

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Verzenios 50 mg filmdragerade tabletter
Verzenios 100 mg filmdragerade tabletter
Verzenios 150 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Verzenios 50 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 50 mg abemaciclib.

Hjälpämne(n) med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 14 mg laktosmonohydrat.

Verzenios 100 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg abemaciclib.

Hjälpämne(n) med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 28 mg laktosmonohydrat.

Verzenios 150 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg abemaciclib.

Hjälpämne(n) med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 42 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerade tabletter (tablett).

Verzenios 50 mg filmdragerade tabletter

Beige oval tablett, 5,2 x 9,5 mm, märkt med "Lilly" på den ena sidan och "50" på den andra.

Verzenios 100 mg filmdragerade tabletter

Vit oval tablett, 6,6 x 12,0 mm, märkt med "Lilly" på den ena sidan och "100" på den andra.

Verzenios 150 mg filmdragerade tabletter

Gul oval tablett, 7,5 x 13,7 mm, märkt med "Lilly" på den ena sidan och "150" på den andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Tidig bröstcancer

Verzenios i kombination med endokrin behandling är indicerat som adjuvant behandling av vuxna

patienter med hormonreceptorpositiv (HR-positiv), human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2-negativ (HER2-negativ), lymfkörtelpositiv bröstcancer i tidigt stadium med hög risk för återfall (se avsnitt 5.1).

Till pre- eller perimenopausala kvinnor ska endokrin behandling med aromatashämmare kombineras med en luteiniserande hormonfrisättande hormonagonist (LHRH-agonist).

Avancerad eller metastaserade bröstcancer

Verzenios är indicerat för behandling av kvinnor med HR-positiv, HER2-negativ lokalt avancerad eller metastaserade bröstcancer i kombination med en aromatashämmare eller fulvestrant som initial endokrinbaserad behandling, eller som tidigare fått endokrin behandling.

Till pre- eller perimenopausala kvinnor ska endokrin behandling kombineras med en LHRH-agonist.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Verzenios ska sättas in och övervakas av läkare med erfarenhet av cancerbehandling.

Dosering

Den rekommenderade dosen abemaciclib är 150 mg två gånger dagligen vid användning i kombination med endokrin behandling. Läs produktresumén för det endokrina läkemedlet för information om rekommenderad dosering.

Behandlingslängd

Tidig bröstcancer

Verzenios ska tas kontinuerligt i två år eller tills sjukdomsrecidiv eller oacceptabla biverkningar uppkommer.

Avancerad eller metastaserad bröstcancer

Verzenios ska tas kontinuerligt så länge patienten har klinisk nytta av behandlingen eller tills oacceptabla biverkningar uppkommer.

Om en patient kräks eller missar en dos av Verzenios ska patienten uppmanas att ta nästa dos enligt schema. Ingen extra dos ska tas.

Dosjusteringar

För hantering av vissa biverkningar kan behandlingsavbrott och/eller dosminskning bli nödvändigt, se tabell 1–7.

Tabell 1. Rekommenderade dosjusteringar vid biverkningar

	Verzenios-dos vid kombinationsbehandling
Rekommenderad dos	150 mg två gånger dagligen
Första dosjusteringen	100 mg två gånger dagligen
Andra dosjusteringen	50 mg två gånger dagligen

Tabell 2. Rekommenderade åtgärder vid hematologiska biverkningar

Komplett blodstatus ska tas innan behandling med Verzenios inleds, varannan vecka under de första två månaderna, en gång i månaden påföljande två månaderna, samt när kliniskt indicerat. Innan behandling sätts in rekommenderas följande värden: absolut neutrofilantal (ANC) $\geq 1\,500/\text{mm}^3$, trombocyter $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ och hemoglobin $\geq 8\text{ g/dl}$.

Biverkans grad ^{a, b}	Rekommenderade åtgärder
Grad 1 eller 2	Ingen dosjustering behövs.
Grad 3	Gör uppehåll i behandlingen tills biverkan återgått till grad 2 eller lägre. Ingen dosjustering behövs.
Grad 3, återkommande, eller grad 4	Gör uppehåll i behandlingen tills biverkan återgått till grad 2 eller lägre. Återuppta med nästa lägre dos.
När administrering av hematopoetiska tillväxtfaktorer krävs	Gör uppehåll i abemaciklibbehandlingen i minst 48 timmar efter administreringen av den senaste dosen hematopoetiska tillväxtfaktorer och tills biverkan återgått till grad 2 eller lägre. Återuppta med nästa lägre dos såvida inte dosen redan var reducerad på grund av den biverkan som ledde till användning av tillväxtfaktor.

^a NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

^b ANC: Grad 1: ANC < LLN - 1 500/mm³; Grad 2: ANC 1 000 - <1 500/mm³; Grad 3: ANC 500 - <1 000/mm³; Grad 4: ANC <500/mm³

LLN = lower limit of normal (nedre normalgränsen)

Tabell 3. Rekommenderade åtgärder vid diarré

Behandling med läkemedel mot diarré, t.ex. loperamid, ska påbörjas vid första tecken på lös avföring.

Biverkans grad ^a	Rekommenderade åtgärder
Grad 1	Ingen dosjustering behövs.
Grad 2	Om biverkan inte gått tillbaka till grad 1 eller lägre inom 24 timmar ska behandlingsuppehåll göras tills så sker. Ingen dosjustering behövs.
Grad 2 som kvarstår eller återkommer efter att samma dos återupptagits, trots maximala stödjande åtgärder	Gör uppehåll i behandlingen tills biverkan återgått till grad 1 eller lägre. Återuppta med nästa lägre dos.
Grad 3 eller 4 eller när sjukhusinläggning krävs	

^a NCI CTCAE

Tabell 4. Rekommenderade åtgärder vid förhöjda aminotransferaser

Alaninaminotransferas (ALAT) och aspartataminotransferas (ASAT) ska kontrolleras innan behandling med Verzenios inleds, varannan vecka under de första två månaderna, en gång i månaden de följande två månaderna, samt på klinisk indikation.

Biverkans grad ^a	Rekommenderade åtgärder
Grad 1 (>ULN-3,0 x ULN) Grad 2 (>3,0-5,0 x ULN)	Ingen dosjustering behövs.
Persisterande eller återkommande grad 2 eller grad 3 (>5,0-20,0 x ULN)	Gör uppehåll i behandlingen tills biverkan återgått till baslinjevärdet eller grad 1. Återuppta med nästa lägre dos.
Förhöjning av ASAT-ALAT värden >3 x ULN med samtidigt totalt bilirubin >2 x ULN, i avsaknad av kolestas	Sätt ut abemaciklib.

Grad 4 (>20,0 x ULN)	Sätt ut abemaciclib.
----------------------	----------------------

^a NCI CTCAE

ULN = Övre normalgränsen ("Upper Limit of Normal")

Tabell 5. Rekommenderade åtgärder vid interstitiell lungsjukdom (ILD)/pneumonit

Biverkans grad ^a	Rekommenderade åtgärder
Grad 1 eller 2	Ingen dosjustering behövs.
Kvarstående eller återkommande grad 2 biverkan som inte går tillbaka till baslinjevärdet eller grad 1 inom 7 dagar trots maximala stödjande åtgärder.	Gör uppehåll i behandlingen tills biverkan återgått till grad 1 eller lägre. Återuppta med nästa lägre dos.
Grad 3 eller 4	Sätt ut abemaciclib.

^a NCI CTCAE

Tabell 6. Rekommenderade åtgärder vid venösa tromboemboliska händelser (VTE)

Biverkans grad ^a	Rekommenderade åtgärder
Tidig bröstcancer	
Alla grader (1, 2, 3 eller 4)	Gör uppehåll i behandling och behandla som kliniskt indicerat. Abemaciclib kan återupptas när patienten är kliniskt stabil.
Avancerad eller metastaserad bröstcancer	
Grad 1 eller 2	Ingen dosjustering behövs.
Grad 3 eller 4	Gör uppehåll i behandling och behandla som kliniskt indicerat. Abemaciclib kan återupptas när patienten är kliniskt stabil.

^a NCI CTCAE

Tabell 7. Rekommenderade åtgärder vid icke-hematologiska biverkningar (gäller ej diarré, förhöjda aminotransferaser, ILD/pneumonit och VTE)

Biverkans grad ^a	Rekommenderade åtgärder
Grad 1 eller 2	Ingen dosjustering behövs.
Kvarstående eller återkommande grad 2 biverkan som inte går tillbaka till baslinjevärdet eller grad 1 inom 7 dagar trots maximala stödjande åtgärder.	Gör uppehåll i behandlingen tills biverkan återgått till grad 1 eller lägre. Återuppta med nästa lägre dos.
Grad 3 eller 4	

^a NCI CTCAE

CYP3A4-hämmare

Samtidig användning av starka CYP3A4-hämmare ska undvikas. Om starka CYP3A4-hämmare inte kan undvikas ska abemaciclibdosen reduceras till 100 mg två gånger dagligen.

I de fall patienten fått dosen reducerad till 100 mg abemaciclib två gånger dagligen och samtidig administrering av en stark CYP3A4-hämmare inte kan undvikas, ska abemaciclibdosen reduceras ytterligare till 50 mg två gånger dagligen.

I de fall patienten fått dosen reducerad till 50 mg abemaciclib två gånger dagligen och samtidig administrering av en stark CYP3A4-hämmare inte kan undvikas, fortsatt med samma abemaciclibdos under noggrann övervakning av tecken på toxicitet. Alternativt kan abemaciclibdosen reduceras till 50 mg en gång dagligen eller sättas ut helt.

Om CYP3A4-hämmaren sätts ut ska abemaciklibdosen ökas till den dos som användes innan CYP3A4-hämmaren sattes in (efter 3 till 5 halveringstider för CYP3A4-hämmaren).

Särskilda patientgrupper

Äldre

Ingen åldersbaserad dosjustering behövs (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion. Det saknas data om administrering av abemaciklib till patienter med gravt nedsatt njurfunktion, terminal njursjukdom, eller patienter som står på dialys (se avsnitt 5.2). Abemaciklib ska administreras med försiktighet till patienter med gravt nedsatt njurfunktion, med noggrann övervakning avseende tecken på biverkan.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med lätt (Child Pugh A) eller måttligt (Child Pugh B) nedsatt leverfunktion. Till patienter med grav (Child Pugh C) leverfunktionsnedsättning rekommenderas att behandlingsfrekvensen minskas till en gång dagligen (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för abemaciklib för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Verzenios är avsett för oral användning.

Tabletterna kan tas med eller utan föda. De ska inte tas tillsammans med grapefrukt eller grapefruktjuice (se avsnitt 4.5).

Patienterna ska ta tabletterna vid ungefär samma tid varje dag.

Tabletten ska sväljas hel (patienten ska inte tugga, krossa eller dela tabletterna innan de sväljs ned).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Neutropeni

Neutropeni har rapporterats hos patienter som får abemaciklib. Dosjustering rekommenderas för patienter som utvecklar neutropeni av grad 3 eller 4 (se avsnitt 4.2). Dödsfall till följd av neutropen sepsis inträffade hos <1 % av patienterna med metastaserad bröstcancer. Patienterna ska uppmanas att rapportera alla feberepisoder till sin läkare.

Infektioner

Infektioner rapporterades hos patienter som får abemaciklib tillsammans med endokrin behandling i högre grad jämfört med patienter som behandlats med endokrin behandling. Infektion i lungorna har rapporterats hos patienter som får abemaciklib utan samtidig neutropeni. Dödsfall inträffade hos <1 % av patienterna med metastaserad bröstcancer.

Patienter bör monitoreras för tecken och symptom på infektion och behandlas på medicinskt

lämpligt sätt.

Venös tromboembolism

Venös tromboembolism rapporterades hos patienterna som behandlades med abemaciklib plus endokrin behandling. Monitorera patienterna avseende tecken och symtom på djup ventrombos eller lungemboli och behandla på medicinskt lämpligt sätt. Beroende på graden av VTE kan abemaciklibdosen behöva justeras (se avsnitt 4.2).

Arteriella tromboemboliska händelser

En potentiellt ökad risk för allvarliga arteriella tromboemboliska händelser (ATEs), inklusive ischemisk stroke och hjärtinfarkt har observerats i studier på metastaserande bröstcancer när abemaciklib administrerades i kombination med endokrin behandling. Fördelarna och riskerna med fortsatt behandling med abemaciklib hos patienter som upplever en allvarlig ATE ska beaktas.

Förhöjda aminotransferaser

Förhöjda ALAT- och ASAT-värden har rapporterats hos patienter som får abemaciklib. Baserat på hur högt ALAT- eller ASAT-värdet är kan abemaciklibdosen behöva justeras (se avsnitt 4.2).

Diarré

Diarré är den vanligaste biverkningen. I kliniska studier var mediantiden till den första diarrén cirka 6–8 dagar, och mediandurationen var mellan 7–12 dagar (grad 2) eller 5–8 dagar (grad 3). Diarré kan leda till uttorkning. Patienterna ska börja med behandling mot diarré, t.ex. loperamid, vid första tecknet på lös avföring, samt öka sitt vätskeintag och meddela sin läkare. Dosjustering rekommenderas för patienter som utvecklar diarré av $\geq$ grad 2 (se avsnitt 4.2).

Interstitiell lungsjukdom (ILD)/pneumonit

ILD/pneumonit har rapporterats hos patienter som får abemaciklib. Monitorera patienterna avseende pulmonella symtom indikativa för ILD/pneumonit och behandla på medicinskt lämpligt sätt. Baserat på grad av ILD/pneumonit kan abemaciklibdosen behöva justeras (se avsnitt 4.2). Sätt ut abemaciklib för patienter med ILD/pneumonit av grad 3 eller 4.

Samtidig användning av CYP3A4-inducerare

Samtidig användning av CYP3A4-inducerare ska undvikas på grund av risken för sämre effekt av abemaciklib (se avsnitt 4.5).

Visceral kris

Det saknas data om abemaciklibs effekt och säkerhet hos patienter med visceral kris.

Laktos

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, dvs. är nästintill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av andra läkemedel på abemaciklibs farmakokinetik

Abemaciklib metaboliseras främst av CYP3A4.

CYP3A4-hämmare

Samtidig administrering av abemaciklib och CYP3A4-hämmare kan öka plasmakoncentrationen av abemaciklib. Samtidig administrering av CYP3A4-hämmaren klaritromycin till patienter med avancerad och/eller metastaserad cancer resulterade i en 3,4-faldig ökning av plasmaexponeringen för abemaciklib och en 2,5-faldig ökning av plasmaexponeringen för obundet potensjusterat abemaciklib plus dess aktiva metaboliter.

Användning av starka CYP3A4-hämmare tillsammans med abemaciklib ska undvikas. Om starka CYP3A4-hämmare måste ges samtidigt ska abemaciklibdosen reduceras (se avsnitt 4.2) och eventuell toxicitet följas upp noga. Exempel på starka CYP3A4-hämmare är, men är inte begränsade till, klaritromycin, itraconazol, ketokonazol, lopinavir/titonavir, posakonazole eller vorikonazol. Undvik grapefrukt och grapefruktjuice.

Ingen dosjustering är nödvändigt hos patienter som behandlas med moderat- eller svaga CYP3A4-hämmare. Dess bör dock monitoreras för tecken på bieffekter.

CYP3A4-inducerare

Samtidig administrering av abemaciklib och den starka CYP3A4-induceraren rifampicin minskade plasmakoncentrationen av abemaciklib med 95 % och obunden potensjusterad plasmakoncentration för abemaciklib plus dess aktiva metaboliter med 77 % baserat på $AUC_{0-\infty}$. Samtidig användning av starka CYP3A4-inducerare (inkluderar, men inte begränsade till karbamazepin, fenytoin, rifampicin och johannesört) ska undvikas på grund av risken för sämre effekt av abemaciklib.

Effekter av abemaciklib på farmakokinetiken hos andra läkemedel

Läkemedel som är substrat till transportproteiner

Abemaciklib och dessa viktigaste aktiva metaboliter hämmar de renala transportproteinerna organisk katjontransportör 2 (OCT2) och *multidrug and extrusion toxin protein* (MATE1 och MATE2-K). Interaktioner *in vivo* mellan abemaciklib och kliniskt betydelsefulla substrat till dessa transportproteiner, såsom dofetilid eller kreatinin, kan förekomma (se avsnitt 4.8). I en klinisk studie av läkemedelsinteraktioner med metformin (substrat till OCT2, MATE1 och 2) som gavs samtidigt som 400 mg abemaciklib, observerades en liten men inte kliniskt relevant (37 %) ökning av plasmaexponeringen för metformin. Detta befanns bero på minskad renal utsöndring med opåverkad glomerulär filtration.

Hos friska försökspersoner resulterade samtidig administrering av abemaciklib och loperamid, som är ett substrat till P-glykoprotein (P-gp), i en ökning av loperamidexponeringen i plasma med 9 % baserat på $AUC_{0-\infty}$ och 35 % baserat på C_{max} . Detta bedömdes som icke kliniskt relevant. Baserat på den hämning av P-gp och bröstcancerresistensprotein (BCRP) *in vitro* som observerades med abemaciklib, kan *in vivo*-interaktioner mellan abemaciklib och sådana substrat till dessa transportproteiner som har snävt terapeutiskt index inträffa, t.ex. med digoxin eller dabigatranetexilat.

I en klinisk studie på patienter med bröstcancer sågs ingen kliniskt relevant farmakokinetisk läkemedelsinteraktion mellan abemaciklib och anastrozol, fulvestrant, exemestan, letrozol eller tamoxifen.

Det är i dagsläget okänt om abemaciklib kan minska effekten av systemiskt verkande hormonella preventivmedel.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel för kvinnor

Fertila kvinnor ska använda mycket effektiva preventivmedel (t.ex. en dubbel barriärmetod) under behandlingen och i minst 3 veckor efter behandlingens slut (se avsnitt 4.5).

Graviditet

Det finns inga data från användning av abemaciclib till gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Verzenios rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Amning

Det är okänt om abemaciclib utsöndras i bröstmjölk. En risk för det ammande barnet kan inte uteslutas. Patienter som får abemaciclib ska inte amma.

Fertilitet

Det är inte känt om abemaciclib påverkar fertiliteten hos människa. Hos råtta sågs inga effekter på handjurens fertilitet, men cytotoxiska effekter på reproduktionsorganen hos mus, råtta och hund av hankön tyder på att abemaciclib kan försämra fertiliteten hos handjur. Inga biverkningar på reproduktionsorganen hos mus, råtta och hund av honkön observerades, inte heller några effekter på hondjurens fertilitet eller tidig embryonal utveckling hos råtta (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Verzenios har liten effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienterna ska rekommenderas att vara försiktiga vid framförande av fordon eller användning av maskiner om de får symtom som trötthet eller yrsel under behandlingen med Verzenios (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna är diarré, infektioner, neutropeni, leukopeni, anemi, trötthet, illamående, kräkningar, alopeci och nedsatt aptit.

Av de vanligaste biverkningarna utgjorde händelser av grad ≥ 3 mindre än 5 %, med undantag för neutropeni, leukopeni och diarré.

Tabell över biverkningar

I följande tabell redovisas biverkningarna efter MedDRA-organsystem och frekvens. Frekvenserna anges som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 8. Biverkningar av abemaciclib i kombination med endokrin behandling^a rapporterade i fas 3-studier (N = 3 559) samt på erfarenhet efter godkännandet för försäljning

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
Infektioner och infestationer	Infektioner ^b			
Blod- och lymfsystemet	Neutropeni Leukopeni Anemi Trombocytopeni Lymfopeni ^h		Febril neutropeni ^c	
Metabolism och nutrition	Nedsatt aptit			
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk ^f Dysgeusi ^g Yrsel ^g			
Ögon		Ökat tårflöde	Fotopsi	
Blodkärl		Venös tromboembolism ^c		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		ILD/ pneumonit ^d		
Magtarmkanalen	Diarré Kräkningar Illamående Stomatit ^f	Dyspepsi ^f		
Hud och subkutan vävnad	Alopeci ^g Klåda ^g Utslag ^g	Nagelförändringar ^f Torr hud ^e		Erythema multiforme
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Muskelsvaghet ^e		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Feber ^e Fatigue			
Undersökningar	Förhöjt alanin-aminotransferas ^g Förhöjt aspartat aminotransferas ^g			

^a Abemaciclib i kombination med anastrozol, letrozol, exemestan, tamoxifen eller fulvestrant.

^b Infektioner omfattar alla rekommenderade termer som ingår i organsystemet ”infektioner och infestationer”.

^c Venösa tromboemboliska händelser omfattar djup ventrombos (DVT), lungemboli, cerebral venös sinustrombos, trombos i subklavikulär-axillärven, DVT i vena cava inferior och venös bäckenvenstrombos.

^d ILD/pneumonit vid tidig bröstcancer (EBC) inkluderar alla rapporterade föredragna termer som är en del av MedDRA SMQ interstitiell lungsjukdom. För metastaserad bröstcancer (mBC) föredragna termer inkluderar interstitiell lungsjukdom, pneumonit, organiserad lunginflammation, lungfibros och bronkiolit obliterans.

^e Endast biverkningar vid metastaserande bröstcancer (MONARCH 2 och MONARCH 3).

^f Endast biverkningar vid tidig bröstcancer (monarchE).

^g Frekvensen ”vanliga” vid tidig bröstcancer (monarchE), ”mycket vanliga” vid metastaserande bröstcancer (MONARCH 2 och MONARCH 3).

^h Frekvensen ”vanliga” vid metastaserande bröstcancer (MONARCH 2 och MONARCH 3), ”mycket vanliga” vid tidig bröstcancer (monarchE).

Beskrivning av utvalda biverkningar

Neutropeni

Neutropeni rapporterades från alla studier. I monarchE-studien rapporterades neutropeni hos 45,8 % av patienterna. Grad 3 eller 4 biverkan av neutrofilantalet (baserat på laboratoriefynd) rapporterades hos 19,1 % av patienterna vilka fick abemaciclib i kombination med endokrin behandling, med en mediantid till debut på 30 dagar, och mediantid till upplösning på 16 dagar. Febril neutropeni rapporterades hos 0,3 % av patienterna. I MONARCH 2- och MONARCH 3-studierna rapporterades neutropeni hos 45,1 % av patienterna. Grad 3 eller 4 biverkan minskning av neutrofilantalet (baserat på laboratorieanalyser) rapporterades hos 28,2 % av patienterna som fick abemaciclib i kombination med aromatashämmare eller fulvestrant. Mediantiden till den första episoden av neutropeni av grad 3 eller 4 var 29 till 33 dagar och varaktigheten var 11 - 15 dagar. Febril neutropeni rapporterades hos 0,9 % av patienterna. Dosjustering rekommenderas för patienter som utvecklar neutropeni av grad 3 eller 4 (se avsnitt 4.2).

Diarré

Diarré var den biverkan som oftast rapporterades (se tabell 8). Incidensen var som högst under den första månaden med abemaciclib-behandling och sjönk sedan. I monarchE-studien var mediantiden till debut av den första diarréhändelsen av någon grad, 8 dagar. Mediandurationen av diarré var 7 dagar för grad 2 och 5 dagar för grad 3. I MONARCH 2 och MONARCH 3 studierna var mediantiden till den första episoden av diarré av någon grad 6 till 8 dagar. Mediandurationen av diarré var 9 till 12 dagar för grad 2 och 6 till 8 dagar för grad 3. Diarrén gick tillbaka till baslinjegraden eller lägre med stödjande behandling som loperamid och/eller dosjustering (se avsnitt 4.2).

Förhöjda aminotransferaser

I monarchE-studien rapporterades ALAT- och ASAT-förhöjningar ofta (12,3 % respektive 11,8 %) hos patienter som fick abemaciclib i kombination med endokrin behandling. Grad 3 eller 4 ALAT- eller ASAT-förhöjningar (baserat på laboratoriefynd) rapporterades hos 2,6 % och 1,6 % av patienterna. Mediantiden till debut av ALAT-höjning grad 3 eller 4 var 118 dagar och mediantiden till upplösning var 14,5 dagar. Mediantiden till debut av ASAT-förhöjning grad 3 eller 4 var 90,5 dagar och mediantiden till upplösning var 11 dagar. I MONARCH 2 och MONARCH 3 studierna rapporterades förhöjt ALAT och ASAT som ofta förekommande (15,1 % respektive 14,2 %) hos patienter som fick abemaciclib i kombination med aromatashämmare eller fulvestrant. ALAT- eller ASAT-förhöjning av grad 3 eller 4 (baserat på laboratorieresultat) rapporterades hos 6,1 % respektive 4,2 % av patienterna. ALAT-förhöjning av grad 3 eller 4 debuterade efter i median 57 till 61 dagar. Mediantiden till återgång till normalvärde var 14 dagar. ASAT-förhöjning av grad 3 eller 4 debuterade efter i median 71 till 185 dagar. Mediantiden till återgång till normalvärde var 13 till 15 dagar. Dosjusteringar rekommenderas för patienter som utvecklar ALAT- eller ASAT-förhöjning av grad 3 eller 4 (se avsnitt 4.2).

Kreatinin

Även om det inte är klassificerat som en biverkan har abemaciclib visat sig öka serumkreatinin. I monarchE-studien hade 99,3 % av patienterna förhöjt serumkreatinin (baserat på laboratoriefynd), av dessa hade 0,5 % av patienterna förhöjningar av grad 3 eller 4. Hos patienter som endast fick endokrin behandling rapporterade 91,0 % ett förhöjt serumkreatinin (alla laboratorie kvaliteter). I MONARCH 2 och MONARCH 3 studierna hade 98,3 % av patienterna förhöjt serumkreatinin (baserat på laboratorieresultat), av vilka 1,9 % av patienterna hade grad 3 eller 4 förhöjningar. Hos patienter som enbart fick en aromatashämmare eller fulvestrant rapporterades förhöjt serumkreatinin hos 78,4 % (alla grader). Abemaciclib har visat sig förhöja serumkreatinin på grund av hämning av de transportproteiner som medverkar i den tubulära sekretionen i njurarna utan att inverka på den glomerulära funktionen (uppmätt som iohexol-clearance) (se avsnitt 4.5). I kliniska studier ökade serumkreatininvärdet under den första månaden med abemaciclibbehandlingen, höll sig stabilt på den högre nivån under hela behandlingsperioden, gick ner igen när behandlingen sattes ut, och åtföljdes inte av några förändringar

av njurfunktionsmarkörer som blodurea (BUN), cystatin C eller beräknad glomerulär filtrationshastighet baserat på cystatin C.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

I händelse av överdosering kan patienten drabbas av trötthet och diarré. Allmän understödande behandling ska sättas in.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01EF03

Verkningsmekanism

Abemaciclib är en potent och selektiv hämmare av cyklinberoende kinas 4 och 6 (CDK4 och CDK6), med högst aktivitet mot cyklin D1/CDK4 i enzymanalys. Abemaciclib förhindrar fosforyleringen av retinoblastomprotein (Rb) vilket blockerar cellcykelns progression från G1- till S-fasen i celldelningen och leder till hämmad tumörtillväxt. I östrogenreceptorpositiva bröstcancercellinjer hämmar abemaciclib varaktigt en återgång av Rb fosforyleringen vilket resulterade i cellåldrande och apoptos. *In vitro* är Rb-negativa och Rb-reducerade cancercellinjer i allmänhet mindre känsliga för abemaciclib. I xenograftmodeller av bröstcancer resulterade daglig behandling med abemaciclib, utan avbrott, i kliniskt relevanta koncentrationer, som monoterapi eller i kombination med antiöstrogener, en minskning av tumörstorleken.

Farmakodynamisk effekt

Hos cancerpatienter hämmar abemaciclib CDK4 och CDK6 vilket visas genom hämmad fosforylering av Rb och topoisomeras II alfa. Detta leder till hämning av cellcykeln uppströms vid G1-restriktionspunkten.

Hjärtats elektrofysiologi

Effekten av abemaciclib på QTcF-intervallet utvärderades hos 144 patienter med framskriden cancer. Ingen större förändring (dvs. >20 ms) av QTcF-intervallet upptäcktes vid den genomsnittliga maximala abemaciclibkoncentrationen i steady state efter ett terapeutiskt doseringsschema.

I en analys av exponering-respons hos friska försökspersoner vid exponeringar jämförbara med en dos om 200 mg två gånger dagligen förlängde inte abemaciclib QTcF-intervallet i någon kliniskt relevant omfattning.

Klinisk effekt och säkerhet

Tidig bröstcancer

Randomiserad fas 3-studie monarchE: Verzenios i kombination med endokrin behandling.

Effekten och säkerheten av Verzenios i kombination med adjuvant endokrin behandling utvärderades i monarchE, en randomiserad, öppen, två kohort, fas 3-studie, på kvinnor och män med HR-positiv, HER2-negativ, nodpositiv tidig bröstcancer med hög risk för återfall. Hög risk för återfall i kohort 1 definierades utifrån kliniska och patologiska egenskaper: antingen ≥ 4 pALN (positiv axillära lymfkörtlar), eller 1–3 pALN och minst ett av följande kriterier: tumörstorlek ≥ 5 cm eller histologisk grad 3.

Totalt randomiserades 5 637 patienter i förhållandet 1:1 att få 2 års behandling med Verzenios 150 mg två gånger dagligen plus läkarens val av standard endokrin behandling eller enbart standard endokrin behandling. Randomiseringen stratifierades efter tidigare kemoterapi, menopausal status och region. Män stratifierades som postmenopausala. Patienterna hade avslutat definitiv lokoregional terapi (med eller utan neoadjuvant eller adjuvant kemoterapi). Patienterna måste ha återhämtat sig från de akuta biverkningarna av tidigare kemoterapi eller strålbehandling. En utsättningsperiod på 21 dagar krävdes efter kemoterapi och 14 dagar efter strålbehandling före randomisering. Patienterna kunde få upp till 12 veckors adjuvant endokrin behandling före randomisering. Adjuvant behandling med fulvestrant var inte tillåtet som standard endokrinbehandling. Patienter med status 0 eller 1 av Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) var inkluderbara. Patienter med anamnes av VTE exkluderades från studien. Efter att ha avslutat studiens behandlingsperiod fortsatte patienterna i båda behandlingsarmarna att få adjuvant endokrin behandling under en kumulativ varaktighet på minst 5 år och upp till 10 år, om det var medicinskt lämpligt. LHRH-agonister gavs när det var kliniskt indicerat till pre- och perimenopausala kvinnor och män.

Av de 5 637 randomiserade patienterna var 5 120 patienter inkluderade i kohort 1, vilket utgjorde 91 % av ITT-populationen. I kohort 1 var patientdemografi och baslinje tumörkarakteristika, fördelat lika mellan behandlingsarmarna. Medianåldern för de inkluderade patienterna var cirka 51 år (intervall 22–89 år), 15 % av patienterna var 65 år eller äldre, 99 % var kvinnor, 71 % var kaukasisk-, 24 % var asiatisk- och 5 % av annat ursprung. 43 % av patienterna var pre- eller perimenopausala. De flesta patienter hade fått kemoterapi (36 % neoadjuvant, 62 % adjuvant) och strålbehandling (96 %) innan inklusion. Initial endokrin behandling som patienterna fick inkluderade letrozol (39 %), tamoxifen (31 %), anastrozol (22 %) eller exemestan (8 %).

65 % av patienterna hade 4 eller fler positiva lymfkörtlar, 41 % hade tumörgrad 3, 24 % hade patologisk tumörstorlek ≥ 5 cm vid operation.

Det primära effektmåttet var invasiv sjukdomsfri överlevnad (IDFS) i ITT-populationen definierad som tiden från randomisering till första förekomsten av recidiv av ipsilateral invasiv brösttumörrecidiv, eller regional invasiv bröstcancerrecidiv, eller fjärrecidiv (distant recurrence), eller kontralateral invasiv bröstcancer, eller andra primär invasiv icke-bröstcancer eller död oavsett orsak. De viktigaste sekundära effektmåtteten var fjärrecidivsfri överlevnad (DRFS) i ITT-populationen definierad som tiden från randomisering till den första förekomsten av fjärrecidiv, eller död oavsett orsak.

Det primära effektmåttet för studien uppfylldes vid den förplanerade interimsanalysen (brytdatum 16 mars 2020). En statistiskt signifikant förbättring av IDFS observerades hos patienter som fick Verzenios plus endokrin behandling jämfört med endokrin behandling ensamt i ITT-populationen. Godkännandet erhöles för den stora subpopulationen, kohort 1.

I en ytterligare analys (brytdatum 01 april 2021) hade 91 % av patienterna i kohort 1 avslutat den 2-åriga studiebehandlingsperioden och median av uppföljningstiden var 27,7 månader.

Effektresultaten för kohort 1 sammanfattas i tabell 9 och figur 1.

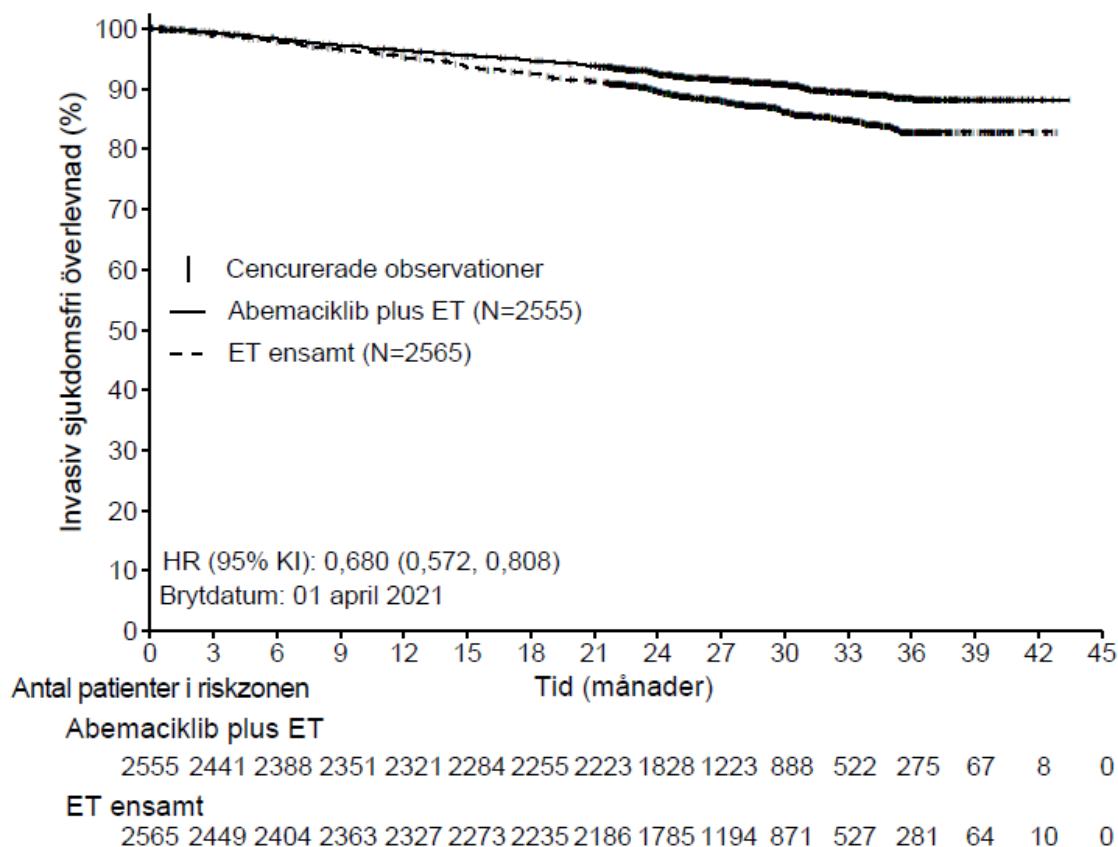
Tabell 9. monarchE: Sammanfattning av effektdata (kohort 1 population)

	Verzenios plus endokrin behandling N = 2 555	Endokrin behandling enbart N = 2 565
Invasiv sjukdomsfri överlevnad (IDFS)		
Antal patienter med en händelse (n, %)	218 (8,5)	318 (12,4)
Risk ratio (95 % KI) och p-värde	0,680 (0,572, 0,808)	
IDFS vid 24 månader (%, 95 % KI)	92,6 (91,4, 93,5)	89,6 (88,3, 90,8)
Fjärrecidivsfri överlevnad (DRFS)		
Antal patienter med en händelse (n, %)	179 (7,0)	266 (10,4)

Risk ratio (95 % KI)	0,669 (0,554, 0,809)	
DRFS vid 24 månader (% , 95 % KI)	94,1 (93,0, 95,0)	91,2 (90,0, 92,3)

Förkortning KI: konfidens intervall, Brytdatum: 01 Apr 2021

Figur 1. monarchE: Kaplan-Meier-diagram över IDFS (enligt prövarens bedömning, kohort 1 populationen)



Förkortningar: KI = konfidensintervall; ET = endokrin behandling; HR = risk ratio; IDFS = invasiv sjukdomsfri överlevnad; N = antal patienter i populationen
Brytdatum: 01 April 2021

En förbättring observerades för patientundergrupper definierade av geografisk region, menopausal status och tidigare kemoterapi inom kohort 1.

Avancerad eller metastaserad bröstcancer

Randomiserad fas 3-studie MONARCH 3: Verzenios i kombination med aromatashämmare
Effekten och säkerheten för Verzenios i kombination med en aromatashämmare (anastrozol eller letrozol) undersöktes i MONARCH 3, en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas 3-studie på kvinnor med HR-positiv, HER2-negativ lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer som inte tidigare fått någon systemisk behandling för denna sjukdom. Patienterna randomiserade i förhållandet 2:1 till att få Verzenios 150 mg två gånger dagligen plus en icke-steroid aromatashämmare som gavs dagligen med den rekommenderade dosen jämfört med placebo och en icke-steroid aromatashämmare enligt samma behandlingschema. Primärt effektmått var av prövaren bedömd progressionsfri överlevnad (PFS) utvärderad i enlighet med RECIST 1.1. Huvudsakliga sekundära effektmått var objektiv responsfrekvens (ORR), klinisk nytta (CBR) och total överlevnad (OS).

Patienternas medianålder vid inkluderingen var 63 år (intervall 32–88 år). Cirka 39 % av patienterna hade fått kemoterapi och 44 % hade fått antihormonell behandling som (neo)adjuvant terapi. Patienter med tidigare (neo)adjuvant endokrin behandling måste ha avslutat denna behandling minst 12 månader före randomiseringen till studien. Majoriteten av patienterna (96 %) hade

metastaserad sjukdom vid baslinjen. Cirka 22 % av patienterna hade enbart skelettm metastaser medan 53 % hade visceral metastaser.

Studien uppnådde det primära effektmåttet förlängd PFS. Primära effektresultat sammanfattas i tabell 10 och figur 2.

Tabell 10. MONARCH 3: Sammanfattning av effektdata (prövarens bedömning, intent-to-treat-population)

	Verzenios plus aromatashämmare	Placebo plus aromatashämmare
Progressionsfri överlevnad	N = 328	N = 165
Antal händelser enl. prövarens bedömning (%)	138 (42,1)	108 (65,5)
Median [mån.] (95 % KI)	28,18 (23,51; NR)	14,76 (11,24; 19,20)
Riskkvot (95 % KI) och p-värde	0,540 (0,418; 0,698), p = 0,000002	
Oberoende radiografisk granskning, antal händelser (%)	91 (27,7)	73 (44,2)
Median [mån.] (95 % KI)	NR (NR, NR)	19,36 (16,37; 27,91)
Riskkvot (95 % KI) och p-värde	0,465 (0,339; 0,636), p<0,000001	
Objektiv responsfrekvens^b [%] (95 % KI)	49,7 (44,3–55,1)	37,0 (29,6–44,3)
Responsduration [mån.] (95 % KI)	27,39 (25,74; NR)	17,46 (11,21; 22,19)
Objektiv respons hos patienter med mätbar sjukdom^a	N = 267	N = 132
Objektiv responsfrekvens ^b [%] (95 % KI)	61,0 (55,2–66,9)	45,5 (37,0–53,9)
Komplett respons (%)	3,4	0
Partiell respons (%)	57,7	45,5
Klinisk nytta^c (mätbar sjukdom) [%] (95 % KI)	79,0 (74,1; 83,9)	69,7 (61,9; 77,5)

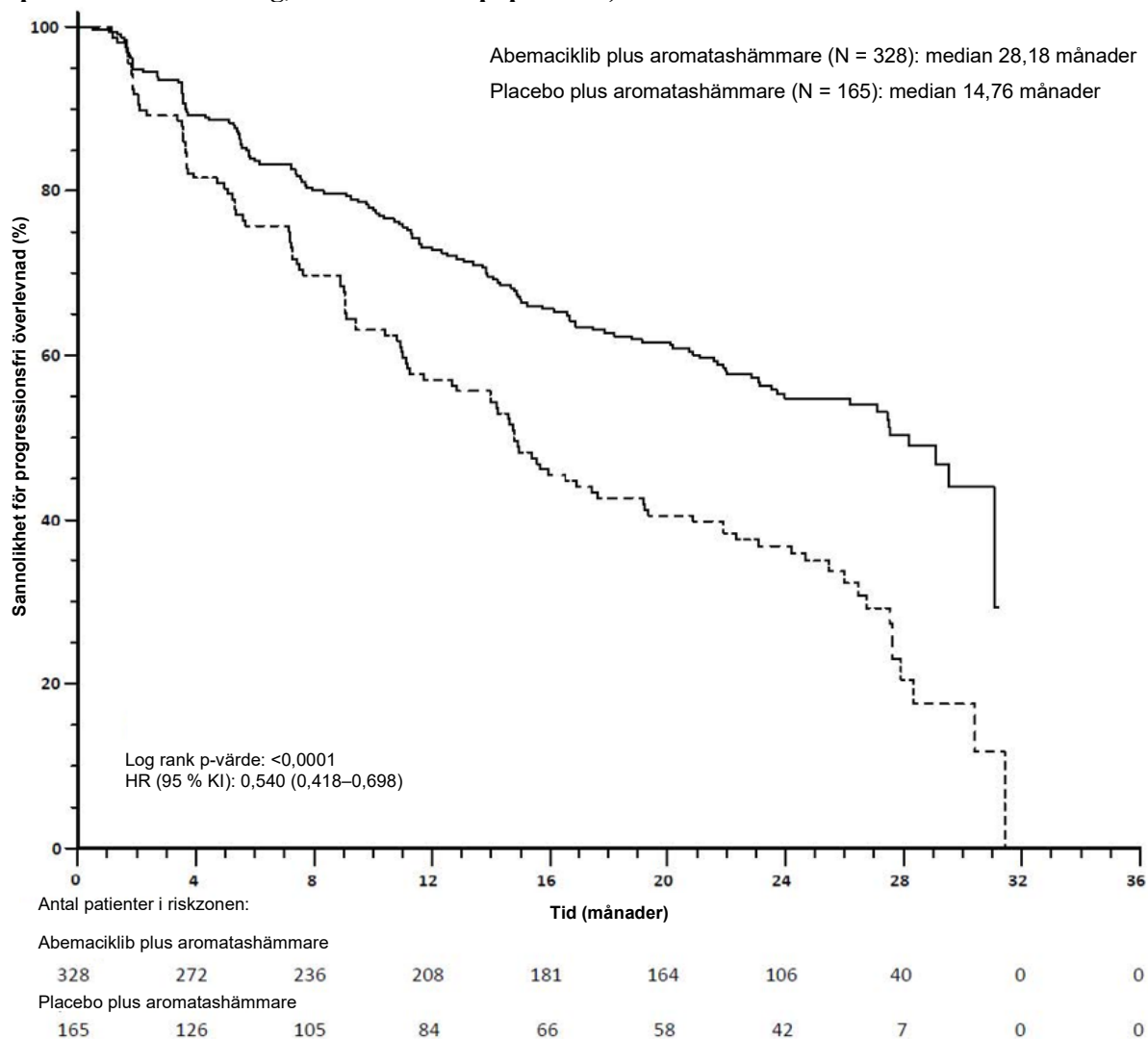
^a Mätbar sjukdom definierat enligt RECIST version 1.1

^b Komplett respons + partiell respons

^c Komplett respons + partiell respons + stabil sjukdom i ≥ 6 månader

N = antal patienter; KI = konfidensintervall; NR = ej uppnått.

Figur 2. MONARCH 3: Kaplan-Meier-diagram över progressionsfri överlevnad (enligt prövarens bedömning, intent-to-treat-population)



Dessa resultat motsvarade en kliniskt betydelsefull minskning av risken för sjukdomsprogression eller död med 46 % för patienterna som behandlades med abemaciclib plus en aromatashämmare.

Resultat avseende total överlevnad var inte mogen vid final PFS analys (93 händelser observerades i de båda studiearmarna). HR var 1,057 (95 % KI: 0,683; 1,633); $p = 0,8017$.

En serie förbestämda undergruppsanalyser av PFS analyser visade samstämmiga resultat i olika undergrupper såsom ålder (<65 eller ≥65 år), sjukdomslokalisering, sjukdomsstatus (*de novo* med metastaser resp. recidiverande med metastaser resp. lokalt framskriden recidiverande), mätbar sjukdom, progesteronreceptorstatus, samt ECOG-funktionsstatus vid baslinjen. Minskad risk för sjukdomsprogression eller död observerades hos patienter med visceral sjukdom (HR 0,567 [95 % KI: 0,407; 0,789]), median-PFS 21,6 månader resp. 14,0 månader; hos patienter med enbart skelettsjukdom (HR var 0,565 [95 % KI: 0,306; 1,044]); och hos patienter med mätbar sjukdom (HR var 0,517, [95 % KI: 0,392; 0,681]).

Vid den första interimanalysen av total överlevnad, observerades 197 fall i de båda behandlingsarmarna och riskkvoten (HR) var 0,786 (95 % KI: 0,589, 1,049).

Vid den andra interimanalysen av total överlevnad, observerades 255 fall i de båda behandlingsarmarna och riskkvoten (HR) var 0,754 (95% KI:0,584–0,974).

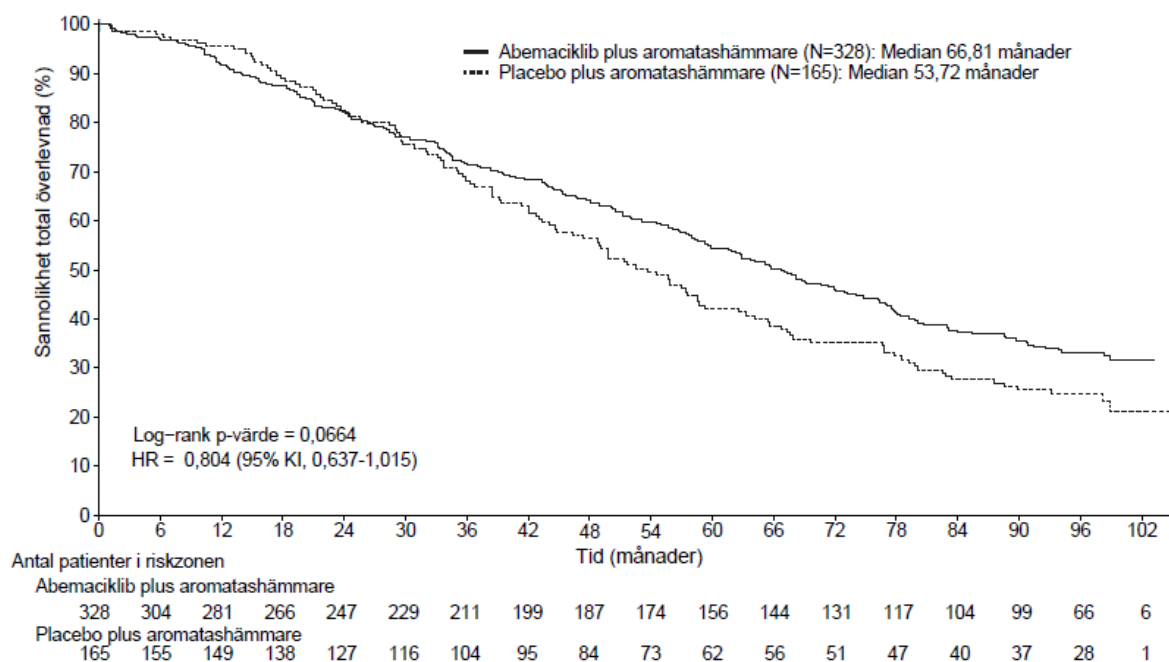
Resultaten från den slutliga analysen av total överlevnad var inte statistiskt signifikanta (sammanfattas i tabell 11 och figur 3).

Tabell 11. MONARCH 3: Sammanfattning av data för total överlevnad (intent-to-treat-population)

	Verzenios plus anastrozol eller letrozol (AI)	Placebo plus anastrozol eller letrozol (AI)
Total överlevnad	N = 328	N = 165
Antal händelser (n, %)	198 (60,4)	116 (70,3)
Median OS [månader] (95% KI)	66,81 (59,21; 74,83)	53,72 (44,75; 59,34)
Riskkvot (95% KI)	0,804 (0,637; 1,015)	

N = antal patienter; KI = konfidensintervall; ITT = Intent-to-treat; OS = Total överlevnad AI=aromatashämmare
Analyser av total överlevnad hos patienter med visceral sjukdom visade en riskkvot av total överlevnaden på 0,758 (95 % KI: 0,558; 1,030). Medianöverlevnaden var 63,72 månader i abemaciclib plus AI-armen och 48,82 månader i placebo plus AI-armen. I likhet med ITT-populationen var resultaten inte statistiskt signifikanta.

Figur 3. MONARCH 3: Kaplan-Meier-diagram över total överlevnad (intent-to-treat-population)



Randomiserad fas 3-studie MONARCH 2: Verzenios i kombination med fulvestrant

Effekten och säkerheten för Verzenios i kombination med fulvestrant undersöktes i MONARCH 2, en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas 3-studie på kvinnor med HR-positiv, HER2-negativ lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer. Patienterna randomiserades i förhållandet 2:1 till att få Verzenios 150 mg två gånger dagligen plus fulvestrant 500 mg med en månads intervall och ytterligare 500 mg givet två veckor efter den första dosen, eller placebo plus fulvestrant enligt samma schema. Primärt effektmått var av prövaren bedömd PFS utvärderad i enlighet med RECIST 1.1. Viktiga sekundära effektmått var objektiv responsfrekvens (ORR), klinisk nytta (CBR) och total överlevnad (OS).

Patienternas medianålder vid inkludering var 60 år (intervall 32–91 år). Majoriteten av patienterna i båda behandlingsarmarna var kaukasier och hade inte fått kemoterapi för metastaserad sjukdom. 17 % av patienterna var pre-/perimenopausala genom ovariesuppression med en GnRH-agonist. Cirka 56 % av patienterna hade visceral metastaser. Omkring 25 % av patienterna hade primär hormonresistens (progression på endokrin behandling inom de två första åren med adjuvant endokrin behandling eller inom de första 6 månaderna med första linjens endokrina behandling för metastaserande bröstcancer)

och hos majoriteten utvecklades hormonresistens senare. 59 % av patienterna hade fått sin senaste hormonbehandling som (neo)adjuvant behandling och 38 % hade metastaser.

Studien uppnådde det primära effektmåttet förlängd PFS. Primära effektnät resultat sammanfattas i tabell 12 och figur 4.

Tabell 12. MONARCH 2: Sammanfattning av effektnätdata (prövarens bedömning, intent-to-treat population)

	Verzenio plus fulvestrant	Placebo plus fulvestrant
Progressionsfri överlevnad	N = 446	N = 223
Antal händelser enl. prövarens bedömning (%)	222 (49,8)	157 (70,4)
Median [mån.] (95 % KI)	16,4 (14,4; 19,3)	9,3 (7,4; 12,7)
Risikkvot (95 % KI) och p-värde	0,553 (0,449; 0,681), p = 0,0000001	
Oberoende radiografisk granskning, antal händelser (%)	164 (36,8)	124 (55,6)
Median [mån.] (95 % KI)	22,4 (18,3; NR)	10,2 (5,8; 14,0)
Risikkvot (95 % KI) och p-värde	0,460 (0,363; 0,584), p<0,000001	
Objektiv responsfrekvens^b [%] (95 % KI)	35,2 (30,8; 39,6)	16,1 (11,3; 21,0)
Responsduration [mån.] (95 % KI)	NR (18,05; NR)	25,6 (11,9; 25,6)
Objektiv respons hos patienter med mätbar sjukdom^a	N = 318	N = 164
Objektiv responsfrekvens ^b [%] (95 % KI)	48,1 (42,6; 53,6)	21,3 (15,1; 27,6)
Komplett respons (%)	3,5	0
Partiell respons (%)	44,7	21,3
Klinisk nytta^c (mätbar sjukdom) [%] (95 % KI)	73,3 (68,4; 78,1)	51,8 (44,2; 59,5)

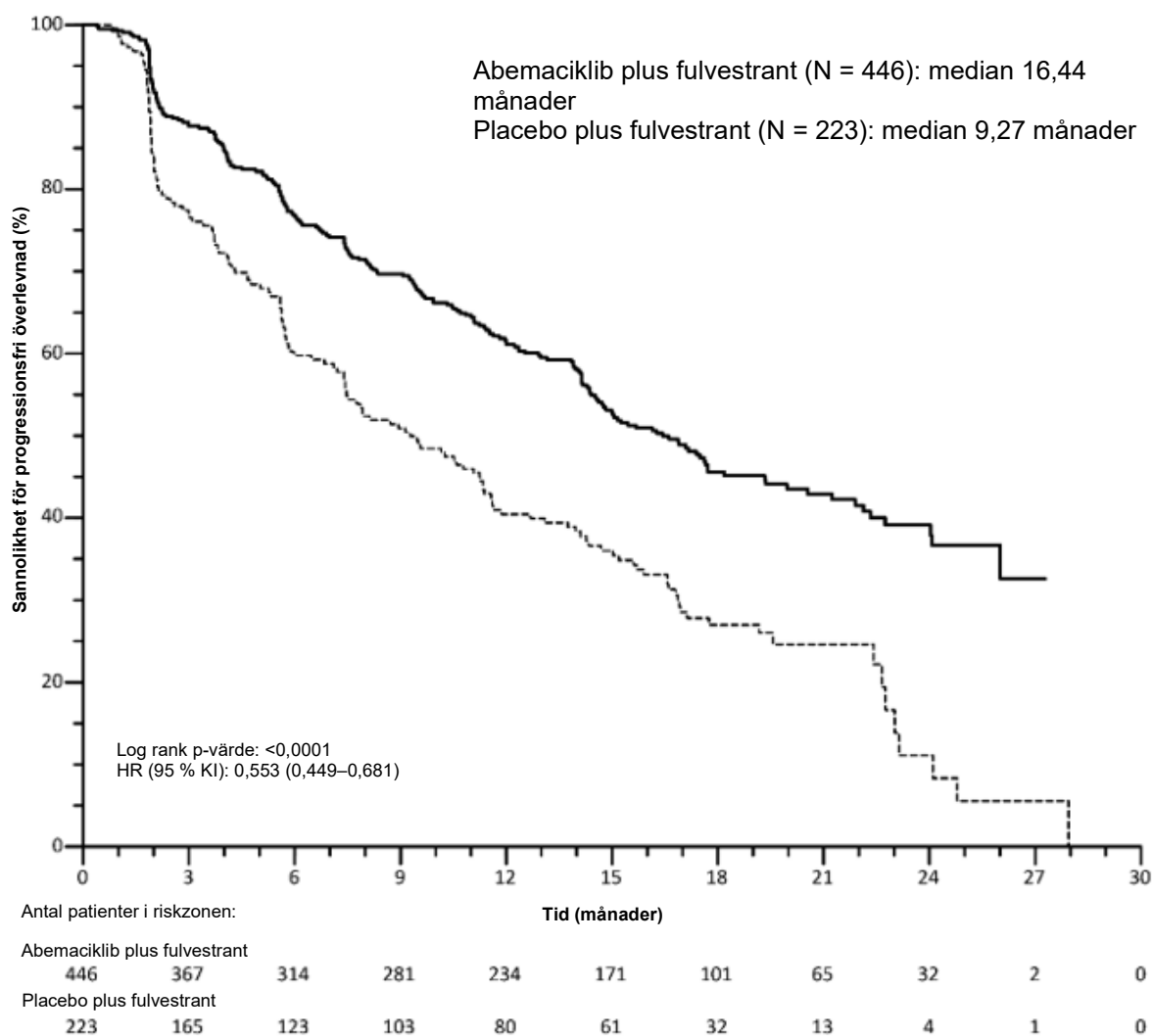
^a Mätbar sjukdom definierat enligt RECIST version 1.1

^b Komplett respons + partiell respons

^c Komplett respons + partiell respons + stabil sjukdom i ≥ 6 månader

N = antal patienter; KI = konfidensintervall; NR = ej nått

Figur 4. MONARCH 2: Kaplan-Meier-diagram över progressionsfri överlevnad (enligt prövarens bedömning, intent-to-treat-population)



Dessa resultat motsvarar en kliniskt betydelsefull minskning av risken för sjukdomsprogression eller död med 44,7 % för patienter som behandlades med Verzenios plus fulvestrant. Verzenios plus fulvestrant förlängde den progressionsfria överlevnaden utan vare sig någon kliniskt meningsfull eller signifikant försämring av hälsorelaterad livskvalitet.

En serie av förbestämda undergruppsanalyser av PFS visade samstämmiga resultat i olika undergrupper såsom ålder (<65 eller ≥65 år), etnicitet, geografisk region, sjukdomslokalisering, resistens mot hormonbehandling, mätbar sjukdom, progesteronreceptorstatus och menopausal status. Minskad risk för sjukdomsprogression eller död observerades hos patienter med visceral sjukdom (HR 0,481 [95% KI: 0,369; 0,627], median-PFS 14,7 mån. resp. 6,5 mån.); hos patienter med enbart skelettsjukdom (HR 0,543 [95 % KI: 0,355; 0,833]); och hos patienter med mätbar sjukdom (HR 0,523, [95 % KI: 0,412; 0,644]). Hos pre-/postmenopausala patienter var HR 0,415 (95 % KI: 0,246; 0,698); hos patienter som var progesteronreceptornegativa var HR 0,509 (95 % KI: 0,325; 0,797).

PFS var konsekvent även i en undergrupp med lokalt avancerad eller metastaserad sjukdom som inte tidigare fått endokrin behandling.

Vid det predefinierade brytdatumet för analys av total överlevnad (OS), 20 Jun 2019, visade ITT-populationen (intent-to-treat) en statistiskt signifikant förbättring för de patienter som fick Verzenios plus fulvestrant jämfört med de som fick placebo plus fulvestrant. Resultaten för totala överlevnad sammanfattas i tabell 13.

Tabell 13. MONARCH 2: Sammanfattning av total överlevnad (intent-to-treat-population)

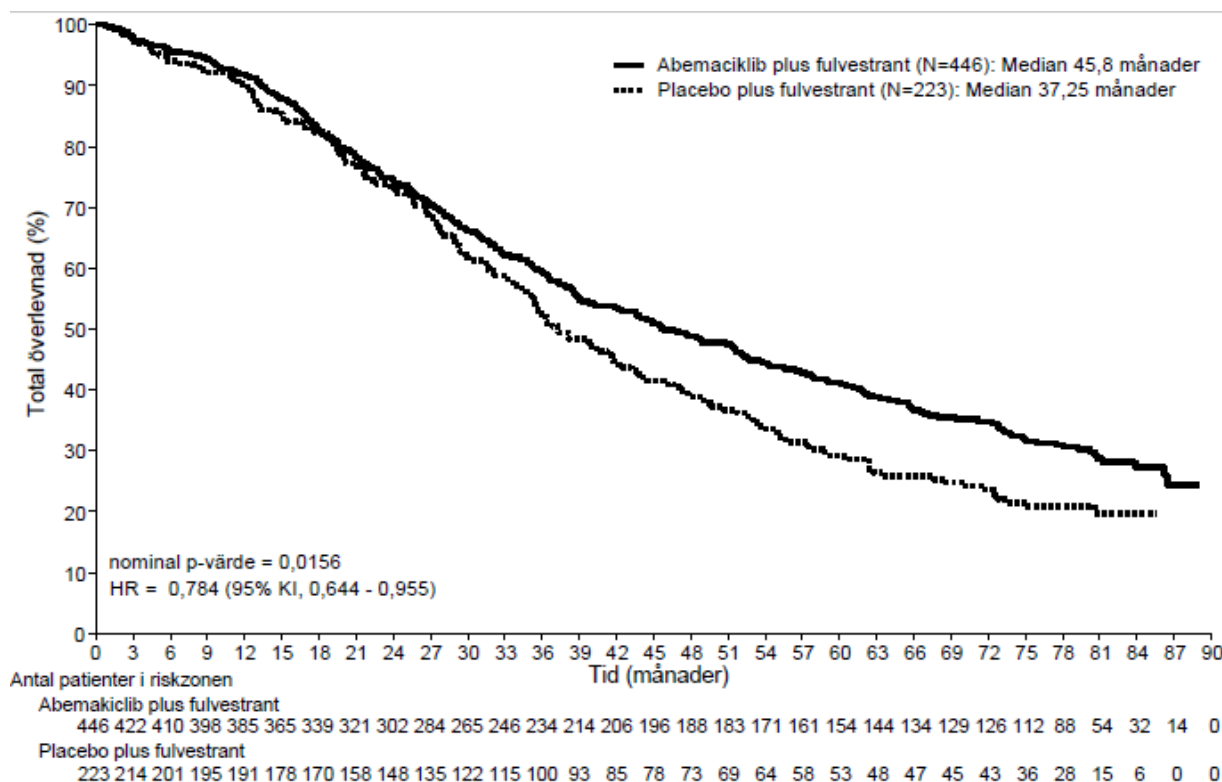
	Verzenios plus fulvestrant	Placebo plus fulvestrant
Total överlevnad	N = 446	N = 223
Antal händelser (n, %)	211 (47,3)	127 (57,0)
Median OS [månader] (95 % KI)	46,7 (39,2; 52,2)	37,3 (34,4; 43,2)
Risk ratio (95 % KI)	0,757 (0,606; 0,945)	
p-värde	0,0137	

N = antal patienter; KI = Konfidensintervall; OS = Total överlevnad

Analys i avseende av total överlevnad (OS) justerat för stratifieringsfaktorer gav en risk ratio för OS på 0,675 (95% KI: 0,511; 0,891) hos patienter med visceral sjukdom, och 0,686 (95% KI: 0,451; 1,043) hos patienter med primärt endokrin resistens.

Vid den predefinierade slutliga analysen av total överlevnad (brytdatum 18 mars 2022) observerades 440 händelser i de två studiearmarna. Den tidigare förbättringen av total överlevnad som tidigare observerats vid interim-analysen av OS (brytdatum 20 juni 2019) bibehölls i abemaciclib plus fulvestrant-armen jämfört med placebo plus fulvestrant-armen, med ett risk-ratio på 0,784 (95 % KI: 0,644, 0,955). Median OS var 45,8 månader i abemaciclib plus fulvestrant-armen och 37,25 månader i placebo plus fulvestrant-armen. Resultaten för total överlevnad presenteras i figur 5.

Figur 5. MONARCH 2: Kaplan-Meier-diagram över total överlevnad (intent-to-treat-population)



Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Verzenios för alla grupper av den pediatrika populationen för bröstcancer (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Absorptionen av abemaciclib är långsam. $T_{\max}$ inträffar efter 8 timmar och genomsnittlig absolut biotillgänglighet är cirka 45 %. I det terapeutiska dosintervallet 50–200 mg är ökningen av plasmaexponeringen (AUC) och $C_{\max}$ ungefär dosproportionell. Steady state uppnåddes inom 5 dagar efter upprepad dosering två gånger dagligen och abemaciclib ackumulerades med en geometrisk genomsnittlig ackumuleringskvot på 3,7 (58 % CV) och 5,8 (65 % CV) baserat på $C_{\max}$ respektive AUC. En fettrik måltid ökade sammantagen AUC för abemaciclib och dess aktiva metaboliter med 9 % och $C_{\max}$ med 26 %. Dessa förändringar bedömdes inte vara kliniskt relevanta. Abemaciclib kan därmed tas med eller utan föda.

Distribution

Abemaciclib är i hög grad bundet till plasmaproteiner hos människa (bunden fraktion i genomsnitt 96 % till 98 %). Geometriskt medelvärde för systemisk distributionsvolym är cirka 750 l (69 % CV), vilket tyder på att abemaciclib distribueras ut i vävnaderna.

Koncentrationen av abemaciclib och dess aktiva metabolit i cerebrospinalvätska är jämförbar med plasmakoncentrationen av det obundna läkemedlet.

Metabolism

Levermetabolism är den viktigaste nedbrytningsvägen för abemaciclib. Abemaciclib bryts ner till flera metaboliter, främst av cytokrom P450 (CYP) 3A4. Den viktigaste metaboliseringsvägen är hydroxylering till en metabolit som cirkulerar med en AUC som är 77 % av AUC för modersubstansen. Dessutom cirkulerar N-desetyl- och N-desetylhydroximetaboliter med AUC som är 39 % respektive 15 % av modersubstansens. Dessa cirkulerande metaboliter är aktiva och har motsvarande potens som abemaciclib.

Eliminering

Geometriskt medelvärde för leverclearance av abemaciclib var 21,8 l/h (39,8 % CV) och genomsnittlig plasmahalveringstid för elimineringen av abemaciclib hos patienterna var 24,8 timmar (52,1 % CV). Efter en peroral engångsdos av [^{14}C]-abemaciclib utsöndrades cirka 81 % av dosen i feces och 3,4 % i urinen. Största delen av dosen som utsöndrades i feces utgjordes av metaboliter.

Särskilda patientgrupper

Ålder, kön och kroppsvikt

Ålder, kön och kroppsvikt hade ingen effekt på exponeringen för abemaciclib i en populationsfarmakokinetisk analys av patienter med cancer (135 män och 859 kvinnor, ålder 24–91 år, kroppsvikt 36–175 kg).

Nedsatt leverfunktion

Abemaciclib metaboliseras i levern. Lätt (Child-Pugh A) och måttligt (Child-Pugh B) nedsatt leverfunktion hade ingen effekt på exponeringen för abemaciclib. Hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child Pugh C), ökade $\text{AUC}_{0-\infty}$ för abemaciclib med 2,1 gånger och för potensjusterat obundet abemaciclib plus dess aktiva metaboliter med 2,4 gånger. Abemaciclibs halveringstid ökade från 24 till 55 timmar (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

Abemaciclib metaboliseras i obetydlig utsträckning i njurarna. Lätt och måttligt nedsatt njurfunktion hade ingen effekt på exponeringen för abemaciclib. Det saknas data om patienter med gravt nedsatt njurfunktion, terminal njursjukdom, eller patienter som står på dialys.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

De viktigaste resultaten som rör målorganen och som kan ha relevans för människa sågs i gastrointestinaltrakten, hematolymfopoetiska organ och manliga reproduktiva organ hos, mus, råtta och hund i studier som varade i upp till 13 veckor. Effekter på ögon och hjärtklaffar sågs endast hos gnagare vid kliniskt relevant exponering. Effekter på lung- och skelettmuskulatur observerades endast på gnagare vid exponeringar som var minst dubbelt så höga som hos människa. Effekter på njurarna observerades endast på gnagare vid exponeringar som var minst 6 gånger så höga som hos människa. Komplett eller partiell återhämtning sågs i alla målorgan efter 28 dagars återhämtningsperiod, med undantag för manliga reproduktiva organ.

Gentoxicitet

Abemaciklib var inte mutagent i analys av bakteriell omvänd mutation (Ames test), inte klastogent i en *in vitro*-analys av kromosomavvikelser i lymfocyter i humant perifert blod, och inte klastogent i en *in vivo*-analys av mikronuklei i benmärgen hos råtta.

Karcinogenicitet

Abemaciklib utvärderades med avseende på karcinogenicitet i 2-åriga studier på råtta och mus. Hos hanrättor resulterade daglig oral administrering av abemaciklib i benigna testikulära interstitialcellsadenom vid exponeringar omkring 1,5 gånger högre än hos människa. Dessutom sågs interstitialcellshyperplasi vid exponeringar som var cirka 1/10 av den hos människa. Det är okänt om dessa effekter även gäller för människa. Man fann inga neoplasier hos möss eller honrättor som berodde på administrering av abemaciklib.

Nedsatt fertilitet

Abemaciklib kan försämra fertiliteten hos fertila handjur. Vid toxicitetsstudier med upprepad dosering i upp till 3 månader sågs minskad organvikt, intratubulär celldebris, hypospermi, tubulär dilatation, atrofi och degeneration/nekros i testiklar, bitestiklar, prostata och sädesblåsor. Dessa effekter uppträdde hos råtta och hund vid exponeringar motsvarande cirka 2 respektive 0,02 gånger exponeringen hos människa. I en studie av hanrättors fertilitet hade abemaciklib inte någon påverkan på reproduktionsförmågan.

I en studie av honrättors fertilitet och tidig embryonal utveckling samt i toxicitetsstudier vid upprepad dosering, hade abemaciklib inte någon påverkan på reproduktionsförmågan eller några betydande effekter på honornas könsorgan som kan tyda på en risk för nedsatt fertilitet hos hondjur.

Utvecklingstoxicitet

Abemaciklib var teratogent och orsakade lägre fostervikt då moderdjuret exponerades för doser motsvarande den rekommenderade dosen till människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Kroskarmellosnatrium
Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa
Kolloidal hydrerad kiselgel
Natriumstearylfumarat

Filmdragering

Verzenios 50 mg filmdragerad tablett

Polyvinylalkohol (E1203)

Titandioxid (E171)

Makrogol (E1521)

Talk (E553b)

Gul järnoxid (E172)

Röd järnoxid (E172)

Verzenios 100 mg filmdragerad tablett

Polyvinylalkohol (E1203)

Titandioxid (E171)

Makrogol (E1521)

Talk (E553b)

Verzenios 150 mg filmdragerad tablett

Polyvinylalkohol (E1203)

Titandioxid (E171)

Makrogol (E1521)

Talk (E553b)

Gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PCTFE/PE/PVC-blister förseglade med aluminiumfolie om 14, 28, 42, 56, 70 eller 168 filmdragerade tabletter.

Perforerade endosblister av aluminium/aluminium innehållande 28 x 1 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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 FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 27 september 2018

Datum för den senaste förnyelsen: 23 juni 2023

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<http://www.ema.europa.eu>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDET**

**A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT
URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH
EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

- Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
 - när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.
- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

Beskrivning	Förfallodatum
1. Effekstudie efter det att läkemedlet godkänts (PAES): För att ytterligare utvärdera effekt och säkerhet av Verzenios i kombination med endokrin terapi för adjuvant behandling av patienter med hormonreceptor	Kvartal 2 2026

(HR) positiv, human epidermal tillväxtfaktor receptor 2 (HER2) negativ, lymfkörtel positiv bröstcancer med hög risk för återfall bör innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in en 5-års uppföljning av monarchE-studien.	
---	--

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG MED 50 MG FILMDRAGERADE TABLETTER****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Verzenios 50 mg filmdragerade tabletter
abemaciclib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 50 mg abemaciclib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämne: laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

14 filmdragerade tabletter
28 x 1 filmdragerade tabletter
28 filmdragerade tabletter
42 filmdragerade tabletter
56 filmdragerade tabletter
70 filmdragerade tabletter
168 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Verzenios 50 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER MED 50 MG FILMDRAGERADE TABLETTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Verzenios 50 mg tabletter
abemaciclib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Lilly

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Mån
Tis
Ons
Tors
Fre
Lör
Sön

Morgon
Kväll

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

PERFORERAT ENDOSBLISTER FÖR 50 MG FILMDRAGERADE TABLETTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Verzenios 50 mg tabletter
abemaciclib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Lilly

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG MED 100 MG FILMDRAGERADE TABLETTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Verzenios 100 mg filmdragerade tabletter
abemaciclib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg abemaciclib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämne: laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

14 filmdragerade tabletter
28 x 1 filmdragerade tabletter
28 filmdragerade tabletter
42 filmdragerade tabletter
56 filmdragerade tabletter
70 filmdragerade tabletter
168 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Verzenios 100 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER MED 100 MG FILMDRAGERADE TABLETTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Verzenios 100 mg tabletter
abemaciclib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Lilly

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Mån
Tis
Ons
Tors
Fre
Lör
Sön

Morgon
Kväll

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

PERFORERAT ENDOSBLISTER FÖR 100 MG FILMDRAGERADE TABLETTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Verzenios 100 mg tabletter
abemaciclib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Lilly

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG MED 150 MG FILMDRAGERADE TABLETTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Verzenios 150 mg filmdragerade tabletter
abemaciclib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg abemaciclib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämne: laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

14 filmdragerade tabletter
28 x 1 filmdragerade tabletter
28 filmdragerade tabletter
42 filmdragerade tabletter
56 filmdragerade tabletter
70 filmdragerade tabletter
168 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Verzenios 150 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER MED 150 MG FILMDRAGERADE TABLETTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Verzenios 150 mg tabletter
abemaciclib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Lilly

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Mån
Tis
Ons
Tors
Fre
Lör
Sön

Morgon
Kväll

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

PERFORERAT ENDOSBLISTER FÖR 150 MG FILMDRAGERADE TABLETTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Verzenios 150 mg tabletter
abemaciclib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Lilly

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Verzenios 50 mg filmdragerade tabletter
Verzenios 100 mg filmdragerade tabletter
Verzenios 150 mg filmdragerade tabletter
abemaciclib

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Verzenios är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Verzenios
3. Hur du tar Verzenios
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Verzenios ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Verzenios är och vad det används för

Verzenios är ett cancerläkemedel som innehåller den aktiva substansen abemaciclib.

Abemaciclib blockerar verkan av de proteiner som kallas cyklinberoende kinas 4 och 6. Dessa proteiner är onormalt aktiva i vissa cancerceller och kan göra att cancercellerna växer okontrollerat. Genom att blockera dessa proteiner kan man bromsa cancercellernas tillväxt, krympa tumörens storlek och fördröja cancers utveckling.

Verzenios används för att behandla vissa typer av bröstcancer (hormonreceptorpositiv (HR+) och human epidermal tillväxtfaktor receptor 2-negativ (HER2-)), där bröstcancer:

- har spridit sig till lymfkörtlar i armhålor utan ytterligare påvisbar spridning till andra delar av kroppen
- är bort opererad
- visar kännetecken för ökad risk att cancer kommer tillbaka

Behandling ges tillsammans med hormonbehandling, som till exempel aromatashämmare eller tamoxifen, för att förhindra att cancer kommer tillbaka efter kirurgi (behandling efter kirurgi kallas adjuvant behandling)

- har spridit sig bortom den ursprungliga tumören och/eller till andra organ.

Behandling ges i kombination med hormonbehandlingar, t.ex. aromatashämmare eller fulvestrant.

2. Vad du behöver veta innan du tar Verzenios

Ta inte Verzenios:

- om du är allergisk mot abemaciclib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Verzenios kan:

- minska antalet vita blodkroppar, vilket kan leda till högre risk att få en infektion. Allvarliga infektioner, t.ex. lunginflammation, kan vara livshotande
- orsaka blodproppar i venerna
- orsaka svår eller livshotande lunginflammation
- påverka leverfunktionen
- orsaka diarré. Börja behandla med diarréläkemedel, t.ex. loperamid, redan vid de första tecknen på diarré. Drick mycket.
- orsaka blodproppar i artärerna hos patienter som samtidigt får hormonbehandling.

Se avsnitt 4 ”Eventuella biverkningar” och tala med din läkare om du får några symtom.

Kontroller som görs före och under behandlingen

Före och under behandlingen tas blodprover med jämna mellanrum för att se om Verzenios påverkar ditt blod (vita och röda blodkroppar samt blodplättar) och för att kontrollera mängden leverenzymmer i blodet.

Barn och ungdomar

Verzenios ska inte användas till barn och ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och Verzenios

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Det är särskilt viktigt att du innan du tar Verzenios talar om för läkare eller apotekspersonal om du tar följande:

- läkemedel som kan öka koncentrationen av Verzenios i blodet:
 - **klaritromycin** (antibiotika för behandling av bakterieinfektioner)
 - **itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol** (används för behandling av svampinfektioner)
 - **lopinavir/ritonavir** (används för behandling av HIV/AIDS)
 - **digoxin** (för behandling av hjärtsjukdomar)
 - **dabigatranetexilat** (för att minska risken för stroke och blodproppar).
- läkemedel som kan minska Verzenios effekt:
 - **karbamazepin** (antieptika vid behandling av anfall)
 - **rifampicin** (för behandling av tuberkulos)
 - **fenytoin** (för behandling av krampanfall)
 - **johannesört** (ett växtbaserat läkemedel för behandling av lätt nedstämdhet och lindrig oro).

Verzenios med mat och dryck

Undvik grapefrukt och grapefruktjuice när du tar detta läkemedel eftersom de kan öka koncentrationen av Verzenios i blodet.

Graviditet, amning och fertilitet

Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel.

Graviditet

Du ska inte använda Verzenios om du är gravid.

Du ska undvika att bli gravid medan du tar Verzenios.

Om du kan bli gravid måste du använda lämpliga preventivmedel (t.ex. dubbel barriär i form av kondom och pessar) under behandlingen och i minst 3 veckor efter behandlingens slut. Diskutera preventivmedel med läkaren om det finns en möjlighet att du kan bli gravid.

Om du blir gravid måste du tala om det för läkaren.

Amning

Du ska inte amma medan du tar Verzenios. Det är inte känt om Verzenios passerar över i bröstmjölk.

Fertilitet

Verzenios kan minska fertiliteten hos män. Tala med din läkare för att få råd om fertilitet innan du tar detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Trötthet och yrsel är mycket vanliga biverkningar. Om du känner dig ovanligt trött eller yr ska du vara extra försiktig när du kör något fordon eller använder maskiner.

Verzenios innehåller laktos

Om du inte tål vissa sockerarter bör du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

Verzenios innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, dvs. är nästintill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar Verzenios

Rekommenderad dos

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

När Verzenios ges i kombination med hormonell behandling av bröstcancer är den rekommenderade dosen Verzenios 150 mg via munnen två gånger dagligen.

Om du skulle få vissa biverkningar av Verzenios kan det hända att läkaren sänker dosen eller avbryter behandlingen tillfälligt eller permanent.

När och hur du tar Verzenios

Ta Verzenios två gånger dagligen, vid ungefär samma tid varje dag. Ta det helst morgon och kväll så att du har tillräckliga mängder läkemedel i kroppen hela dygnet.

Du kan ta tabletterna med eller utan mat, men se till att undvika grapefrukt och grapefruktjuice (se avsnitt 2 ”Verzenios med mat och dryck”).

Svälj tabletten hel med ett glas vatten. Tabletterna får inte tuggas, krossas eller delas innan de sväljs.

Hur länge du ska ta Verzenios

Ta Verzenios så länge läkaren säger att du ska göra det. Om du tar Verzenios för behandling av tidig bröstcancer ska du ta det i upp till 2 år.

Om du har tagit för mycket Verzenios

Om du tar för många tabletter, eller om en annan person tar av dina tabletter, kontakta läkare eller sjukhus för rådgivning. Visa upp Verzenios-förpackningen och denna bipacksedel. Medicinsk behandling kan bli nödvändig.

Om du missar en dos Verzenios

Om du kräks efter att ha tagit en dos eller glömmer att ta en dos, ta nästa dos vid vanlig tid. Ta inte dubbel dos för att kompensera för den glömda eller uppräknade dosen.

Om du slutar att ta Verzenios

Sluta inte ta Verzenios om inte läkaren säger att du ska göra det.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Kontakta läkaren omedelbart om du får något av följande:

- Frossa eller feber. Det kan tyda på lågt antal vita blodkroppar (som kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer) och ska behandlas omedelbart. Om du har hosta, feber eller svårighet att andas eller bröstsmärtor, kan detta vara tecken på en bröstinfektion. Allvarliga eller livshotande infektioner är mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer).
- Smärtsam svullnad i ett ben, bröstsmärtor, andfåddhet, snabb andning eller snabb puls. Detta kan tyda på blodproppar i en ven (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer).
- Diarré (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer).

I avsnitt 2 finns mer information om de möjliga biverkningar som räknas upp ovan.

Andra biverkningar av Verzenios kan vara:

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- Infektioner
- Minskat antal vita blodkroppar, röda blodkroppar och blodplättar
- Illamående, kräkningar
- Inflammation eller ömhet i munhåla
- Nedsatt aptit
- Huvudvärk
- Förändrad smakkänsla
- Håravfall
- Trötthet
- Yrsel
- Klåda
- Hudutslag
- Onormala levervärden i blodprover

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- Rinnande ögon
- Muskelsvaghet
- Torr hud
- Lunginflammation som leder till andfåddhet, hosta och feber
- Matsmältningsbesvär eller orolig mage
- Nagelbesvär såsom sprickor eller spruckna naglar

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- Låga nivåer av vita blodkroppar med feber
- Uppfattning av ljusblixtar eller prickar/grumlingar i din syn

Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)

- Hudreaktion som orsakar röda prickar eller fläckar på huden, som kan se ut som en måltavla med ett mörkrött centrum omgivet av blekare röda ringar (erythema multiforme).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Verzenios ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på blisterkartan och kartongen efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Använd inte detta läkemedel om du märker att förpackningen är skadad eller visar tecken på att ha manipulerats.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är abemaciclib. Verzenios filmdragerade tablett finns i olika styrkor:
 - Verzenios 50 mg filmdragerade tabletter: varje tablett innehåller 50 mg abemaciclib.
 - Verzenios 100 mg filmdragerade tabletter: varje tablett innehåller 100 mg abemaciclib.
 - Verzenios 150 mg filmdragerade tabletter: varje tablett innehåller 150 mg abemaciclib.
- Övriga innehållsämnen är:
 - Tablettkärna: kolloidal hydrerad kiselgel, kroskarmellosnatrium, laktosmonohydrat, mikrokristallin cellulosa, natriumstearylfumarat (se avsnitt 2. ”Verzenios innehåller natrium”, för fler detaljer).
 - Filmdragering: titandioxid (E171), talk (E553b), polyvinylalkohol (E1203), makrogol 3350 (E1521), gul järnoxid (E172) [endast 50 mg- och 150 mg tabletterna], röd järnoxid (E172) [endast i 50 mg tabletterna]

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

- Verzenios 50 mg filmdragerade tabletter är beige, ovala tabletter märkta med ”Lilly” på ena sidan och ”50” på den andra.
- Verzenios 100 mg filmdragerade tabletter är vita, ovala tabletter märkta med ”Lilly” på ena sidan och ”100” på den andra.
- Verzenios 150 mg filmdragerade tabletter är gula, ovala tabletter märkta med ”Lilly” på ena sidan och ”150” på den andra.

Verzenios finns i kalenderblister om 14, 28, 42, 56, 70 och 168 filmdragerade tabletter och perforerade endosblister om 28 x 1 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

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

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats: <http://www.ema.europa.eu>.