ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Verzenios 50 mg comprimate filmate
Verzenios 100 mg comprimate filmate
Verzenios 150 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Verzenios 50 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține abemaciclib 50 mg.

Excipienți cu efect cunoscut
Fiecare comprimat filmat conține 14 mg lactoză monohidrat.

Verzenios 100 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține abemaciclib 100 mg.

Excipienți cu efect cunoscut
Fiecare comprimat filmat conține 28 mg lactoză monohidrat.

Verzenios 150 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține abemaciclib 150 mg.

Excipienți cu efect cunoscut
Fiecare comprimat filmat conține 42 mg lactoză monohidrat.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Verzenios 50 mg comprimate filmate

Comprimat sub formă de oval modificat, de culoare bej, având dimensiunea de 5,2 x 9,5 mm, marcat cu „Lilly“ pe o față și cu „50“ pe cealaltă față.

Verzenios 100 mg comprimate filmate

Comprimat sub formă de oval modificat, de culoare albă, având dimensiunea de 6,6 x 12,0 mm, marcat cu „Lilly“ pe o față și cu „100“ pe cealaltă față.

Verzenios 150 mg comprimate filmate

Comprimat sub formă de oval modificat, de culoare galbenă, având dimensiunea de 7,5 x 13,7 mm, marcat cu „Lilly“ pe o față și cu „150“ pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Cancer mamar incipient

Verzenios în asociere cu tratament hormonal este indicat în tratamentul adjuvant al pacienţilor adulţi cu cancer mamar incipient cu receptor hormonal (HR)-pozitiv, receptor pentru factorul de creştere epidermal uman 2 (HER2)-negativ şi ganglioni limfatici pozitivi, care prezintă risc crescut de recidivă (vezi pct. 5.1).

La femeile aflate în pre-sau perimenopauză, tratamentul hormonal cu inhibitor de aromatază trebuie asociat cu un agonist al hormonului de eliberare a hormonului luteinizant (LHRH).

Cancer mamar avansat sau metastazat

Verzenios este indicat în tratamentul femeilor cu cancer mamar metastazat sau local avansat cu receptor hormonal (HR) pozitiv și receptor pentru factorul de creștere epidermal uman 2 (HER2)-negativ, în asociere cu un inhibitor de aromatază sau fulvestrant ca tratament hormonal inițial sau la femei cărora li s-a administrat anterior tratament hormonal.

La femeile aflate în pre- sau perimenopauză, tratamentul hormonal trebuie asociat cu un agonist al LHRH.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Verzenios trebuie inițiat și supravegheat de medici cu experiență în utilizarea terapiilor oncologice.

Doze

Doza recomandată de abemaciclib este 150 mg de două ori pe zi în cazul asocierii cu tratamentul hormonal. Vă rugăm să citiți Rezumatul caracteristicilor produsului pentru tratamentul hormonal asociat, în scopul de a afla doza recomandată.

Durata tratamentului

Cancer mamar incipient
Verzenios trebuie administrat continuu pe o perioadă de doi ani sau până la recidiva bolii sau apariţia toxicităţii inacceptabile.

Cancer mamar avansat sau metastazat
Verzenios trebuie administrat continuu, atâta timp cât pacientul are beneficiu clinic ca urmare a tratamentului sau până la apariția toxicității inacceptabile.

Dacă un pacient prezintă vărsături sau omite administrarea unei doze de Verzenios, acesta trebuie instruit să își administreze doza următoare la ora programată; nu trebuie administrată o doză suplimentară.

Ajustarea dozei

Este posibil ca abordarea terapeutică a unor reacții adverse să necesite întreruperea administrării și/sau scăderea dozei, așa cum se prezintă în Tabelele 1-7.

Tabelul 1. Recomandări privind ajustarea dozelor în cazul apariției reacțiilor adverse

	Doza de Verzenios ca tratament asociat
Doza recomandată	150 mg de două ori pe zi
Prima ajustare a dozei	100 mg de două ori pe zi
A doua ajustare a dozei	50 mg de două ori pe zi

Tabelul 2. Recomandări privind managementul toxicității hematologice

Înainte de inițierea tratamentului cu Verzenios se monitorizează tabloul hematologic complet, la interval de două săptămâni în primele două luni, lunar în următoarele două luni, precum și după cum este indicat clinic. Înainte de inițierea tratamentului, se recomandă ca numărul absolut de neutrofile (NAN) să fie ≥1500 / mm^3, numărul de trombocite ≥ 100000 / mm^3, iar valoarea hemoglobinei ≥ 8 g/dl.

Toxicitate[a, b]	**Recomandări privind abordarea terapeutică**
Grad 1 sau 2	Nu este necesară ajustarea dozei.
Grad 3	Se întrerupe administrarea dozei până la remiterea toxicității la toxicitate de grad 2 sau mai puțin. Nu este necesară scăderea dozei.
Grad 3, recurent sau grad 4	Se întrerupe administrarea dozei până la remiterea toxicității la toxicitate de grad 2 sau mai puțin. Se reia tratamentul cu doza inferioară următoare.
Pacientul necesită administrarea factorilor de creștere pentru celulele sanguine	Se întrerupe administrarea dozei de abemaciclib timp de minimum 48 ore după administrarea ultimei doze de factor de creștere pentru celulele sanguine și până la remiterea toxicității la toxicitate de grad 2 sau mai puțin. Se reia tratamentul cu doza inferioară următoare, cu excepția cazului în care doza a fost deja scăzută ca urmare a toxicității care a dus la utilizarea factorului de creștere.

[a] NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Criteriile de terminologie comună pentru reacțiile adverse

[b] NAN: Grad 1: NAN < LIVN – 1500 / mm^3; Grad 2: NAN 1000 - < 1500 / mm^3; Grad 3: NAN 500 - < 1000 / mm^3; Grad 4: NAN < 500 / mm^3

LIVN = limita inferioară a valorilor normale

Tabelul 3. Recomandări privind abordarea terapeutică a diareei

La apariția primului scaun diareic, se inițiază tratamentul cu medicamente antidiareice, de exemplu loperamidă.

Toxicitate [a]	**Recomandări privind abordarea terapeutică**
Grad 1	Nu este necesară ajustarea dozei.
Grad 2	Dacă toxicitatea nu se remite la toxicitate de grad 1 sau mai puțin în interval de 24 ore, se întrerupe administrarea dozei până la remitere. Nu este necesară scăderea dozei.
Grad 2 care persistă sau reapare după reluarea administrării aceleiași doze, în pofida măsurilor terapeutice maxime de	Se întrerupe administrarea dozei până la remiterea toxicității la toxicitate de grad 1 sau mai puțin. Se reia tratamentul cu doza inferioară următoare.

susținere	
Grad 3 sau 4 sau necesită spitalizare	

[a] NCI CTCAE

Tabelul 4. Recomandări privind abordarea terapeutică a creșterii valorilor serice ale ALT

Înainte de inițierea tratamentului cu Verzenios se monitorizează valorile serice ale ALT și AST, la interval de două săptămâni în primele două luni, lunar în următoarele două luni precum și după cum este indicat clinic.

Toxicitate[a]	Recomandări privind abordarea terapeutică
Grad 1 (> LSVN - 3,0 x LSVN) Grad 2 (> 3,0 - 5,0 x LSVN)	Nu este necesară ajustarea dozei.
Grad 2 sau grad 3, persistentă sau recurentă (> 5,0 - 20,0 x LSVN)	Se întrerupe administrarea dozei până la remiterea toxicității la toxicitate de grad 1 sau mai puțin. Se reia tratamentul cu doza inferioară următoare.
Creșterea valorilor AST și/sau ALT > 3 x LSVN cu bilirubinemie totală > 2 x LSVN, în absența colestazei	Se oprește administrarea abemaciclib.
Grad 4 (> 20,0 x LSVN)	Se oprește administrarea abemaciclib.

[a] NCI CTCAE

LSVN = limita superioară a valorilor normale

Tabelul 5. Recomandări privind abordarea terapeutică a bolii pulmonare interstițiale (BPI)/pneumonie

Toxicitate[a]	Recomandări privind abordarea terapeutică
Grad 1 sau 2	Nu este necesară ajustarea dozei.
Grad 2 persistentă sau recurentă, care nu se remite cu măsuri maxime de susținere până la toxicitatea inițială sau la toxicitate de grad 1 în decurs de 7 zile	Se întrerupe administrarea dozei până la remiterea toxicității la toxicitate de grad 1 sau revenirea la starea inițială. Se reia tratamentul cu doza inferioară următoare.
Grad 3 sau 4	Se oprește tratamentul cu abemaciclib.

[a] NCI CTCAE

Tabelul 6. Recomandări privind abordarea terapeutică a evenimentelor de tromboemolism venos (ETV)

Toxicitate[a]	Recomandări privind abordarea terapeutică
Cancer mamar incipient	
Toate gradele (1, 2, 3 sau 4)	Se întrerupe administrarea dozei şi se instituie tratamentul indicat clinic. Administrarea abemaciclib poate fi reluată în momentul în care pacientul este stabil clinic.
Cancer mamar avansat sau metastazat	
Grad 1 sau 2	Nu este necesară ajustarea dozei.

Grad 3 sau 4	Se întrerupe administrarea dozei și se instituie tratamentul indicat clinic. Administrarea abemaciclib poate fi reluată în momentul în care pacientul este stabil clinic.

[a] NCI CTCAE

Tabelul 7. Recomandări privind abordarea terapeutică a toxicității non-hematologice (excluzând diareea, valorile serice crescute ale ALT, BPI/pneumonită şi ETV)

Toxicitate [a]	Recomandări privind abordarea terapeutică
Grad 1 sau 2	Nu este necesară ajustarea dozei.
Grad 2 persistentă sau recurentă, care nu se remite cu măsuri maxime de susținere până la toxicitatea inițială sau la toxicitate de grad 1 în decurs de 7 zile	Se întrerupe administrarea dozei până la remiterea toxicității la toxicitate de grad 1 sau mai puțin. Se reia tratamentul cu doza inferioară următoare.
Grad 3 sau 4	

[a] NCI CTCAE

Inhibitorii CYP3A4
Se evită utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici ai CYP3A4. Dacă administrarea concomitentă cu un inhibitor al CYP3A4 este inevitabilă, se reduce doza de abemaciclib la 100 de mg de două ori pe zi.

În cazul pacienților care au avut doza de abemaciclib redusă la 100 de mg de două ori pe zi și la care utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici ai CYP3A4 nu poate fi evitată, doza de abemaciclib trebuie redusă în continuare la 50 de mg de două ori pe zi.

În cazul pacienților care au avut doza de abemaciclib redusă la 50 de mg de două ori pe zi și la care utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici ai CYP3A4 nu poate fi evitată, administrarea de abemaciclib poate fi continuată cu monitorizarea atentă a semnelor de toxicitate. Ca metodă alternativă, doza de abemaciclib poate fi redusă la 50 de mg o dată pe zi sau tratamentul poate fi întrerupt.

Dacă administrarea inhibitorului CYP3A4 este întreruptă, se mărește doza de abemaciclib (după un interval de timp egal cu de 3-5 ori timpul de înjumătățire plasmatică a inhibitorului CYP3A4) până la doza care a fost utilizată înainte de inițierea tratamentului cu inhibitor.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici
Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală
Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Nu există date privind administrarea abemaciclib la pacienții cu insuficiență renală severă, boală renală în stadiu terminal sau la pacienți aflați în tratament de dializă (vezi pct. 5.2). Abemaciclib trebuie administrat cu prudență la pacienții cu insuficiență renală severă, în condiții de monitorizare atentă a semnelor de toxicitate.

Insuficiență hepatică
Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child Pugh A) sau moderată (Child Pugh B). La pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child Pugh C) se recomandă o scădere a frecvenței administrării adică administrare o dată pe zi (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți
Siguranța și eficacitatea abemaciclib la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Verzenios este destinat administrării orale.

Doza poate fi administrată cu sau fără alimente. Abemaciclib nu trebuie administrat împreună cu grapefruit sau suc de grapefruit (vezi pct. 4.5).

Pacienții trebuie să își administreze dozele aproximativ la aceeași oră în fiecare zi.

Comprimatul trebuie înghițit întreg (pacienții nu trebuie să mestece, să zdrobească sau să divizeze comprimatele, înainte de a le înghiți).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la punctul 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Neutropenie

Neutropenia a fost raportată la pacienții cărora li s-a administrat abemaciclib. Modificarea dozei este recomandată în cazul pacienților care dezvoltă neutropenie de grad 3 sau 4 (vezi pct. 4.2). Cazuri letale de sepsis neutropenic au fost raportate la < 1 % dintre pacienții cu cancer mamar metastazat. Pacienții trebuie instruiți să raporteze cadrului medical orice episod de febră.

Infecții și infestări

La pacienții care au utilizat abemaciclib concomitent cu terapie endocrină, s-au raportat infecții într-un procent mai mare față de pacienții cărora li s-a administrat terapie endocrină. Infecții pulmonare au fost raportate la pacienți care au utilizat abemaciclib, fără neutropenie concomitentă. Evenimente letale au fost raportate la <1% dintre pacienții cu cancer mamar metastazat. Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de infecție, cu administrarea tratamentului medical adecvat.

Tromboembolism venos

Evenimentele tromboembolice venoase au fost raportate la pacienții tratați cu abemaciclib plus terapie endocrină. Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară, cu administrarea tratamentului medical adecvat. În funcţie de gradul ETV, poate fi necesară modificarea dozei de abemaciclib (vezi pct. 4.2).

Evenimente tromboembolice arteriale

În studiile privind cancerul mamar metastazat, când abemaciclib a fost administrat în asociere cu terapii endocrine, a fost observat un risc potențial crescut de evenimente tromboembolice arteriale grave (ETA), inclusiv accident vascular cerebral ischemic și infarct miocardic. Trebuie luate în considerare beneficiile și riscurile continuării tratamentului cu abemaciclib la pacienții care prezintă un ETA sever.

Valori serice crescute ale aminotransferazelor

Creșteri ale valorilor ALT și AST au fost raportate la pacienții cărora li s-a administrat abemaciclib. În funcție de nivelul creșterii valorilor ALT și AST, este posibil să fie necesară modificarea dozei de abemaciclib (vezi pct. 4.2).

Diaree

Diareea este o reacție adversă foarte frecventă. În timpul studiilor clinice, valoarea mediană a intervalului de timp până la debutul primului eveniment de diaree a fost de aproximativ 6 până la 8 zile, iar durata mediană a diareei a fost de 7 până la 12 zile (grad 2) și de 5 până la 8 zile (grad 3). Diareea poate fi asociată cu deshidratarea. Pacienții trebuie să înceapă tratamentul cu medicamente antidiareice, cum ar fi loperamida, la primul semn de scaune diareice, trebuie să crească aportul de lichide pe cale orală și să anunțe medicul. Modificarea dozei este recomandată pacienților care dezvoltă diaree de grad 2 sau mai mare (vezi pct. 4.2).

BPI/Pneumonită

BPI/pneumonita a fost raportată la pacienți care erau în tratament cu abemaciclib. Pacienții trebuie monitorizați pentru simptome ce ar putea indica BPI/pneumonită și tratați adecvat. Corespunzător gradului BPI/pneumonitei, este posibil să fie necesară ajustarea dozei de abemaciclib (vezi secțiunea 4.2). La pacienții ce prezintă BPI/pneumonită de Grad 3 sau 4 tratamentul cu abemaciclib trebuie oprit.

Administrare concomitentă a inductorilor CYP3A4

Administrarea concomitentă a inductorilor CYP3A4 trebuie evitată din cauza riscului de scădere a eficacității abemaciclib (vezi pct. 4.5).

Criză viscerală

Nu există date privind eficacitatea și siguranța administrării abemaciclib la pacienții cu criză viscerală.

Lactoză

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Conţinut de sodiu

Acest medicament conţine sodiu mai puţin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conţine sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efecte ale altor medicamente asupra farmacocineticii abemaciclib

Abemaciclib este metabolizat în principal prin intermediul CYP3A4.

Inhibitori ai CYP3A4
Este posibil ca administrarea concomitentă a abemaciclib cu unii inhibitori ai CYP3A4 să determine creșterea concentrațiilor plasmatice ale abemaciclibului și ale metaboliților activi. La pacienții cu cancer în stadiu avansat și/sau metastazat, administrarea concomitentă a inhibitorului CYP3A4 claritromicină a determinat o creștere de 3,4 ori a expunerii plasmatice la abemaciclib și o creștere de 2,5 ori a expunerii plasmatice combinate la abemaciclib și metaboliții săi activi.

Trebuie evitată administrarea de inhibitori puternici ai CYP3A4 împreună cu abemaciclib. Dacă administrarea concomitentă cu un inhibitor al CYP3A4 este inevitabilă, doza de abemaciclib trebuie redusă (vezi pct.4.2.), urmată de o monitorizare atentă a toxicității. Exemplele de inhibitori puternici ai CYP3A4 includ, dar nu sunt limitate la: claritromicină, itraconazol, ketoconazol, lopinavir /ritonavir, posaconazol sau voriconazol. Trebuie evitat grapefruitul sau sucul de grapefruit.

Nu este necesară ajustarea dozei în cazul pacienților tratați cu inhibitori moderați sau slabi ai CYP3A4. Acești pacienți trebuie totuși atenți monitorizați cu privire la semnele de toxicitate.

Inductori ai CYP3A4
Administrarea concomitentă a abemaciclib cu inductorul CYP3A4 rifampicină a determinat scăderea expunerii plasmatice la abemaciclib cu 95% și concentrația plasmatică ajustată a concentrației plasmatice nelegate a abemaciclib plus metaboliții săi activi cu 77%, din perspectiva $ASC_{0-\infty}$. Administrarea concomitentă a inductorilor CYP3A4 (inclusiv, dar nu limitat la carbamazepină, fenitoină, rifampicină și sunătoare) trebuie evitată din cauza riscului de scădere a eficacității abemaciclib.

Efecte ale abemaciclib asupra farmacocineticii altor medicamente

Medicamente care constituie substraturi ale transportorilor
Abemaciclib și principalii săi metaboliți activi inhibă transportorul cationic organic renal de tip 2 (OCT2), proteina de extruziune multi-medicamente și toxine (MATE1) și MATE2-K. Este posibil să apară interacțiuni *in vivo* ale abemaciclib cu substraturile relevante clinic ale acestor transportori, cum ar fi dofetilidă sau creatinină (vezi pct. 4.8). În cadrul unui studiu clinic privind interacțiunile medicamentoase cu metformin (substrat de OCT2, MATE1 și 2) administrat concomitent cu 400 mg abemaciclib, s-a observat o creștere mică (37 %) a expunerii plasmatice la metformin, dar fără relevanță clinică. S-a dovedit că acest lucru este determinat de secreția renală redusă, în condiții de filtrare glomerulară neafectată.

La subiecții sănătoși, administrarea concomitentă a abemaciclib cu substratul glicoproteinei P (gpP) loperamidă a determinat o creștere a expunerii plasmatice la loperamidă cu 9 % din perspectiva $ASC_{0-\infty}$ și cu 35 % din perspectiva C_{max}. Acest fapt nu a fost considerat relevant din punct de vedere clinic. Cu toate acestea, din perspectiva inhibiției *in vitro* a glicoproteinei P și a proteinei de rezistență la tratamentul pentru cancer mamar (BCRP) observate cu abemaciclib, este posibil să apară interacțiuni *in vivo* ale abemaciclib cu substraturi ale acestor transportori cu indice terapeutic îngust, cum ar fi digoxina sau dabigatran etexilat.

În cadrul unui studiu clinic la pacienți cu cancer mamar, nu a existat o interacțiune farmacocinetică relevantă clinic între abemaciclib și anastrozol, fulvestrant, exemestan, letrozol sau tamoxifen.

În prezent, nu se știe în ce măsură poate reduce abemaciclib eficacitatea contraceptivelor hormonale.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/contracepția la femei

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive foarte eficiente (de exemplu contracepția de tip dublă barieră) pe parcursul tratamentului și timp de minimum 3 săptămâni după încheierea tratamentului (vezi pct. 4.5).

Sarcina

Nu există date privind utilizarea abemaciclib la gravide. Studiile la animale au arătat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Verzenios nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri de contracepție.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă abemaciclib este excretat în laptele uman. Nu poate fi exclus un risc pentru sugarii alăptați la sân. Pacientele la care se administrează abemaciclib nu trebuie să alăpteze.

Fertilitatea

Efectul abemaciclib asupra fertilității la om nu este cunoscut. Chiar dacă în studiile efectuate la şobolan nu au fost observate efecte asupra fertilităţii masculilor, efectele citotoxice asupra tractului reproducător masculin la şoarece, șobolan și câine indică faptul că abemaciclib poate afecta fertilitatea la bărbați. Nu s-au observat efecte adverse asupra organelor reproducătoare feminine la şoarece, şobolan sau câine, nici efecte asupra fertilităţii feminine şi dezvoltării embrionare timpurii la şobolan (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Verzenios poate avea influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utiliaje. Pacienții trebuie sfătuiți să fie precauți în cazul în care conduc vehicule sau folosesc utilaje, dacă în timpul tratamentului cu Verzenios se simt obosiți sau au amețeli (vezi pct.4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse sunt diareea, infecțiile, neutropenia, leucopenia, anemia, fatigabilitatea, greața, vărsăturile, alopecia și scăderea apetitului alimentar.

Dintre reacţiile adverse cele mai frecvente, evenimentele de gradul ≥ 3 au avut o frecvenţă de sub 5 %, cu excepţia neutropeniei, leucopeniei şi diareii.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

În tabelul următor, reacțiile adverse sunt enumerate în funcție de clasificarea MedDRA, pe clase de aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Categoriile de frecvenţă a reacţiilor adverse sunt definite astfel: foarte frecvente ≥ 10 %, frecvente (≥ 1 / 100 până la < 1 / 10), mai puțin frecvente (≥ 1 / 1000 până la < 1 / 10), rare (≥ 1 / 10000 până la < 1 / 1000) foarte rare (< 1 / 10000) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

Tabelul 8. Reacţii adverse raportate în studii de fază 3 cu abemaciclib în asociere cu tratament hormonal[a] (N=3559)

Clase de aparate, sisteme şi organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puţin frecvente	Rare
Infecţii şi infestări	Infecţii [b]			
Tulburări hematologice şi limfatice	Neutropenie Leucopenie Anemie Trombocitopenie Limfopenie [h]		Neutropenie febrilă [e]	
Tulburări metabolice şi de nutriţie	Apetit alimentar scăzut			
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee [f] Disgeuzie [g] Ameţeală [g]			
Tulburări oculare		Secreţie lacrimală crescută	Fotopsie Keratită	
Tulburări vasculare		Tromboembolism venos [c]		
Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale		BPI/pneumonită [d]		
Tulburări gastro-intestinale	Diaree Vărsături Greaţă Stomatită [f]	Dispepsie [f]		
Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat	Alopecie [g] Prurit [g] Erupţie cutanată tranzitorie [g]	Afectare unghială [f] Xerodermie [e]		Eritem polimorf
Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv		Slăbiciune musculară [e]		
Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare	Pirexie [e] Fatigabilitate			
Investigaţii diagnostice	Valori serice crescute ale alaninaminotransferazei [g] Valori serice crescute ale aspartataminotransferazei [g]			

[a] Abemaciclib în asociere cu anastrozol, letrozol, exemestan, tamoxifen sau fulvestrant.
[b] Infecţiile includ toţi termenii preferaţi raportaţi care fac parte din clasa de aparate, sisteme şi organe Infecţii şi infestări.
[c] Evenimentele de tromboemolism venos includ tromboza venoasă profundă (TVP), embolismul pulmonar (EP), tromboza de sinus venos cerebral, tromboza venei subclaviculare şi axilare, TVP a venei cave inferioare şi tromboza venoasă pelvină.

[d] BPI/pneumonita pentru cancerul mamar incipient (CMI) include toţi termenii preferaţi raportaţi care se regăsesc în interogările MedDRA standardizate (*Standardised MedDRA Queries,* SMQ) pentru boală pulmonară interstiţială. Pentru cancerul mamar metastazat, (CMm), termenii preferaţi includ boala pulmonară interstiţială, pneumonia, pneumonia consolidată, fibroza pulmonară şi bronşiolita obliterantă.
[e] RAM luate în considerare doar în contextul CMm (studiile MONARCH 2 şi MONARCH 3).
[f] RAM luate în considerare doar în contextul CMI (monarchE).
[g] Apariţie frecventă în contextul CMI (monarchE), foarte frecventă în contextul CMm (studiile MONARCH 2 şi MONARCH 3).
[h] Apariţie frecventă în contextul CMm (MONARCH 2 şi MONARCH 3), foarte frecventă în contextul CMI (monarchE).

Descrierea anumitor reacții adverse

Neutropenie
Neutropenia a fost raportată frecvent în cadrul studiilor. În studiul monarchE, neutropenia a fost raportată la 45,8 % dintre pacienţi. Scăderea de gradul 3 sau 4 a numărului de neutrofile (pe baza rezultatelor de laborator) a fost raportată la 19,1 % dintre pacienţii cărora li s-a administrat abemaciclib în asociere cu terapie hormonală, intervalul median de timp până la debut fiind de 30 de zile şi intervalul median de timp până la remitere fiind de 16 zile. Neutropenia febrilă a fost raportată la 0,3 % dintre pacienţi. În studiile MONARCH 2 şi MONARCH 3, neutropenia a fost raportată la 45,1 % dintre pacienţi. Scăderea numărului de neutrofile de grad 3 sau 4 (pe baza rezultatelor de laborator) a fost raportată la 28,2% dintre pacienții cărora li s-a administrat abemaciclib în asociere cu inhibitori de aromatază sau fulvestrant. Valoarea mediană a intervalului de timp până la debutul neutropeniei de grad 3 sau 4 a fost de 29 până la 33 de zile, iar valoarea mediană a intervalului de timp până la remitere a fost de 11 până la 15 zile. Neutropenia febrilă a fost raportată la 0,9 % dintre pacienți. Modificarea dozei este recomandată pacienților care dezvoltă neutropenie de grad 3 sau 4 (vezi pct. 4.2).

Diaree
Diareea a fost cea mai frecvent raportată reacție adversă (vezi tabelul 8). Incidența a fost maximă pe parcursul primei luni de tratament cu abemaciclib și a fost mai scăzută ulterior. În studiul monarchE, intervalul median de timp până la debutul primului eveniment diareic de orice grad a fost de 8 zile. Durata mediană a diareei a fost de 7 zile pentru evenimentele de gradul 2 şi de 5 zile în cazul evenimentelor de gradul 3. În studiile MONARCH 2 şi MONARCH 3, valoarea mediană a intervalului de timp până la debutul primului eveniment de diaree de orice grad a fost de aproximativ 6 până la 8 zile în cadrul studiilor clinice, iar valoarea mediană a duratei diareei a fost de 9 până la 12 zile (grad 2) și de 6 până la 8 zile pentru cele de grad 3. Diareea a revenit la statusul de la momentul inițial sau la un grad mai scăzut, în condițiile administrării tratamentului de susținere, cum ar fi loperamida și/sau după ajustarea dozei (vezi pct. 4.2).

Valori serice crescute ale aminotransferazelor
În studiul monarchE au fost raportate frecvent creşteri ale valorilor ALT şi AST (12,3 % şi, respectiv, 11,8 %) la pacienţii cărora li s-a administrat abemaciclib în asociere cu terapie endocrină. Creşteri de gradul 3 sau 4 ale ALT sau AST (pe baza rezultatelor de laborator) au fost raportate la 2,6 % şi 1,6 % dintre pacienţi. Intervalul median de timp până la debutul creşterii de grad 3 sau 4 a valorii ALT a fost de 118 zile, iar intervalul median de timp până la remitere a fost de 14,5 zile. Intervalul median de timp până la debutul creşterii de grad 3 sau 4 a valorii AST a fost de 90,5 zile şi intervalul median de timp până la remitere a fost de 11 zile. În studiile MONARCH 2 şi MONARCH 3 au au fost raportate frecvent creșteri ale valorilor ALT și AST (15,1 % și respectiv 14,2 %) la pacienţii trataţi cu abemaciclib în asociere cu inhibitori de aromatază sau fulvestrant. Creșteri de grad 3 sau 4 ale ALT sau AST (pe baza rezultatelor de laborator) au fost raportate la 6,1 % și 4,2 % dintre pacienți. Valoarea mediană a intervalului de timp până la debutul creșterilor de grad 3 sau 4 ale valorilor ALT a fost de 57 până la 61 de zile, iar valoarea mediană a intervalului de timp până la remitere a fost de 14 zile. Valoarea mediană a intervalului de timp până la debutul creșterilor de grad 3 sau 4 ale valorilor AST a fost de 71 până la 185 de zile, iar valoarea mediană a intervalului de timp până la remitere a fost de 13

până la 15 zile. Modificarea dozei este recomandată în cazul pacienților care dezvoltă creșteri ale valorilor ALT și AST de grad 3 sau 4 (vezi pct. 4.2).

Creatinină
Deşi nu s-a observat ca reacție adversă, s-a demonstrat că abemaciclibul determină creșterea creatininei serice. În studiul monarchE, 99,3 % dintre pacienţi au prezentat creşteri ale creatininei serice (pe baza rezultatelor de laborator) şi dintre aceştia, 0,5 % au prezentat creşteri de gradul 3 sau 4. La pacienţii care au utilizat doar tratament hormonal, la 91,0 % s-a raportat o creştere a creatininei serice (toate gradele de laborator). În studiile MONARCH 2 şi MONARCH 3, 98,3 % dintre pacienți au prezentat creşteri ale creatininei serice (pe baza rezultatelor obținute în laborator), iar la 1,9 % dintre aceștia au fost observate creșteri de grad 3 sau 4. În cazul pacienților cărora li s-a administrat numai un inhibitor de aromatază sau fulvestrant în monoterapie, la 78,4% s-a raportat o creștere a creatininei serice (toate gradele de laborator). S-a demonstrat că abemaciclib determină creșterea creatininei serice pe baza inhibiției transportorilor secreției tubulare renale, fără ca funcția glomerulară să fie influențată (cuantificată în funcție de clearance-ul iohexolului) (vezi pct. 4.5). În studiile clinice, creșterile creatininei serice au apărut în prima lună de administrare a abemaciclibului, au rămas la valori mari dar stabile pe parcursul tratamentului, au fost reversibile la întreruperea tratamentului și nu au fost însoțite de modificări ale markerilor funcției renale, cum ar fi azotul ureic din sânge (BUN), cistatina C sau rata de filtrare glomerulară calculată în funcție de cistatina C.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj cu abemaciclib, este posibil să apară fatigabilitate și diaree. Este necesar să se asigure tratament general de susținere.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antineoplazice, inhibitori de proteinkinază, codul ATC: L01EF03

Mecanism de acțiune

Abemaciclib este un inhibitor potent și selectiv al kinazelor 4 și 6 dependente de ciclină (CDK4 și CDK6) și este cel mai activ împotriva ciclinei D1/CDK4 în cadrul testelor enzimatice. Abemaciclib previne fosforilarea proteinei retinoblastomului (Rb), blocând progresia ciclului celular de la faza G1 la faza S a diviziunii celulare și conducând la supresia creșterii tumorale. În liniile celulare de cancer mamar cu receptor estrogenic pozitiv, inhibiția continuă cu abemaciclib, ca țintă terapeutică, a prevenit reboundul fosforilării Rb, ceea ce a condus la senescență și apoptoză celulară. *In vitro,* liniile celulare tumorale Rb-negative și Rb-inactivate sunt, în general, mai puțin sensibile la abemaciclib. În modelele de xenografă pentru cancerul mamar, abemaciclib administrat zilnic fără întrerupere, în concentrații relevante clinic, în monoterapie sau în asociere cu antiestrogeni, a determinat reducerea dimensiunii tumorii.

Efecte farmacodinamice

La pacienții cu cancer, abemaciclib inhibă CDK4 și CDK6, după cum este indicat prin inhibiția fosforilării Rb și topoizomerazei II alfa, ceea ce are drept consecință inhibiția ciclului celular în amonte de punctul de restricție G1.

Electrofiziologie cardiacă

Efectul abemaciclib asupra intervalului QTcF a fost evaluat la 144 de pacienți cu cancer în stadiu avansat. Nu s-a depistat o modificare amplă (adică > 20 ms) a intervalului QTcF în condițiile valorii medii a concentrației maxime a abemaciclib la starea de echilibru farmacocinetic, observată după administrarea unei scheme cu doze terapeutice.

În cadrul unei analize a răspunsului la expunere în cazul subiecților sănătoși, în condițiile unei expuneri comparabile cu expunerea la o doză de 200 mg administrată de două ori pe zi, abemaciclib nu a determinat prelungirea intervalului QTcF într-o măsură relevantă clinic.

Eficacitate și siguranță clinică

Cancer mamar incipient

Studiul de fază 3 randomizat monarchE: Verzenios în asociere cu tratament hormonal
Eficacitatea şi siguranţa Verzenios în asociere cu terapia hormonală adjuvantă au fost evaluate în cadrul studiului MonarchE, un studiu de fază 3, randomizat, deschis, efectuat la femei şi bărbaţi cu cancer mamar incipient HR-pozitiv, HER2-negativ, cu ganglioni limfatici pozitivi, care prezintă risc crescut de recidivă. Riscul crescut de recidivă a fost definit pe baza unor caracteristici clinice şi anatomo-patologice: fie ≥ 4 pALN (ganglioni limfatici axilari pozitivi), fie 1-3 pALN şi cel puţin unul dintre criteriile următoare: dimensiune a tumorii ≥ 5 cm sau tumoră de grad histologic 3.

Au fost randomizaţi, în total, 5637 de pacienţi în raport de 1:1 pentru a li se administra timp de 2 ani fie Verzenios în doză de 150 mg de două ori pe zi în asociere cu tratamentul hormonal standard selectat de medic, fie tratamentul hormonal standard în monoterapie. Randomizarea a fost stratificată în funcţie de chimioterapia administrată anterior, statusul de menopauză şi regiunea geografică. Bărbaţii au fost încadraţi împreună cu femeile din categoria postmenopauză. Pacienţii finalizaseră un tratament locoregional cu intenţie curativă (asociat sau nu cu chimoterapie neoadjuvantă sau adjuvantă). Pacienţii trebuia să se fi recuperat de pe urma reacţiilor adverse acute ale oricărei chimioterapii sau radioterapii administrate anterior. A fost prevăzută o perioadă de washout prealabilă randomizării de 21 de zile după chimioterapie şi de 14 zile după radioterapie. A fost permisă includerea pacienţilor cărora li s-a administrat tratament hormonal adjuvant timp de până la 12 săptămâni înainte de randomizare. Tratamentul adjuvant cu fulvestrant nu a fost acceptat ca tratament hormonal standard. Au fost eligibili pentru participare pacienţii cu Status de Performanţă conform grupului estic de cooperare în oncologie (*eastern cooperative oncology group*, ECOG) de 0 sau 1. Pacienţii cu ETV în antecedente au fost excluşi din studiu. După finalizarea perioadei de tratament din studiu, pacienţii din ambele braţe de tratament au continuat să utilizeze tratament hormonal adjuvant pe o perioadă cumulată de minimum 5 ani şi maximum 10 ani, dacă s-a considerat adecvat din punct de vedere medical. Agoniştii LHRH au fost administraţi femeilor aflate în pre- şi perimenopauză, precum şi bărbaţilor, în situaţiile în care a fost indicat clinic.

Dintre cei 5637 de pacienți randomizați, 5120 au fost înrolați în Cohorta 1, reprezentând 91 % din populația în intenție-de-tratament. Caracteristicile demografice şi caracteristicile tumorale iniţiale ale pacienţilor au fost bine echilibrate între braţele de tratament. Vârsta mediană a pacienţilor înrolaţi a fost de aproximativ 51 de ani (intervalul 22-89 ani), 15 % dintre pacienţi au avut vârsta de 65 de ani sau peste, 99 % au fost femei, 71 % au fost de rasă caucaziană, 24 % de rasă mongoloidă şi 5 % de alte rase. Patruzeci şi trei de procente dintre pacienţi se aflau în pre- sau perimenopauză. Cei mai mulţi dintre pacienţi utilizaseră anterior chimioterapie (36 % - neoadjuvantă, 62 % - adjuvantă) şi radioterapie (96 %). Tratamentul hormonal iniţial care fusese administrat pacienţilor a inclus letrozol (39 %), tamoxifen (31 %), anastrozol (22 %) sau exemestan (8 %).

Șaizeci și cinci de procente dintre pacienți au avut 4 sau mai mulți ganglioni limfatici pozitivi, 41 % au avut tumori de gradul 3,24 % au avut tumori cu dimensiunea de ≥ 5 cm la efectuarea intervenţiei chirurgicale.

Criteriul principal de evaluare a fost supravieţuirea fără boală invazivă (*invasive disease-free survival*, IDFS), definită prin intervalul de timp de la randomizare până la primul eveniment de recidivă ipsilaterală a tumorii mamare invazive, recidivă regională a cancerului mamar invaziv, recidivă la distanţă, recidivă contralaterală a cancerului mamar invaziv, apariţia unui al doilea cancer primar invaziv non-mamar sau până la decesul de orice cauză. Principalul criteriu secundar de evaluare a fost supravieţuirea fără recidive la distanţă (*distant relapse free survival*, DRFS), definită prin intervalul de timp de la randomizare până la prima recidivă la distanţă sau până la decesul de orice cauză.

Obiectivul principal al studiului a fost atins la momentul efectuării analizei intermediare preplanificate (data limită pentru colectarea datelor: 16 martie 2020). A fost observată o îmbunătăţire semnificativă din punct de vedere statistic a IDFS la pacienţii trataţi cu Verzenios în asociere cu tratament hormonal, comparativ cu pacienţii care au utilizat doar tratament hormonal. Aprobarea a fost acordată pentru grupul mare de subpopulație, Cohorta 1.

În cadrul unei analize ulterioare (data limită pentru colectarea datelor: 01 aprilie 2021), 91 % dintre pacienţi finalizaseră perioada de 2 ani de tratament de studiu, durata mediană de monitorizare fiind de 27,7 luni.

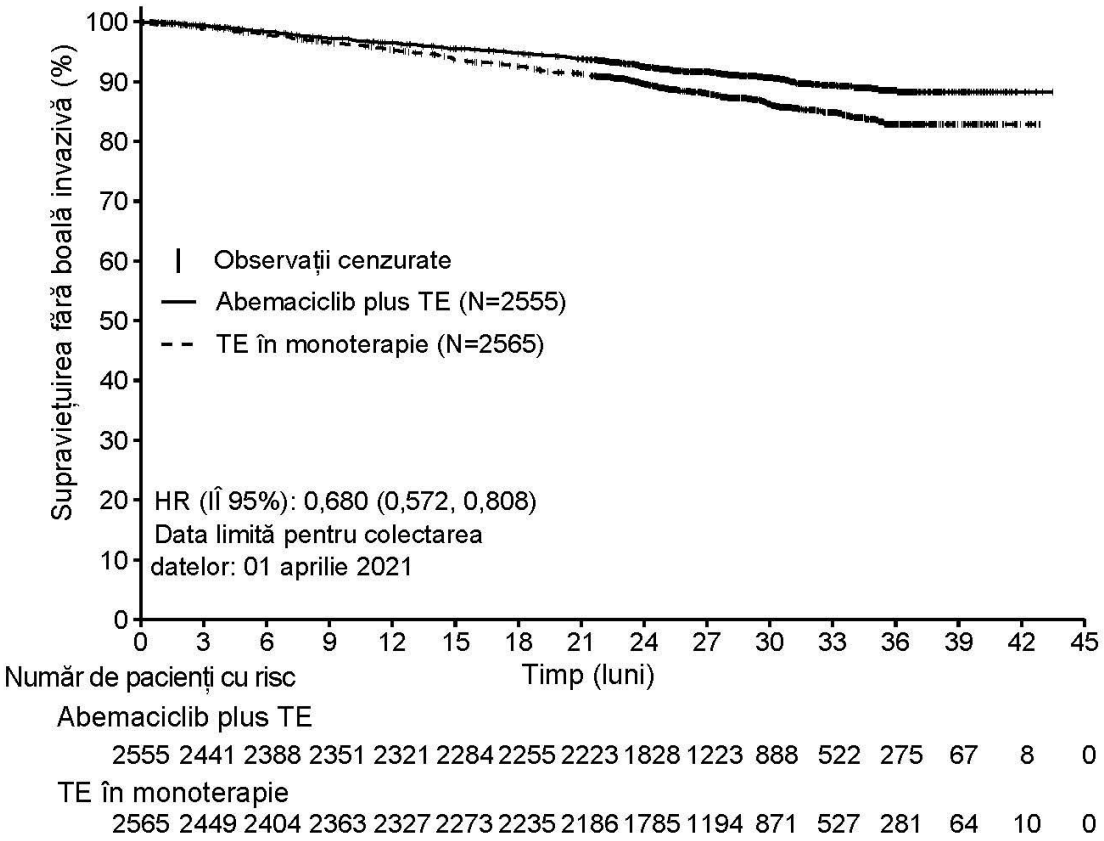
Rezultatele cu privire la eficacitate sunt rezumate în Tabelul 9 şi Figura 1.

Tabelul 9. Studiul monarchE: Rezumatul datelor cu privire la eficacitate (populaţia în intenţie de tratament)

	Verzenios plus tratament hormonal N = 2555	**Tratament hormonal în monoterapie N = 2565**
Supravieţuirea fără boală invazivă (IDFS)		
Numărul pacienţilor cu eveniment (n, %)	218 (8,5)	318 (12,4)
Indice de risc (IÎ 95 %) şi valoare p	0,680 (0,572, 0,808)	
IDFS la 24 luni (%, IÎ 95 %)	92,6 (91,4, 93,5)	89,6 (88,3, 90,8)
Supravieţuirea fără recidive la distanţă (DRFS)		
Numărul pacienţilor cu un eveniment (n, %)	179 (7,0)	266 (10,4)
Indice de risc (IÎ 95 %)	0,669 (0,554, 0,809)	
DRFS la 24 luni (%, IÎ 95 %)	94,1 (93,0, 95,0)	91,2 (90,0, 92,3)

Abreviere: IÎ = interval de încredere
Data limită pentru colectarea datelor: 01 aprilie 2021

Figura 1. Studiul monarchE: Diagrama Kaplan-Meier pentru IDFS (evaluarea medicului investigator, populație în intenție-de-tratament)



Abrevieri: IÎ = interval de încredere; TE = terapie endocrină; HR = indice de risc (*hazard ratio*); IDFS = supravieţuire fără boală invazivă; N = numărul de pacienţi din cadrul populaţiei.
Data limită pentru colectarea datelor 01 aprilie 2021

Beneficiul a fost observat în toate subgrupurile definite în funcţie de regiunea geografică, statusul de menopauză şi chimioterapia administrată anterior.

<u>*Cancer mamar avansat sau metastazat*</u>

Studiu de fază 3 randomizat MONARCH 3: Verzenios în asociere cu inhibitori de aromatază
Eficacitatea și siguranța Verzenios în asociere cu un inhibitor de aromatază (anastrazol sau letrozol) au fost evaluate în cadrul studiului MONARCH 3, un studiu clinic de fază 3, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, la femei cu cancer mamar HR pozitiv, HER2 negativ, în stadiu avansat local sau metastazat, cărora nu li s-a administrat anterior tratament sistemic pentru această boală. Pacientele au fost randomizate în raport 2:1 în grupul cu administrare de Verzenios 150 mg de două ori pe zi plus un inhibitor de aromatază nesteroidian administrat zilnic în doza recomandată, comparativ cu grupul cu administrare de placebo plus un inhibitor de aromatază nesteroidal administrat după aceeași schemă. Criteriul final principal de evaluare a fost supraviețuirea fără progresia bolii (PFS) evaluată de medicul investigator în conformitate cu criteriile RECIST 1.1; criteriile finale cheie secundare de evaluare a eficacității au inclus rata de răspuns obiectiv (ORR), rata beneficiului clinic (CBR) și supraviețuirea generală (SG).

Vârsta mediană a pacienților înrolați a fost de 63 de ani (intervalul 32-88 ani). La aproximativ 39 % dintre paciente s-a administrat chimioterapie, iar la 44 % s-a administrat tratament antihormonal (neo)adjuvant înainte de stabilirea diagnosticului de cancer mamar în stadiu avansat. Cu 12 luni înaintea randomizării, a fost necesar capacientele cărora li s-a administrat tratament antihormonal

(neo)adjuvant să fi finalizat tratamentul. Majoritatea pacientelor (96 %) au avut boală metastazată la momentul inițial. Aproximativ 22 % dintre paciente au prezentat doar afectare osoasă, iar 53 % dintre paciente au prezentat metastaze viscerale.

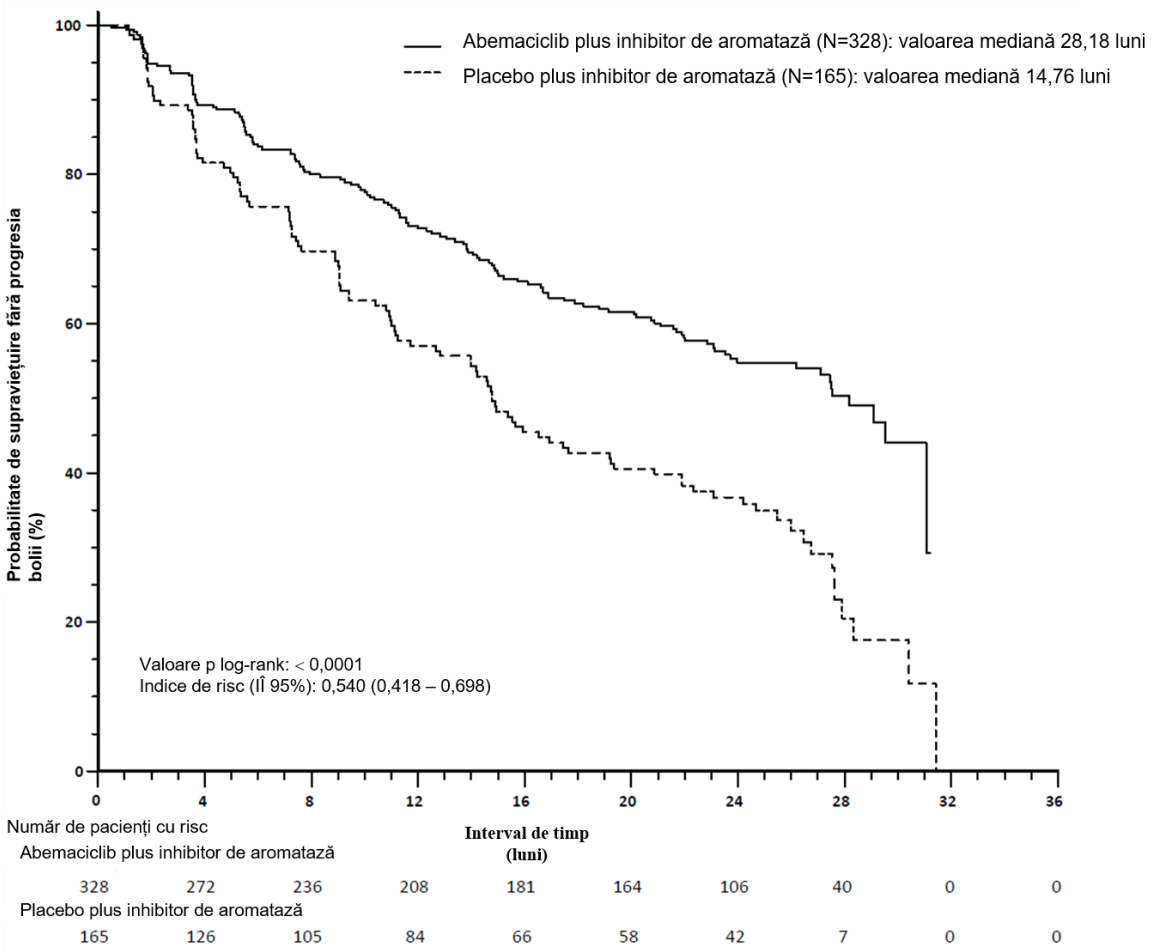
Studiul a întrunit criteriul final principal de evaluare reprezentat de îmbunătățirea SFP. Rezultatele principale privind eficacitatea sunt rezumate în Tabelul 10 și Figura 2.

Tabelul 10. MONARCH 3: Rezumatul datelor de eficacitate (evaluarea medicului investigator, populația în intenție-de-tratament)

	Verzenios plus inhibitor de aromatază	**Placebo plus inhibitor de aromatază**
Supraviețuire fără progresia bolii	**N=328**	**N=165**
Evaluarea medicului investigator, număr de evenimente (%)	138 (42,1)	108 (65,5)
Valoarea mediană [luni] (IÎ 95%)	28,18 (23,51; NR)	14,76 (11,24; 19,20)
Indice de risc (IÎ 95%) și valoarea p	0,540 (0,418; 0,698), p = 0,000002	
Evaluare independentă a radiografiilor, număr de evenimente (%)	91 (27,7)	73 (44,2)
Valoarea mediană [luni] (IÎ 95%)	NR (NR, NR)	19,36 (16,37; 27,91)
Indice de risc (IÎ 95%) și valoarea p	0,465 (0,339; 0,636); p < 0,000001	
Rata de răspuns obiectiv[a] [%] (IÎ 95%)	49,7 (44,3; 55,1)	37,0 (29,6; 44,3)
Durata răspunsului [luni] (IÎ 95%)	27,39 (25,74; NR)	17,46 (11,21; 22,19)
Răspunsul obiectiv la pacientele cu boală cuantificabilă[a]	**N=267**	**N=132**
Rata de răspuns obiectiv[b] [%] (IÎ 95%)	61,0 (55,2; 66,9)	45,5 (37,0; 53,9)
Răspuns complet, (%)	3,4	0
Răspuns parțial, (%)	57,7	45,5
Rata beneficiului clinic[c] **(boală cuantificabilă)** [%] (IÎ 95%)	79,0 (74,1; 83,9)	69,7 (61,9; 77,5)

[a] Boală cuantificabilă definită pe baza criteriilor RECIST versiunea 1.1
[b] Răspuns complet + răspuns parțial
[c] Răspuns complet + răspuns parțial + boală stabilă timp de ≥ 6 luni
N=număr de paciente; IÎ=interval de încredere; NR=criteriu final de evaluare neîntrunit.

Figura 2. MONARCH 3: Diagrama Kaplan-Meier privind supraviețuirea fără progresia bolii (evaluarea medicului investigator, populație în intenție-de-tratament)



Aceste rezultate corespund unei reduceri clinic semnificative a riscului de progresie a bolii sau de deces cu 46 % în cazul pacientelor tratate cu abemaciclib plus un inhibitor de aromatază.

SG nu a fost definitivată la analiza finală a SFP (93 evenimente observate în cele două brațe de tratament). Indicele de risc a fost 1,057 (IÎ 95 %: 0,683; 1,633), p = 0,8017.

O serie de analize de subgrup prespecificate din perspectiva SFP au arătat rezultate concordante la nivelul subgrupurilor de paciente, inclusiv din perspectiva vârstei (< 65 ani sau ≥ 65 ani), a localizării bolii, contextului terapeutic al bolii (metastazat *de novo* comparativ cu metastazat recidivant comparativ cu stadiu avansat local recidivant), prezenței bolii cuantificabile, statutului referitor la receptorul de progesteron și a statusului de performanță ECOG de la momentul inițial. S-a observat o reducere a riscului de progresie a bolii sau de deces la pacientele cu afectare viscerală (HR de 0,567 [IÎ 95 %: 0,407; 0,789]), valoarea mediană a SFP 21,6 luni comparativ cu 14,0 luni; la pacientele care prezintă doar afectare osoasă (HR de 0,565 [IÎ 95 %: 0,306; 1,044]), precum și la pacientele cu boală cuantificabilă (HR de 0,517 [IÎ 95 %: 0,392; 0,681]).

La prima analiză interimară privind supraviețuirea generală (SG), au fost observate 197 evenimente în cadrul celor două brațe și indicele de risc relativ (HR) a fost 0,786 (IÎ 95%: 0,589, 1,049).

La a doua analiză intermediară privind supraviețuirea generală (SG), au fost observate 255 evenimente în cadrul celor două brațe și indicele HR a fost de 0,754 (IÎ 95 %: 0,584, 0,974).

Rezultatele din analiza finală privind SG nu au fost semnificative statistic (rezumate în Tabelul 11 și Figura 3).

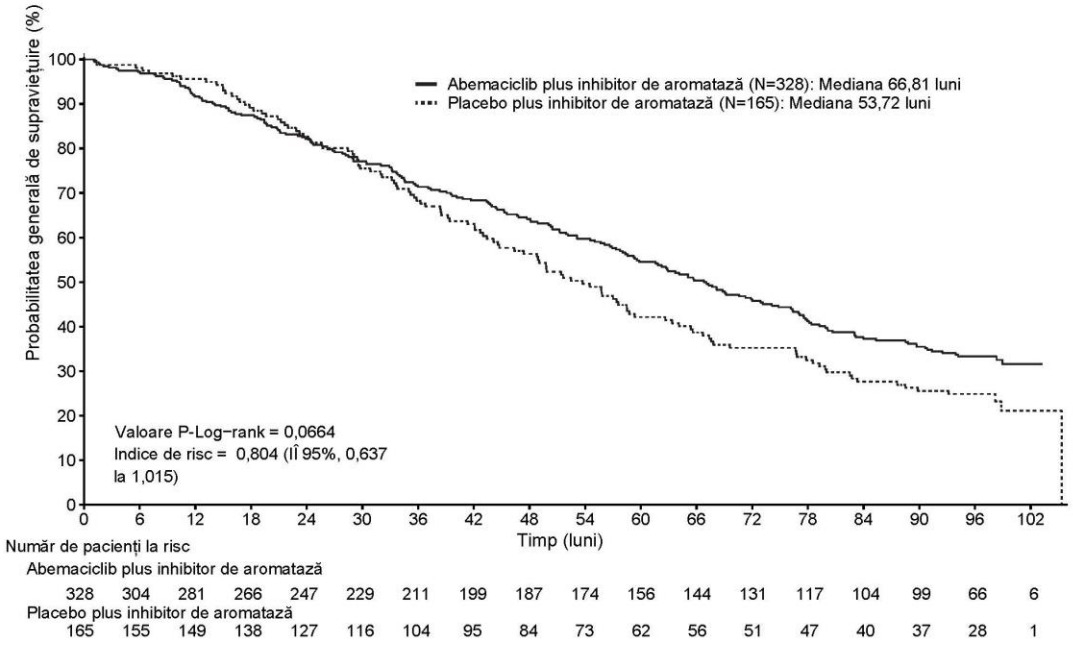
Tabelul 11. MONARCH 3: Rezumatul datelor de supraviețuire generală (populația în intenție-de-tratament)

	Verzenios plus anastrozol sau letrozol	Placebo plus anastrozole sau letrozol
Supraviețuire generală	N=328	N=165
Număr de evenimente (n,%)	198 (60,4)	116 (70,3)
Valoarea mediană a SG [luni] (IÎ 95%)	66,81 (59,21, 74,83)	53,72 (44,75, 59,34)
Indice de risc (IÎ 95%)	0,804 (0,637, 1,015)	

Abrevieri: N = număr de paciente; IÎ = interval de încredere; ITT = populaţia în intenţie de tratament; SG = supraviețuire generală.

Analizele pentru SG la pacienții cu boală viscerală au arătat un indice de risc relativ (HR) în SG de 0,758 (IÎ 95%: 0,558; 1,030). Mediana SG a fost de 63,72 luni în brațul abemaciclib plus IA și de 48,82 luni în brațul placebo plus IA. Similar cu populația ITT, rezultatele nu au fost semnificative statistic.

Figura 3. MONARCH 3: Diagrama Kaplan-Meier privind supraviețuirea generală (populație în intenție-de-tratament)



Studiu de fază 3, randomizat MONARCH 2: Verzenios în asociere cu fulvestrant
Eficacitatea și siguranța administrării Verzenios în asociere cu fulvestrant au fost evaluate în MONARCH 2, un studiu de fază 3, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, la femei cu cancer mamar HR pozitiv, HER2 negativ local avansat sau metastazat. Pacientele au fost randomizate în raport 2:1 la tratamentul cu Verzenios 150 mg de două ori pe zi plus fulvestrant 500 mg la interval de o lună, cu o doză suplimentară de 500 mg administrată la interval de două săptămâni după doza inițială, comparativ cu placebo plus fulvestrant, conform aceleiași scheme de tratament. Criteriul final principal de evaluare a fost SFP evaluată de către investigator în conformitate cu criteriile RECIST 1.1; criteriile finale cheie secundare de evaluare a eficacității au inclus ORR, CBR și SG.

Vârsta mediană a pacientelor înrolate a fost de 60 de ani (interval 32 - 91 ani). În fiecare braț de tratament, majoritatea pacientelor au fost caucaziene, fără chimioterapie administrată anterior pentru boala metastazată. În proporție de 17 % pacientele s-au încadrat în perioada pre/perimenopauză, cu supresie ovariană cu un agonist GnRH. Aproximativ 56 % dintre paciente aveau metastaze viscerale. Aproximativ 25 % dintre paciente au prezentat rezistență primară la tratamentul hormonal (progresie în cursul tratamentului hormonal în primii 2 ani de tratament hormonal adjuvant sau în primele 6 luni ale unui tratament hormonal de primă linie în cancerul mamar metastazat), iar majoritatea pacientelor au prezentat mai târziu rezistență la tratamentul hormonal. 59 % dintre paciente au utilizat cea mai recentă terapie în condiții de tratament (neo)adjuvant și 38 % în condiții de status metastazat.

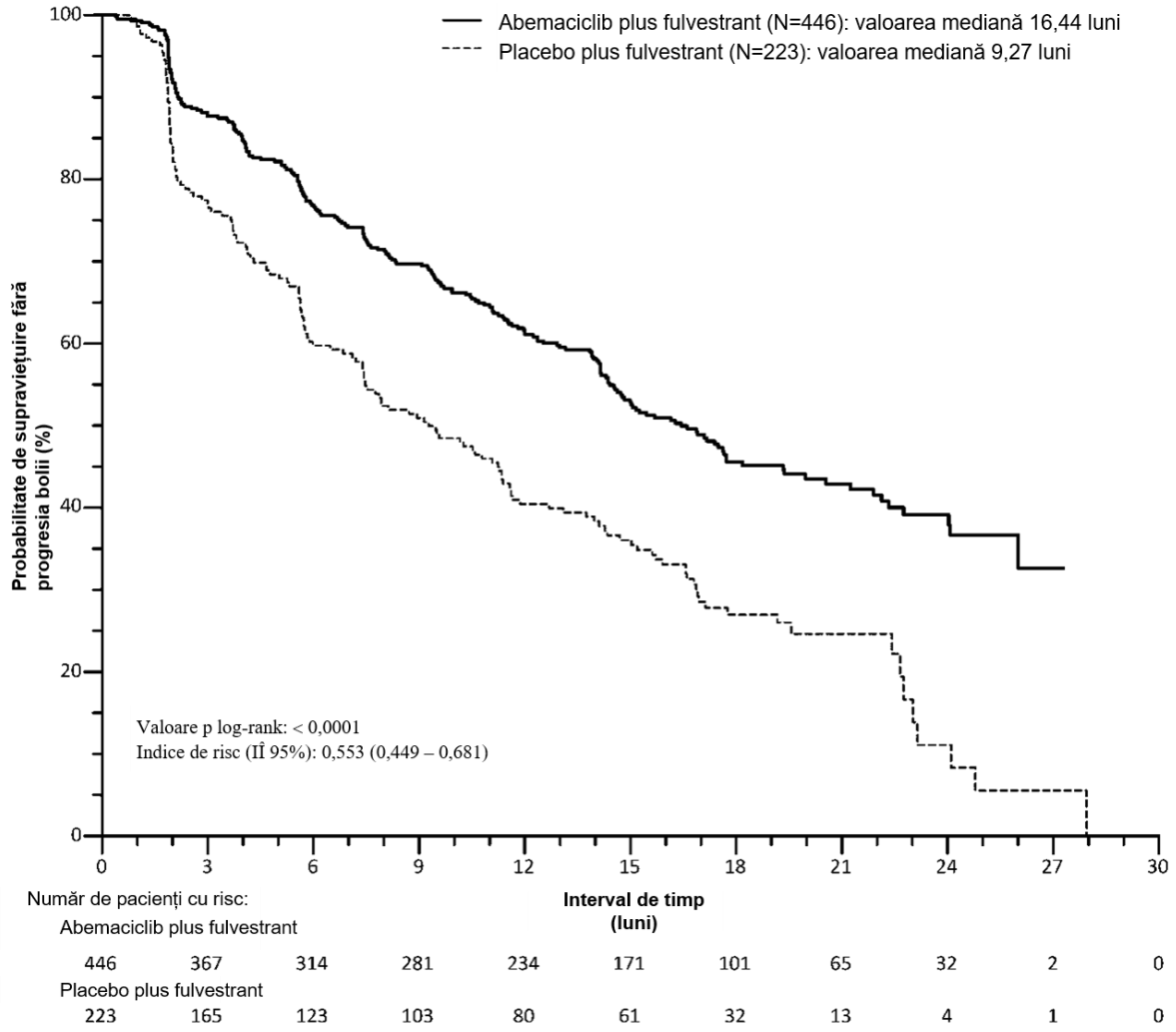
Studiul a întrunit criteriul final principal de evaluare, reprezentat de îmbunătăţirea SFP. Rezultatele principale privind eficacitatea sunt rezumate în Tabelul 12 și Figura 4.

Tabelul 12. MONARCH 2: Rezumatul datelor privind eficacitatea (evaluarea medicului investigator, populația în intenție-de-tratament)

	Verzenios plus fulvestrant	**Placebo plus fulvestrant**
Supraviețuire fără progresia bolii	**N = 446**	**N = 223**
Evaluarea medicului investigator, număr de evenimente (%)	222 (49,8)	157 (70,4)
Valoarea mediană [luni] (IÎ 95%)	16,4 (14,4; 19,3)	9,3 (7,4; 12,7)
Indice de risc (IÎ 95%) și valoarea p	0,553 (0,449; 0,681), p=0,0000001	
Evaluare independentă a radiografiilor, număr de evenimente (%)	164 (36,8)	124 (55,6)
Valoarea mediană [luni] (IÎ 95%)	22,4 (18,3; NR)	10,2 (5,8; 14,0)
Indice de risc (IÎ 95%) și valoarea p	0,460 (0,363; 0,584); p <,000001	
Rata de răspuns obiectiv[b] [%] (IÎ 95%)	35,2 (30,8; 39,6)	16,1 **(**11,3; 21,0)
Durata răspunsului [luni] (IÎ 95%)	NR (18,05; NR)	25,6 (11,9; 25,6)
Răspunsul obiectiv la pacientele cu boală cuantificabilă[a]	**N = 318**	**N = 164**
Rata de răspuns obiectiv[b] [%] (IÎ 95%)	48,1 (42,6; 53,6)	21,3 (15,1; 27,6)
Răspuns complet, (%)	3,5	0
Răspuns parțial, (%)	44,7	21,3
Rata beneficiului clinic[c] **(boală cuantificabilă)** [%] (IÎ 95%)	73,3 (68,4; 78,1)	51,8 (44,2; 59,5)

[a] Boală cuantificabilă definită pe baza criteriilor RECIST versiunea 1.1
[b] Răspuns complet + răspuns parțial
[c] Răspuns complet + răspuns parțial + boală stabilă timp de ≥ 6 luni
N = număr de paciente; IÎ = interval de încredere; NR = criteriu final de evaluare neîntrunit.

Figura 4. MONARCH 2: Diagrama Kaplan-Meier privind supraviețuirea fără progresia bolii (evaluarea medicului investigator, populație în intenție-de-tratament)



Aceste rezultate corespund unei reduceri clinic semnificative a riscului de progresie a bolii sau a decesului cu 44,7 % la pacientele cărora li se administrează Verzenios plus fulvestrant. Verzenios plus fulvestrant a determinat prelungirea supraviețuirii fără progresia bolii, în condițiile absenței unei deteriorări clinice semnificative sau al unui prejudiciu semnificativ asupra calității vieții corelate cu starea de sănătate.

O serie de analize de subgrup prespecificate din perspectiva SFP au arătat rezultate concordante la nivelul subgrupurilor de paciente, inclusiv din perspectiva vârstei (< 65 ani sau ≥ 65 ani), a originii etnice, regiunii geografice, a localizării bolii, rezistenței la tratamentul hormonal, prezenței bolii cuantificabile, statutului privind receptorul de progesteron și a statusului referitor la menopauză. S-a observat o reducere a riscului de progresie a bolii sau de deces la pacientele cu afectare viscerală (Indice de risc HR de 0,481 [IÎ 95 %: 0,369; 0,627]), valoarea mediană a SFP 14,7 luni comparativ cu 6,5 luni; la pacientele care prezintă doar afectare osoasă (Indice de risc HR 0,543 [IÎ 95 %: 0,355; 0,833]), precum și la pacientele cu boală cuantificabilă (Indice de risc HR 0,523 [IÎ 95 %: 0,412; 0,644]). La pacientele aflate în perioada pre/perimenopauză, indicele de risc a fost de 0,415 (IÎ 95 %: 0,246; 0,698); la pacientele cu receptor de progesteron negativ, indicele de risc a fost de 0,509 (IÎ 95 %: 0,325; 0,797).

La nivelul unui subgrup de paciente care prezentau boală locală avansată sau metastazată și cărora nu li se administrase niciun tratament hormonal anterior, SFP a fost, de asemenenea, considerabilă.

La analiza interimară prespecificată privind SG (data limită: 20 iunie 2019) la populația în intenție de tratament (ITT) s-a demonstrat o îmbunătățire semnificativă la pacientele cărora li s-a administrat

Verzenios plus fulvestrant, comparativ cu cele care au fost tratate cu placebo plus fulvestrant. Rezultatele privind SG sunt sumarizate în Tabelul 13.

Tabel 13 MONARCH 2: Rezumatul datelor privind Supraviețuirea Generală (populația în intenție de tratament- ITT)

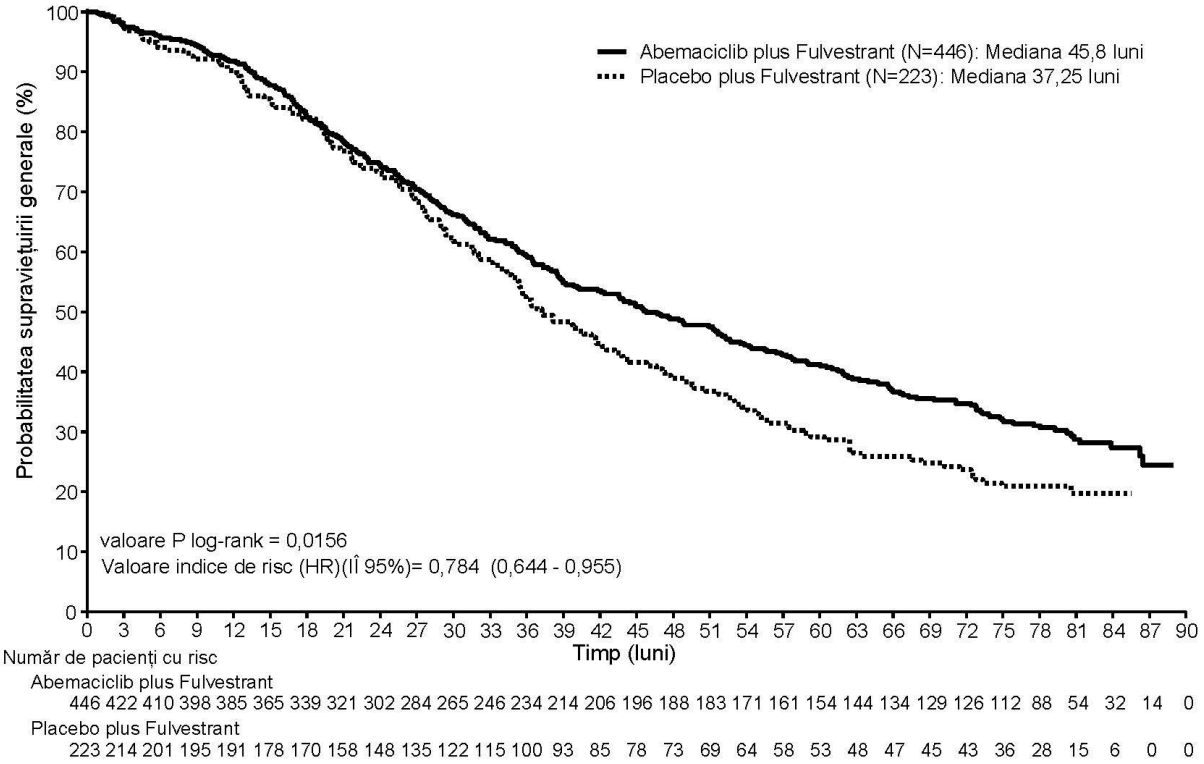
	Verzenios plus fulvestrant	**Placebo plus fulvestrant**
Supraviețuirea generală	N = 446	N = 223
Număr de evenimente (n, %)	211 (47,3)	127 (57,0)
SG mediană [luni] (95 % IÎ)	46,7 (39,2, 52,2)	37,3 (34,4, 43,2)
Indice de risc (95 % IÎ)	0,757 (0,606; 0,945)	
Valoarea p	0,0137	

N = număr de paciente; IÎ = interval de încredere; SG = supraviețuirea generală

Analiza pentru SG în funcție de factorii de stratificare a arătat un indice de risc (HR) pentru SG de 0,675 (IÎ 95 %: 0,511; 0,891) la pacientele cu afectare viscerală, și de 0,686 (IÎ 95 %: 0,451; 1,043) la pacientele cu rezistență primară endocrină.

La analiza SG finală prespecificată (data limită: 18 martie 2022), au fost observate 440 de evenimente în cele 2 brațe. Îmbunătățirea SG observată anterior la analiza intermediară SG (data limită din 20 iunie 2019) a fost menținută în brațul abemaciclib plus fulvestrant, comparativ cu brațul placebo plus fulvestrant, cu un HR de 0,784 (IÎ 95 %: 0,644, 0,955). Mediana SG a fost de 45,8 luni în brațul tratat cu abemaciclib plus fulvestrant și de 37,25 luni în brațul placebo plus fulvestrant. Rezultatele privind SG sunt prezentate in figura 5.

Figura 5. MONARCH 2: curbele Kaplan-Meier pentru Supraviețuirea generală (populația în intenție de tratament – ITT)



Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Verzenios la toate subgrupele de copii și adolescenți în cancerul mamar (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Absorbția abemaciclib este lentă, cu un T_{max} de 8 ore și o biodisponibilitate medie absolută de aproximativ 45 %. În intervalul de doze terapeutice de 50 - 200 mg, creșterea expunerii plasmatice (ASC) și a C_{max} este proporțională cu doza. Starea de echilibru farmacocinetic s-a obținut în decurs de 5 zile după administrarea repetată de două ori pe zi, iar abemaciclib s-a acumulat în condițiile unui indice mediu geometric de acumulare de 3,7 (58 % CV) în funcție de C_{max} și de 5,8 (65 % CV) în funcție deASC. Un prânz hiperlipidic a determinat creșterea ASC pentru abemaciclib și pentru metaboliții săi activi cu 9 %, precum și creșterea C_{max} cu 26 %. Aceste modificări nu au fost considerate clinic relevante. Prin urmare, abemaciclib poate fi administrat cu sau fără alimente.

Distribuție

Abemaciclib se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice la om (valoarea medie a fracțiunii atașate este de aproximativ 96 % până la 98 %). Volumul sistemic mediu geometric de distribuție este de aproximativ 750 l (69 % CV), indicând distribuția abemaciclib în țesuturi.

Concentrațiile abemaciclibului și ale metaboliților săi activi în lichidul cefalorahidian sunt comparabile cu concentrațiile plasmatice ale fracțiunii libere.

Metabolizare

Metabolizarea hepatică este calea principală de eliminare a abemaciclibului. Abemaciclib este metabolizat la mai mulți metaboliți, în principal de către citocromul P450 (CYP) 3A. Calea principală de metabolizare este hidroxilarea la un metabolit circulant, cu un ASC care reprezintă 77% din medicament. În plus, N-dezetil și N-dezetilhidroxi reprezintă metaboliți circulanți, cu o valoare a ASC reprezentând 39 % și, respectiv, 15 % din cea a medicamentului nemodificat. Acești metaboliți circulanți sunt activi, având o potență similară cu cea a abemaciclibului.

Eliminare

Valoarea medie geometrică a clearance-ului hepatic (CL) al abemaciclib a fost de 21,8 l/oră (39,8 % CV), iar valoarea medie a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare pentru abemaciclib la pacienți a fost de 24,8 ore (52,1 % CV). După administrarea orală a unei singure doze de [^{14}C] -abemaciclib, aproximativ 81 % din doză a fost excretată în materiile fecale și 3,4 % în urină. Doza majoritară eliminată în fecale a fost reprezentată de metaboliți.

Grupe speciale de pacienți

Vârstă, sex și greutate corporală
Vârsta, sexul și greutatea corporală nu au avut niciun efect asupra expunerii la abemaciclib, în cadrul unei analize farmacocinetice populaționale la pacienții cu cancer (135 bărbați și 859 femei, interval de vârstă 24 - 91 ani și interval de greutate corporală 36 - 175 kg).

Insuficiență hepatică
Abemaciclib este metabolizat în ficat. Insuficiența hepatică ușoară (Child Pugh A) și moderată (Child Pugh B) nu au avut niciun efect asupra expunerii la abemaciclib. La subiecții cu insuficiență hepatică severă (Child Pugh C), $ASC_{0-\infty}$ a abemaciclib și potența ajustată a fracțiunii libere a abemaciclib și a

metaboliților săi activi a crescut de 2,1 ori, respectiv de 2,4 ori. Timpul de înjumătățire plasmatică al abemaciclibului a crescut de la 24 la 55 de ore (vezi pct.4.2).

Insuficiență renală
Eliminarea renală a abemaciclibului și a metaboliților săi este minoră. Insuficiența renală ușoară și moderată nu au avut niciun efect asupra expunerii la abemaciclib. Nu există date la pacienții cu insuficiență renală severă, boală renală în stadiu terminal sau la pacienții aflați în tratament de dializă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Principalele modificări la nivelul organelor țintă, cu posibilă relevanță pentru om au survenit la nivelul tractului gastro-intestinal, organelor hematolimfopoietice și tractului reproducător masculin la șoarece, șobolan și câine, în cadrul unor studii cu durata de până la 13 săptămâni. Efectele oculare și asupra valvelor cardiace au fost înregistrate doar la rozătoare, la niveluri de expunere relevante clinic. Efectele pulmonare și musculoscheletice au apărut numai la rozătoare, în condițiile unei expuneri de cel puţin 2 ori mai mari față de expunerea la om. Efectele renale au apărut numai la rozătoare, în condițiile unei expuneri de cel puţin 6 ori mai mari față de expunerea la om. Recuperarea completă sau parțială a fost observată pentru toate modificările de la nivelul organelor țintă la încheierea perioadei de recuperare cu durata de 28 de zile, cu excepţia efectelor asupra tractului reproducător masculin.

Genotoxicitate

Abemaciclib nu a fost mutagen în cadrul unui test de mutație inversă pe bacterii (Ames), nu a fost clastogen în cadrul unui test *in vitro* de aberație cromozomială la limfocite din sângele periferic uman și nu a fost clastogen în cadrul unui test *in vivo* al micronucleilor din măduva osoasă la șobolan.

Carcinogenitate

Abemaciclib a fost evaluat din punct de vedere al carcinogenităţii în studii cu durata de 2 ani la şobolan şi şoarece. La șobolanii masculi, administrarea pe cale orală a abemaciclib a determinat apariţia adenoamelor benigne ale celulelor interstiţiale testiculare, la expuneri de aproximativ 1,5 ori mai mari decât expunerea clinică la om. În plus, hiperplazia celulelor interstiţiale a fost observată la expuneri de aproximativ 0,1 ori expunerea clinică la om. Nu se cunoaşte dacă aceste efecte vor apărea şi la om. Nu au fost identificate modificări neoplazice la şoarece sau la femelele de şobolan care să fi fost cauzate de administrarea abemaciclib.

Efectele asupra fertilităţii

Abemaciclib poate afecta fertilitatea bărbaților cu potenţial reproducător. În studiile privind toxicitatea după doze repetate, cu durata de până la 3 luni, efectele corelate cu abemaciclib la nivelul testiculelor, epididimului, prostatei şi veziculelor seminale au inclus scăderea greutăţii organelor, acumularea de resturi celulare în tubii seminiferi, hipospermia, dilataţia tubulară, atrofia şi degenerescenţa/necroza. Aceste efecte au apărut la şobolan şi câine la expuneri de aproximativ 2 şi, respectiv, 0,02 ori expunerea clinică la om. În cadrul unui studiu privind efectele asupra fertilităţii masculine efectuat la şobolani, abemaciclib nu a avut efecte asupra capacităţii de reproducere.

Într-un studiu privind efectele asupra fertilităţii feminine şi dezvoltării embrionare timpurii efectuat la şobolan, precum şi în studiile privind toxicitatea după doze repetate, abemaciclib nu a avut niciun efect asupra capacităţii de reproducere sau vreun efect important asupra tractului reproducător feminin care să indice un risc de afectare a fertilităţii la femei.

Toxicitate asupra dezvoltării

Abemaciclibul a fost teratogen și a determinat scăderea greutății fetale în condiții de expunere maternă similară cu expunerea la doza recomandată la om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Croscarmeloză sodică
Lactoză monohidrat
Celuloză microcristalină
Dioxid de siliciu coloidal hidratat
Stearilfumarat de sodiu

Filmul comprimatului

Verzenios 50 mg comprimate filmate
Alcool polivinilic (E1203)
Dioxid de titan (E171)
Macrogol (E1521)
Talc (E553b)
Oxid galben de fer (E172)
Oxid roșu de fer (E172)

Verzenios 100 mg comprimate filmate
Alcool polivinilic (E1203)
Dioxid de titan (E171)
Macrogol (E1521)
Talc (E553b)

Verzenios 150 mg comprimate filmate
Alcool polivinilic (E1203)
Dioxid de titan (E171)
Macrogol (E1521)
Talc (E553b)
Oxid galben de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

14, 28, 42, 56, 70 sau 168 comprimate filmate în blistere din PCTFE/PE/PVC sigilate cu folie de aluminiu.

28 x 1 comprimate filmate în blistere perforate din aluminiu/aluminiu cu doze unitare.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 27 Septembrie 2018
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 23 iunie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: http://www.ema.europa.eu

ANEXA II

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS-urilor pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:
- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Obligația de a efectua măsuri post-autorizare**

DAPP trebuie să completeze, în intervalul de timp stabilit, următoarele măsuri:

Descriere	Data limită
1. Studiu de eficacitate post-autorizare (PAES): Pentru a continua evaluarea privind eficacitatea și siguranța Verzenios în asociere cu terapia endocrină adjuvantă în tratamentul pacienților cu cancer mamar incipient și ganglioni limfatici pozitivi, cu receptor hormonal (HR)-pozitiv și receptor pentru factorul de creștere epidermal uman 2 (HER2)-negativ, care prezintă risc crescut de recidivă, DAPP trebuie să depună rezultatele pe 5 ani din studiul monarchE.	2Q 2026

ANEXA III

ETICHETAREA ŞI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE PENTRU COMPRIMATE FILMATE 50 MG

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Verzenios 50 mg comprimate filmate
abemaciclib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține abemaciclib 50 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 comprimate filmate
28 x 1 comprimate filmate
28 comprimate filmate
42 comprimate filmate
56 comprimate filmate
70 comprimate filmate
168 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Verzenios 50 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER PENTRU COMPRIMATE FILMATE DE 50 MG

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Verzenios 50 mg comprimate filmate
abemaciclib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Lilly

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE<, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Lu
Ma
Mi
Jo
Vi
Sb
Du

Dimineaţa
Seara

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTERE PERFORATE PENTRU ELIBERAREA UNEI UNITĂŢI DOZATE PENTRU COMPRIMATE FILMATE DE 50 MG

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Verzenios 50 mg comprimate filmate
abemaciclib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Lilly

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE<, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE PENTRU COMPRIMATE FILMATE 100 MG

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Verzenios 100 mg comprimate filmate
abemaciclib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține abemaciclib100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 comprimate filmate
28 x 1 comprimate filmate
28 comprimate filmate
42 comprimate filmate
56 comprimate filmate
70 comprimate filmate
168 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Verzenios 100 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER PENTRU COMPRIMATE FILMATE DE 100 MG

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Verzenios 100 mg comprimate filmate
abemaciclib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Lilly

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE<, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Lu
Ma
Mi
Jo
Vi
Sb
Du

Dimineața
Seara

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTERE PERFORATE PENTRU ELIBERAREA UNEI UNITĂŢI DOZATE PENTRU COMPRIMATE FILMATE DE 100 MG

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Verzenios 100 mg comprimate filmate
abemaciclib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Lilly

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE<, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE PENTRU COMPRIMATE FILMATE 150 MG

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Verzenios 150 mg comprimate filmate
abemaciclib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține abemaciclib 150 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 comprimate filmate
28 x 1 comprimate filmate
28 comprimate filmate
42 comprimate filmate
56 comprimate filmate
70 comprimate filmate
168 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Verzenios 150 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER PENTRU COMPRIMATE FILMATE 150 MG

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Verzenios 150 mg comprimate
abemaciclib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Lilly

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Lu
Ma
Mi
Jo
Vi
Sb
Du

Dimineața
Seara

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER PERFORAT PENTRU ELIBERAREA UNEI UNITĂȚI DOZATE PENTRU COMPRIMATE FILMATE 150 MG

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Verzenios 150 mg comprimate
abemaciclib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Lilly

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Verzenios 50 mg comprimate filmate
Verzenios 100 mg comprimate filmate
Verzenios 150 mg comprimate filmate
abemaciclib

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.
- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Verzenios și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Verzenios
3. Cum să luați Verzenios
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Verzenios
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Verzenios și pentru ce se utilizează

Verzenios este un medicament împotriva cancerului, care conține substanța activă abemaciclib.

Abemaciclib acționează prin blocarea proteinelor numite kinaze 4 și 6 dependente de ciclină. Aceste proteine sunt anormal de active în unele celule canceroase și le fac să se dezvolte fără niciun control. Blocarea continuă a acestor proteine poate încetini creșterea celulelor canceroase, poate micșora tumorile și poate întârzia progresia cancerului.

Verzenios este utilizat pentru a trata anumite tipuri de cancer de sân (cu receptor hormonal pozitiv (HR +), cu receptor al factorului de creștere epidermal uman 2 negativ (HER2-)) care:
- s-au răspândit la nivelul ganglionilor limfatici din zona subraţului, fără răspândire detectabilă în alte părți ale corpului, au fost îndepărtate chirurgical și au anumite caracteristici care cresc riscul de revenire a cancerului. Tratamentul se administrează în combinaţie cu terapie hormonală, cum ar fi inhibitori de aromatază sau tamoxifen, pentru a se preveni reapariţia cancerului după intervenţia chirurgicală (tratamentul după intervenţia chirurgicală este denumit terapie adjuvantă)
- s-au răspândit dincolo de tumoarea inițială și/sau la alte organe. Acesta este administrat împreună cu terapii hormonale anticanceroase, cum ar fi inhibitori de aromatază sau fulvestrant.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Verzenios

Nu luați Verzenios:
- dacă sunteți alergic la abemaciclib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții
Verzenios poate:
- reduce numărul de globule albe, ceea ce crește riscul de a avea o infecție. Infecțiile grave cum ar fi infecțiile pulmonare pot pune viața în pericol;
- duce la formarea unor cheaguri de sânge în vene;
- produce inflamație la nivelul plămânilor, care poate fi severă sau poate pune viața în pericol
- afecta modul de functionare a ficatului dumneavoastră;
- provoca diaree. La primul semn de diaree, începeți tratamentul cu medicamente antidiareice, cum este loperamida. Beți multe lichide;
- provoca cheaguri de sânge în artere la pacienții care primesc și terapii hormonale.

Vezi pct. 4 „Reacții adverse posibile“ și discutați cu medicul dumneavoastră dacă aveți orice simptom.

Ce anume va verifica medicul dumneavoastră înainte și pe parcursul tratamentului
Înainte și pe parcursul tratamentului veți efectua teste de sânge obișnuite, pentru a verifica dacă Verzenios vă afectează sângele (globule albe, globule roșii, trombocite) sau concentrația în sânge a enzimelor care provin din ficat.

Copii și adolescenți
Verzenios nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Alte medicamente și Verzenios
Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

În special, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a lua Verzenios dacă luați următoarele:
- medicamente care pot crește concentrația de Verzenios în sânge:
  - **Claritromicină** (antibiotic utilizat în tratamentul infecțiilor bacteriene)
  - **Itraconazol, ketoconazol**, **posaconazol, voriconazol** (utilizate în tratamentul infecțiilor fungice)
  - **Lopinavir/ritonavir** (utilizate în tratamentul HIV/SIDA)
  - **Digoxin** (utilizat în tratamentul bolilor de inimă)
  - **Dabigatran etexilat** (utilizat pentru a reduce riscul de accidente vasculare cerebrale și de formare a cheagurilor de sânge)
- medicamente care pot scădea eficacitatea Verzenios:
  - **Carbamazepină** (antiepileptic utilizat pentru a trata convulsiile sau crizele epileptice)
  - **Rifampicină**, utilizată în tratamentul tuberculozei
  - **Fenitoina** (utilizată pentru a trata crizele epileptice)
  - **Sunătoare** (o plantă utilizată pentru a trata depresiile ușoare și anxietatea)

Verzenios împreună cu alimente și băuturi
Evitați grapefruitul și sucul de grapefruit în timp ce luați Verzenios, întrucât acestea pot crește concentraţia de Verzenios în sânge.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea
Dacă credeți că sunteți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Sarcina
Nu trebuie să utilizați Verzenios dacă sunteți gravidă.

Trebuie să evitați să rămâneți gravidă în timp ce luați Verzenios.

Femeile aflate la vârsta fertilă cărora li se administrează acest medicament trebuie să utilizeze metode contraceptive adecvate (de exemplu contracepție de tip barieră dublă, cum ar fi prezervativul și diafragma) pe parcursul tratamentului și timp de cel puțin 3 săptămâni după încheierea tratamentului.

Discutați cu medicul dumneavoastră despre contracepție, dacă există vreo posibilitate ca dumneavoastră să rămâneți gravidă.

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă rămâneți gravidă.

Alăptarea
Nu trebuie să alăptați în timp ce luați Verzenios. Nu se cunoaște dacă Verzenios se excretă în laptele matern.

Fertilitatea
Verzenios poate reduce fertilitatea la bărbați. Discutați cu medicul dumneavoastră despre fertilitate, înainte de începerea tratamentului.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor
Oboseala și amețelile sunt reacții adverse foarte frecvente. Dacă vă simțiți neobișnuit de obosit sau amețit, aveți grijă deosebită când conduceți vehicule sau folosiți utilaje.

Verzenios conține lactoză
Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveți intoleranță la unele zaharuri, adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a lua acest medicament.

Verzenios conține sodiu
Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) pe comprimat, adică practic „nu conține sodiu".

3. Cum să luați Verzenios

Doze recomandate
Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Dacă se administrează împreună cu terapie endocrină pentru tratamentul cancerului de sân, doza recomandată este 150 mg administrată oral de două ori pe zi.

Dacă aveți anumite reacții adverse în timp ce luați Verzenios, medicul dumneavoastră vă poate reduce doza, vă întrerupe temporar tratamentul sau vă oprește definitiv tratamentul.

Când și cum să luați Verzenios
Luați Verzenios de două ori pe zi, cam la aceeași oră în fiecare zi, preferabil dimineața și seara, astfel încât în organismul dumneavoastră să fie prezentă o cantitate suficientă de medicament tot timpul.

Puteți lua comprimatele cu sau fără alimente, trebuie doar să evitați grapefruitul și sucul de grapefruit (vezi pct. 2 „Verzenios împreună cu alimente și băuturi ").

Înghițiți comprimatul întreg, cu un pahar cu apă. Nu mestecați, nu zdrobiți și nu rupeți (divizați) comprimatele înainte de a le înghiți.

Cât timp trebuie să luați Verzenios
Luați Verzenios continuu, atât timp cât vă va spune medicul dumneavoastră. Dacă luați Verzenios ca tratament pentru cancer mamar incipient, trebuie să îl administrați timp de până la 2 ani.

Dacă luați mai mult Verzenios decât trebuie
Dacă luați prea multe comprimate sau dacă altcineva ia medicamentul dumneavoastră, adresați-vă unui medic sau contactați un spital pentru recomandări. Arătați cutia de Verzenios și acest prospect. Este posibil să fie necesar tratament medical.

Dacă uitați să luați o doză de Verzenios
Dacă aveți vărsături după administrarea dozei sau uitați să luați o doză, luați următoarea doză la ora obișnuită. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată/pe care ați vărsat-o.

Dacă încetați să luați Verzenios
Nu încetați să luați Verzenios, cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră vă spune să procedați astfel.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre următoarele:
- simptome cum sunt febră sau frisoane. Acestea pot fi un semn care arată un număr scăzut de globule albe în sânge (poate afecta mai mult de 1 din 10 pacienți) și necesită tratament imediat. Dacă tușiți, aveți febră sau dificultăți la respirație sau dureri în piept, acestea pot fi semne ale unei infecții pulmonare. Infecțiile grave sau care pot pune în pericol viața sunt mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane).
- aveți dureri însoțite de umflare la nivelul unui picior, dureri în piept, dificultate la respirație, respirații rapide sau bătăi rapide ale inimii, deoarece acestea pot fi semne de formare a unor cheaguri de sânge în vene (care pot afecta până la 1 din 10 persoane).
- Diaree (care poate afecta mai mult de 1 din 10 persoane).

Vezi punctul 2 pentru mai multe informații privind oricare dintre reacțiile adverse listate mai sus.

Alte reacții adverse la Verzenios pot include:

Reacții adverse foarte frecvente (pot apărea la mai mult de 1 din 10 persoane)
- Infecții
- Scădere a numărului de globule albe, globul roșii și trombocite din sânge
- Greață (senzație de rău), vărsături
- Inflamaţie sau durere la nivelul gurii
- Poftă de mâncare redusă
- Durere de cap
- Modificări ale gustului
- Cădere a părului
- Senzație de oboseală
- Amețeli
- Mâncărime la nivelul pielii
- Erupție trecătoare pe piele
- Anomalii ale testelor de sânge pentru ficat

Reacții adverse frecvente (pot apărea la mai puțin de 1 din 10 persoane)
- Lăcrimare
- Slăbiciune musculară
- Uscăciune la nivelul pielii
- Inflamație la nivelul plămânilor, care poate duce la senzație de sufocare, tuse sau creștere a temperaturii
- Indigestie sau tulburări gastrice
- Afectări ale unghiilor, cum ar fi ruperea sau fisurarea unghiilor

Reacţii adverse mai puţin frecvente (pot apărea la mai puţin de 1 din 100 persoane)

- Număr scăzut al globulelor albe din sânge, însoţit de febră
- Percepţia fulgerelor de lumină sau a flocoanelor în vederea dumneavoastră
- Keratită (inflamaţie a corneei)

Reacţii adverse rare (pot apărea la mai puţin de 1 din 1000 persoane)

- O reacţie pe piele care provoacă puncte sau pete roşii pe piele, care pot arăta ca o ţintă sau un "ochi de taur" cu un centru roşu închis înconjurat de inele roşii mai palide (eritem polimorf).

Raportarea reacţiilor adverse

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în Anexa V. Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

5. Cum se păstrează Verzenios

Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister şi cutie după „EXP“. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiţii speciale de păstrare.

Nu utilizaţi acest medicament dacă observaţi că ambalajul este deteriorat sau prezintă semne vizibile de rupere a sigiliului.

Nu aruncaţi niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebaţi farmacistul cum să aruncaţi medicamentele pe care nu le mai folosiţi. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

Ce conţine Verzenios

- Substanţa activă este abemaciclib. Verzenios comprimate filmate se prezintă sub diferite concentraţii:
  - Verzenios 50 mg comprimate filmate: fiecare comprimat filmat conţine abemaciclib 50 mg.
  - Verzenios 100 mg comprimate filmate: fiecare comprimat filmat conţine abemaciclib 100 mg.
  - Verzenios 150 mg comprimate filmate: fiecare comprimat filmat conţine abemaciclib 150 mg.

Celelelate componente ale acestui medicament sunt:

- Nucleul comprimatului: dioxid de siliciu coloidal hidratat, croscarmeloză sodică, lactoză monohidrat, celuloză microcristalină, stearil fumarat de sodiu (vezi pct. 2 ’’Verzenios conţine sodiu’’ pentru informaţii suplimentare).
- Filmul comprimatului: dioxid de titan (E171), talc (E553b), alcool polivinilic (E1203), macrogol 3350 (E1521), oxid galben de fer (E172) (numai comprimatele de 50 mg şi 150 mg), oxid roşu de fer (E172) (numai comprimatele de 50 mg).

Cum arată Verzenios şi conţinutul ambalajului

- Verzenios 50 mg comprimate filmate sunt comprimate de culoare bej, sub formă de oval modificat, marcate cu „Lilly“ pe o faţă şi cu „50“ pe cealaltă faţă.

- Verzenios 100 mg comprimate filmate sunt comprimate de culoare albă, sub formă de oval modificat, marcate cu „Lilly“ pe o față și cu „100“ pe cealaltă față.
- Verzenios 150 mg comprimate filmate sunt comprimate de culoare galbenă, sub formă de oval modificat, marcate cu „Lilly“ pe o față și cu „150“ pe cealaltă față.

Verzenios este disponibil în ambalaje cu blistere de tip card cu calendar, cu 14, 28, 42, 56, 70 și 168 comprimate filmate și blistere perforate cu doze unitare cu 28 x 1 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață
Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, Olanda.

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

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

Κύπρος
Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

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

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

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

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

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

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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: http://www.ema.europa.eu.

Anexa IV

Concluzii științifice și dovezi pentru variația adusă termenilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Concluzii științifice

Luând în considerare Raportul de Evaluare al PRAC (Comitetul de Evaluare a Riscurilor în Farmacovigilență) în ceea ce privește Datele referitoare la siguranță Periodic Actualizate (PSUR) pentru abemaciclib, concluziile PRAC sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile din studiul (studiile) clinic(e) și având în vedere dovezile non-clinice privind afecțiunile corneene , PRAC consideră că o relație cauzală între abemaciclib și keratită este cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la produs pentru medicamentele care conțin abemaciclib ar trebui modificate în consecință.

Comitetul pentru evaluarea medicamentelor de uz uman (CHMP) este de acord cu concluziile științifice ale PRAC (Comitetul de Evaluare a Riscurilor în Farmacovigilență).

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației (autorizațiilor) de introducere pe piață

Pe baza concluziilor științifice după evaluarea abemaciclib, Comitetul pentru evaluarea medicamentelor de uz uman este de părere că raportul beneficiu-risc al medicamentului/medicamentelor ce conțin abemaciclib este neschimbat în urma modificărilor aduse informațiilor despre produs.

Comitetul pentru evaluarea medicamentelor de uz uman (CHMP) recomandă variația de schimbare a termenilor actuali cuprinși în autorizația/autorizațiile de punere pe piață.