

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Verzenios 50 mg filmuhúðaðar töflur
Verzenios 100 mg filmuhúðaðar töflur
Verzenios 150 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Verzenios 50 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 50 mg af abemacíklibi.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 14 mg af laktósa einhýdrati.

Verzenios 100 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg af abemacíklibi.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 28 mg af laktósa einhýdrati.

Verzenios 150 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg af abemacíklibi.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 42 mg af laktósa einhýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Verzenios 50 mg filmuhúðaðar töflur

Ljósbrúnar, sporöskjulaga 5,2 x 9,5 mm töflur, merktar með „Lilly“ á annarri hliðinni og „50“ á hinni hliðinni.

Verzenios 100 mg filmuhúðaðar töflur

Hvítar, sporöskjulaga 6,6 x 12,0 mm töflur, merktar með „Lilly“ á annarri hliðinni og „100“ á hinni hliðinni.

Verzenios 150 mg filmuhúðaðar töflur

Gular, sporöskjulaga 7,5 x 13,7 mm töflur, merktar með „Lilly“ á annarri hliðinni og „150“ á hinni hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Brjóstakrabbamein án meinvarpa (early breast cancer)

Verzenios, ásamt lyfjum sem verka á innkirtla (endocrine therapy), er ætlað til viðbótarmeðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með brjóstakrabbamein án meinvarpa með hormónaviðtaka á æxlisfrumum (hormone receptor (HR)-positive) en án húðþekjuvaxtarþáttaviðtaka 2 á æxlisfrumum (human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative), sem breiðst hefur til eitla (node-positive) og er í mikilli hættu á að taka sig upp aftur (sjá kafla 5.1).

Hjá konum fyrir tíðahvörf eða konum sem eru að nálgast tíðahvörf á að veita meðferð með arómatasahemli sem verkar á innkirtla samhliða meðferð með LHRH-virkja (luteinising hormone-releasing hormone agonist).

Langt gengið brjóstakrabbamein eða brjóstakrabbamein með meinvörpum

Verzenios er ætlað til meðferðar hjá konum með staðbundið langt gengið brjóstakrabbamein eða brjóstakrabbamein með meinvörpum sem hefur hormónaviðtaka á æxlisfrumum (hormone receptor (HR) positive) en án húðþekjuvaxtarþáttaviðtaka 2 á æxlisfrumum (human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) negative) í samsettri meðferð með arómatasahemli eða fulvestranti sem fyrsta meðferð með lyfi með verkun á innkirtla (endocrine therapy) eða hjá konum sem hafa áður fengið meðferð með lyfi með verkun á innkirtla.

Hjá konum fyrir tíðahvörf eða konum sem eru að nálgast tíðahvörf ætti meðferð með lyfjum með verkun á innkirtla að vera gefin samhliða LHRH-virkja (luteinising hormone-releasing hormone agonist).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af gjöf krabbameinslyfja skal hefja og hafa yfirumsjón með meðferð með Verzenios.

Skammtar

Ráðlagður skammtur af abemacíklibi er 150 mg tvisvar sinnum á sólarhring þegar það er notað í samsettri meðferð með lyfi með verkun á innkirtla. Sjá upplýsingar um ráðlagðar skammtastærðir fyrir samhliða lyf með verkun á innkirtla í samantekt á eiginleikum viðkomandi lyfs.

Meðferðarlengd

Brjóstakrabbamein án meinvarpa

Taka á Verzenios samfelld í tvö ár eða þar til sjúkdómurinn tekur sig upp á ný eða eitúráhrif verða óásættanleg.

Langt gengið brjóstakrabbamein eða brjóstakrabbamein með meinvörpum

Meðferð með Verzenios skal haldið áfram samfleytt á meðan sjúklingur hefur klínískan ávinning af meðferðinni eða þar til óviðunandi eiturvekanir koma fram.

Ef sjúklingur kastar upp eða missir úr skammt af Verzenios skal segja sjúklingnum að taka næsta skammt á réttum tíma; ekki skal taka viðbótarskammt.

Skammtaaðlögun

Sumar aukaverkanir kunna að krefjast þess að gert verði meðferðarhlé og/eða skammtar minnkaðir eins og fram kemur í töflum 1-7.

Tafla 1. Ráðleggingar um skammtaðlögun vegna aukaverkana

	Verzenios í samsettri meðferð
Ráðlagður skammtur	150 mg tvisvar á sólarhring
Fyrsta skammtaðlögun	100 mg tvisvar á sólarhring
Önnur skammtaðlögun	50 mg tvisvar á sólarhring

Tafla 2. Ráðleggingar um meðhöndlun eiturvekana á blóð

Fylgjast ætti með heildarblóðhag áður en meðferð með Verzenios er hafin, á tveggja vikna fresti fyrstu tvo mánuðina, mánaðarlega næstu tvo mánuði og eftir það samkvæmt klínískum ábendingum. Áður en meðferð hefst er mælt með að heildarfjöldi daufkyrninga (ANC) sé $\geq 1500/\text{mm}^3$, blóðflögur $\geq 100.000/\text{mm}^3$ og blóðrauði $\geq 8 \text{ g/dl}$.

Eiturverkun^{a, b}	Ráðleggingar um meðhöndlun
Af stigi 1 eða 2	Engrar skammtaðlögunar er þörf.
Af stigi 3	Stöðvið lyfjagjöf þar til eiturvekanir eru komnar niður í stig 2 eða lægra. Skammtaminnkun er ekki nauðsynleg.
Endurteknað af stigi 3, eða af stigi 4	Stöðvið lyfjagjöf þar til eiturvekanir eru komnar niður í stig 2 eða lægra. Halda skal meðferð áfram með næstu skammtastærð fyrir neðan.
Sjúklingur þarf að fá vaxtarþætti blóðfruma	Stöðvið skömmun abemaciklíbs í að minnsta kosti 48 klukkustundir eftir að síðasti skammtur vaxtarþátta blóðfruma var gefinn, og þar til eiturvekanir eru komnar niður í stig 2 eða lægra. Halda skal meðferð áfram með næstu skammtastærð fyrir neðan nema skammturinn hafi þegar verið minnkaður vegna þeirra eiturvekana sem leiddu til gjafar vaxtarþátтарins.

^a Almennar skilgreiningar bandarísku krabbameinsstofnunarinnar (NCI) á aukaverkunum (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)

^b ANC: Stig 1: $\text{ANC} < \text{LLN} - 1.500/\text{mm}^3$; Stig 2: $\text{ANC} 1.000 - < 1.500/\text{mm}^3$;
Stig 3: $\text{ANC} 500 - < 1.000/\text{mm}^3$; Stig 4: $\text{ANC} < 500/\text{mm}^3$
LLN = neðri mörk eðlilegra gilda (lower limit of normal)

Tafla 3. Ráðleggingar um meðhöndlun niðurgangs

Hefja ætti meðferð með stemmandi lyfjum, s.s. lóperamíði, við fyrstu einkenni um niðurgang.

Eiturverkun^a	Ráðleggingar um meðhöndlun
Af stigi 1	Engrar skammtaðlögunar er þörf.
Af stigi 2	Ef eiturvekanir minnka ekki að stigi 1 eða lægra innan 24 klukkustunda skal stöðva lyfjagjöfina þar til eiturvekanir ganga til baka. Skammtaminnkun er ekki nauðsynleg.
Af stigi 2 sem eru viðvarandi eða koma fram þegar byrjað er aftur með sama skammt þrátt fyrir hámarks stuðningsmeðferð	Stöðvið lyfjagjöf þar til eiturvekanir eru komnar niður í stig 1 eða lægra.

Af stigi 3 eða 4 eða sem krefjast sjúkráhússinnlagnar	Halda skal meðferð áfram með næstu skammtastærð fyrir neðan.
---	--

^a Almennar skilgreiningar bandarísku krabbameinsstofnunarinnar (NCI) á aukaverkunum (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)

Tafla 4. Ráðleggingar um meðhöndlun hækkunar amínótransferasa

Fylgjast ætti með alanínamínótransferasa (ALAT) og aspartatamínótransferasa (ASAT) áður en meðferð með Verzenios er hafin, á tveggja vikna fresti fyrstu tvo mánuðina, mánaðarlega næstu tvo mánuði og eftir það samkvæmt klínískum ábendingum.

Eiturverkun ^a	Ráðleggingar um meðhöndlun
Af stigi 1 (> ULN - 3,0 x ULN) Af stigi 2 (> 3,0 - 5,0 x ULN)	Engrar skammtaaðlögunar er þörf.
Viðvarandi eða endurteknar af stigi 2, eða af stigi 3 (> 5,0 - 20,0 x ULN)	Stöðvið lyfjagjöf þar til eiturverkanir eru komnar að upphafsgildum eða niður í stig 1. Halda skal meðferð áfram með næstu skammtastærð fyrir neðan.
Hækkun á gildum ASAT og/eða ALAT > 3 x ULN með heildargallrauða > 2 x ULN, ef gallteppa er ekki til staðar	Hættið meðferð með abemacíklíbi.
Af stigi 4 (> 20,0 x ULN)	Hættið meðferð með abemacíklíbi.

^a Almennar skilgreiningar bandarísku krabbameinsstofnunarinnar (NCI) á aukaverkunum (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)

ULN = efri mörk eðlilegra gilda

Tafla 5. Ráðleggingar um meðhöndlun við millivefslungnasjúkdómi/lungnabólgu

Eiturverkun ^a	Ráðleggingar um meðhöndlun
Af stigi 1 eða 2	Engrar skammtaaðlögunar er þörf.
Viðvarandi eða endurteknar eiturverkanir af stigi 2 sem minnka ekki að upphafsgildum eða að stigi 1 innan 7 daga þrátt fyrir hámarks stuðningsmeðferð	Stöðvið lyfjagjöf þar til eiturverkanir eru komnar að upphafsgildum eða niður í stig 1. Halda skal meðferð áfram með næstu skammtastærð fyrir neðan.
Af stigi 3 eða 4	Hættið meðferð með abemacíklíbi.

^a Almennar skilgreiningar bandarísku krabbameinsstofnunarinnar (NCI) á aukaverkunum (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)

Tafla 6. Ráðleggingar um meðhöndlun við bláæðasegareki

Eiturverkun ^a	Ráðleggingar um meðhöndlun
Brjóstakrabbamein án meinvarpa	
Af öllum stigum (1, 2, 3 eða 4)	Gera á hlé á skömmun og veita meðferð eftir því sem klínískt tilefni er til. Halda má meðferð með abemacíklíbi áfram þegar klínískt ástand sjúklingsins er orðið stöðugt.
Langt gengið brjóstakrabbamein eða brjóstakrabbamein með meinvörpum	
Af stigi 1 eða 2	Engrar skammtaaðlögunar er þörf.

Af stigi 3 eða 4	Gera á hlé á skömmtun og veita meðferð eftir því sem klínískt tilefni er til. Halda má meðferð með abemacíklibi áfram þegar klínískt ástand sjúklingsins er orðið stöðugt.
------------------	--

^a Almennar skilgreiningar bandarísku krabbameinsstofnunarinnar (NCI) á aukaverkunum (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)

Tafla 7. Ráðleggingar um meðhöndlun eiturverkana sem ekki eru blóðfræðilegar (fyrir utan niðurgang, hækkun amínótransferasa, millivefslungnasjúkdóm/lungnabólgu og bláæðasegarek)

Eiturverkun ^a	Ráðleggingar um meðhöndlun
Af stigi 1 eða 2	Engrar skammtaaðlögunar er þörf.
Viðvarandi eða endurteknar eiturverkanir af stigi 2 sem minnka ekki að upphafsgildum eða að stigi 1 innan 7 daga þrátt fyrir hámarks stuðningsmeðferð	Stöðvið lyfjagjöf þar til eiturverkanir eru komnar niður í stig 1 eða lægra. Halda skal meðferð áfram með næstu skammtastærð fyrir neðan.
Af stigi 3 eða 4	

^a Almennar skilgreiningar bandarísku krabbameinsstofnunarinnar (NCI) á aukaverkunum (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)

CYP3A4-hemlar

Forðist samhliða notkun öflugra CYP3A4-hemla. Ef ekki er hægt að forðast samhliða notkun öflugra CYP3A4-hemla skal minnka skammt abemacíklibs í 100 mg tvisvar á sólarhring.

Ef skammtur abemacíklibs hefur verið minnkaður í 100 mg tvisvar á sólarhring og óhjákvæmilegt er að hefja gjöf öflugs CYP3A4 hemils samhliða skal minnka skammt abemacíklibs enn frekar í 50 mg tvisvar á sólarhring.

Ef skammtur abemacíklibs hefur verið minnkaður í 50 mg tvisvar á sólarhring og óhjákvæmilegt er að hefja gjöf öflugs CYP3A4 hemils samhliða má halda áfram að gefa abemacíklib í þessum skammti en fylgjast skal mjög vel með teiknum um eiturverkanir.

Einnig er hægt að minnka skammt abemacíklibs í 50 mg einu sinni á sólarhring eða hætta gjöf abemacíklibs alveg.

Ef notkun CYP3A4-hemilsins er hætt á að hefja gjöf upphaflegs skammts abemacíklibs aftur eins og hann var fyrir gjöf CYP3A4 hemilsins (eftir 3-5 helmingunartíma CYP3A4 hemilsins).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er þörf á skammtaaðlögun vegna aldurs (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt eða miðlungs skerta nýrnastarfsemi. Engar upplýsingar liggja fyrir um gjöf abemacíklibs hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi, nýrnasjúkdóm á lokastigi, eða hjá sjúklingum í skilun (sjá kafla 5.2). Gæta skal varúðar við gjöf abemacíklibs hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi, og fylgjast skal vel með teiknum um eiturverkanir.

Skert lifrastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta fyrir sjúklinga með vægt (Child Pugh-flokkur A) eða miðlungs (Child Pugh-flokkur B) skerta lifrastarfsemi. Mælt er með að draga úr tíðni skömmtunar hjá sjúklingum með verulega (Child Pugh-flokkur C) skerta lifrastarfsemi, þannig að lyfið sé gefið einu sinni á sólarhring (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun abemacíklíbs hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagiöf

Verzenios er til inntöku.

Taka má skammtinn með eða án matar. Ekki skal taka skammtinn með greipaldini eða greipaldinsafa (sjá kafla 4.5).

Sjúklingar ættu að taka lyfið á um það bil sama tíma dags á hverjum degi.

Töflurnar á að gleypa heilar (ekki má tyggja þær, mylja eða skipta þeim áður en þeim er kyngt).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Daufkyrningafæð

Greint hefur verið frá daufkyrningafæð hjá sjúklingum sem fá abemacíklíb. Mælt er með skammtaaðlögun hjá sjúklingum sem fá daufkyrningafæð af stigi 3 eða 4 (sjá kafla 4.2). Banvæn tilfelli blóðsýkingar með daufkyrningafæð komu fram hjá <1% sjúklinga með brjóstakrabbamein með meinvörpum. Brýnt skal fyrir sjúklingi að greina heilbrigðisstarfsmanni ávallt frá ef sjúklingur fær hita.

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra

Greint hefur verið frá sýkingum hjá sjúklingum sem fengu abemacíklíb ásamt lyfjum sem verka á innkirtla með meiri tíðni en hjá sjúklingum sem fengu lyf sem verka á innkirtla. Greint hefur verið frá lungnasýkingu hjá sjúklingum sem fengu abemacíklíb án þess að daufkyrningafæð væri jafnframt til staðar. Banvæn tilfelli komu fram hjá <1% sjúklinga með brjóstakrabbamein með meinvörpum. Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna sýkinga og veita viðeigandi meðferð.

Bláæðasegarek

Tilkynnt var um bláæðasegarek hjá sjúklingum sem fengu abemacíklíb ásamt lyfjum sem verka á innkirtla. Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna segamyndunar í djúpbláæðum og lungnasegareks og meðhöndla slíkt eins og við á. Nauðsynlegt getur verið að breyta skömmtum af abemacíklíbi, eftir stigi bláæðasegareks (sjá kafla 4.2).

Slagæðasegarek

Í rannsóknum á brjóstakrabbameini með meinvörpum hefur sést hugsanlega aukin hættu á alvarlegum tilvikum slagæðasegareks, þ.m.t. blóðþurrðarslagi og hjartadrepi, þegar abemacíklíb var gefið ásamt lyfjum sem verka á innkirtla. Hafa á í huga ávinning og áhættu af því að halda áfram meðferð með abemacíklíbi hjá sjúklingum sem fá alvarleg tilvik slagæðasegareks.

Hækkun amínótransferasa

Greint hefur verið frá hækkun ALAT og ASAT hjá sjúklingum sem fá abemacíklíb. Hugsanlega er þörf á skammtaaðlögun abemacíklíbs, með hliðsjón af því hve mikið gildi ALAT eða ASAT hafa hækkað (sjá kafla 4.2).

Niðurgangur

Algengasta aukaverkunin er niðurgangur. Í klínískum rannsóknum var miðgildi tíma þar til fyrsta tilvik niðurgangs kom fram um það bil 6 til 8 dagar, og miðgildi þess tíma sem niðurgangur stóð yfir var 7 til 12 dagar (af stigi 2) og 5 til 8 dagar (af stigi 3). Vessaþurrð getur komið fram í kjölfar niðurgangs. Sjúklingar ættu að hefja meðferð með stemmandi lyfjum, s.s. lóperamíði, við fyrstu teikn um niðurgang, auka vökvainntöku og hafa samband við heilbrigðisstarfsmann. Mælt er með skammtaaðlögun hjá sjúklingum sem fá niðurgang af $\geq$ stigi 2 (sjá kafla 4.2).

Millivefslungnasjúkdómur/lungnabólga

Tilkynnt hefur verið um millivefslungnasjúkdóm/lungnabólgu hjá sjúklingum sem fá abemacíklíb. Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til einkenna frá öndunarferum sem geta bent til millivefslungnasjúkdóms/lungnabólgu og veita viðeigandi meðferð. Nauðsynlegt getur verið að breyta skömmtum abemacíklíbs, eftir alvarleika millivefslungnasjúkdóms/lungnabólgu (sjá kafla 4.2). Hætta á meðferð með abemacíklíbi fyrir fullt og allt hjá sjúklingum með millivefslungnasjúkdóm/lungnabólgu af stigi 3 eða 4.

Samtímis notkun CYP3A4-virkja

Forðast skal samhliða notkun CYP3A4-virkja því hætta er á að þeir dragi úr verkun abemacíklíbs (sjá kafla 4.5).

Innyflakreppa (visceral crisis)

Engar upplýsingar um öryggi og verkun liggja fyrir um notkun abemacíklíbs hjá sjúklingum með innyflakreppu (visceral crisis).

Laktósi

Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki nota lyfið.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif annarra lyfja á lyfjahvörf abemacíklíbs

Abemacíklíb umbrotnar aðallega fyrir tilstilli CYP3A4.

CYP3A4-hemlar

Samhliða gjöf abemacíklíbs með CYP3A4-hemlum getur aukið plasmáþétti abemacíklíbs. Hjá sjúklingum með langt gengið krabbamein og/eða krabbamein með meinvörpum leiddi samhliða gjöf klarítrómýcíns, sem er CYP3A4-hemill, til 3,4-faldrar aukningar á útsetningu abemacíklíbs í plasma og til 2,5-faldrar aukningar á samanlagðri leiðréttri (potency adjusted) útsetningu óbundins abemacíklíbs í plasma og virkra umbrotsefna þess.

Forðast skal notkun öflugra CYP3A4-hemla samhliða abemacíklíbi. Ef nauðsynlegt reynist að gefa öfluga CYP3A4-hemla samhliða ætti að minnka skammt abemacíklíbs (sjá kafla 4.2), og veita eftirlit m.t.t. eiturverkana. Dæmi um öfluga CYP3A4-hemla, ekki tæmandi upptalning: klarítrómýcín, ítrakónazól, ketókónazól, lópínavír/rítónavír, posakónazól eða voríkónazól. Forðist greipaldin eða greipaldinsafa.

Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum handa sjúklingum sem fá meðferð með miðlungi öflugum eða vægum CYP3A4-hemlum. Hins vegar á að fylgjast náið með þeim með tilliti til teikna um eiturverkanir.

CYP3A4-virkjar

Samhliða gjöf abemacíkíls og rifampisíns, sem er öflugur CYP3A4-virkji, dró úr plasmabéttni abemacíkíls um 95% og úr leiðréttri (potency adjusted) plasmabéttni óbundins abemacíkíls og virkra umbrotsefna þess, um 77%, með hliðsjón af $AUC_{0-\infty}$. Forðast skal samhliða notkun öflugra CYP3A4-virkja (þ.m.t. (ekki tæmandi upptalning): karbamazepín, fenýtóín, rifampicín og jóhannesarjurt) því hætta er á að þeir dragi úr verkun abemacíkíls.

Áhrif abemacíkíls á lyfjahvörf annarra lyfja

Lyf sem eru hvarfefni ferja

Abemacíkíl og helstu virku umbrotsefni þess hamla eftirtaldar ferjur í nýrum: OCT2 (lífræn katjónaferja 2 í nýrum), MATE1 (multidrug and extrusion toxin protein) og MATE2-K. Milliverkanir abemacíkíls *in vivo* við klínískt marktæk hvarfefni þessara ferja, svo sem dófetilíð eða kreatínín, geta átt sér stað (sjá kafla 4.8). Í klínískri rannsókn á milliverkun lyfja með metformíni (hvarfefni OCT2, MATE1 og 2) sem gefið var samhliða 400 mg af abemacíkíli kom fram lítil hækkun (37%) á plasmaútsetningu metformíns, sem hafði þó ekki klíníska þýðingu. Þetta var rakið til minnkaðrar nýrnaseytingar án þess að nein áhrif kæmu fram á gauklasíun.

Hjá heilbrigðum þátttakendum leiddi samhliða gjöf abemacíkíls og lóperamíðs, sem er hvarfefni P-glýkópróteins (P-gp), til 9% hækkunar á plasmaútsetningu lóperamíðs með hliðsjón af $AUC_{0-\infty}$ og 35% hækkunar með hliðsjón af C_{max} . Þetta var ekki talið hafa klíníska þýðingu. Samt sem áður kunna *in vivo* milliverkanir abemacíkíls og hvarfefna þessara ferja sem hafa þröngan lækningalegan stuðul, t.d. dígoxín eða dabigatran etexílat, að eiga sér stað, með hliðsjón af þeirri hömlun sem sjá má *in vitro* á P-gp og viðnámsprótein brjóstakrabbameins (BCRP).

Í klínískri rannsókn hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein voru engar milliverkanir milli abemacíkíls annars vegar og anastrózóls, fulvestrants, exemestans, letrózóls eða tamoxífens hins vegar, sem höfðu klíníska þýðingu.

Enn er ekki vitað hvort abemacíkíl getur dregið úr verkun altækra hormónagetnaðarvarna.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri/Getnaðarvarnir hjá konum

Konur á barneignaraldri eiga að nota mjög örugga getnaðarvörn (t.d. tvöfalda vörn (double barrier)) meðan á meðferð stendur og í a.m.k. 3 vikur eftir að meðferð lýkur (sjá kafla 4.5).

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun abemacíkíls á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Verzenios er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort abemacíkíl skilst út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Sjúklingar sem fá abemacíkíl ættu ekki að hafa barn á brjósti.

Frjósemi

Áhrif abemacíkíls á frjósemi hjá mönnum eru óþekkt. Þó engin áhrif á frjósemi karldýra hafi sést hjá rottum, benda eituráhrif á frumur í karlkyns æxlunarfærum hjá mús, rottum og hundum til þess að

abemacíklíð geti skert frjósemi hjá karldýrum. Hvorki sáust aukaverkanir á kvenkyns æxlunarfæri hjá músum, rottum eða hundum, né áhrif á frjósemi kvendýra og fyrstu stig fósturþroska hjá rottum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Verzenios hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ráðleggja skal sjúklingum að gæta varúðar við akstur og notkun véla ef þeir finna fyrir þreytu eða svima meðan á meðferð með Verzenios stendur (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar eru niðurgangur, sýkingar, daufkyrningafæð, hvítfrumnafæð, blóðleysi, þreyta, ógleði, uppköst, hárlös og minnkuð matarlyst.

Innan við 5% af algengustu aukaverkununum, að frátöldum daufkyrningafæð, hvítfrumnafæð og niðurgangi, voru af stigi ≥ 3 .

Tafla yfir aukaverkanir

Í eftirfarandi töflum eru aukaverkanir skráðar samkvæmt líffæraflokkun og tíðni samkvæmt flokkun MedDRA. Tíðniflokkun er sem hér segir: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 8. Aukaverkanir sem tilkynnt var um í 3. stigs rannsóknum á meðferð með abemacíklíði ásamt lyfjum sem verka á innkirtla^a (N = 3.559) og eftir markaðssetningu lyfsins

Líffæraflokkur	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýkingar ^b			
Blóð og eitlar	Daufkyrningafæð Hvítfrumnafæð Blóðleysi Blóðflagnafæð Eitilfrumnafæð ^h		Daufkyrningafæð með hita ^e	
Efnaskipti og næring	Minnkuð matarlyst			
Taugakerfi	Höfuðverkur ^f Bragðtruflun ^g Sundl ^g			
Augu		Aukin táramyndun	Blossasýn (photopsia) Glærubólga	
Æðar		Bláæðasegarek ^c		
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Millivefslungnasjúkdómur/lungnabólga ^d		
Meltingarfæri	Niðurgangur Uppköst Ógleði Munnbólga ^f	Meltingartruflanir ^f		

Húð og undirhúð	Hárlos ^g Kláði ^g Útbrot ^g	Naglakvilli ^f Húðpurkur ^e		Regnboga- roði
Stoðkerfi og bandvefur		Máttleysi í vöðvum ^e		
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Hiti ^e þreyta			
Rannsóknaniðurstöður	Hækkað gildi alanín- amínótransferasa ^g Hækkað gildi aspartat- amínótransferasa ^g			

^a Abemaciklób í samsettri meðferð með anastrozóli, letrózóli, exemestani, tamoxifeni eða fulvestranti.

^b Sýkingar ná til allra tilkynnta kjörhugtaka í líffæraflokknum Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra.

^c Bláæðasegarek nær til segamyndunar í djúpláæðum (DVT), lungnasegareks, segamyndunar í bláæðastokki heila (cerebral venous sinus thrombosis), segamyndun í neðanviðbeinsbláæð (subclavian thrombosis), segamyndun í holandarbláæð (axillary vein thrombosis), djúpsegamyndun í neðri holæð (DVT inferior vena cava) og segamyndun í grindarholsbláæð (pelvic venous thrombosis).

^d Millivefslungnasjúkdómur/lungnabólga hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein án meinvarpa nær til allra tilkynnta kjörhugtaka sem falla undir stöðluðu MedDRA skilgreininguna (SMQ) millivefslungnasjúkdóm. Hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein með meinvörpum ná kjörhugtökin til millivefslungnasjúkdóms, lungnabólgu, trefjunarlungnabólgu (organising pneumonia), bandvefsmýndun í lungum og lokandi berkjungabólgu (bronchiolitis obliterans).

^e Eingöngu taldar aukaverkanir hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein með meinvörpum (MONARCH 2 og MONARCH 3).

^f Eingöngu taldar aukaverkanir hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein án meinvarpa (monarchE).

^g Algengt hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein án meinvarpa (monarchE), mjög algengt hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein með meinvörpum (MONARCH 2 og MONARCH 3).

^h Algengt hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein með meinvörpum (MONARCH 2 og MONARCH 3), mjög algengt hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein án meinvarpa (monarchE).

Lýsing á völdum aukaverkunum

Daufkyrningafæð

Oft var greint frá daufkyrningafæð í öllum rannsóknunum. Í monarchE-rannsókninni var tilkynnt um daufkyrningafæð hjá 45,8% sjúklinga. Tilkynnt var um fækkun daufkyrninga af stigi 3. eða 4 (byggt á rannsóknaniðurstöðum) hjá 19,1% sjúklinga sem fengu abemaciklób ásamt lyfjum sem verka á innkirtla, og var miðgildi tíma þar til hún kom fram 30 dagar og miðgildi tíma þar til hún hafði gengið til baka 16 dagar. Tilkynnt var um daufkyrningafæð með hita hjá 0,3% sjúklinga. Í MONARCH 2- og MONARCH 3-rannsóknunum var tilkynnt um daufkyrningafæð hjá 45,1% sjúklinga. Greint var frá fækkun daufkyrninga af stigi 3 eða 4 (byggt á gögnum frá rannsóknarstofu) hjá 28,2% sjúklinga sem fengu abemaciklób í samsettri meðferð með arómatasahemlum eða fulvestranti. Miðgildi tíma þar til daufkyrningafæð af stigi 3 eða 4 kom fyrst fram var 29 til 33 dagar, og miðgildi tíma þar til hún hafði gengið til baka var 11 til 15 dagar. Greint var frá daufkyrningafæð með hita hjá 0,9% sjúklinga. Mælt er með skammtaaðlögun hjá sjúklingum sem fá daufkyrningafæð af stigi 3 eða 4 (sjá kafla 4.2).

Niðurgangur

Algengasta aukaverkunin sem greint var frá var niðurgangur (sjá töflu 8). Nýgengi var mest á fyrsta mánuði meðferðar með abemaciklób, og tíðni fór lækandi eftir það. Í monarchE-rannsókninni var miðgildi tíma þar til niðurgangur af einhverju stigi kom fyrst fram 8 dagar. Miðgildi þess tíma sem niðurgangur stóð yfir var 7 dagar ef hann var af stigi 2 og 5 dagar ef hann var af stigi 3. Í MONARCH 2- og MONARCH 3-rannsóknunum var miðgildi tíma þar til niðurgangur, óháð stigi, kom fyrst fram um það bil 6 til 8 dagar. Miðgildi þess tíma sem niðurgangur stóð yfir var 9 til 12 dagar ef hann var af stigi 2 og 6 til 8 dagar ef hann var af stigi 3. Niðurgangur gekk til baka að upphafsgildum eða lægra með stuðningsmeðferð á borð við lóperamíð og/eða skammtaaðlögun (sjá kafla 4.2).

Hækkun aminótransferasa

Í monarchE-rannsókninni var oft tilkynnt um hækkun gildi ALAT og ASAT (12,3% og 11,8%, í þeirri röð) hjá sjúklingum sem fengu abemaciklób ásamt lyfjum sem verka á innkirtla. Tilkynnt var um hækkun af stigi 3 eða 4 á gildum ALAT eða ASAT (byggt á rannsóknaniðurstöðum) hjá 2,6% og 1,6% sjúklinga. Miðgildi tíma þar til hækkun af stigi 3 eða 4 á gildi ALAT kom fram var 118 dagar og miðgildi tíma þar til hún hafði gengið til baka var 14,5 dagar. Miðgildi tíma þar til hækkun af stigi 3 eða 4 á gildi ASAT kom fram var 90,5 dagar og miðgildi tíma þar til hún hafði gengið til baka var 11 dagar. Í MONARCH 2- og MONARCH 3-rannsóknunum var oft greint frá hækkun ALAT (15,1%) og hækkun ASAT (14,2%) hjá sjúklingum sem fengu abemaciklób í samsettri meðferð með arómatasahemlum eða fulvestranti. Greint var frá hækkun ALAT eða ASAT af stigi 3 eða 4 (byggt á rannsóknarniðurstöðum) hjá 6,1% sjúklinga annars vegar og 4,2% sjúklinga hins vegar. Miðgildi tíma þar til hækkun ALAT af stigi 3 eða 4 kom fyrst fram var 57 til 61 dagur, og miðgildi tíma þar til ástandið hafði batnað var 14 dagar. Miðgildi tíma þar til hækkun ASAT af stigi 3 eða 4 kom fyrst fram var 71 til 185 dagar, og miðgildi tíma þar til ástandið hafði batnað var 13 til 15 dagar. Mælt er með skammtaaðlögun hjá sjúklingum sem fá hækkun ALAT eða ASAT af stigi 3 eða 4 (sjá kafla 4.2).

Kreatínín

Þó svo það flokkist ekki sem aukaverkun hefur verið sýnt fram á að abemaciklób eykur kreatínín í sermi. Í monarchE-rannsókninni var gildi kreatíníns í sermi hækkað hjá 99,3% sjúklinga (byggt á rannsóknaniðurstöðum) og af þeim var hækkunin af stigi 3 eða 4 hjá 0,5% sjúklinga. Hjá sjúklingum sem fengu eingöngu lyf sem verka á innkirtla var tilkynnt um hækkað gildi kreatíníns í sermi (af öllum stigum) hjá 91,0% sjúklinga. Í MONARCH 2- og MONARCH 3-rannsóknunum voru 98,3% sjúklinga með hækkað kreatínín í sermi (byggt á rannsóknarniðurstöðum), og af þeim voru 1,9% með hækkun af stigi 3 eða 4. Af þeim sjúklingum sem fengu arómatasahemil eða fulvestrant eingöngu var greint frá 78,4% aukningu kreatíníns í sermi (öll stigun samkvæmt rannsóknarniðurstöðum). Sýnt hefur verið fram á að abemaciklób eykur kreatínín í sermi vegna hömlunar á seytiferjum í nýrnápíplum, án þess að hafa áhrif á starfsemi gaukla í nýrum (samkvæmt mælingum á úthreinsun íohexóls) (sjá kafla 4.5). Í klínískum rannsóknum kom aukning kreatíníns fram á fyrsta mánuði meðferðar með abemaciklób, gildi kreatíníns héldust há en stöðug meðan á meðferðinni stóð, hækkunin gekk til baka þegar meðferð var hætt og þessu fylgdu ekki breytingar á vísunum um nýrnastarfsemi, t.d. þvagefni í blóði (BUN), cystatin C eða útreiknaður gauklasíunarhraði byggt á cystatin C.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtn

Ef ofskömmtn abemaciklób á sér stað getur þreyta og niðurgangur komið fram. Veita skal almenna stuðningsmeðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, próteínkínasahemlar, ATC-flokkur: L01EF03.

Verkunarháttur

Abemaciklób er kröftugur og sértækur hemill kýklín-háðra kínasa 4 og 6 (CDK4 og CDK6), og er virkastur gegn kýklín D1/CDK4 í ensímmælingum. Abemaciklób hindrar fosförun sjónukímfrumnaæxlispróteins (retinoblastoma protein, Rb) og kemur með því móti í veg fyrir framvindu G1-fasa frumuskiptingar yfir í S-fasa sem dregur úr æxlisvexti. Í frumulínum

brjóstakrabbameins með jákvæða estrógenviðtaka kom viðvarandi hömlun abemacíklibís á markfrumur í veg fyrir að Rb-fosfórun gæti átt sér stað, sem leiddi til frumuhrörnunar og frumudaða. *In vitro* eru krabbameinsfrumulínur sem eru Rb-neikvæðar eða búa yfir litlu Rb almennt ekki eins næmar fyrir abemacíklibi. Í brjóstakrabbameinslíkönum með ósamgena ágræðslu leiddi meðferð með abemacíklibi, annað hvort einu sér eða samhliða andestrógenum, í daglegum skömmtum án hlés í klínískt marktækri þéttni, til æxlisminnkunar.

Lyfhrif

Hjá krabbameinssjúklingum hamlar abemacíklib CDK4 og CDK6 eins og hömlun á fosfórun á Rb og tóþóísómerasa II alfa gefur til kynna, sem leiðir af sér truflun á frumuhringrásinni ofan G1-takmörkunarpunktsins (restriction point).

Raflífeðlisfræði hjartans

Áhrif abemacíklibís á QTcF-bil voru metin hjá 144 sjúklingum með langt gengið krabbamein. Ekki sást neinar stórar breytingar (p.e. > 20 ms) á QTcF-bili við sýnilega meðal hámarksþéttni abemacíklibís við jafnvægi, eftir meðferðarskammta.

Greining á útsetningu og svörun hjá heilbrigðum þátttakendum við útsetningu sem var sambærileg við 200 mg skammt tvisvar á sólarhring sýndi að abemacíklib lengdi ekki QTcF-bil að því leyti að það væri klínískt marktækt.

Verkun og öryggi

Brjóstakrabbamein án meinvarpa

Slembiraðaða 3. stigs rannsóknin monarchE: Verzenios ásamt lyfjum sem verka á innkirtla

Lagt var mat á verkun og öryggi meðferðar með Verzenios ásamt viðbótarmeðferð með lyfjum sem verka á innkirtla í monarchE-rannsókninni, slembiraðaðri, opinni 3. stigs rannsókn sem gerð var hjá konum og körlum með brjóstakrabbamein án meinvarpa með hormónaviðtaka en án húðþekjuvaxtarþáttaviðtaka 2 á æxlisfrumum (HR-jákvætt, HER2-neikvætt), sem breiðst hafði til eitla (node-positive) og var í mikilli hættu á að taka sig upp aftur. Mikil hætta á að krabbameinið tæki sig upp aftur í hópi 1 var skilgreind samkvæmt klínískum og meinafræðilegum skilyrðum: annað hvort ≥ 4 eitlar með æxlisfrumum í holhönd eða 1-3 eitlar með æxlisfrumum í holhönd og a.m.k. eitt eftirtalinna skilyrða uppfyllt: stærð æxlis ≥ 5 cm eða vefjafræðilegt stig 3.

Alls var 5.637 sjúklingum slembiraðað í hlutföllunum 1:1 til að fá 2 ára meðferð með 150 mg af Verzenios tvisvar á dag, ásamt hefðbundinni meðferð með lyfjum sem verka á innkirtla, samkvæmt ákvörðun læknisins eða eingöngu hefðbundna meðferð með lyfjum sem verka á innkirtla. Slembiröðun var lagskipt eftir fyrri krabbameinslyfjameðferð, stöðu varðandi tíðahvörf og heimshluta. Í lagskiptingunni töldust karlar með konum sem höfðu lokið tíðahvörfum. Sjúklingar höfðu lokið staðbundinni meðferð (með eða án formeðferðar eða viðbótarmeðferðar með krabbameinslyfjum). Sjúklingar þurftu að hafa náð sér af bráðum aukaverkunum fyrri krabbameinslyfjameðferðar eða geislameðferðar. 21 dagur þurfti að hafa liðið frá lokum krabbameinslyfjameðferðar og 14 dagar þurftu að hafa liðið frá lokum geislameðferðar. Sjúklingar máttu hafa fengið allt að 12 vikna viðbótarmeðferð með lyfjum sem verka á innkirtla fyrir slembiröðun. Ekki var heimilt að fá viðbótarmeðferð með fulvestranti sem hefðbundna meðferð með lyfjum sem verka á innkirtla. Sjúklingar með ECOG-færnistuðul (Eastern Cooperative Oncology Group) 0 eða 1 voru gjaldgengir. Sjúklingar með sögu um bláæðasegarek voru útilokaðir frá þátttöku í rannsókninni. Eftir lok meðferðartímabils rannsóknarinnar héldu sjúklingar í báðum meðferðarhópum áfram að fá viðbótarmeðferð með lyfjum sem verka á innkirtla þannig að uppsöfnuð meðferðarlengd yrði a.m.k. 5 ár og allt að 10 ár, ef það var læknisfræðilega viðeigandi. Konum fyrir tíðahvörf, konum sem voru að nálgast tíðahvörf og karlmönnum voru gefnir LHRH-virkjar ef klínískt tilefni var til.

Af þeim 5.637 sjúklingum sem var slembiraðað voru 5.120 teknir inn í hóp 1, sem samsvarar 91% af meðferðar-ákvörðunar þýðinu (ITT). Í hópi 1 voru lýðfræðilegir eiginleikar og einkenni æxla við upphaf rannsóknarinnar með svipuðum hætti í báðum meðferðarhópunum. Miðgildi aldurs sjúklinga

sem teknir voru inn í rannsóknina var u.þ.b. 51 ár (á bilinu 22-89 ár), 15% sjúklinga voru 65 ára eða eldri, 99% voru konur, 71% voru af hvítum kynstofni, 24% voru af asískum kynstofni og 5% voru af öðrum kynstofnum. 43% sjúklinganna höfðu ekki náð tíðahvörfum eða voru að nálgast tíðahvörf. Flestir sjúklinganna höfðu áður fengið krabbameinslyfjameðferð (36% höfðu fengið formeðferð, 62% höfðu fengið viðbótarmeðferð) og geislameðferð (96%). Meðal lyfja sem verka á innkirtla og sjúklingar fengu upphaflega voru letrozól (39%), tamoxifen (31%), anastrozól (22%) eða exemestan (8%).

Sextíu og fimm prósent sjúklinga voru með æxlisfrumur í fleiri en 4 eitlum, 41% voru með 3. stigs æxli og 24% voru með æxli sem voru ≥ 5 cm að stærð við skurðaðgerð.

Aðalendapunktur var lifun án ífarandi sjúkdóms hjá meðferðar-ákvörðunar þýðinu, skilgreindur sem tíminn frá slembiröðun þar til fyrst varð vart við endurkomið ífarandi brjóstakrabbameinsæxli í sama brjósti, endurkomið ífarandi brjóstakrabbameinsæxli á sama svæði, endurkominn sjúkdóm annars staðar í líkamanum, ífarandi brjóstakrabbameinsæxli í hinu brjóstinu, annað frumkomið ífarandi krabbamein annars staðar en í brjósti eða dauðsfall af einhverri ástæðu. Aðal aukaendapunktur var lifun án þess að sjúkdómur tæki sig upp á ný á öðrum stað hjá meðferðar-ákvörðunar þýðinu, skilgreindur sem tíminn frá slembiröðun þar til fyrst varð vart við endurkominn sjúkdóm annars staðar í líkamanum eða dauðsfall af einhverri ástæðu.

Rannsóknin náði meginmarkmiði sínu við fyrirfram ákveðna áfangagreiningu (lokadagsetning 16. mars 2020). Tölfræðilega marktæk lenging lifunar án ífarandi sjúkdóms sást hjá sjúklingum sem fengu Verzenios ásamt lyfjum sem verka á innkirtla samanborið við þá sem fengu eingöngu lyf sem verka á innkirtla í meðferðar-ákvörðunar þýðinu (ITT). Samþykki var veitt fyrir stóran undirhóp, hóp 1.

Í frekari greiningu (lokadagsetning 1. apríl 2021) höfðu 91% sjúklinganna í hópi 1 lokið 2 ára rannsóknarmeðferðinni og var miðgildi lengdar eftirfylgni 27,7 mánuðir.

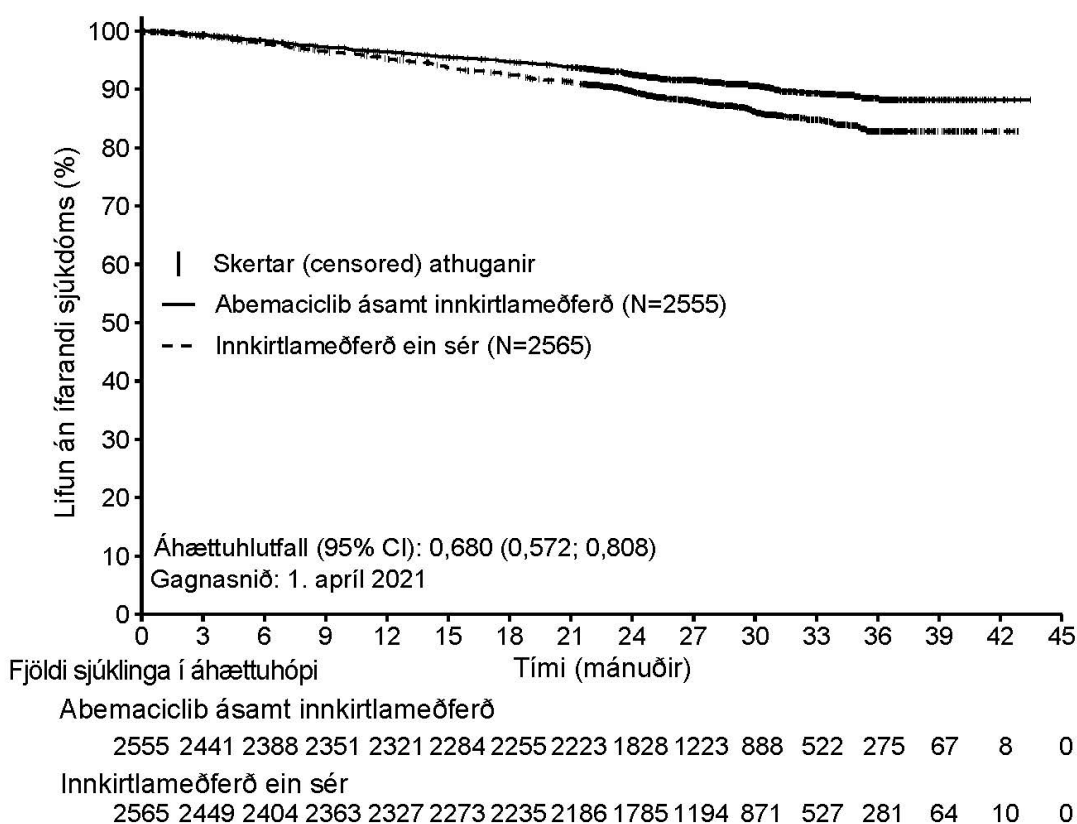
Niðurstöður varðandi verkun í hópi 1 eru teknar saman í töflu 9 og á mynd 1.

Tafla 9. monarchE-rannsóknin: Samantekt á gögnum um verkun (hópur 1)

	Verzenios ásamt lyfjum sem verka á innkirtla N = 2.555	Eingöngu lyf sem verka á innkirtla N = 2.565
Lifun án ífarandi sjúkdóms		
Fjöldi sjúklinga með tilvik (n, %)	218 (8,5)	318 (12,4)
Áhættuhlutfall (95 % öryggismörk)	0,680 (0,572; 0,808)	
Lifun án ífarandi sjúkdóms eftir 24 mánuði (%; 95% öryggismörk)	92,6 (91,4; 93,5)	89,6 (88,3; 90,8)
Lifun án þess að sjúkdómur tæki sig upp á ný á öðrum stað		
Fjöldi sjúklinga með tilvik (n, %)	179 (7,0)	266 (10,4)
Áhættuhlutfall (95% öryggismörk)	0,669 (0,554; 0,809)	
Lifun án þess að sjúkdómur tæki sig upp á ný á öðrum stað eftir 24 mánuði (%; 95% öryggismörk)	94,1 (93,0; 95,0)	91,2 (90,0; 92,3)

Lokadagsetning: 1. apríl 2021

Mynd 1. monarchE-rannsóknin: Kaplan-Meier graf yfir lifun án ífarandi sjúkdóms (að mati rannsakanda, þýði í hópi 1)



N = fjöldi sjúklinga í þýðinu.

Lokadagsetning: 1. apríl 2021

Ávinningur sást í öllum undirhópum sjúklinga innan hóps 1, eftir heimshluta, stöðu varðandi tíðahvörf og fyrri krabbameinslyfjameðferð.

Langt gengið brjóstakrabbamein eða brjóstakrabbamein með meinvörpum

Slembiröðuð 3. stigs rannsókn MONARCH3: Verzenios í samsettri meðferð með arómatasahemlum

Öryggi og verkun Verzenios í samsettri meðferð með arómatasahemli (anastrozóli eða letrozóli) var metið í MONARCH 3, sem var slembiröðuð, tvíblind 3. stigs samanburðarrannsókn með lyfleysu sem gerð var hjá konum með hormónaviðtakajákvætt, HER2-neikvætt staðbundið langt gengið brjóstakrabbamein eða brjóstakrabbamein með meinvörpum sem höfðu ekki fengið altæka meðferð áður við þessum tiltekna sjúkdómi. Sjúklingum var slembiraðað í hlutfallinu 2:1 til að fá Verzenios 150 mg tvisvar á sólarhring ásamt arómatasahemli sem ekki er steri (non-steroidal) sem gefinn var daglega í ráðlögðum skammti borið saman við lyfleysu ásamt arómatasahemli sem ekki er steri samkvæmt sömu meðferðaráætlun. Aðal endapunkturinn var lifun án versnunar samkvæmt mati rannsakanda, metið samkvæmt RECIST 1.1; lykilaukaendapunktur verkunar tóku til hlutlægrar svörunartíðni (objective response rate, ORR), tíðni klíníks ávinnings (clinical benefit rate, CBR) og heildarlifunar (overall survival, OS).

Miðgildi aldurs þeirra sjúklinga sem tóku þátt í rannsókninni var 63 ár (bil 32-88). Um það bil 39% sjúklinganna höfðu áður fengið krabbameinslyfjameðferð og 44% höfðu fengið meðferð með andhormónum sem viðbótarmeðferð ((neo)adjuvant setting).

Sjúklingar sem höfðu áður fengið viðbótarmeðferð með lyfi með verkun á innkirtla (endocrine therapy) urðu að hafa lokið þeirri meðferð að minnsta kosti 12 mánuðum áður en slembiraðað var í rannsóknina. Meirihluti sjúklinga (96%) var með sjúkdóm með meinvörpum við upphaf rannsóknar. Um það bil 22% sjúklinganna voru eingöngu með beinameinvörp og 53% sjúklinganna voru með meinvörp í innyflum.

Rannsóknin náði þeim aðal endapunkti að auka lifun án versnunar. Aðalverkunarniðurstöðurnar eru teknar saman í töflu 10 og mynd 2.

Tafla 10. MONARCH 3: Samantekt á upplýsingum um verkun (mat rannsakanda, meðferðar-ákvörðunar þýði)

	Verzenios ásamt arómatasahemli	Lyfleysa ásamt arómatasahemli
Lifun án versnunar	N = 328	N = 165
Mat rannsakanda, fjöldi tilvika (%)	138 (42,1)	108 (65,5)
Miðgildi [mánuðir] (95% CI)	28,18 (23,51; NR)	14,76 (11,24; 19,20)
Áhættuhlutfall (95% CI) og p-gildi	0,540 (0,418; 0,698), p = 0,000002	
Óháð endurskoðun á röntgenmyndum, fjöldi tilvika (%)	91 (27,7)	73 (44,2)
Miðgildi [mánuðir] (95% CI)	NR (NR; NR)	19,36 (16,37; 27,91)
Áhættuhlutfall (95% CI) og p-gildi	0,465 (0,339; 0,636); p < 0,000001	
Hlutlæg svörunartíðni^b [%] (95% CI)	49,7 (44,3; 55,1)	37,0 (29,6; 44,3)
Lengd svörunar [mánuðir] (95% CI)	27,39 (25,74; NR)	17,46 (11,21; 22,19)
Hlutlæg svörun hjá sjúklingum með mælanlegan sjúkdóm^a	N = 267	N = 132
Hlutlæg svörunartíðni ^b [%] (95% CI)	61,0 (55,2; 66,9)	45,5 (37,0; 53,9)
Full svörun, (%)	3,4	0
Hlutasvörun, (%)	57,7	45,5
Tíðni klíníks ávinnings^c (mælanlegur sjúkdómur) [%] (95% CI)	79,0 (74,1; 83,9)	69,7 (61,9; 77,5)

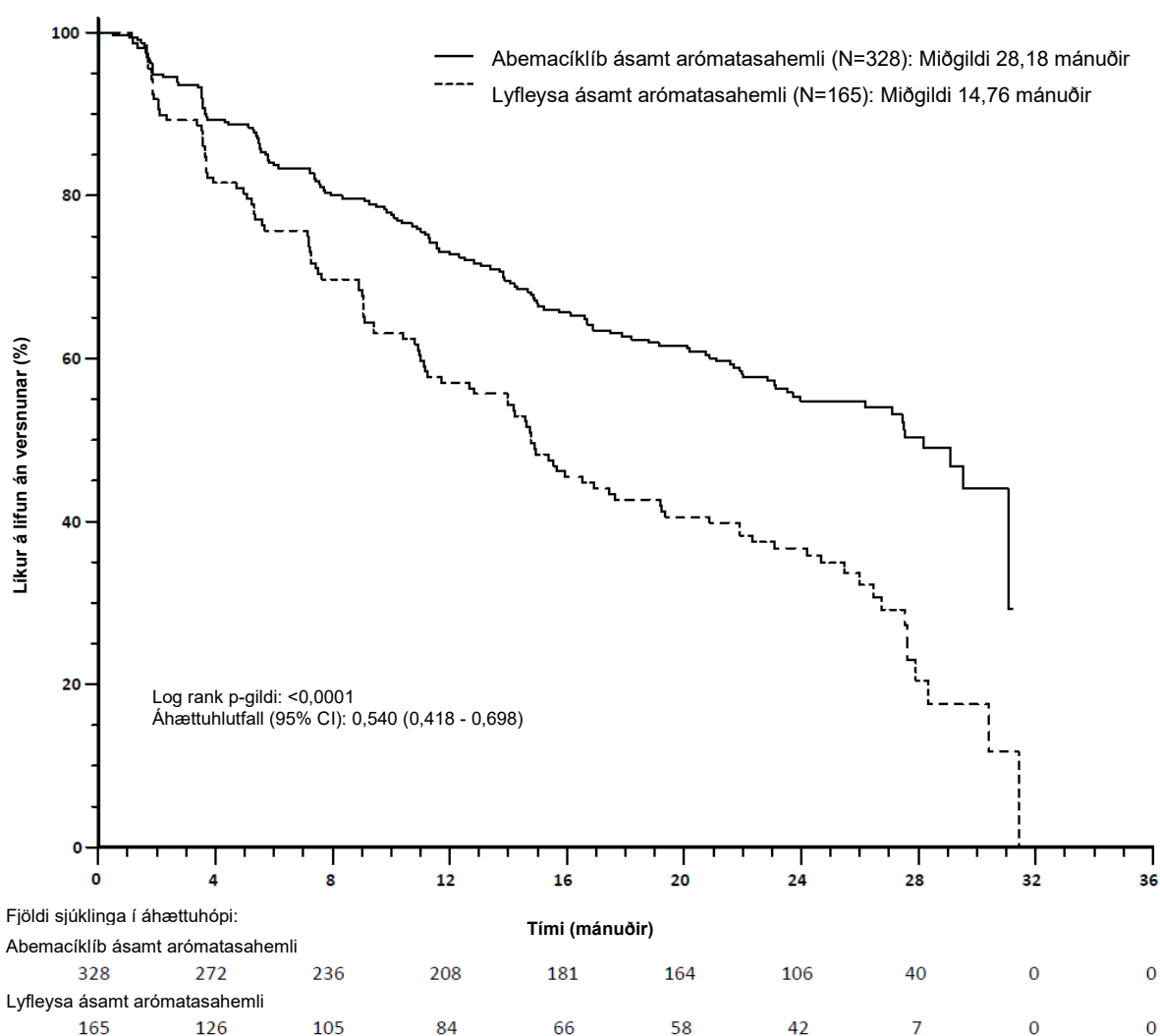
^a Mælanlegur sjúkdómur samkvæmt skilgreiningu RECIST útg. 1.1

^b Full svörun + hlutasvörun

^c Full svörun + hlutasvörun + stöðugur sjúkdómur í ≥ 6 mánuði

N = fjöldi sjúklinga; CI = öryggisbil; NR = náðist ekki.

Mynd 2. MONARCH 3: Kaplan-Meier graf um lifun án versnunar (mat rannsakanda, meðferðar-ákvörðunar þýði)



Þessar niðurstöður samsvara klínískt mikilvægri minnkun áhættu á versnun sjúkdóms eða dauða hjá 46% sjúklinga sem fengu meðferð með abemacíklibi ásamt arómatasahemli.

Heildarlifun var ekki fullmetin við lokagreiningu lifunar án versnunar (93 tilvik samtals í báðum hópunum). Áhættuhlutfall var 1,057 (95% CI: 0,683; 1,633), $p = 0,8017$.

Röð fyrirfram skilgreindra greininga á undirflokkum lifunar án versnunar sýndi samhljóða niðurstöður í undirflokkum sjúklinga þar sem meðal annars var litið til aldurs (< 65 ára eða ≥ 65 ára), staðsetningar sjúkdóms, stöðu sjúkdóms (ný (*de novo*) meinvörp, endurtekin meinvörp, staðbundinn langt genginn endurtekin sjúkdómur), hvort til staðar var mælanlegur sjúkdómur, stöðu prógesterónviðtaka og ECOG-færniskori í upphafi. Hjá sjúklingum með sjúkdóm í innnyflum dró úr hættu á versnun sjúkdóms eða dauða (áhættuhlutfall 0,567 [95% CI: 0,407; 0,789]), miðgildi lifunar án versnunar 21,6 mánuðir samanborið við 14,0 mánuði; hjá sjúklingum sem voru eingöngu með beinameinvörp (áhættuhlutfall 0,565, [95% CI: 0,306; 1,044]); og hjá sjúklingum sem voru með mælanlegan sjúkdóm (áhættuhlutfall 0,517, [95% CI: 0,392; 0,681]).

Við fyrstu áfangagreiningu á heildarlifun höfðu samanlagt orðið 197 tilvik í hópunum tveimur og var áhættuhlutfallið 0,786 (95% CI: 0,589; 1,049).

Við aðra áfangagreiningu á heildarlifun höfðu samanlagt orðið 255 tilvik í hópunum tveimur og var áhættuhlutfallið 0,754 (95% öryggismörk: 0,584; 0,974).

Niðurstöðurnar úr lokagreiningu á heildarlifun voru ekki tölfræðilega marktækar (teknar saman í töflu 11 og mynd 3).

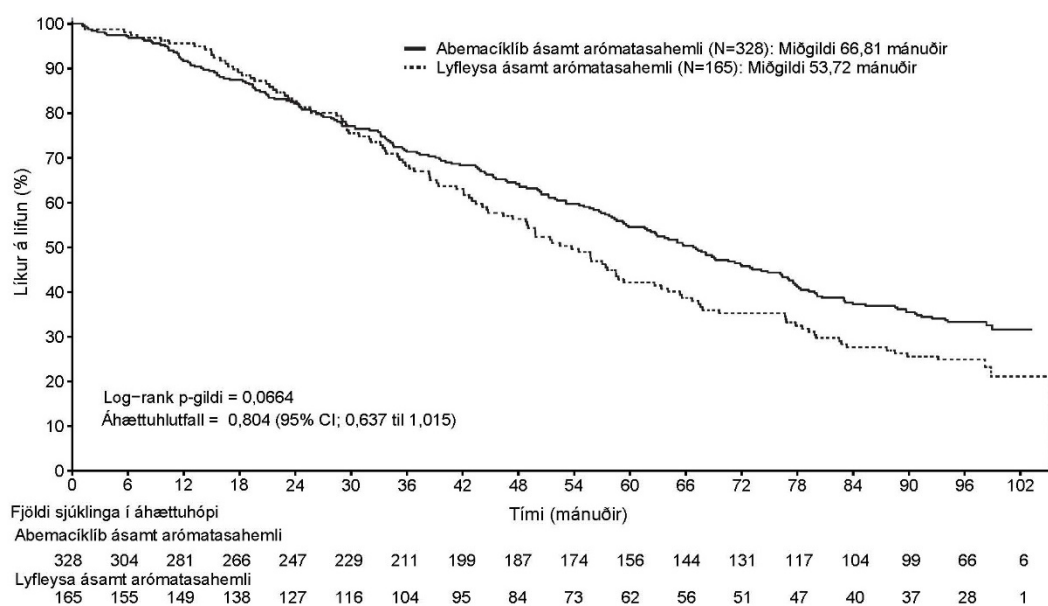
Tafla 11.: MONARCH 3: Samantekt á niðurstöðum varðandi heildarlifun (meðferðar – ákvörðunar þýði)

	Verzenios ásamt anastrozólí eða letrozólí	Lyfleysa ásamt anastrozólí eða letrozólí
Heildarlifun	N = 328	N = 165
Fjöldi tilvika (n, %)	198 (60,4)	116 (70,3)
Miðgildi heildarlifunar [mánuðir] (95% CI)	66,81 (59,21; 74,83)	53,72 (44,75; 59,34)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,804 (0,637; 1,015)	

Skammstafanir: N = fjöldi sjúklinga; CI = öryggismörk.

Greining á heildarlifun hjá sjúklingum með sjúkdóm í innnyflum sýndi áhættuhlutfall fyrir heildarlifun sem var 0,758 (95% CI: 0,558; 1,030). Miðgildi heildarlifunar var 63,72 mánuðir í hópnum sem fékk abemaciclib ásamt arómatasahemli og 48,82 mánuðir í hópnum sem fékk lyfleysu ásamt arómatasahemli. Eins og átti við um meðferðar-ákvörðunar þýðið voru niðurstöðurnar ekki tölfræðilega marktækar.

Mynd 3. MONARCH 3: Kaplan-Meier graf yfir heildarlifun (meðferðar-ákvörðunar þýði)



Slembiröðuð 3. stigs rannsókn MONARCH 2: Verzenios í samsettri meðferð með fulvestranti
 Öryggi og verkun Verzenios í samsettri meðferð með fulvestranti var metið í MONARCH 2, sem var slembiröðuð, tvíblind 3. stigs samanburðarrannsókn með lyfleysu sem gerð var hjá konum með hormónaviðtakajákvætt, HER2-neikvætt staðbundið langt gengið brjóstakrabbamein eða brjóstakrabbamein með meinvörpum. Sjúklingum var slembiraðað í hlutfallinu 2:1 til að fá Verzenios 150 mg tvisvar á sólarhring ásamt fulvestranti 500 mg með eins mánaðar millibili, þar sem 500 mg viðbótarskammtur var gefinn tveimur vikum eftir fyrsta skammt; eða til að fá lyfleysu ásamt fulvestranti samkvæmt sömu áætlun. Aðal endapunkturinn var lifun án versnunar samkvæmt mati rannsakanda, metið samkvæmt RECIST 1.1; lykilaukaendapunktur verkunar tóku til hlutlægrar svörunartíðni (objective response rate, ORR), tíðni klíníks ávinnings (clinical benefit rate, CBR) og heildarlifunar (overall survival, OS).

Miðgildi aldurs þeirra sjúklinga sem tóku þátt í rannsókninni var 60 ár (bil 32-91 ár). Í báðum meðferðarhópnum var meirihluti sjúklinga hvítur og hafði ekki fengið krabbameinslyfjameðferð við

sjúkdómi með meinvörpum. Um það bil 17% sjúklinganna höfðu ekki hafið tíðahvörf eða voru að nálgast tíðahvörf og fengu GnRH-virkja til að bæla starfsemi eggjastokka. Um það bil 56% sjúklinganna voru með meinvörp í innyflum. Um það bil 25% sjúklinganna voru með frumkomið innkirtlaviðnám (versnun þrátt fyrir lyf með verkun á innkirtla (endocrine therapy) á fyrstu tveimur árum viðbótarmeðferðar með lyfi með verkun á innkirtla, eða á fyrstu 6 mánuðum með lyfi með verkun á innkirtla sem fyrsta valkost þegar um var að ræða brjóstakrabbamein með meinvörpum) og hjá meirihluta sjúklinga kom innkirtlaviðnám fram síðar. 59% sjúklinganna höfðu síðast fengið meðferð með lyfi með verkun á innkirtla sem viðbótarmeðferð, og 38% sem meðferð við meinvörpum.

Rannsóknin náði þeim aðal endapunkti að auka lifun án versnunar. Aðalverkunar niðurstöðurnar eru teknar saman í töflu 12 og mynd 4.

Tafla 12. MONARCH 2: Samantekt á upplýsingum um verkun (mat rannsakanda, meðferðar-ákvörðunar þýði)

	Verzenios ásamt fulvestranti	Lyfleysa ásamt fulvestranti
Lifun án versnunar	N = 446	N = 223
Mat rannsakanda, fjöldi tilvika (%)	222 (49,8)	157 (70,4)
Miðgildi [mánuðir] (95% CI)	16,4 (14,4; 19,3)	9,3 (7,4; 12,7)
Áhættuhlutfall (95% CI) og p-gildi	0,553 (0,449; 0,681), p = 0,0000001	
Óháð endurskoðun á röntgenmyndum, fjöldi atvika (%)	164 (36,8)	124 (55,6)
Miðgildi [mánuðir] (95% CI)	22,4 (18,3; NR)	10,2 (5,8; 14,0)
Áhættuhlutfall (95% CI) og p-gildi	0,460 (0,363; 0,584); p < 0,000001	
Hlutlægstvörunartíðni^b [%] (95% CI)	35,2 (30,8; 39,6)	16,1 (11,3; 21,0)
Miðgildi svörunarlengdar [mánuðir] (95% öryggismörk)	NR (18,05; NR)	25,6 (11,9; 25,6)
Hlutlægstvörun hjá sjúklingum með mælanlegan sjúkdóm^a	N = 318	N = 164
Hlutlægstvörunartíðni ^b [%] (95% CI)	48,1 (42,6; 53,6)	21,3 (15,1; 27,6)
Full svörun, (%)	3,5	0
Hlutasvörun, (%)	44,7	21,3
Tíðni klíníks ávinnings^c (mælanlegur sjúkdómur) [%] (95% CI)	73,3 (68,4; 78,1)	51,8 (44,2; 59,5)

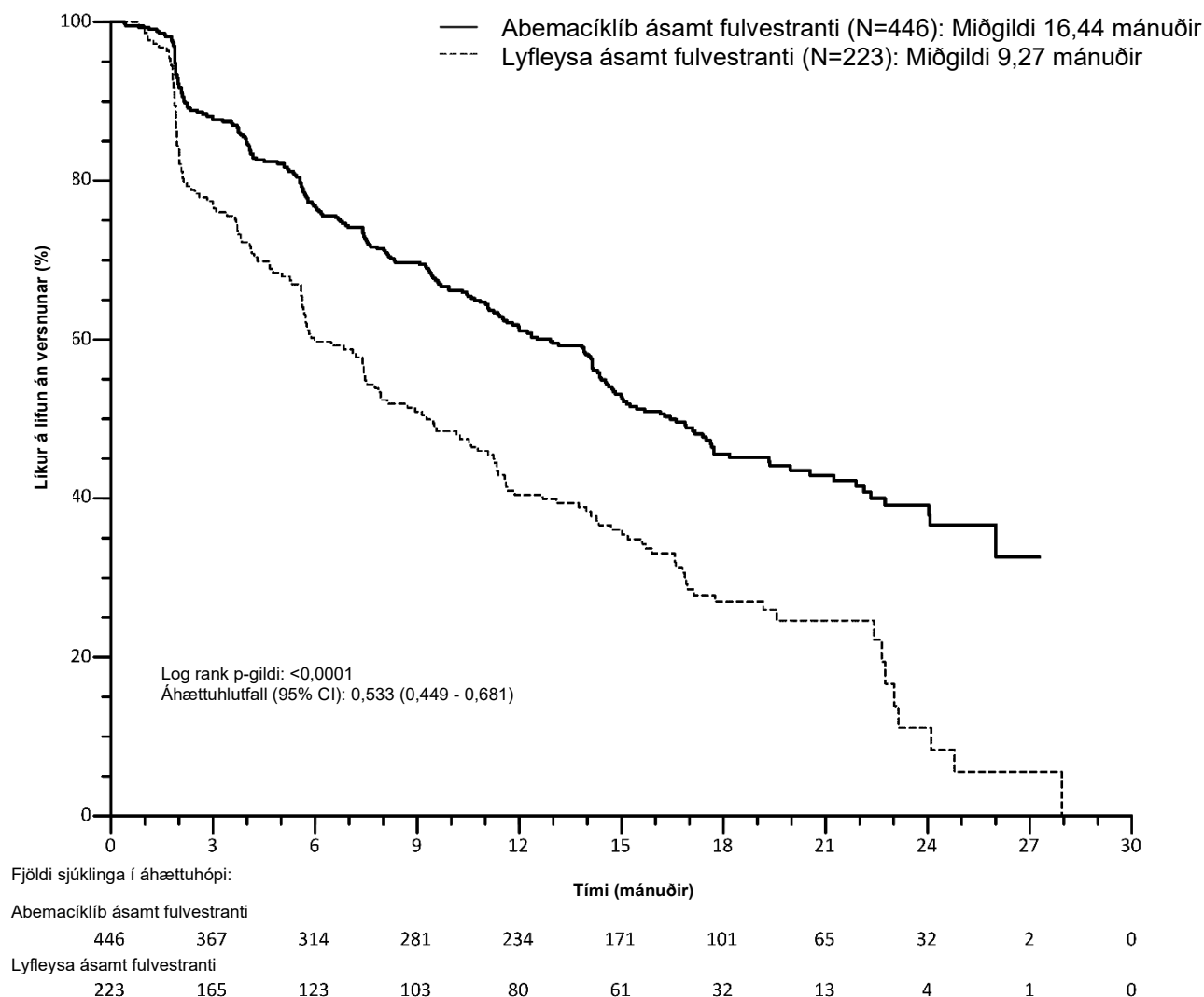
^a Mælanlegur sjúkdómur samkvæmt skilgreiningu RECIST út. 1.1

^b Full svörun + hlutasvörun

^c Full svörun + hlutasvörun + stöðugur sjúkdómur í ≥ 6 mánuði

N = fjöldi sjúklinga; CI = öryggisbil; NR = náðist ekki

Mynd 4. MONARCH 2: Kaplan-Meier graf um lifun án versnunar (mat rannsakanda, meðferðar-ákvörðunar þýði)



Þessar niðurstöður samsvara klínískt marktækri 44,7% minnkun áhættu á versnun sjúkdóms eða dauða hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Verzenios ásamt fulvestranti. Verzenios ásamt fulvestranti jók lifun án versnunar án þess að um væri að ræða klínískt marktæka eða umtalsverða skerðingu á heilsutengdum lífsgæðum.

Röð fyrirfram skilgreindra greininga á undirflokkum lifunar án versnunar sýndi samhljóða niðurstöður í undirflokkum sjúklinga þar sem meðal annars var litið til aldurs (< 65 ára eða ≥ 65 ára), kynþáttar, landsvæðis, staðsetningar sjúkdóms, þoli gagnvart meðferð með lyfi með verkun á innkirtla, hvort til staðar var mælanlegur sjúkdómur, stöðu prógesterónviðtaka og stöðu tíðahvarfa. Hjá sjúklingum með sjúkdóm í innnyflum kom fram minnkun á áhættu sjúkdómsversnunar eða dauða (áhættuhlutfall 0,481 [95% CI: 0,369; 0,627]), miðgildi lifunar án versnunar 14,7 mánuðir samanborið við 6,5 mánuði; hjá sjúklingum sem voru eingöngu með meinvörp í beinum (áhættuhlutfall 0,543 [95% CI: 0,355; 0,833]); hjá sjúklingum með mælanlegan sjúkdóm (áhættuhlutfall 0,523 [95% CI: 0,412; 0,644]). Hjá sjúklingum sem höfðu ekki hafð tíðahvörf eða voru að nálgast tíðahvörf var áhættuhlutfallið 0,415 (95% CI: 0,246; 0,698); hjá sjúklingum sem voru prógesterónviðtaka neikvæðir var áhættuhlutfall 0,509 (95% CI: 0,325; 0,797).

Í undirþýði með staðbundinn langt genginn sjúkdóm eða sjúkdóm með meinvörpum sem ekki hafði áður fengið meðferð með lyfi með verkun á innkirtla var lifun án versnunar sömuleiðis þessu samhljóða.

Við fyrirfram ákveðna áfangagreiningu á heildarlifun (lokadagsetning 20. júní 2019), sást tölfræðilega marktækur ávinningur hjá meðferðar-ákvörðunar þýðinu meðal sjúklinga sem fengu Verzenios ásamt fulvestranti, borið saman við þá sem fengu lyfleysu ásamt fulvestranti. Niðurstöður varðandi heildarlifun eru teknar saman í töflu 13.

Tafla 13. MONARCH 2: Samantekt gagna um heildarlifun (meðferðar-ákvörðunar þýði)

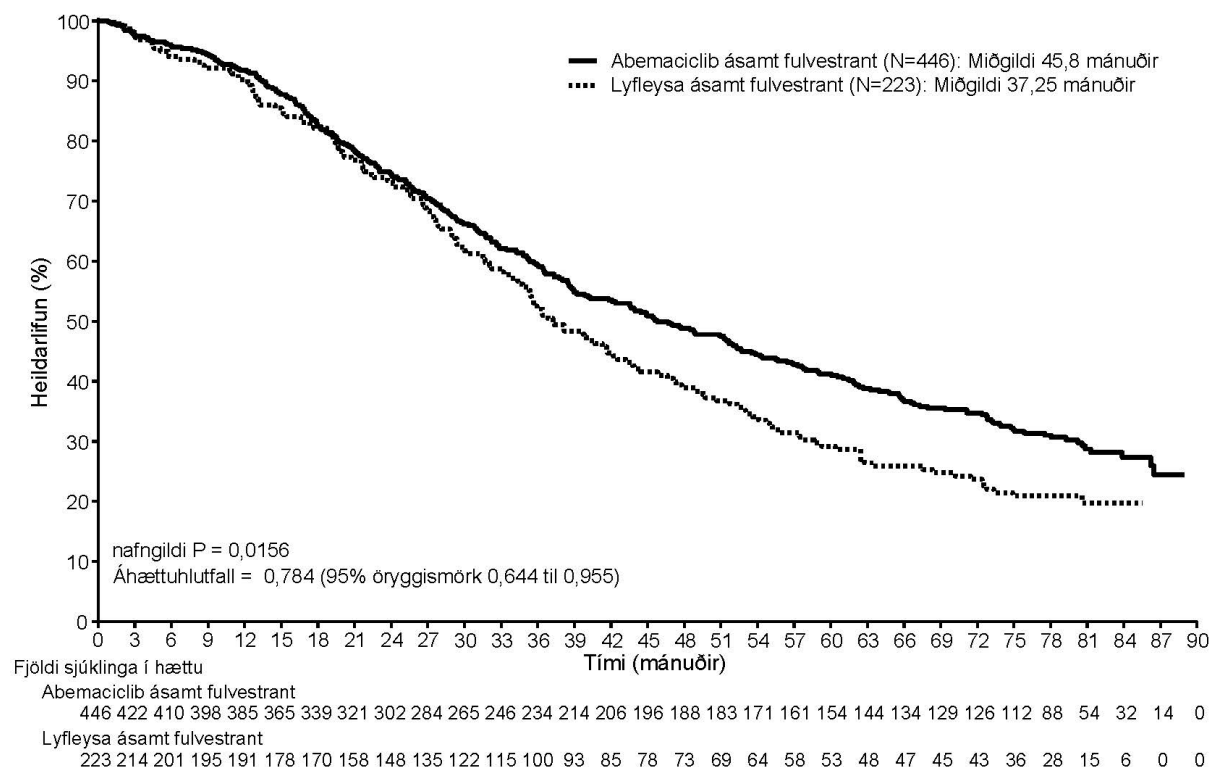
	Verzenios ásamt fulvestranti	Lyfleysa ásamt fulvestranti
Heildarlifun	N = 446	N = 223
Fjöldi tilvika (n, %)	211 (47,3)	127 (57,0)
Miðgildi heildarlifunar [mánuðir] (95% CI)	46,7 (39,2; 52,2)	37,3 (34,4; 43,2)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,757 (0,606; 0,945)	
p-gildi	0,0137	

N = fjöldi sjúklinga, CI = öryggisbil

Greining á heildarlifun eftir lagskiptingu sýndi að áhættuhlutfall fyrir heildarlifun var 0,675 (95% öryggismörk: 0,511; 0,891) hjá sjúklingum með sjúkdóm í innnyflum og 0,686 (95% öryggismörk: 0,451; 1,043) hjá sjúklingum með frumkomið innkirtlaviðnám.

Við fyrirfram ákveðna lokagreiningu á heildarlifun (lokadagsetning 18. mars 2022) sáust 440 tilvik í meðferðarhópnum tveimur. Sá ávinningur varðandi heildarlifun sem áður hafði sést í áfangagreiningu á heildarlifun (lokadagsetning 20. júní 2019) hélst hjá hópnum sem fékk abemaciclíb ásamt fulvestranti, borið saman við hópinn sem fékk lyfleysu ásamt fulvestranti, og var áhættuhlutfallið 0,784 (95% öryggismörk: 0,644; 0,955). Miðgildi lengdar heildarlifunar var 45,8 mánuðir hjá hópnum sem fékk abemaciclíb ásamt fulvestranti og 37,25 mánuðir hjá hópnum sem fékk lyfleysu ásamt fulvestranti. Niðurstöður varðandi heildarlifun eru sýndar á mynd 5.

Mynd 5. MONARCH 2: Kaplan-Meier graf yfir heildarlifun (meðferðar-ákvörðunar þýði)



Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Verzenios við brjóstakrabbameini hjá öllum undirhópum barna (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Verkun og öryggi Verzenios í samsettri meðferð með irinótekan og temózólómíð var metið í J1S-MC-JP04-rannsókninni sem var fjölsetra, slembiröðuð, opin 2. stigs rannsókn á þátttakendum með Ewings sarkmein sem voru endurkomin eða svöruðu ekki meðferð. Aðal endapunkturinn var lifun án versnunar sjúkdóms að mati blindaðrar og óháðrar matsnefndar. 46 þátttakendum á aldrinum 3 til 35 ára var slembiraðað til að fá annað hvort Verzenios ásamt irinótekan og temózólómíð eða irinótekan og temózólómíð í hlutfallinu 2:1. 58,7 % sjúklinga (27 sjúklingar) voru < 18 ára. 45 þátttakendur fengu meðferð í 21 dags lotum þangað til sjúkdómurinn versnaði eða öðrum skilyrðum um að hætta meðferð var náð. Enginn munur kom fram í lifun án versnunar sjúkdóms þegar Verzenio var bætt við meðferð. Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms var 2,8 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Verzenios í samsettri meðferð með irinótekan og temózólómíð og 2,9 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með irinótekan og temózólómíð (áhættuhlutfall 0,64 [95 % öryggismörk: 0,28, 1,45]).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Abemacíklíb frásogast hægt, með $T_{\max}$ 8 klukkustundir og meðalnýtingu um það bil 45%. Á ráðlagða skammtabilinu 50-200 mg er aukning á plasmaútsetningu (AUC) og $C_{\max}$ nokkurn veginn í réttu hlutfalli við skammtastærðir. Jafnvægi var náð innan fimm daga í kjölfar endurtekinnar lyfjagjafar tvisvar á sólarhring, og abemacíklíb safnaðist upp með margfeldismeðaltali uppsöfnunarhlutfalls upp á 3,7 (frávíksstuðull 58%) og 5,8 (frávíksstuðull 65%) með hliðsjón af $C_{\max}$ annars vegar og AUC hins vegar, talið í sömu röð.

Fiturík máltíð jók samanlagt AUC fyrir abemacíklíb og virku umbrotsefni þess um 9% og $C_{\max}$ um 26%. Þessar breytingar voru ekki taldar hafa klíniska þýðingu. Því má taka abemacíklíb með eða án matar.

Dreifing

Abemacíklíb er mikið bundið plasmapróteinum í mönnum (að meðaltali um það bil 96% til 98%). Margfeldismeðaltal almenns dreifingarrúmmáls er um það bil 750 lítrar (frávíksstuðull 69%) sem gefur til kynna að abemacíklíb dreifist inn í líkamsvefi.

Þéttni abemacíklíbs og virkra umbrotsefna þess í heila- og mænuvökva er sambærileg við þéttni óbundins efnis í plasma.

Umbrot

Úthreinsun abemacíklíbs fer aðallega fram með umbrotum í lifur. Abemacíklíb umbrotnar í nokkur umbrotsefni, fyrst og fremst fyrir tilstilli cýtókróm P450 (CYP) 3A4. Helsta umbrotsleiðin er hýdroxýlering í umbrotsefni sem berst um líkamann, með AUC sem er 77% af AUC óbreytta efnisins. Þessu til viðbótar berast N- desetyl- og N-desetylhydroxýumbrotsefni um líkamann, með AUC sem er annars vegar 39% og hins vegar 15% af AUC óbreytta efnisins. Þessi virku umbrotsefni hafa svipaða virkni og abemacíklíb.

Brotthvarf

Margfeldismeðaltal lifraráðhrensunar (CL) abemacíklíbs var 21,8 l/klst. (frávíksstuðull 39,8%) og meðalhelmingunartími brotthvarfs abemacíklíbs í plasma sjúklinga var 24,8 klukkustundir (frávíksstuðull 52,1%). Eftir stakan skammt af [^{14}C]-abemacíklíbi til inntöku var um það bil 81% af

skammtinum skilið út með hægðum og 3,4% skilið út með þvagi. Meirihluti þess sem skilið var út með hægðum voru umbrotsefni.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldur, kyn og líkamsþyngd

Byggt á lyfjahvarfagreiningu á þýði hjá sjúklingum með krabbamein (135 karlar og 859 konur; á aldrinum 24 til 91 árs; og með líkamsþyngd á bilinu 36 til 175 kg) hafði aldur, kyn og líkamsþyngd engin áhrif á útsetningu abemacíklíbs.

Skert lifrarstarfsemi

Abemacíklíb umbrotar í lifur. Væg (Child Pugh-flokkur A) og miðlungs (Child Pugh-flokkur B) skert lifrarstarfsemi hafði engin áhrif á útsetningu abemacíklíbs. Hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh-flokkur C) jókst $AUC_{0-\infty}$ abemacíklíbs 2,1-falt og leiðrétt (potency adjusted) $AUC_{0-\infty}$ fyrir samanlagt óbundið abemacíklíb og virk umbrotsefni þess jókst 2,4-falt. Helmingunartími abemacíklíbs jókst úr 24 klukkustundum í 55 klukkustundir (sjá kafla 4.2).

Skert nýrnastarfsemi

Abemacíklíb og umbrotsefni þess skiljast að litlu leyti út um nýru. Væg og miðlungsmikil skerðing á nýrnastarfsemi hafði engin áhrif á útsetningu abemacíklíbs. Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi, nýrnasjúkdóm á lokastigi, eða um sjúklinga í skilun.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í rannsóknum á músum, rottum og hundum sem stóðu yfir í allt að 13 vikur kom í ljós að þau áhrif á líffæri sem helst skipta máli hvað varðar menn komu fram í meltingarvegi, blóð- og eitilfrumumyndandi líffærum og æxlunarfærum karldýra. Áhrif á augu og hjartalokur komu eingöngu fram hjá nagdýrum við útsetningu sem skiptir máli klínískt. Hjá nagdýrum koma áhrif á lungu og beinagrindarvöðva einungis fram við útsetningu sem var a.m.k. tvisvar sinnum meiri en útsetning hjá mönnum. Áhrif á nýru hjá nagdýrum komu einungis fram við útsetningu sem var a.m.k. sex sinnum meiri en útsetning hjá mönnum. Alger bati eða bati að hluta til sást varðandi öll áhrif á marklíffæri við lok 28-daga batatímabils, að undanskildum áhrifum á æxlunarfæri karldýra.

Eiturverkanir á erfðaeefni

Abemacíklíb hafði ekki stökkbreytandi áhrif í bakteríuprófi (Ames próf (bacterial reverse mutation)), olli ekki litningaskemmdum í *in vitro* prófi á eitilfrumum úr blóði úr mönnum, og olli ekki litningaskemmtum í *in vivo* smákjarnaprófi á beinmerg úr rottum.

Krabbameinsvaldandi áhrif

Hugsanleg krabbameinsvaldandi áhrif abemacíklíbs voru metin í 2 ára rannsóknum á rottum og músum. Hjá karlkyns rottum olli dagleg inntaka abemacíklíbs góðkynja millifrumukirtlæxlum (interstitial cell adenomas) í eistum við útsetningu sem var u.þ.b. 1,5 sinnum klínísk útsetning hjá mönnum. Auk þess sást millifrumuöfþættur (interstitial cell hyperplasia) við útsetningu sem var u.þ.b. 0,1 sinnum klínísk útsetning hjá mönnum. Ekki er vitað hvort þessi áhrif eiga einnig við um menn. Engin æxli sem rekja mátti til gjafar abemacíklíbs sást hjá músum eða kvenkyns rottum.

Skerðing frjósemi

Abemacíklíb getur skert frjósemi kynþroska karldýra. Í rannsóknum á eitiráhrifum endurtekinna skammta, sem stóðu í allt að 3 mánuði, sást áhrif sem tengdust abemacíklíbi í eistum, eistnalypþum, blöðruhálskirtli og sáðblöðrum og voru þau meðal annars minnkuð þyngd líffæra, frumuleifar í píplum, minnkaður fjöldi sáðfrumna, víkkun á píplum, rýrnun og niðurbrot/drep. Þessi áhrif komu fram hjá rottum og hundum við útsetningu sem var u.þ.b. 2 og 0,02 sinnum klínísk útsetning hjá

mönnum, í þeirri röð. Í rannsókn á frjósemi hjá karlkyns rottum hafði abemacíklíb engin áhrif á æxlunargetu.

Í rannsókn á frjósemi kvendýra og fyrstu stigum fósturþroska hjá rottum og í rannsóknum á eituráhrifum endurtekinna skammta hafði abemacíklíb engin áhrif á æxlunargetu eða önnur mikilvæg áhrif á æxlunarfæri kvendýra, sem bentu til hættu á skertri frjósemi hjá kvendýrum.

Eiturverkanir á þroska

Abemacíklíb var vansköpunarvaldur og olli minni fósturþyngd ef móðir var útsett fyrir skömmtum sem voru sambærilegir við ráðlagða skammta fyrir menn.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Natríumkroskarmellósi
Laktósaeinhýdrat
Örkristallaður sellúlósi
Vötnuð kísilkvoða
Natríumsterýlfúmarat

Filmuhúð

Verzenios 50 mg filmuhúðaðar töflur

Pólývínýlalkóhól (E1203)
Títandíoxíð (E171)
Makrógól (E1521)
Talkúm (E553b)
Gult járnoxíð (E172)
Rautt járnoxíð (E172)

Verzenios 100 mg filmuhúðaðar töflur

Pólývínýlalkóhól (E1203)
Títandíoxíð (E171)
Makrógól (E1521)
Talkúm (E553b)

Verzenios 150 mg filmuhúðaðar töflur

Pólývínýlalkóhól (E1203)
Títandíoxíð (E171)
Makrógól (E1521)
Talkúm (E553b)
Gult járnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

PCTFE/PE/PVC þynnur, innsiglaðar með álpynnu, í pakkningum sem innihalda 14, 28, 42, 56, 70 eða 168 filmuhúðaðar töflu.

Rifgataðar stakskammtapynnupakkningar úr áli/áli sem innihalda 28 x 1 filmuhúðaða töflu.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 27. september 2018
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 23. júní 2023

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar (www.lyfjastofnun.is).

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
 - Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.
- Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
1. Verkunarrannsókn eftir veitingu markaðsleyfis (PAES): Til að meta frekar verkun og öryggi við notkun Verzenios samhliða lyfjum sem verka á innkirtla til viðbótarmeðferðar hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein án meinvarpa með hormónaviðtaka en án húðþekjuvaxtarþáttaviðtaka 2 á æxlisfrumum (HR-jákvætt, HER2-neikvætt), sem breiðst hafði til eitla (node-positive) og var í mikilli hættu á að taka sig upp aftur, skal markaðsleyfishafi leggja fram 5 ára eftirfylgniskýrslu um monarchE-rannsóknina.	2Q 2026

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA MEÐ 50 MG FILMUHÚÐUÐUM TÖFLUM****1. HEITI LYFS**

Verzenios 50 mg filmuhúðaðar töflur
abemacíklíb

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 50 mg af abemacíklíbi.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: laktósi. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 filmuhúðaðar töflur
28 x 1 filmuhúðuð tafla
28 filmuhúðaðar töflur
42 filmuhúðaðar töflur
56 filmuhúðaðar töflur
70 filmuhúðaðar töflur
168 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1307/001 (14 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/18/1307/002 (168 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/18/1307/003 (28 x 1 filmuhúðuð tafla)
EU/1/18/1307/010 (28 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/18/1307/011 (56 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/18/1307/016 (42 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/18/1307/017 (70 filmuhúðaðar töflur)

13. LOTUNÚMER<, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Verzenios 50 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNA FYRIR 50 MG FILMUHÚÐAÐAR TÖFLUR

1. HEITI LYFS

Verzenios 50 mg töflur
abemaciklób

2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA

Lilly

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER<, AÐKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

5. ANNAD

Má
Þri
Mi
Fi
Fö
Lau
Su

Morgunn
Kvöld

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM RIFGÖTUÐ STAKSKAMMTAÐYNNA FYRIR 50 MG FILMUHÚÐAÐAR TÖFLUR

1. HEITI LYFS

Verzenios 50 mg töflur
abemaciklib

2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA

Lilly

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA MEÐ 100 MG FILMUHÚÐUÐUM TÖFLUM****1. HEITI LYFS**

Verzenios 100 mg filmuhúðaðar töflur
abemaciklób

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg af abemaciklíbi.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: laktósi. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 filmuhúðaðar töflur
28 x 1 filmuhúðuð tafla
28 filmuhúðaðar töflur
42 filmuhúðaðar töflur
56 filmuhúðaðar töflur
70 filmuhúðaðar töflur
168 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1307/004 (14 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/18/1307/005 (168 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/18/1307/006 (28 x 1 filmuhúðuð tafla)
EU/1/18/1307/012 (28 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/18/1307/013 (56 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/18/1307/018 (42 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/18/1307/019 (70 filmuhúðaðar töflur)

13. LOTUNÚMER<, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Verzenios 100 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNA FYRIR 100 MG FILMUHÚÐAÐAR TÖFLUR
--

1. HEITI LYFS

Verzenios 100 mg töflur
abemaciklób

2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA

Lilly

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Má
Þri
Mi
Fi
Fö
Lau
Su

Morgunn
Kvöld

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM RIFGÖTUÐ STAKSKAMMTAÐYNNA FYRIR 100 MG FILMUHÚÐAÐAR TÖFLUR
--

1. HEITI LYFS

Verzenios 100 mg töflur
abemaciklib

2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA

Lilly

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA MEÐ 150 MG FILMUHÚÐUÐUM TÖFLUM****1. HEITI LYFS**

Verzenios 150 mg filmuhúðaðar töflur
abemaciklób

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg af abemaciklíbi.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: laktósi. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 filmuhúðaðar töflur
28 x 1 filmuhúðuð tafla
28 filmuhúðaðar töflur
42 filmuhúðaðar töflur
56 filmuhúðaðar töflur
70 filmuhúðaðar töflur
168 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1307/007 (14 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/18/1307/008 (168 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/18/1307/009 (28 x 1 filmuhúðuð tafla)
EU/1/18/1307/014 (28 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/18/1307/015 (56 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/18/1307/020 (42 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/18/1307/021 (70 filmuhúðaðar töflur)

13. LOTUNÚMER<, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Verzenios 150 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNA FYRIR 150 MG FILMUHÚÐAÐAR TÖFLUR
--

1. HEITI LYFS

Verzenios 150 mg töflur
abemaciklób

2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA

Lilly

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Má
Þri
Mi
Fi
Fö
Lau
Su

Morgunn
Kvöld

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM RIFGÖTUÐ STAKSKAMMTAÐYNNA FYRIR 150 MG FILMUHÚÐAÐAR TÖFLUR
--

1. HEITI LYFS

Verzenios 150 mg töflur
abemaciklób

2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA

Lilly

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Verzenios 50 mg filmuhúðaðar töflur
Verzenios 100 mg filmuhúðaðar töflur
Verzenios 150 mg filmuhúðaðar töflur
abemacíklib

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, eða lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Verzenios og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Verzenios
3. Hvernig nota á Verzenios
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Verzenios
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Verzenios og við hverju það er notað

Verzenios er lyf við krabbameini sem inniheldur virka efnið abemacíklib.

Abemacíklib hamlar virkni próteina sem kallast cýclín-háðir kínasar 4 og 6. Þessi prótín eru óeðlilega virk í sumum krabbameinsfrumum og valda því að þeim fjölgar hömlulaust. Hömlun á virkni þessara próteina getur hægt á vexti krabbameinsfrumna, dregið úr stærð æxlisins og tafið framþróun krabbameinsins.

Verzenios er notað til að meðhöndla ákveðnar tegundir brjóstakrabbameins (hormónaviðtakajákvætt (HR+), húðþekjuvaxtarþáttaviðtaka 2-neikvætt (HER2-)) sem hefur:

- dreift sér til eitra í holhönd, án greinanlegrar dreifingar til annarra hluta líkamans, hefur verið fjarlægt með skurðaðgerð og hefur tiltekin einkenni sem auka líkur á að krabbameinið taki sig upp á ný. Meðferðin er oft veitt ásamt meðferð með hormónalyfjum, svo sem arómatasahemlum eða tamoxifen, til að koma í veg fyrir að krabbameinið taki sig upp á ný eftir skurðaðgerð (meðferð eftir skurðaðgerð kallast viðbótarmeðferð).
- dreift sér út fyrir upphaflega æxlið og/eða í önnur líffæri. Það er gefið samhliða hormónameðferð, til dæmis arómatasahemlum eða fulvestranti.

2. Áður en byrjað er að nota Verzenios

Ekki má nota Verzenios

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir abemacíklibi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Verzenios kann að:

- draga úr fjölda hvítra blóðkorna og því auka hættuna á sýkingum. Alvarlegar sýkingar á borð við lungnasýkingar geta verið lífshættulegar;
- valda blóðtöppum í bláæðum;
- valda alvarlegri eða lífshættulegri bólgu í lungum;

- hafa áhrif á lifrarstarfsemi;
- valda niðurgangi. Hefja ætti meðferð með stemmandi lyfjum, s.s. lóperamíði, við fyrstu einkenni um niðurgang. Drekkstu mikið af vökva;
- valda blóðtöppum í slagæðum hjá sjúklingum sem einnig fá meðferð með hormónalyfjum.

Sjá kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“ og hafðu samband við lækni ef þú hefur einhver einkenni.

Það sem lækinn athugar áður en meðferð hefst og meðan á henni stendur

Reglulega verða teknar blóðprufur áður en meðferð hefst og meðan á henni stendur svo hægt sé að sjá hvort Verzenios hafi áhrif á blóðið (hvít blóðkorn, rauð blóðkorn, blóðflögur) eða gildi lifrarensíma í blóðinu.

Börn og unglingar

Verzenios má ekki gefa börnum og unglingum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Verzenios

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Sérstaklega skal láta lækinn eða lyfjafræðing vita áður en Verzenios er tekið ef þú tekur eftirfarandi:

- lyf sem kunna að auka gildi Verzenios í blóðinu:
 - o **Klaritrómýsín** (sýklalyf notað til að meðhöndla bakteríusýkingar)
 - o **Ítrakónazól, ketókónazól, posakónazól, vorikónazól** (notuð til meðferðar við sveppasýkingum)
 - o **Lópínavír/rítónavír** (notuð til meðferðar við HIV/AIDS)
 - o **Digoxín** (notað við hjartasjúkdómum)
 - o **Dabígafranetexilat** (notað til að draga úr hættu á heilablóðfalli og blóðtöppum)
- lyf sem kunna að draga úr verkun Verzenios:
 - o **Karbamazepín** (flogaveikilyf, notað við krömpum eða flogum)
 - o **Rífampísín**, notað við berklum
 - o **Fenýtóín** (notað til að meðhöndla flog)
 - o **Jóhannesarjurt** (jurtalyf notað til meðferðar við vægu þunglyndi og kvíða)

Notkun Verzenios með mat eða drykk

Forðist greipaldin eða greipaldinsafa meðan lyfið er tekið þar sem það kann að auka gildi Verzenios í blóðinu.

Meðganga, brjóstagið og frjósemi

Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Meðganga

Verzenios á ekki að nota á meðgöngu.

Þú ættir að forðast að verða barnshafandi meðan á meðferð með Verzenios stendur.

Ef þú ert á barneignaraldri verður þú að nota örugga getnaðarvörn (t.d. tvöfalda vörn eins og smokk og hettu) meðan á meðferð stendur og í að minnsta kosti þrjár vikur eftir að meðferð lýkur. Konur sem hugsanlegt er að geti orðið þungaðar þurfa að ræða um getnaðarvarnir við lækinn.

Þú verður að láta lækinn vita ef þú verður þunguð.

Brjóstagið

Þú skalt ekki hafa barn á brjósti meðan þú tekur Verzenios. Ekki er vitað hvort Verzenios berst í brjóstamjólki.

Frjósemi

Verzenios getur skert frjósemi hjá körlum. Leitið ráða hjá læknum varðandi frjósemi áður en meðferð hefst.

Akstur og notkun véla

Þreyta og svimi eru mjög algengar aukaverkanir. Ef vart verður óvenjulega mikillar þreytu eða svima skal gæta varúðar við akstur eða notkun véla.

Verzenios inniheldur laktósa (mjólkursykur)

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband lækni áður en lyfið er tekið inn.

Verzenios inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Verzenios

Ráðlagður skammtur

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Þegar Verzenios er gefið samhliða lyfjum sem verka á innkirtla til að meðhöndla brjóstakrabbamein er ráðlagður skammtur af Verzenios 150 mg til inntöku tvisvar á sólarhring.

Ef þú finnur fyrir ákveðnum aukaverkunum meðan þú tekur Verzenios mun lækinn þinn hugsanlega minnka skammtinn eða stöðva meðferðina, annaðhvort tímabundið eða fyrir fullt og allt.

Hvenær og hvernig nota á Verzenios

Taktu Verzenios tvisvar á sólarhring, á um það bil sama tíma á hverjum degi, helst að morgni og að kvöldi, til að ávallt sé nægilegt magn af lyfinu í líkamanum.

Töflurnar má taka með eða án matar en gæta verður þess að forðast greipaldin og greipaldinsafa (sjá kafla 2 „Notkun Verzenios með mat eða drykk“).

Gleypa skal töfluna í heilu lagi með glasi af vatni. Ekki má tyggja, mylja eða brjóta töflurnar áður en þeim er kyngt.

Hve lengi á að nota Verzenios

Taktu Verzenios samfelldt eins lengi og lækinn segir þér. Ef þú tekur Verzenios við brjóstakrabbameini án meinvarpa átt þú að taka lyfið í allt að 2 ár.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú tekur of margar töflur, eða einhver annar en þú tekur lyfið skal hafa samband við lækni eða sjúkrahús. Framvísaðu Verzenios-öskjunni ásamt þessum fylgiseðli. Læknismeðferð kann að vera nauðsynleg.

Ef gleymist að taka Verzenios

Ef þú kastar upp eftir að hafa tekið skammt eða gleymir að taka skammt skaltu taka næsta skammt á venjulegum tíma. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka eða kastað hefur verið upp.

Ef hætt er að nota Verzenios

Ekki hætta að taka Verzenios nema lækinn gefi þér fyrirmæli um það.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Hafðu tafarlaust samband við lækinn ef þú færð eitthvað af eftirfarandi:

- Einkenni á borð við hroll eða hita. Þau kunna að vera merki um lítinn fjölda hvítra blóðkorna (sem getur komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum) og ætti að meðhöndla umsvifalaust. Ef þú ert með hósta, hita og öndunarerfiðleika eða brjóstverk geta það verið merki um lungnasýkingu. Alvarlegar eða lífshættulegar sýkingar eru sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum).
- Sársaukafull bólga í fótleggjum, brjóstverkur, mæði, hröð öndun eða hraður hjartsláttur þar sem slíkt kann að vera vísending um blóðtappa í æð (sem getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum).
- Niðurgangur (sem getur komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum).

Frekari upplýsingar um þær hugsanlegu aukaverkanir sem eru taldar upp hér að framan er að finna í kafla 2.

Aðrar aukaverkanir af Verzenios geta verið:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Sýkingar
- Fækkun á hvítum blóðkornum, rauðum blóðkornum og blóðflögum
- Ógleði, uppköst
- Bólga eða eymsli í munni
- Minnkuð matarlyst
- Höfuðverkur
- Breytingar á bragðskyni
- Hárlos
- Þreyta
- Sundl
- Kláði
- Útbrot
- Óeðlilegar niðurstöður úr lifrarprófum

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Táramyndun
- Vöðvaslappleiki
- Húðþurrkur
- Bólga í lungum, sem veldur mæði, hósta og hækkuðum líkamshita
- Meltingartruflanir eða óþægindi í maga
- Naglakvillar, svo sem brotnar eða klofnar neglur

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Lítil fjöldi hvítra blóðfrumna ásamt hita
- Sjúklingur sér ljósblossa eða augngrugg í sjónsviðinu
- Glærubólga (bólga í glæru (hornhimnu))

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- Viðbrögð á húð sem valda rauðum blettum eða flekkjum á húð og geta litið út eins og skotskífa eða “skotmark” með dökkrauðri miðju umluktri fólari rauðum hringjum (regnbogaroði).

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Verzenios

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnunni og öskjunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki skal nota lyfið ef pakkningin er skemmd eða ber þess merki að átt hafi verið við hana.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Verzenios inniheldur

- Virka innihaldsefnið er abemacíklíb. Verzenios filmuhúðaðar töflur eru fáanlegar í mismunandi styrkleikum:
 - Verzenios 50 mg filmuhúðaðar töflur: hver tafla inniheldur 50 mg abemacíklíb.
 - Verzenios 100 mg filmuhúðaðar töflur: hver tafla inniheldur 100 mg abemacíklíb.
 - Verzenios 150 mg filmuhúðaðar töflur: hver tafla inniheldur 150 mg abemacíklíb.
- Önnur innihaldsefni lyfsins eru:
 - Töflukjarni: vötnuð kísilkvoða, natríumkroskarmellósi, laktósaeinhýdrat, örkristallaður sellulósi, natríumsterýlfúmarat (frekari upplýsingar eru í kafla 2, undir „Verzenios inniheldur natríum“).
 - Filmuhúð: titantvíoxíð (E171), talkúm (E553b), pólývínýlalkóhól (E1203), makrógól 3350 (E1521), gult járnóxið (E172) [eingöngu 50 mg og 150 mg töflur], rautt járnóxið (E172) [eingöngu 50 mg töflur].

Lýsing á útliti Verzenios og pakkningastærðir

- Verzenios 50 mg filmuhúðaðar töflur eru ljósbrúnar sporöskjulaga töflur, merktar með „Lilly“ á annarri hliðinni og „50“ á hinni hliðinni.
- Verzenios 100 mg filmuhúðaðar töflur eru hvítar sporöskjulaga töflur, merktar með „Lilly“ á annarri hliðinni og „100“ á hinni hliðinni.
- Verzenios 150 mg filmuhúðaðar töflur eru gular sporöskjulaga töflur, merktar með „Lilly“ á annarri hliðinni og „150“ á hinni hliðinni.

Verzenios er fáanlegt í dagatalsþynnum með 14, 28, 42, 56, 70 og 168 filmuhúðuðum töflum og rifgötuðum stakskammtaþynnum með 28 x 1 filmuhúðaðri töflu.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/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

Slovenija

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.