

## Verzenios



### Lilly

Filmdragerad tablett 150 mg

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

Antineoplastiska medel, proteinkinashämmare

### Aktiv substans:

Abemaciclib

### ATC-kod:

L01XE50

Läkemedel från Lilly omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

**Verzenios** filmdragerad tablett 50 mg, 100 mg och 150 mg

**FASS-text:** *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 17 januari 2020.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt Biverkningar om hur man rapporterar biverkningar.

## Indikationer

Verzenios är indicerat för behandling av kvinnor med hormonreceptorpositiv (HR-positiv), human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2-negativ (HER2-negativ) lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer i kombination med en aromatashämmare eller fulvestrant som initial endokrinbaserad behandling, eller som tidigare fått endokrin behandling.

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

## Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

## Dosering

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

Dosering

### *Verzenios i kombination med endokrin behandling*

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

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

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

### *Dosjusteringar*

För hantering av vissa biverkningar kan behandlingsavbrott och/eller dosminskning bli nödvändigt, se tabell 1-6.

**Tabell 1. Rekommenderade dosjusteringar vid biverkningar**

|                       | <b>Verzenios-dos vid kombinationsbehandling</b> |
|-----------------------|---|
| Rekommenderad dos     | 150 mg två gånger dagligen                      |
| Första dosjusteringen | 100 mg två gånger dagligen                      |
| Andra dosjusteringen  | 50 mg två gånger dagligen                       |

**Tabell 2. Rekommenderade åtgärder vid hematologiska biverkningar**

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

| <b>Biverkans grad<sup>a, b</sup></b>                        | <b>Rekommenderade åtgärder</b>   |
|---|--|
| Grad 1 eller 2  | Ingen dosjustering behövs.   |
| Grad 3  | Gör uppehåll i behandlingen tills biverkan återgått till grad 2 eller lägre.<br>Ingen dosjustering behövs.     |
| Grad 3, återkommande, eller grad 4                          | Gör uppehåll i behandlingen tills biverkan återgått till grad 2 eller lägre.<br>Återuppta med nästa lägre dos. |
| När administrering av hematopoetiska tillväxtfaktorer krävs |  |

|  |  |
|--|--|
|  | Gör uppehåll i abemaciclibbehandlingen i minst 48 timmar efter administreringen av den senaste dosen hematopoetiska tillväxtfaktorer och tills biverkan återgått till grad 2 eller lägre.<br>Återuppta med nästa lägre dos såvida inte dosen redan var reducerad på grund av den biverkan som ledde till användning av tillväxtfaktor. |
|--|--|

<sup>a</sup>NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

<sup>b</sup>ANC: Grad 1: ANC < LLN - 1 500/mm<sup>3</sup>; Grad 2: ANC 1 000 - <1 500/mm<sup>3</sup>;

Grad 3: ANC 500 - <1 000/mm<sup>3</sup>; Grad 4: ANC <500/mm<sup>3</sup> LLN = lower limit of normal (nedre normalgränsen)

### Tabell 3. Rekommenderade åtgärder vid diarré

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

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

<sup>a</sup>NCI CTCAE

### Tabell 4. Rekommenderade åtgärder vid förhöjda aminotransferaser

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

| Biverkans grad <sup>a</sup>   | Rekommenderade åtgärder   |
|---|---|
| Grad 1 (>ULN-3,0 x ULN)<br>Grad 2 (>3,0-5,0 x ULN)  | Ingen dosjustering behövs.  |
| Persisterande eller återkommande grad 2 eller grad 3 (>5,0-20,0 x ULN)                                  | Gör uppehåll i behandlingen tills biverkan återgått till baslinjevärdet eller grad 1.<br>Återuppta med nästa lägre dos. |
| Förhöjning av ASAT-ALAT värden >3 x ULN med samtidigt totalt bilirubin >2 x ULN, i avsaknad av kolestas | Sätt ut abemaciclib.  |
| Grad 4 (>20,0 x ULN)  | Sätt ut abemaciclib.  |

<sup>a</sup>NCI CTCAE

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

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

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

<sup>a</sup> NCI CTCAE

**Tabell 6. Rekommenderade åtgärder vid icke-hematologiska biverkningar (gäller ej diarré, förhöjda aminotransferaser och och interstitiell lungsjukdom (ILD)/pneumonit)**

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

<sup>a</sup> NCI CTCAE

#### *CYP3A4-hämmare*

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

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

I de fall patienten fått dosen reducerad till 50 mg abemaciclib två gånger dagligen och samtidig administrering av en stark CYP3A4-hämmare inte kan undvikas, fortsätt med samma abemaciclibdos under noggrann övervakning av tecken på toxicitet. Alternativt kan abemaciclibdosen reduceras till 50 mg en gång dagligen eller sättas ut helt. Om CYP3A4-hämmaren sätts ut ska abemaciclibdosen ökas till den dos som användes innan CYP3A4-hämmaren sattes in (efter 3 till 5 halveringstider för CYP3A4-hämmaren).

#### *Särskilda patientgrupper*

##### *Äldre*

Ingen åldersbaserad dosjustering behövs.

##### *Nedsatt njurfunktion*

Ingen dosjustering behövs för patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion. Det saknas data om administrering av abemaciclib till patienter med gravt nedsatt njurfunktion, terminal njursjukdom, eller patienter som står på dialys. Abemaciclib ska administreras med försiktighet till patienter med gravt nedsatt njurfunktion, med noggrann övervakning avseende tecken på biverkan.

##### *Nedsatt leverfunktion*

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

#### *Pediatrik population*

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

#### Administreringsätt

Verzenios är avsett för oral användning.

Tabletterna kan tas med eller utan föda. De ska inte tas tillsammans med grapefrukt eller grapefruktjuice.

Patienterna ska ta tabletterna vid ungefär samma tid varje dag.

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

## Varningar och försiktighet

### Neutropeni

Neutropeni har rapporterats hos patienter som får abemaciklib. Dosjustering rekommenderas för patienter som utvecklar neutropeni av grad 3 eller 4. Dödsfall inträffade hos <1 % av patienterna. Patienterna ska uppmanas att rapportera alla feberepisoder till sin läkare.

### Infektioner

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

Patienter bör monitoreras för tecken och symptom på infektion och behandlas på medicinskt lämpligt sätt.

### Venös tromboembolism

Venös tromboembolism rapporterades hos 5,3 % av patienterna som behandlades med abemaciklib plus fulvestrant eller aromatashämmare, jämfört med 0,8 % av patienterna som behandlades med placebo plus fulvestrant eller aromatashämmare. Monitorera patienterna avseende tecken och symptom på djup ventrombos och lungemboli och behandla på medicinskt lämpligt sätt.

### Förhöjda aminotransferaser

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

### Diarré

Diarré är den vanligaste biverkningen. I kliniska studier var mediantiden till den första diarrén cirka 6–8 dagar, och mediandurationen var mellan 9–12 dagar (grad 2) eller 6–8 dagar (grad 3). Diarré kan leda till uttorkning. Patienterna ska börja med behandling mot diarré, t.ex. loperamid, vid första tecknet på lös avföring, samt öka sitt vätskeintag och meddela sin läkare. Dosjustering rekommenderas för patienter som utvecklar diarré av  $\geq$ grad 2.

### Samtidig användning av CYP3A4-inducerare

Samtidig användning av CYP3A4-inducerare ska undvikas på grund av risken för sämre effekt av abemaciklib.

### Interstitiell lungsjukdom (ILD)/pneumonit

Interstitiell lungsjukdom (ILD)/pneumonit har rapporterats hos patienter som får abemaciklib. Monitorera patienterna avseende pulmonella symptom indikativa för ILD/pneumonit och behandla på medicinskt

lämpligt sätt. Baserat på grad av ILDPneumonit kan abemaciklibdosen behöva justeras. Sätt ut abemaciklib för patienter med ILDPneumonit av grad 3 eller 4.

#### Visceral kris

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

#### Laktos

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

#### Natrium

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

## Interaktioner

Effekter av andra läkemedel på abemaciklibs farmakokinetik

Abemaciklib metaboliseras främst av CYP3A4.

#### *CYP3A4-hämmare*

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

Användning av starka CYP3A4-hämmare tillsammans med abemaciklib ska undvikas. Om starka CYP3A4-hämmare måste ges samtidigt ska abemaciklibdosen reduceras och eventuell toxicitet följas upp noga. Exempel på starka CYP3A4-hämmare är, men är inte begränsade till, klaritromycin, itraconazol, ketokonazol, lopinavir/titonavir, posakonazole eller vorikonazol. Undvik grapefrukt och grapefruktjuice. Ingen dosjustering är nödvändigt hos patienter som behandlas med moderat- eller svaga CYP3A4-hämmare. Dess bör dock monitoreras för tecken på bieffekter.

#### *CYP3A4-inducerare*

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

Effekter av abemaciklib på farmakokinetiken hos andra läkemedel

#### *Läkemedel som är substrat till transportproteiner*

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

Hos friska försökspersoner resulterade samtidig administrering av abemaciklib och loperamid, som är ett substrat till P-glykoprotein (P-gp), i en ökning av loperamidexponeringen i plasma med 9 % baserat på AUC<sub>0-∞</sub> och 35 % baserat på C<sub>max</sub>. Detta bedömdes som icke kliniskt relevant. Baserat på den hämning av

P-gp och bröstcancerresistensprotein (BCRP) *in vitro* som observerades med abemaciclib, kan *in vivo* -interaktioner mellan abemaciclib och sådana substrat till dessa transportproteiner som har snävt terapeutiskt index inträffa, t.ex. med digoxin eller dabigatranetexilat.

I en klinisk studie på patienter med bröstcancer sågs ingen kliniskt relevant farmakokinetisk läkemedelsinteraktion mellan abemaciclib och anastrozol, fulvestrant, exemestan, letrozol eller tamoxifen. Det är i dagsläget okänt om abemaciclib kan minska effekten av systemiskt verkande hormonella preventivmedel.

## Graviditet

Kategori D.

Fertila kvinnor/preventivmedel för kvinnor

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

Graviditet

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

## Amning

Grupp IVa.

Det är okänt om abemaciclib utsöndras i bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Patienter som får abemaciclib ska inte amma.

## Fertilitet

Det är inte känt om abemaciclib påverkar fertiliteten hos människa. I djurstudier sågs inga effekter på reproduktionsorganen hos hondjur. Emellertid tyder cytotoxiska effekter på reproduktionsorganen hos hanråttor och hanhundar på att abemaciclib kan försämra fertiliteten hos handjur.

## Trafik

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

## Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

Tabell över biverkningar

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

**Tabell 7. Biverkningar av abemaciclib i kombination med endokrin behandling rapporterade i fas 3-studier (N=768)**

| Organsystem<br><i>Frekvens</i><br>Föredragen term   | Abemaciclib plus endokrin behandling <sup>a</sup> |                         |                         |
|---|---|-------------------------|-------------------------|
|   | Biverkningar alla grader (%)                      | Biverkningar grad 3 (%) | Biverkningar grad 4 (%) |
| <b>Infektioner och infestationer</b><br><i>Mycket vanliga</i><br>Infektioner <sup>b</sup>                     | 43,6  | 5,2                     | 1,0                     |
| <b>Blodet och lymfsystemet</b><br><i>Mycket vanliga</i><br>Neutropeni   | 45,1  | 22,9                    | 2,5                     |
| Leukopeni   | 25,7  | 8,5                     | 0,3                     |
| Anemi   | 30,1  | 7,0                     | 0,1                     |
| Trombocytopeni  | 14,3  | 2,2                     | 1,0                     |
| <i>Vanliga</i><br>Lymfopeni   | 7,3   | 3,0                     | 0,1                     |
| <i>Mindre vanliga</i><br>Febril neutropeni  | 0,9   | 0,7                     | 0,1                     |
| <b>Metabolism och nutrition</b><br><i>Mycket vanliga</i><br>Nedsatt aptit                                     | 26,4  | 1,3                     | 0                       |
| <b>Centrala och perifera nervsystemet</b><br><i>Mycket vanliga</i><br>Dysgeusi                                | 14,3  | 0                       | 0                       |
| Yrsel   | 12,9  | 0,5                     | 0                       |
| <b>Ögon</b><br><i>Vanliga</i><br>Ökat tårflöde  | 6,8   | 0,1                     | 0                       |
| <b>Blodkärl</b><br><i>Vanliga</i><br>Venös tromboembolism <sup>c</sup>  | 5,3   | 1,7                     | 0,3                     |
| <b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b><br><i>Vanliga</i><br>Interstitiell lungsjukdom (ILD)/pneumonit | 3,4   | 0,4                     | 0,1                     |
| <b>Magtarmkanalen</b>   | 84,6  | 11,7                    | 0                       |
| <i>Mycket vanliga</i> Diarré  | 27,7  | 1,2                     | 0                       |
| Kräkningar Illamående   | 43,5  | 2,1                     | 0                       |
| <b>Hud och subkutan vävnad</b><br><i>Mycket vanliga</i><br>Alopeci  | 20,7  | 0                       | 0                       |
| Klåda   | 12,9  | 1,0                     | 0                       |
| Utslag  | 13,5  | 0                       | 0                       |
| <i>Vanliga</i><br>Torr hudhud   | 9,0   | 0                       | 0                       |



|  |              |            |          |
|--|--------------|------------|----------|
| <b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b><br><i>Vanliga</i><br>Muskelsvaghet                                    | 8,3          | 0,5        | 0        |
| <b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b><br><i>Mycket vanliga</i><br>Utmattning<br>Feber | 40,5<br>10,7 | 2,3<br>0,1 | 0<br>0   |
| <b>Undersökningar</b><br><i>Mycket vanliga</i><br>Förhöjt alaninaminotransferas<br>Förhöjt aspartataminotransferas | 15,1<br>14,2 | 4,8<br>2,9 | 0,3<br>0 |

<sup>a</sup> Abemaciclib i kombination med letrozol, anastrozol eller fulvestrant.

<sup>b</sup> Infektioner omfattar alla rekommenderade termer som ingår i organsystemet "Infektioner och infestationer".

<sup>c</sup> Venösa tromboemboliska händelser omfattar DVT, lungemboli, cerebral venös sinustrombos, trombos i subklavikulär-axillarven, DVT i vena cava inferior och venös bäckenvenstrombos.

Beskrivning av utvalda biverkningar

#### *Neutropeni*

Neutropeni rapporterades ofta (45,1 %) och minskat antal neutrofiler av grad 3 eller 4 (baserat på laboratorieanalyser) rapporterades hos 28,2 % av patienterna som fick abemaciclib i kombination med aromatashämmare eller fulvestrant. Mediantiden till den första episoden av neutropeni av grad 3 eller 4 var 29 till 33 dagar och varaktigheten var mellan 11 - 15 dagar. Febril neutropeni rapporterades hos 0,9 % av patienterna. Dosjustering rekommenderas för patienter som utvecklar neutropeni av grad 3 eller 4.

#### *Diarré*

Diarré var den biverkning som oftast rapporterades (se tabell 6). Incidensen var högst under den första månaden med abemaciclibbehandling och sjönk sedan. Mediantiden till den första episoden av diarré var mellan 6 till 8 dagar i samtliga studier, och varaktigheten var i median 9 till 12 dagar (grad 2) och 6 till 8 dagar (grad 3) i samtliga studier. Diarrén gick tillbaka till baslinjegraden eller lägre med stödjande behandling som loperamid och/eller dosjustering.

#### *Förhöjda aminotransferaser*

Hos patienter som fick abemaciclib i kombination med aromatashämmare eller fulvestrant rapporterades förhöjt ALAT och ASAT som ofta förekommande (15,1 % respektive 14,2 %). ALAT- eller ASAT-förhöjning av grad 3 eller 4 (baserat på laboratorieresultat) rapporterades hos 6,1 % respektive 4,2 % av patienterna. ALAT-förhöjning av grad 3 eller 4 debuterade efter i median 57 till 61 dagar. Mediantiden till återgång till normalvärde var 14 dagar. ASAT-förhöjning av grad 3 eller 4 debuterade efter i median 71 till 185 dagar. Mediantiden till återgång till normalvärde var 13 till 15 dagar. Dosjusteringar rekommenderas för patienter som utvecklar ALAT- eller ASAT-förhöjning av grad 3 eller 4.

#### *Kreatinin*

Även om det inte är en biverkning har abemaciklib visat sig öka serumkreatinin hos 98,3 % av patienterna (baserat på laboratorieresultat), av vilka 1,9 % var av grad 3 eller 4 (baserat på laboratorieresultat). Hos patienter som enbart fick en aromatashämmare eller fulvestrant rapporterades förhöjt serumkreatinin hos 78,4 % (alla grader). Abemaciklib har visat sig öka serumkreatinin på grund av hämning av de transportproteiner som medverkar i den tubulära sekretionen i njurarna utan att inverka på den glomerulära funktionen (uppmätt som iohexol-clearance). I kliniska studier ökade serumkreatininvärdet under den första månaden med abemaciklibbehandling, höll sig stabilt på den högre nivån under hela behandlingsperioden, gick ner igen när behandlingen sattes ut, och åtföljdes inte av några förändringar av njurfunktionsmarkörer som blodurea (BUN), cystatin C eller beräknad glomerulär filtrationshastighet baserat på cystatin C.

#### *Rapportering av misstänkta biverkningar*

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se). Postadress

Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

## Överdoser

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

## Farmakodynamik

### Verkningsmekanism

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

### Farmakodynamisk effekt

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

### Hjärtats elektrofysiologi

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

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

*Randomiserad fas 3-studie MONARCH 3: Verzenios i kombination med aromatashämmare*

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

Patienternas medianålder vid inkluderingen var 63 år (intervall 32-88 år). Cirka 39 % av patienterna hade fått kemoterapi och 44 % hade fått antihormonell behandling som (neo)adjuvant terapi.

Patienter med tidigare (neo)adjuvant endokrin behandling måste ha avslutat denna behandling minst 12 månader före randomiseringen till studien. Majoriteten av patienterna (96 %) hade metastaserad sjukdom vid baslinjen. Cirka 22 % av patienterna hade enbart skelettmetastaser medan 53 % hade visceral metastaser.

Studien uppnådde det primära effektmåttet förlängd PFS. Primära effektresultat sammanfattas i tabell 7 och figur 1.

**Tabell 8. MONARCH 3: Sammanfattning av effektdata (prövarens bedömning, intent-to-treat-population)**

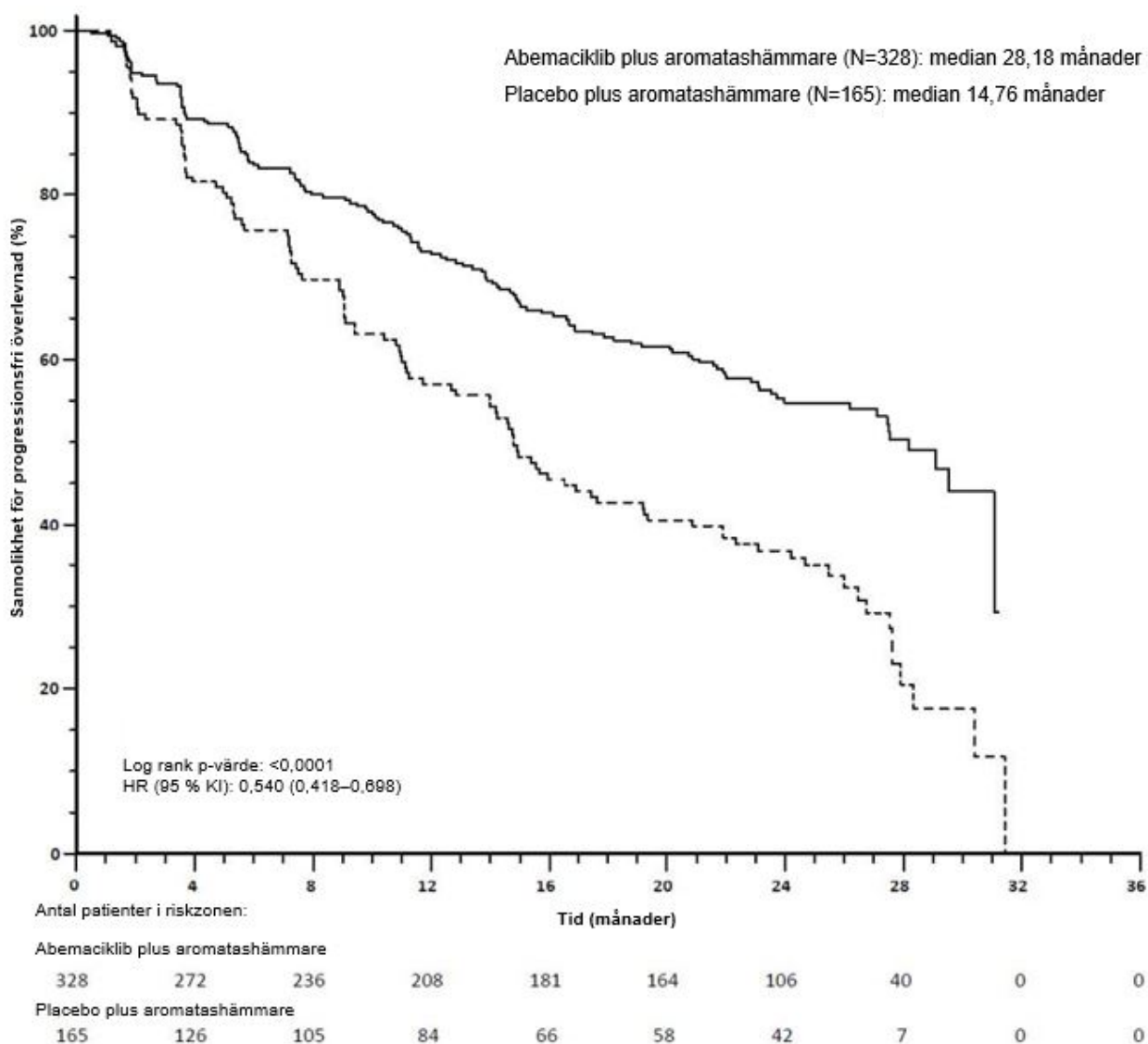
|  | Verzenios plus aromatashämmare   | Placebo plus aromatashämmare |
|--|----------------------------------|------------------------------|
| <b>Progressionsfri överlevnad</b>                                    | <b>N=328</b>                     | <b>N=165</b>                 |
| <b>Antal händelser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

<sup>a</sup> Mätbar sjukdom definierat enligt RECIST version 1.1

<sup>b</sup> Komplett respons + partiell respons

<sup>c</sup> Komplett respons + partiell respons + stabil sjukdom i  $\geq 6$  månader N=antal patienter;  
KI=konfidensintervall; NR=ej uppnått.

**Figur 1. MONARCH 3: Kaplan-Meier-diagram över progressionsfri överlevnad (enligt prövarens bedömning, intent-to-treat-population)**



Progressionsfri överlevnad (PFS) var signifikant längre för patienter som fick Verzenios plus aromatashämmare (AI), (riskkvot [HR] på 0,540 [95 % KI, 0,418-0,698]); median-PFS för patienterna som fick Verzenios plus aromatashämmare var 28,18 månader och 14,76 månader jämfört med patienter som fick placebo plus aromatashämmare. Dessa resultat motsvarade en kliniskt betydelsefull minskning av risken för sjukdomsprogression eller död med 46 % för patienterna som behandlades med abemaciklib plus en aromatashämmare.

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

En serie förbestämda undergruppsanalyser av PFS analyser visade samstämmiga resultat i olika undergrupper såsom ålder (<65 eller  $\geq 65$  år), sjukdomslokalisering, sjukdomsstatus (*de novo* med

metastaser resp. recidiverande med metastaser resp. lokalt framskriden recidiverande), mätbar sjukdom, progesteronreceptorstatus, samt ECOG-funktionsstatus vid baslinjen. Minskad risk för sjukdomsprogression eller död observerades hos patienter med visceral sjukdom (HR 0,567 [95 % KI: 0,407; 0,789]), median-PFS 21,6 månader resp. 14,0 månader; hos patienter med enbart skelettsjukdom (HR 0,565 [95 % KI: 0,306; 1,044]); och hos patienter med mätbar sjukdom (HR 0,517, [95 % KI: 0,392; 0,681]).

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

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

Patienternas medianålder vid inkludering var 60 år (intervall 32–91 år). Majoriteten av patienterna i båda behandlingsarmarna var kaukasier och hade inte fått kemoterapi för metastaserad sjukdom. 17 % av patienterna var pre-/perimenopausal genom ovariesuppression med en GnRH-agonist. Cirka 56 % av patienterna hade visceral metastaser. Omkring 25 % av patienterna hade primär hormonresistens (progression på endokrin behandling inom de två första åren med adjuvant endokrin behandling eller inom de första 6 månaderna med första linjens endokrin behandling för metastaserande bröstcancer) och hos majoriteten utvecklades hormonresistens senare. 59 % av patienterna hade fått sin senaste hormonbehandling som (neo)adjuvant behandling och 38 % hade metastaser.

Studien uppnådde det primära effektmåttet förlängd PFS. Primära effektresultat sammanfattas i tabell 8 och figur 2.

**Tabell 9. MONARCH 2: Sammanfattning av effektdata (prövarens bedömning, intent-to-treat population)**

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

|  |                   |                   |
|--|-------------------|-------------------|
| Partiell respons (%)   | 44,7              | 21,3              |
| Klinisk nytta <sup>c</sup> (mätbar sjukdom)<br>[%] (95 % KI) | 73,3 (68,4; 78,1) | 51,8 (44,2; 59,5) |

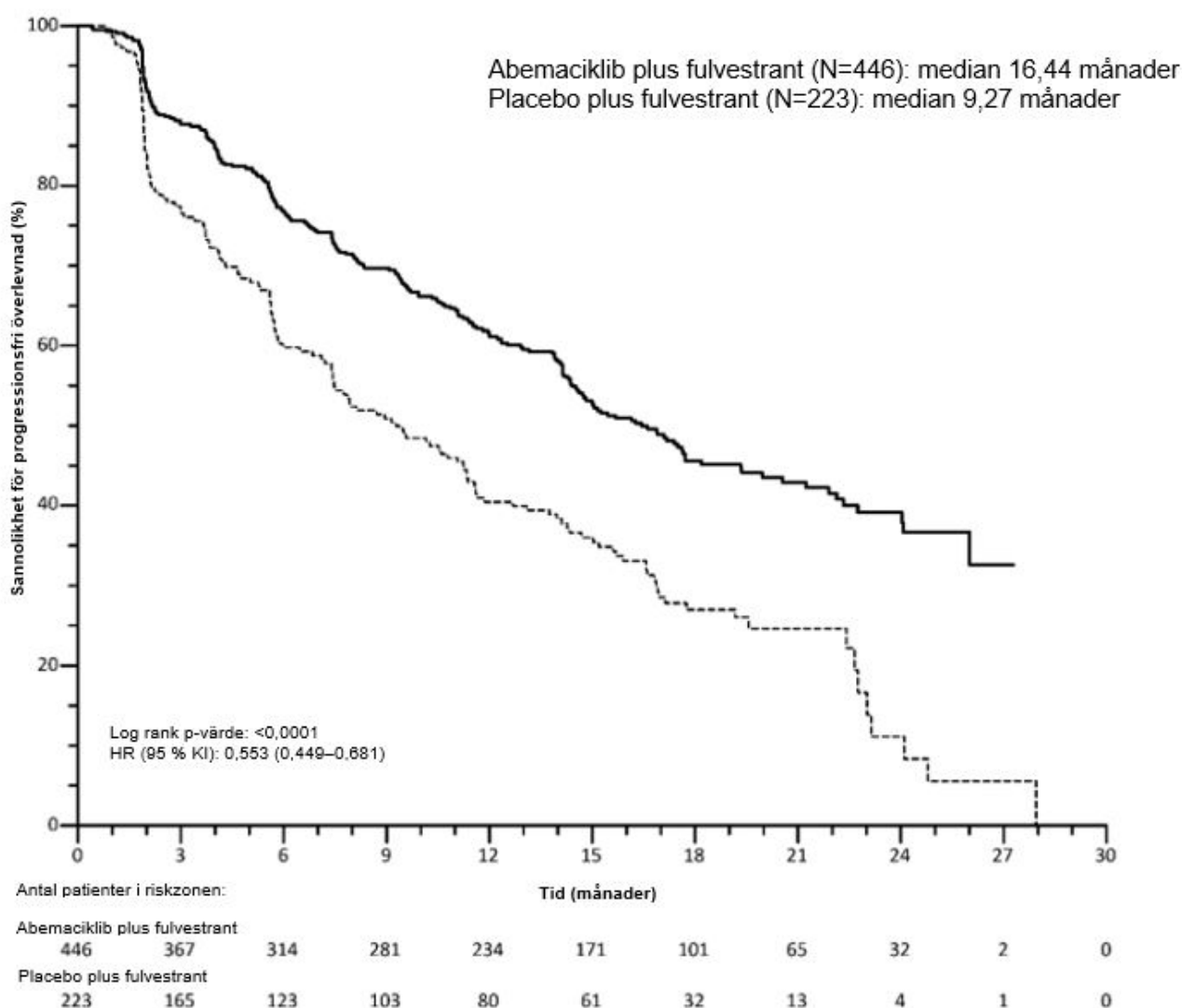
<sup>a</sup> Mätbar sjukdom definierat enligt RECIST version 1.1

<sup>b</sup> Komplett respons + partiell respons

<sup>c</sup> Komplett respons + partiell respons + stabil sjukdom i  $\geq 6$  månader

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

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



Median-PFS var signifikant längre för patienter i Verzenios plus fulvestrant-armen (HR 0,553 [95 % KI 0,449; 0,681]); median-PFS var 16,4 månader jämfört med 9,3 månader för patienter i placebo plus fulvestrant-armen. Dessa resultat motsvarar en kliniskt betydelsefull minskning av risken för sjukdomsprogression eller död med 44,7 % och en 7,2 månaders förlängning av median-PFS för patienter som behandlades med Verzenios plus fulvestrant. Verzenios plus fulvestrant förlängde den progressionsfria överlevnaden utan vare sig någon kliniskt meningsfull eller signifikant försämring av hälsorelaterad livskvalitet.

En serie av förbestämda undergruppsanalyser av PFS visade samstämmiga resultat i olika undergrupper såsom ålder (<65 eller  $\geq 65$  år), etnicitet, geografisk region, sjukdomslokalisering, resistens mot

hormonbehandling, mätbar sjukdom, progesteronreceptorstatus och menopausal status. Minskad risk för sjukdomsprogression eller död observerades hos patienter med visceral sjukdom (HR 0,481 [95% KI: 0,369; 0,627], median-PFS 14,7 mån. resp. 6,5 mån.); hos patienter med enbart skelettsjukdom (HR 0,543 [95 % KI: 0,355; 0,833]); och hos patienter med mätbar sjukdom (HR 0,523, [95 % KI: 0,412; 0,644]). Hos pre-/postmenopausal patienter var HR 0,415 (95 % KI: 0,246; 0,698); hos patienter som var progesteronreceptornegativa var HR 0,509 (95 % KI: 0,325; 0,797). PFS var konsekvent även i en undergrupp med lokalt avancerad eller metastaserad sjukdom som inte tidigare fått endokrin behandling.

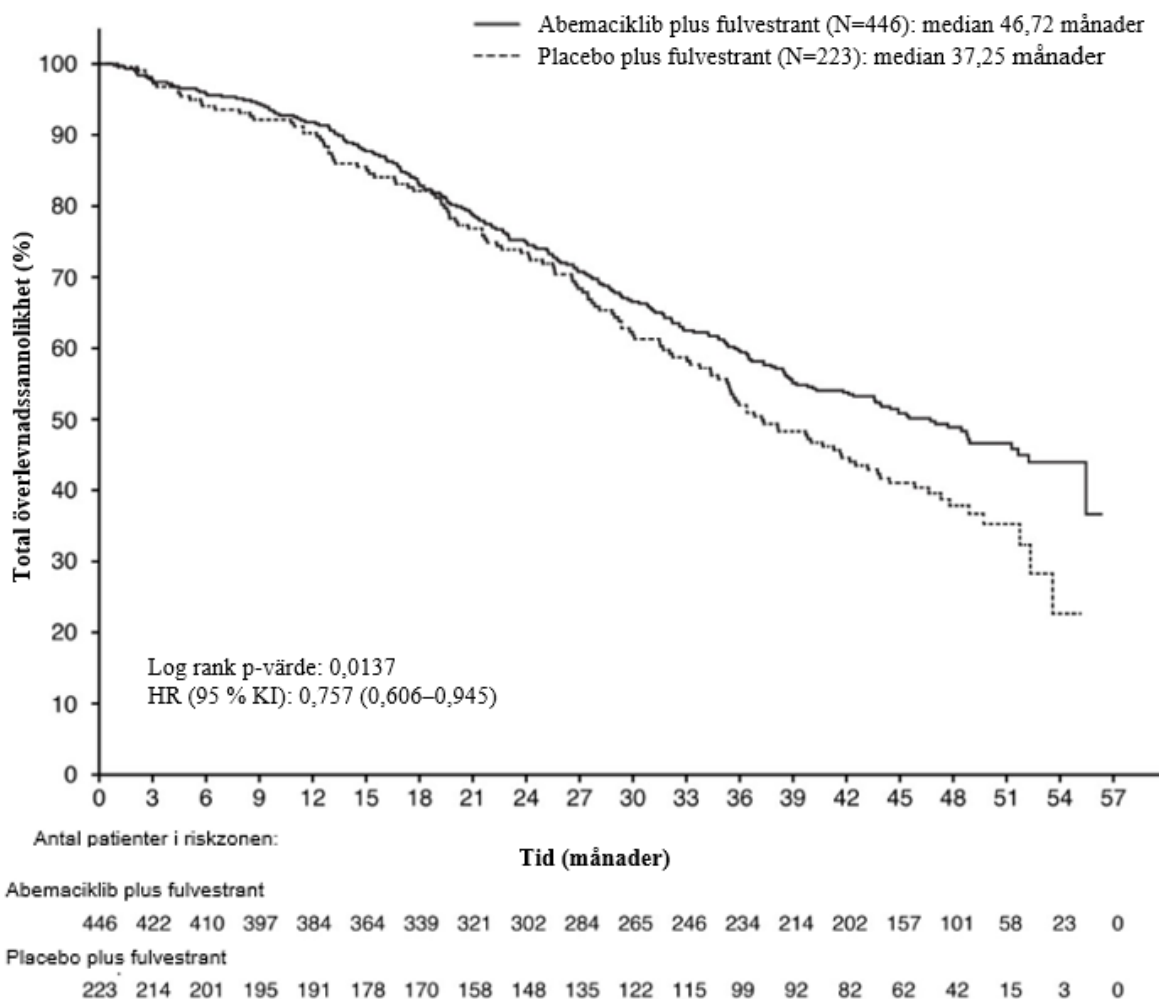
ITT-populationen (intent-to-treat) analyserades i avseende av total överlevnad (OS), som visade en statistiskt signifikant förlängning för de patienter som fick Verzenios plus fulvestrant jämfört med de som fick placebo plus fulvestrant. Resultaten för totala överlevnad sammanfattas i tabell 10 och figur 3.

**Tabell 10. MONARCH 2: Sammanfattning av total överlevnad (intent-to-treat-population)**

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

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

**Figur 3. MONARCH 2: Kaplan-Meier-diagram över total överlevnad (intent-to-treat-population)**



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

#### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Verzenio för alla grupper av den pediatrika populationen för bröstcancer.

## Farmakokinetik

### Absorption

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

### Distribution



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

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

#### Metabolism

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

#### Eliminering

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

#### Särskilda patientgrupper

##### *Ålder, kön och kroppsvikt*

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

##### *Nedsatt leverfunktion*

Abemaciclib metaboliseras i levern. Lätt (Child-Pugh A) och måttligt (Child-Pugh B) nedsatt leverfunktion hade ingen effekt på exponeringen för abemaciclib. Hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child Pugh C), ökade AUC<sub>0-∞</sub> för abemaciclib med 2,1 gånger och för potensjusterat obundet abemaciclib plus dess aktiva metaboliter med 2,4 gånger. Abemaciclibs halveringstid ökade från 24 till 55 timmar.

##### *Nedsatt njurfunktion*

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

## Prekliniska uppgifter

De viktigaste resultaten som rör målorganen och som kan ha relevans för människa var effekterna på gastrointestinala och hematolymfopoetiska organ hos råtta och hund i studier som varade i upp till 13 veckor. Effekter på lung- och skelettmuskulatur observerades endast på råtta vid exponeringar som var omkring dubbelt så höga som hos människa, och effekter på njurarna observerades endast på råtta vid exponeringar som var omkring 6 gånger så höga som hos människa. Komplet eller partiell återhämtning sågs i alla målorgan efter 28 dagars återhämtningsperiod.

#### Gentoxicitet

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

Karcinogenicitet

Inga specifika djurstudier för att undersöka karcinogen potential hos abemaciclib har utförts.

Utvecklingstoxicitet

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

## Innehåll

### Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Verzenios 50 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 50 mg abemaciclib.

*Hjälpämne(n) med känd effekt*

Varje filmdragerad tablett innehåller 14 mg laktos monohydrat.

Verzenios 100 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg abemaciclib.

*Hjälpämne(n) med känd effekt*

Varje filmdragerad tablett innehåller 28 mg laktos monohydrat.

Verzenios 150 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg abemaciclib.

*Hjälpämne(n) med känd effekt*

Varje filmdragerad tablett innehåller 42 mg laktos monohydrat.

### Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

kroskarmellosnatrium

laktosmonohydrat

mikrokristallin

cellulosa kolloidal hydrerad kiselgel

natriumstearylfumarat

Filmdragering

*Verzenios 50 mg filmdragerad tablett*

polyvinylalkohol (E1203)

titandioxid (E171)

makrogol (E1521)

talk (E553b)

gul järnoxid (E172)

röd järnoxid (E172)

*Verzenios 100 mg filmdragerad tablett*

polyvinylalkohol (E1203)

titandioxid (E171)

makrogol (E1521)

talk (E553b)

*Verzenios 150 mg filmdragerad tablett*

polyvinylalkohol (E1203)

titandioxid (E171)  
makrogol (E1521)  
talk (E553b)  
gul järnoxid (E172)

## Blandbarhet

Ej relevant.

## Hållbarhet, förvaring och hantering

### Hållbarhet

3 år.

### Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## Förpackningsinformation

*Filmdragerad tablett 50 mg* (beige) (oval tablett, 5,2 x 9,5 mm, märkt med "Lilly" på den ena sidan och "50" på den andra)

28 x 1 tablett(er) endosblister, 12087:72, F

2 x 14 tablett(er) blister, 12087:72, F

4 x 14 tablett(er) blister, 24105:11, F

*Filmdragerad tablett 100 mg* (Vit) (oval tablett, 6,6 x 12,0 mm, märkt med "Lilly" på den ena sidan och "100" på den andra)

28 x 1 tablett(er) blister, 12087:72, F

2 x 14 tablett(er) blister, 12087:72, F

4 x 14 tablett(er) blister, 24105:11, F

12 x 14 tablett(er) blister, 71800:99, F

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

28 x 1 tablett(er) endosblister, 12087:72, F

2 x 14 tablett(er) blister, 12087:72, F

4 x 14 tablett(er) blister, 24105:11, F

12 x 14 tablett(er) blister, 71800:99, F