

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Verzenios 50 mg Filmtabletten
Verzenios 100 mg Filmtabletten
Verzenios 150 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Verzenios 50 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 50 mg Abemaciclib.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 14 mg Lactose-Monohydrat.

Verzenios 100 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 100 mg Abemaciclib.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 28 mg Lactose-Monohydrat.

Verzenios 150 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 150 mg Abemaciclib.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 42 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Verzenios 50 mg Filmtabletten

Beige, ovale Tabletten mit einer Größe von 5,2 x 9,5 mm und der Prägung „Lilly“ auf der einen und „50“ auf der anderen Seite.

Verzenios 100 mg Filmtabletten

Weiß, ovale Tabletten mit einer Größe von 6,6 x 12,0 mm und der Prägung „Lilly“ auf der einen und „100“ auf der anderen Seite.

Verzenios 150 mg Filmtabletten

Gelbe, ovale Tabletten mit einer Größe von 7,5 x 13,7 mm und der Prägung „Lilly“ auf der einen und „150“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Verzenios ist angezeigt zur Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie

Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH = Luteinising Hormone-Releasing Hormone) kombiniert werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Verzenios sollte von onkologisch erfahrenen Ärzten eingeleitet und überwacht werden.

Dosierung

Verzenios in Kombination mit endokriner Therapie

Die empfohlene Dosis Abemaciclib bei Anwendung in Kombination mit endokriner Therapie beträgt 150 mg zweimal täglich. Für das in Kombination verwendete endokrine Arzneimittel beachten Sie bitte die Dosierungsempfehlung der entsprechenden Fachinformation.

Die Einnahme von Verzenios sollte ohne Unterbrechung fortgeführt werden, solange die Patientin klinisch von der Therapie profitiert oder bis zum Auftreten einer nicht-akzeptablen Toxizität.

Wenn die Patientin sich übergibt oder eine Dosis Verzenios auslässt, sollte sie angewiesen werden, die nächste Dosis wie ursprünglich geplant einzunehmen; eine zusätzliche Dosis sollte nicht eingenommen werden.

Dosisanpassungen

Bestimmte Nebenwirkungen können eine Dosisunterbrechung und/oder Dosisreduktion erforderlich machen, siehe Tabellen 1 bis 6.

Tabelle 1. Empfehlungen zur Dosisanpassung bei Nebenwirkungen

	Verzenios-Dosis Kombinationstherapie
Empfohlene Dosis	150 mg zweimal täglich
Erste Dosisanpassung	100 mg zweimal täglich
Zweite Dosisanpassung	50 mg zweimal täglich

Tabelle 2. Empfehlungen zum Vorgehen bei hämatologischen Toxizitäten

Das große Blutbild ist wie folgt zu überwachen: vor Beginn der Therapie mit Verzenios, alle 2 Wochen während der ersten beiden Monate, monatlich während der nächsten beiden Monate und wenn klinisch indiziert. Vor Behandlungsbeginn sollen absolute Neutrophilenzahlen (ANC = absolute neutrophil counts) $\geq 1500/\text{mm}^3$, Thrombozytenzahlen $\geq 100.000/\text{mm}^3$ und die Hämoglobinkonzentration ≥ 8 g/dl betragen.

Toxizität ^{a, b}	Empfehlungen zum Vorgehen
Grad 1 oder 2	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Grad 3	Unterbrechung der Behandlung bis zum Rückgang der Toxizität auf Grad 2 oder niedriger. Eine Dosisreduktion ist nicht erforderlich.
Grad 3 erneut auftretend; oder Grad 4	Unterbrechung der Behandlung bis zum Rückgang der Toxizität auf Grad 2 oder niedriger. Fortsetzung der Therapie mit der nächstniedrigeren Dosis.
Patientin benötigt die Gabe von Blutzell-Wachstumsfaktoren	Unterbrechung der Anwendung von Abemaciclib für mindestens 48 Stunden nach der letzten Gabe von Blutzell-Wachstumsfaktoren und bis zum Rückgang der Toxizität auf Grad 2 oder niedriger. Fortsetzung der Therapie mit der nächstniedrigeren Dosis, sofern die Dosis nicht bereits aufgrund der Toxizität, die zur Gabe des Wachstumsfaktors führte, reduziert wurde.

^a NCI CTCAE-Kriterien (Common Terminology Criteria for Adverse Events)

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

LLN = lower limit of normal

Tabelle 3. Empfehlungen zum Vorgehen bei Diarrhö

Beim ersten Anzeichen von dünnem Stuhl ist die Therapie mit einem Antidiarrhoikum wie Loperamid zu beginnen.

Toxizität ^a	Empfehlungen zum Vorgehen
Grad 1	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Grad 2	Wenn sich die Toxizität nicht innerhalb von 24 Stunden auf Grad 1 oder niedriger bessert, ist die Behandlung bis zur Besserung zu unterbrechen. Eine Verringerung der Dosis ist nicht erforderlich.
Grad 2 persistierend oder erneut auftretend nach Fortsetzung der Therapie mit gleicher Dosis trotz bestmöglicher unterstützender Maßnahmen	Unterbrechung der Behandlung bis zur Besserung der Toxizität auf Grad 1 oder niedriger. Fortsetzung der Therapie mit der nächstniedrigeren Dosis.
Grad 3 oder 4 oder Hospitalisierung erforderlich	

^a NCI CTCAE-Kriterien

Tabelle 4. Empfehlungen zum Vorgehen bei Anstieg der Aminotransferasen

Die Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST) sind wie folgt zu überwachen: vor Beginn der Therapie mit Verzenios, alle 2 Wochen während der ersten beiden Monate, monatlich während der nächsten beiden Monate und wenn klinisch indiziert.

Toxizität^a	Empfehlungen zum Vorgehen
Grad 1 (>ULN - 3,0 x ULN) Grad 2 (> 3,0 - 5,0 x ULN)	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Grad 2 persistierend oder erneut auftretend, oder Grad 3 (> 5,0 - 20,0 x ULN)	Unterbrechung der Behandlung bis zur Besserung der Toxizität auf die Ausgangswerte oder auf Grad 1. Fortsetzung der Therapie mit der nächstniedrigeren Dosis.
Erhöhung von AST und/oder ALT > 3 x ULN PLUS Gesamtbilirubin > 2 x ULN bei Nichtvorhandensein von Cholestase	Absetzen von Abemaciclib.
Grad 4 (> 20,0 x ULN)	Absetzen von Abemaciclib.

^a NCI CTCAE-Kriterien
ULN = upper limit of normal

Tabelle 5. Empfehlungen zum Vorgehen bei interstitieller Lungenerkrankung (ILD)/Pneumonitis

Toxizität^a	Empfehlungen zum Vorgehen
Grad 1 oder 2	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Persistierende oder erneut auftretende Toxizität Grad 2, die mit bestmöglichen unterstützenden Maßnahmen innerhalb von 7 Tagen nicht auf die Ausgangswerte oder Grad 1 zurückgeht	Unterbrechung der Behandlung bis zur Besserung der Toxizität auf die Ausgangswerte oder auf Grad 1. Fortsetzung der Therapie mit der nächstniedrigeren Dosis.
Grad 3 oder 4	Absetzen von Abemaciclib.

^a NCI CTCAE-Kriterien

Tabelle 6. Empfehlungen zum Vorgehen bei nicht-hämatologischen Toxizitäten (ausgenommen Diarrhö, Anstieg der Aminotransferasen und interstitielle Lungenerkrankung (ILD)/Pneumonitis)

Toxizität^a	Empfehlungen zum Vorgehen
Grad 1 oder 2	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Persistierende oder erneut auftretende Toxizität Grad 2, die mit bestmöglichen unterstützenden Maßnahmen innerhalb von 7 Tagen nicht auf die Ausgangswerte oder Grad 1 zurückgeht	Unterbrechung der Behandlung bis zum Rückgang der Toxizität auf Grad 1 oder niedriger. Fortsetzung der Therapie mit der nächstniedrigeren Dosis.
Grad 3 oder 4	

^a NCI CTCAE-Kriterien

CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Inhibitoren soll vermieden werden. Wenn die Anwendung starker CYP3A4-Inhibitoren nicht vermieden werden kann, ist die Abemaciclib-Dosis auf 100 mg zweimal täglich zu reduzieren.

Bei Patientinnen, deren Dosis bereits auf 100 mg Abemaciclib zweimal täglich reduziert wurde und bei denen eine gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Inhibitoren nicht zu vermeiden ist, ist die Abemaciclib-Dosis weiter auf zweimal täglich 50 mg zu reduzieren.

Bei Patientinnen, deren Dosis bereits auf 50 mg Abemaciclib zweimal täglich reduziert wurde und bei denen eine gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Inhibitoren nicht zu vermeiden ist, kann die Abemaciclib-Dosis unter genauer Beobachtung auf Anzeichen von Toxizität fortgesetzt werden. Alternativ kann die Abemaciclib-Dosis auf 50 mg Abemaciclib einmal täglich reduziert oder abgesetzt werden.

Wenn der CYP3A4-Inhibitor abgesetzt wird, ist die Abemaciclib-Dosis bis zu der Dosis zu steigern, die vor der Gabe des Inhibitors verabreicht wurde (nach 3 – 5 Halbwertszeiten des CYP3A4-Inhibitors).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patientinnen

Dosisanpassungen aufgrund des Alters sind nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich bei Patientinnen mit leichter oder mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion. Zur Anwendung von Abemaciclib bei Patientinnen mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion, terminaler Niereninsuffizienz oder bei dialysepflichtigen Patientinnen liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patientinnen mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion sollte die Anwendung mit Vorsicht und einer engmaschigen Überwachung auf Anzeichen von Toxizität erfolgen.

Eingeschränkte Leberfunktion

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich bei Patientinnen mit leichter (Child Pugh A) oder mittelschwerer Einschränkung (Child Pugh B) der Leberfunktion. Bei Patientinnen mit schwerer Einschränkung (Child Pugh C) der Leberfunktion wird eine Reduzierung der Dosierungsfrequenz auf eine einmal tägliche Einnahme empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Abemaciclib bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Verzenios ist zum Einnehmen bestimmt.

Die Einnahme darf mit oder ohne Nahrungsmittel erfolgen. Es sollte nicht zusammen mit Grapefruit oder Grapefruitsaft eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Die Patientinnen sollten ihre Tabletten jeden Tag möglichst zu denselben Uhrzeiten einnehmen.

Die Tablette ist als Ganzes zu schlucken (die Tabletten sollten vor dem Schlucken nicht gekaut, zerbrochen oder geteilt werden).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Neutropenie

Bei Patientinnen, die Abemaciclib erhalten, wurde Neutropenie berichtet. Bei Neutropenie Grad 3 oder 4 werden Dosisanpassungen empfohlen (siehe Abschnitt 4.2). Tödliche Ereignisse traten bei < 1 % der Patientinnen auf. Patientinnen sollten angewiesen werden, das Auftreten von Fieber ihrem Arzt zu melden.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Bei Patientinnen unter Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie wurden Infektionen mit einer höheren Häufigkeit berichtet als bei Patientinnen, die mit Placebo plus endokriner Therapie behandelt wurden. Bei Patientinnen unter Abemaciclib wurden Lungeninfektionen ohne gleichzeitige Neutropenie berichtet. Tödliche Ereignisse traten bei < 1 % der Patientinnen auf. Patientinnen sollten auf Anzeichen und Symptome von Infektionen überwacht und entsprechend behandelt werden.

Venöse Thromboembolie

Venöse Thromboembolien wurden bei 5,3 % der Patientinnen unter Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant oder Aromatasehemmern berichtet; im Vergleich zu 0,8 % der Patientinnen, die mit Placebo in Kombination mit Fulvestrant oder Aromatasehemmern behandelt wurden. Patientinnen sollten auf Anzeichen und Symptome von tiefer Venenthrombose und Lungenembolie überwacht und entsprechend behandelt werden.

Erhöhte Aminotransferasen

Anstiege der ALT- und AST-Werte wurden bei Patientinnen unter Abemaciclib beobachtet. Je nach Ausmaß des ALT- oder AST-Anstiegs können Anpassungen der Abemaciclib-Dosis erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2).

Diarrhö

Diarrhö ist die häufigste Nebenwirkung. In klinischen Studien betrug die Zeit bis zum Auftreten der ersten Diarrhö im Median etwa 6 bis 8 Tage, und die Diarrhö dauerte im Median 9 bis 12 Tage (Grad 2) bzw. 6 bis 8 Tage (Grad 3) an. Diarrhö kann mit Dehydratation verbunden sein. Patientinnen sollten bei ersten Anzeichen von dünnem Stuhl die Behandlung mit Antidiarrhoika wie z. B. Loperamid beginnen, die orale Flüssigkeitszufuhr erhöhen und ihren Arzt informieren. Für Patientinnen, die eine Diarrhö \geq Grad 2 entwickeln, wird eine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)/Pneumonitis

Bei Patientinnen, die Abemaciclib erhielten, wurde interstitielle Lungenerkrankung (ILD)/Pneumonitis gemeldet. Überwachen Sie die Patientinnen auf Lungensymptome, die auf eine ILD/Pneumonitis hinweisen und behandeln Sie diese medizinisch angemessen. Abhängig vom Grad der ILD/Pneumonitis kann eine Dosisanpassung von Abemaciclib erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2). Ein endgültiges Absetzen von Abemaciclib ist bei Patientinnen mit ILD/Pneumonitis Grad 3 oder 4 erforderlich.

Gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Induktoren sollte aufgrund des Risikos einer verminderten Wirksamkeit von Abemaciclib vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Viszerale Krise

Es gibt keine Daten zu Wirksamkeit und Verträglichkeit von Abemaciclib bei Patientinnen mit viszeraler Krise.

Lactose

Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, vollständigem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Abemaciclib

Abemaciclib wird überwiegend durch CYP3A4 metabolisiert.

CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Abemaciclib mit CYP3A4-Inhibitoren kann die Plasmakonzentration von Abemaciclib ansteigen lassen. Bei Patientinnen mit fortgeschrittener und/oder metastasierter Tumorerkrankung führte die gleichzeitige Anwendung des CYP3A4-Inhibitors Clarithromycin zu einem 3,4-fachen Anstieg der Plasma-Exposition von Abemaciclib und einem 2,5-fachen Anstieg der kombinierten, freien, der Aktivität angepassten Plasma-Exposition von Abemaciclib und seinen aktiven Metaboliten.

Die gleichzeitige Verabreichung starker CYP3A4-Inhibitoren mit Abemaciclib ist zu vermeiden. Wenn die Anwendung starker CYP3A4-Inhibitoren nicht vermieden werden kann, ist die Dosis von Abemaciclib unter einer genauen Beobachtung hinsichtlich Toxizität zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.2). Beispiele für starke CYP3A4-Inhibitoren sind: Clarithromycin, Itraconazol, Ketoconazol, Lopinavir/Ritonavir, Posaconazol oder Voriconazol. Der Verzehr von Grapefruit und das Trinken von Grapefruitsaft sind zu vermeiden.

Es ist keine Dosisanpassung bei Patientinnen erforderlich, die mit moderaten oder schwachen CYP3A4-Inhibitoren behandelt werden. Es sollte jedoch eine engmaschige Überwachung auf Anzeichen von Toxizität erfolgen.

CYP3A4-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von Abemaciclib mit dem starken CYP3A4-Induktor Rifampicin führte zu einem Absinken der Plasma-Konzentration von Abemaciclib um 95 % und der freien, der Aktivität angepassten Plasma-Konzentration von Abemaciclib und seinen aktiven Metaboliten gemessen an $AUC_{0-\infty}$ um 77 %. Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Induktoren (einschließlich, aber nicht beschränkt auf: Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin und Johanniskraut) ist aufgrund des Risikos einer verminderten Wirksamkeit von Abemaciclib zu vermeiden.

Auswirkungen von Abemaciclib auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Arzneimittel, die Substrate von Transportern sind

Abemaciclib und seine aktiven Hauptmetaboliten hemmen die renalen Transporter OCT2 (Organic Cation Transporter 2), MATE1 (Multidrug and Extrusion Toxin Protein) und MATE2-K. *In vivo* können Interaktionen von Abemaciclib mit klinisch relevanten Substraten dieser Transporter wie Dofetilid oder Kreatinin auftreten (siehe Abschnitt 4.8). In einer klinischen Arzneimittel-Wechselwirkungsstudie von Metformin (Substrat von OCT2, MATE1 und 2) mit 400 mg Abemaciclib konnte eine geringe aber klinisch nicht relevante Erhöhung (37 %) der Plasma-Exposition von Metformin beobachtet werden. Untersuchungen zufolge kann dies auf eine verminderte Nierensekretion bei unveränderter glomerulärer Filtration zurückgeführt werden.

Bei gesunden Probanden führte die gleichzeitige Anwendung von Abemaciclib und dem P-Glycoprotein (P-gp) Substrat Loperamid zu einem Anstieg der Plasma-Exposition von Loperamid um 9 % gemessen an $AUC_{0-\infty}$ sowie um 35 % gemessen an C_{max} . Dies wurde nicht als klinisch relevant angesehen. Allerdings könnten Interaktionen zwischen Abemaciclib und Substraten dieser Transporter mit enger therapeutischer

Breite, wie etwa Digoxin oder Dabigatranetexilat, auftreten, da *in vitro* eine Hemmung des P-gp und des BRCP (Breast Cancer Resistance Protein) durch Abemaciclib beobachtet werden konnte.

In einer klinischen Studie bei Patientinnen mit Brustkrebs gab es keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Arzneimittel-Interaktionen zwischen Abemaciclib und Anastrozol, Fulvestrant, Exemestan, Letrozol oder Tamoxifen.

Es ist derzeit nicht bekannt, ob Abemaciclib die Wirksamkeit systemisch wirkender hormoneller Kontrazeptiva vermindern kann.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter sollen während der Behandlung und für mindestens 3 Wochen nach Abschluss der Behandlung hochwirksame Verhütungsmethoden (z. B. doppelte Barrieremethoden) anwenden (siehe Abschnitt 4.5).

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Abemaciclib bei Schwangeren vor. Tierstudien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Der Einsatz von Verzenios in der Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen ohne Anwendung eines Verhütungsmittels wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Abemaciclib in die Muttermilch übertritt. Ein Risiko für Neugeborene oder Kleinkinder kann nicht ausgeschlossen werden. Frauen sollen während der Behandlung mit Abemaciclib nicht stillen.

Fertilität

Der Effekt von Abemaciclib auf die Fertilität beim Menschen ist nicht bekannt. In Tierstudien wurden keine Auswirkungen auf die weiblichen Reproduktionsorgane beobachtet. Zytotoxische Wirkungen auf den männlichen Reproduktionstrakt von Ratten und Hunden weisen jedoch darauf hin, dass Abemaciclib die Fertilität von Männern beeinträchtigen könnte (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Verzenios hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen. Patientinnen sollten angewiesen werden, beim Steuern eines Fahrzeugs oder beim Bedienen von Maschinen vorsichtig zu sein, falls während der Behandlung mit Verzenios Fatigue oder Schwindel auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Diarrhö, Infektionen, Neutropenie, Anämie, Fatigue, Übelkeit, Erbrechen und verminderter Appetit.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In der folgenden Tabelle werden die Nebenwirkungen in der Reihenfolge der Systemorganklassen nach dem MedDRA-System und der Häufigkeit sortiert aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $<1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $<1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$), sehr

selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad geordnet.

Tabelle 7. Gemeldete Nebenwirkungen in Phase 3 Studien von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie (N = 768)

Systemorganklasse <i>Häufigkeit</i> Bevorzugte Bezeichnung	Abemaciclib plus endokrine Therapie ^a		
	Toxizität, alle Grade (%)	Toxizität, Grad 3 (%)	Toxizität, Grad 4 (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen <i>Sehr häufig</i> Infektionen ^b	43,6	5,2	1,0
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems <i>Sehr häufig</i> Neutropenie Leukopenie Anämie Thrombozytopenie <i>Häufig</i> Lymphopenie <i>Gelegentlich</i> Febrile Neutropenie	45,1 25,7 30,1 14,3 7,3 0,9	22,9 8,5 7,0 2,2 3,0 0,7	2,5 0,3 0,1 1,0 0,1 0,1
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen <i>Sehr häufig</i> Verminderter Appetit	26,4	1,3	0
Erkrankungen des Nervensystems <i>Sehr häufig</i> Dysgeusie (Störungen des Geschmacksempfindens) Schwindel	14,3 12,9	0 0,5	0 0
Augenerkrankungen <i>Häufig</i> erhöhter Tränenfluss	6,8	0,1	0
Gefäßerkrankungen <i>Häufig</i> Venöse Thromboembolie ^c	5,3	1,7	0,3
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums <i>Häufig</i> Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)/ Pneumonitis	3,4	0,4	0,1
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts <i>Sehr häufig</i> Diarrhö Erbrechen Übelkeit	84,6 27,7 43,5	11,7 1,2 2,1	0 0 0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes <i>Sehr häufig</i> Alopezie Pruritus Ausschlag	20,7 13,5 12,9	0 0 1,0	0 0 0

Systemorganklasse <i>Häufigkeit</i> Bevorzugte Bezeichnung	Abemaciclib plus endokrine Therapie ^a		
	Toxizität, alle Grade (%)	Toxizität, Grad 3 (%)	Toxizität, Grad 4 (%)
<i>Häufig</i> Trockene Haut	9,0	0	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen <i>Häufig</i> Muskelschwäche	8,3	0,5	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort <i>Sehr häufig</i> Fatigue Pyrexie	40,5 10,7	2,3 0,1	0 0
Untersuchungen <i>Sehr häufig</i> Alanin-Aminotransferase (ALT) erhöht Aspartat-Aminotransferase (AST) erhöht	15,1 14,2	4,8 2,9	0,3 0

^a Abemaciclib in Kombination mit Letrozol, Anastrozol oder Fulvestrant

^b Infektionen enthalten alle bevorzugten Bezeichnungen, die Teil der Systemorganklasse „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ sind.

^c Venöse thromboembolische Ereignisse umfassen tiefe Venenthrombose, pulmonale Embolie, zerebrale Sinusvenenthrombose, axilläre Subklaviavenenthrombose, tiefe Venenthrombose der Vena cava inferior und Beckenvenenthrombose.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Neutropenie

Neutropenie wurde sehr häufig berichtet (45,1 %) und eine Abnahme der Neutrophilenzahl Grad 3 oder 4 (basierend auf Laborbefunden) wurde bei 28,2 % der Patientinnen festgestellt, die Abemaciclib in Kombination mit Aromatasehemmern oder Fulvestrant einnahmen. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen einer Neutropenie Grad 3 oder 4 betrug 29 bis 33 Tage, die mediane Zeit bis zur Erholung betrug 11 bis 15 Tage. Febrile Neutropenie wurde bei 0,9 % der Patientinnen berichtet. Eine Dosisanpassung wird für Patientinnen empfohlen, die eine Neutropenie Grad 3 oder 4 entwickeln (siehe Abschnitt 4.2).

Diarrhö

Diarrhö war die am häufigsten berichtete Nebenwirkung (siehe Tabelle 7). Die Inzidenz war während des ersten Monats der Behandlung mit Abemaciclib am höchsten und sank anschließend. Über verschiedene Studien hinweg betrug die mediane Zeit bis zum Eintritt des ersten Diarrhö-Ereignisses etwa 6 bis 8 Tage, die mediane Dauer der Diarrhö betrug 9 bis 12 Tage (Grad 2) bzw. 6 bis 8 Tage (Grad 3). Unter supportiver Therapie wie Loperamid und/oder Dosisanpassung von Abemaciclib (siehe Abschnitt 4.2) ging die Diarrhö auf das Ausgangsniveau oder einen niedrigeren Grad zurück.

Erhöhte Aminotransferasen

Bei Patientinnen, die Abemaciclib in Kombination mit Aromatasehemmern oder Fulvestrant erhielten, wurden sehr häufig ALT- und AST-Erhöhungen berichtet (15,1 % bzw. 14,2 %). ALT- oder AST-Erhöhungen Grad 3 oder 4 (basierend auf Laborbefunden) wurden bei 6,1 % und 4,2 % der Patientinnen berichtet. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen der ALT-Erhöpfung Grad 3 oder 4 betrug 57 bis 61 Tage und die mediane Zeit bis zum Rückgang betrug 14 Tage. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen der AST-Erhöpfung Grad 3 oder 4 betrug 71 bis 185 Tage und die mediane Zeit bis zur Normalisierung betrug 13 bis 15 Tage. Eine Dosisanpassung wird für Patientinnen empfohlen, die eine ALT- oder AST-Erhöpfung Grad 3 oder 4 entwickeln (siehe Abschnitt 4.2).

Kreatinin

Auch wenn es sich dabei nicht um eine Toxizität handelt, führte die Behandlung mit Abemaciclib bei 98,3 % der Patientinnen (basierend auf Laborbefunden) zu einem Anstieg der Kreatinin-Serumwerte, bei 1,9 % Grad

3 oder 4 (basierend auf Laborbefunden). Bei Patientinnen, die einen Aromatasehemmer oder Fulvestrant alleine erhielten, wurde bei 78,4 % ein Anstieg der Kreatinin-Serumwerte berichtet (alle Grade). Es zeigte sich, dass Abemaciclib zu einem Anstieg der Kreatinin-Serumwerte durch Hemmung renaler tubulärer sekretorischer Transporter führte ohne Einfluss auf die glomeruläre Filtration (gemessen anhand der Iohexol-Clearance) (siehe Abschnitt 4.5). In klinischen Studien stiegen Kreatinin-Serumwerte im ersten Monat der Behandlung mit Abemaciclib und blieben während der Therapie zwar erhöht, aber stabil. Nach Therapieende waren sie reversibel und gingen nicht mit Veränderungen der Nierenfunktionsmarker wie Blutkonzentrationen von Harnstoff und Cystatin C oder der berechneten glomerulären Filtrationsrate auf Basis von Cystatin C einher.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#)* anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung mit Abemaciclib können Symptome wie Fatigue und Diarrhö auftreten. Es sollten allgemeine unterstützende Maßnahmen angewendet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Arzneimittel, Proteinkinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01EF03

Wirkmechanismus

Abemaciclib ist ein potenter und selektiver Inhibitor der Cyclin-abhängigen Kinasen (cyclin-dependent kinase, CDK) 4 und 6, und zeigte in enzymatischen Assays die höchste Aktivität gegen Cyclin D1/CDK4. Abemaciclib verhindert die Phosphorylierung des Retinoblastom-Proteins (Rb) und blockiert so den Übergang des Zellzyklus von der G1- in die S-Phase der Zellteilung, was zur Unterdrückung des Tumorwachstums führt. In Östrogenrezeptor-positiven Brustkrebszelllinien verhinderte die kontinuierliche Hemmung mit Abemaciclib einen Rebound-Effekt hinsichtlich der Phosphorylierung von Rb und resultierte somit in Seneszenz und Apoptose. *In vitro* sind Rb-negative und Rb-verminderte Krebszelllinien im Allgemeinen weniger sensitiv gegenüber Abemaciclib. In Brustkrebs-Xenograft-Modellen führte die Therapie mit Abemaciclib bei ununterbrochener täglicher Einnahme in klinisch relevanten Konzentrationen allein oder in Kombination mit Antiöstrogenen zu einer Reduktion der Tumorgröße.

Pharmakodynamische Wirkungen

Bei Krebspatienten hemmt Abemaciclib CDK4 und CDK6, erkennbar an einer Hemmung der Phosphorylierung von Rb und Topoisomerase-II-alpha, was zu einer Hemmung des Zellzyklus upstream des G1-Restriktionspunkts führt.

Elektrokardiographie

Der Effekt von Abemaciclib auf das QTcF-Intervall wurde bei 144 Patientinnen mit fortgeschrittener Krebserkrankung untersucht. Bei der mittleren Maximalkonzentration von Abemaciclib im Steady State bei therapeutischer Dosierung wurden keine großen Veränderungen (d. h. > 20 ms) des QTcF-Intervalls festgestellt.

In einer Expositions-Response-Analyse von gesunden Probanden bei einer Exposition, die mit einer Dosierung von 200 mg Abemaciclib zweimal täglich vergleichbar ist, führte Abemaciclib nicht zu einer klinisch relevanten Verlängerung des QTcF-Intervalls.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

MONARCH 3, randomisierte Phase 3 Studie: Verzenios in Kombination mit Aromatasehemmern

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Verzenios in Kombination mit einem Aromatasehemmer (Anastrozol oder Letrozol) wurde in der Studie MONARCH 3 untersucht, einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase 3 Studie bei Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die in dieser Erkrankungssituation zuvor keine systemische Therapie erhalten hatten. Die Patientinnen wurden in einem Verhältnis 2:1 randomisiert auf Verzenios 150 mg zweimal täglich kombiniert mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer in täglicher Anwendung in empfohlener Dosis oder auf Placebo plus einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer nach dem gleichen Schema. Der primäre Endpunkt war das durch den Prüfarzt beurteilte progressionsfreie Überleben (progression-free survival, PFS) gemäß RECIST 1.1; wesentliche sekundäre Wirksamkeitseindpunkte beinhalteten die objektive Ansprechrate (Objective Response Rate, ORR), den klinischen Nutzen (Clinical Benefit Rate, CBR) und das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS).

Das mediane Alter der eingeschlossenen Patientinnen betrug 63 Jahre (Range: 32-88 Jahre). Etwa 39 % der Patientinnen hatten im (neo-) adjuvanten Setting eine Chemotherapie erhalten, 44 % eine antihormonelle Therapie. Patientinnen mit vorangegangener (neo-) adjuvanter endokriner Therapie mussten diese mindestens 12 Monate vor Randomisierung beendet haben. Die Mehrzahl der Patientinnen (96 %) wies zu Studienbeginn eine metastasierte Erkrankung auf. Etwa 22 % der Patientinnen wiesen eine alleinige Knochenbeteiligung, 53 % der Patientinnen viszerale Metastasen auf.

Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt, der Verlängerung des PFS. Die primären Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 8 und Abbildung 1 zusammengefasst.

Tabelle 8. MONARCH 3: Zusammenfassung der Wirksamkeitsdaten (Beurteilung durch den Prüfarzt, Intent-to-Treat Population)

	Verzenios plus Aromatasehemmer	Placebo plus Aromatasehemmer
Progressionsfreies Überleben	N=328	N=165
Beurteilung durch den Prüfarzt, Anzahl der Ereignisse (%)	138 (42,1)	108 (65,5)
Median [Monate] (95% CI)	28,18 (23,51; NR)	14,76 (11,24; 19,20)
Hazard-Rate (95% CI) und p-Wert	0,540 (0,418; 0,698), p=0,000002	
Unabhängige radiologische Auswertung, Anzahl der Ereignisse (%)	91 (27,7)	73 (44,2)
Median [Monate] (95% CI)	NR (NR; NR)	19,36 (16,37; 27,91)
Hazard-Rate (95% CI) und p-Wert	0,465 (0,339; 0,636); p < 0,000001	
Objektive Ansprechrate^b [%] (95% CI)	49,7 (44,3; 55,1)	37,0 (29,6; 44,3)
Dauer des Ansprechens [Monate] (95% CI)	27,39 (25,74; NR)	17,46 (11,21; 22,19)
Objektives Ansprechen bei Patientinnen mit messbarer Erkrankung^a	N=267	N=132
Objektive Ansprechrate ^b [%] (95% CI)	61,0 (55,2; 66,9)	45,5 (37,0; 53,9)
Komplette Remission (%)	3,4	0
Partielle Remission (%)	57,7	45,5
Klinischer Nutzen^c (Clinical Benefit Rate)^c (messbare Erkrankung) [%] (95% CI)	79,0 (74,1; 83,9)	69,7 (61,9; 77,5)

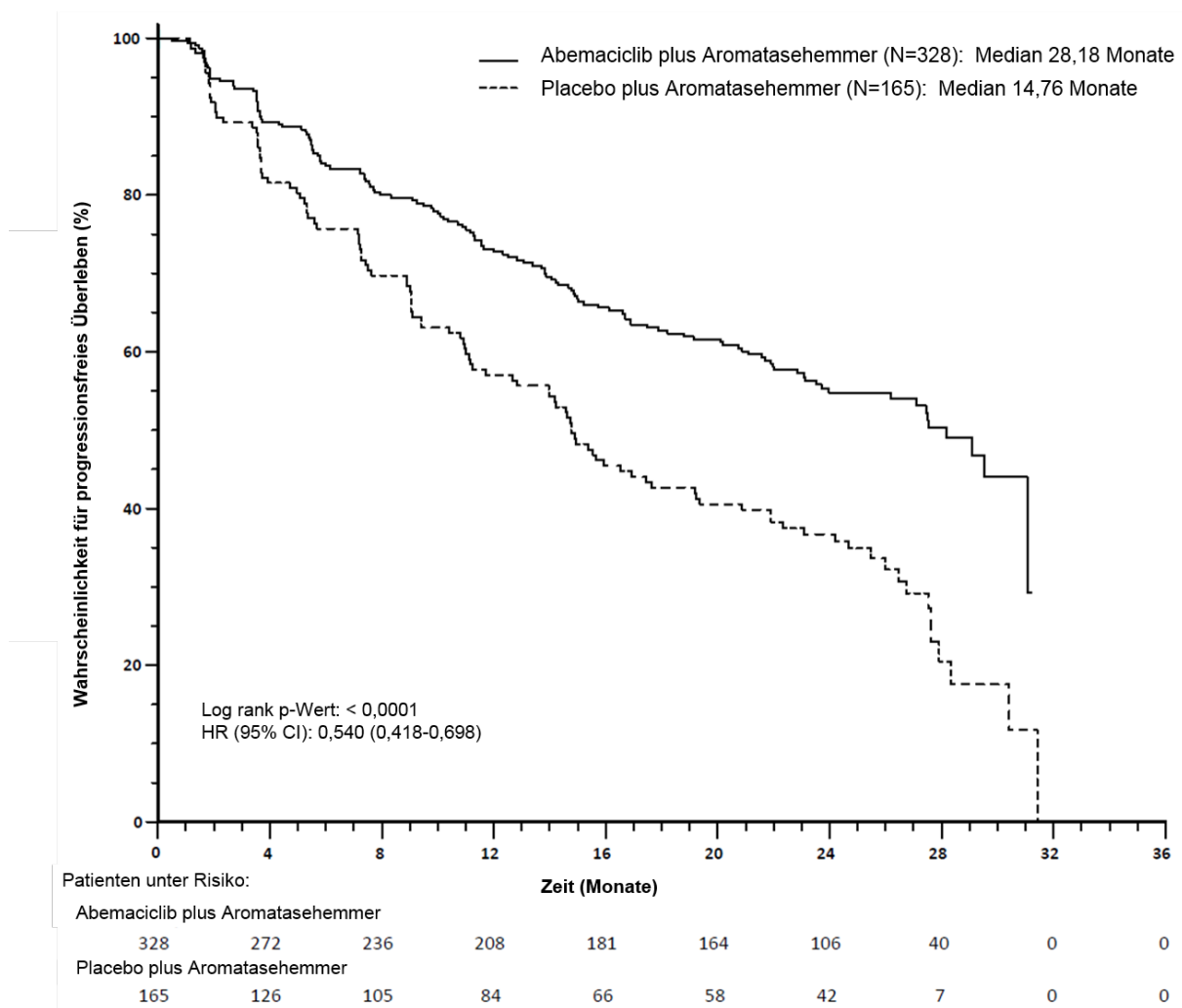
^a Messbare Erkrankung definiert nach RECIST version 1.1

^b Komplette Remission + partielle Remission

^c Komplette Remission + partielle Remission + stabile Erkrankung über ≥ 6 Monate

N = Anzahl der Patientinnen; CI = Konfidenzintervall (Confidence Interval); NR = nicht erreicht (not reached).

Abbildung 1. MONARCH 3: Kaplan-Meier-Plot des progressionsfreien Überlebens (Beurteilung durch den Prüfarzt, Intent-to-Treat Population)



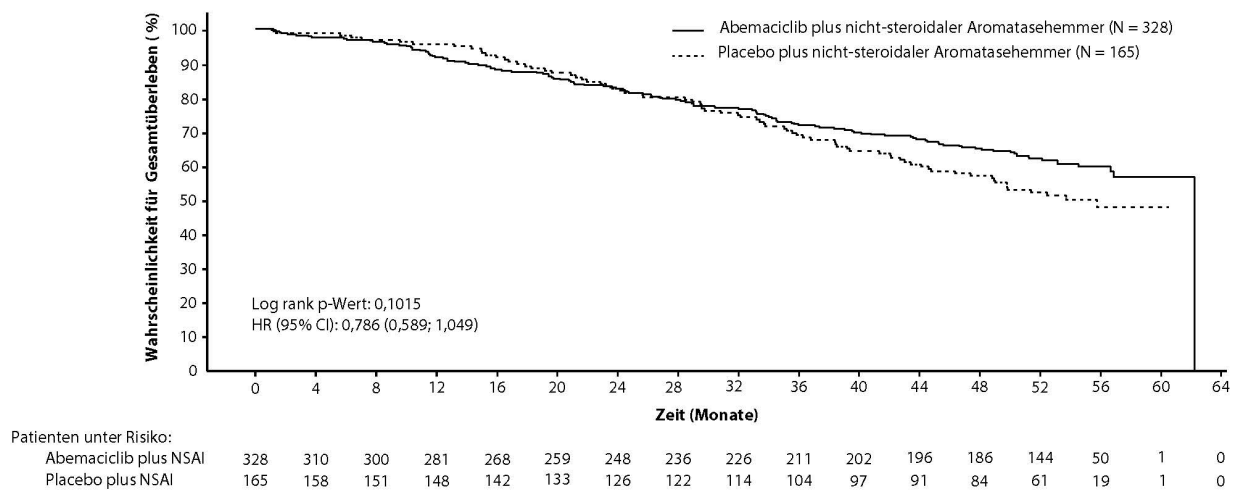
Das progressionsfreie Überleben (PFS) war unter Verzenio plus Aromatasehemmer (AI) signifikant verlängert (Hazard-Rate [HR] 0,540 [95 % CI: 0,418 bis 0,698]); das mediane PFS betrug unter Verzenio plus AI 28,18 Monate und unter Placebo plus AI 14,76 Monate. Diese Ergebnisse entsprechen einer klinisch bedeutsamen Risikoreduktion von Progression oder Tod um 46 % für Patientinnen unter Abemaciclib plus einem Aromatasehemmer.

Die Gesamtüberlebenszeit konnte zum Zeitpunkt der finalen-PFS-Analyse noch nicht beurteilt werden (Auftreten von 93 Ereignissen in beiden Therapiearmen). HR lag bei 1,057 (95 % CI: 0,683; 1,633), $p = 0,8017$.

Die PFS-Analyse einer Reihe von vorab definierter Subgruppen zeigte konsistente Ergebnisse über alle diese Subgruppen hinweg, einschließlich Alter (< 65 oder ≥ 65 Jahre), Lokalisation der Erkrankung, Erkrankungssituation (de novo Metastasierung vs. erneut aufgetretene Metastasierung vs. lokal fortgeschritten, wieder aufgetreten), Vorhandensein einer messbaren Erkrankung, Progesteronrezeptor-Status und ECOG-Performance-Status zu Studienbeginn. Eine Reduktion des Risikos von Progression oder Tod wurde bei Patientinnen mit viszeraler Erkrankung beobachtet, (HR 0,567 [95 % CI: 0,407; 0,789]), medianes PFS 21,6 Monate versus 14,0 Monate; bei Patientinnen mit alleiniger Knochenbeteiligung (HR 0,565, [95 % CI: 0,306; 1,044]); und bei Patientinnen mit messbarer Erkrankung (HR 0,517, [95 % CI: 0,392; 0,681]).

Bei der ersten OS Interim-Analyse konnten 197 Ereignisse in beiden Therapiearmen beobachtet werden. Da der erfasste HR-Wert von 0,786 (95 % CI: 0,589; 1,049) keine statistische Signifikanz erreicht hat (Abbildung 2), wird die Studie weitergeführt, um das Gesamtüberleben vollständig zu evaluieren.

Abbildung 2. MONARCH 3: Kaplan-Meier-Plot zum Gesamtüberleben (Intent-to-Treat Population)



MONARCH 2, randomisierte Phase-3-Studie: Verzenios in Kombination mit Fulvestrant

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Verzenios in Kombination mit Fulvestrant wurde in der Studie MONARCH 2 untersucht, einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase 3 Studie bei Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs. Die Patientinnen wurden im Verhältnis 2:1 auf Verzenios 150 mg zweimal täglich in Kombination mit Fulvestrant 500 mg einmal monatlich plus einer zusätzlichen 500 mg Dosis zwei Wochen nach der initialen Dosis, versus Placebo plus Fulvestrant nach gleichem Therapieschema randomisiert. Der primäre Endpunkt war das durch den Prüfarzt beurteilte PFS gemäß RECIST 1.1; wesentliche sekundäre Wirksamkeitsendpunkte beinhalteten die objektive Ansprechrate (Objective Response Rate, ORR), den klinischen Nutzen (Clinical Benefit Rate, CBR) und das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS).

Das mediane Alter der eingeschlossenen Patientinnen betrug 60 Jahre (Range: 32 – 91 Jahre). In beiden Therapiearmen waren die meisten Patientinnen weiß und hatten keine Chemotherapie der metastasierten Erkrankung erhalten. 17 % der Patientinnen waren prä/perimenopausal und erhielten eine gonadale Suppression mit einem GnRH-Agonisten. Etwa 56 % der Patientinnen hatten viszerale Metastasen. Etwa 25 % der Patientinnen hatten eine primäre endokrine Resistenz (Progression auf endokrine Therapie innerhalb der ersten 2 Jahre der adjuvanten endokrinen Therapie oder innerhalb der ersten 6 Monate nach der endokrinen Erstlinientherapie bei metastasiertem Brustkrebs) und die Mehrheit entwickelte eine endokrine Resistenz später. 59 % der Patientinnen hatten die letzte endokrine Therapie im (neo-) adjuvanten Setting und 38 % im metastasierten Setting.

Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt, eine Verlängerung des PFS. Die primären Wirksamkeitsergebnisse werden in Tabelle 9 und Abbildung 3 zusammengefasst.

Tabelle 9. MONARCH 2: Zusammenfassung der Wirksamkeitsdaten (Beurteilung durch den Prüfarzt, Intent-to-Treat Population)

	Verzenios plus Fulvestrant	Placebo plus Fulvestrant
Progressionsfreies Überleben (PFS)	N=446	N=223
Beurteilung durch den Prüfarzt, Anzahl der Ereignisse (%)	222 (49,8)	157 (70,4)
Median [Monate] (95% CI)	16,4 (14,4; 19,3)	9,3 (7,4; 12,7)
Hazard-Rate (95% CI) und p-Wert	0,553 (0,449; 0,681), p=0,0000001	
Unabhängige radiologische Auswertung, Anzahl der Ereignisse (%)	164 (36,8)	124 (55,6)
Median [Monate] (95% CI)	22,4 (18,3; NR)	10,2 (5,8; 14,0)

	Verzenios plus Fulvestrant	Placebo plus Fulvestrant
Hazard-Rate (95% CI) und p-Wert	0,460 (0,363; 0,584); p <0,000001	
Objektive Ansprechrates^b [%] (95% CI)	35,2 (30,8; 39,6)	16,1 (11,3; 21,0)
Dauer des Ansprechens [Monate] (95% CI)	NR (18,05; NR)	25,6 (11,9; 25,6)
Objektives Ansprechen bei Patientinnen mit messbarer Erkrankung^a	N=318	N=164
Objektive Ansprechrates ^b [%] (95% CI)	48,1 (42,6; 53,6)	21,3 (15,1; 27,6)
Komplette Remission (%)	3,5	0
Partielle Remission (%)	44,7	21,3
Klinischer Nutzen^c (Clinical Benefit Rate) (messbare Erkrankung) [%] (95 % CI)	73,3 (68,4; 78,1)	51,8 (44,2; 59,5)

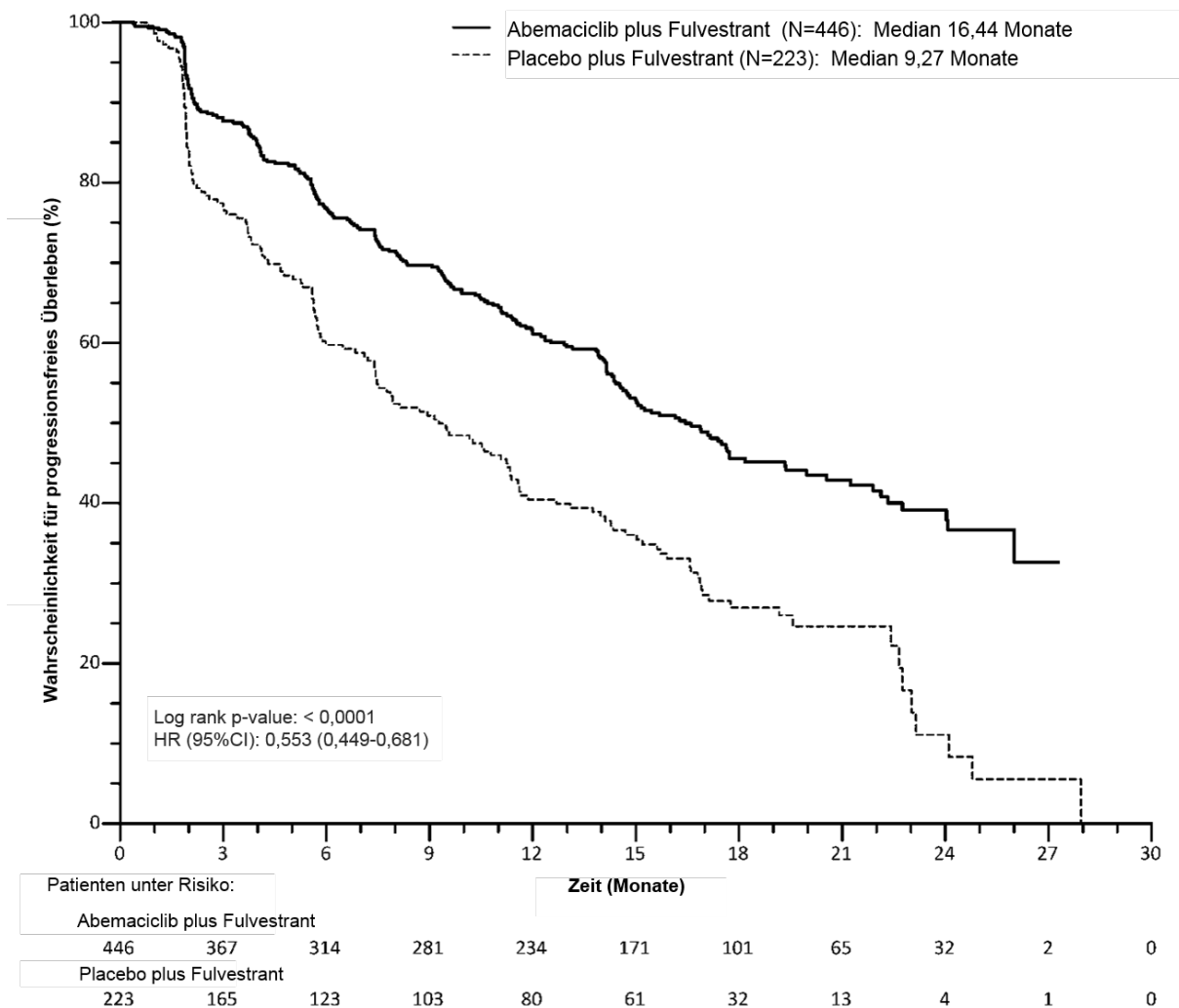
^a Messbare Erkrankung definiert nach RECIST version 1.1

^b Komplette Remission + partielle Remission

^c Komplette Remission + partielle Remission + stabile Erkrankung über ≥ 6 Monate

N=Anzahl der Patientinnen; CI=Konfidenzintervall (Confidence Interval); NR= nicht erreicht.

Abbildung 3. MONARCH 2: Kaplan-Meier-Plot des progressionsfreien Überlebens (Beurteilung durch den Prüfarzt, Intent-to-Treat Population)



Das mediane PFS war unter Verzenios plus Fulvestrant signifikant verlängert (HR 0,553 [95 % CI: 0,449; 0,681]); das mediane PFS betrug 16,4 Monate versus 9,3 Monate im Therapiearm Placebo plus Fulvestrant. Diese Ergebnisse entsprechen einer klinisch bedeutsamen Reduktion des Risikos von Progression oder Tod um 44,7 % und einer Verlängerung des medianen PFS um 7,2 Monate für Patientinnen unter Verzenios plus

Fulvestrant. Verzenio in Kombination mit Fulvestrant verlängerte das progressionsfreie Überleben ohne klinisch bedeutsame oder signifikante Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Eine Reihe zuvor spezifizierter PFS-Subgruppen zeigte konsistente Ergebnisse über Subgruppen hinweg, einschließlich Alter (< 65 oder ≥ 65 Jahre), Abstammung, geographische Region, Erkrankungsort, Resistenz gegen endokrine Therapie, Vorliegen einer messbaren Erkrankung, Progesteronrezeptor-Status und menopausalem Status. Eine Reduktion des Risikos von Progression oder Tod wurde festgestellt bei Patientinnen mit viszeraler Erkrankung (HR 0,481 (95 % CI: 0,369; 0,627], medianes PFS (14,7 Monate versus 6,5 Monate); bei Patientinnen mit alleiniger Knochenerkrankung (HR 0,543 [95 % CI: 0,355; 0,833]); bei Patientinnen mit messbarer Erkrankung (HR 0,523 [95 % CI: 0,412; 0,644]). Bei prä/perimenopausalen Patientinnen lag die Hazard-Rate bei 0,415 (95 % CI: 0,246; 0,698); bei Progesteronrezeptor-negativen Patientinnen betrug die HR 0,509 (95 % CI: 0,325; 0,797).

In einer Subgruppe mit lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung, die keine vorhergehende endokrine Therapie erhalten hatten, war das PFS ebenfalls konsistent.

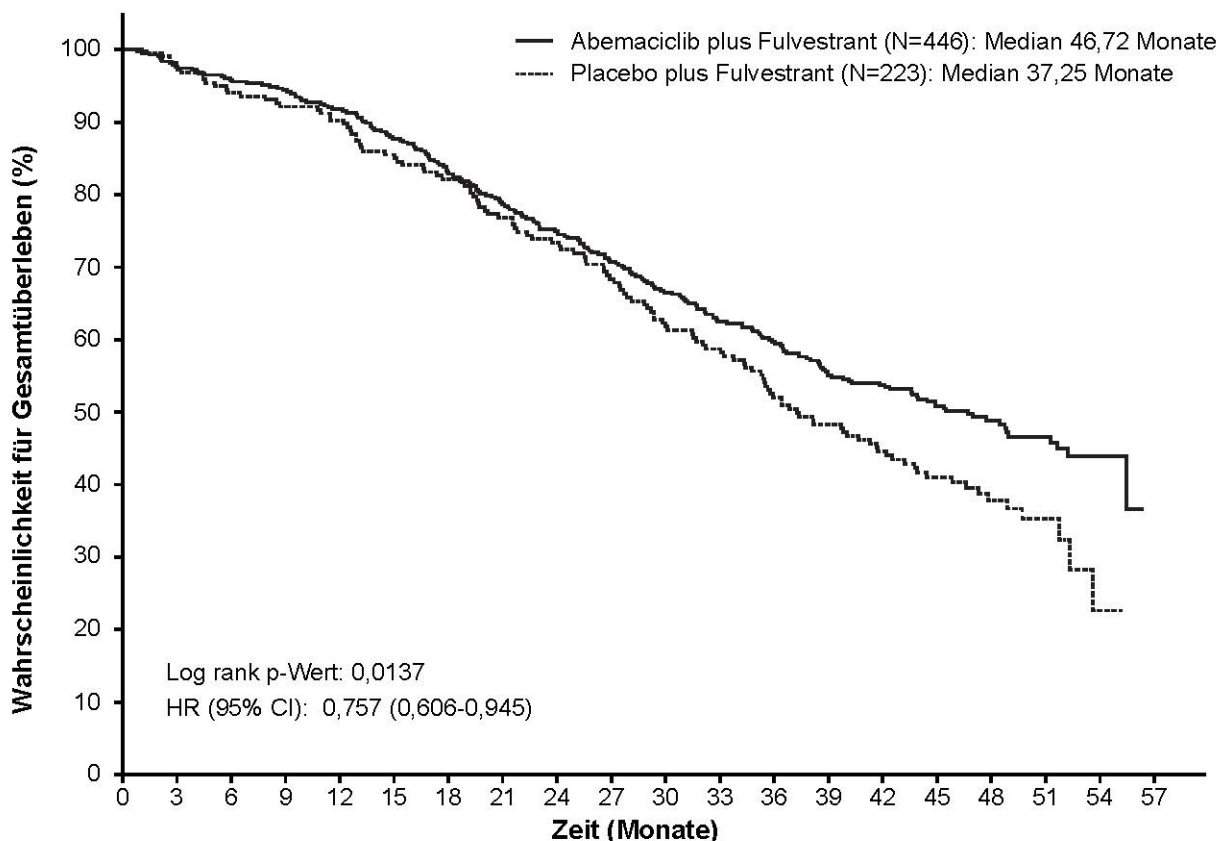
Die Gesamtüberlebens-Analyse (overall survival/OS) in der ITT-Population zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung bei Patientinnen, die Verzenio plus Fulvestrant erhielten, im Vergleich zu denen, die Placebo plus Fulvestrant erhielten. Die Ergebnisse des Gesamtüberlebens sind in Tabelle 10 und Abbildung 4 zusammengefasst.

Tabelle 10. MONARCH 2: Zusammenfassung der Daten des Gesamtüberlebens (Intent-to-treat-Population)

	Verzenio plus Fulvestrant	Placebo plus Fulvestrant
Gesamtüberleben	N = 446	N = 223
Anzahl der Ereignisse (n, %)	211 (47,3)	127 (57,0)
Medianes OS [Monate] (95 % CI)	46,7 (39,2; 52,2)	37,3 (34,4; 43,2)
Hazard-Rate (95 % CI)	0,757 (0,606; 0,945)	
p-Wert	0,0137	

N = Anzahl der Patientinnen; CI = Konfidenzintervall (confidence interval); OS = Gesamtüberleben (overall survival)

Abbildung 4. MONARCH 2: Kaplan-Meier-Plot zum Gesamtüberleben (Intent-to-treat-Population)



Patienten unter Risiko:

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

Die OS-Analyse nach Stratifizierungsfaktoren zeigte eine OS-HR von 0,675 (95 % CI: 0,511; 0,891) bei Patientinnen mit viszeraler Erkrankung und 0,686 (95 % CI: 0,451; 1,043) bei Patientinnen mit primärer endokriner Resistenz.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Verzenio eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien zu Brustkrebs in allen pädiatrischen Altersklassen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Abemaciclib wird langsam resorbiert mit einer T_{max} von 8 Stunden und einer mittleren absoluten Bioverfügbarkeit von etwa 45 %. Im therapeutischen Dosierungsbereich von 50 – 200 mg ist der Anstieg von Plasmaexposition (AUC) und C_{max} etwa proportional zur Dosis. Steady State wurde nach wiederholter, zweimal täglicher Gabe innerhalb von 5 Tagen erreicht, und Abemaciclib akkumulierte mit einem geometrischen Mittel des Akkumulationsquotienten von 3,7 (58 % CV) bezogen auf C_{max} bzw. 5,8 (65 % CV) bezogen auf AUC. Eine fettreiche Mahlzeit steigerte die kombinierte AUC von Abemaciclib und seinen aktiven Metaboliten um 9 % und steigerte C_{max} um 26 %. Diese Veränderungen wurden als klinisch nicht relevant eingestuft. Abemaciclib kann daher unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Verteilung

Abemaciclib zeigt bei Menschen eine hohe Plasmaproteinbindung (mittlerer gebundener Anteil etwa 96 % bis 98 %). Das geometrische mittlere systemische Verteilungsvolumen beträgt etwa 750 l (69 % CV), was auf eine Verteilung von Abemaciclib im Gewebe schließen lässt.

Die Konzentrationen von Abemaciclib und seinen aktiven Metaboliten in der Zerebrospinalflüssigkeit sind vergleichbar mit den ungebundenen Plasmakonzentrationen.

Biotransformation

Der hepatische Metabolismus ist der Hauptweg der Clearance von Abemaciclib. Die Metabolisierung von Abemaciclib zu diversen Metaboliten erfolgt primär über Cytochrom P450 (CYP) 3A4. Die primäre Biotransformation ist die Hydroxylierung zu einem Metaboliten, der mit einer AUC von 77 % des Ausgangsarzneimittels zirkuliert. Darüber hinaus zirkulieren N-Desethyl- und N-Desethylhydroxy-Metaboliten bei AUCs, die 39 % bzw. 15 % des Ausgangsarzneimittels ausmachen. Diese zirkulierenden Metaboliten sind mit einer ähnlichen Stärke wie Abemaciclib aktiv.

Elimination

Das geometrische Mittel der hepatischen Clearance (CL) von Abemaciclib betrug 21,8 l/h (39,8 % CV), und die mittlere Plasma-Eliminationshalbwertszeit von Abemaciclib bei Patienten betrug 24,8 Stunden (52,1 % CV). Nach einer oralen Einzeldosis [¹⁴C]-Abemaciclib wurde etwa 81 % der Dosis über den Stuhl und 3,4 % über den Urin ausgeschieden. Der größte Teil der über den Stuhl eliminierten Dosis bestand aus Metaboliten.

Spezielle Populationen

Alter, Geschlecht und Körpergewicht

Alter, Geschlecht und Körpergewicht hatten in einer populationspharmakokinetischen Analyse bei Patienten mit Krebserkrankung keinen Einfluss auf die Abemaciclib-Exposition (135 Männer und 859 Frauen, Alter im Bereich von 24 bis 91 Jahren, Körpergewicht zwischen 36 kg und 175 kg).

Eingeschränkte Leberfunktion

Abemaciclib wird in der Leber metabolisiert. Eine leichte (Child Pugh A) oder mittelschwere Einschränkung (Child Pugh B) der Leberfunktion hatte keinen Einfluss auf die Abemaciclib-Exposition. Bei Studienteilnehmern mit schwerer Leberfunktionseinschränkung (Child Pugh C) erhöhte sich der AUC_{0-∞} von Abemaciclib und das der Aktivität angepasste ungebundene Abemaciclib mit seinen aktiven Metaboliten um das 2,1-fache bzw. 2,4-fache. Die Halbwertszeit von Abemaciclib stieg von 24 auf 55 Stunden (siehe Abschnitt 4.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die renale Clearance von Abemaciclib und seinen Metaboliten ist gering. Eine leichte oder mittelschwere Einschränkung der Nierenfunktion hatte keinen Einfluss auf die Abemaciclib-Exposition. Es liegen keine Daten zu Patienten mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung, Nierenerkrankung im Endstadium oder dialysepflichtigen Patienten vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Zu den primären Zielorgan-Ergebnissen mit möglicher Relevanz für den Menschen zählten Effekte auf das gastrointestinale und Blut- und Lymphsystem bei Ratten und Hunden in Studien bis zu einer Dauer von 13 Wochen. Auswirkungen auf Lunge und Skelettmuskeln traten nur bei Ratten auf, deren Expositionslevel etwa 2-mal höher war als beim Menschen, und Wirkungen auf die Niere traten nur bei Ratten auf, deren Expositionslevel etwa 6-mal höher war als beim Menschen. Eine vollständige oder partielle Wiederherstellung wurde für alle Zielorgane am Ende der 28-tägigen Erholungsphase beobachtet.

Genotoxizität

Abemaciclib erwies sich in einem bakteriellen Rückmutationstest (Ames) als nicht mutagen, war nicht klastogen in einem *in-vitro* Chromosomenaberrationstest in menschlichen peripheren Blutlymphozyten und in einem *in-vivo* Knochenmark-Mikronukleustest in Ratten.

Kanzerogenität

Spezifische Tierversuche, um Abemaciclib auf krebserzeugendes Potenzial zu testen, wurden nicht durchgeführt.

Entwicklungstoxizität

Abemaciclib war teratogen und führte bei Dosierungen, die der empfohlenen Humandosis entsprachen, zu einem verringerten fötalen Gewicht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Croscarmellose-Natrium
Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Siliciumdioxid-Hydrat
Natriumstearyl fumarat

Filmüberzug

Verzenios 50 mg Filmtabletten

Poly(vinylalkohol) (E1203)
Titandioxid (E171)
Macrogol (E1521)
Talkum (E553b)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)
Eisen(III)-oxid (E172)

Verzenios 100 mg Filmtabletten

Poly(vinylalkohol) (E1203)
Titandioxid (E171)
Macrogol (E1521)
Talkum (E553b)

Verzenios 150 mg Filmtabletten

Poly(vinylalkohol) (E1203)

Titandioxid (E171)

Macrogol (E1521)

Talkum (E553b)

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Dieses Arzneimittel bedarf keiner besonderen Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PCTFE/PE/PVC Blisterpackungen mit 14, 28, 42, 56, 70 oder 168 Filmtabletten in Kalender-Blisterkarten, die mit einer Aluminiumfolie versiegelt sind.

Aluminium / Aluminium perforierter Einzeldosis-Blister mit 28 x 1 Filmtablette.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. September 2018

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN>**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR 50 MG FILMTABLETTEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Verzenios 50 mg Filmtabletten
Abemaciclib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 50 mg Abemaciclib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Lactose. **Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.**

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Filmtabletten
168 Filmtabletten
28 x 1 Filmtabletten
28 Filmtabletten
56 Filmtabletten
42 Filmtabletten
70 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verw. bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Verzenios 50 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR 100 MG FILMTABLETTEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Verzenios 100 mg Filmtabletten
Abemaciclib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 100 mg Abemaciclib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Lactose. **Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.**

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Filmtabletten
168 Filmtabletten
28 x 1 Filmtabletten
28 Filmtabletten
56 Filmtabletten
42 Filmtabletten
70 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verw. bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Verzenios 100 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR 150 MG FILMTABLETTEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Verzenios 150 mg Filmtabletten
Abemaciclib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 150 mg Abemaciclib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Lactose. **Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.**

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Filmtabletten
168 Filmtabletten
28 x 1 Filmtabletten
28 Filmtabletten
56 Filmtabletten
42 Filmtabletten
70 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verw. bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Verzenios 150 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

KALENDER-BLISTERKARTE FÜR 50 MG FILMTABLETTEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Verzenios 50 mg Tabletten
Abemaciclib

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Lilly

3. VERFALLDATUM

Verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

Mo
Di
Mi
Do
Fr
Sa
So

morgens
abends

Halten Sie die Blisterkarte intakt

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

FOLIE INNERHALB DER KALENDER-BLISTERKARTE FÜR 50 MG FILMTABLETTEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Verzenios 50 mg
Abemaciclib

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Lilly

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

KALENDER-BLISTERKARTE FÜR 100 MG FILMTABLETTEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Verzenios 100 mg Tabletten
Abemaciclib

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Lilly

3. VERFALLDATUM

Verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

Mo
Di
Mi
Do
Fr
Sa
So

morgens
abends

Halten Sie die Blisterkarte intakt

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

FOLIE INNERHALB DER KALENDER-BLISTERKARTE FÜR 100 MG FILMTABLETTEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Verzenios 100 mg
Abemaciclib

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Lilly

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

KALENDER-BLISTERKARTE FÜR 150 MG FILMTABLETTEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Verzenios 150 mg Tabletten
Abemaciclib

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Lilly

3. VERFALLDATUM

Verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

Mo
Di
Mi
Do
Fr
Sa
So

morgens
abends

Halten Sie die Blisterkarte intakt

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

FOLIE INNERHALB DER KALENDER-BLISTERKARTE FÜR 150 MG FILMTABLETTEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Verzenios 150 mg
Abemaciclib

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Lilly

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

EINZELDOSIS-BLISTER FÜR 50 MG FILMTABLETTEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Verzenios 50 mg Tabletten
Abemaciclib

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Lilly

3. VERFALLDATUM

Verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

EINZELDOSIS-BLISTER FÜR 100 MG FILMTABLETTEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Verzenios 100 mg Tabletten
Abemaciclib

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Lilly

3. VERFALLDATUM

Verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

EINZELDOSIS-BLISTER FÜR 150 MG FILMTABLETTEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Verzenios 150 mg Tabletten
Abemaciclib

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Lilly

3. VERFALLDATUM

Verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Verzenios 50 mg Filmtabletten Verzenios 100 mg Filmtabletten Verzenios 150 mg Filmtabletten Abemaciclib

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Verzenios und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Verzenios beachten?
3. Wie ist Verzenios einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Verzenios aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Verzenios und wofür wird es angewendet?

Verzenios ist ein Arzneimittel gegen Krebs mit dem Wirkstoff Abemaciclib.

Abemaciclib hemmt bestimmte Proteine, die als Cyclin-abhängige Kinase 4 und 6 (CDK, engl. cyclin-dependent kinase) bezeichnet werden. Diese Proteine haben eine ungewöhnlich hohe Aktivität in manchen Krebszellen, die dann unkontrolliert wachsen. Durch eine Hemmung der Aktivität dieser Proteine kann das Wachstum von Krebszellen verlangsamt werden und somit der Tumor verkleinert und das Fortschreiten der Krebserkrankung verzögert werden.

Verzenios wird für die Behandlung von Frauen mit bestimmten Brustkrebstypen (Hormonrezeptor-positiver [HR+], humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-negativer [HER2-] Brustkrebs) eingesetzt, wenn diese sich über den ursprünglichen Tumor hinaus und / oder auf andere Organe ausgebreitet haben. Es wird in Kombination mit antihormonellen Therapien verabreicht, wie Aromatasehemmern oder Fulvestrant.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Verzenios beachten?

Verzenios darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Abemaciclib oder einen sonstigen Bestandteil dieses Arzneimittels sind (siehe Abschnitt 6).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Verzenios kann:

- die Anzahl Ihrer weißen Blutkörperchen reduzieren und möglicherweise Ihr Risiko für eine Infektion erhöhen. Schwere Infektionen, wie z. B. Lungeninfektionen können lebensbedrohlich sein;
- Blutgerinnsel in den Venen verursachen;
- schwere oder lebensbedrohliche Lungenentzündung verursachen;
- Ihre Leberfunktion beeinflussen;
- Durchfall verursachen. Nehmen Sie bei den ersten Anzeichen von Durchfall Arzneimittel gegen Durchfall, wie z. B. Loperamid, ein. Nehmen Sie viel Flüssigkeit zu sich.

Sehen Sie sich Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“ an, und sprechen Sie beim Auftreten von Beschwerden mit Ihrem Arzt.

Was Ihr Arzt vor und während Ihrer Behandlung überprüfen wird

Es werden regelmäßige Blutuntersuchungen vor und während der Behandlung bei Ihnen durchgeführt, um zu überprüfen, ob sich die Anzahl der Blutzellen (weiße Blutkörperchen, rote Blutkörperchen, Blutplättchen) oder die Konzentration von Leberenzymen in Ihrem Blut durch Verzenios verändert.

Kinder und Jugendliche

Verzenios darf bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden.

Anwendung von Verzenios zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden.

Bevor Sie Verzenios einnehmen, informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker insbesondere bei der Anwendung von Folgendem:

- Arzneimittel, die die Konzentration von Verzenios im Blut erhöhen könnten:
 - **Clarithromycin** (ein Antibiotikum zur Behandlung von bakteriellen Infektionen)
 - **Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol** (zur Behandlung von Pilzinfektionen)
 - **Lopinavir/Ritonavir** (zur Behandlung von HIV/AIDS)
 - **Digoxin** (zur Behandlung von Herzerkrankungen)
 - **Dabigatranetexilat** (zur Risikoreduktion von Schlaganfall und Blutgerinnseln)
- Arzneimittel, die die Wirksamkeit von Verzenios verringern könnten:
 - **Carbamazepin** (Antiepileptikum zur Behandlung von Krampfanfällen oder anfallsartigen Zuständen)
 - **Rifampicin**, zur Behandlung von Tuberkulose (TB)
 - **Phenytoin** (zur Behandlung von Epilepsie)
 - **Johanniskraut** (ein pflanzliches Mittel zur Behandlung von leichten Depressionen und nervöser Unruhe)

Einnahme von Verzenios zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Vermeiden Sie während der Einnahme dieses Arzneimittels den Verzehr von Grapefruits oder Grapefruitsaft, da sie die Konzentration von Verzenios im Blut erhöhen könnten.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Besprechen Sie die Verhütungsmöglichkeiten mit Ihrem Arzt, wenn die Möglichkeit besteht, dass Sie schwanger werden könnten. Wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, besprechen Sie dies vor der Einnahme dieses Arzneimittels mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

Schwangerschaft

Sie sollen Verzenios nicht einnehmen, wenn Sie schwanger sind.

Vermeiden Sie eine Schwangerschaft, während Sie Verzenios einnehmen.

Wenn Sie schwanger werden könnten, sollten Sie während der Therapie und mindestens 3 Wochen nach Abschluss der Therapie eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (z. B. doppelte Barrieremethoden wie Kondom und Diaphragma zeitgleich).

Falls Sie schwanger werden, teilen Sie dies Ihrem Arzt sofort mit.

Stillen

Sie sollen nicht stillen, während Sie Verzenios einnehmen. Es ist nicht bekannt, ob Verzenios in die Muttermilch übergeht.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Müdigkeit und Schwindel sind sehr häufige Nebenwirkungen. Bei ungewöhnlicher Müdigkeit oder Schwindel seien Sie besonders vorsichtig beim Steuern von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen.

Verzenios enthält Lactose

Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.

Verzenios enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Verzenios einzunehmen?

Empfohlene Dosis

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach den Angaben Ihres Arztes oder Apothekers ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

In Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant beträgt die empfohlene Dosis zur Behandlung Ihres Brustkrebses 150 mg Verzenios zweimal täglich, oral eingenommen.

Wenn es unter der Einnahme von Verzenios zu bestimmten Nebenwirkungen kommt, kann Ihr Arzt die Dosis senken oder die Behandlung vorübergehend oder dauerhaft absetzen.

Wann und wie ist Verzenios einzunehmen?

Nehmen Sie Verzenios zweimal täglich zur etwa gleichen Tageszeit vorzugsweise am Morgen und am Abend ein, damit sich immer eine ausreichende Menge des Medikamentes in Ihrem Körper befindet.

Sie können die Tabletten während oder außerhalb einer Mahlzeit einnehmen, aber vermeiden Sie Grapefruits und Grapefruitsaft (siehe Abschnitt 2 „Einnahme von Verzenios zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken“).

Schlucken Sie die Tablette als Ganzes mit ausreichend Wasser. Kauen, zerstoßen oder teilen Sie die Tabletten nicht vor dem Schlucken.

Wie lange ist Verzenios einzunehmen?

Nehmen Sie Verzenios so lange kontinuierlich ein, wie Ihr Arzt es Ihnen sagt.

Wenn Sie eine größere Menge von Verzenios eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie zu viele Tabletten eingenommen haben, oder wenn jemand anderes Ihr Arzneimittel eingenommen hat, wenden Sie sich unverzüglich an einen Arzt oder ein Krankenhaus. Zeigen Sie dort die Verzenios-Packung und diese Gebrauchsinformation. Möglicherweise ist eine medizinische Behandlung erforderlich.

Wenn Sie die Einnahme von Verzenios vergessen haben

Wenn Sie sich nach der Einnahme einer Dosis übergeben oder vergessen haben, eine Dosis einzunehmen, nehmen Sie die nächste Dosis zur gewohnten Zeit ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen oder erbrochen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Verzenios abbrechen

Brechen Sie die Einnahme von Verzenios nicht ab, außer Ihr Arzt rät Ihnen dazu.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Informieren Sie Ihren Arzt sofort, wenn Sie folgende Symptome haben:

- Schüttelfrost oder Fieber. Dies kann auf eine niedrige Anzahl an weißen Blutkörperchen hinweisen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen) und sollte sofort behandelt werden. Wenn Sie Husten, Fieber und Atembeschwerden oder Brustschmerzen haben, könnten dies Zeichen einer Lungenentzündung sein. Schwere oder lebensbedrohliche Infektionen treten gelegentlich auf (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen).
- schmerzendes, geschwollenes Bein, Brustschmerzen, Kurzatmigkeit, schnelle Atmung oder eine schnelle Herzfrequenz. Diese können Anzeichen für Blutgerinnsel in den Venen sein (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen).
- Durchfall (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen).

Siehe Abschnitt 2 für mehr Informationen über die oben gelisteten möglichen Nebenwirkungen.

Andere Nebenwirkungen bei der Einnahme von Verzenios können sein:

Sehr häufige Nebenwirkungen (können bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten)

- Infektionen
- Verringerung der Anzahl von weißen Blutkörperchen, roten Blutkörperchen und Blutplättchen
- Übelkeit, Erbrechen
- Verminderter Appetit
- Veränderter Geschmackssinn
- Haarausfall
- Müdigkeit
- Schwindel
- Juckreiz
- Ausschlag
- Veränderte Leberwerte im Blut

Häufige Nebenwirkungen (können bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten)

- Tränende Augen
- Muskelschwäche
- Trockene Haut
- Besondere Form der Lungenentzündung, die Atemlosigkeit, Husten und erhöhte Temperatur verursacht

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Verzenios aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Blisterpackung und dem Umkarton „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Dieses Arzneimittel bedarf keiner besonderen Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie bemerken, dass die Verpackung beschädigt ist oder Anzeichen auf eine Manipulation aufweist.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Verzenios enthält

- Der Wirkstoff ist Abemaciclib. Verzenios Filmtabletten gibt es in verschiedenen Stärken:
 - Verzenios 50 mg Filmtablette: Jede Tablette enthält 50 mg Abemaciclib.
 - Verzenios 100 mg Filmtablette: Jede Tablette enthält 100 mg Abemaciclib.
 - Verzenios 150 mg Filmtablette: Jede Tablette enthält 150 mg Abemaciclib.
- Die sonstigen Bestandteile in diesem Arzneimittel sind:
 - Tablettenkern: Siliciumdioxid-Hydrat, Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Natriumstearyl fumarat.
 - Filmüberzug: Titandioxid (E171), Talkum (E553b), Poly(vinylalkohol) (E1203), Macrogol (E1521), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172) [nur bei 50 mg und 150 mg Tabletten], Eisen(III)-oxid (E172) [nur bei 50 mg Tabletten].

Wie Verzenios aussieht und Inhalt der Packung

- Verzenios 50 mg Filmtabletten sind beige, ovale Tabletten mit der Prägung „Lilly“ auf der einen und „50“ auf der anderen Seite.
- Verzenios 100 mg Filmtabletten sind weiße, ovale Tabletten mit der Prägung „Lilly“ auf der einen und „100“ auf der anderen Seite.
- Verzenios 150 mg Filmtabletten sind gelbe, ovale Tabletten mit der Prägung „Lilly“ auf der einen und „150“ auf der anderen Seite.

Verzenios ist verfügbar als Kalender-Blisterpackung mit 14, 28, 42, 56, 70 und 168 Filmtabletten und als perforierter Einzeldosis-Blister mit 28 x 1 Filmtablette.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.