

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Verzenios 50 mg филмирани таблетки
Verzenios 100 mg филмирани таблетки
Verzenios 150 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Verzenios 50 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg абемациклиб (abemaciclib).

Помощни вещества с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 14 mg лактоза монохидрат.

Verzenios 100 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg абемациклиб (abemaciclib).

Помощни вещества с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 28 mg лактоза монохидрат.

Verzenios 150 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg абемациклиб (abemaciclib).

Помощни вещества с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 42 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Verzenios 50 mg филмирани таблетки

Бежова, овална таблетка с размер 5,2 x 9,5 mm, с вдлъбнато релефно означение “Lilly” от едната страна и “50” от другата страна.

Verzenios 100 mg филмирани таблетки

Бяла, овална таблетка с размер 6,6 x 12,0 mm, с вдлъбнато релефно означение “Lilly” от едната страна и “100” от другата страна.

Verzenios 150 mg филмирани таблетки

Жълта, овална таблетка с размер 7,5 x 13,7 mm, с вдлъбнато релефно означение “Lilly” от едната страна и “150” от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ранен рак на млечната жлеза

Verzenio в комбинация с ендокринна терапия е показан за адювантна терапия на възрастни пациенти с положителен за хормонален рецептор (hormone receptor, HR), отрицателен за рецептор за човешки епидермален растежен фактор 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2), ранен рак на млечната жлеза, с ангажиране на аксиларни лимфни възли, с висок риск от рецидив (вж. точка 5.1).

При жени в пре- или в перименопауза, ендокринната терапия с ароматазен инхибитор трябва да се комбинира с агонист на лутеинизиращия хормон-освобождаващ хормон (luteinising hormone-releasing hormone, LHRH).

Напреднал или метастатичен рак на млечната жлеза

Verzenio е показан за лечение на жени с положителен за хормонален рецептор (HR), отрицателен за рецептор за човешки епидермален растежен фактор 2 (HER2) локално авансирал или метастатичен рак на млечната жлеза: в комбинация с ароматазен инхибитор или фулвестрант като начална ендокринно-базирана терапия, или при жени, получавали преди това ендокринна терапия.

При пре- или перименопаузални жени ендокринната терапия трябва да се комбинира с агонист на лутеинизиращия хормон-освобождаващ хормон (LHRH).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Verzenio трябва да започне и да бъде наблюдавано от лекари с опит в приложението на противоракови терапии.

Дозировка

Препоръчителната доза абемациклиб е 150 mg два пъти дневно когато се използва в комбинация с ендокринна терапия. Моля, направете справка с кратката характеристика на продукта, включен в комбинираната ендокринна терапия за препоръчителната дозировка.

Продължителност на лечението

Ранен рак на млечната жлеза

Verzenio трябва да се приема непрекъснато в продължение на две години, или до поява на рецидив на заболяването или неприемлива токсичност.

Напреднал или метастатичен рак на млечната жлеза

Verzenio трябва да се приема непрекъснато докато пациентът има клинична полза от терапията или до появата на неприемлива токсичност.

Ако пациент повърне или пропусне доза Verzenio, той трябва да бъде инструктиран да приеме следващата доза в планираното време; не трябва да се приема допълнителна доза.

Коригиране на дозата

Овластяването на някои нежелани реакции може да изисква прекъсване и/или намаляване на дозата, както е показано в Таблицы 1-7.

Таблица 1. Препоръки за коригиране на дозата поради нежелани реакции

	Доза Verzenios Комбинирана терапия
Препоръчителна доза	150 mg два пъти дневно
Първо коригиране на дозата	100 mg два пъти дневно
Второ коригиране на дозата	50 mg два пъти дневно

Таблица 2. Препоръки за овладяване на хематологичната токсичност

Пълна кръвна картина трябва да се проследява преди да се започне лечение с Verzenios, на всеки две седмици през първите два месеца, веднъж месечно през следващите два месеца и по клинични показания. Преди да се започне лечението се препоръчва абсолютен брой на неутрофилите (ANC - absolute neutrophil counts) $\geq 1\,500 / \text{mm}^3$, брой на тромбоцитите $\geq 100\,000 / \text{mm}^3$ и хемоглобин $\geq 8 \text{ g/dl}$.

Токсичност^{а, б}	Препоръки за овладяване
Степен 1 или 2	Не се изисква коригиране на дозата.
Степен 3	Спрете дозата докато токсичността се овладее до Степен 2 или по-ниска. Не се изисква намаляване на дозата.
Степен 3, рецидив; или Степен 4	Спрете дозата докато токсичността се овладее до Степен 2 или по-ниска. Възобновете при следваща по-ниска доза.
Пациентът изисква приложение на растежни фактори на кръвните клетки	Спрете дозата абемациклиб най-малко за 48 часа след приложението на последната доза на растежни фактори на кръвните клетки и докато токсичността се овладее до Степен 2 или по-ниска. Възобновете при следваща по-ниска доза освен, ако дозата вече не е намалена поради токсичност, която е довела до използването на растежния фактор.

^а NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) - Общи критерии за терминология на нежеланите събития на Националния онкологичен институт

^б ANC (абсолютен брой на неутрофилите): Степен 1: $\text{ANC} < \text{LLN} - 1\,500 / \text{mm}^3$; Степен 2: $\text{ANC} 1\,000 - <1\,500 / \text{mm}^3$;

Степен 3: $\text{ANC} 500 - <1\,000 / \text{mm}^3$; Степен 4: $\text{ANC} < 500 / \text{mm}^3$

LLN = lower limit of normal - долна граница на нормата

Таблица 3. Препоръки за овладяване на диария

Лечение с антидиарийни средства, като лоперамид, трябва да се започне при първи признаци на диария.

Токсичност ^a	Препоръки за овладяване
Степен 1	Не се изисква коригиране на дозата.
Степен 2	Ако токсичността не се овладее в рамките на 24 часа до Степен 1 или по-ниска, спрете дозата до овладяване. Не се изисква намаляване на дозата.
Степен 2, която персистира или се появява повторно след възобновяване на същата доза, въпреки оптималните поддържащи грижи	Спрете дозата до овладяване на токсичността до Степен 1 или по-ниска. Възобновете при следваща по-ниска доза.
Степен 3 или 4, или изискваща хоспитализация	

^a NCI CTCAE

Таблица 4. Препоръки за овладяване на повишени аминотрансфери

Аланинаминотрансфераза (АЛАТ) и аспартатаминотрансфераза (АСАТ) трябва да се проследяват преди да се започне лечението с Verzenios, на всеки две седмици през първите два месеца, веднъж месечно през следващите два месеца, и по клинични показания.

Токсичност ^a	Препоръки за овладяване
Степен 1 (> ULN-3,0 x ULN) Степен 2 (> 3,0-5,0 x ULN)	Не се изисква коригиране на дозата.
Персистираща или повтаряща се Степен 2, или Степен 3 (> 5,0-20,0 x ULN)	Спрете дозата до овладяване на токсичността до изходното състояние или Степен 1. Възобновете при следваща по-ниска доза.
Повишаване на АСТ и/или АЛТ > 3 x ULN ПРИ общ билирубин > 2 x ULN, при отсъствие на холестаза	Прекратете приема на абемациклиб.
Степен 4 (> 20,0 x ULN)	Прекратете приема на абемациклиб.

^a NCI CTCAE

ULN = upper limit of normal - горна граница на нормата

Таблица 5. Препоръки за овладяване на интерстициална белодробна болест (ИББ)/пневмонит

Токсичност ^a	Препоръки за овладяване
Степен 1 или 2.	Не се изисква коригиране на дозата.
Персистираща или повтаряща се токсичност Степен 2, която не се овладява с оптимални поддържащи грижи в рамките на 7 дни до изходното състояние или до Степен 1	Спрете дозата до овладяване на токсичността до изходното състояние или до Степен 1. Възобновете при следваща по-ниска доза.
Степен 3 или 4	Прекратете приема на абемациклиб.

^a NCI CTCAE

Таблица 6. Препоръки за овладяване на венозни тромбоемболични събития (ВТС)

Токсичност ^a	Препоръки за овладяване
Ранен рак на млечната жлеза	
Всички степени (1, 2, 3 или 4)	Спрете дозата и продължете лечението, както е клинично указано. Терапията с абемациклиб може да се възобнови, когато пациентът е клинично стабилен.
Напреднал или метастатичен рак на млечната жлеза	
Степен 1 или 2	Не се изисква коригиране на дозата.
Степен 3 или 4	Спрете дозата и продължете лечението, както е клинично указано. Терапията с абемациклиб може да се възобнови, когато пациентът е клинично стабилен.

^a NCI CTCAE

Таблица 7. Препоръки за овладяване на нехематологична токсичност (с изключение на диария, повишени аминотрансфери, ИББ)/пневмонит и ВТС)

Токсичност ^a	Препоръки за овладяване
Степен 1 или 2.	Не се изисква коригиране на дозата.
Персистираща или повтаряща се токсичност Степен 2, която не се овладява с оптимални поддържащи грижи до изходното състояние или Степен 1 в рамките на 7 дни	Спрете дозата до овладяване на токсичността до Степен 1 или по-ниска. Възобновете при следваща по-ниска доза.
Степен 3 или 4	

^a NCI CTCAE

Инхибитори на CYP3A4

Трябва да се избягва съпътстващата употреба на силни инхибитори на CYP3A4. Ако силни инхибитори на CYP3A4 не могат да се избегнат, дозата на абемациклиб трябва да се намали до 100 mg два пъти дневно.

При пациенти, при които дозата е намалена до 100 mg абемациклиб два пъти дневно, и при които не може да се избегне съпътстващото приложение на силен инхибитор на CYP3A4, дозата на абемациклиб трябва допълнително да се намали до 50 mg два пъти дневно.

При пациенти, при които дозата е била намалена до 50 mg абемациклиб два пъти дневно, и при които не може да се избегне съпътстващото приложение на силен инхибитор на CYP3A4, дозата на абемациклиб може да се продължи с внимателно проследяване на признаците на токсичност. Алтернативно, дозата на абемациклиб може да бъде намалена до 50 mg веднъж дневно или да бъде спряна.

Ако приемът на инхибитора на CYP3A4 е преустановен, дозата на абемациклиб трябва да се повиши до дозата, използвана преди започването на приема на инхибитора на CYP3A4 (след 3 до 5 полуживота на инхибитора на CYP3A4).

Специални популации

Старческа възраст

Не се изисква коригиране на дозата на база възраст. (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека степен или умерена степен на бъбречно увреждане. Липсват данни относно приложението на абемациклиб при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане, терминално бъбречно заболяване или при пациенти на диализа (вж. точка 5.2). Абемациклиб трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане, с внимателно проследяване за признаци на токсичност.

Чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека степен (клас А по Child Pugh) или умерена степен (клас В по Child Pugh) на чернодробно увреждане. При пациенти с тежка степен (клас С по Child Pugh) на чернодробно увреждане, се препоръчва намаляване на честотата на прилагане на дозата до веднъж дневно (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на абемациклиб при деца и юноши на възраст под 18 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Verzenios е предназначен за перорално приложение.

Дозата може да се приема със или без храна. Не трябва да се приема с грейпфрут или със сок от грейпфрут (вж. точка 4.5).

Пациентите трябва да приемат дозите приблизително по едно и също време всеки ден.

Таблетката трябва да се гълта цяла (пациентите не трябва да дъвчат, разтрошават или разделят таблетките преди гълтане).

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Неутропения

Съобщава се за неутропения при пациенти, приемащи абемациклиб. Препоръчва се коригиране на дозата за пациенти, развиващи Степен 3 или 4 на неутропения (вж. точка 4.2). Събития на неутропеничен сепсис с летален изход са наблюдавани при <1% от пациентите с метастатичен рак на млечната жлеза. Пациентите трябва да бъдат информирани да съобщават за всеки епизод на повишена температура на своя медицински специалист.

Инфекции/инфестации

Съобщава се за инфекции при пациенти, получаващи абемациклиб плюс ендокринна терапия, с по-висока честота отколкото при пациенти, лекувани с плацебо плюс ендокринна терапия. Съобщава се за белодробна инфекция при пациенти, получаващи абемациклиб, които нямат съпътстваща неутропения. Събития с летален изход са наблюдавани при <1% от пациентите. Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на инфекция и да се лекуват съобразно медицинската практика.

Венозен тромбоемболизъм

Събития на венозен тромбоемболизъм са съобщени при пациенти, лекувани с абемациклиб плюс ендокринна терапия. Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на дълбока венозна тромбоза и белодробен емболизъм и да се лекуват съобразно медицинската практика. В зависимост от степента на ВТС, може да се наложи коригиране на дозата абемациклиб (вж. точка 4.2)

Артериални тромбоемболични събития

Потенциално повишен риск от сериозни артериални тромбоемболични събития (arterial thromboembolic events, ATEs), включително исхемичен инсулт и инфаркт на миокарда, са наблюдавани при проучвания при метастатичен рак на гърдата, когато абемациклиб е прилаган в комбинация с ендокринни терапии. Трябва да се обмислят ползите и рисковете от продължаване на лечението с абемациклиб при пациенти, при които възникне сериозно АТЕ.

Повишени аминотрансфери

Повишение на стойностите на АЛТ и АСТ е съобщено при пациенти, получаващи абемациклиб. На базата на повишението на нивото на АЛТ или АСТ, може да наложи коригиране на дозата на абемациклиб (вж. точка 4.2).

Диария

Диарията е най-честата нежелана реакция. Сред клиничните проучвания, медианата на времето до началото на диария е приблизително 6 до 8 дни, а медианата на продължителността на диарията е 7 до 12 дни (Степен 2) и 5 до 8 дни (Степен 3). Диарията може да се асоциира с дехидратация. Пациентите трябва да започнат лечение с антидиарийни средства, като лоперамид, при първите признаци на диария, да увеличат пероралния прием на течности и да уведомят своя медицински специалист. Препоръчва се коригиране на дозата при пациенти, развиващи $\geq$ Степен 2 за диария (вж. точка 4.2).

ИББ/пневмонит

Съобщава се за ИББ/пневмонит при пациенти, получаващи абемациклиб. Пациентите трябва да бъдат проследявани за белодробни симптоми, показателни за ИББ/пневмонит, и лекувани,

съгласно медицинската практика. Въз основа на степента на ИББ/пневмонита, за лечението с абемациклиб може да се изисква модифициране на дозата (вж. точка 4.2). При пациенти с ИББ/пневмонит Степен 3 или 4 прекратете окончателно приема на абемациклиб.

Съпътстваща употреба с индуктори на CYP3A4

Съпътстващата употреба на индуктори на CYP3A4 трябва да се избягва поради риск от намаляване на ефикасността на абемациклиб (вж. точка 4.5).

Висцерална криза

Липсват данни относно ефикасността и безопасността на абемациклиб при пациенти с висцерална криза.

Лактоза

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т. е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на абемациклиб

Абемациклиб се метаболизира предимно от CYP3A4.

Инхибитори на CYP3A4

Съпътстващото приложение на абемациклиб с инхибитори на CYP3A4 може да повиши плазмените концентрации на абемациклиб. При пациенти с авансирал и/или метастатичен рак на млечната жлеза, съпътстващото приложение на инхибитора на CYP3A4 кларитромицин води до 3,4-кратно увеличение на плазмената експозиция на абемациклиб и до 2,5-кратно увеличение в комбинираната свободна активност на коригираната плазмена експозиция на абемациклиб и неговите активни метаболити.

Трябва да се избягва употребата на силни инхибитори на CYP3A4 заедно с абемациклиб. Ако е необходимо съпътстващото приложение на силни инхибитори на CYP3A4, дозата на абемациклиб трябва да се намали (вж. точка 4.2), последвано от внимателно проследяване за токсичност. Примерите за силни инхибитори на CYP3A4 включват, но не изчерпват: кларитромицин, итраконазол, кетоконазол, лопинавир/ритонавир, посаконазол или вориконазол. Избягвайте грейпфрут или сок от грейпфрут.

Не се налага коригиране на дозата при пациенти, лекувани с умерено силни или слаби инхибитори на CYP3A4. Все пак, трябва да има внимателно проследяване за признаци на токсичност.

Индуктори на CYP3A4

Едновременното приложение на абемациклиб със силния индуктор на CYP3A4 рифампицин намалява плазмената концентрация на абемациклиб с 95% и свободната активност на коригираната плазмена експозиция на абемациклиб плюс неговите активни метаболити с 77 % въз основа на AUC_{0-∞}. Съпътстващата употреба на силни индуктори на CYP3A4 (включват, но

не изчерпват: карбамазепин, фенитоин, рифампицин и жълт кантарион) трябва да се избягва поради риск от намалена ефикасност на абемациклиб.

Ефекти на абемациклиб върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

Лекарствени продукти, които са субстрати на транспортери

Абемациклиб и неговите основни активни метаболити инхибират бъбречните транспортери, като транспортер 2 на органични катиони (organic cation transporter 2, OCT2), протеин 1 за екструзия на множество лекарства и токсини (multidrug and extrusion toxin protein, MATE1), и MATE2-K. Може да се наблюдават взаимодействия *in vivo* на абемациклиб с клинично значими субстрати на тези транспортери, като дофетилид или креатинин (вж. точка 4.8). В клинично проучване за лекарствени взаимодействия с метформин (субстрат на OCT2, MATE1 и 2), приложен едновременно с 400 mg абемациклиб, е наблюдавано слабо, но не клинично значимо повишение (37 %) в плазмената експозиция на метформин. Установено е, че това се дължи на намалена бъбречна секреция с незасегната гломерулна филтрация.

При здрави доброволци, съпътстващото приложение на абемациклиб и лоперамид, който е субстрат на Р-гликопротеина (Р-gp), води до повишение на плазмената експозиция на лоперамид с 9 % на базата на $AUC_{0-\infty}$ и 35 % на базата на C_{max} . Това не се счита за клинично значимо. Въпреки това, на базата на наблюдаваното *in vitro* инхибиране на Р-gp и протеина на резистентност на рака гърдата (breast cancer resistance protein, BCRP) при абемациклиб, може да се наблюдават взаимодействия *in vivo* на абемациклиб със субстрати на тези транспортери с тесен терапевтичен индекс, като дигоксин или дабигатран етексилат.

В клинично проучване при пациенти с рак на млечната жлеза няма клинично значимо фармакокинетично лекарствено взаимодействие между абемациклиб и анастрозол, фулвестрант, ексеместан, летрозол и тамоксифен.

Понастоящем не е известно дали абемациклиб намалява ефикасността на системно действащите хормонални контрацептиви.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/Контрацепция при жени

Жените с детероден потенциал трябва да използват високоефективни методи на контрацепция (например, двойно-бариерна контрацепция) по време на лечението и най-малко за 3 седмици след приключване на лечението (вж. точка 4.5).

Бременност

Липсват данни за употребата на абемациклиб при бременни жени. Проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Verzenio не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Кърмене

Не е известно дали абемациклиб се екскретира с кърмата. Не може да бъде изключен риск за кърмачетата. Пациентите, получаващи абемациклиб, не трябва да кърмят.

Фертилитет

Ефектът на абемациклиб върху фертилитета при хора не е известен. Докато при плъхове не са отбелязани ефекти върху фертилитета при мъжките, цитотоксичните ефекти върху репродуктивния тракт на мъжки плъхове и кучета показват, че абемациклиб може да увреди

фертилитета. Не са наблюдавани нежелани ефекти върху репродуктивни органи при женски мишки, плъхове или кучета, нито ефекти върху женската плодовитост и ранното ембрионално развитие при плъхове. (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Verzenios повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да бъдат внимателни при шофиране или работа с машини в случай, че изпитват умора или замайване по време на лечение с Verzenios (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често срещаните нежелани реакции са диария, инфекции, неутропения, анемия, умора, гадене, повръщане, алоpecia и намален апетит.

От най-честите нежелани реакции, събитията степен ≥ 3 са по-малко от 5 %, с изключение на неутропения, левкопения и диария.

Таблично представяне на нежеланите реакции

В следващата таблица нежеланите реакции са изброени по системо-органен клас и честота по MedDRA. Подреждането по категория по честота е: много чести ($\geq 1 / 10$); чести ($\geq 1 / 100$ до $< 1 / 10$); нечести ($\geq 1 / 1\,000$ до $< 1 / 100$); редки ($\geq 1 / 10\,000$ до $< 1 / 1\,000$); много редки ($< 1 / 10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 8. Нежелани реакции, съобщени в проучвания фаза 3 на абемациклиб в комбинация с ендокринна терапия^a (N = 3 559)

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки
Инфекции и инфестации	Инфекции ^б			
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения Левкопения Анемия Тромбоцитопения Лимфопения ^в		Фебрилна неутропения ^д	
Нарушения на метаболизма и храненето	Намален апетит			
Нарушения на нервната система	Главоболие ^е Дисгеузия ^ж Световъртеж ^ж			
Нарушения на очите		Повишена лакримация	Фотопсия Кератит	
Съдови нарушения		Венозен тромбоемболизъм ^б		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		ИББ/пневмонит ^г		

Стомашно-чревни нарушения	Диария Повръщане Гадене Стоматит ^е	Диспепсия ^е		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алопеция ^ж Сърбеж ^ж Пруритус ^ж	Нарушения на ноктите ^е Суха кожа ^д		Еритема мултиформе
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Мускулна слабост ^д		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Пирексия ^д Умора			
Изследвания	Повишена аланин аминотрансфераза ^ж Повишена аспартат аминотрансфераза ^ж			

^а Абемациклиб в комбинация с анастрозол, летрозол, екземестан, тамоксифен или фулвестрант.

^б Инфекциите включват всички съобщени предпочитани термини, които са част от системно-органния клас Инфекции и инфестации.

^в Венозни тромбоемболични събития включват дълбока венозна тромбоза (ДВТ), белодробна емболия, тромбоза на церебралните венозни синуси, субклавиална, аксиларна венозна тромбоза, ДВТ на долна куха вена и тазова венозна тромбоза.

^г ИББ/пневмонит за ранен рак на млечната жлеза включва всички съобщени предпочитани термини, които са част от Стандартните термини по MedDRA за интерстициална белодробна болест. За метастатичен рак на млечната жлеза предпочитаните термини включват интерстициална белодробна болест, пневмонит, организираща пневмония, белодробна фиброза и облитериращ бронхиолит.

^д Разглеждани нежелани лекарствени реакции само за заболяването метастатичен рак на млечната жлеза (MONARCH 2 и MONARCH 3).

^е Разглеждани нежелани лекарствени реакции само за заболяването ранен рак на млечната жлеза (monarchE).

^ж Честота „чести“ при ранен рак на млечната жлеза (monarchE), „много чести“ при метастатичен рак на млечната жлеза (MONARCH 2 и MONARCH 3).

^з Честота „чести“ при метастатичен рак на млечната жлеза (MONARCH 2 и MONARCH 3), „много чести“ при ранен рак на млечната жлеза (monarchE).

Описание на избрани нежелани реакции

Неутропения

В проучванията често е съобщавано за неутропения. В проучването monarchE е съобщено за неутропения при 45,8 % от пациентите. Степен 3 или 4 за намаление на броя на неутрофилите (въз основа на лабораторните данни) е съобщено при 19,1 % от пациентите, получаващи абемациклиб в комбинация с ендокринна терапия с медиана на времето до появата 30 дни и медиана на времето до овладяване 16 дни. Фебрилна неутропения е съобщена при 0,3 % пациентите. В проучванията MONARCH 2 и MONARCH 3 е съобщена неутропения при (45,1 %) от пациентите. Степен 3 или 4 за намаление на броя на неутрофилите (въз основа на лабораторните данни) е съобщено при 28,2% от пациентите, получаващи абемациклиб в комбинация с ароматазни инхибитори или фулвестрант. Медианата на времето до началото на Степен 3 или 4 за неутропения е 29 до 33 дни, а медианата на времето за овладяване е 11 до 15 дни. Фебрилна неутропения е съобщена при 0,9% от пациентите. Препоръчва се коригиране на дозата за пациенти, развиващи Степен 3 или 4 за неутропения (вж. точка 4.2).

Диария

Диарията е най-често съобщената нежелана реакция (вж. Таблица 8). Честотата е най-висока през първия месец на лечение с абемациклиб и е по-ниска след това. В проучването monarchE медианата на времето до появата на диария от всяка степен е 8 дни. Медианата на продължителността на диарията е 7 дни за Степен 2 и 5 дни за Степен 3. В проучванията MONARCH 2 и MONARCH 3, медианата на времето до появата на диария (от всяка степен) е приблизително 6 до 8 дни, Медианата на продължителността на диарията е 9 до 12 дни за Степен 2 и 6 до 8 дни за Степен 3. Диарията се връща до изходното състояние или до по-ниска степен с поддържащо лечение, като лоперамид и/или коригиране на дозата (вж. точка 4.2).

Повишени аминотрансфери

В проучването monarchE често е съобщавано за повишение на стойностите на ALT и AST (съответно 12,3 % и 11,8 %) при пациенти, получаващи абемациклиб в комбинация с ендокринна терапия. Повишаване на ALT или AST от Степен 3 или 4 (въз основа на лабораторните данни) е съобщено при 2,6 % и 1,6 % от пациентите. Медианата на времето до началото на повишение Степен 3 или 4 за ALT е 118 дни, а медианата на времето за овладяване е 14,5 дни. Медианата на времето до началото на повишение Степен 3 или 4 за AST е 90,5 дни, а медианата на времето за овладяване е 11 дни. В проучванията MONARCH 2 и MONARCH 3, често е съобщавано за повишение на стойностите на ALT и AST (съответно, 15,1 % и 14,2 %) при пациенти, получаващи абемациклиб в комбинация с ароматазни инхибитори или фулвестрант. За повишение на стойностите Степен 3 или 4 за ALT и AST (въз основа на лабораторните данни) е съобщено при 6,1% и 4,2% от пациентите. Медианата на времето до началото на повишение Степен 3 или 4 за ALT е 57 до 61 дни, а медианата на времето за овладяване е 14 дни. Медианата на времето до началото на повишение Степен 3 или 4 за AST е 71 до 185 дни, а медианата на времето за овладяване е 13 до 15 дни. Препоръчва се коригиране на дозата при пациенти, развиващи повишение Степен 3 или 4 за ALT или AST (вж. точка 4.2).

Креатинин

Макар да не е нежелана реакция, абемациклиб показва повишение на серумния креатинин. В проучването monarchE 99,3 % от пациентите са имали повишение на серумния креатинин (въз основа на лабораторните данни), от тях 0,5 % са имали повишение Степен 3 или 4. При пациенти, получаващи само ендокринна терапия, 91,0 % съобщават за повишаване на серумния креатинин (всички лабораторни степени). В проучванията MONARCH 2 и MONARCH 3 98,3% от пациентите са имали повишение на серумния креатинин (въз основа на лабораторните данни), 1,9 % повишение Степен 3 или 4. При пациенти, получаващи ароматазен инхибитор или фулвестрант като монотерапия, 78,4% съобщават повишение на серумния креатинин (всички лабораторни степени). Установено е, че абемациклиб увеличава серумния креатинин поради инхибиране на транспортери на ренална тубулна секреция без да се засяга гломерулната функция (измерено чрез клирънс на йохексол) (вж. точка 4.5). В клинични проучвания, повишение на серумния креатинин се наблюдава в рамките на първия месец от приема на абемациклиб, остава повишен и стабилен по време на периода на лечение, обратимо намалява при преустановяване на лечението и не се придружава от промени в маркерите на бъбречната функция, като например уреен азот в кръвта (blood urea nitrogen, BUN), цистатин С или изчислена скорост на гломерулна филтрация на базата на цистатин С.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

В случай на предозиране с абемациклиб могат да настъпят умора и диария. Трябва да се осигурят общи поддържащи грижи.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични лекарства, инхибитори на протеин киназата, АТС код: L01EF03.

Механизъм на действие

Абемациклиб е мощен и селективен инхибитор на циклин-зависимите кинази 4 и 6 (CDK4 и CDK6) и е най-активен срещу Циклин D1/CDK4 в ензимни изследвания. Абемациклиб предотвратява фосфорилирането на ретинобластом протеина (retinoblastoma protein, Rb), блокирайки прогресията на клетъчния цикъл от фаза G1 до фаза S на клетъчното делене, което води до потискане на туморния растеж. В клетъчни линии на естроген рецептор-положителен рак на млечната жлеза, продължителното прицелно инхибиране с абемациклиб предотвратява възобновяването на фосфорилирането на Rb, което води до клетъчно стареене и апоптоза. *In vitro*, Rb-негативните и Rb-изчерпаните ракови клетъчни линии обикновено са по-малко чувствителни към абемациклиб. При модели на рак на млечната жлеза с ксеноприсадка, абемациклиб приложен всеки ден без прекъсване в клинично значими концентрации самостоятелно или в комбинация с антиестрогенни средства, води до намаляване на размера на тумора.

Фармакодинамични ефекти

При пациенти с рак, абемациклиб инхибира CDK4 и CDK6 както е показано чрез инхибиране на фосфорилирането на Rb и топоизомеразата II алфа, което води до инхибиране на клетъчния цикъл пред точката на рестрикция G1.

Сърдечна електрофизиология

Ефектът на абемациклиб върху QTcF интервала е оценен при 144 пациенти с авансирал рак. Не е установена значима промяна (т.е., >20 ms) в QTcF интервала при средната наблюдавана максимална концентрация на абемациклиб в стационарирано състояние след схема на прилагане на терапевтична доза.

В анализ експозиция-отговор при здрави доброволци при експозиции, сравними с доза 200 mg два пъти дневно, абемациклиб не удължава QTcF интервала до клинично значима степен.

Клинична ефикасност и безопасност

Ранен рак на млечната жлеза

Рандомизирано проучване фаза 3 monarchE: Verzenios в комбинация с ендокринна терапия
Ефикасността и безопасността на Verzenios в комбинация с адювантна ендокринна терапия са оценени в проучването monarchE, рандомизирано, отворено проучване, фаза 3, при жени и мъже с HR-положителен, HER2 отрицателен, ранен рак на млечната жлеза, с ангажиране на аксиларни лимфни възли с висок риск от рецидив. Високият риск от рецидив се определя от клинични и патологични характеристики: или ≥ 4 положителни аксиларни лимфни възли

(positive axillary lymph nodes, pALN), или 1-3 pALN и поне един от следните критерии: размер на тумора ≥ 5 cm или хистологична степен 3; или 1-3 pALN и висок индекс Ki 67 (≥ 20 %).

Общо 5 637 пациенти са рандомизирани в съотношение 1:1 да получават в продължение на 2 години Verzenios 150 mg два пъти дневно плюс стандартна ендокринна терапия по избор на лекаря или самостоятелна стандартна ендокринна терапия. Рандомизацията е стратифицирана по предшестваща химиотерапия, статус за менопауза и регион. Мъжете са стратифицирани със статус постменопауза. Пациентите са завършили дефинитивната локорегионална терапия (с или без (нео)адювантна или адювантна химиотерапия). Пациентите трябва да са се възстановили от остри странични ефекти на всяка предшестваща химиотерапия или лъчетерапия. Изисква се период на отмиване от 21 дни след химиотерапия и 14 дни след лъчетерапия преди рандомизацията. На пациентите е разрешено да получат адювантна ендокринна терапия до 12 седмици преди рандомизацията. Адювантното лечение с фулвестрант не е разрешено, като стандартна ендокринна терапия. Пациенти с функционален статус по ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0 или 1 отговарят на условията. Пациенти с анамнеза за BTC са изключени от проучването. След края на периода на изпитване на лечението, пациентите от двете рамена на лечение продължават да получават адювантна ендокринна терапия с кумулативна продължителност от най-малко 5 години и до 10 години, ако е подходящо от медицинска гледна точка. LHRH агонисти са давани, когато са клинично показани на жени в пре- и перименопауза и мъже.

От 5 637 рандомизирани пациенти, 5 120 са включени в Кохорта 1, което представлява 91 % от intent-to-treat популацията. В Кохорта 1 демографските характеристики на пациентите и изходните характеристики на тумора са балансирани между рамената на лечението. Медианата на възрастта на включените пациенти е приблизително 51 години (диапазон 22-89 години), 15 % от пациентите са на 65 или повече години, 99 % са жени, 71 % са кавказки тип, 24 % са азиатци и 5 % са други. Четиридесет и три процента от пациентите са били в пре- или перименопауза. Повечето пациенти са получили предшестваща химиотерапия (36 % (нео)адювантна, 62 % адювантна) и предшестваща лъчетерапия (96 %). Първоначалната ендокринна терапия, получена от пациентите, включва летрозол (39 %), тамоксифен (31 %), анастрозол (22 %) или екземестан (8 %).

Шестдесет и пет процента от пациентите са имали 4 или повече положителни лимфни възли, 41 % са имали тумор Степен 3, 24 % са имали патологичен размер на тумора ≥ 5 cm при операция.

Първичната крайна точка е преживяемост без инвазивно заболяване (invasive disease-free survival, IDFS) в intent-to-treat популацията, дефинирана като времето от рандомизацията до първата поява на рецидив на ипсилатерален инвазивен тумор на млечната жлеза, рецидив на регионален инвазивен рак на млечната жлеза, далечен рецидив, контралатерален инвазивен рак на млечната жлеза, втори първичен инвазивен рак извън млечната жлеза или смърт, независимо от причината. Ключовата вторична крайна точка е преживяемост без далечен рецидив (distant relapse free survival, DRFS) в intent-to-treat популацията, дефинирана като времето от рандомизацията до първата поява на далечен рецидив или смърт, независимо от причината.

Основната цел на проучването е постигната при предварително планирания междинен анализ (дата на заключение на данните 16 март 2020 г.). Наблюдава се статистически значимо подобрение на IDFS при пациенти, получавали Verzenios плюс ендокринна терапия спрямо

самостоятелна ендокринна терапия в intent-to-treat популацията. Одобрението е предоставено за голямата субпопулация, Кохорта 1.

В допълнителен анализ (дата на заключване на данните 01 април 2021 г.) 91 % от пациентите в Кохорта 1 са били извън 2-годишния период на лечение в проучването и медианата на продължителност на проследяването е била 27,1 месеца.

Резултатите от ефикасността в Кохорта 1 са обобщени в Таблица 9 и Фигура 1.

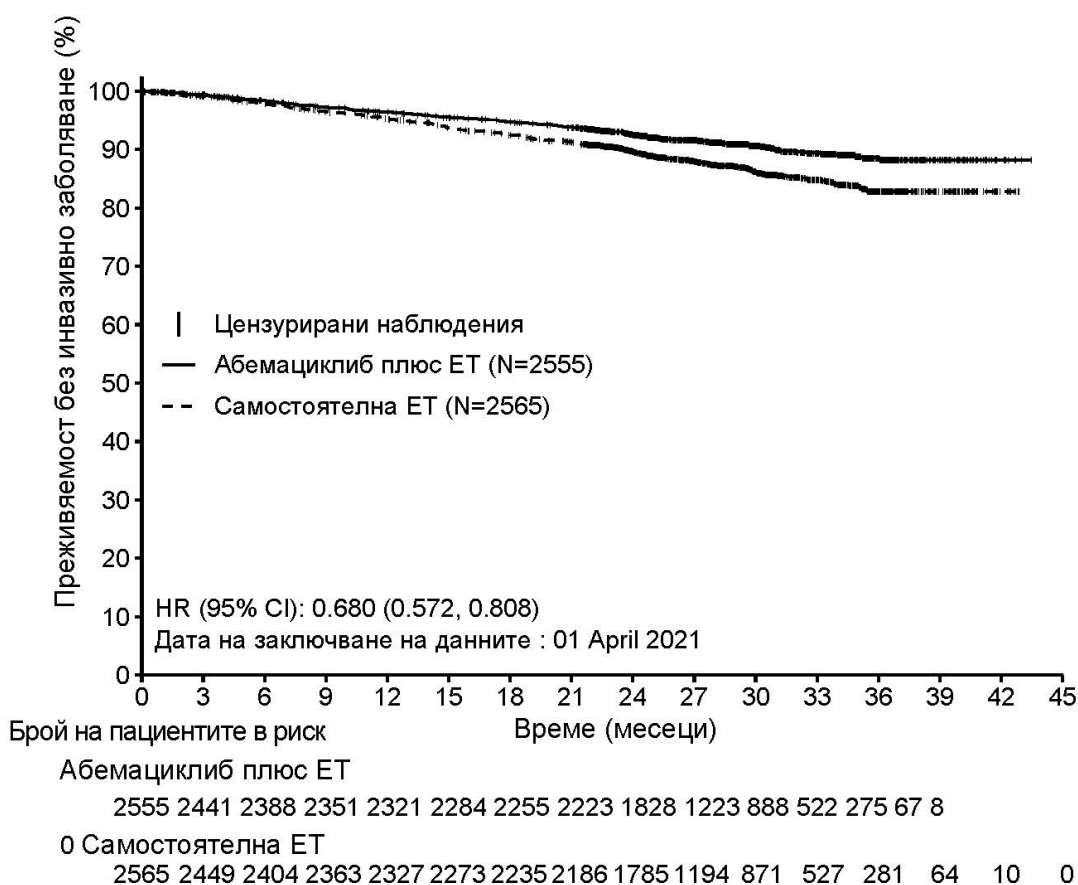
Таблица 9. monarchE: Обобщение на данните за ефикасност (популация в Кохорта 1)

	Verzenio плюс ендокринна терапия N = 2 555	Ендокринна терапия самостоятелно N = 2 565
Преживяемост без инвазивно заболяване (IDFS)		
Брой пациенти със събитие (n, %)	218 (8,5)	318 (12,4)
Коефициент на риск (95% CI)	0,680 (0,572, 0,808)	
IDFS на 24-ти месец (%, 95 % CI)	92,6 (91,4, 93,5)	89,6 (88,3, 90,8)
Преживяемост без далечен рецидив (DRFS)		
Брой пациенти със събитие (n, %)	179 (7,0)	266 (10,4)
Коефициент на риск (95 % CI)	0,669 (0,5541, 0,809)	
DRFS на 24-ти месец (%, 95 % CI)	94,1 (93,0, 95,0)	91,2 (90,0, 92,3)

Съкращение: CI = доверителен интервал.

Дата на заключване на данните 01 април 2021

Фигура 1. monarchE: Криви на Kaplan-Meier за преживяемост без инвазивно заболяване (оценка на изследователя, популация в Кохорта 1)



Съкращения: CI = доверителен интервал; ЕТ = ендокринна терапия; HR = коефициент на риск; IDFS = преживяемост без инвазивно заболяване; N = брой пациенти в популацията.
Дата на заключване на данните: 01 април 2021 г

Полза е наблюдавана в подгрупи пациенти, определени по географски регион, статус по менопауза и предшестваща химиотерапия в Кохорта 1.

Напреднал или метастатичен рак на млечната жлеза

Рандомизирано проучване фаза 3 MONARCH 3: Verzenio в комбинация с ароматазни инхибитори

Ефикасността и безопасността на Verzenio в комбинация с ароматазен инхибитор (анастрозол или летрозол) са оценени в проучването MONARCH 3, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване фаза 3 при жени с HR-положителен, HER2 отрицателен локално авансирал или метастатичен рак на млечната жлеза, които преди това не са получавали системна терапия при това състояние на заболяването. Пациентите са рандомизирани в съотношение 2:1 да получават Verzenio 150 mg два пъти дневно плюс нестероиден ароматазен инхибитор, прилаган всеки ден в препоръчителната доза, спрямо плацебо плюс нестероиден ароматазен инхибитор в същата доза. Първичната крайна точка е преживяемост без прогресия (PFS - progression-free survival), оценена от изследователя съгласно RECIST 1.1; основните вторични крайни точки за ефикасност са степен на обективно повлияване (ORR - objective

response rate), степен на клинична полза (CBR - clinical benefit rate) и обща преживяемост (OS - overall survival).

Медианата на възрастта на включените пациенти е 63 години (диапазон 32-88). Приблизително 39% от пациентите са получавали химиотерапия, а 44% са получавали антихормонална терапия в условията на (нео)адювантно лечение. Пациентите с предшестваща (нео)адювантна ендокринна терапия трябва да са завършили тази терапия най-малко 12 месеца преди рандомизацията в проучването. По-голямата част от пациентите (96%) са имали метастатично заболяване на изходното ниво. Приблизително 22% от пациентите са имали само костни метастази, а 53% от пациентите са имали висцерални.

Проучването постига своята първична крайна точка за подобряване на PFS. Първичните резултати за ефикасност са обобщени в Таблица 10 и Фигура 2.

Таблица 10. MONARCH 3: Обобщение на данните за ефикасност (оценка на изследователя, intent-to-treat популация)

	Verzenio plus ароматазен инхибитор	Плацебо plus ароматазен инхибитор
Преживяемост без прогресия	N = 328	N = 165
Оценка на изследователя, брой на събитията (%)	138 (42,1)	108 (65,5)
Медиана [месеци] (95% CI)	28,18 (23,51, NR)	14,76 (11,24, 19,20)
Коефициент на риск (95% CI) и р-стойност	0,540 (0,418, 0,698), p = 0,000002	
Независима оценка на рентгеновите данни, брой на събитията (%)	91 (27,7)	73 (44,2)
Медиана [месеци] (95% CI)	NR (NR, NR)	19,36 (16,37, 27,91)
Коефициент на риск (95% CI) и р-стойност	0,465 (0,339, 0,636); p < 0,000001	
Степен на обективно повлияване^б [%] (95% CI)	49,7 (44,3, 55,1)	37,0 (29,6, 44,3)
Продължителност на отговора [месеци] (95% CI)	27,39 (25,74, NR)	17,46 (11,21, 22,19)
Обективен отговор за пациенти с измеримо заболяване^а	N = 267	N = 132
Степен на обективно повлияване ^б [%] (95% CI)	61,0 (55,2, 66,9)	45,5 (37,0, 53,9)
Пълен отговор, (%)	3,4	0
Частичен отговор, (%)	57,7	45,5
Степен на клинична полза^в (измеримо заболяване) [%] (95% CI)	79,0 (74,1, 83,9)	69,7 (61,9, 77,5)

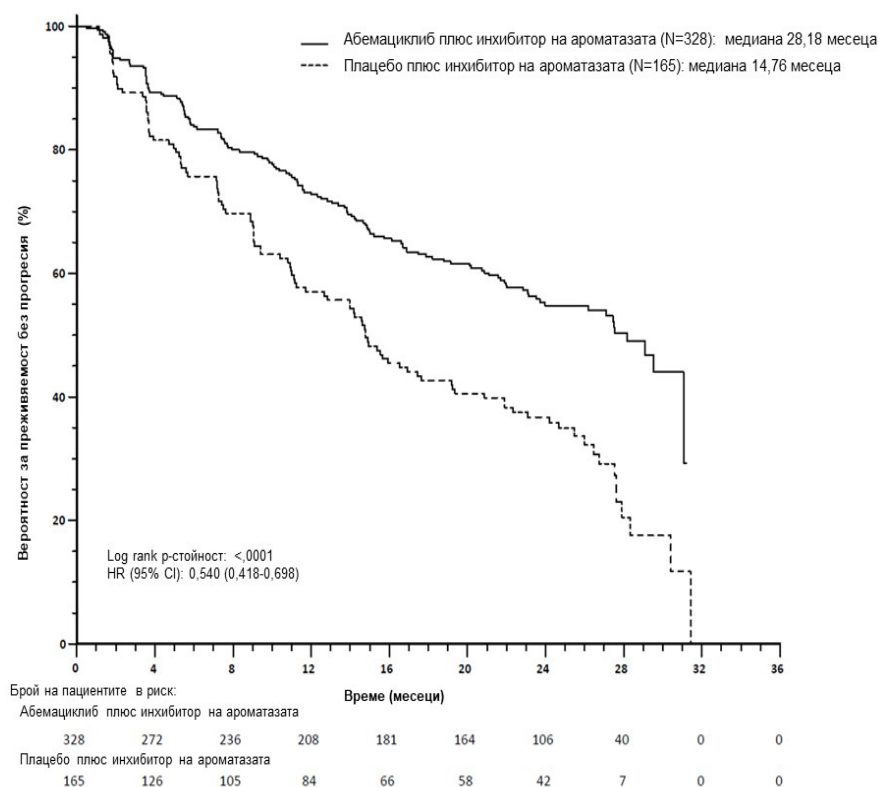
^а Измеримо заболяване, определено според RECIST версия 1.1

^б Пълен отговор + частичен отговор

^в Пълен отговор + частичен отговор + стабилно заболяване за ≥ 6 месеца

N = брой на пациентите; CI = доверителен интервал; NR = не е достигната.

Фигура 2. MONARCH 3: Криви на Kaplan-Meier за преживяемост без прогресия (оценка на изследователя, intent-to-treat популация)



Тези резултати съответстват на клинично значимо намаление на риска за прогресия на заболяването или смърт на 46% за пациентите, лекувани с абемациклиб плюс ароматазен инхибитор

Общата преживяемост не е достигната при окончателния анализ на PFS (за двете рамена са наблюдавани 93 събития). HR е 1,057 (95 % CI: 0,683, 1,633), $p = 0,8017$.

Анализ на PFS на серии на предварително определени подгрупи показва логични резултати за подгрупите пациенти, включително възраст (<65 или ≥65 години), място на заболяването, вид на заболяването (*de novo* метастази спрямо рецидив с метастази спрямо локално авансирал рецидив), наличие на измеримо заболяване, статус на прогестероновия рецептор и изходен функционален статус по ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group). Наблюдавано е намаление на риска за прогресия на заболяването или смърт при пациенти с висцерално заболяване (HR от 0,567 [95 % CI: 0,407, 0,789]), медиана на PFS 21,6 месеца спрямо 14,0 месеца; при пациенти само с костни метастази (HR от 0,565, [95 % CI: 0,306, 1,044]); а при пациенти с измеримо заболяване (HR от 0,517, [95% CI: 0,392, 0,681]).

При първия междинен анализ на общата преживяемост са наблюдавани 197 събития в двете рамена и установеното HR е 0,786 (95 % CI: 0,589, 1,049)

При втория междинен анализ на общата преживяемост са наблюдавани 255 събития в двете рамена и HR е 0,754 (95% CI: 0,584, 0,974). Резултатите от окончателния анализ на OS не са статистически значими (обобщени в Таблица 11 и Фигура 3)..

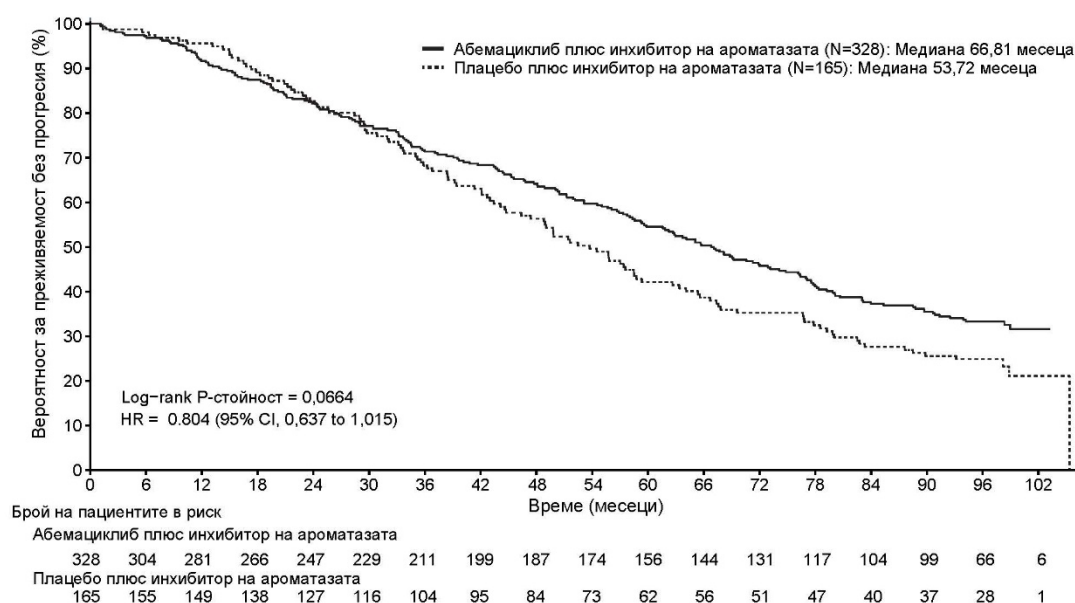
Таблица 11.: MONARCH 3: Обобщение на данните за общата преживяемост (intent-to-treat популация)

	Verzenio плюс анастрозол или летрозол	плацебо плюс анастрозол или летрозол
Обща преживяемост	N = 328	N = 165
Брой събития (n, %)	198 (60,4)	116 (70,3)
Медиана на OS [месеци] (95% CI)	66,81 (59,21, 74,83)	53,72 (44,75, 59,34)
Коефициент на риск (95% CI)	0,804 (0,637, 1,015)	

Съкращения: N = брой пациенти; CI = доверителен интервал; ITT = intent-to-treat; OS = обща преживяемост.

Анализите за обща преживяемост при пациенти с висцерално заболяване показват коефициент на риск 0,758 (95% CI: 0,558, 1,030). Медианата на общата преживяемост е 63,72 месеца в рамото на абемациклиб плюс ароматазен инхибитор и 48,82 месеца в рамото на плацебо плюс ароматазен инхибитор. Подобно на ITT популацията, резултатите не са статистически значими.

Фигура 3. MONARCH 3: Криви на Kaplan-Meier за общата преживяемост (intent-to-treat популация)



Рандомизирано проучване фаза 3 MONARCH 2: Verzenio в комбинация с фулвестрант

Ефикасността и безопасността на Verzenio в комбинация с фулвестрант са оценени в проучването MONARCH 2, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване фаза 3 при жени с HR-положителен, HER2 отрицателен локално авансирал или метастатичен рак на млечната жлеза. Пациентите са рандомизирани в съотношение 2:1 да получават Verzenio 150 mg два пъти дневно плюс фулвестрант 500 mg в интервали от един месец, като

допълнителна доза 500 mg се дава две седмици след първоначалната доза, спрямо плацебо плюс фулвестрант в същата доза. Първичната крайна точка е PFS, преценена от изследователя, оценена съгласно RECIST 1.1; основните вторични крайни точки за ефикасност са степен на обективно повлияване (ORR - objective response rate), степен на клинична полза (CBR - clinical benefit rate) и обща преживяемост (OS - overall survival).

Медианата на възрастта на включените пациенти е 60 години (диапазон, 32 - 91 години). Във всяко рамо на лечение повечето пациенти са от бялата раса и не са получавали химиотерапия за метастатично заболяване. 17 % от пациентките са преди/перименопаузални, със супресия на яйчниците с агонист на GnRH (гонадотропин-релизинг хормон). Приблизително 56 % от пациенти са имали висцерални метастази. Приблизително 25 % от пациентите са имали първична ендокринна резистентност (прогресия при лечение с ендокринна терапия в рамките на първите 2 години на адювантна ендокринна терапия или в рамките на първите 6 месеца на ендокринна терапия от първа линия за метастатичен рак на млечната жлеза), а за повечето, ендокринна резистентност, развита по-късно. 59 % от пациентите са получавали наскоро ендокринна терапия в условията на (нео)адювантно лечение, а 38 % - в условията на наличие на метастази.

Проучването постига своята първична крайна точка за подобряване на PFS. Първичните резултати за ефикасност са обобщени в Таблица 12 и Фигура 4.

Таблица 12. MONARCH 2: Обобщение на данните за ефикасност (оценка на изследователя, intent-to-treat популация)

	Verzenio plus фулвестрант	Плацебо plus фулвестрант
Преживяемост без прогресия	N = 446	N = 223
Оценка на изследователя, брой на събитията (%)	222 (49,8)	157 (70,4)
Медиана [месеци] (95 % CI)	16,4 (14,4, 19,3)	9,3 (7,4, 12,7)
Коефициент на риск (95 % CI) и р-стойност	0,553 (0,449, 0,681), p = 0,0000001	
Независима оценка по рентгенови данни, брой на събитията (%)	164 (36,8)	124 (55,6)
Медиана [месеци] (95 % CI)	22,4 (18,3, NR)	10,2 (5,8, 14,0)
Коефициент на риск (95 % CI) и р-стойност	0,60 (0,363, 0,584); p < 0,0000001	
Степен на обективно повлияване^б [%] (95 % CI)	35,2 (30,8, 39,6)	16,1 (11,3, 21,0)
Продължителност на отговора [месеци] (95 % CI)	NR (18,05, NR)	25,6 (11,9, 25,6)
Обективен отговор за пациенти с измеримо заболяване^а	N = 318	N = 164
Степен на обективно повлияване ^б [%] (95 % CI)	48,1 (42,6, 53,6)	21,3 (15,1, 27,6)

Пълен отговор, (%)	3,5	0
Частичен отговор, (%)	44,7	21,3
Степен на клинична полза ^в (измеримо заболяване) [%] (95 % CI)	73,3 (68,4, 78,1)	51,8 (44,2, 59,5)

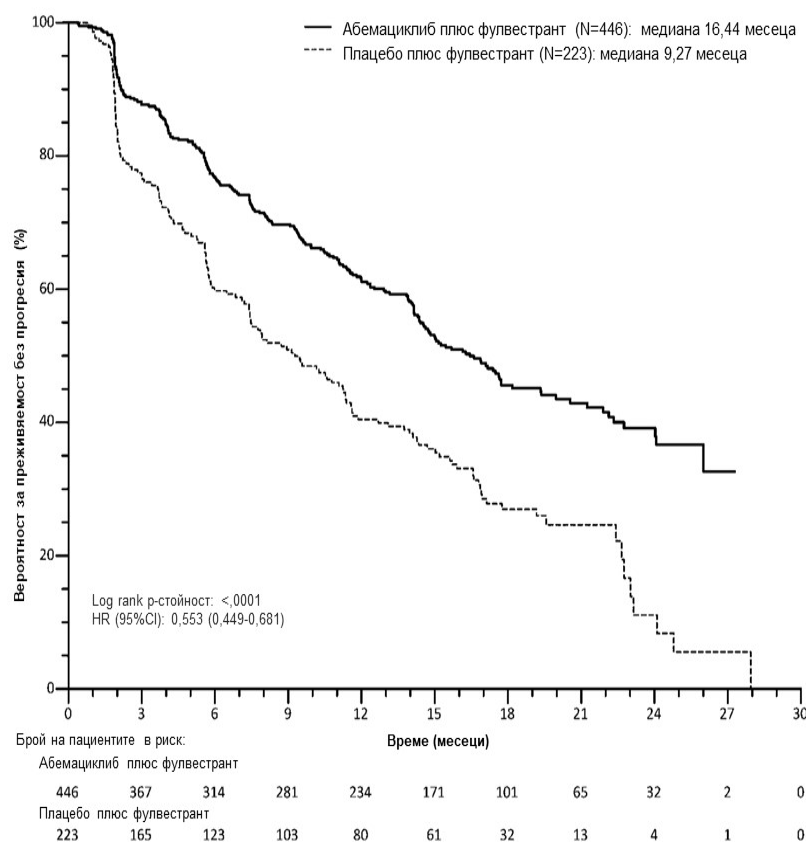
^а Измеримо заболяване, определено според RECIST версия 1.1

^б Пълен отговор + частичен отговор

^в Пълен отговор + частичен отговор + стабилно заболяване за ≥ 6 месеца

N = брой на пациентите; CI = доверителен интервал; NR = не е достигната.

Фигура 4. MONARCH 2: Криви на Kaplan-Meier за преживяемост без прогресия (оценка на изследователя, intent-to-treat популация)



Тези резултати съответстват на клинично значимо намаление на риска за прогресия на заболяването или смърт на 44,7 % за пациентите, лекувани с Verzenio плюс фулвестрант. Verzenio плюс фулвестрант удължава преживяемостта без прогресия без клинично значимо или значително увреждане на качеството на живот.

Анализ на PFS на серии на предварително определени подгрупи показва логични резултати за подгрупите пациенти, включително възраст (< 65 или ≥ 65 години), раса, географски регион, място на заболяването, резистентност към ендокринна терапия, наличие на измеримо заболяване, статус на прогестероновия рецептор и статус за менопауза. Наблюдавано е намаление на риска за прогресия на заболяването или смърт при пациенти с висцерално заболяване, [HR от 0,481 (95 % CI: 0,369, 0,627)], медиана на PFS 14,7 месеца спрямо 6,5 месеца; при пациенти само с костно заболяване (HR от 0,543 [95 % CI: 0,355, 0,833]); пациентите с измеримо заболяване (HR от 0,523 [95 % CI: 0,412, 0,644]). При пациенти, които са преди/перименопауза, относителният риск е 0,415 (95 % CI: 0,246, 0,698); при пациенти, които са отрицателни за прогестерон рецептор, HR е 0,509 (95 % CI: 0,325, 0,797).

В субпопулация с локално авансирало или метастатично заболяване, която преди това не е получавала ендокринна терапия, PFS също съответства.

При предварително определен междинен анализ OS (дата на заключване на данните 20 юни 2019 г.) в ИТТ – популацията показва статистически значимо подобрение при пациентите, приемащи Verzenio плюс фулвестрант, в сравнение с пациентите, приемащи плацебо плюс фулвестрант. Резултатите за общата преживяемост са обобщени в Таблица 12.

Таблица 13. MONARCH 2: Обобщение на данните за обща преживяемост (Intent-to-treat популация)

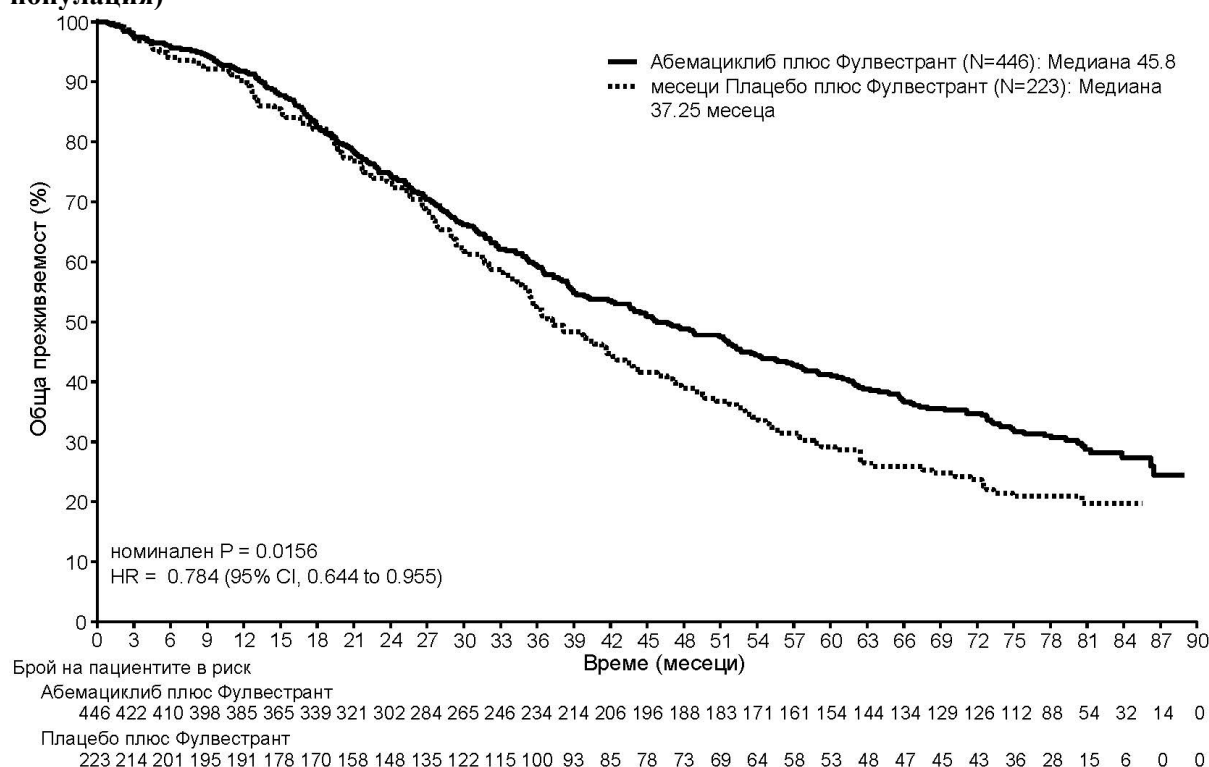
	Verzenio плюс фулвестрант	Плацебо плюс фулвестрант
Обща преживяемост	N = 446	N = 223
Брой на събитията (n, %)	211 (47,3)	127 (57,0)
Медиана на OS [месеци] (95 % CI)	46,7 (39,2, 52,2)	37,3 (34,4, 43,2)
Коефициент на риск (95 % CI)	0,757 (0,606, 0,945)	
p-стойност	0,0137	

N = брой на пациентите; CI = доверителен интервал; OS = обща преживяемост

Анализите за OS по стратификационни фактори показва коефициент на риск за OS 0,675 (95 % CI: 0,511, 0,891) при пациенти с висцерално заболяване и 0,686 (95 % CI: 0,451, 1,043) при пациенти с първична ендокринна резистентност.

При предварително определен окончателен анализ на общата преживяемост (дата на заключване на данните 18 март 2022 г.) са наблюдавани 440 събития в двете рамена. Подобрението на OS, наблюдавано по-рано при междинния анализ на OS (дата на заключване на данните 20 юни 2019 г.), се поддържа в рамото на абемациклиб плюс фулвестрант в сравнение с рамото на плацебо плюс фулвестрант, HR от 0,784 (95 % CI: 0,644, 0,955). Медианата на OS е 45,8 месеца в рамото на абемациклиб плюс фулвестрант и 37,25 месеца в рамото на плацебо плюс фулвестрант. Резултатите за общата преживяемост са представени на Фигура 5.

Фигура 5. MONARCH 2: Криви на Kaplan-Meier за общата преживяемост (Intent-to-treat популация)



Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Verzenios във всички подгрупи на педиатричната популация при рак на млечната жлеза (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Ефикасността и безопасността на Verzenios в комбинация с иринотекан и темозоломид са оценени в многоцентрово, рандомизирано, отворено проучване J1S-MC-JP04 фаза 2 при участници с рецидивиращ или рефрактерен сарком на Ewing. Първичната крайна точка е преживяемост без прогресия (PFS), оценена от заслепена независима комисия. 46 участници на възраст от 3 до 35 години, са рандомизирани да получават Verzenios плюс иринотекан и темозоломид или иринотекан и темозоломид в съотношение 2:1. 58,7% от пациентите (27 пациенти) са били на възраст < 18 години. 45 участници са лекувани в 21-дневни цикли до прогресия на заболяването или до изпълнение на други критерии за прекратяване. Не е наблюдавана разлика в PFS с добавянето на Verzenios. Медианата на PFS е била 2,8 месеца при пациенти, лекувани с Verzenios в комбинация с иринотекан и темозоломид, и 2,9 месеца при пациенти, лекувани с иринотекан и темозоломид (HR 0,64 [95% CI: 0,28, 1,45]).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Абсорбцията на абемациклиб е бавна, с T_{max} от 8 часа и средна абсолютна бионаличност приблизително 45%. В терапевтичния дозов интервал от 50 - 200 mg, увеличението в плазмената експозиция (AUC) и C_{max} е приблизително пропорционално на дозата.

Стационарно състояние се достига в рамките на 5 дни след многократно прилагане на дозата два пъти дневно, и абемациклиб кумулира със средногеометричен коефициент на кумулиране 3,7 (58 % CV) и 5,8 (65 % CV) на базата съответно на C_{max} и AUC. Храна с високо съдържание на мазнини повишава комбинираната AUC на абемациклиб и неговите активни метаболити с

9% и повишава $C_{\max}$ с 26 %. Тези промени не се считат за клинично значими. Следователно, абемациклиб може да се приема със или без храна.

Разпределение

Абемациклиб се свързва във висока степен с плазмените протеини при хора (средна свързана фракция приблизително 96 % до 98 %). Средногеометричният системен обем на разпределение е приблизително 750 l (69 % CV), което показва разпределение на абемациклиб в тъканите.

Концентрациите на абемациклиб и неговите активни метаболити в цереброспиналната течност са сравними с несвързаните плазмени концентрации.

Биотрансформация

Чернодробният метаболизъм е основният път на клирънс за абемациклиб. Абемациклиб се метаболизира до няколко метаболита главно от цитохром P450 (CYP) 3A4. Първичната биотрансформация е хидроксилирането до метаболит, който в кръвообръщението има AUC, която е 77 % от основното лекарство. В допълнение, N-дезетил и N-дезетилхидроксид метаболити в кръвообръщението имат AUCs, които са 39 % и 15 % от основното лекарство. Тези метаболити в кръвообръщението имат активност, подобна на абемациклиб.

Елиминиране

Средногеометричният чернодробен клирънс (CL) на абемациклиб е 21,8 l/час (39,8% CV), а средният полуживот на елиминиране от плазмата за абемациклиб при пациенти е 24,8 часа (52,1 % CV). След единична перорална доза на [^{14}C]-абемациклиб, приблизително 81 % от дозата се екскретира във фекалиите и 3,4 % се екскретира в урината. По-голямата част от дозата, която се елиминира във фекалиите, са метаболити.

Специални популации

Възраст, пол и телесно тегло

Възрастта, полът и телесното тегло нямат ефект върху експозицията на абемациклиб в популационен фармакокинетичен анализ при пациенти с рак (135 мъже и 859 жени; възрастов диапазон 24 - 91 години; и диапазон на телесното тегло 36 - 175 kg).

Чернодробно увреждане

Абемациклиб се метаболизира в черния дроб. Лека степен (клас А по Child Pugh) и умерена степен (клас В по Child Pugh) на чернодробно увреждане нямат ефект върху експозицията на абемациклиб. При пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (клас С по Child Pugh), $AUC_{0-\infty}$ на абемациклиб и активността, коригирана за несвързан абемациклиб плюс неговите активни метаболити, се повишава съответно 2,1 пъти и 2,4 пъти. Полуживотът на абемациклиб се увеличава от 24 до 55 часа (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Бъбречният клирънс на абемациклиб и неговите метаболити е незначителен. Леката степен и умерената степен на бъбречно увреждане нямат ефект върху експозицията на абемациклиб. Липсват данни при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане, терминален стадий на бъбречна болест или при пациенти на диализа.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Находките за основните прицелни органи с потенциално значение за хората са ефектите върху органите на стомашно-чревния тракт, хематолимфопоеичните органи и репродуктивен тракт при мъжки мишки, плъхове и кучета в проучвания с продължителност до 13 седмици. Ефекти

върху очите и сърдечните клапи са наблюдавани само при гризачи при клинично значими нива на експозиция. Ефекти върху белия дроб и скелетните мускули са наблюдавани само при плъхове при нива на експозиция най-малко 2 пъти по-високи от нивата на експозиция при хора, а ефекти върху бъбреците са наблюдавани само при гризачи при нива на експозиция най-малко 6 пъти по-високи от нивата на експозиция при хора. Пълно или частично възстановяване се наблюдава за всички прицелни органи в края на 28-дневния период на възстановяване, с изключение на ефектите върху репродуктивен тракт при мъжките.

Генотоксичност

Абемациклиб не е мутагенен при бактериален тест за обратни мутации (Ames), не е кластогенен в *in vitro* изследване за хромозомни аберации в човешки лимфоцити от периферна кръв и не е кластогенен в *in vivo* микронуклеарен тест върху костен мозък на плъхове.

Канцерогенност

Абемациклиб е оценен за канцерогенност в 2-годишни проучвания при плъхове и мишки. При мъжки плъхове ежедневното перорално приложение на абемациклиб води до доброкачествени тестикуларни интерстициални клетъчни аденоми при експозиции приблизително 1,5 пъти клиничната експозиция при хора. В допълнение, интерстициална клетъчна хиперплазия се наблюдава при експозиции приблизително 0,1 пъти клиничната експозиция при хора. Не е известно дали тези ефекти ще се проявят при хора. Няма неопластични находки при мишки или женски плъхове, дължащи се на приложението на абемациклиб.

Нарушение на фертилитета

Абемациклиб може да увреди фертилитета при мъже с репродуктивен потенциал. При проучвания за токсичност при многократно прилагане с продължителност до 3 месеца, свързаните с абемациклиб находки в тестисите, епидидимиса, простатата и семенните везикули включват намалено тегло на органите, интратубулни клетъчни остатъци, хипоспермия, тубулна дилатация, атрофия и дегенерация/некроза. Тези ефекти се наблюдават при плъхове и кучета при експозиции, приблизително 2 и 0,02 пъти клиничната експозиция съответно при хора. В проучване за фертилитет при мъжки плъхове, абемациклиб не оказва ефект върху репродуктивната функция.

В проучване за фертилитет и ранно ембрионално развитие при плъхове и в проучвания за токсичност при многократно прилагане, абемациклиб не оказва ефект върху репродуктивната ефективност или каквито и да било важни ефекти върху женския репродуктивен тракт, показващи риск от нарушен фертилитет при женски индивиди.

Токсичност за развитието

Абемациклиб е тератогенен и причинява намаляване на теглото на фетуса при експозиции на майката, подобни на препоръчителната доза при хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Кроскармелоза натрий
Лактоза монохидрат
Целулоза, микрокристална

Силициев диоксид, колоиден, хидриран
Натриев стеарил фумарат

Филмово покритие

Verszenios 50 mg филмирани таблетки

Поливинилов алкохол (E1203)

Титанов диоксид (E171)

Макрогол (E1521)

Талк (E553b)

Железен оксид, жълт (E172)

Железен оксид, червен (E172)

Verszenios 100 mg филмирани таблетки

Поливинилов алкохол (E1203)

Титанов диоксид (E171)

Макрогол (E1521)

Талк (E553b)

Verszenios 150 mg филмирани таблетки

Поливинилов алкохол (E1203)

Титанов диоксид (E171)

Макрогол (E1521)

Талк (E553b)

Железен оксид, жълт (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от полихлоротрифлуороетилен/PE/PVC, запечатани с алуминиево фолио в опаковки, съдържащи по 14, 28, 42, 56, 70 или 168 филмирани таблетки.

Перфорирани блистери с единични дози от алуминий/алуминий, съдържащи по 28 x 1 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 27 септември 2018 г.

Дата на последно подновяване: 23 юни 2023

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

ПРУ трябва да проведе следната мярка в рамките на посочения срок:

Описание	Срок
Постмаркетингово проучване за ефикасност (PAES): За по-нататъшна оценка на ефикасността и безопасността на Verzenio в комбинация с ендокринна терапия за адювантна терапия на пациенти с положителен хормонален рецептор (HR+), отрицателен за рецептор за човешки епидермален растежен фактор 2 (HER2), ранен рак на млечната жлеза, с ангажиране на лимфни възли, с висок риск от рецидив, ПРУ трябва да представи 5-годишно проследяване на проучването monarchE.	2Q 2026

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА 50 MG ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Verzenios 50 mg филмирани таблетки
абемациклиб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg абемациклиб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: лактоза. **Вижте листовката за допълнителна информация.**

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 филмирани таблетки

28 x 1 филмирани таблетки

28 филмирани таблетки

42 филмирани таблетки

56 филмирани таблетки

70 филмирани таблетки

168 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Verzenios 50 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР ЗА 50 MG ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Verzenios 50 mg таблетки
абемациклиб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Lilly

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

пн
вт
ср
чт
пт
сб
нд

Сутрин
Вечер

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ПЕРФОРИРАН БЛИСТЕР ЗА ЕДИНИЧНИ ДОЗИ ЗА 50 MG ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Verzenios 50 mg таблетки
абемациклиб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Lilly

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА 100 MG ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Verzenios 100 mg филмирани таблетки
абемациклиб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg абемациклиб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: лактоза. **Вижте листовката за допълнителна информация.**

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 филмирани таблетки
28 x 1 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
42 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки
70 филмирани таблетки
168 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Verzenios 100 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР ЗА 100 MG ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Verzenios 100 mg таблетки
абемациклиб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Lilly

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

пн
вт
ср
чт
пт
сб
нд

Сутрин
Вечер

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ПЕРФОРИРАН БЛИСТЕР С ЕДИНИЧНИ ДОЗИ ЗА 100 MG ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Verzenios 100 mg таблетки
абемациклиб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Lilly

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА 150 MG ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Verzenios 150 mg филмирани таблетки
абемациклиб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg абемациклиб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: лактоза. **Вижте листовката за допълнителна информация.**

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 филмирани таблетки
28 x 1 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
42 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки
70 филмирани таблетки
168 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Verzenios 150 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР ЗА 150 MG ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Verzenios 150 mg таблетки
абемациклиб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Lilly

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

пн
вт
ср
чт
пт
сб
нд

Сутрин
Вечер

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ПЕРФОРИРАН БЛИСТЕР С ЕДИНИЧНИ ДОЗИ ЗА 150 MG ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Verzenios 150 mg таблетки
абемациклиб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Lilly

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Verzenios 50 mg филмирани таблетки
Verzenios 100 mg филмирани таблетки
Verzenios 150 mg филмирани таблетки
абемациклиб (abemaciclib)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Verzenios и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Verzenios
3. Как да приемате Verzenios
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Verzenios
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Verzenios и за какво се използва

Verzenios е лекарство срещу рак, което съдържа активното вещество абемациклиб.

Абемациклиб блокира ефектите на белтъци, наречени циклин-зависима киназа 4 и 6. Тези белтъци са патологично активни при някои ракови клетки и ги карат да нарастват неконтролируемо. Блокирането на действието на тези белтъци може да забави развитието на раковите клетки, да намали тумора и да забави развитието на рака.

Verzenios се използва за лечение на някои видове рак на млечната жлеза (положителен за хормонален рецептор (HR+), отрицателен за рецептор за човешкия епидермален растежен фактор 2 (HER2-)), които:

- са се разпространили в лимфните възли на подмишницата, а не в други части на тялото, отстранени са хирургично и имат определени характеристики, които увеличават риска от завръщане на рака. Лечението се прилага в комбинация с хормонална терапия, като ароматазни инхибитори или тамоксифен, за да се предотврати завръщането на рака след операция (лечението след операция се нарича адювантна терапия)
- са се разпространили извън първоначалния тумор и/или в други органи. Той се прилага заедно с хормонални терапии, като ароматазни инхибитори или фулвестрант.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Verzenios

Не приемайте Verzenios

- ако сте алергични към абемациклиб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Verzenios може да:

- намали броя на Вашите бели кръвни клетки и може да бъдете изложени на по-висок риск от инфекция. Сериозни инфекции, като белодробни инфекции, могат да бъдат животозастрашаващи;
- причини образуване на кръвни съсиреци във вените;
- причини тежко или животозастрашаващо възпаление на белите дробове;
- повлияе върху начина на функциониране на Вашия черен дроб;
- причини диария. При първия признак на диария, започнете лечение с антидиарийно средство, като лоперамид. Пийте много течности.
- причини образуване на кръвни съсиреци в артериите при пациенти, които получават и хормонална терапия.

Вижте точка 4 „Възможни нежелани реакции“ и говорете с Вашия лекар, ако имате някакви симптоми.

Какво ще провери Вашият лекар преди и по време на Вашето лечение

Ще имате редовни кръвни изследвания преди и по време на лечението, за да се провери дали Verzenios оказва влияние върху кръвта Ви (бели кръвни клетки, червени кръвни клетки и тромбоцити) или концентрацията на чернодробните ензими в кръвта Ви.

Деца и юноши

Verzenios не трябва да се използва при деца и юноши под 18-годишна възраст.

Други лекарства и Verzenios

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

По-специално, кажете на Вашия лекар или фармацевт преди да приемете Verzenios, ако приемате следните:

- лекарства, които могат да повишат концентрацията на Verzenios в кръвта:
 - **Кларитромицин** (антибиотик, използван за лечение на бактериални инфекции)
 - **Итраконазол, кетоконазол, позаконазол, вориконазол** (използвани за лечение на гъбични инфекции)
 - **Лопинавир/ритонавир** (използвани за лечение на ХИВ/СПИН)
 - **Дигоксин** (използван за лечение на сърдечни заболявания)
 - **Дабигатран етексилат** (използван за намаляване на риска от инсулт и кръвни съсиреци)
- лекарства, които могат да намалят ефективността на Verzenios:
 - **Карбамазепин** (антиепилептик, използван за лечение на гърчове или припадъци)
 - **Рифампицин**, използван за лечение на туберкулоза (ТВ)
 - **Фенитоин** (използван за лечение на гърчове)
 - **Жълт кантарион** (билков продукт, използван за лечение на лека депресия и тревожност)

Verzenios с храна и напитки

Докато приемате лекарството избягвайте грейпфрут или сок от грейпфрут, тъй като те могат да повишат концентрацията на Verzenios в кръвта.

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Бременност

Не трябва да използвате Verzenios, ако сте бременна.

Трябва да избягвате забременяване докато приемате Verzenios.

Ако сте в състояние да имате деца, трябва да използвате подходящи методи на контрацепция (например, двойно-бариерна контрацепция като например, презерватив и диафрагма) по време на терапията и най-малко 3 седмици след завършване на лечението. Обсъдете контрацепция с Вашия лекар, ако съществува някаква вероятност да забременеете.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако забременеете.

Кърмене

Не трябва да кърмите, докато приемате Verzenios. Не е известно дали Verzenios преминава в кърмата.

Фертилитет

Verzenios може да намали фертилитета при мъжете. Говорете с Вашия лекар, за да потърсите съвет относно фертилитета преди лечението.

Шофиране и работа с машини

Умората и замайването са много чести нежелани реакции. Ако се чувствате необичайно уморени или замаяни, обърнете специално внимание при шофиране или работа с машини.

Verzenios съдържа лактоза

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него преди да приемете това лекарство.

Verzenios съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т. е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Verzenios

Препоръчителна доза

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Когато се прилага заедно с ендокринна терапия за лечение на рак на млечната жлеза, препоръчителната доза Verzenios е 150 mg, приета през устата два пъти дневно.

Ако получите никакви нежелани реакции докато приемате Verzenios, Вашият лекар може да намали дозата Ви или да спре лечението временно или за постоянно.

Кога и как да приемате Verzenios

Приемайте Verzenios два пъти дневно, по едно и също време всеки ден, за предпочитане сутрин и вечер, така че в организма Ви да има достатъчно лекарство през цялото време.

Можете да приемате таблетките със или без храна, само избягвайте грейпфрут и сок от грейпфрут (вж. точка 2 „Verzenios с храна и напитки“).

Глътнете таблетката цяла с чаша вода. Не дъвчете, не разтрошавайте или не разделяйте таблетките преди да ги глътнете.

Колко време да приемате Verzenios

Приемайте Verzenios непрекъсната до тогава, докогато Вашият лекар Ви каже. Ако приемате Verzenios за лечение на ранен рак на гърдата, трябва да го приемате за период до 2 години.

Ако сте приели повече от необходимата доза Verzenios

Ако сте приели твърде много таблетки или, ако някой друг приеме Вашето лекарство, свържете се с лекар или болница за съвет. Покажете картонената кутия на Verzenios и тази листовка. Може да е необходимо лечение.

Ако сте пропуснали да приемете Verzenios

Ако повърнете след приема на дозата или забравите да приемете доза, вземете следващата си доза в обичайното за Вас време. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата или повърнатата доза.

Ако сте спрели приема на Verzenios

Не спирайте приема на Verzenios, освен ако Вашият лекар не Ви каже да спрете да го приемате.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Свържете се с Вашия лекар незабавно, ако получите някой от следните:

- Симптоми като втрисане или повишена температура. Това може да е признак на нисък брой на белите кръвни клетки (което може да засегне повече от 1 на 10 души) и трябва да се лекува незабавно. Ако имате кашлица, повишена температура и затруднено дишане или болки в гърдите, това може да е признак на инфекция на белия дроб. Сериозните или животозастрашаващите инфекции са нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души).
- Болезнен оток на крака, болка в гърдния кош, задух, учестено дишане или учестен пулс, тъй като това може да са признаци на кръвни съсиреци във вената (което може да засегне до 1 на 10 души).
- Диария (която може да засегне повече от 1 на 10 души).

Направете справка в точка 2 за повече информация относно някои от възможните нежелани реакции, изброени по-горе.

Други нежелани реакции с Verzenios могат да са:

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Инфекции
- Намаление на броя на белите кръвни клетки, червените кръвни клетки и тромбоцитите
- Гадене, повръщане

- Възпаление или разраняване на устната кухина.
- Намален апетит
- Главоболие
- Промяна на вкуса
- Косопад
- Умора
- Замайване
- Сърбеж
- Обрив
- Отклонения в кръвните чернодробни изследвания

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- Сълзене на очите
- Мускулна слабост
- Суха кожа
- Възпаление на белите дробове, което причинява задух, кашлица и повишена температура
- Лошо храносмилане или стомашно разстройство
- Нарушения на ноктите като счупване или цепене на ноктите

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- Ниски нива на белите кръвни клетки с повишена температура
- Виждане за проблясъци на светлина или плаващи елементи в зрителното Ви поле
- Кератит (възпаление на роговицата).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Verzenios

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера и картонената опаковка след „Годен до:“/„EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че опаковката е повредена или има признаци на фалшифициране.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Verzenios

- Активно вещество: абемациклиб. Verzenios филмирани таблетки са с различно количество на активното вещество:
 - Verzenios 50 mg филмирана таблетка: всяка таблетка съдържа 50 mg абемациклиб.
 - Verzenios 100 mg филмирана таблетка: всяка таблетка съдържа 100 mg абемациклиб.
 - Verzenios 150 mg филмирана таблетка: всяка таблетка съдържа 150 mg абемациклиб.
- Други съставки в това лекарство:
 - Ядро на таблетката: колоиден хидриран силициев диоксид, кроскармелоза натрий, лактоза монохидрат, микрокристална целулоза, натриев стеарил фумарат (за допълнителна информация вижте точка 2 „Verzenios съдържа натрий“).
 - Филмово покритие: титанов диоксид (E171), талк (E553b), поливинилов алкохол (E1203), макрогол 3350 (E1521), жълт железен оксид (E172) [само за 50 mg и 150 mg таблетки], червен железен оксид (E172) [само за 50 mg таблетки].

Как изглежда Verzenios и какво съдържа опаковката

- Verzenios 50 mg филмирани таблетки са бежови, овални таблетки с вдлъбнато релефно означение „Lilly“ от едната страна и „50“ от другата страна.
- Verzenios 100 mg филмирани таблетки са бели, овални таблетки с вдлъбнато релефно означение „Lilly“ от едната страна и „100“ от другата страна.
- Verzenios 150 mg филмирани таблетки са жълти, овални таблетки с вдлъбнато релефно означение „Lilly“ от едната страна и „150“ от другата страна.

Verzenios се предлага в блистери в календарни карти, в опаковки, съдържащи по 14, 28, 42, 56, 70 и 168 филмирани таблетки и перфорирани блистери с единични дози, съдържащи по 28 x 1 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

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

Latvija

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.