

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

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 50 mg abemaciklibu.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 14 mg monohydrátu laktózy.

Verzenios 100 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 100 mg abemaciklibu.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 28 mg monohydrátu laktózy.

Verzenios 150 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 150 mg abemaciklibu.

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

Časná stadia karcinomu prsu

Verzenios je v kombinaci s endokrinní terapií indikován k adjuvantní léčbě dospělých pacientů s časnými stadii karcinomu prsu pozitivního na hormonální receptory (HR), negativního na receptor typu 2 pro lidský epidermální růstový faktor (HER2), s postižením uzlin a vysokým rizikem rekurence (viz bod 5.1).

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

Pokročilý nebo metastazující karcinom prsu

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 LHRH.

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Dávkování

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

Délka léčby

Časná stadia karcinomu prsu

Přípravek Verzenios se má podávat nepřetržitě po dobu dvou let, pokud nedojde k rekurenci onemocnění či výskytu nepřijatelné toxicity.

Pokročilý nebo metastazující karcinom prsu

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

Pacient má být instruován, 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 1–7.

Tabulka 1. Doporučení pro úpravu dávky při nežádoucích účincích

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

Tabulka 2. Doporučení pro zvládnání 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) $\geq 1\,500 / \text{mm}^3$, krevních destiček $\geq 100\,000 / \text{mm}^3$ a hladiny hemoglobinu $\geq 8 \text{ g/dl}$.

Toxicita^{a, b}	Doporučení pro její zvládnutí
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.
Pacientovi 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.

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

^b ANC: stupeň 1: $\text{ANC} < \text{LLN} - 1\,500 / \text{mm}^3$; stupeň 2: $\text{ANC} 1000 - < 1\,500 / \text{mm}^3$; stupeň 3: $\text{ANC} 500 - < 1\,000 / \text{mm}^3$; stupeň 4: $\text{ANC} < 500 / \text{mm}^3$

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

Tabulka 3. Doporučení pro zvládnání průjmu

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

Toxicita^a	Doporučení pro její zvládnutí
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	

^a NCI CTCAE

Tabulka 4. Doporučení pro zvládnání 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^a	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.

^a NCI CTCAE

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

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

Toxicita^a	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.

^a NCI CTCAE

Tabulka 6. Doporučení pro zvládnání žilních tromboembolických příhod (VTE)

Toxicita^a	Doporučení pro její zvládnutí
Časná stadia karcinomu prsu	
Všechny stupně (1, 2, 3 nebo 4)	Pozastavte podávání a zahajte léčbu dle klinické indikace. Podávání abemaciklibu je možné znovu zahájit, až bude pacient klinicky stabilní.
Pokročilý nebo metastazující karcinom prsu	
Stupeň 1 nebo 2	Úprava dávky není nutná.
Stupeň 3 nebo 4	Pozastavte podávání a zahajte léčbu dle klinické indikace. Podávání abemaciklibu je možné znovu zahájit, až bude pacientka klinicky stabilní

^a NCI CTCAE

Tabulka 7. Doporučení pro zvládnání nehematologických toxicit (vyjma průjmu, zvýšených aminotransferáz, ILD/pneumonitidy a VTE)

Toxicita ^a	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	

^a 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 pacientů, 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 pacientů, 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 polohách inhibitoru CYP3A4).

Zvláštní populace

Starší pacienti

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

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

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

Pediatriká 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 grapefruitem nebo grapefruitovou šťávou (viz bod 4.5).

Pacienti mají dávky užívat každý den přibližně ve stejnou dobu.

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

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 pacientů užívajících abemaciklib byla hlášena neutropenie. U pacientů, u kterých se rozvine neutropenie stupně 3 nebo 4, se doporučuje úprava dávky (viz bod 4.2). U <1 % pacientek s metastazujícím karcinomem prsu došlo k fatálním příhodám neutropenické sepse. Pacienti mají být poučeni, aby hlásili jakýkoliv výskyt horečky svému lékaři.

Infekce/infestace

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

Žilní tromboembolie

U pacientů léčených abemaciklibem s endokrinní terapií byly hlášeny žilní tromboembolické příhody. U pacientů má být sledován výskyt známek a příznaků hluboké žilní trombózy a plicní embolie, které mají být léčeny odpovídajícími medicínskými postupy. Na základě stupně VTE může být nutná úprava dávky abemaciklibu (viz bod 4.2).

Arteriální tromboembolické příhody

Ve studiích s metastazujícím karcinomem prsu, bylo při podávání abemaciklibu v kombinaci s endokrinní léčbou, pozorováno potenciální zvýšené riziko závažných arteriálních tromboembolických příhod (ATE), včetně ischemické cévní mozkové příhody a infarktu myokardu. U pacientů, kteří prodělali závažnou ATE, je třeba zvážit přínosy a rizika pokračování v léčbě abemaciklibem.

Zvýšené aminotransferázy

U pacientů 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 7 až 12 dní (stupeň 2) a 5 až 8 dní (stupeň 3). Průjem může být spojen s dehydratací. Při prvním příznaku řídké stolice mají pacienti

zahájit léčbu antidiaroiiky, jako je loperamid, zvýšit perorální příjem tekutin a informovat svého lékaře. U pacientů, u kterých se rozvine průjem \geq stupně 2, se doporučuje úprava dávky (viz bod 4.2).

ILD/pneumonitida

U pacientů užívajících abemaciklib byla hlášena ILD/pneumonitida. Pacienti mají být monitorováni s ohledem na možný výskyt plicních příznaků svědčících o ILD/pneumonitidě a léčeni příslušnou léčbou. Na základě stupně ILD/pneumonitidy může být potřebná úprava dávky abemaciklibu (viz bod 4.2). U pacientů 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 pacientů s viscerální krizí.

Laktóza

Pacienti 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 vedlo 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 pacientů 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 karcinomu 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 děti nelze vyloučit. Pacientky užívající abemaciklib nemají kojit.

Fertilita

Účinek abemaciklibu na fertilitu u člověka není znám. Ačkoli nebyly u potkaních samců pozorovány žádné účinky na fertilitu, cytotoxické účinky na samčí reprodukční systém u myší, potkanů a psů naznačují, že abemaciklib může narušit fertilitu u mužů. Nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na samičí reprodukční orgány u myší, potkanů ani u psů, a ani nebyly pozorovány žádné účinky na samičí fertilitu či časný embryonální vývoj u potkanů (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Verzenios má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacientům je třeba doporučit, aby byli opatrní 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, leukopenie, anemie, únava, nauzea, zvracení, alopecie a snížená chuť k jídlu.

U nejčastějších nežádoucích účinků se reakce stupně ≥ 3 vyskytovaly s frekvencí nižší než 5 % s výjimkou neutropenie, leukopenie a průjmu.

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 8. Nežádoucí účinky hlášené ve studiích fáze 3 s abemaciklibem v kombinaci s endokrinní terapií^a (n = 3 559) a po uvedení přípravku na trh

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné
Infekce a infestace	Infekce ^b			
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie Leukopenie Anemie Trombocytopenie Lymfopenie ^h		Febrilní neutropenie ^e	
Poruchy metabolismu a výživy	Snížená chuť k jídlu			
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy ^f Dysgeuzie ^g Závrat ^g			
Poruchy oka		Zvýšené slzení	Fotopsie	
Cévní poruchy		Žilní tromboembolie ^e		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		ILD/pneumonitida ^d		
Gastrointestinální poruchy	Průjem Zvracení Nauzea Stomatitída ^f	Dyspepsie ^f		
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie ^g Pruritus ^g Vyrážka ^g	Porucha nehtů ^f Suchá kůže ^e		Erythema multiforme
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Svalová slabost ^e		

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pyrexie ^e Únava			
Vyšetření	Zvýšená alaninaminotransferáza ^g Zvýšená aspartátaminotransferáza ^g			

^a Abemaciclib v kombinaci s anastrozolem, letrozolem, exemestanem, tamoxifenem nebo fulvestrantem.

^b Infekce zahrnují všechny preferované termíny, které patří do třídy orgánových systémů „Infekce a infestace“.

^c Žilní tromboembolické příhody zahrnují hlubokou žilní trombózu (DVT), plicní embolii, trombózu v žilních splavech mozku, trombózu podklíčkové, podpažní žíly, DVT dolní duté žíly a trombózu pánevních žil.

^d ILD / pneumonitida pro časná stadia karcinomu prsu (EBC, early breast cancer) zahrnují všechny preferované termíny, které patří do SMQ MedDRA pro intersticiální plicní onemocnění. Pro metastazující karcinom prsu (mBC, metastatic breast cancer) preferované termíny zahrnují intersticiální plicní onemocnění, pneumonitidu, organizující se pneumonii, plicní fibrózu a obliterující bronchiolitidu.

^e Považováno za nežádoucí účinek pouze u mBC (studie MONARCH 2 a MONARCH 3).

^f Považováno za nežádoucí účinek pouze u EBC (studie monarchE).

^g Časté u EBC (studie monarchE), velmi časté u mBC (studie MONARCH 2 a MONARCH 3).

^h Časté u mBC (studie MONARCH 2 a MONARCH 3), velmi časté u EBC (studie monarchE).

Popis vybraných nežádoucích účinků

Neutropenie

Neutropenie byla hlášena často napříč studiemi. Ve studii monarchE byla neutropenie hlášena u 45,8 % pacientů. Snížení počtu neutrofilů stupně 3 nebo 4 (na základě laboratorních nálezů) bylo hlášeno u 19,1 % pacientů užívajících abemaciclib v kombinaci s endokrinní terapií s mediánem doby do nástupu 30 dní a mediánem doby do odeznění 16 dní. Febrilní neutropenie byla hlášena u 0,3 % pacientů. Ve studiích MONARCH 2 a MONARCH 3 byla neutropenie hlášena u 45,1 % pacientek. Snížení počtu neutrofilů stupně 3 nebo 4 (na základě laboratorních nálezů) bylo hlášeno u 28,2 % pacientek užívajících abemaciclib v kombinaci s inhibitory aromatázy nebo fulvestrantem. Medián doby do nástupu 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 % pacientek. U pacientů, 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 8). Incidence byla nejvyšší během prvního měsíce léčby abemaciclibem a následně se snížila. Ve studii monarchE byl medián doby do nástupu první příhody průjmu jakéhokoli stupně 8 dní. Medián trvání průjmu byl 7 dní pro stupeň 2 a 5 dní pro stupeň 3. Ve studiích MONARCH 2 a MONARCH 3 byl medián doby do nástupu první příhody průjmu jakéhokoli stupně přibližně 6 až 8 dní. Medián trvání průjmu byl 9 až 12 dní pro stupeň 2 a 6 až 8 dní pro 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

Ve studii monarchE byla u pacientů užívajících abemaciclib v kombinaci s endokrinní terapií často hlášena zvýšení ALT (12,3 %) a AST (11,8 %). Zvýšení ALT nebo AST stupně 3 nebo 4 (na základě laboratorních nálezů) byla hlášena u 2,6 % resp. 1,6 % pacientů. Medián doby do nástupu zvýšení ALT na stupeň 3 nebo 4 byl 118 dní a medián doby do odeznění byl 14,5 dne. Medián doby do nástupu zvýšení AST na stupeň 3 nebo 4 byl 90,5 dne a medián doby do odeznění byl 11 dní. Ve studiích MONARCH 2 a MONARCH 3 bylo u pacientek užívajících abemaciclib v kombinaci s inhibitory aromatázy nebo fulvestrantem 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 % pacientek. 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 pacientů, 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, že abemaciklib zvyšuje kreatinin v séru. Ve studii monarchE bylo zvýšení kreatininu v séru (na základě laboratorních nálezů) přítomno u 99,3 % pacientů a z nich 0,5 % mělo zvýšení stupně 3 nebo 4. U pacientů užívajících samotnou endokrinní terapii bylo zvýšení kreatininu séru (všech laboratorních stupňů) hlášeno v 91,0 % případů. Ve studiích MONARCH 2 a MONARCH 3 bylo zvýšení kreatininu v séru (na základě laboratorních nálezů) přítomno u 98,3 % pacientek a u 1,9 % z nich šlo o zvýšení stupně 3 nebo 4. U pacientek užívajících samotný inhibitor aromatázy nebo fulvestrant bylo zvýšení kreatininu v séru (všechny laboratorní stupně) hlášeno u 78,4 %. Ukázalo se, že abemaciklib 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 abemaciklibu, 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 abemaciklibem 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 karcinomu 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 karcinomu 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 karcinomem 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

Časná stadia karcinomu prsu

Randomizovaná studie fáze 3 monarchE: Přípravek Verzenio v kombinaci s endokrinní terapií

Účinnost a bezpečnost přípravku Verzenio v kombinaci s adjuvantní endokrinní terapií byla hodnocena ve studii monarchE – randomizované, otevřené studii fáze 3 se dvěma kohortami u žen a mužů s HR pozitivním, HER2 negativním časným karcinomem prsu s postižením uzlin a s vysokým rizikem rekurence. Vysoké riziko rekurence v kohortě 1 bylo definováno klinickými a patologickými znaky: buď ≥ 4 pALN (pozitivní axilární lymfatické uzliny), nebo 1–3 pALN a alespoň jedno z následujících kritérií: velikost nádoru ≥ 5 cm nebo histologický stupeň (grade) 3.

Celkem bylo randomizováno 5 637 pacientů v poměru 1:1 k dvouletému užívání přípravku Verzenio 150 mg dvakrát denně v kombinaci se standardní endokrinní terapií dle volby lékaře, nebo k užívání standardní endokrinní terapie samotné. Randomizace byla stratifikována podle předchozí chemoterapie, stavu menopauzy a geografické oblasti. Muži byli stratifikováni jako postmenopauzální. Pacienti ukončili definitivní lokoregionální léčbu (s neoadjuvantní či adjuvantní chemoterapií, nebo bez ní). U pacientů musely odeznít všechny akutní nežádoucí účinky všech předchozích chemoterapií či radioterapií. Před randomizací bylo požadováno washout (vymývací) období v délce 21 dní po chemoterapii a 14 dní po radioterapii. Pacientům bylo před randomizací povoleno obdržet až 12 týdnů adjuvantní endokrinní terapie. Adjuvantní léčba fulvestrantem nebyla jako standardní endokrinní terapie povolena. Pacienti vhodní pro zařazení do studie, měli stav výkonnosti dle Východní kooperativní onkologické skupiny (ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group) 0 nebo 1. Pacienti s VTE v anamnéze byli ze studie vyloučeni. Po skončení léčebného období studie pacienti v obou ramenech dále užívali adjuvantní endokrinní terapii celkem po dobu alespoň 5 let a až po dobu 10 let, pokud to bylo medicínsky vhodné. Dle klinické indikace užívali ženy před menopauzou, perimenopauzální ženy a muži agonisty LHRH.

Z 5 637 randomizovaných pacientů bylo 5 120 pacientů zařazeno do kohorty 1, což představovalo 91 % ITT populace. V kohortě 1 byly demografické charakteristiky pacientů a charakteristiky nádoru mezi léčebnými rameny vyvážené. Medián věku zařazených pacientů byl 51 let (rozmezí 22–89 let), 15 % pacientů bylo ve věku 65 let a starších, 99 % byly ženy, 71 % bylo bílé rasy, 24 % bylo asijské rasy a 5 % ostatní rasy. Čtyřicet tři procent pacientů bylo před menopauzou nebo perimenopauzální. Většina pacientů obdržela předchozí chemoterapii (36 % neoadjuvantní, 62 % adjuvantní) a předchozí radioterapii (96 %). Mezi úvodní endokrinní léčbu, kterou pacienti obdrželi, patřil letrozol (39 %), tamoxifen (31 %), anastrozol (22 %) nebo exemestan (8 %).

Šedesát pět procent pacientů mělo 4 či více pozitivních lymfatických uzlin, 41 % mělo nádor histologického stupně (Grade) 3 a 24 % mělo v době chirurgického zákroku patologickou velikost nádoru ≥ 5 cm.

Primárním cílovým parametrem bylo přežití bez invazivního onemocnění (invasive disease-free survival, IDFS) v ITT populaci, definované jako doba od randomizace do prvního výskytu ipsilaterální rekurence invazivního karcinomu prsu, regionální rekurence invazivního karcinomu prsu, vzdálené rekurence, kontralaterálního invazivního karcinomu prsu, druhého primárního invazivního karcinomu jiného než karcinomu prsu, nebo smrti z jakýchkoli příčin. Hlavním sekundárním cílovým parametrem

bylo přežití bez vzdáleného relapsu (distant relapse free survival, DRFS) v ITT populaci definované jako doba od randomizace do prvního výskytu vzdálené rekurence nebo úmrtí z jakýchkoli příčin.

Primární cíl studie byl splněn při předem plánované interim analýze (ukončení sběru údajů k 16. březnu 2020). U pacientů v ITT populaci, kteří obdrželi přípravek Verzenio a endokrinní terapii, bylo pozorováno statisticky významné zlepšení IDFS v porovnání s pacienty, kteří obdrželi endokrinní terapii samotnou. Schválení k léčbě bylo uděleno pro velkou subpopulaci, kohortu 1.

V další analýze (ukončení sběru údajů k 1. dubnu 2021) již ukončilo 2leté období léčby ve studii 91 % pacientů kohorty 1 a medián trvání následného sledování byl 27,7 měsíce.

Výsledky účinnosti v kohortě 1 jsou shrnuty v tabulce 9 a na obrázku 1.

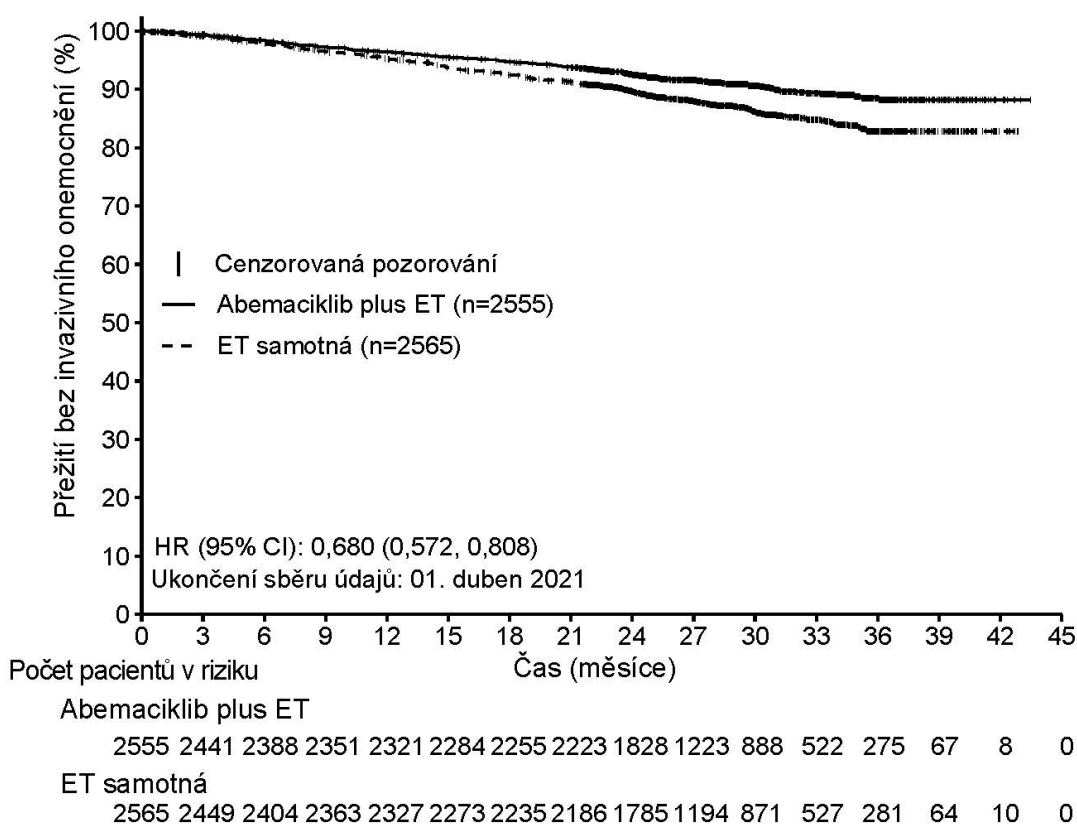
Tabulka 9. Studie monarchE: souhrn údajů o účinnosti (populace kohorty 1)

	Verzenio plus endokrinní terapie n = 2 555	Endokrinní terapie samotná n = 2 565
Přežití bez invazivního onemocnění (IDFS)		
Počet pacientů s příhodou (n, %)	218 (8,5)	318 (12,4)
Poměr rizik (95% CI)	0,680 (0,572; 0,808)	
IDFS ve 24 měsících (%; 95% CI)	92,6 (91,4; 93,5)	89,6 (88,3; 90,8)
Přežití bez vzdáleného relapsu (DRFS)		
Počet pacientů s příhodou (n, %)	179 (7,0)	266 (10,4)
Poměr rizik (95% CI)	0,669 (0,554; 0,809)	
DRFS ve 24 měsících (%; 95% CI)	94,1 (93,0; 95,0)	91,2 (90,0; 92,3)

Zkratky: CI = interval spolehlivosti.

Ukončení sběru údajů 1. dubna 2021

Obrázek 1. Studie monarchE: Kaplanův-Meierův graf IDFS (hodnocení zkoušejícím, populace kohorty 1)



Zkratky: CI = interval spolehlivosti; ET = endokrinní terapie; HR = poměr rizik; IDFS = přežití bez invazivního onemocnění; n = počet pacientů v populaci.

Datum ukončení sběru údajů 1. dubna 2021

Klinický přínos byl v rámci kohorty 1 pozorován napříč podskupinami pacientů definovanými geografickou oblastí, menopauzálním stavem a předchozí chemoterapií.

Pokročilý nebo metastazující karcinom prsu

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

Účinnost a bezpečnost přípravku Verzenios v kombinaci s inhibítoem 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 karcinomě prsu, které pro toto stadium onemocnění dosud nebyly léčeny systémovou terapií. Pacientky byly randomizovány v poměru 2 : 1 k léčbě přípravkem Verzenios 150 mg dvakrát denně plus nesteroidním inhibítoem aromatázy podávaným denně v doporučené dávce, versus placebem plus nesteroidním inhibítoem aromatázy dle stejného schématu. Primárním cílovým parametrem bylo přežití bez progrese (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 anti-hormonální 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 10 a na obrázku 2.

Tabulka 10. STUDIE MONARCH 3: Souhrn údajů o účinnosti (hodnocení zkoušejícím, populace se záměrem léčit)

	Verzenio plus inhibitor aromatázy	Placebo plus inhibitor aromatázy
Přežití bez progresse	n = 328	n = 165
Hodnocení zkoušejícím, počet příhod (%)	138 (42,1)	108 (65,5)
Medián [měsíce] (95% CI)	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	
Výskyt objektivní odpovědi^b [%] (95% CI)	49,7 (44,3;55,1)	37,0 (29,6;44,3)
Trvání odpovědi [měsíce] (95% CI)	27,39 (25,74; NR)	17,46 (11,21; 22,19)
Objektivní odpověď u pacientek s měřitelným onemocněním^a	n= 267	n = 132
Výskyt objektivní odpovědi ^b [%] (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
Míra klinického přínosu^c (měřitelné onemocnění) [%] (95% CI)	79,0 (74,1; 83,9)	69,7 (61,9; 77,5)

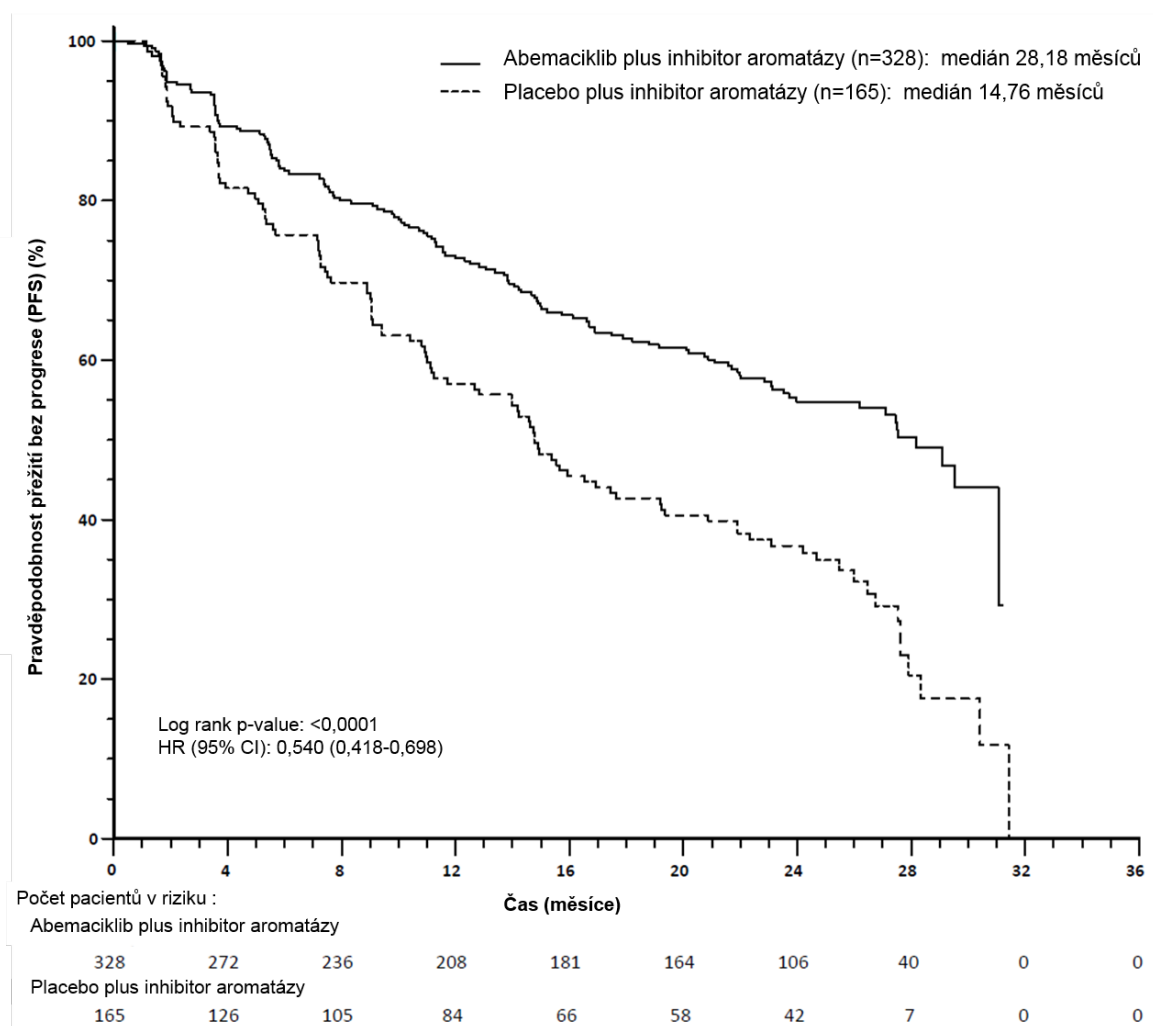
^a Měřitelné onemocnění definované podle kritérií RECIST verze 1.1

^b Úplná odpověď + částečná odpověď

^c Úplná odpověď + částečná odpověď + stabilní onemocnění po dobu ≥ 6 měsíců

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

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



Tyto výsledky odpovídají u pacientek léčených abemaciklibem plus inhibitorem aromatázy klinicky významnému snížení rizika progresce onemocnění nebo úmrtí o 46 %.

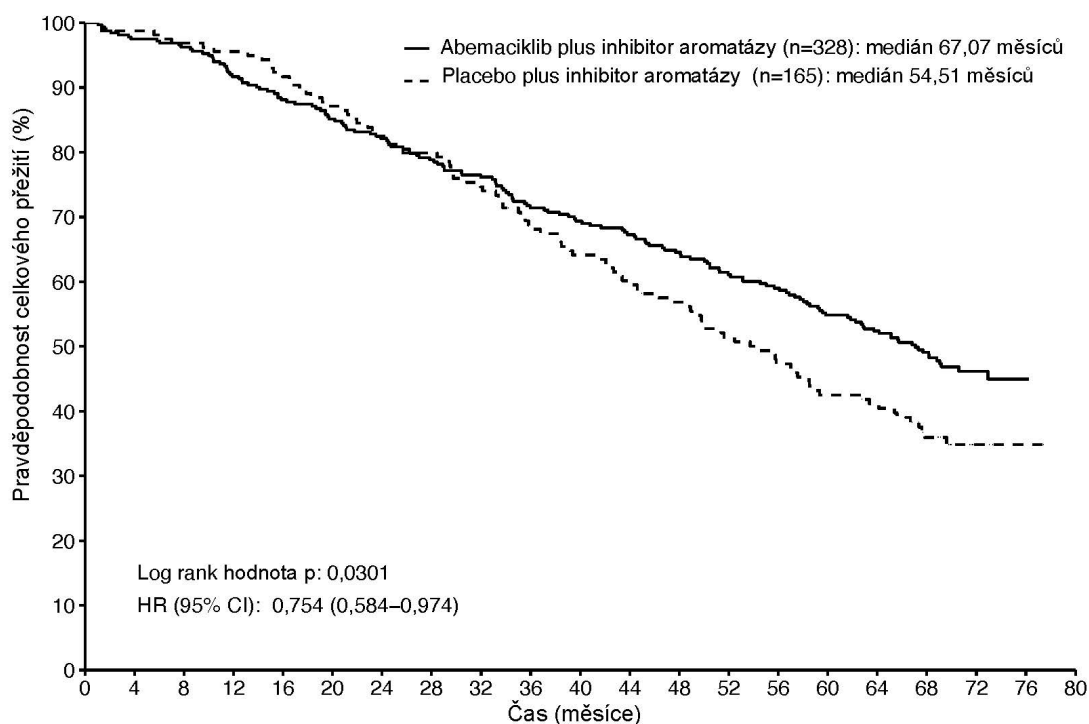
Údaje pro hodnocení OS nebyly v čase finální analýzy PFS kompletní (v obou dvou skupinách celkem pozorováno 93 příhod). HR byl 1,057 (95% CI: 0,683; 1,633), $p = 0,8017$.

Řada PFS analýz v předem specifikovaných podskupinách ukázala konzistentní výsledky v podskupinách pacientek definovaných na základě věku (<math><65</math> nebo

Při první interim analýze OS bylo v obou ramenech pozorováno 197 událostí a HR bylo 0,786 (95% CI: 0,589; 1,049).

Při druhé interim analýze OS bylo v obou ramenech pozorováno 255 událostí. Medián OS byl 67,1 měsíce ve skupině s abemaciklibem plus AI a 54,5 měsíce ve skupině s placebem plus AI. Vzhledem k tomu, že pozorované HR 0,754 (95% CI: 0,584, 0,974) nedosáhlo statistické významnosti (obrázek 3), studie nadále pokračuje, aby bylo možné získat úplnou charakteristiku OS.

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



Počet pacientů v riziku

Abemaciklib plus inhibitor aromatázy

328 310 300 281 268 258 248 236 226 211 202 196 187 177 170 157 150 120 52 2 0

Placebo plus inhibitor aromatázy

165 158 151 148 142 133 126 122 114 104 97 91 84 76 69 62 59 45 18 1 0

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 ORR, CBF a 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 11 a na obrázku 4.

Tabulka 11. STUDIE MONARCH 2: Souhrn údajů o účinnosti (hodnocení zkoušejícím, populace se záměrem léčit)

	Verzenio plus fulvestrant	Placebo plus fulvestrant
Přežití bez progresu	n = 446	n = 223
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^b [%] (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)
Objektivní odpověď u pacientek s měřitelným onemocněním^a	n = 318	n = 164
Výskyt objektivní odpovědi ^b [%] (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
Míra klinického přínosu^c (měřitelné onemocnění) [%] (95% CI)	73,3 (68,4; 78,1)	51,8 (44,2; 59,5)

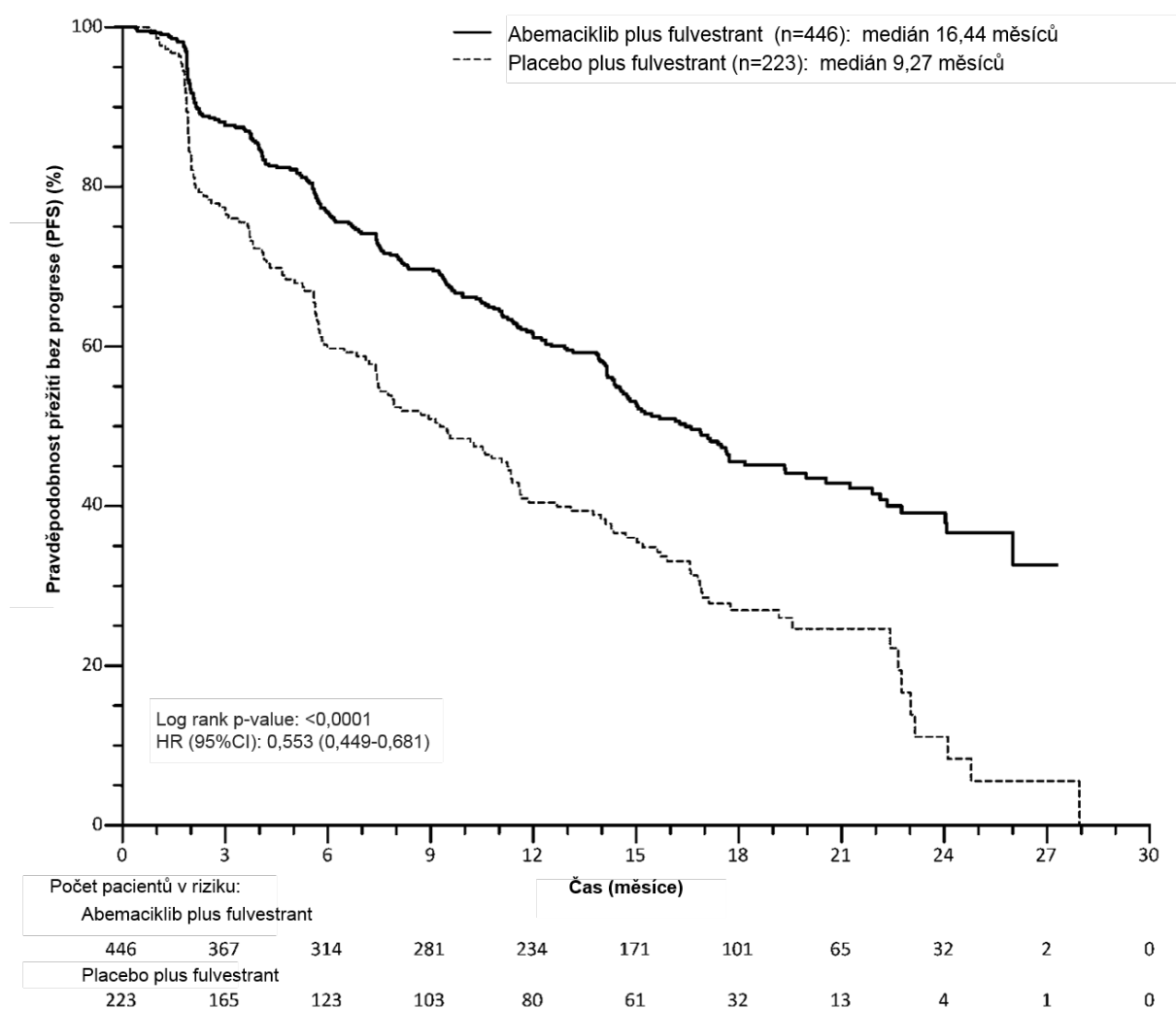
^a Měřitelné onemocnění definované podle kritérií RECIST verze 1.1

^b Úplná odpověď + částečná odpověď

^c Úplná odpověď + částečná odpověď + stabilní onemocnění po dobu ≥ 6 měsíců

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

Obrázek 4. STUDIE MONARCH 2: Kaplanův-Meierův graf přežití bez progresce (hodnocení zkoušejícím, populace se záměrem léčit)



Tyto výsledky odpovídají klinicky významnému snížení rizika progresce onemocnění nebo úmrtí o 44,7 % 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 progresce 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.

Předem specifikované interim hodnocení OS (ukončení sběru údajů k 20. červnu 2019) v populaci se záměrem léčit (ITT) ukázalo statisticky významné zlepšení u pacientek, které dostávaly Verzenios a fulvestrant ve srovnání s těmi, které dostávaly placebo a fulvestrant. Výsledky pro OS jsou shrnuty v tabulce 12.

Tabulka 12. STUDIE MONARCH 2: Souhrn údajů celkového přežití (populace se záměrem léčit)

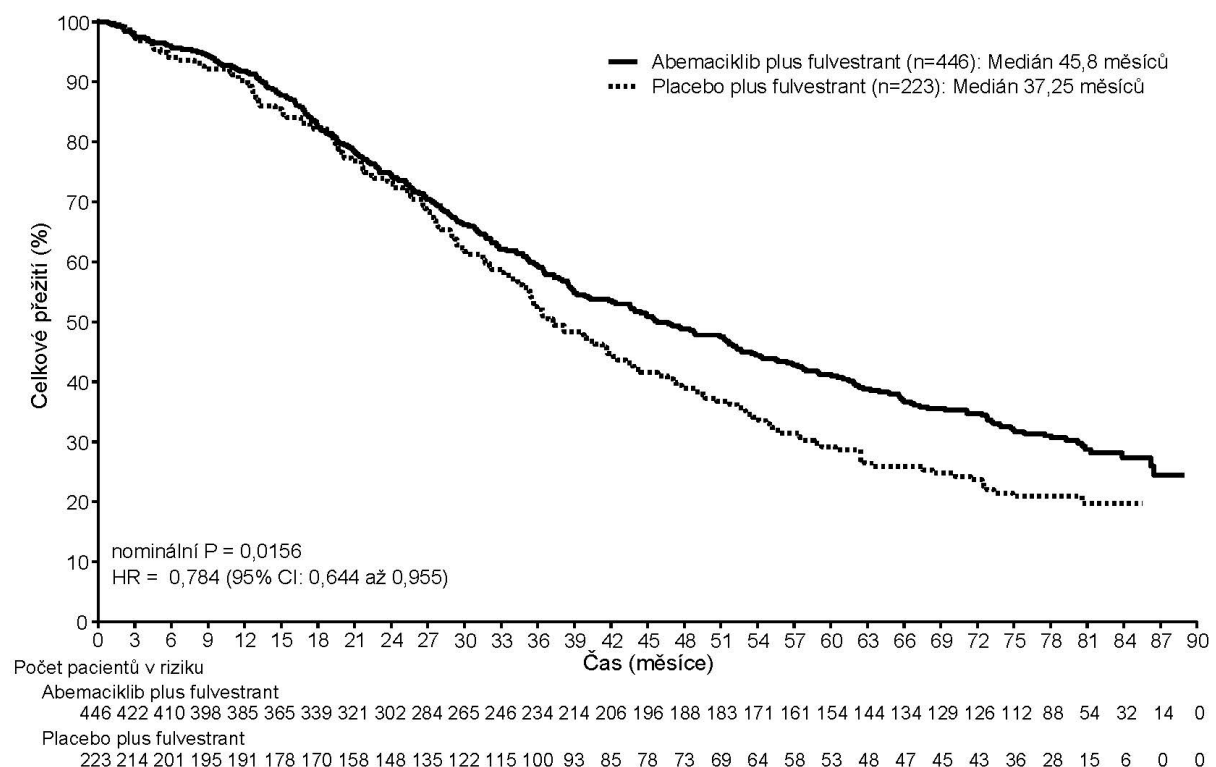
	Verzenio plus fulvestrant	Placebo plus fulvestrant
Celkové přežití	n = 446	n = 223
Počet příhod (n, %)	211 (47,3)	127 (57,0)
Medián OS [měsíce] (95 % CI)	46,7 (39,2;52,2)	37,3 (34,4; 43,2)
Poměr rizik (95 % CI)	0,757 (0,606; 0,945)	
Hodnota p	0,0137	

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

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.

V předem specifikovaném konečném hodnocení OS (ukončení sběru údajů k 18. březnu 2022) bylo napříč 2 rameny pozorováno 440 příhod. Zlepšení OS dříve pozorované při interim analýze OS (ukončení sběru údajů k 20. červnu 2019) bylo zachováno v rameni abemaciklib plus fulvestrant ve srovnání s ramenem placebo plus fulvestrant, s HR 0,784 (95 % CI: 0,644; 0,955). Medián OS byl 45,8 měsíce ve skupině abemaciklib plus fulvestrant a 37,25 měsíce ve skupině placebo plus fulvestrant. Výsledky OS jsou uvedeny na obrázku 5.

Obrázek 5. STUDIE MONARCH 2: Kaplanův-Meierův graf celkového přežití (populace se záměrem léčit)



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 abemaciklibu 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 abemaciklibu s geometrickým průměrem akumulačního podílu 3,7 (CV 58 %) a 5,8 (CV 65 %) na základě C_{max} a AUC. Strava s vysokým obsahem tuků zvýšila kombinovanou AUC abemaciklibu a jeho aktivních metabolitů o 9 % a zvýšila C_{max} o 26 %. Tyto změny se nepovažovaly za klinicky relevantní. Abemaciklib 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 (CV 69 %), 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 (CV 39,8 %) a průměrný plazmatický eliminační poločas abemaciklibu u pacientů činil 24,8 % hodin (CV 52,1 %). Po jediné perorální dávce [14 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 karcinomem (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 $AUC_{0-\infty}$ 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, se vyskytla v gastrointestinálním traktu, hematolymfopoetických orgánech a samčím reprodukčním systémem u myši, potkanů a psů ve studiích trvajících až 13 týdnů. K účinkům v očích a srdečních chlopních došlo při klinicky relevantních úrovních expozice pouze u hlodavců. K účinkům v plicích a kosterním svalstvu došlo pouze u hlodavců, při úrovních expozice alespoň 2násobně vyšších, než jsou úroveň expozice u člověka. Účinky v ledvinách se vyskytly pouze u hlodavců, při úrovních expozice alespoň 6násobně vyšších, než jsou úroveň expozice u člověka. U všech nálezů v cílových orgánech bylo pozorováno úplné nebo částečné zotavení na konci 28denního období zotavování s výjimkou účinků na samčí reprodukční systém.

Genotoxicita

Abemaciklib 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

Kancerogenita abemaciklibu byla hodnocena v 2letých studiích u potkanů a myši. U samic potkanů vedlo denní perorální podávání abemaciklibu k benigním adenómům intersticiálních buněk varlat při expozicích přibližně 1,5násobných, než je klinická expozice u člověka. Dále byla pozorovaná hyperplazie intersticiálních buněk při expozicích přibližně 0,1násobných, než je expozice u člověka. Není známo, zda se tyto účinky budou objevovat u člověka. U myši ani u samic potkanů nebyly při podávání abemaciklibu pozorovány žádné neoplastické změny.

Narušení fertility

Abemaciklib může u mužů se schopností počít dítě narušit fertilitu. Ve studiích toxicity po opakovaném podávání trvajících až 3 měsíce patřilo mezi změny pozorované ve varleti, nadvarleti, prostatě a semenných vácích snížení hmotnosti orgánu, intratubulární buněčné debris, hypospermie, tubulární dilatace, atrofie a degenerace/nekróza. Tyto účinky se u potkanů a psů objevily při expozicích odpovídajících přibližně 2násobku, respektive 0,02násobku klinické expozice u člověka. Ve studii fertility u samic potkanů nebyly při abemaciklibu pozorovány žádné účinky na reprodukční funkce.

Ve studii fertility a časného embryonálního vývoje u samic potkanů a ve studiích toxicity po opakovaném podávání nebyly u abemaciklibu pozorovány žádné účinky na reprodukční funkce ani žádné jiné důležité účinky na samičí reprodukční systém, které by naznačovaly riziko narušení fertility u žen.

Vývojová toxicita

Abemaciklib 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 uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

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

Datum posledního prodloužení registrace: 23. června 2023

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).

• **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

Popis	Termín splnění
1. Poregistrační studie účinnost (PAES): Za účelem dalšího vyhodnocení účinnosti a bezpečnosti přípravku Verzenio s kombinací s endokrinní terapií pro adjuvantní léčbu pacientů s časnými stadii karcinomu prsu pozitivního na hormonální receptory (HR), negativního na receptor typu 2 pro lidský epidermální růstový faktor (HER2), s postižením uzlin s vysokým rizikem rekurence, držitel rozhodnutí o registraci musí předložit údaje z 5letého následného sledování ze studie monarchE.	2Q 2025

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
abemaciclib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 50 mg abemaciclibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: laktóza. Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 potahovaných tablet
28 x 1 potahovaná tableta
28 potahovaných tablet
42 potahovaných tablet
56 potahovaných tablet
70 potahovaných tablet
168 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 IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 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
abemaciklib

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
abemaciklib

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Lilly

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA PRO 100 MG POTAHOVANÉ TABLETY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Verzenios 100 mg potahované tablety
abemaciclib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 100 mg abemaciclibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: laktóza. Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

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

Verzenios 100 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 100 MG POTAHOVANÉ TABLETY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Verzenios 100 mg tablety
abemaciclib

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 100 MG POTAHOVANÉ TABLETY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Verzenios 100 mg tablety
abemaciclib

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Lilly

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA PRO 150 MG POTAHOVANÉ TABLETY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Verzenios 150 mg potahované tablety
abemaciclib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 150 mg abemaciclibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: laktóza. Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 potahovaných tablet
28 x 1 potahovaná tableta
28 potahovaných tablet
42 potahovaných tablet
56 potahovaných tablet
70 potahovaných tablet
168 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 150 MG POTAHOVANÉ TABLETY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Verzenios 150 mg tablety
abemaciclib

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 150 MG POTAHOVANÉ TABLETY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Verzenios 150 mg tablety
abemaciclib

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
abemaciclib

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 některých typů rakoviny prsu (pozitivních na hormonální receptory (HR+), negativních na receptory lidského epidermálního růstového faktoru 2 (HER2-)), která:

- se rozšířila do lymfatických uzlin v podpaží, bez zjiitelného šíření do dalších částí těla, byla chirurgicky odstraněna a má některé vlastnosti, které zvyšují riziko návratu rakoviny. Léčba se podává v kombinaci s hormonální terapií, jako jsou inhibitory aromatázy nebo tamoxifen, aby se zabránilo návratu rakoviny po chirurgickém zákroku (léčba po chirurgickém zákroku se nazývá adjuvantní léčba)
- 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 alergický(á) 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;
- způsobit krevní sraženiny v tepnách u pacientů, kteří současně dostávají hormonální léčbu.

Viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“ a máte-li jakékoli příznaky, poraďte 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

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná nebo plánujete otěhotnět, poraďte 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. Jestliže existuje možnost, že byste mohla otěhotnět, poraďte se se svým lékařem o antikoncepci.

Pokud otěhotníte, musíte o tom informovat svého lékaře.

Kojení

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

Plodnost

Přípravek Verzenios může snižovat plodnost u mužů. Před zahájením léčby se poradte se svým lékařem o otázce plodnosti.

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, poradte 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 jistý(á), poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Pokud se přípravek Verzenios podává spolu s hormonální léčbou 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. Pokud přípravek Verzenios užíváte pro léčbu časného stadia rakoviny prsu, měl(a) byste ji užívat až 2 roky.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Verzenios, než jste měl(a)

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

Jestliže jste vynechal(a) dávku přípravku Verzenios

Pokud jste po užití dávky zvracel(a) nebo jste si zapomněl(a) dávku vzít, užíjte svou další dávku v obvyklou dobu. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) zapomenutou nebo vyzvracenou dávku.

Jestliže jste přestal(a) 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
- Zánět nebo bolest v ústech
- Snížená chuť k jídlu
- Bolest hlavy
- 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
- Porucha trávení nebo podrážděný žaludek
- Poruchy nehtů, jako je lámání nebo štěpení nehtů

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí)

- Nízké počty bílých krvinek s horečkou

- Vnímání záblesků světla nebo plovoucích zákalů v zorném poli

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 1 000 osob)

- Kožní reakce způsobující červené skvrny nebo fleky na kůži, které mohou vypadat jako terče (nebo střed terče) s tmavě červeným středem, který je obklopen kruhy světlejší červené barvy (erythema multiforme).

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 uchovávání.

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 abemaciklib. Verzenios potahované tablety jsou k dispozici v různých silách:
 - Verzenios 50 mg potahované tablety: jedna tableta obsahuje 50 mg abemaciklibu.
 - Verzenios 100 mg potahované tablety: jedna tableta obsahuje 100 mg abemaciklibu.
 - Verzenios 150 mg potahované tablety: jedna tableta obsahuje 150 mg abemaciklibu.
- Dalšími složkami jsou:
 - Jádru tablety: hydrát koloidního oxidu křemičitého, sodná sůl kroskarmelózy, monohydrát laktózy, mikrokrytalická celulóza, natrium-stearyl-fumarát (pro další informace viz bod 2 „Přípravek Verzenios obsahuje sodík“).
 - 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

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 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>.

PŘÍLOHA IV
VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY
V REGISTRACI

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) abemaciklibu dospěl výbor PRAC k těmto vědeckým závěrům:

S ohledem na dostupné údaje o fotopsii z klinických studií, spontánních hlášení včetně v některých případech s pozitivní rechallenge, považuje výbor PRAC kauzální souvislost mezi abemaciklibem a fotopsií za přinejmenším opodstatněně možnou. Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravcích obsahujících abemaciklib mají být odpovídajícím způsobem změněny.

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC výbor CHMP souhlasí s jeho celkovými závěry a zdůvodněním.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se abemaciklibu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících abemaciklib zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.