

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Verzenios 50 mg filmom obložene tablete
Verzenios 100 mg filmom obložene tablete
Verzenios 150 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Verzenios 50 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg abemacicliba.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 14 mg laktoze hidrata.

Verzenios 100 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg abemacicliba.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 28 mg laktoze hidrata.

Verzenios 150 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg abemacicliba.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 42 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Verzenios 50 mg filmom obložene tablete

Bež ovalna tableta, dimenzija 5,2 x 9,5 mm, s utisnutom oznakom „Lilly“ na jednoj strani i „50“ na drugoj strani.

Verzenios 100 mg filmom obložene tablete

Bijela ovalna tableta, dimenzija 6,6 x 12,0 mm, s utisnutom oznakom „Lilly“ na jednoj strani i „100“ na drugoj strani.

Verzenios 150 mg filmom obložene tablete

Žuta ovalna tableta, dimenzija 7,5 x 13,7 mm, s utisnutom oznakom „Lilly“ na jednoj strani i „150“ na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Rani rak dojke

Verzenios je u kombinaciji s endokrinom terapijom indiciran za adjuvantno liječenje odraslih bolesnika s ranim rakom dojke pozitivnim na hormonski receptor (engl. *hormone receptor*, HR) i negativnim na receptor humanog epidermalnog faktora rasta 2 (engl. *human epidermal growth factor receptor 2*, HER2) kojima je bolest zahvatila limfne čvorove i koji su izloženi visokom riziku od recidiva (vidjeti dio 5.1).

U žena u predmenopauzi ili perimenopauzi endokrinu terapiju inhibitorom aromataze treba primjenjivati u kombinaciji s agonistom hormona koji oslobađa luteinizirajući hormon (engl. *luteinising hormone-releasing hormone*, LHRH).

Uznapredovali ili metastatski rak dojke

Verzenios je indiciran za liječenje žena s lokalno uznapredovalim ili metastatskim rakom dojke pozitivnim na hormonski receptor (HR) i negativnim na receptor humanog epidermalnog faktora rasta 2 (HER2) u kombinaciji s inhibitorom aromataze ili fulvestrantom kao početna endokrina terapija ili u žena koje su prethodno primale endokrinu terapiju.

U žena u predmenopauzi ili perimenopauzi endokrinu terapiju treba primjenjivati u kombinaciji s agonistom LHRH-a.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Verzenios moraju započeti i nadzirati liječnici s iskustvom u primjeni lijekova za liječenje raka.

Doziranje

Preporučena doza abemacicliba je 150 mg dvaput na dan kada se primjenjuje u kombinaciji s endokrinom terapijom. Za preporučeno doziranje endokrine terapije koja se primjenjuje u kombinaciji s abemaciclibom vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za tu endokrinu terapiju.

Trajanje liječenja

Rani rak dojke

Verzenios treba uzimati neprekidno tijekom dvije godine ili do recidiva bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

Uznapredovali ili metastatski rak dojke

Verzenios treba uzimati neprekidno sve dok bolesnica ostvaruje kliničku korist od terapije ili do pojave neprihvatljive toksičnosti.

Ako bolesnik povratu ili propusti dozu lijeka Verzenios, treba ga uputiti da sljedeću dozu uzme prema uobičajenom rasporedu; ne smije uzeti dodatnu dozu.

Prilagodba doze

Liječenje nekih nuspojava može zahtijevati privremen prekid primjene i/ili smanjenje doze na način prikazan u Tablicama 1 – 7.

Tablica 1. Preporuke za prilagodbu doze u slučaju nuspojava

	Doza lijeka Verzenios u kombiniranoj terapiji
Preporučena doza	150 mg dvaput na dan
Prva prilagodba doze	100 mg dvaput na dan
Druga prilagodba doze	50 mg dvaput na dan

Tablica 2. Preporuke za zbrinjavanje hematoloških toksičnosti

Potrebno je kontrolirati kompletnu krvnu sliku prije uvođenja lijeka Verzenios, svaka dva tjedna tijekom prva dva mjeseca liječenja, jednom mjesečno tijekom sljedeća dva mjeseca te sukladno kliničkoj indikaciji. Preporučuje se da prije početka liječenja apsolutni broj neutrofila (ABN) iznosi $\geq 1500/\text{mm}^3$, broj trombocita $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$, a razina hemoglobina $\geq 8\ \text{g/dl}$.

Toksičnost^{a, b}	Preporuke za zbrinjavanje
1. ili 2. stupanj	Nije potrebno prilagođavati dozu.
3. stupanj	Odgoditi primjenu doze dok se toksičnost ne ublaži do 2. ili nižeg stupnja. Nije potrebno smanjivati dozu.
Rekurentna toksičnost 3. stupnja ili 4. stupanj	Odgoditi primjenu doze dok se toksičnost ne ublaži do 2. ili nižeg stupnja. Nastaviti liječenje sljedećom manjom dozom.
Bolesniku je potrebno primijeniti faktore rasta krvnih stanica.	Odgoditi primjenu abemacicliba dok ne prođe najmanje 48 sati od primjene posljednje doze faktora rasta krvnih stanica i dok se toksičnost ne ublaži do 2. ili nižeg stupnja. Nastaviti liječenje sljedećom manjom dozom, osim ako doza već nije bila smanjena zbog toksičnosti koja je dovela do primjene faktora rasta.

^a Zajednički terminološki kriteriji za nuspojave Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE)

^b ABN: 1. stupanj: $\text{ABN} < \text{DGN} - 1500/\text{mm}^3$; 2. stupanj: $\text{ABN} 1000 - < 1500/\text{mm}^3$; 3. stupanj: $\text{ABN} 500 - < 1000/\text{mm}^3$; 4. stupanj: $\text{ABN} < 500/\text{mm}^3$
DGN = donja granica normale

Tablica 3. Preporuke za zbrinjavanje proljeva

Na prvi znak mekane stolice potrebno je započeti liječenje antidijaroicima, kao što je loperamid.

Toksičnost^a	Preporuke za zbrinjavanje
1. stupanj	Nije potrebno prilagođavati dozu.
2. stupanj	Ako se toksičnost ne ublaži do 1. ili nižeg stupnja unutar 24 sata, odgoditi primjenu doze do povlačenja toksičnosti. Nije potrebno smanjivati dozu.
Toksičnost 2. stupnja koja potraje ili se ponovno pojavi nakon primjene iste doze unatoč maksimalnim potpornim mjerama	Odgoditi primjenu doze dok se toksičnost ne ublaži do 1. ili nižeg stupnja. Nastaviti liječenje sljedećom manjom dozom.
3. ili 4. stupanj ili toksičnost koja zahtijeva hospitalizaciju	

^a NCI CTCAE

Tablica 4. Preporuke za zbrinjavanje povišenih vrijednosti aminotransferaza

Potrebno je kontrolirati vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT) i aspartat aminotransferaze (AST) prije uvođenja lijeka Verzenios, svaka dva tjedna tijekom prva dva mjeseca liječenja, jednom mjesečno tijekom sljedeća dva mjeseca te sukladno kliničkoj indikaciji.

Toksičnost^a	Preporuke za zbrinjavanje
1. stupanj (> GGN - 3,0 x GGN) 2. stupanj (> 3,0 - 5,0 x GGN)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
Perzistentna ili rekurentna toksičnost 2. stupnja ili toksičnost 3. stupnja (> 5,0 - 20,0 x GGN)	Odgoditi primjenu doze dok se toksičnost ne ublaži do 1. stupnja ili početne razine. Nastaviti liječenje sljedećom manjom dozom.
Povišenje AST-a i/ili ALT-a > 3 x GGN, uz ukupni bilirubin > 2 x GGN, bez prisutnosti kolestaze	Prekinuti primjenu abemacicliba.
4. stupanj (> 20,0 x GGN)	Prekinuti primjenu abemacicliba.

^a NCI CTCAE

GGN = gornja granica normale

Tablica 5. Preporuke za zbrinjavanje intersticijske bolesti pluća (IBP) / pneumonitisa

Toksičnost^a	Preporuke za zbrinjavanje
1. ili 2. stupanj	Nije potrebno prilagođavati dozu.
Perzistentna ili rekurentna toksičnost 2. stupnja koja se uz maksimalne potporne mjere ne ublaži do početne razine ili 1. stupnja unutar 7 dana	Odgoditi primjenu doze dok se toksičnost ne ublaži do početne razine ili 1. stupnja. Nastaviti liječenje sljedećom manjom dozom.
3. ili 4. stupanj	Prekinuti primjenu abemacicliba.

^a NCI CTCAE

Tablica 6. Preporuke za zbrinjavanje venskih tromboembolijskih događaja (VTE)

Toksičnost^a	Preporuke za zbrinjavanje
Rani rak dojke	
Svi stupnjevi (1., 2., 3. ili 4.)	Odgoditi primjenu doze i liječiti sukladno kliničkoj indikaciji. Primjena abemacicliba može se nastaviti kad je bolesnik klinički stabilan.
Uznapredovali ili metastatski rak dojke	
1. ili 2. stupanj	Nije potrebno prilagođavati dozu.
3. ili 4. stupanj	Odgoditi primjenu doze i liječiti sukladno kliničkoj indikaciji. Primjena abemacicliba može se nastaviti kad je bolesnik klinički stabilan.

^a NCI CTCAE

Tablica 7. Preporuke za zbrinjavanje nehematoloških toksičnosti (izuzev proljeva, povišenih vrijednosti aminotransferaza, IBP-a / pneumonitisa i VTE-a)

Toksičnost^a	Preporuke za zbrinjavanje
1. ili 2. stupanj	Nije potrebno prilagođavati dozu.
Perzistentna ili rekurentna toksičnost 2. stupnja koja se uz maksimalne potporne mjere ne ublaži do početne razine ili 1. stupnja unutar 7 dana	Odgoditi primjenu doze dok se toksičnost ne ublaži do 1. ili nižeg stupnja. Nastaviti liječenje sljedećom manjom dozom.
3. ili 4. stupanj	

^a NCI CTCAE

Inhibitori CYP3A4

Istodobnu primjenu snažnih inhibitora CYP3A4 treba izbjegavati. Ako se istodobna primjena snažnih inhibitora CYP3A4 ne može izbjeći, dozu abemacicliba potrebno je smanjiti na 100 mg dvaput na dan.

U bolesnika kojima je doza abemacicliba već smanjena na 100 mg dvaput na dan i u kojih se ne može izbjeći istodobna primjena snažnog inhibitora CYP3A4, dozu abemacicliba potrebno je dodatno smanjiti na 50 mg dvaput na dan.

U bolesnika kojima je doza abemacicliba već smanjena na 50 mg dvaput na dan i u kojih se ne može izbjeći istodobna primjena snažnog inhibitora CYP3A4, može se nastaviti s primjenom iste doze abemacicliba uz pomno praćenje mogućih znakova toksičnosti. Druga je mogućnost smanjiti dozu abemacicliba na 50 mg jedanput na dan ili prekinuti liječenje.

U slučaju prestanka primjene inhibitora CYP3A4 dozu abemacicliba treba (nakon 3 - 5 poluvjekova inhibitora CYP3A4) povećati na dozu koja se primjenjivala prije uvođenja inhibitora CYP3A4.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu s obzirom na dob (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije. Nema podataka o primjeni abemacicliba u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije, bolesnika u terminalnoj fazi bubrežne bolesti ili bolesnika na dijalizi (vidjeti dio 5.2). U bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije abemaciclib treba primjenjivati uz oprez i pažljivo praćenje zbog mogućih znakova toksičnosti.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim (Child-Pugh stadij A) ili umjerenim (Child-Pugh stadij B) oštećenjem jetrene funkcije. U bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij C) preporučuje se smanjiti učestalost primjene na jedanput na dan (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost abemacicliba u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Verzenios je namijenjen za peroralnu primjenu.

Doza se može uzimati s hranom ili bez nje. Ne smije se uzimati s grejpom ili sokom od grejpa (vidjeti dio 4.5).

Bolesnici trebaju uzimati dozu svaki dan u približno isto vrijeme.

Tabletu treba progutati cijelu (bolesnici ne smiju žvakati, drobiti ni lomiti tablete prije gutanja).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Neutropenija

U bolesnika koji su primali abemaciclib prijavljeni su slučajevi neutropenije. Preporučuje se prilagodba doze za bolesnike u kojih se razvije neutropenija 3. ili 4. stupnja (vidjeti dio 4.2). Slučajevi neutropenijske sepse sa smrtnim ishodom zabilježeni su u < 1% bolesnika s metastatskim rakom dojke. Bolesnike treba uputiti da svaku epizodu vrućice prijave svom liječniku.

Infekcije/infestacije

U bolesnika koji su primali abemaciclib plus endokrinu terapiju stopa prijavljenih infekcija bila je viša nego u bolesnika koji su primali endokrinu terapiju. U bolesnika koji su primali abemaciclib prijavljene su plućne infekcije koje nisu bile praćene neutropenijom. Smrtni slučajevi zabilježeni su u < 1% bolesnika s metastatskim rakom dojke. Bolesnike treba nadzirati zbog mogućih znakova i simptoma infekcije te liječiti sukladno medicinskoj indicaciji.

Venska tromboembolija

U bolesnika koji su primali abemaciclib plus endokrinu terapiju prijavljeni su slučajevi venske tromboembolije. Bolesnike treba nadzirati zbog mogućih znakova i simptoma duboke venske tromboze i plućne embolije te liječiti sukladno medicinskoj indicaciji. Ovisno o stupnju VTE-a, možda će biti potrebno prilagoditi dozu abemacicliba (vidjeti dio 4.2).

Arterijski tromboembolijski događaji

Potencijalni povećan rizik od ozbiljnih arterijskih tromboembolijskih događaja (engl. *arterial thromboembolic events*, ATE), uključujući ishemijski moždani udar i infarkt miokarda, uočen je u ispitivanjima metastatskog raka dojke kada se abemaciclib primjenjivao u kombinaciji s endokrinim terapijama. U bolesnika u kojih dođe do ozbiljnog ATE-a, potrebno je razmotriti koristi i rizike nastavka uzimanja abemacicliba.

Povišene vrijednosti aminotransferaza

U bolesnika koji su primali abemaciclib prijavljena su povišenja vrijednosti ALT-a i AST-a. Ovisno o razini povišenja vrijednosti ALT-a ili AST-a, možda će biti potrebna prilagodba doze abemacicliba (vidjeti dio 4.2).

Proljev

Proljev je najčešća nuspojava. U kliničkim je ispitivanjima medijan vremena do prvog nastupa proljeva iznosio približno 6 - 8 dana, dok je medijan trajanja proljeva iznosio 7 - 12 dana (2. stupanj) odnosno 5 - 8 dana (3. stupanj). Proljev može biti praćen dehidracijom. Na prvi znak mekane stolice bolesnici trebaju započeti liječenje antidijareticima, kao što je loperamid, povećati peroralni unos tekućine i obavijestiti svog liječnika. Preporučuje se prilagodba doze za bolesnike u kojih se razvije proljev $\geq$ 2. stupnja (vidjeti dio 4.2).

IBP/pneumonitis

U bolesnika koji su primali abemaciclib prijavljen je IBP (intersticijska bolest pluća)/pneumonitis. Bolesnike treba nadzirati zbog mogućih plućnih simptoma koji ukazuju na IBP/pneumonitis te liječiti sukladno medicinskoj indikaciji. Ovisno o stupnju IBP-a/pneumonitisa, možda će biti potrebno prilagoditi dozu abemacicliba (vidjeti dio 4.2). U bolesnika s IBP-om/pneumonitisom 3. ili 4. stupnja potrebno je trajno prekinuti liječenje abemaciclibom.

Istodobna primjena induktora CYP3A4

Treba izbjegavati istodobnu primjenu induktora CYP3A4 zbog rizika od smanjene djelotvornosti abemacicliba (vidjeti dio 4.5).

Visceralna kriza

Nema podataka o djelotvornosti i sigurnosti abemacicliba u bolesnika s visceralnom krizom.

Laktoza

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunog nedostatka laktaze ili malapsorpcije glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinci drugih lijekova na farmakokinetiku abemacicliba

Abemaciclib se prvenstveno metabolizira posredstvom enzima CYP3A4.

Inhibitori CYP3A4

Istodobna primjena abemacicliba s inhibitorima CYP3A4 može povećati plazmatske koncentracije abemacicliba. U bolesnika s uznapredovalim i/ili metastatskim rakom istodobna primjena inhibitora CYP3A4 klaritromicina povećala je plazmatsku izloženost abemaciclibu 3,4 puta, dok je kombiniranu plazmatsku izloženost abemaciclibu i njegovim aktivnim metabolitima prilagođenu za potentnost nevezane frakcije povećala 2,5 puta.

Treba izbjegavati primjenu snažnih inhibitora CYP3A4 s abemaciclibom. Ako je istodobna primjena inhibitora CYP3A4 neophodna, dozu abemacicliba treba smanjiti (vidjeti dio 4.2), a nakon toga pažljivo nadzirati bolesnike zbog moguće toksičnosti. Primjeri snažnih inhibitora CYP3A4 uključuju, između ostalih: klaritromicin, itraconazol, ketokonazol, lopinavir/ritonavir, posakonazol i vorikonazol. Treba izbjegavati grejp i sok od grejpa.

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika koje se liječe umjerenim ili slabim inhibitorima CYP3A4. Međutim, potrebno ih je pažljivo nadzirati zbog mogućih znakova toksičnosti.

Induktori CYP3A4

Istodobna primjena abemacicliba sa snažnim induktorom CYP3A4 rifampicinom smanjila je plazmatsku koncentraciju abemacicliba za 95%, dok je plazmatsku koncentraciju abemacicliba i njegovih aktivnih metabolita prilagođenu za potentnost nevezane frakcije smanjila za 77%, na temelju vrijednosti AUC_{0-∞}. Treba izbjegavati istodobnu primjenu snažnih induktora CYP3A4 (uključujući, između ostalih: karbamazepin, fenitoin, rifampicin i gospinu travu) zbog rizika od smanjene djelotvornosti abemacicliba.

Učinci abemacicliba na farmakokinetiku drugih lijekova

Lijekovi koji su supstrati prijenosnika

Abemaciclib i njegovi glavni aktivni metaboliti inhibiraju bubrežne prijenosnike: prijenosnik organskih kationa 2 (engl. *organic cation transporter 2*, OCT2) te prijenosnike za izlučivanje više lijekova i toksina MATE1 i MATE2-K. Moguće su *in vivo* interakcije abemacicliba s klinički značajnim supstratima navedenih prijenosnika, kao što su dofetilid ili kreatinin (vidjeti dio 4.8). U kliničkom ispitivanju interakcija lijekova u kojem se metformin (supstrat prijenosnika OCT2, MATE1 i MATE2) primjenjivao istodobno s abemaciclibom u dozi od 400 mg opaženo je malo povećanje plazmatske izloženosti metforminu (37%) koje nije bilo klinički značajno. Utvrđeno je da je ono posljedica smanjenog izlučivanja putem bubrega uz nepromijenjenu glomerularnu filtraciju.

U zdravih je ispitanica istodobna primjena abemacicliba i supstrata P-glikoproteina (P-gp) loperamida dovela do povećanja plazmatske izloženosti loperamidu za 9% na temelju vrijednosti $AUC_{0-\infty}$ te za 35% na temelju vrijednosti C_{max} . Navedeni se učinci nisu smatrali klinički značajnima. Međutim, s obzirom na opaženu inhibiciju P-gp-a i proteina rezistencije raka dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP) kod primjene abemacicliba *in vitro*, moguće su *in vivo* interakcije abemacicliba sa supstratima tih prijenosnika koji imaju uzak terapijski indeks, kao što su digoksin ili dabigatran eteksilat.

U kliničkom ispitivanju provedenom u bolesnika s rakom dojke nisu opažene klinički značajne farmakokinetičke interakcije između abemacicliba i anastrozola, fulvestranta, eksemestana, letrozola i tamoksifena.

Trenutno nije poznato može li abemaciclib smanjiti učinkovitost sistemskih hormonskih kontraceptiva.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/kontracepcija u žena

Žene reproduktivne dobi trebaju koristiti visokoučinkovite metode kontracepcije (npr. dvostruku mehaničku kontracepciju) tijekom liječenja i još najmanje 3 tjedna po njegovu završetku (vidjeti dio 4.5).

Trudnoća

Nema podataka o primjeni abemacicliba u trudnica. Ispitivanja na životinjama ukazala su na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Ne preporučuje se primjena lijeka Verzenios tijekom trudnoće ni u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se abemaciclib u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za dojenčad. Bolesnice koje uzimaju abemaciclib ne smiju dojiti.

Plodnost

Nije poznat učinak abemacicliba na plodnost u ljudi. Premda nisu opaženi učinci na plodnost mužjaka štakora, citotoksični učinci na reproduktivni sustav opaženi u mužjaka miševa, štakora i pasa pokazuju da bi abemaciclib mogao smanjiti plodnost muškaraca. Nisu opaženi štetni učinci na reproduktivne organe u ženki miševa, štakora i pasa, kao ni učinci na plodnost ženki i rani razvoj zametka u štakora (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Verzenios malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnicima treba savjetovati da budu oprezni pri upravljanju vozilima ili radu sa strojevima ako tijekom liječenja lijekom Verzenios osjete umor ili omaglicu (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće su nuspojave proljev, infekcije, neutropenija, leukopenija, anemija, umor, mučnina, povraćanje, alopecija i smanjen tek.

Događaji ≥ 3 . stupnja činili su manje od 5% najčešćih nuspojava, uz izuzetak neutropenije, leukopenije i proljeva.

Tablični prikaz nuspojava

U sljedećoj su tablici nuspojave popisane prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti pojavljivanja. Kategorije učestalosti su: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 8. Nuspojave prijavljene u ispitivanjima faze 3 u kojima se abemaciclib primjenjivao u kombinaciji s endokrinom terapijom^a (N = 3559) i nakon stavljanja lijeka u promet

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko
Infekcije i infestacije	infekcije ^b			
Poremećaji krvi i limfnog sustava	neutropenija leukopenija anemija trombocitopenija limfopenija ^h		febrilna neutropenija ^c	
Poremećaji metabolizma i prehrane	smanjen apetit			
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja ^f disgeuzija ^g omaglica ^g			
Poremećaji oka		pojačano suzenje	fotopsija	
Krvožilni poremećaji		venska tromboembolija ^c		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja		IBP/pneumonitis ^d		
Poremećaji probavnog sustava	proljev povraćanje mučnina stomatitis ^f	dispepsija ^f		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija ^g pruritus ^g osip ^g	poremećaj noktiju ^f suha koža ^c		multiformni eritem

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		mišićna slabost ^e		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	pireksija ^e umor			
Pretrage	povišene vrijednosti alanin aminotransferaze ^g povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze ^g			

^a Abemaciclib u kombinaciji s anastrozolom, letrozolom, eksemestanom, tamoksifenom ili fulvestrantom.

^b Infekcije uključuju sve prijavljene preporučene pojmove koji su obuhvaćeni klasifikacijom organskih sustava „Infekcije i infestacije“.

^c Venski tromboembolijski događaji uključuju duboku vensku trombozu (DVT), plućnu emboliju, trombozu venskih sinusa mozga, trombozu subklavijalne/aksilarne vene, DVT donje šuplje vene i trombozu zdjeličnih vena.

^d IBP/pneumonitis kod ranog raka dojke uključuju sve prijavljene preporučene pojmove koji su obuhvaćeni standardiziranim MedDRA upitom „intersticijska bolest pluća“. Kod metastatskog raka dojke preporučeni pojmovi uključuju intersticijsku bolest pluća, pneumonitis, organizirajuću pneumoniju, plućnu fibrozu i obliterirajući bronhiolitis.

^e Nuspojave opažene samo kod metastatskog raka dojke (MONARCH 2 i MONARCH 3).

^f Nuspojave opažene samo kod ranog raka dojke (monarchE).

^g Česte nuspojave kod ranog raka dojke (monarchE), a vrlo česte kod metastatskog raka dojke (MONARCH 2 i MONARCH 3).

^h Česte nuspojave kod metastatskog raka dojke (MONARCH 2 i MONARCH 3), a vrlo česte kod ranog raka dojke (monarchE).

Opis odabranih nuspojava

Neutropenija

Neutropenija je prijavljena često u svim ispitivanjima. U ispitivanju monarchE neutropenija je prijavljena u 45,8% bolesnika. Smanjenje broja neutrofila 3. ili 4. stupnja (na temelju laboratorijskih nalaza) prijavljeno je u 19,1% bolesnika koji su primali abemaciclib u kombinaciji s endokrinom terapijom, pri čemu je medijan vremena do nastupa događaja iznosio 30 dana, a medijan vremena do njegova povlačenja 16 dana. Febrilna neutropenija prijavljena je u 0,3% bolesnika. U ispitivanjima MONARCH 2 i MONARCH 3 neutropenija je prijavljena u 45,1% bolesnika. Smanjenje broja neutrofila 3. ili 4. stupnja (na temelju laboratorijskih nalaza) prijavljeno je u 28,2% bolesnika koji su primali abemaciclib u kombinaciji s inhibitorima aromataze ili fulvestrantom. Medijan vremena do nastupa neutropenije 3. ili 4. stupnja iznosio je 29 – 33 dana, a medijan vremena do njezina povlačenja 11 - 15 dana. Febrilna neutropenija prijavljena je u 0,9% bolesnika. Preporučuje se prilagodba doze za bolesnike u kojih se razvije neutropenija 3. ili 4. stupnja (vidjeti dio 4.2).

Proljev

Proljev je bio najčešće prijavljena nuspojava (vidjeti Tablicu 8). Njegova je incidencija bila najveća tijekom prvog mjeseca liječenja abemaciclibom, da bi se nakon toga smanjila. U ispitivanju monarchE medijan vremena do prvog nastupa proljeva bilo kojeg stupnja iznosio je 8 dana. Medijan trajanja proljeva iznosio je 7 dana za događaje 2. stupnja odnosno 5 dana za događaje 3. stupnja. U ispitivanjima MONARCH 2 i MONARCH 3 medijan vremena do prvog nastupa proljeva bilo kojeg stupnja iznosio je približno 6 - 8 dana. Medijan trajanja proljeva bio je 9 - 12 dana za događaje 2. stupnja odnosno 6 - 8 dana za događaje 3. stupnja. Nakon potpurnog liječenja, primjerice loperamidom, i/ili prilagodbe doze, proljev se vratio na početnu razinu ili niži stupanj (vidjeti dio 4.2).

Povišene vrijednosti aminotransferaza

U ispitivanju monarchE povišenja vrijednosti ALT-a i AST-a prijavljena su često (12,3% odnosno 11,8%) u bolesnika koji su primali abemaciclib u kombinaciji s endokrinom terapijom. Povišenja vrijednosti ALT-a ili AST-a 3. ili 4. stupnja (na temelju laboratorijskih nalaza) prijavljena su u 2,6% odnosno 1,6% bolesnika. Medijan vremena do nastupa povišenja vrijednosti ALT-a 3. ili 4. stupnja iznosio je 118 dana, a medijan vremena do njegova povlačenja 14,5 dana. Medijan vremena do nastupa povišenja vrijednosti AST-a 3. ili 4. stupnja iznosio je 90,5 dana, a medijan vremena do njegova povlačenja 11 dana. U ispitivanjima MONARCH 2 i MONARCH 3 povišenja vrijednosti ALT-a i AST-a prijavljena su često (15,1% odnosno 14,2%) u bolesnika koji su primali abemaciclib u kombinaciji s inhibitorima aromataze ili fulvestrantom. Povišenja vrijednosti ALT-a ili AST-a 3. ili 4. stupnja (na temelju laboratorijskih nalaza) prijavljena su u 6,1% odnosno 4,2% bolesnika. Medijan vremena do nastupa povišenja vrijednosti ALT-a 3. ili 4. stupnja iznosio je 57 - 61 dan, a medijan vremena do njegova povlačenja 14 dana. Medijan vremena do nastupa povišenja vrijednosti AST-a 3. ili 4. stupnja iznosio je 71 - 185 dana, a medijan vremena do njegova povlačenja 13 - 15 dana. Preporučuje se prilagodba doze za bolesnike u kojih dođe do povišenja vrijednosti ALT-a ili AST-a 3. ili 4. stupnja (vidjeti dio 4.2).

Kreatinin

Iako se ne radi o štetnom učinku, pokazalo se da abemaciclib povisuje serumsku vrijednost kreatinina. U ispitivanju monarchE povišenja serumske vrijednosti kreatinina (na temelju laboratorijskih nalaza) zabilježena su u 99,3% bolesnika, a u 0,5% bolesnika ta su povišenja bila 3. ili 4. stupnja. Među bolesnicima koji su primali samo endokrinu terapiju, njih 91,0% prijavilo je povišenje serumske vrijednosti kreatinina (bilo kojeg laboratorijskog stupnja). U ispitivanjima MONARCH 2 i MONARCH 3 povišenja serumske vrijednosti kreatinina (na temelju laboratorijskih nalaza) zabilježena su u 98,3% bolesnika, a u 1,9% bolesnika ta su povišenja bila 3. ili 4. stupnja. Među bolesnicima koji su primali samo inhibitor aromataze ili fulvestrant, njih 78,4% prijavilo je povišenje serumske vrijednosti kreatinina (bilo kojeg laboratorijskog stupnja). Pokazalo se da abemaciclib povisuje serumsku razinu kreatinina zbog inhibicije prijenosnika koji posreduju u bubrežnoj tubularnoj sekreciji, ne utječući pritom na glomerularnu funkciju (mjerenu klirensom ioheksola) (vidjeti dio 4.5). U kliničkim su se ispitivanjima povišenja serumskih vrijednosti kreatinina javljala unutar prvog mjeseca primjene abemacicliba te su se tijekom cijelog razdoblja liječenja održavale na povišenoj, ali stabilnoj razini, da bi se nakon prekida liječenja vratile u normalu. Nisu bile praćene promjenama u biljezima bubrežne funkcije, kao što su razina ureje u krvi (engl. *blood urea nitrogen*, BUN), vrijednost cistatina C ili brzina glomerularne filtracije izračunata na temelju vrijednosti cistatina C.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja abemaciclibom mogu se javiti umor i proljev. Bolesnicima treba pružiti opću potpurnu skrb.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, inhibitori protein kinaze, ATK oznaka: L01EF03

Mehanizam djelovanja

Abemaciclib je potentan i selektivan inhibitor kinaza 4 i 6 ovisnih o ciklinu (engl. *cyclin-dependent kinases 4/6*, CDK4 i CDK6), a u enzimskim je testovima najaktivniji protiv ciklina D1/CDK4. Abemaciclib sprječava fosforilaciju retinoblastomskog proteina (Rb), blokirajući tako progresiju staničnog ciklusa od G1 faze do S faze stanične diobe, što dovodi do supresije rasta tumora. U staničnim linijama raka dojke pozitivnog na estrogenske receptore održana inhibicija ciljnih molekula abemaciclibom spriječila je ponovnu uspostavu fosforilacije Rb-a, što je dovelo do stanične senescencije i apoptoze. Stanične linije raka negativne na Rb i one sa smanjenom razinom Rb-a u načelu su manje osjetljive na abemaciclib *in vitro*. U ksenograft modelima raka dojke, neprekidna svakodnevna primjena abemacicliba u klinički značajnim koncentracijama, bilo samostalno ili u kombinaciji s anti-estrogenima, dovela je do smanjenja veličine tumora.

Farmakodinamički učinci

U bolesnika s rakom abemaciclib inhibira CDK4 i CDK6, na što upućuje inhibicija fosforilacije Rb-a i topoizomerase II alfa, te tako dovodi do inhibicije staničnog ciklusa uzvodno od restrikcijske točke u G1 fazi.

Elektrofiziologija srca

Učinak abemacicliba na QTcF interval ocjenjivao se u 144 bolesnice s uznapredovalim rakom. Nije utvrđena velika promjena QTcF intervala (tj. promjena za > 20 ms) pri srednjoj vrijednosti opažene maksimalne koncentracije abemacicliba u stanju dinamičke ravnoteže kada se lijek primjenjivao prema terapijskom rasporedu doziranja.

U analizi odgovora u odnosu na izloženost u zdravih ispitanica pri razinama izloženosti koje su bile usporedive s onima nakon primjene doze od 200 mg dvaput na dan abemaciclib nije doveo do klinički značajnog produljenja QTcF intervala.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Rani rak dojke

Randomizirano ispitivanje faze 3 monarchE: Verzenios u kombinaciji s endokrinom terapijom
Djelotvornost i sigurnost lijeka Verzenios u kombinaciji s adjuvantnom endokrinom terapijom ocjenjivale su se u randomiziranom, otvorenom ispitivanju faze 3 s dvije kohorte pod nazivom monarchE, koje je provedeno u žena i muškaraca s HR pozitivnim, HER2 negativnim ranim rakom dojke kojima je bolest zahvatila limfne čvorove i koji su bili izloženi visokom riziku od recidiva. Visok rizik od recidiva u kohorti 1 definirao se na temelju kliničkih i patoloških značajki: ili ≥ 4 pozitivna aksilarna limfna čvora ili 1 - 3 pozitivna aksilarna limfna čvora i najmanje jedan od sljedećih kriterija: veličina tumora ≥ 5 cm ili histološki gradus 3.

Ukupno je 5637 bolesnika bilo randomizirano u omjeru 1:1 za 2-godišnje liječenje lijekom Verzenios u dozi od 150 mg dvaput na dan u kombinaciji sa standardnom endokrinom terapijom prema odabiru liječnika ili za liječenje samo standardom endokrinom terapijom. Randomizacija je bila stratificirana prema prethodnoj kemoterapiji, menopauzalnom statusu i regiji. Muškarci su bili stratificirani kao bolesnici u postmenopauzi. Bolesnici su dovršili definitivnu lokoregionalnu terapiju (u kombinaciji s neoadjuvantnom ili adjuvantnom kemoterapijom ili bez nje). Bolesnici su se morali oporaviti od akutnih nuspojava bilo koje prethodne kemoterapije ili radioterapije. Prije randomizacije moralo je proći razdoblje ispiranja u trajanju od 21 dan nakon kemoterapije odnosno 14 dana nakon radioterapije. Bolesnici su prije randomizacije mogli primiti adjuvantnu endokrinu terapiju u trajanju do 12 tjedana. Adjuvantno liječenje fulvestrantom kao standardnom endokrinom terapijom nije bilo dozvoljeno. U ispitivanju su mogli sudjelovati bolesnici koji su imali funkcionalni ECOG (engl. *eastern cooperative oncology group*) status 0 ili 1. U ispitivanju nisu mogli sudjelovati bolesnici koji su u anamnezi imali VTE. Nakon završetka primjene ispitivanog liječenja bolesnici iz obje liječene skupine nastavili su primiti adjuvantnu endokrinu terapiju tijekom kumulativnog razdoblja od

najmanje 5 godina do najviše 10 godina sukladno medicinskoj indikaciji. Muškarci i žene u predmenopauzi i perimenopauzi primali su agoniste LHRH-a kad je to bilo klinički indicirano.

Među 5637 randomiziranih bolesnika, njih 5120 bilo je uključeno u kohortu 1, što predstavlja 91% populacije predviđene za liječenje (engl. *intent to treat*, ITT). Demografske značajke bolesnika i početne značajke tumora u kohorti 1 bile su ujednačene u liječenim skupinama. Medijan dobi uključenih bolesnika iznosio je približno 51 godinu (raspon: 22 - 89 godina), 15% bolesnika imalo je 65 ili više godina, njih 99% bile su žene, 71% bolesnika bili su bijelci, 24% Azijci, a 5% ostali. Četrdeset i tri posto (43%) bolesnika činile su žene u predmenopauzi ili perimenopauzi. Većina bolesnika prethodno je primila kemoterapiju (36% neoadjuvantnu, 62% adjuvantnu) i radioterapiju (96%). Početna endokrina terapija koju su bolesnici primali uključivala je letrozol (39%), tamoksifen (31%), anastrozol (22%) ili eksemestan (8%).

Šezdeset i pet posto (65%) bolesnika imalo je 4 ili više pozitivnih limfnih čvorova, 41% njih imalo je tumor gradusa 3, a 24% bolesnika imalo je tumor veličine ≥ 5 cm prema patološkoj ocjeni pri kirurškom zahvatu.

Primarna mjera ishoda bilo je preživljenje bez invazivne bolesti (engl. *invasive disease-free survival*, IDFS) u ITT populaciji, koje se definiralo kao vrijeme od randomizacije do prvog nastupa ipsilateralnog recidiva invazivnog tumora dojke, regionalnog recidiva invazivnog raka dojke, recidiva bolesti na udaljenom mjestu, kontralateralnog invazivnog raka dojke, drugog primarnog invazivnog raka izvan dojke ili smrti zbog bilo kojeg uzroka. Ključna sekundarna mjera ishoda bilo je preživljenje bez relapsa bolesti na udaljenom mjestu (engl. *distant relapse free survival*, DRFS) u ITT populaciji, koje se definiralo kao vrijeme od randomizacije do prvog nastupa recidiva bolesti na udaljenom mjestu ili smrti zbog bilo kojeg uzroka.

U unaprijed planiranoj interim analizi (završni datum prikupljanja podataka: 16. ožujka 2020.) postignut je primarni cilj ispitivanja. Opaženo je statistički značajno poboljšanje IDFS-a u bolesnika koji su primali Verzenios plus endokrinu terapiju u odnosu na one koji su primali samo endokrinu terapiju u ITT populaciji. Dobiveno je odobrenje za primjenu u velikoj potpopulaciji bolesnika, tj. kohorti 1.

U dodatnoj je analizi (završni datum prikupljanja podataka: 1. travnja 2021.) 91% bolesnika u kohorti 1 završilo 2-godišnju primjenu ispitivanog liječenja, a medijan trajanja praćenja iznosio je 27,7 mjeseci.

Rezultati za djelotvornost u kohorti 1 sažeto su prikazani u Tablici 9 i na Slici 1.

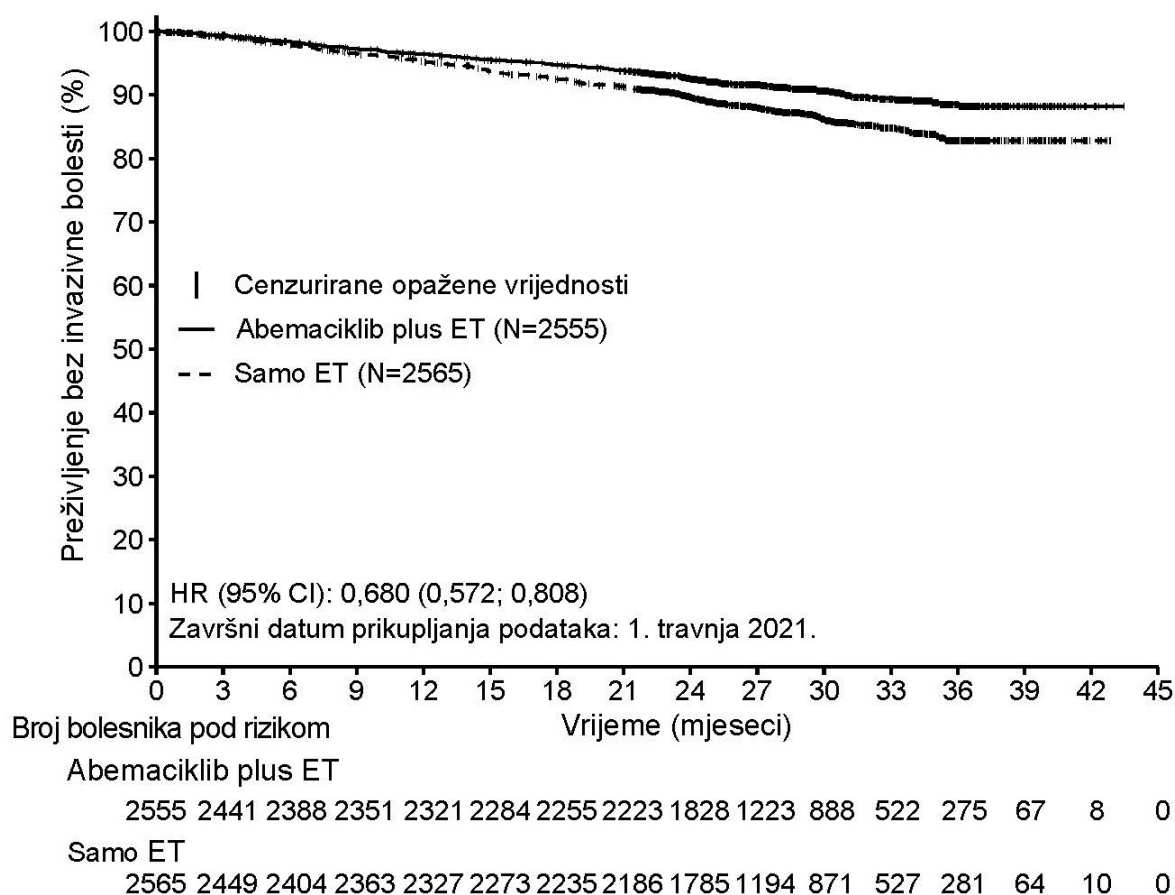
Tablica 9. monarchE: Sažetak podataka o djelotvornosti (populacija u kohorti 1)

	Verzenios plus endokrina terapija N = 2555	Samo endokrina terapija N = 2565
Preživljenje bez invazivne bolesti (IDFS)		
Broj bolesnika s događajem (n, %)	218 (8,5)	318 (12,4)
Omjer hazarda (95% CI)	0,680 (0,572; 0,808)	
IDFS nakon 24 mjeseca (%; 95% CI)	92,6 (91,4; 93,5)	89,6 (88,3; 90,8)
Preživljenje bez relapsa bolesti na udaljenom mjestu (DRFS)		
Broj bolesnika s događajem (n, %)	179 (7,0)	266 (10,4)
Omjer hazarda (95% CI)	0,669 (0,554; 0,809)	
DRFS nakon 24 mjeseca (%; 95% CI)	94,1 (93,0; 95,0)	91,2 (90,0; 92,3)

Kratika: CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti.

Završni datum prikupljanja podataka: 1. travnja 2021.

Slika 1. monarchE: Kaplan-Meierova krivulja IDFS-a (ocjena ispitivača, populacija u kohorti 1)



Kratice: CI = interval pouzdanosti; ET = endokrina terapija; HR (engl. *hazard ratio*) = omjer hazarda; IDFS = preživljenje bez invazivne bolesti; N = broj bolesnika u populaciji.
Završni datum prikupljanja podataka: 1. travnja 2021.

Korisni učinci opaženi su u svim podskupinama bolesnika u kohorti 1, definiranim prema geografskoj regiji, menopauzalnom statusu i prethodnoj kemoterapiji.

Uznappedovali ili metastatski rak dojke

Randomizirano ispitivanje faze 3 MONARCH 3: Verzenios u kombinaciji s inhibitorima aromataze
Djelotvornost i sigurnost lijeka Verzenios u kombinaciji s inhibitorom aromataze (anastrozolom ili letrozolom) ocjenjivala se u ispitivanju MONARCH 3, koje je bilo randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje faze 3 provedeno u žena s HR pozitivnim, HER2 negativnim lokalno uznapredovalim ili metastatskim rakom dojke koje prethodno nisu primale sistemsku terapiju za liječenje uznapredovale ili metastatske bolesti. Bolesnice su bile randomizirane u omjeru 2:1 za liječenje lijekom Verzenios u dozi od 150 mg dvaput na dan u kombinaciji s nesteroidnim inhibitorom aromataze koji se primjenjivao svakodnevno u preporučenoj dozi, odnosno za primanje placeba u kombinaciji s nesteroidnim inhibitorom aromataze koji se primjenjivao prema istom rasporedu. Primarna mjera ishoda bilo je preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS) prema ocjeni ispitivača na temelju verzije 1.1 Kriterija za ocjenu odgovora kod solidnih tumora (engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, RECIST); najvažnije sekundarne mjere ishoda za djelotvornost uključivale su stopu objektivnog odgovora (engl. *objective response rate*, ORR), stopu kliničke koristi (engl. *clinical benefit rate*, CBR) i ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS).

Medijan dobi bolesnika uključenih u ispitivanje iznosio je 63 godine (raspon: 32 - 88). Približno 39% bolesnica primalo je kemoterapiju, a njih 44% antihormonsku terapiju u sklopu (neo)adjuvantnog liječenja. Bolesnice koje su prethodno primale (neo)adjuvantnu endokrinu terapiju morale su završiti

tu terapiju najmanje 12 mjeseci prije randomizacije u ispitivanje. Većina je bolesnica (96%) na početku ispitivanja imala metastatsku bolest. Približno 22% bolesnica imalo je samo koštanu bolest, dok je 53% bolesnica imalo visceralne metastaze.

Ispitivanje je postiglo primarnu mjeru ishoda, koja je bila poboljšanje PFS-a. Primarni rezultati za djelotvornost sažeto su prikazani u Tablici 10 i na Slici 2.

Tablica 10. MONARCH 3: Sažetak podataka o djelotvornosti (ocjena ispitivača, populacija predviđena za liječenje)

	Verzenios plus inhibitor aromataze	Placebo plus inhibitor aromataze
Preživljenje bez progresije bolesti	N = 328	N = 165
Ocjena ispitivača, broj događaja (%)	138 (42,1)	108 (65,5)
Medijan [mjeseci] (95% CI)	28,18 (23,51; ND)	14,76 (11,24; 19,20)
Omjer hazarda (95% CI) i p-vrijednost	0,540 (0,418; 0,698), p = 0,000002	
Neovisna radiološka ocjena, broj događaja (%)	91 (27,7)	73 (44,2)
Medijan [mjeseci] (95% CI)	ND (ND, ND)	19,36 (16,37; 27,91)
Omjer hazarda (95% CI) i p-vrijednost	0,465 (0,339; 0,636); p < 0,000001	
Stopa objektivnog odgovora^b [%] (95% CI)	49,7 (44,3; 55,1)	37,0 (29,6; 44,3)
Trajanje odgovora [mjeseci] (95% CI)	27,39 (25,74; ND)	17,46 (11,21; 22,19)
Objektivan odgovor u bolesnica s mjerljivom bolešću^a	N = 267	N = 132
Stopa objektivnog odgovora ^b [%] (95% CI)	61,0 (55,2; 66,9)	45,5 (37,0; 53,9)
Potpun odgovor, (%)	3,4	0
Djelomičan odgovor, (%)	57,7	45,5
Stopa kliničke koristi^c (mjerljiva bolest) [%] (95% CI)	79,0 (74,1; 83,9)	69,7 (61,9; 77,5)

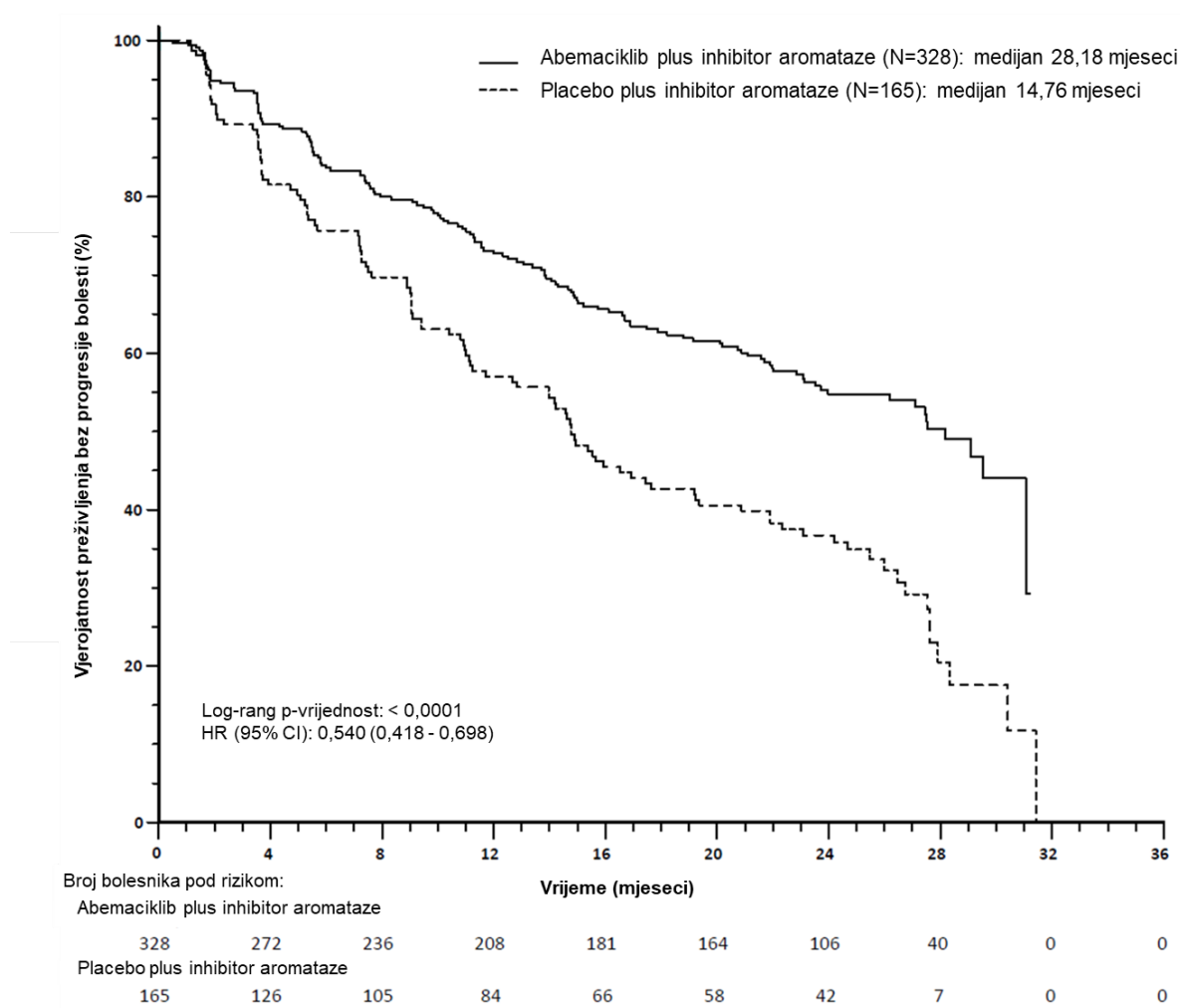
^a Mjerljiva bolest definirana prema verziji 1.1 RECIST kriterija

^b Potpun odgovor + djelomičan odgovor

^c Potpun odgovor + djelomičan odgovor + stabilna bolest tijekom ≥ 6 mjeseci

N = broj bolesnica; CI = interval pouzdanosti; ND = nije dosegnuto.

Slika 2. MONARCH 3: Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bez progresije bolesti (ocjena ispitivača, populacija predviđena za liječenje)



Navedeni rezultati odgovaraju klinički značajnom smanjenju rizika od progresije bolesti ili smrti za 46% u bolesnika liječenih abemaciclibom u kombinaciji s inhibitorom aromataze.

Podaci za OS nisu bili zreli u trenutku provođenja završne analize PFS-a (93 događaja opažena u obje skupine). HR je iznosio 1,057 (95% CI: 0,683; 1,633), $p = 0,8017$.

U nizu unaprijed specificiranih analiza PFS-a po podskupinama opaženi su dosljedni rezultati u svim podskupinama bolesnika, uključujući podskupine prema dobi (< 65 ili ≥ 65 godina), sijelu bolesti, tipu bolesti (*de novo* metastatska bolest naspram rekurentne metastatske bolesti naspram lokalno uznapredovale rekurentne bolesti), prisutnosti mjerljive bolesti, statusu progesteronskih receptora i početnom funkcionalnom ECOG statusu. Opaženo je smanjenje rizika od progresije bolesti ili smrti u bolesnika s visceralnom bolešću (HR: 0,567 [95% CI: 0,407; 0,789]; medijan PFS-a: 21,6 mjeseci naspram 14,0 mjeseci), u bolesnika samo s koštanom bolešću (HR: 0,565 [95% CI: 0,306; 1,044]) i bolesnika s mjerljivom bolešću (HR: 0,517 [95% CI: 0,392; 0,681]).

U prvoj interim analizi OS-a opaženo je 197 događaja u obje skupine, a HR je iznosio 0,786 (95% CI: 0,589; 1,049).

U drugoj interim analizi OS-a opaženo je 255 događaja u obje skupine, a HR je iznosio 0,754 (95% CI: 0,584; 0,974).

Rezultati završne analize OS-a nisu bili statistički značajni (sažeto u tablici 11 i slici 3).

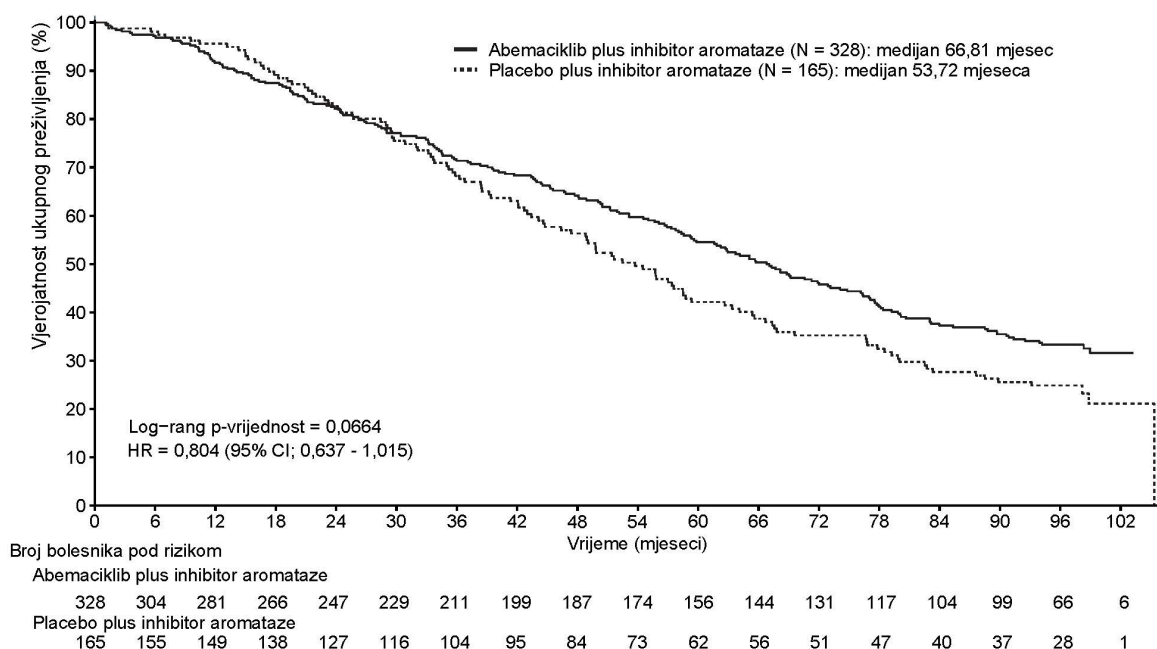
Tablica 11. MONARCH 3: Sažetak podataka o ukupnom preživljenju (populacija predviđena za liječenje)

	Verzenios plus anastrozol ili letrozol	Placebo plus anastrozol ili letrozol
Ukupno preživljenje	N = 328	N = 165
Broj događaja (n, %)	198 (60,4)	116 (70,3)
Medijan OS-a [mjeseci] (95% CI)	66,81 (59,21; 74,83)	53,72 (44,75; 59,34)
Omjer hazarda (95% CI)	0,804 (0,637; 1,015)	

Kratice: N = broj bolesnika; CI = interval pouzdanosti; ITT (engl. *intent-to-treat*) = populacija predviđena za liječenje; OS = ukupno preživljenje

Analize OS-a pokazale su da je HR za OS u bolesnika s visceralnom bolešću iznosio 0,758 (95% CI: 0,558; 1,030). Medijan OS-a bio je 63,72 mjeseca u skupini koja je primala abemaciclib plus inhibitor aromataze odnosno 48,82 mjeseca u skupini koja je primala placebo plus inhibitor aromataze. Slično ITT populaciji, rezultati nisu bili statistički značajni.

Slika 3. MONARCH 3: Kaplan-Meierova krivulja ukupnog preživljenja (populacija predviđena za liječenje)



Randomizirano ispitivanje faze 3 MONARCH 2: Verzenios u kombinaciji s fulvestrantom

Djelotvornost i sigurnost lijeka Verzenios u kombinaciji s fulvestrantom ocjenjivale su se u ispitivanju MONARCH 2, koje je bilo randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje faze 3 provedeno u žena s HR pozitivnim, HER2 negativnim lokalno uznapredovalim ili metastatskim rakom dojke. Bolesnice su bile randomizirane u omjeru 2:1 za liječenje lijekom Verzenios u dozi od 150 mg dvaput na dan u kombinaciji s fulvestrantom u dozi od 500 mg koji se primjenjivao u razmacima od mjesec dana, uz dodatnu dozu od 500 mg primijenjenu dva tjedna nakon početne doze, odnosno za primanje placeba plus fulvestranta primijenjenog prema istom rasporedu. Primarna mjera ishoda bio je PFS prema ocjeni ispitivača na temelju verzije 1.1 RECIST kriterija; najvažnije sekundarne mjere ishoda za djelotvornost uključivale su ORR, CBR i OS.

Medijan dobi bolesnika uključenih u ispitivanje iznosio je 60 godina (raspon: 32 - 91 godina). U obje su liječene skupine bolesnice većinom bile bijele rase te prethodno nisu primale kemoterapiju za metastatsku bolest. 17% bolesnica bile su žene u predmenopauzi/perimenopauzi koje su primale agonist hormona koji oslobađa gonadotropin (engl. *gonadotropine-releasing hormone*, GnRH) radi supresije funkcije jajnika. Približno 56% bolesnica imalo je visceralne metastaze. Približno 25%

bolesnica imalo je primarnu rezistenciju na endokrinu terapiju (progresija tijekom endokrine terapije unutar prve 2 godine primjene adjuvantne endokrine terapije ili unutar prvih 6 mjeseci primjene endokrine terapije u prvoj liniji liječenja metastatskog raka dojke), dok se u većine bolesnica rezistencija na endokrinu terapiju razvila kasnije. 59% bolesnica posljednji je put endokrinu terapiju primalo u sklopu (neo)adjuvantnog liječenja, a njih 38% za liječenje metastatske bolesti.

Ispitivanje je postiglo primarnu mjeru ishoda, koja je bila poboljšanje PFS-a. Primarni rezultati za djelotvornost sažeto su prikazani u Tablici 12 i na Slici 4.

Tablica 12. MONARCH 2: Sažetak podataka o djelotvornosti (ocjena ispitivača, populacija predviđena za liječenje)

	Verzenio plus fulvestrant	Placebo plus fulvestrant
Preživljenje bez progresije bolesti	N = 446	N = 223
Ocjena ispitivača, broj događaja (%)	222 (49,8)	157 (70,4)
Medijan [mjeseci] (95% CI)	16,4 (14,4; 19,3)	9,3 (7,4; 12,7)
Omjer hazarda (95% CI) i p-vrijednost	0,553 (0,449; 0,681), p = 0,0000001	
Neovisna radiološka ocjena, broj događaja (%)	164 (36,8)	124 (55,6)
Medijan [mjeseci] (95% CI)	22,4 (18,3; ND)	10,2 (5,8; 14,0)
Omjer hazarda (95% CI) i p-vrijednost	0,460 (0,363; 0,584); p < 0,000001	
Stopa objektivnog odgovora^b [%] (95% CI)	35,2 (30,8; 39,6)	16,1 (11,3; 21,0)
Trajanje odgovora [mjeseci] (95% CI)	ND (18,05; ND)	25,6 (11,9; 25,6)
Objektivan odgovor u bolesnica s mjerljivom bolešću^a	N = 318	N = 164
Stopa objektivnog odgovora ^b [%] (95% CI)	48,1 (42,6; 53,6)	21,3 (15,1; 27,6)
Potpun odgovor, (%)	3,5	0
Djelomičan odgovor, (%)	44,7	21,3
Stopa kliničke koristi^c (mjerljiva bolest) [%] (95% CI)	73,3 (68,4; 78,1)	51,8 (44,2; 59,5)

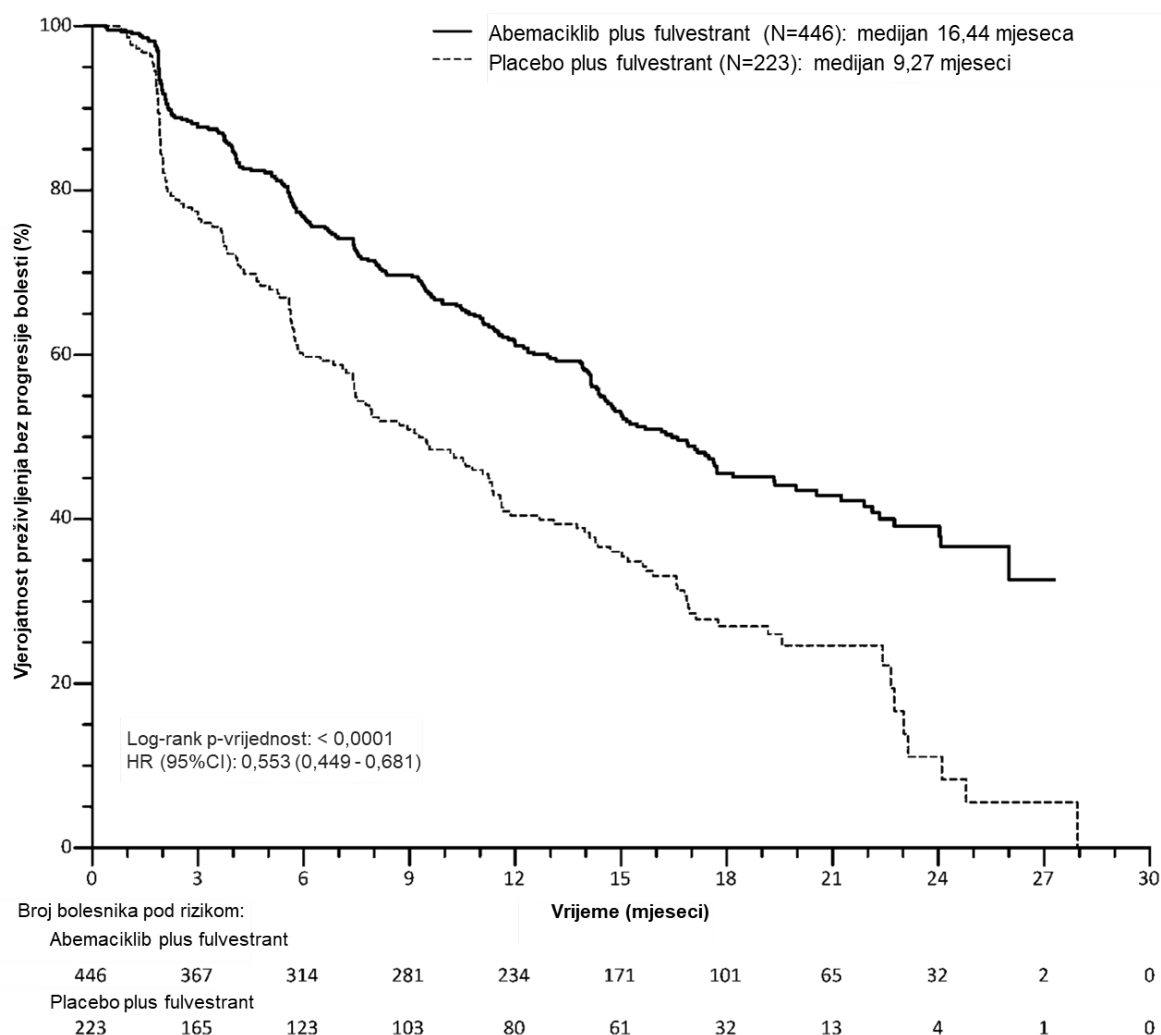
^a Mjerljiva bolest definirana prema verziji 1.1 RECIST kriterija

^b Potpun odgovor + djelomičan odgovor

^c Potpun odgovor + djelomičan odgovor + stabilna bolest tijekom ≥ 6 mjeseci

N = broj bolesnica; CI = interval pouzdanosti; ND = nije dosegnuto

Slika 4. MONARCH 2: Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bez progresije bolesti (ocjena ispitivača, populacija predviđena za liječenje)



Navedeni rezultati odgovaraju klinički značajnom smanjenju rizika od progresije bolesti ili smrti za 44,7% u bolesnika liječenih lijekom Verzenios u kombinaciji s fulvestrantom. Verzenios je u kombinaciji s fulvestrantom produljio preživljenje bez progresije bolesti, a pritom nije imao klinički važnog ili značajnog štetnog utjecaja na kvalitetu života vezanu uz zdravlje.

U nizu unaprijed specificiranih analiza PFS-a po podskupinama opaženi su dosljedni rezultati u svim podskupinama bolesnica, uključujući podskupine prema dobi (< 65 ili ≥ 65 godina), rasi, geografskoj regiji, sijelu bolesti, rezistenciji na endokrinu terapiju, prisutnosti mjerljive bolesti, statusu progesteronskog receptora i menopauzalnom statusu. Opaženo je smanjenje rizika od progresije bolesti ili smrti u bolesnica s visceralnom bolešću (HR: 0,481 [95% CI: 0,369; 0,627], medijan PFS-a od 14,7 mjeseci naspram 6,5 mjeseci), u bolesnica samo s koštanom bolešću (HR: 0,543 [95% CI: 0,355; 0,833]) te u bolesnica s mjerljivom bolešću (HR: 0,523 [95% CI: 0,412; 0,644]). Omjer hazarda u bolesnica u predmenopauzi/perimenopauzi iznosio je 0,415 (95% CI: 0,246; 0,698), dok je u bolesnica negativnih na progesteronske receptore HR iznosio 0,509 (95% CI: 0,325; 0,797).

PFS je bio dosljedan i u podskupini bolesnica s lokalno uznapredovalom ili metastatskom bolešću koje prethodno nisu primale endokrinu terapiju.

U unaprijed specificiranoj interim analizi OS (završni datum prikupljanja podataka: 20. lipnja 2019.) u ITT populaciji utvrđeno je statistički značajno poboljšanje u bolesnica koje su primale Verzenios plus fulvestrant u usporedbi s onima koje su primale placebo plus fulvestrant. Rezultati za OS sažeto su prikazani u Tablici 13.

Tablica 13. MONARCH 2: Sažetak podataka o ukupnom preživljenju (populacija predviđena za liječenje)

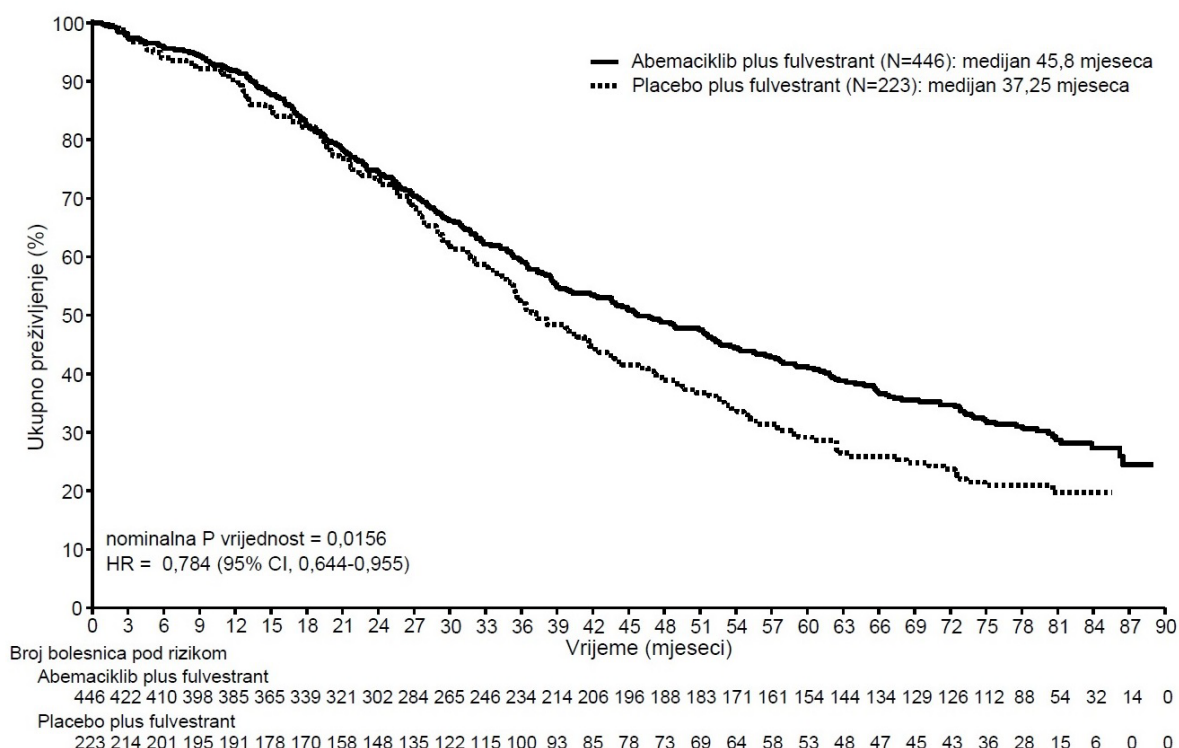
	Verzenios plus fulvestrant	Placebo plus fulvestrant
Ukupno preživljenje	N = 446	N = 223
Broj događaja (n, %)	211 (47,3)	127 (57,0)
Medijan OS-a [mjeseci] (95% CI)	46,7 (39,2; 52,2)	37,3 (34,4; 43,2)
Omjer hazarda (95% CI)	0,757 (0,606; 0,945)	
p-vrijednost	0,0137	

N = broj bolesnica; CI = interval pouzdanosti; OS = ukupno preživljenje

Analize OS-a prema stratifikacijskim faktorima pokazale su da je HR za OS iznosio 0,675 (95% CI: 0,511; 0,891) u bolesnica s visceralnom bolešću te 0,686 (95% CI: 0,451; 1,043) u bolesnica s primarnom rezistencijom na endokrinu terapiju.

U unaprijed specificiranoj završnoj analizi OS-a (završni datum prikupljanja podataka: 18. ožujka 2022) opaženo je 440 događaja u obje skupine. Poboľšanje OS-a prethodno opaženo u interim analizi OS-a (završni datum prikupljanja podataka: 20. lipnja 2019) održalo se u skupini koja je primala abemaciclib plus fulvestrant u odnosu na skupinu koja je primala placebo plus fulvestrant, uz HR od 0,784 (95% CI: 0,644; 0,955). Medijan OS-a iznosio je 45,8 mjeseci u skupini koja je primala abemaciclib plus fulvestrant odnosno 37,25 mjeseci u skupini koja je primala placebo plus fulvestrant. Rezultati za OS prikazani su na Slici 5.

Slika 5. MONARCH 2: Kaplan-Meierova krivulja ukupnog preživljenja (populacija predviđena za liječenje)



Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Verzenios u svim podskupinama pedijatrijske populacije za rak dojke (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Apsorpcija abemacicliba je spora, uz T_{max} od 8 sati i srednju vrijednost apsolutne bioraspoloživosti od približno 45%. Kod primjene doza unutar terapijskog raspona od 50 do 200 mg plazmatska izloženost (AUC) i C_{max} povećavaju se približno proporcionalno dozi. Nakon ponovljene primjene dvaput na dan stanje dinamičke ravnoteže postignuto je unutar 5 dana, a abemaciclib se akumulirao uz omjer akumulacije od 3,7 (58% CV) na temelju omjera geometrijskih srednjih vrijednosti C_{max} , odnosno 5,8 (65% CV) na temelju omjera geometrijskih srednjih vrijednosti AUC-a. Obrok s visokim udjelom masti povećao je kombinirani AUC abemacicliba i njegovih aktivnih metabolita za 9%, a C_{max} za 26%. Te se promjene nisu smatrale klinički značajnima. Stoga se abemaciclib može uzimati s hranom ili bez nje.

Distribucija

Abemaciclib se u velikoj mjeri vezuje za proteine u ljudskoj plazmi (srednja vrijednost vezanog udjela iznosi približno 96% do 98%). Geometrijska srednja vrijednost sistemskog volumena distribucije iznosi približno 750 l (69% CV), što ukazuje na distribuciju abemacicliba u tkiva.

Koncentracije abemacicliba i njegovih aktivnih metabolita u cerebrospinalnoj tekućini usporedive su s koncentracijama nevezanog lijeka u plazmi.

Biotransformacija

Jetreni metabolizam predstavlja glavni put klirensa abemacicliba. Abemaciclib se metabolizira u nekoliko metabolita, prvenstveno djelovanjem enzima 3A4 citokroma P450 (CYP3A4). Primarni put biotransformacije je hidroksilacija u cirkulirajući metabolit čiji AUC iznosi 77% AUC-a ishodišnog spoja. Nadalje, N-dezetil i N-dezetilhidroksi metabolit cirkuliraju uz AUC koji iznosi 39% odnosno 15% AUC-a ishodišnog spoja. Ti su cirkulirajući metaboliti aktivni i imaju sličnu potentnost kao abemaciclib.

Eliminacija

Geometrijska srednja vrijednost jetrenog klirensa abemacicliba iznosila je 21,8 l/h (39,8% CV), dok je srednja vrijednost poluvijeka eliminacije abemacicliba iz plazme bolesnika iznosila 24,8 sati (52,1% CV). Nakon peroralne primjene jedne doze [^{14}C]-abemacicliba približno 81% doze izlučilo se u feces, dok se 3,4% izlučilo u mokraću. Većinu doze izlučene u feces činili su metaboliti.

Posebne populacije

Dob, spol i tjelesna težina

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi bolesnika s rakom (135 muškaraca i 859 žena; raspon dobi: 24 - 91 godina; raspon tjelesne težine: 36 - 175 kg), dob, spol i tjelesna težina nisu utjecali na izloženost abemaciclibu.

Oštećenje funkcije jetre

Abemaciclib se metabolizira u jetri. Blago (Child-Pugh stadij A) i umjereno (Child-Pugh stadij B) oštećenje jetrene funkcije nije utjecalo na izloženost abemaciclibu. U ispitanika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij C), $AUC_{0-\infty}$ abemacicliba povećao se 2,1 puta, dok se $AUC_{0-\infty}$ prilagođen za potentnost nevezanog abemacicliba i njegovih aktivnih metabolita povećao 2,4 puta. Poluvijek abemacicliba produljio se s 24 na 55 sati (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Bubrežni je klirens abemacicliba i njegovih metabolita malen. Blago i umjereno oštećenje bubrežne funkcije nije utjecalo na izloženost abemaciclibu. Nema podataka o primjeni u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije, bolesnika u terminalnoj fazi bubrežne bolesti ni u bolesnika na dijalizi.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nalazi na primarnim ciljnim organima koji mogu biti značajni za ljude zabilježeni su u probavnom sustavu, hematolimfopoetskim organima i reproduktivnom sustavu u mužjaka miševa, štakora i pasa u ispitivanjima koja su trajala do 13 tjedana. Učinci na oči i srčane zaliske opaženi su samo u glodavaca pri klinički značajnim razinama izloženosti. Učinci na pluća i skeletne mišiće opaženi su samo u glodavaca pri razinama izloženosti koje su bile barem dvostruko veće od razina izloženosti u ljudi. Učinci na bubrege opaženi su samo u glodavaca pri razinama izloženosti koje su bile barem 6 puta veće od razina izloženosti u ljudi. Na kraju 28-dnevnog razdoblja oporavka opažen je potpun ili djelomičan oporavak svih nalaza u ciljnim organima, uz izuzetak učinaka na reproduktivni sustav u mužjaka.

Genotoksičnost

Abemaciclib nije bio mutagen u bakterijskom testu reverzne mutacije (Amesov test) te nije bio klastogen u *in vitro* testu kromosomskih aberacija na limfocitima iz periferne ljudske krvi kao ni u mikronukleusnom testu na koštanoj srži štakora *in vivo*.

Kancerogenost

Kancerogenost abemacicliba ocjenjivala se u 2-godišnjim ispitivanjima na štakorima i miševima. U mužjaka štakora svakodnevna peroralna primjena abemacicliba dovela je do razvoja dobroćudnih adenoma intersticijskih stanica testisa pri razinama izloženosti približno 1,5 puta većima od razina kliničke izloženosti u ljudi. Osim toga, opažena je hiperplazija intersticijskih stanica pri razinama izloženosti približno 0,1 puta klinička izloženost u ljudi. Nije poznato hoće li ti učinci biti prisutni i u ljudi. U miševa i ženki štakora nisu opažene nikakve novotvorine povezane s primjenom abemacicliba.

Smanjenje plodnosti

Abemaciclib može smanjiti plodnost muškaraca reproduktivne dobi. U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza u trajanju do 3 mjeseca nalazi u testisima, epididimisu, prostati i sjemenim mjehurićima povezani s primjenom abemacicliba uključivali su smanjenu težinu organa, ostatke stanica u tubulima, hipospermiju te proširenje, atrofiju i degeneraciju/nekrozu tubula. Ti su učinci zabilježeni u štakora i pasa pri razinama izloženosti približno 2 odnosno 0,02 puta razina kliničke izloženosti u ljudi. U ispitivanju učinaka na plodnost provedenom na mužjacima štakora abemaciclib nije utjecao na reproduktivnu funkciju.

U ispitivanju učinaka na plodnost ženki i rani razvoj zametka provedenom na štakorima i u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza abemaciclib nije utjecao na reproduktivnu funkciju niti je imao važnih učinaka na reproduktivni sustav ženki koji bi ukazivali na rizik od smanjene plodnosti u žena.

Razvojna toksičnost

Abemaciclib je imao teratogen učinak i uzrokovao je smanjenje težine ploda pri razinama izloženosti majke koje su bile slične onima koje se postižu kod primjene preporučene doze u ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

karmelozanatrij, umrežena

laktoza hidrat
celuloza, mikrokristalična
silicijev dioksid, koloidni, hidratizirani
natrijev stearilfumarat

Film ovojnica

Verzenios 50 mg filmom obložene tablete

poli(vinilni alkohol) (E1203)
titanijev dioksid (E171)
makrogol (E1521)
talk (E553b)
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)

Verzenios 100 mg filmom obložene tablete

poli(vinilni alkohol) (E1203)
titanijev dioksid (E171)
makrogol (E1521)
talk (E553b)

Verzenios 150 mg filmom obložene tablete

poli(vinilni alkohol) (E1203)
titanijev dioksid (E171)
makrogol (E1521)
talk (E553b)
željezov oksid, žuti (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PCTFE/PE/PVC blisteri zatvoreni aluminijskom folijom u pakiranjima s 14, 28, 42, 56, 70 ili 168 filmom obloženih tableta.

Perforirani aluminij/aluminij blisteri s jediničnim dozama s 28 x 1 filmom obloženom tabletom.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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 PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27. rujna 2018.

Datum posljednje obnove odobrenja: 23. lipnja 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2.).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

• Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

Opis	Do datuma
1. Ispitivanje djelotvornosti lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PAES): Kako bi se dodatno ocijenile djelotvornost i sigurnost lijeka Verzenios u kombinaciji s endokrinom terapijom u adjuvantnom liječenju bolesnika s ranim rakom dojke pozitivnim na hormonske receptore (HR) i negativnim na receptor humanog epidermalnog faktora rasta 2 (HER2) kojima je bolest zahvatila limfne čvorove i koji su izloženi visokom riziku od recidiva, nositelj odobrenja mora predati podatke o 5-godišnjem praćenju za ispitivanje monarchE.	2. tromjesečje 2026.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA ZA FILMOM OBLOŽENE TABLETE OD 50 MG****1. NAZIV LIJEKA**

Verzenios 50 mg filmom obložene tablete
abemaciclib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg abemacicliba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: laktoza. Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 filmom obloženih tableta
28 x 1 filmom obložena tableta
28 filmom obloženih tableta
42 filmom obložene tablete
56 filmom obloženih tableta
70 filmom obloženih tableta
168 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1307/001 (14 filmom obloženih tableta)
EU/1/18/1307/002 (168 filmom obloženih tableta)
EU/1/18/1307/003 (28 x 1 filmom obložena tableta)
EU/1/18/1307/010 (28 filmom obloženih tableta)
EU/1/18/1307/011 (56 filmom obloženih tableta)
EU/1/18/1307/016 (42 filmom obložene tablete)
EU/1/18/1307/017 (70 filmom obloženih tableta)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Verzenios 50 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER ZA FILMOM OBLOŽENE TABLETE OD 50 MG

1. NAZIV LIJEKA

Verzenios 50 mg tablete
abemaciclib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Lilly

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Pon
Uto
Sri
Čet
Pet
Sub
Ned

Ujutro
Navečer

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

**PERFORIRANI BLISTER S JEDINIČNIM DOZAMA ZA FILMOM OBLOŽENE TABLETE
OD 50 MG**

1. NAZIV LIJEKA

Verzenios 50 mg tablete
abemaciclib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Lilly

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA ZA FILMOM OBLOŽENE TABLETE OD 100 MG****1. NAZIV LIJEKA**

Verzenios 100 mg filmom obložene tablete
abemaciclib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg abemacicliba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: laktoza. Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 filmom obloženih tableta
28 x 1 filmom obložena tableta
28 filmom obloženih tableta
42 filmom obložene tablete
56 filmom obloženih tableta
70 filmom obloženih tableta
168 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1307/004 (14 filmom obloženih tableta)
EU/1/18/1307/005 (168 filmom obloženih tableta)
EU/1/18/1307/006 (28 x 1 filmom obložena tableta)
EU/1/18/1307/012 (28 filmom obloženih tableta)
EU/1/18/1307/013 (56 filmom obloženih tableta)
EU/1/18/1307/018 (42 filmom obložene tablete)
EU/1/18/1307/019 (70 filmom obloženih tableta)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Verzenios 100 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER ZA FILMOM OBLOŽENE TABLETE OD 100 MG

1. NAZIV LIJEKA

Verzenios 100 mg tablete
abemaciclib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Lilly

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Pon
Uto
Sri
Čet
Pet
Sub
Ned

Ujutro
Navečer

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

**PERFORIRANI BLISTER S JEDINIČNIM DOZAMA ZA FILMOM OBLOŽENE TABLETE
OD 100 MG**

1. NAZIV LIJEKA

Verzenios 100 mg tablete
abemaciclib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Lilly

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA ZA FILMOM OBLOŽENE TABLETE OD 150 MG****1. NAZIV LIJEKA**

Verzenios 150 mg filmom obložene tablete
abemaciclib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg abemacicliba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: laktoza. Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 filmom obloženih tableta
28 x 1 filmom obložena tableta
28 filmom obloženih tableta
42 filmom obložene tablete
56 filmom obloženih tableta
70 filmom obloženih tableta
168 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1307/007 (14 filmom obloženih tableta)
EU/1/18/1307/008 (168 filmom obloženih tableta)
EU/1/18/1307/009 (28 x 1 filmom obložena tableta)
EU/1/18/1307/014 (28 filmom obloženih tableta)
EU/1/18/1307/015 (56 filmom obloženih tableta)
EU/1/18/1307/020 (42 filmom obložene tablete)
EU/1/18/1307/021 (70 filmom obloženih tableta)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Verzenios 150 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER ZA FILMOM OBLOŽENE TABLETE OD 150 MG

1. NAZIV LIJEKA

Verzenios 150 mg tablete
abemaciclib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Lilly

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Pon
Uto
Sri
Čet
Pet
Sub
Ned

Ujutro
Navečer

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

**PERFORIRANI BLISTER S JEDINIČNIM DOZAMA ZA FILMOM OBLOŽENE TABLETE
OD 150 MG**

1. NAZIV LIJEKA

Verzenios 150 mg tablete
abemaciclib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Lilly

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

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

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Verzenios i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Verzenios
3. Kako uzimati Verzenios
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Verzenios
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Verzenios i za što se koristi

Verzenios je lijek za liječenje raka koji sadrži djelatnu tvar abemaciclib.

Abemaciclib blokira djelovanje proteina koji se zovu kinaze 4 i 6 ovisne o ciklinu. Ti su proteini prekomjerno aktivni u nekim stanicama raka, što dovodi do njihova nekontrolirana rasta. Blokiranjem djelovanja tih proteina može se usporiti rast stanica raka, smanjiti tumor i odgoditi napredovanje raka.

Verzenios se koristi za liječenje određenih vrsta raka dojke (pozitivan na hormonske receptore (HR+), negativan na receptor humanog epidermalnog faktora rasta 2 (HER2-)):

- koji se proširio na limfne čvorove pazuha bez vidljivog širenja na druge dijelove tijela, te koji je kirurški odstranjen i ima određene značajke koje povećavaju rizik od povrata bolesti. Liječenje se primjenjuje u kombinaciji s hormonskom terapijom, kao što su inhibitori aromataze ili tamoksifen, kako bi se spriječio povrat bolesti nakon kirurškog zahvata (liječenje nakon kirurškog zahvata naziva se adjuvantnom terapijom).
- koji se proširio izvan prvotnog tumora i/ili na druge organe. Primjenjuje se zajedno s hormonskim terapijama, kao što su inhibitori aromataze ili fulvestrant.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Verzenios

Nemojte uzimati Verzenios:

- ako ste alergični na abemaciclib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)

Upozorenja i mjere opreza

Verzenios može:

- smanjiti broj bijelih krvnih stanica, zbog čega možete biti izloženi većem riziku od infekcija. Ozbiljne infekcije poput plućnih infekcija mogu biti opasne po život;
- uzrokovati stvaranje krvnih ugrušaka u venama;
- uzrokovati tešku ili po život opasnu upalu pluća;

- utjecati na rad jetre;
- uzrokovati proljev. Na prvi znak proljeva započnite liječenje lijekovima protiv proljeva, kao što je loperamid. Pijte mnogo tekućine;
- uzrokovati stvaranje krvnih ugrušaka u arterijama u bolesnika koji istodobno primaju hormonske terapije.

Pogledajte dio 4 „Moguće nuspojave“ i obratite se liječniku u slučaju pojave bilo kakvih simptoma.

Što će Vaš liječnik provjeriti prije i tijekom liječenja

Prije i tijekom liječenja lijekom Verzenios redovito ćete obavljati krvne pretrage kako bi se provjerilo utječe li Verzenios na Vašu krvnu sliku (bijele krvne stanice, crvene krvne stanice, krvne pločice) ili na koncentraciju jetrenih enzima u krvi.

Djeca i adolescenti

Verzenios se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i Verzenios

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Osobito je važno da prije uzimanja lijeka Verzenios kažete svom liječniku ili ljekarniku ako uzimate neki od sljedećih lijekova:

- lijekove koji mogu povećati koncentraciju lijeka Verzenios u krvi:
 - **klaritromicin** (antibiotik koji se koristi za liječenje bakterijskih infekcija)
 - **itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol** (koriste se za liječenje gljivičnih infekcija)
 - **lopinavir/ritonavir** (koriste se za liječenje HIV-a/AIDS-a)
 - **digoksin** (koristi se za liječenje srčanih poremećaja)
 - **dabigatraneteksilat** (koristi se za smanjenje rizika od moždanog udara i krvnih ugrušaka)
- lijekove koji mogu smanjiti učinkovitost lijeka Verzenios:
 - **karbamazepin** (antiepileptik koji se koristi za liječenje napadaja)
 - **rifampicin**, koristi se za liječenje tuberkuloze (TBC)
 - **fenitoin** (koristi se za liječenje napadaja)
 - **gospina trava** (biljni pripravak koji se koristi za liječenje blage depresije i tjeskobe)

Verzenios s hranom i pićem

Izbjegavajte grejp i sok od grejpa dok uzimate ovaj lijek jer oni mogu povećati koncentraciju lijeka Verzenios u krvi.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Trudnoća

Ne smijete uzimati lijek Verzenios ako ste trudni.

Tijekom liječenja lijekom Verzenios morate izbjegavati trudnoću.

Ako možete zatrudnjeti, trebate koristiti učinkovite metode kontracepcije (npr. dvostruku mehaničku kontracepciju, kao što su prezervativ i dijafragma) tijekom liječenja i još najmanje 3 tjedna po njegovu završetku. Razgovarajte s liječnikom o kontracepciji ako postoji ikakva mogućnost da zatrudnite.

Ako zatrudnite, morate o tome obavijestiti svog liječnika.

Dojenje

Tijekom liječenja lijekom Verzenios ne smijete dojit. Nije poznato izlučuje li se Verzenios u majčino mlijeko.

Plodnost

Verzenios može smanjiti plodnost muškaraca. Razgovarajte sa svojim liječnikom o plodnosti prije početka liječenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Umor i omaglica vrlo su česte nuspojave. Ako imate omaglicu ili osjećate neuobičajen umor, budite posebno oprezni pri upravljanju vozilima ili radu sa strojevima.

Verzenios sadrži laktozu

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Verzenios sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Verzenios

Preporučena doza

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Kada se primjenjuje zajedno s endokrinom terapijom za liječenje raka dojke, preporučena doza lijeka Verzenios je 150 mg dvaput na dan kroz usta.

Ako se tijekom liječenja lijekom Verzenios pojave određene nuspojave, liječnik će Vam možda smanjiti dozu lijeka ili privremeno ili trajno prekinuti liječenje.

Kada i kako uzimati Verzenios

Verzenios uzimajte dvaput na dan, svaki dan u približno isto vrijeme, po mogućnosti ujutro i navečer, kako bi u Vašem tijelu stalno bila prisutna dovoljna količina lijeka.

Tablete možete uzimati s hranom ili bez nje, ali izbjegavajte grejp i sok od grejpa (pogledajte dio 2 „Verzenios s hranom i pićem“).

Tabletu progutajte cijelu, s čašom vode. Nemojte žvakati, drobiti ni lomiti tablete prije gutanja.

Koliko dugo uzimati Verzenios

Verzenios uzimajte neprekidno, onoliko dugo koliko Vam kaže liječnik. Ako Verzenios uzimate u sklopu terapije rane faze raka dojke, trebate ga uzimati do 2 godine.

Ako uzmete više lijeka Verzenios nego što ste trebali

Ako uzmete previše tableta, ili ako netko drugi uzme Vaš lijek, obratite se liječniku ili zatražite savjet u bolnici. Pokažite im kutiju lijeka Verzenios i ovu uputu. Možda će Vam biti potrebno liječenje.

Ako ste propustili dozu lijeka Verzenios

Ako povratite nakon uzimanja doze ili ako je zaboravite uzeti, uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu ili dozu koju ste povratili.

Ako prestanete uzimati Verzenios

Nemojte prestati uzimati lijek Verzenios, osim ako Vam to ne kaže liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Odmah se obratite svom liječniku ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

- simptome kao što su zimica ili vrućica. To mogu biti znakovi niske razine bijelih krvnih stanica (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba) i potrebno ih je odmah liječiti. Ako primijetite kašalj, vrućicu i otežano disanje ili bol u prsnom košu, to mogu biti znakovi plućne infekcije. Ozbiljne ili po život opasne infekcije javljaju se manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba).
- bol i oticanje nogu, bol u prsnom košu, nedostatak zraka, ubrzano disanje ili ubrzan puls, jer to mogu biti znakovi krvnih ugrušaka u venama (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)
- proljev (koji se može javiti u više od 1 na 10 osoba)

Za više informacija o svim gore navedenim mogućim nuspojavama pogledajte dio 2.

Druge nuspojave lijeka Verzenios mogu uključivati:

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- infekcije
- smanjen broj bijelih krvnih stanica, crvenih krvnih stanica i krvnih pločica
- mučnina, povraćanje
- upala ili afte u ustima
- smanjen tek
- glavobolja
- promjena osjeta okusa
- opadanje kose
- umor
- omaglica
- svrbež
- osip
- odstupanja u nalazima krvnih pretraga kojima se provjerava rad jetre

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- suzenje očiju
- mišićna slabost
- suha koža
- upala pluća koja uzrokuje nedostatak zraka, kašalj i povišenu tjelesnu temperaturu
- probavne tegobe ili nadražen želudac
- poremećaji noktiju, kao što su lomljenje ili pucanje noktiju

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- niske razine bijelih krvnih stanica praćene vrućicom
- pojava bljeskova svjetla pred očima ili lebdećih mrlja u vidnom polju

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- Kožna reakcija koja uzrokuje crvene točkice ili mrlje na koži koje mogu izgledati kao meta s tamnocrvenim središtem okruženim svjetlije crvenim prstenovima (multiformni eritem).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Verzenios

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kutiji iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Lijek se ne smije upotrijebiti ako je pakiranje oštećeno ili se vidi da je otvarano.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Verzenios sadrži

- Djelatna tvar je abemaciclib. Verzenios filmom obložene tablete dostupne su u različitim jačinama:
 - Verzenios 50 mg filmom obložena tableta: jedna tableta sadrži 50 mg abemacicliba.
 - Verzenios 100 mg filmom obložena tableta: jedna tableta sadrži 100 mg abemacicliba.
 - Verzenios 150 mg filmom obložena tableta: jedna tableta sadrži 150 mg abemacicliba.
- Drugi sastojci ovog lijeka su:
 - Jezgra tablete: koloidni hidratizirani silicijev dioksid, umrežena karmelozanatrij, laktoza hidrat, mikrokristalična celuloza, natrijev stearilfumarat (za dodatne informacije pogledajte dio 2 „Verzenios sadrži natrij“).
 - Film ovojnica: titanijev dioksid (E171), talk (E553b), poli(vinilni alkohol) (E1203), makrogol 3350 (E1521), žuti željezov oksid (E172) [samo tablete od 50 mg i 150 mg], crveni željezov oksid (E172) [samo tablete od 50 mg].

Kako Verzenios izgleda i sadržaj pakiranja

- Verzenios 50 mg filmom obložene tablete su bež, ovalne tablete s utisnutom oznakom „Lilly” na jednoj strani i „50” na drugoj strani.
- Verzenios 100 mg filmom obložene tablete su bijele, ovalne tablete s utisnutom oznakom „Lilly” na jednoj strani i „100” na drugoj strani.
- Verzenios 150 mg filmom obložene tablete su žute, ovalne tablete s utisnutom oznakom „Lilly” na jednoj strani i „150” na drugoj strani.

Verzenios je dostupan u kalendarskim blister pakiranjima sa 14, 28, 42, 56, 70 i 168 filmom obloženih tableta te perforiranim blisterima s jediničnim dozama koji sadrže 28 x 1 filmom obloženu tabletu.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

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

Κύπρος
Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Lietuva
Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.