu suurentavan seerumin kreatiniinipitoisuutta estämällä munuaistubuluksissa tapahtuvaan erittymiseen osallistuvien kuljettajaproteiinien toimintaa mutta vaikuttamatta glomerulusten toimintaan (joheksolin puhdistumalla mitattuna) (ks. kohta 4.5). Kliinisissä tutkimuksissa seerumin kreatiniinipitoisuuden suureneminen tapahtui ensimmäisen abemasiklibihoitokuukauden aikana, arvot pysyivät koholla mutta vakaina koko hoitajakson ajan, muutos korjautui hoidon päättyessä eikä samaan aikaan esiintynyt muutoksia munuaistoiminnan markkereissa kuten veren ureatypiarvoissa, kystatiini C -arvoissa eikä kystatiini C -pitoisuuksien perusteella lasketussa glomerulusten suodatusnopeudessa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Abemasiklibi yliannostuksen yhteydessä voi esiintyä uupumusta ja ripulia. Potilaalle on järjestettävä yleistä tukihoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut syöpälääkkeet, proteiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01EF03

Vaikutusmekanismi

Abemasiklibi on vahva, selektiivinen sykliineistä riippuvaisten kinaasien 4 ja 6 (CDK4 ja CDK6) estäjä ja vaikuttaa entsymaattisissa kokeissa tehokkaimmin sykliini D1/CDK4-toimintaan. Abemasiklibi estää retinoblastoomaproteiinin (Rb) fosforylaatiota ja salpaa solusyklin etenemisen G1-vaiheesta solunjakautumisen S-vaiheeseen, mikä estää kasvaimen kasvua. Estrogeenireseptori-positiivisissa rintasyöpäsolulinjoissa abemasiklibilla saavutettu pitkäkestoinen kohdemolekyylin esto esti Rb-fosforylaation rebound-lisääntymisen, mikä johti solujen vanhenemiseen ja apoptoosiin. Rb-negatiiviset ja Rb-vajeiset syöpäsolulinjat ovat yleensä vähemmän herkkiä abemasiklibille *in vitro*. Rintasyövän ksenograftimalleissa abemasiklibin käyttö päivittäin ilman taukoja kliinisesti merkittävillä pitoisuuksilla joko yksinään tai yhdessä antiestrogeenien kanssa johti kasvaimen koon pienenemiseen.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Syöpäpotilailla abemasiklibi estää CDK4- ja CDK6-kinaasien toimintaa, mikäli ilmenee Rb-proteiinin ja topoisomeraasi II alfan fosforylaation estona. Tämä johtaa solusyklin estymiseen G1-tarkastuspisteestä ylävirtaan.

Sydämen elektrofysiologia

Abemasiklibin vaikutusta QTcF-aikaan arvioitiin 144 potilaalla, joilla oli pitkälle edennyt syöpä. QTcF-ajassa ei todettu suurta (eli > 20 ms) muutosta vakaan tilan suurimpien havaittujen abemasiklibipitoisuuksien keskiarvopitoisuuden yhteydessä hoitoannosten ja -antoaikataulun jälkeen. Terveillä henkilöillä toteutetussa altistus-vasteanalyysissä, jossa altistukset vastasivat annosta 200 mg kahdesti vuorokaudessa, abemasiklibi ei pidentänyt QTcF-aikaa kliinisesti merkittävästi.

Kliininen teho ja turvallisuus

Varhaisvaiheen rintasyöpä

Satunnaistettu vaiheen 3 tutkimus monarchE: Verzenios yhdistettynä hormonaaliseen hoitoon
Verzenios-valmisteen tehoa ja turvallisuutta arvioitiin yhdistelmähoidossa hormonaalisen adjuvanttihoidon kanssa monarchE-tutkimuksessa. Kyseessä oli avoin, satunnaistettu, vaiheen 3 kaksi kohorttinen tutkimus naisilla ja miehillä, joilla on hormonireseptori-positiivinen, HER2-negatiivinen, imusolmukkeisiin levinnyt varhaisvaiheen rintasyöpä, jonka uusiutumisriski on suuri. Suuri uusiutumisriski kohortissa 1 määriteltiin kliinisten ja patologisten piirteiden perusteella: positiivisten kainaloimusolmukkeiden määrä joko ≥ 4 tai positiivisten kainaloimusolmukkeiden määrä 1–3 ja vähintään yksi seuraavista: kasvaimen koko ≥ 5 cm tai histologinen luokka 3.

Kaikkiaan 5 637 potilasta satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko pelkkää tavanomaista hormonaalista hoitoa tai Verzenios 150 mg x 2 -hoitoa yhdistettynä lääkärin määräämään tavanomaiseen hormonaaliseen hoitoon kahden vuoden ajan. Satunnaistaminen stratifioitiin aiemman solunsalpaajahoidon, menopausaalisen statuksen ja alueen mukaan. Miehet stratifioitiin postmenopausaaliksi. Potilaat olivat saaneet aiemmin definitiivistä lokoregionaalista hoitoa (johon

saattoi kuulua solunsalpaajahoitoa neoadjuvantti- tai adjuvanttihoitona). Potilaiden oli täytynyt toipua aiemman solunsalpaajahoidon tai sädehoidon akuuteista haittavaikutuksista. Ennen satunnaistamista vaadittiin 21 päivän lääkkeetön jakso solunsalpaajahoidon jälkeen ja 14 päivän jakso sädehoidon jälkeen. Ennen satunnaistamista potilailla oli ollut mahdollisuus saada hormonaalista adjuvanttihoitoa enintään 12 viikon ajan. Adjuvanttihoitoa fulvestrantilla ei sallittu tavanomaisena hormonaalisena hoitona. Tutkimukseen saivat osallistua potilaat, joiden ECOG (eastern cooperative oncology group) -toimintakykyluokka oli 0 tai 1. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli anamneesissa tromboembolisia laskimotapahtumia. Tutkimushoitovaiheen päätyttyä hormonaalista adjuvanttihoitoa jatkettiin kummassakin hoitoryhmässä; kumulatiivinen kesto oli 5–10 vuotta lääketieteellisen tarpeen mukaan. LHRH-agonisteja annettiin pre- tai perimenopausaalisille naisille ja miehille kliinisen tarpeen mukaan.

Satunnaistetuista 5 637 potilaasta kohorttiin 1 otettiin mukaan 5 120 potilasta, jotka edustivat 91 % ITT-populaatiosta. Kohortin 1 potilaiden demografiset tiedot ja kasvainta koskevat lähtötilanteen ominaisuudet olivat samankaltaiset ITT-populaatiossa. Tutkimukseen otettujen potilaiden mediaanikä oli noin 51 vuotta (vaihteluväli 22–89 vuotta). 15 % potilaista oli vähintään 65-vuotiaita; 99 % oli naisia, 71 % oli valkoihoisia, 24 % aasialaisia ja 5 % muuta alkuperää. 43 % potilaista oli pre- tai perimenopausaalisia. Suurin osa oli saanut aiempaa solunsalpaajahoitoa (36 % neoadjuvanttihoitoa, 62 % adjuvanttihoitoa) ja aiempaa sädehoitoa (96 %). Ensimmäisenä hormonaalisena hoitona oli esimerkiksi letrotsoli (39 %), tamoksifeeni (31 %), anastrotsoli (22 %) tai eksemestaani (8 %).

65 %:lla potilaista oli vähintään 4 positiivista imusolmuketta, 41 %:lla oli luokan 3 kasvain, 24 %:lla kasvaimen patologinen koko oli leikkauksessa ≥ 5 cm.

Ensisijainen päätetapahtuma oli IDFS (invasive disease free survival, tautivapaa elossaolo invasiivisen syövän suhteen) ITT-populaatiossa. Se määriteltiin aikana, joka kului satunnaistamisesta johonkin seuraavista: invasiivisen rintasyövän ensimmäinen uusiutuminen ipsilateraalisesti, paikallisen invasiivisen rintasyövän uusiutuminen, etäpesäkkeinen uusiutuminen, kontralateraalinen invasiivinen rintasyöpä, toinen primaarinen invasiivinen syöpä muualla kuin rinnassa, tai mistä tahansa syystä johtuva kuolema.

Tärkeä toissijainen päätetapahtuma kohortissa 1 oli DRFS (distant relapse free survival, tautivapaa elossaolo etäpesäkkeisen syövän suhteen). Se määriteltiin aikana, joka kului satunnaistamisesta etäpesäkkeisen syövän ensimmäiseen uusiutumiseen tai mistä tahansa syystä johtuvaan kuolemaan.

Tutkimuksen ensisijainen tavoite saavutettiin etukäteen suunnitellussa välianalyysissä (tiedonkeruun katkaisupäivä 16.3.2020). Tilastollisesti merkitsevä IDFS-hyöty havaittiin potilailla, jotka saivat Verzenios-valmistetta hormonaalisen hoidon kanssa, verrattuna pelkkää hormonaalista hoitoa saaneisiin ITT-populaatiossa. Hyväksyntä myönnettiin suuremmalle alaryhmälle, kohortille 1.

Lisäanalyysissä (tiedonkeruun katkaisupäivä 1.4.2021) 91 % kohortin 1 potilaista oli saanut päätökseen 2 vuotta jatkuneen tutkimushoitovaiheen; seurannan mediaanikesto oli 27,7 kk.

Tehotulokset kohortissa 1 esitetään yhteenvetona taulukossa 9 ja kuvassa 1.

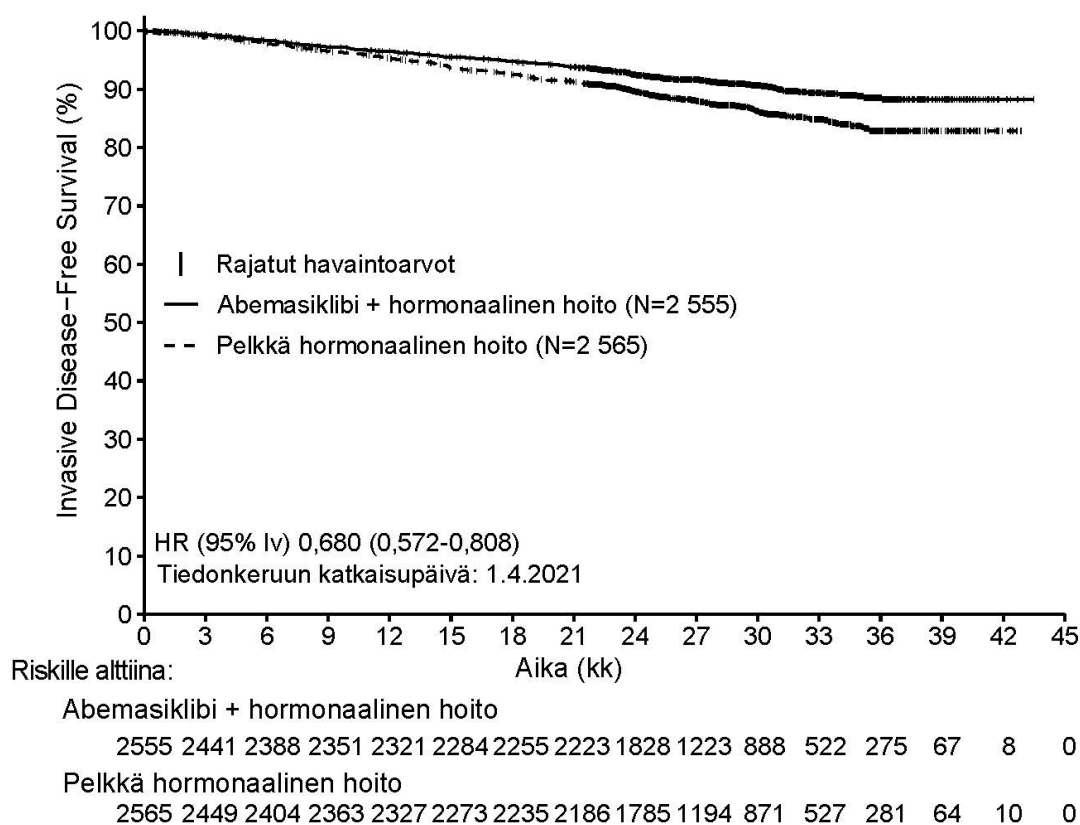
Taulukko 9. monarchE: tehotietojen yhteenveto (kohortin 1 populaatio)

	Verzenio + hormonaalinen hoito N = 2 555	Pelkkä hormonaalinen hoito N = 2 565
IDFS (Invasive disease free survival)		
Tapahtuman kokoneiden potilaiden osuus (n, %)	218 (8,5)	318 (12,4)
Riskisuhde (95 % lv)	0,680 (0,572–0,808)	
IDFS 24 kk kohdalla (% , 95 % lv)	92,6 (91,4–93,5)	89,6 (88,3–90,8)
DRFS (Distant relapse free survival)		
Tapahtuman kokoneiden potilaiden osuus (n, %)	179 (7,0)	266 (10,4)
Riskisuhde (95 % lv)	0,669 (0,554–0,809)	
DRFS 24 kk kohdalla (% , 95 % lv)	94,1 (93,0–95,0)	91,2 (90,0–92,3)

Lyhenne: lv = luottamusväli.

Tiedonkeruun katkaisupäivä 1. huhtikuuta 2021

Kuva 1. MonarchE: IDFS-ajan Kaplan–Meier-kuvio (tutkijan arvio, kohortin 1 populaatio)



Lyhenteet: lv = luottamusväli, HR = riskisuhde, IDFS = invasive disease-free survival (tautivapaa elossaolo invasiivisen syövän suhteen), N = potilaiden lukumäärä populaatiossa.

Tiedonkeruun katkaisupäivä 1. huhtikuuta 2021.

Hyöty havaittiin potilaiden kaikissa kohortin 1 alaryhmissä, jotka oli määritelty potilaiden maantieteellisen alueen, menopausaalisen statuksen ja aiemman solunsalpaajahoidon perusteella.

Paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeinen rintasyöpä

Satunnaistettu vaiheen 3 tutkimus MONARCH 3: Verzenios yhdistettynä aromataasin estäjiin
Verzenios-hoidon tehoa ja turvallisuutta aromataasin estäjään (anastrotsoli tai letrotsoli) yhdistettynä arvioitiin MONARCH 3 -tutkimuksessa. Kyseessä oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu vaiheen 3 tutkimus hormonireseptoripositiivista, HER2-negatiivista paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeistä rintasyöpää sairastavilla naisilla, jotka eivät olleet saaneet aiempaa systeemistä hoitoa tässä tautitilanteessa. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan Verzenios-valmistetta 150 mg kahdesti vuorokaudessa ja ei-steroidaalista aromataasin estäjää päivittäin suositusannoksina tai lumelääkettä ja ei-steroidaalista aromataasin estäjää saman aikataulun mukaan annettuna. Ensisijainen päätetapahtuma oli tutkijan arvioima etenemisvapaa elossaoloaika (PFS) RECIST 1.1 -kriteereillä arvioituna; tärkeimpiä toissijaisia tehon päätetapahtumia olivat objektiivinen kokonaisvaste (ORR), kliininen hyötyprosentti (CBR) ja kokonaiselossaoloaika (OS).

Mukaan otettujen potilaiden mediaani-ikä oli 63 vuotta (vaihteluväli 32–88). Noin 39 % potilaista oli saanut solunsalpaajahoitoa ja 44 % oli saanut hormonihoitoa (neo)adjuvanttihoitona. Jos potilas oli saanut aiemmin endokriinistä (neo)adjuvanttihoitoa, oli hoidon päättymisestä pitänyt kulua vähintään 12 kk ennen tutkimukseen satunnaistamista. Useimmilla potilailla (96 %) oli lähtötilanteessa etäpesäkkeinen tauti. Noin 22 %:lla potilaista oli tautimuutoksia vain luustossa, ja 53 %:lla oli viskeraalisia etäpesäkkeitä.

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma saavutettiin eli etenemisvapaa elossaoloaika piteni. Ensisijaisten tehotulosten yhteenveto esitetään taulukossa 10 ja kuvassa 2.

Taulukko 10. MONARCH 3: Tehotietojen yhteenveto (tutkijan arvio, lähtöryhmien mukainen analyysi [ITT])

	Verzenios + aromataasin estäjä	Lumelääke + aromataasin estäjä
Etenemisvapaa elossaoloaika (PFS)	N = 328	N = 165
Tutkijan arvio, tapahtumamäärä (%)	138 (42,1)	108 (65,5)
Mediaani [kk] (95 %:n lv)	28,18 (23,51; ei saav.)	14,76 (11,24–19,20)
Riskisuhde (95 %:n lv) ja p-arvo	0,540 (0,418–0,698), p = 0,000002	
Riippumaton radiologinen arviointi, tapahtumamäärä (%)	91 (27,7)	73 (44,2)
Mediaani [kk] (95 %:n lv)	Ei saav. (ei saav.; ei saav.)	19,36 (16,37–27,91)
Riskisuhde (95 %:n lv) ja p-arvo	0,465 (0,339–0,636); p < 0,000001	
Objektiivinen kokonaisvaste^b [%] (95 %:n lv)	49,7 (44,3–55,1)	37,0 (29,6–44,3)
Vasteen kesto [kk] (95 %:n lv)	27,39 (25,74; ei saav.)	17,46 (11,21–22,19)
Objektiivinen vaste potilailla, joilla mitattavissa oleva tauti^a	N = 267	N = 132
Objektiivinen kokonaisvaste ^b [%] (95 %:n lv)	61,0 (55,2–66,9)	45,5 (37,0–53,9)
Täydellinen vaste (%)	3,4	0
Osittainen vaste (%)	57,7	45,5
Kliininen hyötyprosentti^c (mitattavissa oleva tauti) [%] (95 %:n lv)	79,0 (74,1–83,9)	69,7 (61,9–77,5)

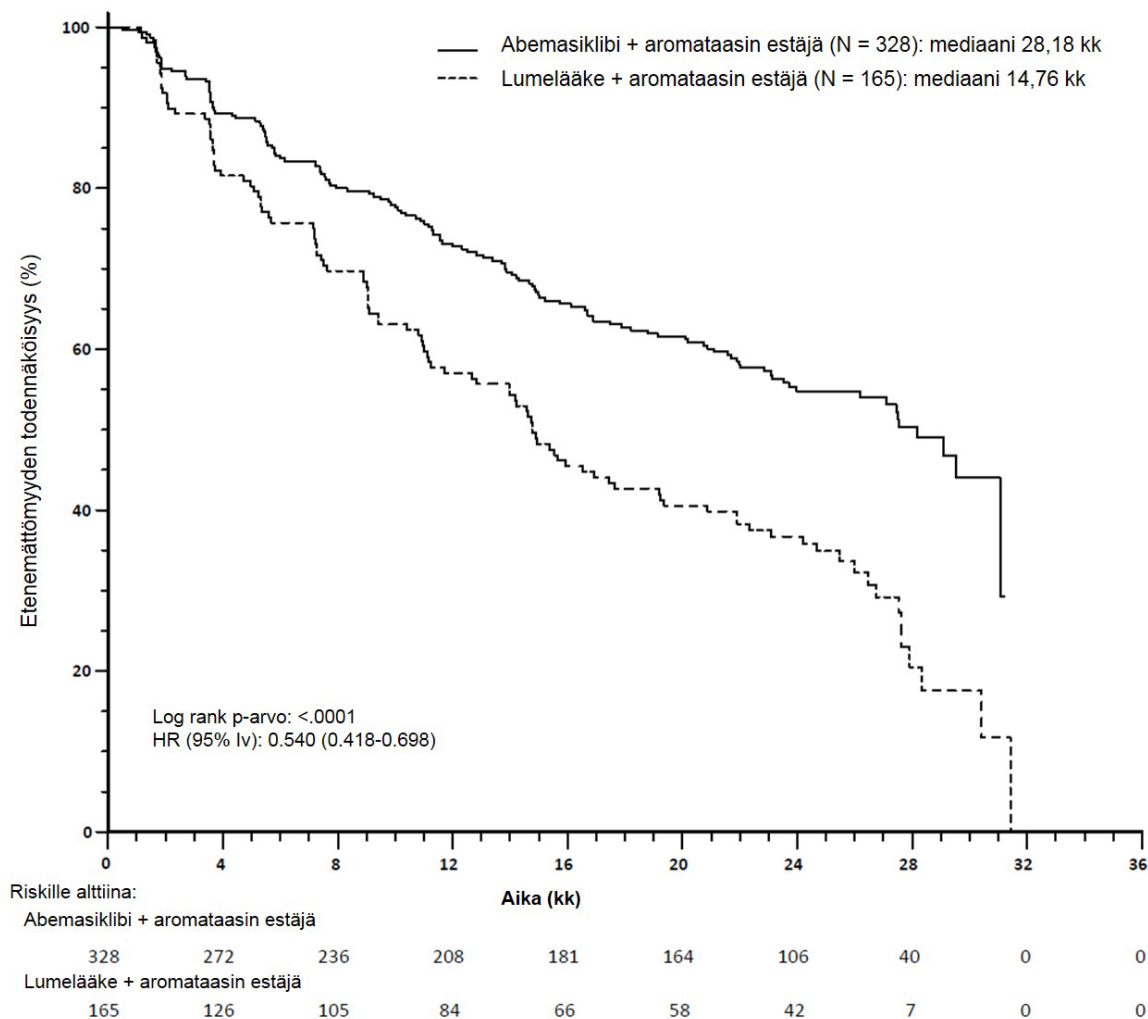
^a Mitattavissa oleva tauti RECIST -kriteerien version 1.1 perusteella määriteltynä

^b Täydellinen vaste + osittainen vaste

^c Täydellinen vaste + osittainen vaste + taudin etenemisen pysähtyminen ≥ 6 kk ajaksi

N = potilasmäärä; lv = luottamusväli; ei saav. = ei saavutettu.

Kuva 2. MONARCH 3: Etenemismvapaan elossaoloajan Kaplan–Meier-kuvio (tutkijan arvio, lähtöryhmien mukainen populaatio)



Nämä tulokset vastaavat taudin etenemisen tai kuoleman riskin kliinisesti merkittävää pienenemistä 46 % abemasiklibia ja aromataasin estäjää saaneilla potilailla.

Kokonaiselossaoloajan tiedot eivät olleet valmiit PFS-loppuanalyysin ajankohtana (jolloin hoitoryhmissä oli todettu 93 tapahtumaa). HR oli 1,057 (95 %:n lv 0,683–1,633), $p = 0,8017$.

Useissa etukäteen määritellyissä etenemismvapaan elossaoloajan alaryhmäanalyysissä saatiin johdonmukaiset tulokset eri alaryhmissä, joiden muodostamisperusteina olivat mm. ikä (< 65 v tai ≥ 65 v), taudin sijainti, tautitilanne (*de novo* etäpesäkkeinen vs. uusiutunut etäpesäkkeinen vs. uusiutunut paikallisesti edennyt tauti), taudin mitattavuus, progesteronireseptoristatus ja lähtötilanteen ECOG-toimintakykyluokka. Taudin etenemisen tai kuoleman riskin todettiin pienentyneen potilailla, joilla oli viskeraalinen tauti (HR 0,567 [95 %:n lv 0,407–0,789], etenemismvapaan elossaoloajan mediaani 21,6 kk vs. 14,0 kk); potilailla, joilla oli vain luustomuutoksia (HR 0,565 [95 %:n lv 0,306–1,044]); ja potilailla, joiden tauti oli mitattavissa (HR 0,517 [95 %:n lv 0,392–0,681]).

Ensimmäisessä kokonaiselossaoloajan välianalyysissä yhteensä 197 tapahtumaa havaittiin kummassakin ryhmässä ja HR oli 0,786 (95 %:n lv 0,589–1,049).

Toisessa kokonaiselossaoloajan välianalyysissä yhteensä 255 tapahtumaa havaittiin kummassakin ryhmässä ja HR oli 0,754 (95 %:n lv 0,584–0,974).

Tulokset lopullisesta kokonaiselossaoloajan analyysistä eivät olleet tilastollisesti merkitseviä (yhteenvedo taulukossa 11 ja kuvassa 3).

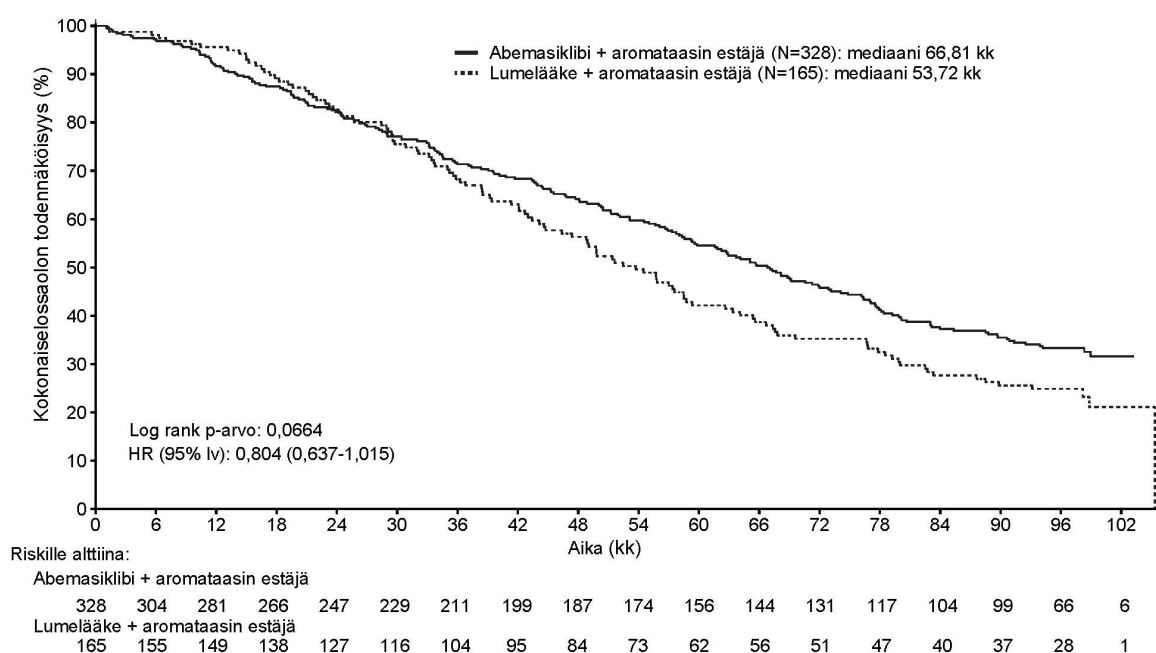
Taulukko 11. MONARCH 3: Kokonaiselossaoloajan tietojen yhteenveto (lähtöryhmien mukainen populaatio, ITT)

	Verzenios + anastrotsoli tai letrotsoli	Lumelääke + anastrotsoli tai letrotsoli
Kokonaiselossaoloaika	N = 328	N = 165
Tapahtumien lukumäärä (n, %)	198 (60,4)	116 (70,3)
Mediaani [kk] (95 %-n lv)	66,81 (59,21–74,83)	53,72 (44,75–59,34)
Riskisuhde (95 %-n lv)	0,804 (0,637–1,015)	

N = potilasmäärä; lv = luottamusväli

Kokonaiselossaoloajan analyyseissä potilailla, joilla oli viskeraalinen tauti, osoitettiin kokonaiselossaoloajan riskisuhteeksi 0,758 (95 %-n lv: 0,558–1,030). Kokonaiselossaoloajan mediaani oli 63,72 kk abemasiklibi + aromataasin estäjä -ryhmässä ja 48,82 kk lumelääke + aromataasin estäjä ryhmässä. Tulokset eivät olleet tilastollisesti merkitseviä, kuten eivät olleet lähtöryhmien mukaisessa populaatiossakaan.

Kuva 3. MONARCH 3: Kokonaiselossaoloajan Kaplan-Meier -kuvio (lähtöryhmien mukainen populaatio, ITT)



Satunnaistettu vaiheen 3 tutkimus MONARCH 2: Verzenios yhdessä fulvestrantin kanssa
 Verzenios-hoidon tehoa ja turvallisuutta yhdessä fulvestrantin kanssa arvioitiin MONARCH 2 -tutkimuksessa. Kyseessä oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu vaiheen 3 tutkimus hormonireseptoripositiivista, HER2-negatiivista paikallisesti edennyttä tai etäpesäkkeistä rintasyöpää sairastavilla naisilla. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan Verzenios-valmistetta (150 mg kahdesti vuorokaudessa) + fulvestranttia (500 mg yhden kuukauden välein ja lisäksi 500 mg:n lisäannos 2 viikon kuluttua aloitusannoksesta) vs. lumetta ja fulvestranttia saman aikataulun mukaan annettuna. Ensisijainen päätetapahtuma oli tutkijan arvioima etenemisvapaa elossaoloaika RECIST 1.1 -kriteereillä arvioituna; tärkeimpiä toissijaisia tehon päätetapahtumia olivat objektiivinen kokonaisvaste (ORR), kliininen hyötyprosentti (CBR) ja kokonaiselossaoloaika (OS).

Mukaan otettujen potilaiden mediaani-ikä oli 60 vuotta (vaihteluväli 32–91 v). Kussakin hoitoryhmässä valtaosa potilaista oli valkoihoisia, eikä ollut saanut solunsalpaajahoitoa etäpesäkkeisen

taudin hoitoon. Potilaista 17 % oli pre- tai perimenopausaalisia (GnRH-agonistilla toteutettu munasarjasuppressio). Noin 56 %:lla potilaista oli viskeraalisia etäpesäkkeitä. Noin 25 %:lla potilaista oli primaarinen resistenssi endokriiniselle hoidolle (metastaattisen rintasyövän eteneminen 2 ensimmäisen vuoden endokriinisen adjuvanttihoidon aikana tai ensilinjan endokriinisen hoidon ensimmäisen 6 kk aikana), ja valtaosalle resistenssi endokriiniselle hoidolle kehittyi myöhemmin. Potilaista 59 %:lla viimeisin endokriininen hoito oli (neo)adjuvanttihoitoa ja 38 %:lla potilaista etäpesäkkeisen taudin hoitoa.

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma saavutettiin eli etenemisvapaa elossaoloaika piteni. Ensisijaisten tehotulosten yhteenveto esitetään taulukossa 12 ja kuvassa 4.

Taulukko 12. MONARCH 2: Tehotietojen yhteenveto (tutkijan arvio, lähtöryhmien mukainen analyysi [ITT])

	Verzenios + fulvestrantti	Lumelääke + fulvestrantti
Etenemisvapaa elossaoloaika (PFS)	N = 446	N = 223
Tutkijan arvio, tapahtumamäärä (%)	222 (49,8)	157 (70,4)
Mediaani [kk] (95 %:n lv)	16,4 (14,4–19,3)	9,3 (7,4–12,7)
Riskisuhde (95 %:n lv) ja p-arvo	0,553 (0,449–0,681), p = 0,0000001	
Riippumaton radiologinen arviointi, tapahtumamäärä (%)	164 (36,8)	124 (55,6)
Mediaani [kk] (95 %:n lv)	22,4 (18,3; ei saav.)	10,2 (5,8–14,0)
Riskisuhde (95 %:n lv) ja p-arvo	0,460 (0,363–0,584); p < 0,000001	
Objektiivinen vaste^b prosentti^b [%] (95 %:n lv)	35,2 (30,8–39,6)	16,1 (11,3–21,0)
Vasteen kesto [kk] (95 %:n lv)	ei saav. (18,05; ei saav.)	25,6 (11,9–25,6)
Objektiivinen vaste potilailla, joilla mitattavissa oleva tauti^a	N = 318	N = 164
Objektiivinen vaste ^b prosentti ^b [%] (95 %:n lv)	48,1 (42,6–53,6)	21,3 (15,1–27,6)
Täydellinen vaste (%)	3,5	0
Osittainen vaste (%)	44,7	21,3
Kliininen hyötyprosentti^c (mitattavissa oleva tauti) [%] (95 %:n lv)	73,3 (68,4–78,1)	51,8 (44,2–59,5)

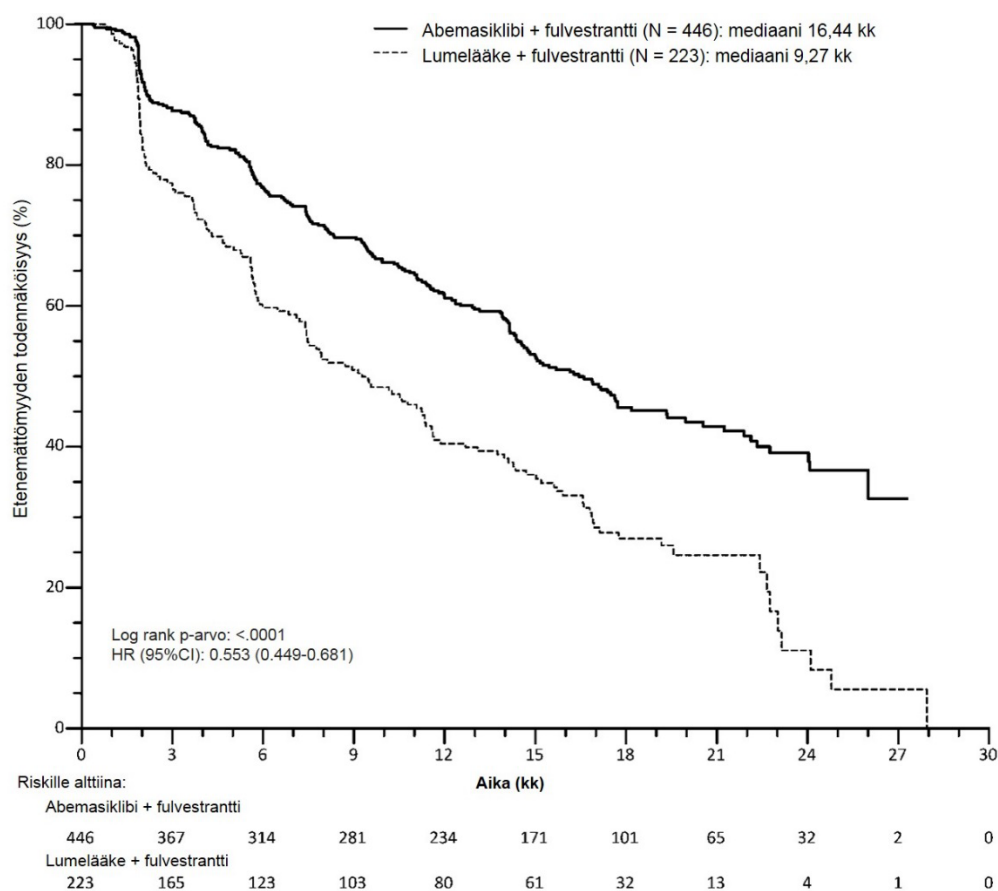
^a Mitattavissa oleva tauti RECIST -kriteerien version 1.1 perusteella määriteltynä

^b Täydellinen vaste + osittainen vaste

^c Täydellinen vaste + osittainen vaste + taudin etenemisen pysähtyminen ≥ 6 kk ajaksi

N = potilasmäärä; lv = luottamusväli

Kuva 4. MONARCH 2: Etenemismuuttamiseen elossaoloajan Kaplan–Meier-kuvio (tutkijan arvio, lähtöryhmien mukainen populaatio)



Nämä tulokset vastaavat taudin etenemisen tai kuoleman riskin kliinisesti merkittävää pienenemistä 44,7 % Verzenios + fulvestranttia saaneilla potilailla. Verzenios + fulvestrantti -yhdistelmähoito pidensi etenemismuuttamiseen elossaoloaika eikä huonontanut terveyteen liittyvää elämänlaatua merkittävästi eikä kliinisesti merkitsevästi.

Useissa etukäteen määritellyissä etenemismuuttamiseen elossaoloajan alaryhmäanalyysissä saatiin johdonmukaiset tulokset eri alaryhmissä, joiden muodostamisperusteina olivat mm. ikä (< 65 v tai ≥ 65 v), rotu, maantieteellinen alue, taudin sijainti, resistenssi endokriiniselle hoidolle, taudin mitattavuus, progesteronireseptoristatus ja vaihdevuosisätilä. Taudin etenemisen tai kuoleman riskin todettiin pienentyneen potilailla, joilla oli viskeraalinen tauti (HR 0,481 [95 %:n lv 0,369–0,627], etenemismuuttamiseen elossaoloajan mediaani 14,7 kk vs. 6,5 kk); potilailla, joilla oli vain luustomuutoksia (HR 0,543 [95 %:n lv 0,355–0,833]); ja potilailla, joiden tauti oli mitattavissa (HR 0,523 [95 %:n lv 0,412–0,644]). Pre- tai perimenopausaalisilla potilailla riskisuhde oli 0,415 (95 %:n lv 0,246–0,698); progesteronireseptorinegatiivisilla potilailla HR oli 0,509 [95 %:n lv 0,325–0,797]).

Etenemismuuttamiseen elossaoloaika (PFS) oli johdonmukainen myös alaryhmässä, jonka tutkittavilla oli paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeinen tauti ja jonka tutkittavat eivät olleet saaneet aiempaa endokriinistä hoitoa.

Ennalta määritellyn välivaiheen kokonaiselossaoloajan analyysi (tiedonkeruun katkaisupäivä 20. kesäkuuta 2019) lähtöryhmien mukaisessa populaatiossa osoitti tilastollisesti merkitsevän pitenemisen potilailla, jotka saivat Verzenios-lääkevalmistetta + fulvestranttia verrattuna potilaisiin, jotka saivat lumelääkettä + fulvestranttia. Kokonaiselossaoloajan tulosten yhteenveto esitetään taulukossa 13.

Taulukko 13. MONARCH 2: Kokonaiselossaoloajan tietojen yhteenveto (lähtöryhmien mukainen populaatio)

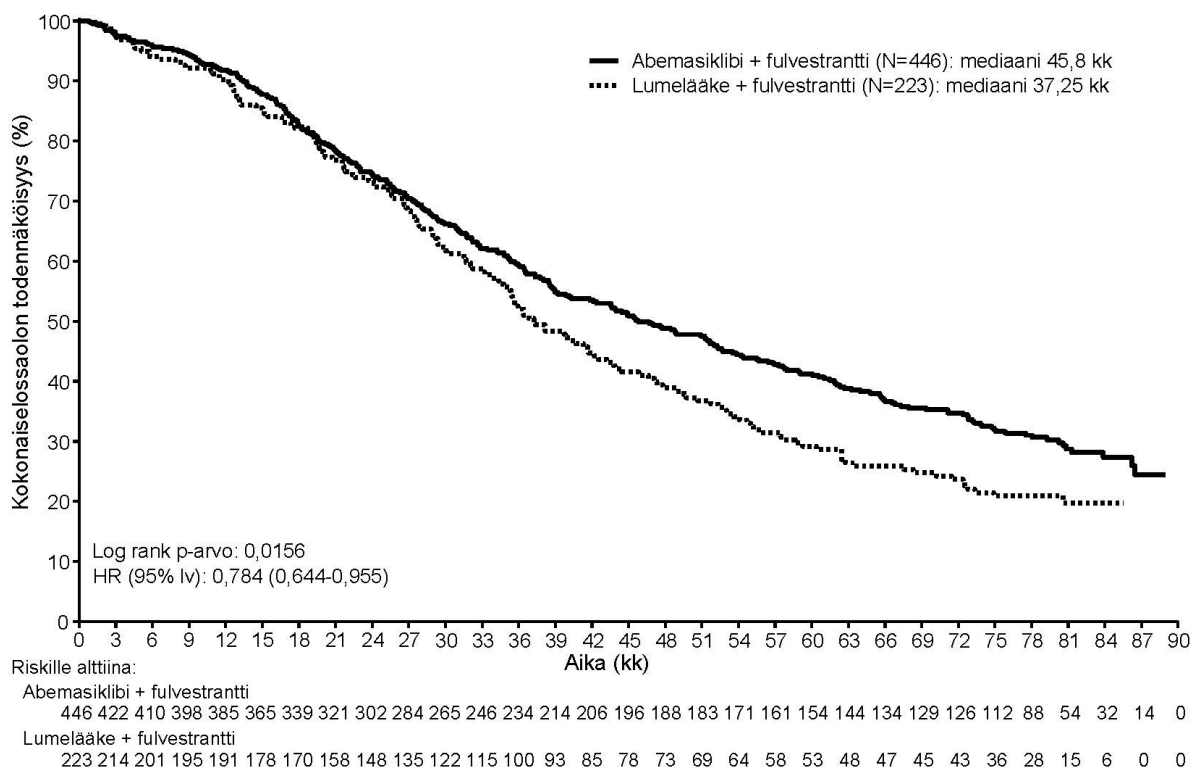
	Verzenio + fulvestrantti	Lumelääke + fulvestrantti
Kokonaiselossaoloaika	N = 446	N = 223
Tapahtumien lukumäärä (n, %)	211 (47,3)	127 (57,0)
Mediaani [kk] (95 %:n lv)	46,7 (39,2–52,2)	37,3 (34,4–43,2)
Riskisuhde (95 %:n lv)	0,757 (0,606–0,945)	
p-arvo	0,0137	

N = potilasmäärä; lv = luottamusväli

Stratifiointitekijöiden mukaan tehdyissä kokonaiselossaoloaikojen analyysissä osoitettiin kokonaiselossaoloajan riskisuhteeksi 0,675 (95 %:n lv: 0,511–0,891) potilailla, joilla oli viskeraalinen tauti, ja 0,686 (95 %:n lv: 0,451–1,043) potilailla, joilla oli primaarinen resistenssi endokriiniselle hoidolle.

Ennalta määritellyssä lopullisessa kokonaiselossaoloajan analyysissä (tiedonkeruun katkaisupäivä 18. maaliskuuta 2022) havaittiin yhteensä 440 tapahtumaa kahdessa tutkimushaarassa. Aiemmin välivaiheen kokonaiselossaoloajan analyysissä (tiedonkeruun katkaisupäivä 20. kesäkuuta 2019) havaittu kokonaiselossaoloajan paraneminen säilyi abemasiklibia ja fulvestranttia saaneessa ryhmässä verrattuna lumelääkettä ja fulvestranttia saaneeseen ryhmään, ja sen HR oli 0,784 (95 %:n lv: 0,644–0,955). Kokonaiselossaoloajan mediaani oli 45,8 kuukautta abemasiklibia ja fulvestranttia saaneessa ryhmässä ja 37,25 kuukautta lumelääkettä ja fulvestranttia saaneessa ryhmässä. Kokonaiselossaoloajan tulokset on esitetty kuvassa 5.

Kuva 5. MONARCH 2: Kokonaiselossaoloajan Kaplan–Meier-kuvio (lähtöryhmien mukainen populaatio)



Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Verzenios-valmisteen käytöstä kaikkien pidiatristen potilasryhmien hoidossa rintasyövässä (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pidiatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Abemasiklibi imeytyy hitaasti; sen $T_{\max}$ -aika on 8 tuntia ja absoluuttisen biologisen hyötyosuuden keskiarvo noin 45 %. Terapeuttisella 50–200 mg:n annosalueella plasman altistus (AUC) ja $C_{\max}$ ovat suunnilleen suhteessa annokseen. Vakaa tila saavutettiin 5 päivässä, kun valmistetta otettiin toistuvasti kahdesti vuorokaudessa. Abemasiklibi kumuloitui elimistöön, ja sen kumulaatiokertoimen geometrinen keskiarvo oli $C_{\max}$ -arvon perusteella laskettuna 3,7 (CV 58 %) ja AUC-arvon perusteella laskettuna 5,8 (CV 65 %). Runsasrasvainen ateria suurensi abemasiklibin ja sen aktiivisten metaboliittien yhteenlaskettua AUC-arvoa 9 % ja $C_{\max}$ -arvoa 26 %. Muutoksia ei pidetty kliinisesti merkittävänä. Abemasiklibi voidaan siis ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Jakautuminen

Abemasiklibi sitoutuu voimakkaasti ihmisen plasman proteiineihin (sitoutunut fraktio keskimäärin 96–98 %). Systeemisen jakautumistilavuuden geometrinen keskiarvo on noin 750 l (CV 69 %), mikä viittaa siihen, että abemasiklibi jakautuu kudoksiin.

Abemasiklibin ja sen aktiivisten metaboliittien pitoisuudet aivo-selkäydinnesteessä ovat verrattavissa sitoutumattoman lääkeaineen pitoisuuksiin plasmassa.

Biotransformaatio

Maksametabolia on abemasiklibin tärkein puhdistusmureitti. Abemasiklibi metaboloituu useiksi eri metaboliiteiksi lähinnä sytokromi P450 (CYP) 3A4:n vaikutuksesta. Ensisijainen biotransformaatio on hydroksylaatio kiertäväksi metaboliitiksi, jonka AUC on 77 % kanta-aineesta. Lisäksi kiertävän N-desetyylimetaboliitin AUC on 39 % kanta-aineesta ja kiertävän N-desetyylihydoksimetaboliitin 15 % kanta-aineesta. Kiertävät metaboliitit ovat aktiivisia, ja niiden vaikutuskyky on samaa luokkaa kuin abemasiklibin.

Eliminaatio

Abemasiklibin maksapuhdistuman (CL) geometrinen keskiarvo oli 21,8 l/h (CV 39,8 %) ja sen eliminaation puoliintumisaika potilaiden plasmasta keskimäärin 24,8 tuntia (CV 52,1 %). Peroraalisen [14 C]-abemasiklibikerta-annoksen jälkeen noin 81 % annoksesta erittyi ulosteeseen ja 3,4 % virtsaan. Valtaosa ulosteeseen erittyneestä määrästä oli metaboliittien muodossa.

Erityisryhmät

Ikä, sukupuoli ja paino

Ikä, sukupuoli ja paino eivät vaikuttaneet abemasiklibialtistukseen syöpäpotilailla tehdyssä populaatiofarmakokinetiikan analyysissä (135 miestä ja 859 naista; iän vaihteluväli 24–91 v; painon vaihteluväli 36–175 kg).

Maksan vajaatoiminta

Abemasiklibi metaboloituu maksassa. Lievä (Child–Pugh A) ja keskivaikea (Child–Pugh B) maksan vajaatoiminta eivät vaikuttaneet abemasiklibialtistukseen. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh C) sairastavilla abemasiklibin AUC_{0–∞}-arvo suureni 2,1-kertaiseksi ja vaikutuskyvyn suhteen

korjatun, sitoutumattoman abemasiklibin ja sen aktiivisten metaboliittien $AUC_{0-\infty}$ -arvo 2,4-kertaiseksi. Abemasiklibin puoliintumisaika piteni 24 tunnista 55 tuntiin (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Abemasiklibin ja sen metaboliittien puhdistuminen munuaisteitse on vähäistä. Lievä ja keskivaikea munuaisten vajaatoiminta eivät vaikuttaneet abemasiklibialtistukseen. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa tai loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa sairastavien tai dialyysihoidossa olevien potilaiden hoidosta ei ole tietoja.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tärkeimpiä kohde-elinlöydöksiä, joilla on mahdollisesti merkitystä ihmiselle, olivat ruoansulatuskanavaan, hematolymfopoieettisiin elimiin ja urosten sukuelimiin kohdistuvat vaikutukset, joita todettiin enintään 13 viikon pituisissa tutkimuksissa hiirillä, rotilla ja koirilla. Silmiin ja sydänläppiin kohdistuvia vaikutuksia esiintyi kliinisesti merkityksellisillä altistustasoilla vain jyrksijöillä. Keuhkoihin ja luustolihasiin kohdistuvia vaikutuksia esiintyi vain jyrksijöillä, joiden altistustaso oli vähintään 2-kertaisesti suurempi kuin ihmisen altistustaso. Munuaisiin kohdistuvia vaikutuksia esiintyi vain jyrksijöillä, joiden altistustaso oli vähintään 6-kertaisesti suurempi kuin ihmisen altistustaso. 28-päiväisen toipumisjakson lopussa todettiin, että kaikkien kohde-elinten löydökset korjautuivat täysin tai osittain lukuun ottamatta urosten sukuelimiin kohdistuvia vaikutuksia.

Genotoksisuus

Abemasiklibi ei ollut mutageeninen bakteereilla tehdyssä käänteismutaatiokokeessa (Amesin testi). Se ei ollut klastogeeninen ihmisen ääreisveren lymfosyyttien kromosomipoikkeavuuskokeessa *in vitro* eikä rotan luuytimen mikrotumakokeessa *in vivo*.

Karsinogeenisuus

Abemasiklibin karsinogeenisuutta arvioitiin 2 vuotta kestäneissä tutkimuksissa rotilla ja hiirillä. Kun abemasiklibia annettiin urosrotille suun kautta päivittäin, esiintyi hyvänlaatuisia kivesten interstitiaaliadenoomia altistuksen ollessa noin 1,5 kertaa ihmiselle koituva kliininen altistus. Lisäksi havaittiin interstitiaalisolujen hyperplasiaa altistuksen ollessa noin 0,1 kertaa ihmiselle koituva kliininen altistus. Näiden vaikutusten esiintymistä ihmisillä ei tunneta. Hiirillä ja naaras rotilla abemasiklibin antoon ei liittynyt neoplastisia löydöksiä.

Hedelmällisyyden heikentyminen

Abemasiklibi saattaa heikentää lisääntymiskykyisten miesten hedelmällisyyttä. Toistuvaisannosten toksisuutta koskeneissa, enintään 3 kuukauden pituisissa tutkimuksissa abemasiklibiin liittyneitä löydöksiä havaittiin kiveksissä, lisäkiveksissä, eturauhasessa ja rakkularauhasissa. Löydöksiä olivat elinten painon pieneneminen, intratubulaarinen solujäte, hypospermia sekä siementiehyiden laajentuminen, atrofia ja degeneraatio/nekroosi. Näitä vaikutuksia esiintyi rotilla ja koirilla (altistus rotilla noin 2 kertaa ja koirilla noin 0,02 kertaa ihmiselle koituva kliininen altistus). Urosrottien hedelmällisyystutkimuksessa abemasiklibi ei vaikuttanut lisääntymiskykyyn.

Naarasrottien hedelmällisyyttä ja alkion varhaiskehitystä kartoittaneessa tutkimuksessa ja toistuvaisannosten toksisuustutkimuksissa abemasiklibi ei vaikuttanut millään tavoin lisääntymiskykyyn eikä aiheuttanut sellaisia olennaisia vaikutuksia naaraiden sukuelimiin, jotka viittaisivat naaraiden hedelmällisyyden heikkenemiseen.

Kehitystoksisuus

Abemasiklibi oli teratogeeninen ja aiheutti sikiöiden painon laskua, kun emon altistus oli ihmisen suositusannosten luokkaa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

kroskarmelloosinatrium
laktoosimonohydraatti
mikrokiteinen selluloosa
hydratoitu kolloidinen piidioksidi
natriumstearyylifumaraatti

Kalvopäällyste

Verzenios 50 mg kalvopäällysteinen tabletti
polyvinyylialkoholi (E1203)
titaanidioksidi (E171)
makrogoli (E1521)
talkki (E553b)
keltainen rautaoksidi (E172)
punainen rautaoksidi (E172)

Verzenios 100 mg kalvopäällysteinen tabletti
polyvinyylialkoholi (E1203)
titaanidioksidi (E171)
makrogoli (E1521)
talkki (E553b)

Verzenios 150 mg kalvopäällysteinen tabletti
polyvinyylialkoholi (E1203)
titaanidioksidi (E171)
makrogoli (E1521)
talkki (E553b)
keltainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

14, 28, 42, 56, 70 tai 168 kalvopäällysteistä tablettia alumiinifoliolla sinetöidyissä PCTFE/PE/PVC-läpipainopakkauksissa.

28 x 1 kalvopäällysteistä tablettia yksittäispakatuissa alumiini/alumiiniläpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27. syyskuuta 2018
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23. kesäkuuta 2023

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määriteltä Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

• Velvollisuus toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä

Myyntiluvan haltijan on toteutettava mainittuun määräaikaan mennessä alla oleva toimenpide:

Kuvaus	Määräaika
1. Luvan myöntämisen jälkeinen tehotutkimus (PAES): Verzenios-valmisteen tehon ja turvallisuuden arvioimiseksi yhdistelmähoitona hormonaalisen adjuvanttihoidon kanssa potilailla, joilla on hormonireseptoriposiitiivinen, HER2-negatiivinen, imusolmukkeisiin levinnyt varhaisvaiheen rintasyöpä, jonka uusiutumiskirous on suuri, tulee myyntiluvan haltijan toimittaa 5 vuoden seuranta monarchE-tutkimuksesta.	2Q 2026

LIITE III
MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO, 50 MG KALVOPÄÄLLYSTEISET TABLETIT****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Verzenios 50 mg kalvopäällysteinen tabletti
abemasiklibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg abemasiklibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: laktoosi. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kalvopäällysteistä tablettiä
28 x 1 kalvopäällysteistä tablettiä
28 kalvopäällysteistä tablettiä
42 kalvopäällysteistä tablettiä
56 kalvopäällysteistä tablettiä
70 kalvopäällysteistä tablettiä
168 kalvopäällysteistä tablettiä

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
--

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Verzenios 50 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS, 50 MG KALVOPÄÄLLYSTEISET TABLETIT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Verzenios 50 mg tabletti
abemasiklibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Lilly

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Ma
Ti
Ke
To
Pe
La
Su

Aamu
Ilta

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

YKSITTÄISPAKATUT LÄPIPAINOPAKKAUKSET, 50 MG KALVOPÄÄLLYSTEISET TABLETIT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Verzenios 50 mg tabletti
abemasiklibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Lilly

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO, 100 MG KALVOPÄÄLLYSTEISET TABLETIT****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Verzenios 100 mg kalvopäällysteinen tabletti
abemasiklibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg abemasiklibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: laktoosi. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kalvopäällysteistä tablettiä
28 x 1 kalvopäällysteistä tablettiä
28 kalvopäällysteistä tablettiä
42 kalvopäällysteistä tablettiä
56 kalvopäällysteistä tablettiä
70 kalvopäällysteistä tablettiä
168 kalvopäällysteistä tablettiä

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
--

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Verzenios 100 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS, 100 MG KALVOPÄÄLLYSTEISET TABLETIT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Verzenios 100 mg tabletti
abemasiklibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Lilly

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Ma
Ti
Ke
To
Pe
La
Su

Aamu
Ilta

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

YKSITTÄISPAKATUT LÄPIPAINOPAKKAUKSET, 100 MG KALVOPÄÄLLYSTEISET TABLETIT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Verzenios 100 mg tabletti
abemasiklibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Lilly

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO, 150 MG KALVOPÄÄLLYSTEISET TABLETIT****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Verzenios 150 mg kalvopäällysteinen tabletti
abemasiklibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg abemasiklibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: laktoosi. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kalvopäällysteistä tablettia
28 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
42 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia
70 kalvopäällysteistä tablettia
168 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
--

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Verzenios 150 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS, 150 MG KALVOPÄÄLLYSTEISET TABLETIT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Verzenios 150 mg tabletti
abemasiklibi

2. MYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Lilly

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Ma
Ti
Ke
To
Pe
La
Su

Aamu
Ilta

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

**YKSITTÄISPAKATUT LÄPIPAINOPAKKAUKSET, 150 MG KALVOPÄÄLLYSTEISET
TABLETIT**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Verzenios 150 mg tabletti
abemasiklibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Lilly

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Verzenios 50 mg kalvopäällysteinen tabletti
Verzenios 100 mg kalvopäällysteinen tabletti
Verzenios 150 mg kalvopäällysteinen tabletti
abemasiklibi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Verzenios on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Verzenios-valmistetta
3. Miten Verzenios-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Verzenios-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Verzenios on ja mihin sitä käytetään

Verzenios on syöpälääke, jonka vaikuttava aine on abemasiklibi.

Abemasiklibi salpaa syklinistä riippuvaisten kinaasien 4 ja 6 vaikutuksia. Kyseiset proteiinit ovat joissakin syöpäsoluissa poikkeavan aktiivisia ja saavat solut kasvamaan hallitsemattomasti. Näiden proteiinien toiminnan salpaaminen voi hidastaa syöpäsolujen kasvua, pienentää syöpäkasvaimen kokoa ja viivyttää syövän etenemistä.

Verzenios-lääkettä käytetään tiettyjen rintasyöpätyyppien hoitoon (hormonireseptoripositiivinen [HR+], ihmisen epidermaalisen kasvutekijäreseptorin 2 suhteen negatiivinen [HER2-] rintasyöpä):

- kun syöpä on levinnyt kinaloimusolmukkeisiin mutta ei havaittavasti muualle elimistöön, syöpäkasvain on poistettu kirurgisesti ja tietyt ominaisuudet suurentavat syövän uusiutumisriskiä. Lääkettä käytetään yhdessä hormonaalisen hoidon kuten aromataasin estäjien tai tamoksifeenin kanssa syövän uusiutumisen ehkäisemiseksi leikkauksen jälkeen (leikkauksen jälkeistä hoitoa kutsutaan adjuvanttihoidoksi).
- kun syöpä on edennyt alkuperäistä kasvainta laajemmalle ja/tai muihin elimiin. Lääkettä käytetään yhdessä hormonaalisten hoitojen kuten aromataasin estäjien tai fulvestrantin kanssa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Verzenios-valmistetta

Älä ota Verzenios-lääkettä

- jos olet allerginen abemasiklibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Verzenios saattaa

- pienentää veren valkosolujen määrää, mikä voi suurentaa infektioiden riskiä. Vakavat infektiot, kuten keuhkoinfektiot, voivat olla henkeä uhkaavia.
- aiheuttaa laskimoveritulppia
- aiheuttaa vakavan tai hengenvaarallisen keuhkotulehduksen
- vaikuttaa maksan toimintaan
- aiheuttaa ripulia. Aloita ripulilääkkeiden kuten loperamidin käyttö heti ripulin ensimerkkien ilmetessä. Juo runsaasti nesteitä.
- aiheuttaa valtimoveritulppia potilailla, jotka saavat myös hormonihoitoa.

Ks. kohta 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset” ja keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla on oireita.

Ennen hoitoa ja hoidon aikana tarkistettavia asioita

Sinulle tehdään säännöllisesti verikokeita ennen hoitoa ja hoidon aikana. Niiden avulla selvitetään, vaikuttaako Verzenios verenkuvaan (veren valkosolut, punasolut, verihiutaleet) tai maksaentsyymien pitoisuuksiin veressä.

Lapset ja nuoret

Verzenios-lääkettä ei saa käyttää lasten eikä alle 18-vuotiaiden nuorten hoitoon.

Muut lääkevalmisteet ja Verzenios

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle etenkin seuraavien valmisteiden käytöstä ennen Verzenios-lääkkeen ottamista:

- Lääkkeet, jotka saattavat suurentaa veren Verzenios-lääkepitoisuuksia:
 - **klaritromysiini** (bakteeri-infektioiden hoitoon käytettävä antibiootti)
 - **itrakonatsoli, ketokonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli** (sieni-infektioiden hoitoon)
 - **lopinaviiri/ritonaviiri** (HIV/AIDSin hoitoon)
 - **digoksiini** (sydänvaivojen hoitoon)
 - **dabigatraanieteksilaatti** (aivohalvaus- ja veritulppariskin pienentämiseen)
- Lääkkeet, jotka saattavat huonontaa Verzenios-hoidon tehoa:
 - **karbamatsepsiini** (antiepileptinen lääke epileptisten kohtausten hoitoon)
 - **rifampisiini** (tuberkuloosilääke)
 - **fenytoiini** (kouristuskohautusten hoitoon)
 - **mäkikuisma** (lievän masennuksen ja ahdistuneisuuden hoitoon käytettävä rohdosvalmiste).

Verzenios ruuan ja juoman kanssa

Vältä greippiä ja greippimehua tämän lääkehoidon aikana, sillä ne voivat suurentaa Verzenios-lääkkeen pitoisuutta veressä.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Raskaus

Älä käytä Verzenios-lääkettä, jos olet raskaana.

Vältä raskaaksi tuloa Verzenios-lääkkeen käytön aikana.

Jos voit tulla raskaaksi, sinun on käytettävä asianmukaista ehkäisyä (esim. kahta estemenetelmää kuten kondomi ja pessari) hoidon aikana ja vähintään 3 viikon ajan hoidon päättymisen jälkeen. Keskustele lääkärin kanssa ehkäisystä, mikäli on lainkaan mahdollista, että tulet raskaaksi.

Kerro ehdottomasti lääkärillesi, jos tulet raskaaksi.

Imetys

Verzenios-hoidon aikana ei saa imettää. Ei tiedetä, erittyykö Verzenios rintamaitoon.

Hedelmällisyys

Verzenios voi heikentää miesten hedelmällisyyttä. Kysy lääkäriltäsi neuvoa hedelmällisyyteen liittyen ennen hoidon aloittamista.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Väsymys ja huimaukset ovat hyvin yleisiä haittavaikutuksia. Jos sinulla on epätavallisen voimakasta väsymystä tai huimausta, ole erityisen varovainen ajaessasi ja käyttäessäsi koneita.

Verzenios sisältää laktoosia

Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

Verzenios sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Verzenios-valmistetta otetaan

Suosittelun annos

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suosittelu Verzenios-annos on 150 mg suun kautta kahdesti vuorokaudessa, kun käytät samanaikaisesti hormonaalista hoitoa rintasyövän hoitoon.

Jos sinulla on Verzenios-hoidon aikana tiettyjä haittavaikutuksia, lääkäri saattaa pienentää lääkeannostasi, tauottaa hoitosi tai lopettaa hoitosi kokonaan.

Verzenios-lääkkeen ottoajankohta ja ottotapa

Ota Verzenios kahdesti vuorokaudessa suunnilleen samaan aikaan joka päivä, mieluiten aamuisin ja iltaisin, jotta elimistössä on koko ajan riittävästi lääkettä.

Voit ottaa tabletit joko ruuan kanssa tai ilman ruokaa. Vältä kuitenkin greippiä ja greippimehua (ks. kohta 2, ”Verzenios ruuan ja juoman kanssa”).

Niele tabletti kokonaisena ja juo sen kanssa lasillinen vettä. Tablettia ei saa pureskella, murskata eikä pilkkoa ennen nielemistä.

Verzenios-hoidon kesto

Käytä Verzenios-läkettä jatkuvasti niin pitkään kuin lääkäri määrää. Verzenios-läkettä saa käyttää varhaisvaiheen rintasyövän hoitoon enintään 2 vuoden ajan.

Jos otat enemmän Verzenios-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat liian monta tablettia tai jos joku muu ottaa lääkettäsi vahingossa, kysy heti neuvoa lääkäriltä tai sairaalasta. Näytä Verzenios-lääkkeen kotelo ja tämä seloste. Lääketieteellinen hoito voi olla tarpeen.

Jos Verzenios-annos jää väliin

Jos oksennat lääkemannoksen ottamisen jälkeen tai lääkemannos unohtuu, ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi tai oksentamasi kertaannoksen.

Jos lopetat Verzenios-lääkkeen oton

Älä lopeta Verzenios-lääkkeen käyttöä, ellei lääkäri kehota sinua tekemään niin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Ota heti yhteys lääkäriin, jos havaitset jonkin seuraavista:

- Oireet kuten vilunväristykset tai kuume. Nämä voivat olla merkkejä veren valkosolujen vähydestä (voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä), joka on hoidettava välittömästi. Jos sinulla on yskää, kuumetta ja hengitysvaikeuksia tai rintakipua, nämä saattavat olla keuhkoinfektion merkkejä. Vakavat tai henkeä uhkaavat infektiot ovat melko harvinaisia (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta).
- Alaraajan kipu ja turvotus, rintakipu, hengenahdistus, tiheä hengitys tai nopea syke, sillä nämä voivat olla laskimoveritulpan merkkejä (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä).
- Ripuli (voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä).

Ks. kohdasta 2 lisätietoa edellä mainituista mahdollisista vaikutuksista.

Verzenios-hoidon muita haittavaikutuksia voivat olla esimerkiksi seuraavat:

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä)

- infektiot
- veren valkosolu-, punasolu- ja verihiutalearvojen lasku
- pahoinvointi, oksentelu
- suun tulehdus tai aristus
- ruokahalun heikentyminen
- päänsärky
- makuuainmuutokset
- hiustenlähtö
- väsymys
- huimaus
- kutina
- ihottuma
- maksan toimintaa kuvaavien veriarvojen poikkeavuudet

Yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä)

- silmien vetistys
- lihasheikkous
- ihon kuivuminen
- keuhkojen tulehdus, joka aiheuttaa hengästymistä, yskää ja lämpötilan nousua
- ruoansulatusvaivat tai vatsavaivat
- kynsimuutokset, kuten kynsien murtuminen tai lohkeilu

Melko harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta)

- pieni valkosolujen määrä ja kuume
- valonvälähdysten tai hiukkasten näkeminen näkökentässä.

Harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 1000:sta)

- ihoreaktio, joka aiheuttaa iholle punaisia täpliä tai läiskiä, joiden muoto saattaa muistuttaa maalitaulua (tummanpunainen keskiosa, jota ympäröivät vaaleammat punertavat renkaat) (erythema multiforme).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Verzenios-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä läpipainopakkauksessa ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat, että pakkaus on vahingoittunut tai sitä on peukaloitu.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**Mitä Verzenios sisältää**

- Vaikuttava aine on abemasiklibi. Verzenios kalvopäällysteisiä tabletteja saa eri vahvuisina:
 - Verzenios 50 mg kalvopäällysteinen tabletti: yksi tabletti sisältää 50 mg abemasiklibia.
 - Verzenios 100 mg kalvopäällysteinen tabletti: yksi tabletti sisältää 100 mg abemasiklibia.
 - Verzenios 150 mg kalvopäällysteinen tabletti: yksi tabletti sisältää 150 mg abemasiklibia.
- Muut aineet ovat:
 - Tabletin ydin: kolloidinen hydratoitu piidioksidi, kroskarmelloosinatrium, laktoosimonohydraatti, mikrokiteinen selluloosa, natriumstearyylifumaraatti (ks. lisätietoja kohdasta 2, ”Verzenios sisältää natriumia”).
 - Kalvopäällyste: titaanidioksidi (E171), talkki (E553b), polyvinyylialkoholi (E1203), makrogoli 3350 (E1521), keltainen rautaoksidi (E172) [ainoastaan 50 mg ja 150 mg tabletit], punainen rautaoksidi (E172) [ainoastaan 50 mg tabletti].

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

- Verzenios 50 mg kalvopäällysteinen tabletti on beige, soikea tabletti, jonka toisella puolella on kaiverrus ”Lilly” ja toisella puolella kaiverrus ”50”.
- Verzenios 100 mg kalvopäällysteinen tabletti on valkoinen, soikea tabletti, jonka toisella puolella on kaiverrus ”Lilly” ja toisella puolella kaiverrus ”100”.
- Verzenios 150 mg kalvopäällysteinen tabletti on keltainen, soikea tabletti, jonka toisella puolella on kaiverrus ”Lilly” ja toisella puolella kaiverrus ”150”.

Verzenios-tabletit on pakattu kalenteriläpipainopakkauksiin, joissa on 14, 28, 42, 56, 70 tai 168 kalvopäällysteistä tablettia, ja yksittäispakattuihin läpipainopakkauksiin, joissa on 28 x 1 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

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

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Deutschland

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

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Eesti

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

Norge

Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Ελλάδα

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

Österreich

Eli Lilly Ges.m.b.H.
Tel: + 43-(0) 1 711 780

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.