

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Verzenios 50 mg potahované tablety  
Verzenios 100 mg potahované tablety  
Verzenios 150 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

### Verzenios 50 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje abemaciclibum 50 mg.

*Pomocné látky se známým účinkem:*

Jedna potahovaná tableta obsahuje 14 mg monohydrátu laktózy.

### Verzenios 100 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje abemaciclibum 100 mg.

*Pomocné látky se známým účinkem:*

Jedna potahovaná tableta obsahuje 28 mg monohydrátu laktózy.

### Verzenios 150 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje abemaciclibum 150 mg.

*Pomocné látky se známým účinkem:*

Jedna potahovaná tableta obsahuje 42 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

### Verzenios 50 mg potahované tablety

Běžová, oválná tableta o rozměrech 5,2 x 9,5 mm, s vyraženým označením „Lilly“ na jedné straně a „50“ na druhé straně.

### Verzenios 100 mg potahované tablety

Bílá, oválná tableta o rozměrech 6,6 x 12,0 mm, s vyraženým označením „Lilly“ na jedné straně a „100“ na druhé straně.

### Verzenios 150 mg potahované tablety

Žlutá, oválná tableta o rozměrech 7,5 x 13,7 mm, s vyraženým označením „Lilly“ na jedné straně a „150“ na druhé straně.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Verzenios je indikován k léčbě žen s lokálně pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu pozitivním na hormonální receptory (HR) a negativním na receptor typu 2 pro lidský epidermální růstový faktor (HER2) v kombinaci s inhibítorem aromatázy nebo fulvestrantem jako počáteční endokrinní terapie, nebo u žen, které již dostávaly dříve endokrinní terapii.

U žen před menopauzou nebo perimenopauzálních žen se má endokrinní terapie kombinovat s agonistou hormonu uvolňujícího luteinizační hormon (LHRH).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem Verzenios mají zahajovat a dohlížet na ni lékaři se zkušenostmi s protinádorovou léčbou.

#### Dávkování

##### *Přípravek Verzenios v kombinaci s endokrinní terapií*

Při použití v kombinaci s endokrinní terapií je doporučená dávka abemaciclibu 150 mg dvakrát denně. Pro informace o doporučeném dávkování přípravku endokrinní terapie použitého do kombinace prosím nahlédněte do souhrnu údajů o daném přípravku.

Přípravek Verzenios se má podávat nepřetržitě, dokud bude mít pacientka klinický prospěch z léčby nebo dokud se neobjeví nepřijatelná toxicita.

Pacientka má být instruována, že pokud vyzvrací nebo vynechá dávku přípravku Verzenios, má užít další dávku v plánovanou dobu a neužívat dávku navíc.

##### *Úpravy dávky*

Léčba některých nežádoucích účinků může vyžadovat přerušování podávání přípravku a/nebo snížení dávky, jak je uvedeno v tabulkách 1–6.

#### **Tabulka 1. Doporučení pro úpravu dávky při nežádoucích účincích**

	<b>Dávka přípravku Verzenios kombinovaná terapie</b>
Doporučená dávka	150 mg dvakrát denně
První úprava dávky	100 mg dvakrát denně
Druhá úprava dávky	50 mg dvakrát denně

#### **Tabulka 2. Doporučení pro zvládnutí hematologických toxicit**

Je třeba sledovat kompletní krevní obraz, a to před zahájením léčby přípravkem Verzenios, každé dva týdny během prvních dvou měsíců léčby, měsíčně po další dva měsíce a dle klinické indikace. Před

zahájením léčby jsou doporučeny hodnoty absolutního počtu neutrofilů (absolute neutrophil count, ANC)  $\geq 1500/\text{mm}^3$ , krevních destiček  $\geq 100\,000/\text{mm}^3$  a hladiny hemoglobinu  $\geq 8$  g/dl.

<b>Toxicita<sup>a, b</sup></b>	<b>Doporučení pro její zvládnutí</b>
Stupeň 1 nebo 2	Úprava dávky není nutná.
Stupeň 3	Pozastavte podávání, dokud se toxicita nezmírní na stupeň 2 nebo nižší. Snížení dávky není nutné.
Stupeň 3, opakovaně; nebo stupeň 4	Pozastavte podávání, dokud se toxicita nezmírní na stupeň 2 nebo nižší. Podávání znovu zahajte o stupeň nižší dávkou.
Pacientce je nutné podat růstové faktory pro krvetvorbu	Pozastavte podávání abemaciklibu na alespoň 48 hodin po podání poslední dávky růstových faktorů pro krvetvorbu a dokud se toxicita nezmírní na stupeň 2 nebo nižší. Podávání znovu zahajte o stupeň nižší dávkou, pokud již nebyla původní dávka snížena kvůli toxicitě, jež vedla k podání růstového faktoru.

<sup>a</sup> Obecná terminologická kritéria pro nežádoucí příhody dle Národního onkologického ústavu (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE)

<sup>b</sup> ANC: stupeň 1:  $\text{ANC} < \text{LLN} - 1500/\text{mm}^3$ ; stupeň 2:  $\text{ANC} 1000 - < 1500/\text{mm}^3$ ; stupeň 3:  $\text{ANC} 500 - < 1000/\text{mm}^3$ ; stupeň 4:  $\text{ANC} < 500/\text{mm}^3$

LLN = dolní limit normálního rozmezí (lower limit of normal)

### Tabulka 3. Doporučení pro zvládnutí průjmu

Při první známce řídké stolice je třeba zahájit léčbu antidiaroiiky, jako je loperamid.

<b>Toxicita<sup>a</sup></b>	<b>Doporučení pro její zvládnutí</b>
Stupeň 1	Úprava dávky není nutná.
Stupeň 2	Pokud se toxicita nezmírní během 24 hodin na stupeň 1 nebo nižší, pozastavte podávání přípravku do jejího odeznění. Snížení dávky není nutné.
Stupeň 2, který přetrvává nebo se vrací po opětovném zahájení podávání ve stejné dávce navzdory maximálním podpůrným opatřením	Pozastavte podávání, dokud se toxicita nezmírní na stupeň 1 nebo nižší. Podávání znovu zahajte o stupeň nižší dávkou.
Stupeň 3 nebo 4 nebo vyžadující hospitalizaci	

<sup>a</sup> NCI CTCAE

#### Tabulka 4. Doporučení pro zvládnutí zvýšené hladiny aminotransferáz

Je třeba sledovat hladinu alaninaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST), a to před zahájením léčby přípravkem Verzenios, každé dva týdny během prvních dvou měsíců léčby, měsíčně po další dva měsíce a dle klinické indikace.

Toxicita <sup>a</sup>	Doporučení pro její zvládnutí
Stupeň 1 (> ULN – 3,0 x ULN) Stupeň 2 (> 3,0 – 5,0 x ULN)	Úprava dávky není nutná.
Přetrvávající či vracející se stupeň 2 nebo stupeň 3 (> 5,0 x – 20,0 x ULN)	Pozastavte podávání, dokud se toxicita nezmírní na výchozí hodnotu nebo stupeň 1. Podávání znovu zahajte o stupeň nižší dávkou.
Zvýšené AST a/nebo ALT >3 x ULN s celkovým bilirubinem >2 x ULN, při absenci cholestázy	Ukončete podávání abemaciklibu.
Stupeň 4 (> 20,0 x ULN)	Ukončete podávání abemaciklibu.

<sup>a</sup> NCI CTCAE

ULN = horní limit normálního rozmezí (upper limit of normal)

#### Tabulka 5. Doporučení pro zvládnutí intersticiálního plicního onemocnění (ILD)/pneumonitidy

Toxicita <sup>a</sup>	Doporučení pro její zvládnutí
Stupeň 1 nebo 2	Úprava dávky není nutná.
Perzistentní nebo rekurentní toxicita stupně 2, která se nezmírní při maximálních podpůrných opatřeních do 7 dnů na výchozí hodnotu nebo stupeň 1	Pozastavte podávání, dokud se toxicita nezmírní na výchozí hodnotu nebo stupeň 1. Podávání znovu zahajte o stupeň nižší dávkou.
Stupeň 3 nebo 4	Ukončete podávání abemaciklibu.

<sup>a</sup> NCI CTCAE

#### Tabulka 6. Doporučení pro zvládnutí nehematologických toxicit (vyjma průjmu, zvýšených aminotransferáz a intersticiálního plicního onemocnění (ILD)/pneumonitidy)

Toxicita <sup>a</sup>	Doporučení pro její zvládnutí
Stupeň 1 nebo 2.	Úprava dávky není nutná.
Přetrvávající či vracející se toxicita stupně 2, která se při maximálních podpůrných opatřeních nezmírní na výchozí hodnotu nebo stupeň 1 do 7 dnů	Pozastavte podávání, dokud se toxicita nezmírní na stupeň 1 nebo nižší. Podávání znovu zahajte o stupeň nižší dávkou.
Stupeň 3 nebo 4	

<sup>a</sup> NCI CTCAE

#### *Inhibitory CYP3A4*

Je třeba se vyhnout souběžnému podávání silných inhibitorů CYP3A4. Pokud není možné vyvarovat se podávání silných inhibitorů CYP3A4, má se dávka abemaciklibu snížit na 100 mg dvakrát denně.

U pacientek, kterým byla dávka snížena na 100 mg abemaciklibu dvakrát denně a u nichž se nelze vyhnout souběžnému podávání silného inhibitoru CYP3A4, se má dávka abemaciklibu dále snížit na 50 mg dvakrát denně.

U pacientek, kterým byla dávka snížena na 50 mg abemaciklibu dvakrát denně a u nichž se nelze vyhnout souběžnému podávání silného inhibitoru CYP3A4, se může pokračovat v podávání dávky abemaciklibu při pečlivém sledování známek toxicity. Alternativně lze dávku abemaciklibu snížit na 50 mg jednou denně, nebo podávání ukončit.

Pokud je podávání inhibitoru CYP3A4 ukončeno, má se dávka abemaciklibu zvýšit na dávku podávanou před zahájením podávání inhibitoru CYP3A4 (po 3 až 5 poločasech inhibitoru CYP3A4).

### Zvláštní populace

#### *Starší pacientky*

Není nutná žádná úprava dávky na základě věku (viz bod 5.2).

#### *Porucha funkce ledvin*

U pacientek s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky. Nejsou k dispozici žádné údaje ohledně podávání abemaciklibu pacientkám s těžkou poruchou funkce ledvin, terminálním stadiem onemocnění ledvin nebo pacientkám na dialýze (viz bod 5.2). Abemaciklib se má pacientkám s těžkou poruchou funkce ledvin podávat opatrně a za současného pečlivého sledování výskytu známek toxicity.

#### *Porucha funkce jater*

U pacientek s lehkou (Child Pugh A) nebo středně těžkou (Child Pugh B) poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávky. U pacientek s těžkou poruchou funkce jater (Child Pugh C) se doporučuje snížit frekvenci dávkování na jednou denně (viz bod 5.2).

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost abemaciklibu u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

### Způsob podání

Přípravek Verzenios je určen k perorálnímu podání.

Dávku je možné užít s jídlem nebo bez jídla. Nemá se užívat s grapefruem nebo grapefruitovou šťávou (viz bod 4.5).

Pacientky mají dávky užívat každý den přibližně ve stejnou dobu.

Tableta se má spolknout celá (pacientky nemají tablety před spolknutím žvýkat, drtit nebo púlit).

## **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

### Neutropenie

U pacientek užívajících abemaciklib byla hlášena neutropenie. U pacientek, u kterých se rozvine neutropenie stupně 3 nebo 4, se doporučuje úprava dávky (viz bod 4.2). U < 1 % pacientek došlo k fatálním příhodám. Pacientky mají být poučeny, aby hlásily jakýkoliv výskyt horečky svému lékaři.

### Infekce/infestace

U pacientek, které dostávaly abemaciklib a endokrinní terapii, byl hlášen vyšší výskyt infekcí než u pacientek užívajících placebo a endokrinní terapii. U pacientek užívajících abemaciklib byla hlášena plicní infekce bez souběžné neutropenie. K fatálním příhodám došlo u < 1 % pacientů. U pacientek má být sledován výskyt známek a příznaků infekcí, které mají být léčeny odpovídajícími medicínskými postupy.

## Žilní tromboembolie

Žilní tromboembolické příhody byly hlášeny u 5,3 % pacientek léčených abemaciklibem plus fulvestrantem nebo inhibitory aromatázy v porovnání s 0,8 % pacientek léčených placebem plus fulvestrantem nebo inhibitory aromatázy. U pacientek má být sledován výskyt známek a příznaků hluboké žilní trombózy a plicní embolie, které mají být léčeny odpovídajícími medicínskými postupy.

## Zvýšené aminotransferázy

U pacientek užívajících abemaciklib byly hlášeny zvýšené hladiny ALT a AST. Na základě míry zvýšení hladiny ALT nebo AST může být nutné upravit dávku abemaciklibu (viz bod 4.2).

## Průjem

Průjem je nejčastějším nežádoucím účinkem. V rámci klinických studií byl medián doby do nástupu první příhody průjmu přibližně 6 až 8 dní a medián trvání průjmu byl 9 až 12 dní (stupeň 2) a 6 až 8 dní (stupeň 3). Průjem může být spojen s dehydratací. Při prvním příznaku řídké stolice mají pacientky zahájit léčbu antidiaroiiky, jako je loperamid, zvýšit perorální příjem tekutin a informovat svého lékaře. U pacientek, u kterých se rozvine průjem  $\geq$  stupně 2, se doporučuje úprava dávky (viz bod 4.2).

## Intersticiální plicní onemocnění (ILD)/pneumonitida

U pacientek užívajících abemaciklib bylo hlášeno intersticiální plicní onemocnění (ILD)/pneumonitida. Pacientky monitorujte s ohledem na možný výskyt plicních příznaků svědčících o ILD/pneumonitidě a zahajte příslušnou léčbu. Na základě stupně ILD/pneumonitidy může být potřebná úprava dávky abemaciklibu (viz bod 4.2). U pacientek s ILD/pneumonitidou stupně 3 nebo 4 podávání abemaciklibu trvale ukončete.

## Souběžné podávání induktorů CYP3A4

Je třeba vyvarovat se souběžného podávání induktorů CYP3A4 kvůli riziku snížené účinnosti abemaciklibu (viz bod 4.5).

## Viscerální krize

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinnosti a bezpečnosti abemaciklibu u pacientek s viscerální krizí.

## Laktóza

Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

## Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### Účinky jiných léčivých přípravků na farmakokinetiku abemaciklibu

Abemaciklib je primárně metabolizován CYP3A4.

#### *Inhibitory CYP3A4*

Souběžné podávání abemaciklibu s inhibitory CYP3A4 může zvýšit plazmatické koncentrace abemaciklibu. U pacientek s pokročilým a/nebo metastatickým karcinomem vedle souběžné podávání

inhibitoru CYP3A4 klarithromycinu k 3,4násobnému zvýšení plazmatické expozice abemaciklibu a 2,5násobnému zvýšení kombinované, na účinnost korigované plazmatické expozice nevázané (volné) formy abemaciklibu a jeho aktivních metabolitů.

Je třeba vyvarovat se podávání silných inhibitorů CYP3A4 společně s abemaciklibem. Je-li nutné podat souběžně silné inhibitory CYP3A4, má se dávka abemaciklibu snížit (viz bod 4.2) a následně pečlivě sledovat toxicita. Příklady silných inhibitorů CYP3A4 zahrnují, kromě jiných, klarithromycin, itraconazol, ketokonazol, lopinavir/ritonavir, posakonazol nebo vorikonazol. Vyvarujte se konzumace grapefruitu nebo grapefruitové šťávy.

U pacientek léčených středně silnými nebo slabými inhibitory CYP3A4 není nutná žádná úprava dávky. Měl by však u nich být pečlivě sledován výskyt známek toxicity.

#### *Induktory CYP3A4*

Souběžné podávání abemaciklibu se silným induktorem CYP3A4 rifampicinem snížilo plazmatickou koncentraci abemaciklibu o 95 % a plazmatickou koncentraci korigovanou na účinnost u nevázané formy abemaciklibu a jeho aktivních metabolitů o 77 % na základě  $AUC_{0-\infty}$ . Je třeba vyvarovat se podávání silných induktorů CYP3A4 (včetně, kromě jiných: karbamazepinu, fenytoinu, rifampicinu a třezalky tečkované) kvůli riziku snížené účinnosti abemaciklibu.

#### Účinky abemaciklibu na farmakokinetiku jiných léčivých přípravků

##### *Léčivé přípravky, které jsou substráty transportérů*

Abemaciklib a jeho hlavní aktivní metabolity inhibují renální transportéry: transportér organických kationtů 2 (organic cation transporter 2, OCT2), protein multilékové a toxinové extruze (multidrug and toxin extrusion protein, MATE1) a MATE2-K. Může dojít k *in vivo* interakcím abemaciklibu s klinicky významnými substráty těchto transportérů, jako je dofetilid nebo kreatinin (viz bod 4.8). V klinické studii lékových interakcí bylo u metforminu (substrát transportéru OCT2, MATE1 a 2) podávaného souběžně s 400 mg abemaciklibu pozorováno malé, avšak klinicky nerelevantní zvýšení (37 %) plazmatické expozice metforminu. Zjistilo se, že to bylo způsobeno sníženou renální sekrecí, přičemž glomerulární filtrace byla nedotčena.

U zdravých subjektů vedlo souběžné podávání abemaciklibu a substrátu P-glykoproteinu (P-gp) loperamidu ke zvýšení plazmatické expozice loperamidu o 9 % na základě  $AUC_{0-\infty}$  a 35 % na základě  $C_{max}$ . Tato skutečnost se nepovažovala za klinicky relevantní. Nicméně, na základě inhibice P-gp a proteinu rezistence u rakoviny prsu (breast cancer resistance protein, BCRP) pozorované *in vitro* v přítomnosti abemaciklibu může dojít k *in vivo* interakcím abemaciklibu se substráty těchto transportérů s úzkým terapeutickým indexem, jako je digoxin nebo dabigatran etexilát.

V klinické studii u pacientek s karcinomem prsu se nevyskytla žádná klinicky relevantní farmakokinetická léková interakce mezi abemaciklibem a anastrozolem, fulvestrantem, exemestanem, letrozolem nebo tamoxifenem.

V současnosti není známo, zda může abemaciklib snížit účinnost systémově působících hormonálních antikoncepčních přípravků.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Ženy ve fertilním věku / Antikoncepce u žen

Ženy ve fertilním věku mají během léčby a po dobu alespoň 3 týdnů po dokončení léčby používat vysoce účinné antikoncepční metody (např. dvoubariérovou antikoncepci) (viz bod 4.5).



## Těhotenství

Údaje o podávání abemaciklibu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Nedoporučuje se podávání přípravku Verzenios v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci.

## Kojení

Není známo, zda se abemaciklib vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/kojence nelze vyloučit. Pacientky užívající abemaciklib nemají kojit.

## Fertilita

Účinek abemaciklibu na fertilitu u člověka není znám. Ve studiích na zvířatech nebyly pozorovány žádné účinky na samičí reprodukční orgány. Nicméně, cytotoxické účinky na samčí reprodukční systém u potkanů a psů naznačují, že abemaciklib může narušit fertilitu u mužů (viz bod 5.3).

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Verzenios má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacientkám je třeba doporučit, aby byly opatrné při řízení nebo obsluze strojů, jestliže se u nich během léčby přípravkem Verzenios objeví únava nebo závratě (viz bod 4.8).

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji se vyskytujícími nežádoucími účinky jsou průjem, infekce, neutropenie, anemie, únava, nauzea, zvracení a snížená chuť k jídlu.

#### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

V následující tabulce jsou uvedeny nežádoucí účinky podle tříd orgánových systémů a frekvence MedDRA. Frekvence je klasifikována následovně: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

**Tabulka 7. Nežádoucí účinky hlášené ve studiích fáze 3 abemaciklibu v kombinaci s endokrinní terapií (n = 768)**

Třídy orgánových systémů <i>Frekvence</i> Preferovaný termín	Abemaciklib plus endokrinní terapie <sup>a</sup>		
	Toxicita všech stupňů (%)	Toxicita stupně 3 (%)	Toxicita stupně 4 (%)
<b>Infekce a infestace</b> <i>Velmi časté</i> Infekce <sup>b</sup>	43,6	5,2	1,0

<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>			
<i>Velmi časté</i>			
Neutropenie	45,1	22,9	2,5
Leukopenie	25,7	8,5	0,3
Anemie	30,1	7,0	0,1
Trombocytopenie	14,3	2,2	1,0
<i>Časté</i>			
Lymfopenie	7,3	3,0	0,1
<i>Méně časté</i>			
Febrilní neutropenie	0,9	0,7	0,1
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>			
<i>Velmi časté</i>			
Snížená chuť k jídlu	26,4	1,3	0
<b>Poruchy nervového systému</b>			
<i>Velmi časté</i>			
Dysgeuzie	14,3	0	0
Závrať	12,9	0,5	0
<b>Poruchy oka</b>			
<i>Časté</i>			
Zvýšené slzení	6,8	0,1	0
<b>Cévní poruchy</b>			
<i>Časté</i>			
Žilní tromboembolie <sup>c</sup>	5,3	1,7	0,3
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>			
<i>Časté</i>			
Intersticiální plicní onemocnění (ILD)/pneumonitida	3,4	0,4	0,1
<b>Gastrointestinální poruchy</b>			
<i>Velmi časté</i>			
Průjem	84,6	11,7	0
Zvracení	27,7	1,2	0
Nauzea	43,5	2,1	0
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>			
<i>Velmi časté</i>			
Alopecie	20,7	0	0
Pruritus	13,5	0	0
Vyrážka	12,9	1,0	0
<i>Časté</i>			
Suchá kůže	9,0	0	0
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</b>			
<i>Časté</i>			
Svalová slabost	8,3	0,5	0
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>			
<i>Velmi časté</i>			
Únava	40,5	2,3	0
Pyrexie	10,7	0,1	0
<b>Vyšetření</b>			
<i>Velmi časté</i>			
Zvýšená alaninaminotransferáza	15,1	4,8	0,3
Zvýšená aspartátaminotransferáza	14,2	2,9	0

- <sup>a</sup> Abemaciclib v kombinaci s letrozolem, anastrozolem nebo fulvestrantem.
- <sup>b</sup> Infekce zahrnují všechny preferované termíny, které patří do třídy orgánových systémů „Infekce a infestace“.
- <sup>c</sup> Žilní tromboembolické příhody zahrnují hlubokou žilní trombózu, plicní embolii, trombózu v žilních splavech mozku, trombózu podklíčkové, podpažní žíly, hlubokou žilní trombózu ve vena cava inferior a trombózu pánevních žil.

### Popis vybraných nežádoucích účinků

#### *Neutropenie*

Neutropenie byla hlášena často (45,1 %) a snížení počtu neutrofilů stupně 3 nebo 4 (na základě laboratorních nálezů) bylo hlášeno u 28,2 % patientek užívajících abemaciclib v kombinaci s inhibitory aromatázy nebo fulvestrantem. Medián doby do počátku neutropenie stupně 3 nebo 4 byl 29 až 33 dní a medián doby do odeznění byl 11 až 15 dní. Febrilní neutropenie byla hlášena u 0,9 % patientek. U patientek, u kterých se rozvine neutropenie stupně 3 nebo 4, se doporučuje úprava dávky (viz bod 4.2).

#### *Průjem*

Průjem byl nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem (viz tabulka 7). Incidence byla nejvyšší během prvního měsíce léčby abemaciclibem a následně se snížila. V rámci studií byl medián doby do nástupu první příhody průjmu přibližně 6 až 8 dní a medián trvání průjmu byl 9 až 12 dní (stupeň 2) a 6 až 8 dní (stupeň 3). Průjem odezněl do výchozího stavu nebo se zmírnil na nižší stupeň při podpůrné léčbě, jako je loperamid, a/nebo po úpravě dávky (viz bod 4.2).

#### *Zvýšené aminotransferázy*

U patientek užívajících abemaciclib v kombinaci s inhibitory aromatázy nebo fulvestrantem bylo často hlášeno zvýšení ALT (15,1 %) a AST (14,2 %). Zvýšení ALT nebo AST stupně 3 nebo 4 (na základě laboratorních nálezů) bylo hlášeno u 6,1 % a 4,2 % patientek. Medián doby do nástupu zvýšení ALT stupně 3 nebo 4 byl 57 až 61 dní a medián doby do odeznění byl 14 dní. Medián doby do nástupu zvýšení AST stupně 3 nebo 4 byl 71 až 185 dní a medián doby do odeznění byl 13 až 15 dní. U patientek, u kterých se rozvine zvýšení ALT nebo AST stupně 3 nebo 4, se doporučuje úprava dávky (viz bod 4.2).

#### *Kreatinin*

Třebaže se nejedná o nežádoucí účinek, ukázalo se (na základě laboratorních nálezů), že abemaciclib zvyšuje u 98,3 % patientek kreatinin v séru, v 1,9 % případů šlo o zvýšení stupně 3 nebo 4 (na základě laboratorních nálezů). U patientek užívajících samotný inhibitor aromatázy nebo fulvestrant bylo zvýšení kreatininu v séru (všechny laboratorní stupně) hlášeno u 78,4 %. Ukázalo se, že abemaciclib zvyšuje kreatinin v séru kvůli inhibici renálních tubulárních sekrečních transportérů, aniž by ovlivňoval glomerulární filtraci (měřeno na základě clearance iohexolu) (viz bod 4.5). V klinických studiích se vyskytlo zvýšení hladiny kreatininu v séru během prvního měsíce podávání abemaciclibu, zvýšení zůstávalo stabilní během období léčby, bylo reverzibilní po ukončení léčby a zvýšení hladiny nebylo doprovázeno změnami v markerech renální funkce, jako je hladina urey (blood urea nitrogen, BUN), cystatin C nebo vypočítaná rychlost glomerulární filtrace na základě cystatinu C.

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.**

## **4.9 Předávkování**

V případě předávkování abemaciclibem se může objevit únava a průjem. Je zapotřebí poskytnout všeobecnou podpůrnou péči.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná cytostatika, inhibitory proteinkináz, ATC kód: L01EF03

#### Mechanismus účinku

Abemaciklib je silný a selektivní inhibitor cyklin-dependentních kináz 4 a 6 (CDK4 a CDK6) a v enzymatických testech je nejvíce aktivní vůči cyklin D1/CDK4. Abemaciklib zabraňuje fosforylaci retinoblastomového proteinu (Rb), blokuje postup buněčného cyklu z fáze G1 do fáze S buněčného dělení, což vede k potlačení růstu nádoru. V buněčných liniích rakoviny prsu pozitivních na estrogenové receptory zabránila trvalá inhibice abemaciklibem reaktivnímu nárůstu (rebound) fosforylace Rb, což vedlo k senescenci a apoptóze buněk. *In vitro* jsou Rb-negativní a Rb-vyčerpané nádorové buněčné linie obecně méně citlivé vůči abemaciklibu. Na modelech se štěpy cizí tkáně rakoviny prsu vedlo každodenní podávání abemaciklibu bez přerušení a v klinicky významných koncentracích samotného nebo v kombinaci s antiestrogenními přípravky ke snížení velikosti nádoru.

#### Farmakodynamické účinky

Abemaciklib u pacientů s rakovinou inhibuje CDK4 a CDK6, o čemž svědčí inhibice fosforylace Rb a topoizomerázy II alfa, což vede k inhibici buněčného cyklu před G1 restričním bodem.

#### Srdeční elektrofyziologie

Účinek abemaciklibu na interval QTcF byl hodnocen u 144 pacientů s pokročilým karcinomem. Nebyla pozorována žádná velká změna (tj. > 20 ms) v intervalu QTcF při průměrné pozorované maximální koncentraci abemaciklibu v ustáleném stavu po režimu terapeutického dávkování. V analýze závislosti odpovědi na expozici u zdravých subjektů abemaciklib neprodloužil QTcF interval v jakémkoli klinicky významném rozsahu při expozicích srovnatelných s dávkou 200 mg dvakrát denně.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

*Randomizovaná studie fáze 3 MONARCH 3: Přípravek Verzenios v kombinaci s inhibitory aromatázy*

Účinnost a bezpečnost přípravku Verzenios v kombinaci s inhibitorem aromatázy (anastrozol nebo letrozol) byla hodnocena ve studii MONARCH 3 – randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii fáze 3 u žen s HR pozitivním, HER2 negativním lokálně pokročilým nebo metastatickým karcinomem prsu, které pro toto stádium onemocnění dosud nebyly léčeny systémovou terapií. Pacientky byly randomizovány v poměru 2 : 1 k léčbě přípravkem Verzenios 150 mg dvakrát denně plus nesteroidním inhibitorem aromatázy podávaným denně v doporučené dávce, versus placebem plus nesteroidním inhibitorem aromatázy dle stejného schématu. Primárním cílovým parametrem bylo přežití bez progresse (progression free survival, PFS) vyhodnocené zkoušejícím dle kritérií RECIST 1.1; klíčové sekundární cílové parametry účinnosti zahrnovaly četnost výskytu objektivní odpovědi (objective response rate, ORR), míru klinického přínosu (clinical benefit rate, CBR) a celkové přežití (overall survival, OS).

Medián věku zařazených pacientek byl 63 let (rozmezí 32–88). Přibližně 39 % pacientek dostávalo chemoterapii a 44 % dostávalo antihormonální terapii v rámci (neo)adjuvantní léčby. Pacientky, které absolvovaly (neo)adjuvantní endokrinní terapii, musely tuto terapii dokončit alespoň 12 měsíců před randomizací ve studii. Většina pacientek (96 %) měla ve výchozím stavu metastatické onemocnění. Přibližně 22 % pacientek mělo metastázy pouze v kostech a 53 % pacientek mělo viscerální metastázy.

Studie splnila svůj primární cílový parametr zlepšení PFS. Primární výsledky účinnosti jsou shrnuty v tabulce 8 a na obrázku 1.

**Tabulka 8. STUDIE MONARCH 3: Souhrn údajů o účinnosti (hodnocení zkoušejícím, populace se záměrem léčit)**

	<b>Verzenios plus inhibitor aromatázy</b>	<b>Placebo plus inhibitor aromatázy</b>
<b>Přežití bez progresse</b>	<b>n = 328</b>	<b>n = 165</b>
<b>Hodnocení zkoušejícím, počet příhod (%)</b>	138 (42,1)	108 (65,5)
<b>Medián [měsíce] (95% CI)</b>	28,18 (23,51; NR)	14,76 (11,24; 19,20)
Poměr rizik (95% CI) a hodnota p	0,540 (0,418; 0,698), p = 0,000002	
Nezávislé radiografické hodnocení, počet příhod (%)	91 (27,7)	73 (44,2)
Medián [měsíce] (95% CI)	NR (NR; NR)	19,36 (16,37; 27,91)
Poměr rizik (95% CI) a hodnota p	0,465 (0,339; 0,636); p < 0,000001	
<b>Výskyt objektivní odpovědi<sup>b</sup> [%] (95% CI)</b>	49,7 (44,3;55,1)	37,0 (29,6;44,3)
<b>Trvání odpovědi [měsíce] (95% CI)</b>	27,39 (25,74; NR)	17,46 (11,21; 22,19)
<b>Objektivní odpověď u pacientek s měřitelným onemocněním<sup>a</sup></b>	<b>n= 267</b>	<b>n = 132</b>
Výskyt objektivní odpovědi <sup>b</sup> [%] (95% CI)	61,0 (55,2;66,9)	45,5 (37,0;53,9)
Úplná odpověď (%)	3,4	0
Částečná odpověď (%)	57,7	45,5
<b>Míra klinického přínosu<sup>c</sup> (měřitelné onemocnění) [%] (95% CI)</b>	79,0 (74,1; 83,9)	69,7 (61,9; 77,5)

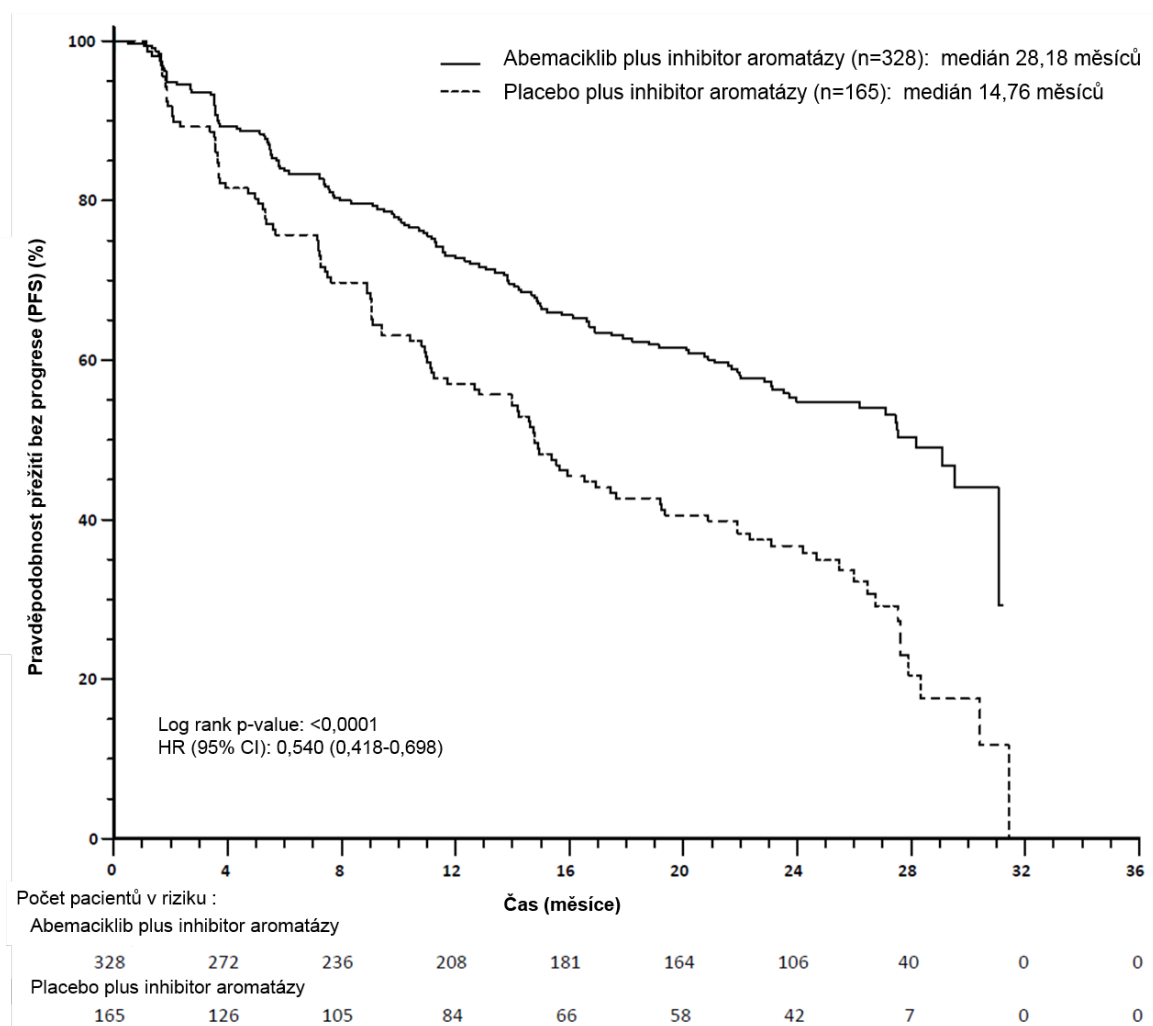
<sup>a</sup> Měřitelné onemocnění definované podle kritérií RECIST verze 1.1

<sup>b</sup> Úplná odpověď + částečná odpověď

<sup>c</sup> Úplná odpověď + částečná odpověď + stabilní onemocnění po dobu ≥ 6 měsíců

n = počet pacientek; CI = interval spolehlivosti; NR = nedosaženo.

**Obrázek 1. STUDIE MONARCH 3: Kaplanův-Meierův graf přežití bez progresce (hodnocení zkoušejícím, populace se záměrem léčit)**



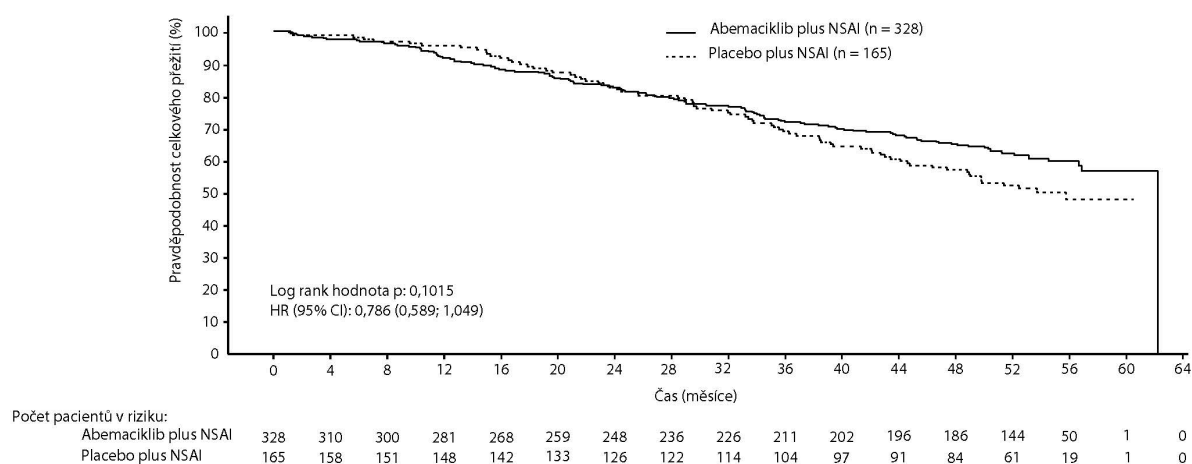
Přežití bez progresce (PFS) bylo významně prodloužené ve skupině s přípravkem Verzenio plus inhibiátorem aromatázy (IA) (poměr rizik [HR] = 0,540 [95% CI, 0,418 až 0,698]); medián PFS byl 28,18 měsíců ve skupině s přípravkem Verzenio plus IA a 14,76 měsíců ve skupině s placebem plus IA. Tyto výsledky odpovídají u pacientek léčených abemaciklibem plus inhibiátorem aromatázy klinicky významnému snížení rizika progresce onemocnění nebo úmrtí o 46 %.

Údaje pro hodnocení celkového přežití nebyly v čase finální analýzy PFS kompletní (v obou dvou skupinách celkem pozorováno 93 příhod). HR byl 1,057 (95% CI: 0,683; 1,633),  $p = 0,8017$ .

Řada PFS analýz v předem specifikovaných podskupinách ukázala konzistentní výsledky v podskupinách pacientek definovaných na základě věku (< 65 nebo  $\geq 65$  let), lokalizace onemocnění, charakteru onemocnění (de novo metastatické oproti rekurentnímu metastatickému oproti lokálně pokročilému rekurentnímu), přítomnosti měřitelného onemocnění, stavu progesteronových receptorů a výchozího stavu výkonnosti dle ECOG. Bylo pozorováno snížení rizika progresce onemocnění nebo úmrtí u pacientek s viscerálním onemocněním (HR = 0,567 [95% CI: 0,407; 0,789]) s mediánem PFS 21,6 měsíců oproti 14,0 měsícům; u pacientek s metastázami pouze v kostech (HR 0,565 [95% CI: 0,306; 1,044]) a u pacientek s měřitelným onemocněním (HR 0,517, [95% CI: 0,392; 0,681]).

Při první interim analýze OS bylo v obou ramenech pozorováno 197 událostí. Vzhledem k tomu, že pozorované HR 0,786 (95% CI: 0,589; 1,049) nedosáhlo statistické významnosti (obr. 2), studie nadále pokračuje pro získání úplné charakteristiky celkového přežití.

**Obrázek 2. MONARCH 3: Kaplanův-Meierův graf celkového přežití (populace se záměrem léčit)**



*Randomizovaná studie fáze 3 MONARCH 2: Přípravek Verzenios v kombinaci s fulvestrantem*

Účinnost a bezpečnost přípravku Verzenios v kombinaci s fulvestrantem byla hodnocena ve studii MONARCH 2, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii fáze 3 u žen s HR pozitivním, HER2 negativním lokálně pokročilým nebo metastatickým karcinomem prsu. Pacientky byly randomizovány v poměru 2 : 1 buď k léčbě přípravkem Verzenios 150 mg dvakrát denně plus fulvestrantem 500 mg v intervalech jeden měsíc s dodatečnou dávkou 500 mg podanou dva týdny po první dávce, nebo k léčbě placebem plus fulvestrantem dle stejného dávkového schématu. Primárním cílovým parametrem bylo PFS vyhodnocené zkoušejícím dle kritérií RECIST 1.1; klíčové sekundární cílové parametry účinnosti zahrnovaly četnost výskytu objektivní odpovědi (ORR), míru klinického přínosu (CBF) a celkové přežití (OS).

Medián věku zařazených pacientek byl 60 let (rozmezí 32–91 let). V každé skupině byla většina pacientek bílé rasy a pacientky dosud nedostávaly chemoterapii na metastatické onemocnění. 17 % pacientek bylo před menopauzou nebo perimenopauzálních a dostávalo agonistu GnRH za účelem suprese vaječnicků. Přibližně 56 % pacientek mělo viscerální metastázy. Přibližně 25 % pacientek mělo primární rezistenci vůči endokrinní léčbě (progrese při endokrinní terapii během prvních 2 let adjuvantní endokrinní terapie nebo během prvních 6 měsíců endokrinní terapie první linie pro metastatický karcinom prsu) a u většiny se rezistence vůči endokrinní léčbě rozvinula později. 59 % pacientek dostávalo poslední endokrinní terapii v rámci (neo)adjuvantní léčby a 38 % v rámci léčby metastatického onemocnění.

Studie splnila svůj primární cílový parametr zlepšení PFS. Primární výsledky účinnosti jsou shrnuty v tabulce 9 a na obrázku 3.

**Tabulka 9. STUDIE MONARCH 2: Souhrn údajů o účinnosti (hodnocení zkoušejícím, populace se záměrem léčit)**

	<b>Verzenios plus fulvestrant</b>	<b>Placebo plus fulvestrant</b>
<b>Přežití bez progrese</b>	<b>n = 446</b>	<b>n = 223</b>
Hodnocení zkoušejícím, počet příhod (%)	222 (49,8)	157 (70,4)
Medián [měsíce] (95% CI)	16,4 (14,4; 19,3)	9,3 (7,4; 12,7)
Poměr rizik (95% CI) a hodnota p	0,553 (0,449; 0,681), p = 0,0000001	
Nezávislé radiografické hodnocení, počet příhod (%)	164 (36,8)	124 (55,6)
Medián [měsíce] (95% CI)	22,4 (18,3; NR )	10,2 (5,8; 14,0)
Poměr rizik (95% CI) a hodnota p	0,460 (0,363; 0,584); p < 0,000001	

Výskyt objektivní odpovědi <sup>b</sup> [%] (95% CI)	35,2 (30,8; 39,6)	16,1 (11,3; 21,0)
Trvání odpovědi [měsíce] (95% CI)	NR (18,05; NR)	25,6 (11,9; 25,6)
<b>Objektivní odpověď u pacientek s měřitelným onemocněním<sup>a</sup></b>	<b>n = 318</b>	<b>n = 164</b>
Výskyt objektivní odpovědi <sup>b</sup> [%] (95% CI)	48,1 (42,6; 53,6)	21,3 (15,1; 27,6)
Úplná odpověď (%)	3,5	0
Částečná odpověď (%)	44,7	21,3
<b>Míra klinického přínosu<sup>c</sup> (měřitelné onemocnění) [%] (95% CI)</b>	<b>73,3 (68,4; 78,1)</b>	<b>51,8 (44,2; 59,5)</b>

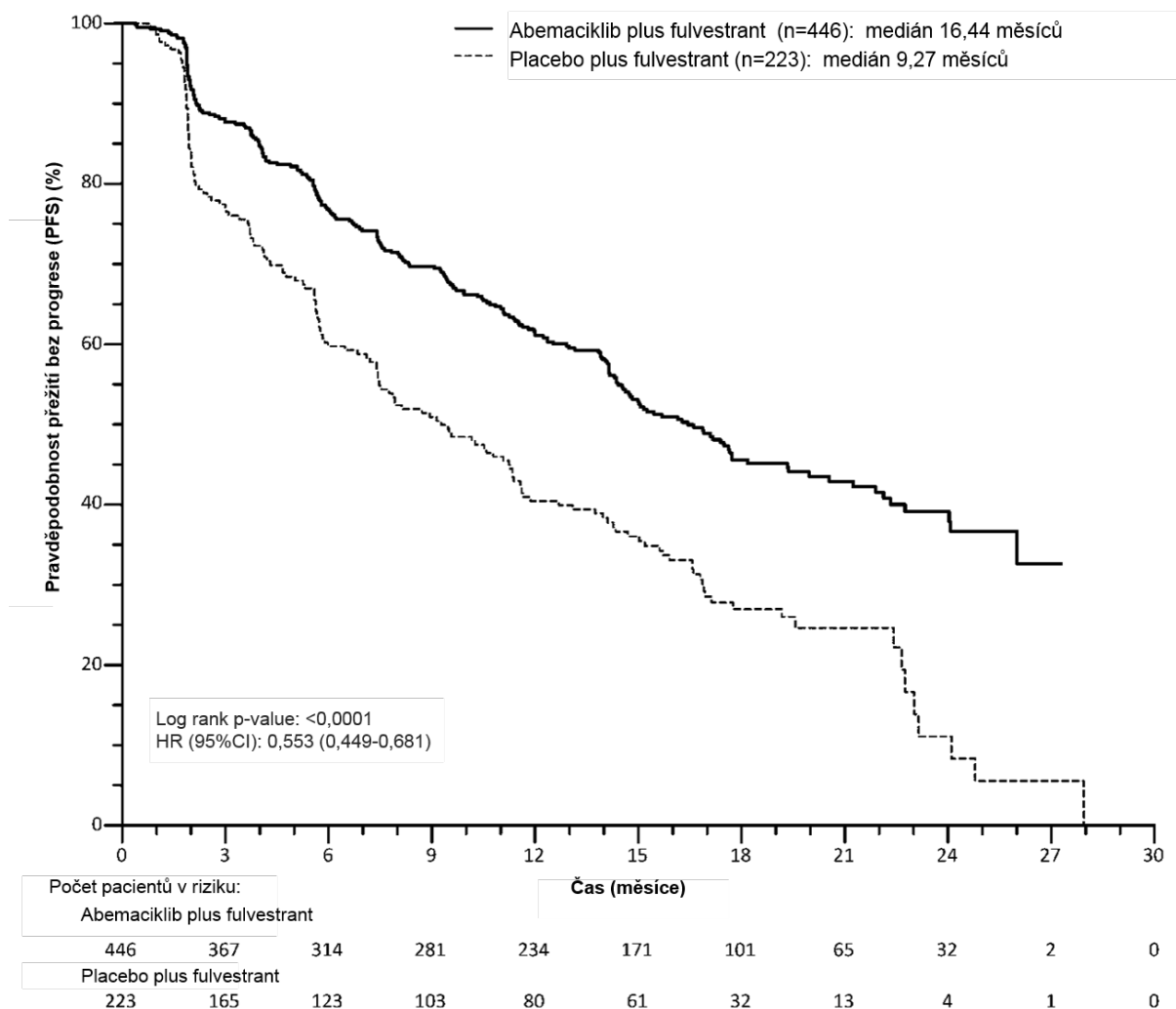
<sup>a</sup> Měřitelné onemocnění definované podle kritérií RECIST verze 1.1

<sup>b</sup> Úplná odpověď + částečná odpověď

<sup>c</sup> Úplná odpověď + částečná odpověď + stabilní onemocnění po dobu ≥ 6 měsíců

n = počet pacientek; CI = interval spolehlivosti; NR = nedosaženo.

**Obrázek 3. STUDIE MONARCH 2: Kaplanův-Meierův graf přežití bez progresce (hodnocení zkoušejícím, populace se záměrem léčit)**



Medián PFS byl významně prodloužený ve skupině s přípravkem Verzenios plus fulvestrantem (HR = 0,553 [95% CI 0,449; 0,681]); medián PFS byl 16,4 měsíců oproti 9,3 měsícům ve skupině s placebem plus fulvestrantem. Tyto výsledky odpovídají klinicky významnému snížení rizika progresce onemocnění nebo úmrtí o 44,7 % a 7,2měsíčnímu zlepšení mediánu PFS u pacientek léčených přípravkem Verzenios plus fulvestrantem. Přípravek Verzenios plus fulvestrant prodloužil přežití bez progresce, aniž by došlo ke klinicky významnému či signifikantnímu zhoršení kvality života související se zdravím.



Řada hodnocení PFS v předem specifikovaných podskupinách ukázala konzistentní výsledky v podskupinách pacientek definovaných na základě věku (< 65 nebo ≥ 65 let), rasy, geografické oblasti, lokalizace onemocnění, rezistence vůči endokrinní terapii, přítomnosti měřitelného onemocnění, stavu progesteronových receptorů a stavu menopauzy. Bylo pozorováno snížení rizika progresse onemocnění nebo úmrtí u pacientek s viscerálním onemocněním (HR = 0,481 [95% CI: 0,369; 0,627]), medián PFS 14,7 měsíců oproti 6,5 měsícům; u pacientek s metastázami pouze v kostech (HR 0,543 [95% CI: 0,355; 0,833]) a u pacientek s měřitelným onemocněním (HR 0,523, [95% CI: 0,412; 0,644]). U pacientek, které byly před menopauzou/perimenopauzální, činil poměr rizik 0,415 (95% CI: 0,246; 0,698); u pacientek, které byly negativní na progesteronové receptory, byl HR 0,509 (95% CI: 0,325; 0,797).

V subpopulaci s lokálně pokročilým nebo metastatickým onemocněním, které dosud nebylo léčeno endokrinní terapií, bylo PFS rovněž konzistentní.

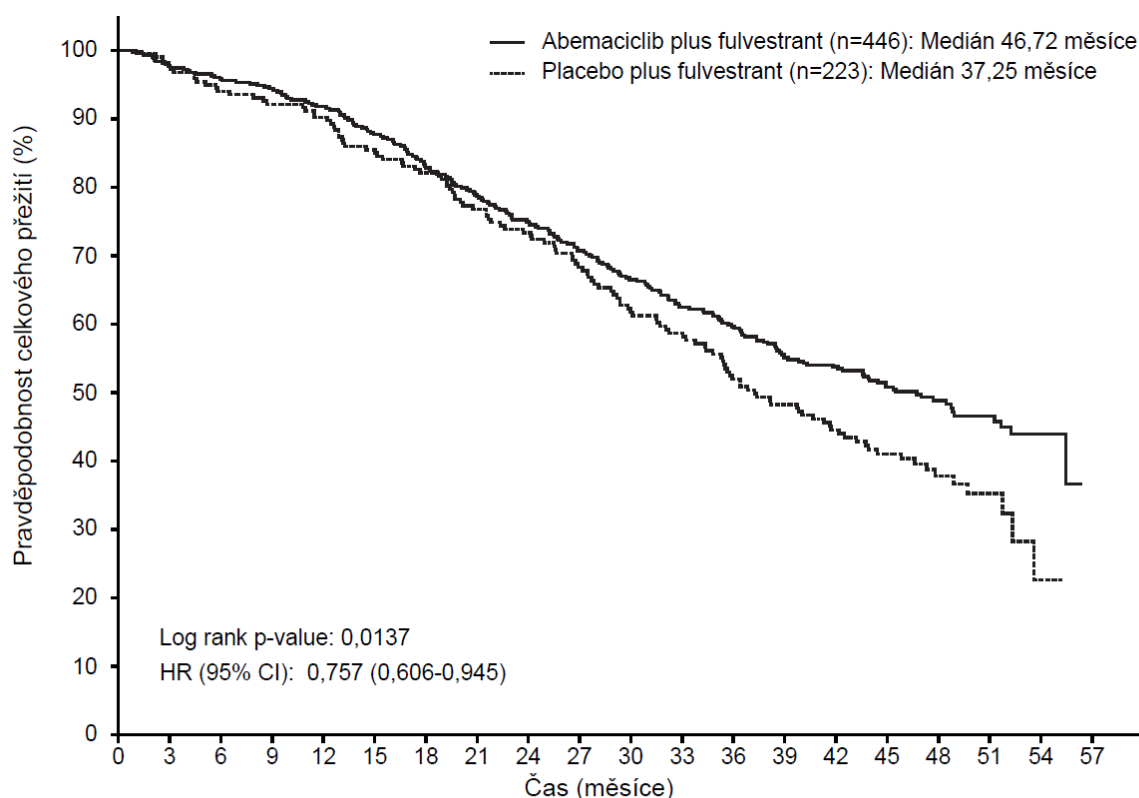
Hodnocení celkového přežití (OS) v populaci se záměrem léčit (ITT) ukázalo statisticky významné zlepšení u pacientek, které dostávaly Verzenio a fulvestrant ve srovnání s těmi, které dostávaly placebo a fulvestrant. Výsledky pro celkové přežití jsou shrnuty v tabulce 10 a na obrázku 4.

**Tabulka 10. STUDIE MONARCH 2: Souhrn údajů celkového přežití (populace se záměrem léčit)**

	<b>Verzenio plus fulvestrant</b>	<b>Placebo plus fulvestrant</b>
<b>Celkové přežití</b>	n = 446	n = 223
Počet příhod (n, %)	211 (47,3)	127 (57,0)
Medián OS [měsíce] (95 % CI)	46,7 (39,2;52,2)	37,3 (34,4; 43,2)
Poměr rizik (95 % CI)	0,757 (0,606; 0,945)	
Hodnota p	0,0137	

n = počet pacientů; CI = interval spolehlivosti; OS = celkové přežití

**Obrázek 4. STUDIE MONARCH 2: Kaplanův-Meierův graf celkového přežití (populace se záměrem léčit)**



Počet pacientů v riziku:

Abemaciclib plus fulvestrant	446	422	410	397	384	364	339	321	302	284	265	246	234	214	202	157	101	58	23	0
Placebo plus fulvestrant	223	214	201	195	191	178	170	158	148	135	122	115	99	92	82	62	42	15	3	0

Hodnocení celkového přežití dle stratifikačních faktorů ukázalo OS HR 0,675 (95 % CI: 0,511; 0,891) u pacientek s viscerálním onemocněním a 0,686 (95 % CI: 0,451; 1,043) u pacientek s primární rezistencí vůči endokrinní léčbě.

### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Verzenios u všech podskupin pediatrické populace u karcinomu prsu (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Absorpce abemaciclibu je pomalá s  $T_{max}$  8 hodin a průměrnou absolutní biologickou dostupností přibližně 45 %. V rozmezí terapeutických dávek 50–200 mg je zvýšení plazmatické expozice (AUC) a  $C_{max}$  přibližně úměrné dávce. Po opakovaném podávání dávky dvakrát denně bylo dosaženo ustáleného stavu během 5 dnů a docházelo k akumulaci abemaciclibu s geometrickým průměrem akumulačního podílu 3,7 (58% CV) a 5,8 (65% CV) na základě  $C_{max}$  a AUC. Strava s vysokým obsahem tuků zvýšila kombinovanou AUC abemaciclibu a jeho aktivních metabolitů o 9 % a zvýšila  $C_{max}$  o 26 %. Tyto změny se nepovažovaly za klinicky relevantní. Abemaciclib lze proto užívat s jídlem nebo bez jídla.

## Distribuce

Abemaciklib se u člověka vysokou měrou váže na plazmatické proteiny (průměrná navázaná frakce je přibližně 96 % až 98 %). Geometrický průměr systémového distribučního objemu je přibližně 750 l (69% CV), což svědčí o distribuci abemaciklibu do tkání.

Koncentrace abemaciklibu a jeho aktivních metabolitů v mozkomíšním moku jsou srovnatelné s plazmatickými koncentracemi nevázané formy.

## Biotransformace

Hlavní cestou clearance abemaciklibu je jaterní metabolismus. Abemaciklib je metabolizován na několik metabolitů především cytochromem P450 (CYP) 3A4. Hlavní biotransformací je hydroxylace na metabolit, který cirkuluje s AUC, jež činí 77 % původního léku. Kromě toho cirkulují v těle N-desethyl- a N-desethylhydroxymetabolity s AUC, které činí 39 % a 15 % původního léku. Tyto cirkulující metabolity jsou aktivní a mají podobnou účinnost jako abemaciklib.

## Eliminace

Geometrická průměrná hodnota jaterní clearance (CL) abemaciklibu byla 21,8 l/h (39,8% CV) a průměrný plazmatický eliminační poločas abemaciklibu u pacientů činil 24,8 % hodin (52,1% CV). Po jediné perorální dávce [<sup>14</sup>C]-abemaciklibu bylo přibližně 81 % dávky vyloučeno ve stolici a 3,4 % vyloučeno v moči. Většinu dávky vyloučené ve stolici tvořily metabolity.

## Zvláštní populace

### *Věk, pohlaví a tělesná hmotnost*

Věk, pohlaví a tělesná hmotnost neměly žádný vliv na expozici abemaciklibu v populační farmakokinetické analýze u pacientů s rakovinou (135 mužů a 859 žen; věkové rozmezí 24–91 let a rozmezí tělesné hmotnosti 36–175 kg).

### *Porucha funkce jater*

Abemaciklib je metabolizován v játrech. Lehká (Child Pugh A) a středně těžká (Child Pugh B) porucha funkce jater neměla žádný vliv na expozici abemaciklibu. U subjektů s těžkou poruchou funkce jater (Child Pugh C) se AUC<sub>0-∞</sub> abemaciklibu a expozice korigovaná na účinnost nevázané formy abemaciklibu plus jeho aktivních metabolitů zvýšila 2,1násobně a 2,4násobně. Poločas abemaciklibu se zvýšil ze 24 na 55 hodin (viz bod 4.2).

### *Porucha funkce ledvin*

Renální clearance abemaciklibu a jeho metabolitů je menší. Lehká a středně těžká porucha funkce ledvin neměla na expozici abemaciklibu žádný vliv. Nejsou k dispozici žádné údaje o podávání pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin, terminálním stadiem onemocnění ledvin nebo pacientům na dialýze.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Zjištění u primárních cílových orgánů, která mají potenciální význam pro člověka, zahrnovala gastrointestinální a hematolymfopoetické orgánové účinky u potkanů a psů ve studiích trvajících až 13 týdnů. K účinkům v plicích a kosterním svalstvu došlo pouze u potkanů při úrovních expozice přibližně 2násobně vyšších, než jsou úrovně expozice u člověka a účinky v ledvinách se vyskytly pouze u potkanů při úrovních expozice přibližně 6násobně vyšších, než jsou úrovně expozice u člověka. U všech cílových orgánů bylo pozorováno úplné nebo částečné zotavení na konci 28denního období zotavování.

## Genotoxicita

Abemaciclib nebyl mutagenní v testu bakteriálních reverzních mutací (Amesův test), nebyl klastogenní v *in vitro* testu chromozomálních aberací v lidských lymfocytech z periferní krve a nebyl klastogenní v *in vivo* testu na mikrojádra v kostní dřeni potkanů.

## Kancerogenita

Specifické studie na zvířatech za účelem testování kancerogenního potenciálu abemaciclibu nebyly provedeny.

## Vývojová toxicita

Abemaciclib byl teratogenní a způsobil sníženou hmotnost plodu při expozicích matky podobajících se doporučené dávce u člověka.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

sodná sůl kroskarmelózy  
monohydrát laktózy  
mikrokrytalická celulóza  
hydrát koloidního oxidu křemičitého  
natrium-stearyl-fumarát

#### Potah tablety

##### *Verzenios 50 mg potahované tablety*

polyvinylalkohol (E 1203)  
oxid titaničitý (E 171)  
makrogol (E 1521)  
mastek (E 553b)  
žlutý oxid železitý (E 172)  
červený oxid železitý (E 172)

##### *Verzenios 100 mg potahované tablety*

polyvinylalkohol (E 1203)  
oxid titaničitý (E 171)  
makrogol (E 1521)  
mastek (E 553b)

##### *Verzenios 150 mg potahované tablety*

polyvinylalkohol (E 1203)  
oxid titaničitý (E 171)  
makrogol (E 1521)  
mastek (E 553b)  
žlutý oxid železitý (E 172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Blistry z PCTFE/PE/PVC zatavené hliníkovou fólií v baleních po 14, 28, 42, 56, 70 nebo 168 potahovaných tabletách.

Al/Al perforované jednodávkové blistry obsahující 28 x 1 potahovanou tabletu.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/18/1307/001  
EU/1/18/1307/002  
EU/1/18/1307/003  
EU/1/18/1307/004  
EU/1/18/1307/005  
EU/1/18/1307/006  
EU/1/18/1307/007  
EU/1/18/1307/008  
EU/1/18/1307/009  
EU/1/18/1307/010  
EU/1/18/1307/011  
EU/1/18/1307/012  
EU/1/18/1307/013  
EU/1/18/1307/014  
EU/1/18/1307/015  
EU/1/18/1307/016  
EU/1/18/1307/017  
EU/1/18/1307/018  
EU/1/18/1307/019  
EU/1/18/1307/020  
EU/1/18/1307/021

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 27. září 2018

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE/VÝROBCI VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE/VÝROBCI ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).



**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABÍČKA PRO 50 MG POTAHOVANÉ TABLETY

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Verzenios 50 mg potahované tablety  
abemaciclibum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje abemaciclibum 50 mg.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: laktóza. Další informace viz příbalová informace.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 potahovaných tablet  
168 potahovaných tablet  
28 x 1 potahovaná tableta  
28 potahovaných tablet  
56 potahovaných tablet  
42 potahovaných tablet  
70 potahovaných tablet

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/18/1307/001 (14 potahovaných tablet)  
EU/1/18/1307/002 (168 potahovaných tablet)  
EU/1/18/1307/003 (28 x 1 potahovaná tableta)  
EU/1/18/1307/010 (28 potahovaných tablet)  
EU/1/18/1307/011 (56 potahovaných tablet)  
EU/1/18/1307/016 (42 potahovaných tablet)  
EU/1/18/1307/017 (70 potahovaných tablet)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Verzenios 50 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABÍČKA PRO 100 MG POTAHOVANÉ TABLETY

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Verzenios 100 mg potahované tablety  
abemaciclibum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje abemaciclibum 100 mg.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: laktóza. Další informace viz příbalová informace.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 potahovaných tablet  
168 potahovaných tablet  
28 x 1 potahovaná tableta  
28 potahovaných tablet  
56 potahovaných tablet  
42 potahovaných tablet  
70 potahovaných tablet

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/18/1307/004 (14 potahovaných tablet)  
EU/1/18/1307/005 (168 potahovaných tablet)  
EU/1/18/1307/006 (28 x 1 potahovaná tableta)  
EU/1/18/1307/012 (28 potahovaných tablet)  
EU/1/18/1307/013 (56 potahovaných tablet)  
EU/1/18/1307/018 (42 potahovaných tablet)  
EU/1/18/1307/019 (70 potahovaných tablet)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Verzenios 100 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABÍČKA PRO 150 MG POTAHOVANÉ TABLETY

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Verzenios 150 mg potahované tablety  
abemaciclibum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje abemaciclibum 150 mg.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: laktóza. Další informace viz příbalová informace.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 potahovaných tablet  
168 potahovaných tablet  
28 x 1 potahovaná tableta  
28 potahovaných tablet  
56 potahovaných tablet  
42 potahovaných tablet  
70 potahovaných tablet

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/18/1307/007 (14 potahovaných tablet)  
EU/1/18/1307/008 (168 potahovaných tablet)  
EU/1/18/1307/009 (28 x 1 potahovaná tableta)  
EU/1/18/1307/014 (28 potahovaných tablet)  
EU/1/18/1307/015 (56 potahovaných tablet)  
EU/1/18/1307/020 (42 potahovaných tablet)  
EU/1/18/1307/021 (70 potahovaných tablet)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Verzenios 150 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN



**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTR PRO 50 MG POTAHOVANÉ TABLETY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Verzenios 50 mg tablety  
abemaciclibum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Lilly

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

Po  
Út  
St  
Čt  
Pá  
So  
Ne

Ráno  
Večer

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTR PRO 100 MG POTAHOVANÉ TABLETY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Verzenios 100 mg tablety  
abemaciclibum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Lilly

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

Po  
Út  
St  
Čt  
Pá  
So  
Ne

Ráno  
Večer

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTR PRO 150 MG POTAHOVANÉ TABLETY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Verzenios 150 mg tablety  
abemaciclibum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Lilly

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

Po  
Út  
St  
Čt  
Pá  
So  
Ne

Ráno  
Večer

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**PERFOROVANÝ JEDNODÁVKOVÝ BLISTR PRO 50 MG POTAHOVANÉ TABLETY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Verzenios 50 mg tablety  
abemaciclibum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Lilly

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**PERFOROVANÝ JEDNODÁVKOVÝ BLISTR PRO 100 MG POTAHOVANÉ TABLETY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Verzenios 100 mg tablety  
abemaciclibum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Lilly

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**PERFOROVANÝ JEDNODÁVKOVÝ BLISTR PRO 150 MG POTAHOVANÉ TABLETY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Verzenios 150 mg tablety  
abemaciclibum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Lilly

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## Příbalová informace: informace pro pacienta

**Verzenios 50 mg potahované tablety**  
**Verzenios 100 mg potahované tablety**  
**Verzenios 150 mg potahované tablety**  
abemaciclibum

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

### Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Verzenios a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Verzenios užívat
3. Jak se přípravek Verzenios užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Verzenios uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### 1. Co je přípravek Verzenios a k čemu se používá

Verzenios je přípravek k léčbě rakoviny obsahující léčivou látku abemaciclib.

Abemaciclib blokuje účinky proteinů (bílkovin) zvaných cyklin-dependentní kináza 4 a 6. Tyto proteiny jsou abnormálně aktivní v některých rakovinných buňkách a vedou k jejich nekontrolovanému růstu. Zablokování účinku těchto proteinů může zpomalit růst rakovinných buněk, vést ke zmenšení nádoru a oddálit postup rakoviny.

Přípravek Verzenios se používá k léčbě žen s určitým typem rakoviny prsu (pozitivní na hormonální receptory (HR+), negativní na receptory lidského epidermálního růstového faktoru 2 (HER2-)), která se rozšířila za hranice původního nádoru a/nebo do dalších orgánů. Podává se společně s hormonálními terapiemi, jako jsou inhibitory aromatázy či fulvestrant.

#### 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Verzenios užívat

##### Neužívejte přípravek Verzenios:

- jestliže jste alergická na abemaciclib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

##### Upozornění a opatření

Přípravek Verzenios může:



- snížit počet bílých krvinek a vystavit Vás většímu riziku infekce. Závažné infekce, jako jsou plicní infekce, mohou být život ohrožující;
- způsobit krevní sraženiny v žilách;
- způsobit závažný nebo život ohrožující zánět plic
- ovlivnit způsob, jakým pracují Vaše játra;
- vyvolat průjem. Při prvních známkách průjmu zahajte léčbu protiprůjmovými léky, jako je loperamid. Pijte hodně tekutin.

Viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“ a máte-li jakékoli příznaky, poradte se se svým lékařem.

### **Co bude Váš lékař kontrolovat před Vaší léčbou a během ní**

Před léčbou a během ní absolvujete pravidelné krevní testy, aby se zjistilo, zda má přípravek Verzenios vliv na krev (bílé krvinky, červené krvinky, krevní destičky) nebo na koncentraci jaterních enzymů v krvi.

### **Děti a dospívající**

Přípravek Verzenios se nemá používat u dětí a dospívajících mladších 18 let.

### **Další léčivé přípravky a přípravek Verzenios**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užívala nebo které možná budete užívat.

Zejména svého lékaře nebo lékárníka před užíváním přípravku Verzenios informujte, užíváte-li tyto léky:

- léky, které mohou zvýšit koncentraci přípravku Verzenios v krvi:
  - **klarithromycin** (antibiotikum používané k léčbě bakteriálních infekcí)
  - **itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol** (používané k léčbě plísňových infekcí)
  - **lopinavir/ritonavir** (používaný k léčbě HIV/AIDS)
  - **digoxin** (používaný k léčbě srdečních poruch)
  - **dabigatran etexilát** (používaný ke snížení rizika cévní mozkové příhody a vzniku krevních sraženin)
- léky, které mohou snížit účinnost přípravku Verzenios:
  - **karbamazepin** (přípravek používaný k léčbě epileptických záchvatů)
  - **rifampicin**, používaný k léčbě tuberkulózy (TBC)
  - **fenytoin** (používaný k léčbě epileptických záchvatů)
  - **třezalka tečkovaná** (rostlinný přípravek používaný k léčbě mírné deprese a úzkosti)

### **Přípravek Verzenios s jídlem a pitím**

Během užívání tohoto léčivého přípravku nejezte grapefruit ani nepijte grapefruitovou šťávu, neboť mohou zvýšit koncentraci přípravku Verzenios v krvi.

### **Těhotenství, kojení a plodnost**

Jestliže existuje možnost, že byste mohla otěhotnět, poradte se se svým lékařem o antikoncepci. Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná nebo plánujete otěhotnět, poradte se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

#### Těhotenství

Neužívejte přípravek Verzenios, jestliže jste těhotná.

Během užívání přípravku Verzenios byste neměla otěhotnět.

Pokud můžete mít děti, používejte vhodné antikoncepční metody (např. dvoubariérovou antikoncepci, jako je kondom a pesar) během léčby a po dobu alespoň 3 týdnů po ukončení léčby.

Pokud otěhotníte, musíte o tom informovat svého lékaře.

### Kojení

Během užívání přípravku Verzenios byste neměla kojit. Není známo, zda přípravek Verzenios přechází do lidského mateřského mléka.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Únava a závrať jsou velmi častými nežádoucími účinky. Pokud se cítíte neobvykle unavená nebo máte závrať, buďte obzvlášť opatrná při řízení nebo obsluze strojů.

### **Přípravek Verzenios obsahuje laktózu.**

Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

### **Přípravek Verzenios obsahuje sodík.**

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **3. Jak se přípravek Verzenios užívá**

### **Doporučená dávka**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistá, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Pokud se přípravek Verzenios podává spolu s inhibítorem aromatázy nebo fulvestrantem k léčbě rakoviny prsu, je jeho doporučená dávka 150 mg užívaných ústy dvakrát denně.

Pokud se u Vás během užívání přípravku Verzenios objeví určité nežádoucí účinky, může Vám Váš lékař dávku snížit nebo podávání přípravku dočasně či trvale ukončit.

### **Kdy a jak se přípravek Verzenios užívá**

Užívejte přípravek Verzenios dvakrát denně, každý den přibližně ve stejnou dobu, nejlépe ráno a večer, abyste měla neustále dostatečné množství léku v těle.

Tablety můžete užívat s jídlem nebo bez něj, vyvarujte se pouze grapefruitu a grapefruitové šťávě (viz bod 2 „Přípravek Verzenios s jídlem a pitím“).

Tabletu spolkněte celou a zapijte ji sklenicí vody. Tablety nežvýkejte, ani je před spolknutím nedrťte ani nedělte.

### **Jak dlouho se přípravek Verzenios užívá**

Užívejte přípravek Verzenios nepřetržitě tak dlouho, jak Vám řekne Váš lékař.

### **Jestliže jste užila více přípravku Verzenios, než jste měla**

Jestliže jste užila příliš mnoho tablet, nebo pokud si Váš léčivý přípravek vzal někdo jiný, poraďte se s lékařem nebo kontaktujte nemocnici. Ukažte jim krabičku a příbalovou informaci přípravku Verzenios. Může být nutné lékařské ošetření.

### **Jestliže jste vynechala dávku přípravku Verzenios**

Pokud jste po užití dávky zvracela nebo jste si zapomněla dávku vzít, užijte svou další dávku v obvyklou dobu. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradila zapomenutou nebo vyzvracenou dávku.

### **Jestliže jste přestala užívat přípravek Verzenios**

Nepřestávejte přípravek Verzenios užívat, pokud Vám to neřekne lékař.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

#### 4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Pokud se vyskytne kterýkoli z následujících příznaků, okamžitě se obraťte na svého lékaře:

- Příznaky, jako je zimnice nebo horečka. Může se jednat o známku nízkého počtu bílých krvinek (který může postihnout více než 1 osobu z 10) a tento stav je třeba ihned léčit. Pokud máte kašel, horečku a potíže s dýcháním nebo bolest na hrudi, může to být příznak plicní infekce. Závažné nebo život ohrožující infekce jsou méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100).
- Bolestivá oteklá noha, bolest na hrudi, dušnost, rychlé dýchání nebo rychlá srdeční frekvence, neboť se může jednat o příznaky krevních sraženin v žíle (které mohou postihnout až 1 osobu z 10).
- Průjem (který může postihnout více než 1 osobu z 10).

Další informace o výše uvedených účincích viz bod 2.

Další nežádoucí účinky při užívání přípravku Verzenios mohou zahrnovat:

##### **Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)**

- Infekce
- Snížení počtu bílých krvinek, červených krvinek a krevních destiček
- Nevolnost (pocit na zvracení), zvracení
- Snížená chuť k jídlu
- Změna vnímání chuti
- Vypadávání vlasů
- Únava
- Závrať
- Svědění
- Vyrážka
- Abnormální hodnoty jaterních testů z krve

##### **Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 10)**

- Slzení očí
- Svalová slabost
- Suchá kůže
- Zánět plic působící dušnost, kašel a zvýšenou teplotu

##### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

#### 5. Jak přípravek Verzenios uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru a krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že je balení poškozené nebo vykazuje známky manipulace.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co přípravek Verzenios obsahuje

- Léčivou látkou je abemaciclibum. Verzenios potahované tablety jsou k dispozici v různých silách:
  - Verzenios 50 mg potahované tablety: jedna tableta obsahuje abemaciclibum 50 mg.
  - Verzenios 100 mg potahované tablety: jedna tableta obsahuje abemaciclibum 100 mg.
  - Verzenios 150 mg potahované tablety: jedna tableta obsahuje abemaciclibum 150 mg.
- Dalšími složkami jsou:
  - Jádru tablety: hydrát koloidního oxidu křemičitého, sodná sůl kroskarmelózy, monohydrát laktózy, mikrokrytalická celulóza, natrium-stearyl-fumarát.
  - Potah tablety: oxid titaničitý (E 171), mastek (E 553b), polyvinylalkohol (E 1203), makrogol 3350 (E 1521), žlutý oxid železitý (E 172) [pouze 50 mg a 150 mg tablety], červený oxid železitý (E 172) [pouze 50 mg tablety].

### Jak přípravek Verzenios vypadá a co obsahuje toto balení

- Verzenios 50 mg potahované tablety jsou béžové, oválné tablety s vyraženým označením „Lilly“ na jedné straně a „50“ na druhé.
- Verzenios 100 mg potahované tablety jsou bílé, oválné tablety s vyraženým označením „Lilly“ na jedné straně a „100“ na druhé.
- Verzenios 150 mg potahované tablety jsou žluté, oválné tablety s vyraženým označením „Lilly“ na jedné straně a „150“ na druhé.

Přípravek Verzenios je k dispozici v kalendářních blistrových baleních po 14, 28, 42, 56, 70 a 168 potahovaných tabletách a v perforovaných jednodávkových blistrech po 28 x 1 potahované tabletě.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### Držitel rozhodnutí o registraci

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

### Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Ísland**  
Icepharma hf.  
Sími + 354 540 8000

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

**Κύπρος**  
Phadisco Ltd  
Τηλ: +357 22 715000

**Lietuva**  
Eli Lilly Lietuva

Tel. +370 (5) 2649600  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Eli Lilly Benelux S.A./N.V.  
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.