

**BIJLAGE 1**

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Verzenios 50 mg filmomhulde tabletten  
Verzenios 100 mg filmomhulde tabletten  
Verzenios 150 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

### Verzenios 50 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg abemaciclib.

#### *Hulpstof(fen) met bekend effect*

Elke filmomhulde tablet bevat 14 mg lactose (als monohydraat).

### Verzenios 100 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg abemaciclib.

#### *Hulpstof(fen) met bekend effect*

Elke filmomhulde tablet bevat 28 mg lactose (als monohydraat).

### Verzenios 150 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg abemaciclib.

#### *Hulpstof(fen) met bekend effect*

Elke filmomhulde tablet bevat 42 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

### Verzenios 50 mg filmomhulde tabletten

Beige, ovale tablet van 5,2 x 9,5 mm, met aan de ene zijde ingeslagen “Lilly” en aan de andere zijde “50”.

### Verzenios 100 mg filmomhulde tabletten

Witte, ovale tablet van 6,6 x 12,0 mm, met aan de ene zijde ingeslagen “Lilly” en aan de andere zijde “100”.

### Verzenios 150 mg filmomhulde tabletten

Gele, ovale tablet van 7,5 x 13,7 mm, met aan de ene zijde ingeslagen “Lilly” en aan de andere zijde “150”.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Verzenios is geïndiceerd voor de behandeling van vrouwen met hormoonreceptor (HR)-positieve, humane epidermale groeifactorreceptor 2 (HER2)-negatieve lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker in combinatie met een aromataseremmer of fulvestrant als initiële endocriengebaseerde therapie, of bij vrouwen die eerdere endocriene therapie hebben ontvangen.

Bij pre- of perimenopauzale vrouwen moet de endocriene therapie worden gecombineerd met een luteïniserend-hormoon-'releasing'-hormoon (LHRH)-agonist.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Therapie met Verzenios moet worden ingesteld en begeleid door artsen met ervaring in de toepassing van antikankertherapieën.

#### Dosering

##### *Verzenios in combinatie met endocriene therapie*

De aanbevolen dosis abemaciclib is 150 mg tweemaal daags bij toepassing in combinatie met endocriene therapie. Zie de Samenvatting van de Productkenmerken van de endocriene therapie die in de combinatie wordt ingezet voor de aanbevolen dosering.

Verzenios moet continu worden gebruikt zolang de patiënt daar klinisch baat bij heeft of totdat er onaanvaardbare toxiciteit optreedt.

Als een patiënt braakt of een dosis Verzenios overslaat, moet de patiënt de instructie krijgen om de volgende dosis op het geplande tijdstip in te nemen; er moet geen extra dosis worden ingenomen.

##### *Dosisaanpassingen*

Om bepaalde bijwerkingen op te vangen, kan het nodig zijn de toediening te onderbreken en/of de dosis te verlagen, zoals aangegeven in Tabellen 1-5.

**Tabel 1. Aanbevolen dosisaanpassingen voor bijwerkingen**

|                        | <b>Dosis Verzenios<br/>combinatietherapie</b> |
|------------------------|---|
| Aanbevolen dosis       | 150 mg tweemaal daags                         |
| Eerste dosisaanpassing | 100 mg tweemaal daags                         |
| Tweede dosisaanpassing | 50 mg tweemaal daags                          |

**Tabel 2. Behandeladviezen bij hematologische toxiciteit**

Het volledige bloedbeeld moet worden gecontroleerd vóór instelling van therapie met Verzenios, gedurende de eerste twee maanden elke twee weken, de volgende twee maanden elke maand, en waar klinisch aangewezen. Vóór instelling van behandeling worden absolute neutrofielentellingen (ANC)  $\geq 1500/\text{mm}^3$ , trombocyten  $\geq 100.000/\text{mm}^3$  en hemoglobine  $\geq 8$  g/dl aanbevolen.

| <b>Toxiciteit<sup>a, b</sup></b>                      | <b>Behandeladviezen</b>   |
|---|---|
| Graad 1 of 2  | Geen dosisaanpassing vereist.   |
| Graad 3   | Stel de volgende dosis uit tot toxiciteit afneemt naar graad 2 of minder.<br>Dosisverlaging is niet nodig.  |
| Graad 3, recidief; of graad 4                         | Stel de volgende dosis uit tot toxiciteit afneemt naar graad 2 of minder.<br>Hervat toediening met eerstvolgende lagere dosis.  |
| Patiënt moet bloedcelgroeifactoren toegediend krijgen | Stel de volgende dosis abemaciclib uit tot minstens 48 uur na toediening van de laatste dosis van de bloedcelgroeifactoren en tot toxiciteit afneemt naar graad 2 of minder.<br>Hervat de toediening met de eerstvolgende lagere dosis tenzij de dosis al was verlaagd vanwege de toxiciteit die tot het gebruik van de groeifactor heeft geleid. |

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

<sup>b</sup> ANC: Graad 1: ANC < LLN - 1500/mm<sup>3</sup>; Graad 2: ANC 1000 - <1500/mm<sup>3</sup>;  
Graad 3: ANC 500 - <1000/mm<sup>3</sup>; Graad 4: ANC <500/mm<sup>3</sup>  
LLN: Lower limit of normal (ondergrens van normaal)

### Tabel 3. Behandeladviezen bij diarree

Stel bij de eerste tekenen van waterige ontlasting behandeling in met diarreeremmende middelen zoals loperamide.

| <b>Toxiciteit <sup>a</sup></b>  | <b>Behandeladviezen</b>   |
|---|---|
| Graad 1   | Geen dosisaanpassing vereist.   |
| Graad 2   | Als de toxiciteit niet binnen 24 uur afneemt naar graad 1 of minder, stel de volgende dosis dan uit tot de situatie is genormaliseerd.<br>Dosisverlaging is niet nodig. |
| Graad 2 die aanhoudt of terugkeert na hervatting met dezelfde dosis ondanks maximale ondersteunende maatregelen | Stel de volgende dosis uit tot toxiciteit afneemt naar graad 1 of minder.<br>Hervat toediening met eerstvolgende lagere dosis.  |
| Graad 3 of 4 of vereist hospitalisatie  |   |

<sup>a</sup> NCI CTCAE

### Tabel 4. Behandeladviezen bij verhoogde aminotransferasen

Het alanine-aminotransferase (ALAT) en aspartaataminotransferase (ASAT) moeten worden gecontroleerd vóór instelling van therapie met Verzenios, gedurende de eerste twee maanden elke twee weken, de volgende twee maanden elke maand, en waar klinisch aangewezen.

| Toxiciteit <sup>a</sup>   | Behandeladviezen   |
|---|--|
| Graad 1 (>ULN-3,0 x ULN)<br>Graad 2 (>3,0-5,0 x ULN)              | Geen dosisaanpassing vereist.  |
| Aanhoudende of recidiverende graad 2 of graad 3 (>5,0-20,0 x ULN) | Stel de volgende dosis uit tot toxiciteit afneemt naar baseline of graad 1.<br>Hervat toediening bij eerstvolgende lagere dosis. |
| Graad 4 (>20,0 x ULN)   | Stop toediening van abemaciclib.   |

<sup>a</sup> NCI CTCAE

ULN = upper limit of normal (bovengrens van normaal)

**Tabel 5. Behandeladviezen voor niet-hematologische toxiciteit (uitgezonderd diarree en verhoogde aminotransferasen)**

| Toxiciteit <sup>a</sup>  | Behandeladviezen   |
|--|--|
| Graad 1 of 2   | Geen dosisaanpassing vereist.  |
| Aanhoudende of recidiverende toxiciteit graad 2 die met maximale ondersteunende maatregelen niet binnen 7 dagen naar baseline of graad 1 afneemt | Stel de volgende dosis uit tot toxiciteit afneemt naar graad 1 of minder.<br>Hervat toediening bij eerstvolgende lagere dosis. |
| Graad 3 of 4   |  |

<sup>a</sup> NCI CTCAE

#### *CYP3A4-remmers*

Vermijd gelijktijdig gebruik van krachtige CYP3A4-remmers. Indien het gebruik van krachtige CYP3A4-remmers niet vermeden kan worden, dan dient de dosis van abemaciclib verlaagd te worden naar 100 mg tweemaal daags.

Bij patiënten bij wie de dosering verlaagd is naar 100 mg abemaciclib tweemaal daags en bij wie het gelijktijdig gebruik van een krachtige CYP3A4-remmer niet vermeden kan worden, dient de dosis abemaciclib verder verlaagd te worden van naar 50 mg tweemaal daags.

Bij patiënten bij wie de dosering verlaagd is naar 50 mg abemaciclib tweemaal daags en bij wie het gelijktijdig gebruik van een krachtige CYP3A4-remmer niet vermeden kan worden, mag de toediening van abemaciclib gecontinueerd worden met nauwkeurige controle op tekenen van toxiciteit. Alternatief is het verlagen van de dosering abemaciclib naar 50 mg eenmaal daags of het stopzetten van abemaciclib.

Wanneer het gebruik van de CYP3A4-remmer wordt gestaakt dan dient de dosering van abemaciclib verhoogd te worden naar het niveau van voor het gebruik van de CYP3A4-remmer (na 3 tot 5 halfwaardetijden van de CYP3A4-remmer).

#### *Speciale populaties*

##### *Ouderen*

Op basis van leeftijd hoeft de dosis niet te worden aangepast (zie rubriek 5.2).

##### *Nierfunctiestoornis*

Bij patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis hoeft de dosis niet te worden aangepast. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de toediening van abemaciclib aan patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis, nierziekte in het eindstadium of patiënten die gedialyseerd worden (zie rubriek 5.2). Abemaciclib moet voorzichtig worden toegediend bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis, waarbij nauwkeurig op tekenen van toxiciteit moet worden gecontroleerd. *Leverfunctiestoornis*

Bij patiënten met een lichte (Child Pugh A) tot matige (Child Pugh B) leverfunctiestoornis hoeft de dosis niet te worden aangepast. Bij patiënten met een ernstige (Child Pugh C) leverfunctiestoornis wordt verlaging van de doseringsfrequentie naar eenmaal daags aanbevolen (zie rubriek 5.2).

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van abemaciclib bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld.

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

#### Wijze van toediening

Verzenio is alleen voor oraal gebruik.

De dosis kan met of zonder voedsel worden ingenomen. Het mag niet met grapefruit of grapefruitsap worden ingenomen (zie rubriek 4.5).

Patiënten moeten de doses elke dag op ongeveer dezelfde tijdstippen innemen.

De tablet moet in zijn geheel worden doorgeslikt (patiënten moeten voor het doorslikken niet op de tabletten kauwen of deze verpulveren of splitsen).

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Neutropenie

Bij patiënten die abemaciclib ontvingen, is neutropenie gemeld. Bij patiënten die neutropenie graden 3 of 4 krijgen, wordt aanbevolen de dosis aan te passen (zie rubriek 4.2). Meldingen van overlijden kwamen voor bij <1 % van de patiënten. Patiënten moeten worden geïnstrueerd om alle episoden van koorts te melden bij hun zorgverlener.

#### Infecties en parasitaire aandoeningen

Er zijn meer infecties gemeld bij patiënten die abemaciclib gebruiken in combinatie met endocriene therapie dan bij patiënten die placebo en endocriene therapie kregen. Longontsteking is gemeld bij patiënten die abemaciclib gebruiken zonder gelijktijdig optreden van neutropenie. Meldingen van overlijden kwamen voor bij <1 % van de patiënten. Patiënten moeten worden gemonitord op tekenen en symptomen van infectie en behandeld worden als medisch aangewezen.

#### Veneuze trombo-embolie

Veneuze trombo-embolie is gemeld bij 5,3% van de met abemaciclib plus fulvestrant of aromataseremmers behandelde patiënten, tegen 0,8% van de met placebo plus fulvestrant of aromataseremmers behandelde patiënten. Controleer patiënten op tekenen en symptomen van diepe veneuze trombose en longembolie en behandel zoals medisch aangewezen.

#### Verhoogd aminotransferase

Bij patiënten die abemaciclib ontvingen, zijn verhogingen van het ALAT en ASAT gemeld. Het kan nodig zijn om de dosis abemaciclib op basis van de mate van ALAT- of ASAT-verhoging aan te passen (zie rubriek 4.2).

#### Diarree

Diarree is de vaakst voorkomende bijwerking. In klinische studies was de mediane tijd tot het begin van de eerste diarree ongeveer 6 tot 8 dagen; de mediane duur van de diarree was 9 tot 12 dagen (graad 2) en 6 tot 8 dagen (graad 3). Diarree kan met dehydratie gepaard gaan. Patiënten moeten bij de

eerste tekenen van waterige ontlasting beginnen met behandeling met diarreeremmende middelen zoals loperamide, meer vocht innemen en hun zorgverlener in kennis stellen. Voor patiënten die diarree graad  $\geq 2$  krijgen, wordt aanbevolen de dosis aan te passen (zie rubriek 4.2).

#### Gelijktijdig gebruik van inductoren van CYP3A4

Gelijktijdig gebruik van CYP3A4-inductoren moet worden vermeden gezien het risico op verminderde werkzaamheid van abemaciclib (zie rubriek 4.5).

#### Viscerale crisis

Er zijn geen gegevens over de werkzaamheid en veiligheid van abemaciclib bij patiënten met een viscerale crisis.

#### Lactose

Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

#### Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis en is dus in essentie “natriumvrij”.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

#### Invloed van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van abemaciclib

Abemaciclib wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A4.

##### *CYP3A4-remmers*

Gelijktijdig gebruik van abemaciclib met CYP3A4-remmers kan de plasmaconcentraties van abemaciclib verhogen. Bij patiënten met gevorderde en/of gemetastaseerde kanker leidde gelijktijdige toediening van de CYP3A4-remmer claritromycine tot een 3,4-voudige verhoging van de plasmablootstelling van abemaciclib en een 2,5-voudige verhoging van de voor gecombineerde ongebonden potentie gecorrigeerde plasmablootstelling van abemaciclib en zijn actieve metabolieten.

Het gelijktijdig gebruik van krachtige CYP3A4-remmers en abemaciclib moet voorkomen worden. Indien gelijktijdig een krachtige CYP3A4-remmer moet worden toegediend, moet de dosis abemaciclib worden verlaagd (zie rubriek 4.2), gevolgd door het nauwkeurig controleren op toxiciteit. Voorbeelden van krachtige CYP3A4-remmers zijn onder andere claritromycine, itraconazol, ketoconazol, lopinavir/ritonavir, posaconazol en voriconazol. Vermijd grapefruit of grapefruitsap.

Er is geen doseringsaanpassing nodig bij patiënten behandeld met matige tot zwakke CYP3A4-remmers. Er moet echter nauwkeurig gemonitord worden op mogelijke tekenen van toxiciteit.

##### *CYP3A4-inductoren*

Gelijktijdige toediening van abemaciclib met de krachtige CYP3A4-inductor rifampicine verlaagde de plasmaconcentratie van abemaciclib met 95 % en de voor ongebonden potentie gecorrigeerde plasmaconcentratie van abemaciclib plus zijn actieve metabolieten met 77% op basis van  $AUC_{0-\infty}$ . Gelijktijdig gebruik van krachtige CYP3A4-inductoren (bijvoorbeeld carbamazepine, fenytoïne, rifampicine en sint- janskruid) moet worden vermeden gezien het risico op verminderde werkzaamheid van abemaciclib.

## Involed van abemaciclib op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

### *Geneesmiddelen die substraten van transporters zijn*

Abemaciclib en zijn belangrijkste actieve metabolieten remmen de renale transporters 'organic cation transporter2' (OCT2), 'multidrug and extrusion toxin protein' (MATE1) en MATE2-K. *In vivo* kunnen interacties optreden van abemaciclib met klinisch relevante substraten van deze transporters, zoals dofetilide of creatinine (zie rubriek 4.8). In een klinisch geneesmiddelinteractieonderzoek met metformine (substraat van OCT2, MATE1 en 2) dat gelijktijdig met 400 mg abemaciclib werd toegediend, werd een kleine maar niet klinisch relevante verhoging (37%) van de plasmablootstelling van metformine waargenomen. Dit bleek te worden veroorzaakt door een lagere renale uitscheiding met onveranderde glomerulaire filtratie.

Bij gezonde proefpersonen leidde gelijktijdige toediening van abemaciclib en het P-glycoproteïne (P-gp)-substraat loperamide tot een verhoging van de plasmablootstelling van loperamide van 9% op basis van  $AUC_{0-\infty}$  en 35% op basis van  $C_{max}$ . Dit werd niet klinisch relevant geacht. Maar op basis van de *in vitro* remming van P-gp en 'breast cancer resistance protein' (BCRP) die met abemaciclib is waargenomen, kunnen interacties van abemaciclib met substraten van deze transporters met een smalle therapeutische breedte, zoals digoxine of dabigaran-eterixilaat, *in vivo* optreden.

In een klinisch onderzoek bij patiënten met borstkanker was er geen klinisch relevante farmacokinetische geneesmiddelinteractie tussen abemaciclib en anastrozol, fulvestrant, exemestaan, letrozol of tamoxifen.

Het is op dit moment onbekend of abemaciclib de werkzaamheid van systemisch werkende hormonale anticonceptiva kan verminderen; daarom wordt vrouwen die systemisch werkende hormonale anticonceptiva gebruiken geadviseerd om een barrièremethode toe te voegen.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie bij vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten gedurende de behandeling en tot minstens 3 weken na afloop van de behandeling zeer effectieve methodes van anticonceptie toepassen (zoals anticonceptie met dubbele barrière) (zie rubriek 4.5).

### Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van abemaciclib bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Verzenio wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

### Borstvoeding

Het is niet bekend of abemaciclib in de moedermelk wordt uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Patiënten die abemaciclib krijgen, mogen geen borstvoeding geven.

### Vruchtbaarheid

Het effect van abemaciclib op de vruchtbaarheid bij mensen is onbekend. In onderzoeken bij dieren werden geen effecten op de vrouwelijke voortplantingsorganen waargenomen. Maar cytotoxische effecten op het mannelijke reproductiekanaal bij ratten en honden wijzen erop dat abemaciclib de vruchtbaarheid bij mannen kan verlagen (zie rubriek 5.3).



#### 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Verzenios heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten moeten worden geadviseerd om voorzichtig te zijn als ze autorijden of machines gebruiken wanneer zij vermoeidheid of duizeligheid ervaren tijdens de behandeling met Verzenios (zie rubriek 4.8).

#### 4.8 Bijwerkingen

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De bijwerkingen die het meest optreden zijn diarree, infecties, neutropenie, anemie, vermoeidheid, misselijkheid, braken en verminderde eetlust.

##### Tabel met bijwerkingen

In de volgende tabellen staan de bijwerkingen op volgorde van systeem/orgaanklasse en frequentie volgens MedDRA. De frequentie wordt als volgt weergegeven: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen beschreven in afnemende volgorde van ernst.

**Tabel 6. Bijwerkingen die zijn gemeld in fase 3-studies met abemaciclib in combinatie met endocriene therapie (N=768)**

| Systeem/orgaanklasse<br><i>Frequentie</i><br>Voorkeursterm  | Abemaciclib plus endocriene therapie <sup>a</sup> |   |  |
|---|---|---|--|
|   | Toxiciteit alle graden (%)                        | Toxiciteit graad 3 (%)                  | Toxiciteit graad 4 (%)                 |
| <b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b><br><i>Zeer vaak</i><br>Infecties <sup>b</sup>  | 43,6  | 5,2                                     | 1,0                                    |
| <b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b><br><i>Zeer vaak</i><br>Neutropenie<br>Leukopenie<br>Anemie<br>Trombocytopenie<br><i>Vaak</i><br>Lymfopenie<br><i>Soms</i><br>Febriële neutropenie | 45,1<br>25,7<br>30,1<br>14,3<br>7,3<br>0,9        | 22,9<br>8,5<br>7,0<br>2,2<br>3,0<br>0,7 | 2,5<br>0,3<br>0,1<br>1,0<br>0,1<br>0,1 |
| <b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b><br><i>Zeer vaak</i><br>Verminderde eetlust  | 26,4  | 1,3                                     | 0                                      |
| <b>Zenuwstelselaandoeningen</b><br><i>Zeer vaak</i><br>Dysgeusie<br>Duizeligheid  | 14,3<br>12,9                                      | 0<br>0,5                                | 0<br>0                                 |
| <b>Oogaandoeningen</b><br><i>Vaak</i><br>Verhoogde traanvorming   | 6,8   | 0,1                                     | 0                                      |
| <b>Bloedvataandoeningen</b><br><i>Vaak</i><br>Veneuze trombo-embolie <sup>c</sup>   | 5,3   | 1,7                                     | 0,3                                    |

|  |      |      |     |
|--|------|------|-----|
| <b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>                           |      |      |     |
| <i>Zeer vaak</i>   |      |      |     |
| Diarree  | 84,6 | 11,7 | 0   |
| Braken   | 27,7 | 1,2  | 0   |
| Misselijkheid  | 43,5 | 2,1  | 0   |
| <b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>                        |      |      |     |
| <i>Zeer vaak</i>   |      |      |     |
| Alopecia   | 20,7 | 0    | 0   |
| Pruritus   | 13,5 | 0    | 0   |
| Huiduitslag  | 12,9 | 1,0  | 0   |
| <i>Vaak</i>  |      |      |     |
| Droge huid   | 9,0  | 0    | 0   |
| <b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>        |      |      |     |
| <i>Vaak</i>  |      |      |     |
| Spierzwakte  | 8,3  | 0,5  | 0   |
| <b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b> |      |      |     |
| <i>Zeer vaak</i>   |      |      |     |
| Vermoeidheid   | 40,5 | 2,3  | 0   |
| Koorts   | 10,7 | 0,1  | 0   |
| <b>Onderzoeken</b>   |      |      |     |
| <i>Zeer vaak</i>   |      |      |     |
| Verhoogde alanine-aminotransferase                           | 15,1 | 4,8  | 0,3 |
| Verhoogde aspartaat-aminotransferase                         | 14,2 | 2,9  | 0   |

<sup>a</sup> Abemaciclib in combinatie met letrozol, anastrozol of fulvestrant.

<sup>b</sup> Infecties zijn alle voorkeurstermen die deel uitmaken van systeem/orgaanklasse Infecties en parasitaire aandoeningen.

<sup>c</sup> Veneuze trombo-embolische voorvallen zijn DVT, longembolie, cerebraal veneuze sinustrombose, trombose van vena subclavia, trombose van vena axillaris, DVT vena cava inferior en veneuze trombose in het bekken.

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### *Neutropenie*

Neutropenie is vaak gemeld (45,1%) en een afname graad 3 of 4 van de neutrofielentelling (op basis van laboratoriumbevindingen) is gemeld bij 28,2% van de patiënten die abemaciclib in combinatie met aromataseremmers of fulvestrant kregen. De mediane tijd tot het intreden van neutropenie graad 3 of 4 was 29 tot 33 dagen; de mediane tijd tot dit verdween was 11 tot 15 dagen. Febriele neutropenie is bij 0,9% van de patiënten gemeld. Bij patiënten die neutropenie graden 3 of 4 krijgen, wordt aanbevolen de dosis aan te passen (zie rubriek 4.2).

#### *Diarree*

Diarree is de meest gemelde bijwerking (zie Tabel 6). De incidentie was het hoogste in de eerste maand van behandeling met abemaciclib en was daarna lager. De mediane tijd tot intreden van de eerste diarree was in de verschillende studies ongeveer 6 tot 8 dagen; de mediane duur van de diarree in deze studies was 9 tot 12 dagen (graad 2) en 6 tot 8 dagen (graad 3). Diarree keerde met ondersteunende behandeling zoals loperamide en/of aanpassing van de dosis terug naar baseline of een lagere graad (zie rubriek 4.2).

#### *Verhoogde aminotransferasen*

Bij patiënten die abemaciclib in combinatie met aromataseremmers of fulvestrant kregen, werden verhogingen van het ALAT en ASAT vaak gemeld (15,1% en 14,2 % respectievelijk); verhogingen van ALAT en ASAT graad 3 of 4 (op basis van laboratoriumbevindingen) werden bij 6,1% en 4,2 % van de patiënten gemeld. De mediane tijd tot het intreden van een ALAT-verhoging graad 3 of 4 was 57 tot 61 dagen; de mediane tijd tot dit verdween was 14 dagen. De mediane tijd tot het intreden van

een graad 3 of 4 ASAT-verhoging was 71 tot 185 dagen; de mediane tijd tot dit verdween 13 tot 15 dagen. Bij patiënten die een ALAT of ASAT-verhoging graad 3 of 4 krijgen wordt aanbevolen de dosis aan te passen (zie rubriek 4.2).

#### *Creatinine*

Hoewel dit geen bijwerking is, blijkt abemaciclib het serumcreatinine bij 98,3% van de patiënten te verhogen (op basis van laboratoriumbevindingen); bij 1,9% was dit graad 3 of 4 (op basis van laboratoriumbevindingen). Bij patiënten die alleen een aromataseremmer of fulvestrant krijgen, werd bij 78,4% een verhoging van het serumcreatinine (alle laboratoriumgraden) geconstateerd. Abemaciclib blijkt het serumcreatinine te verhogen als gevolg van remming van secretietransporters in de niertubuli zonder beïnvloeding van de glomerulusfunctie (zoals gemeten door de iohexolklaring) (zie rubriek 4.5). In klinisch onderzoek traden verhogingen van het serumcreatinine op in de eerste maand van toediening van abemaciclib; deze bleven gedurende de behandelingsperiode verhoogd maar stabiel, waren bij stopzetting van de behandeling reversibel en gingen niet gepaard met veranderingen in markers van de nierfunctie, zoals het bloedureum (BUN), cystatine C of berekende glomerulaire filtratiesnelheid op basis van cystatine C.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem](#) zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

### **4.9 Overdosering**

In geval van een overdosis abemaciclib kan vermoeidheid en diarree optreden. Algehele ondersteunende zorg moet worden ingesteld.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische middelen, proteïnekinaseremmers, ATC-code: L01XE50.

#### Werkingsmechanisme

Abemaciclib is een krachtige en selectieve remmer van cyclineafhankelijke kinases 4 en 6 (CDK4 en CDK6) en is in enzymbepalingen het actiefst tegen cycline D1/CDK4. Abemaciclib voorkomt fosforylering van het retinoblastoomeiwit (Rb), waardoor de progressie van de celcyclus van G1 naar de S-fase van de celdeling wordt geblokkeerd waardoor de tumorgroei wordt onderdrukt. In oestrogenreceptor-positieve borstkankercellijnen voorkwam aanhoudende doelwitremming met abemaciclib een rebound van de Rb-fosforylering wat tot celsenescentie en apoptose leidde. *In vitro* zijn de Rb-negatieve en Rb-loze kankercellijnen gewoonlijk minder sensitief voor abemaciclib. In xenotransplantaatmodellen bij borstkanker leidde dagelijkse toediening van abemaciclib zonder onderbrekingen in klinisch relevante concentraties alleen of in combinatie met anti-oestrogenen, tot tumorreductie.

#### Farmacodynamische effecten

Bij kankerpatiënten remt abemaciclib CDK4 en CDK6 als gevolg van de remming van de fosforylering van Rb en topo-isomerase II alfa, wat upstream van het G1-restrictiepunt tot remming van de celcyclus leidt.

## Cardiale elektrofysiologie

Het effect van abemaciclib op het QTcF-interval is beoordeeld bij 144 patiënten met gevorderde kanker. Er werd geen grote verandering (dat wil zeggen, >20 ms) in het OTcF-interval waargenomen bij de gemiddelde waargenomen maximale abemaciclib concentratie bij steady state na een therapeutisch doseringsschema.

In een analyse van de blootstellingsrespons bij gezonde proefpersonen bij blootstellingen die vergelijkbaar zijn met een dosis van 200 mg tweemaal daags, gaf abemaciclib geen klinisch relevante verlenging van het QTcF-interval.

## Klinische werkzaamheid en veiligheid

### *Gerandomiseerde fase 3-studie MONARCH 3: Verzenio in combinatie met aromataseremmers*

De werkzaamheid en veiligheid van Verzenio in combinatie met een aromataseremmer (anastrozol of letrozol) zijn beoordeeld in MONARCH 3, een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3-studie bij vrouwen met HR-positieve, HER2-negatieve lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker die in deze ziektesetting nog niet eerder systemische therapie hadden ontvangen. Patiënten werden gerandomiseerd in een verhouding van 2:1 naar Verzenio 150 mg tweemaal daags plus een niet-steroïdale aromataseremmer welke dagelijks in de aanbevolen dosis werd toegediend of naar placebo plus een niet-steroïdale aromataseremmer toegediend volgens hetzelfde schema. Het primaire eindpunt was de door de onderzoeker beoordeelde progressievrije overleving (PFS), beoordeeld volgens RECIST 1.1; de belangrijkste secundaire werkzaamheidseindpunten waren de objectieve response rate (ORR), de clinical benefit rate (CBR) en de totale overleving (OS).

De mediane leeftijd van geïncludeerde patiënten was 63 jaar (bereik van 32-88). Ongeveer 39% van de patiënten had chemotherapie gekregen en 44% had antihormonale therapie in de (neo)adjuvante setting gekregen. Patiënten die eerdere (neo)adjuvante endocriene therapie kregen, moesten deze therapie ten minste 12 maanden voor randomisatie hebben afgerond. De meeste patiënten (96%) hadden bij baseline metastases. Bij ongeveer 22% van de patiënten was alleen het bot aangetast, 53% van de patiënten had viscerale metastases.

De studie bereikte zijn primaire eindpunt van verbeterde PFS. De primaire werkzaamheidsresultaten zijn samengevat in Tabel 7 en Figuur 1.

**Tabel 7. MONARCH 3: Samenvatting van werkzaamheidsgegevens (beoordeeld door onderzoeker, intent-to-treat-populatie)**

|  | <b>Verzenio plus aromataseremmer</b> | <b>Placebo plus aromataseremmer</b> |
|--|--------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>Progressievrije overleving</b>  | <b>N=328</b>                         | <b>N=165</b>                        |
| <b>Door onderzoeker beoordeeld, aantal voorvallen (%)</b>                | 138 (42,1)                           | 108 (65,5)                          |
| <b>Mediaan [maanden] (95%-BI)</b>  | 28,18 (23,51 - NB)                   | 14,76 (11,24 - 19,20)               |
| Hazard ratio (95%-BI) en p-waarde  | 0,540 (0,418 - 0,698); p=0,000002    |                                     |
| Onafhankelijke radiologische beoordeling, aantal voorvallen (%)          | 91 (27,7)                            | 73 (44,2)                           |
| Mediaan [maanden] (95%-BI)   | NB (NB - NB)                         | 19,36 (16,37 - 27,91)               |
| Hazard ratio (95%-BI) en p-waarde  | 0,465 (0,339 - 0,636); p < 0,000001  |                                     |
| <b>Objectieve response rate<sup>a</sup> [%] (95%-BI)</b>                 | 49,7 (44,3 - 55,1)                   | 37,0 (29,6 - 44,3)                  |
| <b>Duur van respons [maanden] (95%-BI)</b>                               | 27,39 (25,74 - NB)                   | 17,46 (11,21 - 22,19)               |
| <b>Objectieve respons voor patiënten met meetbare ziekte<sup>a</sup></b> | <b>N=267</b>                         | <b>N=132</b>                        |
| Objectieve response rate <sup>b</sup> [%] (95%-BI)                       | 61,0 (55,2 - 66,9)                   | 45,5 (37,0 - 53,9)                  |
| Volledige respons, (%)   | 3,4                                  | 0                                   |

|   |                           |                           |
|---|---------------------------|---------------------------|
| Gedeeltelijke respons, (%)  | 57,7                      | 45,5                      |
| <b>Clinical benefit rate<sup>c</sup> (meetbare ziekte) [%] (95%-BI)</b> | <b>79,0 (74,1 - 83,9)</b> | <b>69,7 (61,9 - 77,5)</b> |

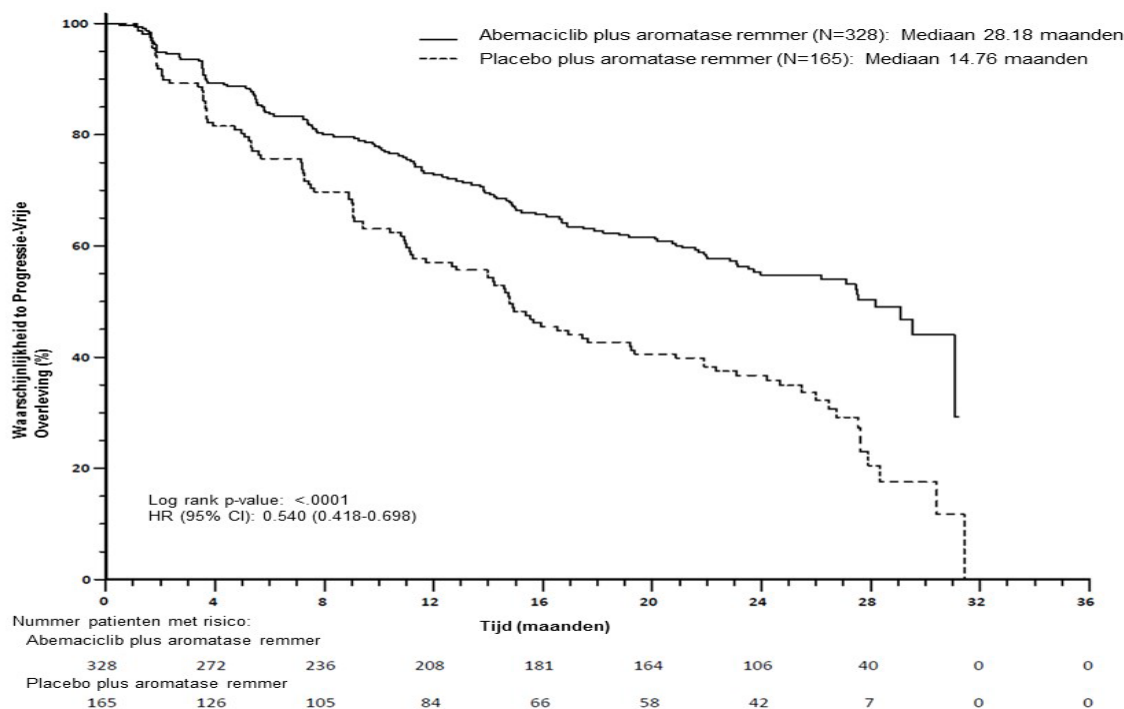
<sup>a</sup> Meetbare ziekte gedefinieerd volgens RECIST versie 1.1

<sup>b</sup> Volledige respons + gedeeltelijke respons

<sup>c</sup> Volledige respons + gedeeltelijke respons + stabiele ziekte gedurende  $\geq 6$  maanden

N=aantal patiënten; BI=betrouwbaarheidsinterval; NB=niet bereikt.

**Figuur 1. MONARCH 3: Kaplan-Meierplot van progressievrije overleving (door onderzoeker beoordeeld, intent-to-treat-populatie)**



De progressievrije overleving (PFS) was in de arm met Verzenio plus aromataseremmer (AI) significant verlengd (Hazard Ratio [HR] van 0,540 [95%-BI, 0,418 tot 0,698]); de mediane PFS was 28,18 maanden in de arm met Verzenio plus AI en 14,76 maanden in de arm met placebo plus AI. Deze resultaten wijzen op een klinisch betekenisvolle verlaging van het risico op ziekteprogressie of overlijden van 46% voor patiënten behandeld met abemaciclib plus een aromataseremmer.

De gegevens met betrekking tot algehele overleving waren bij de finale PFS-analyse niet volledig (93 voorvallen in de twee armen waargenomen). De HR was 1,057 [95%-BI: 0,683 - 1,633],  $p=0,8017$ .

Een serie vooraf gespecificeerde subgroep-PFS analyses liet consistente resultaten zien in alle patiëntsubgroepen, waaronder leeftijd ( $< 65$  of  $\geq 65$  jaar), ziektelocatie, ziektesetting (*de novo* metastatisch versus recidiverend metastatisch versus lokaal gevorderd recidiverend), aanwezigheid van meetbare ziekte, progesteronreceptorstatus, en ECOG performance status bij baseline. Een verlaging van het risico op ziekteprogressie of overlijden is waargenomen bij patiënten met viscerale ziekte (HR van 0,567 [95%-BI: 0,407 - 0,789], mediane PFS 21,6 maanden versus 14,0 maanden); bij patiënten met ziekte in alleen bot (HR 0,565, [95%-BI: 0,306 - 1,044]); en bij patiënten met meetbare ziekte (HR 0,517 [95%-BI: 0,392 - 0,681]).

*Gerandomiseerde fase 3-studie MONARCH 2: Verzenios in combinatie met fulvestrant*

De werkzaamheid en veiligheid van Verzenios in combinatie met fulvestrant zijn beoordeeld in MONARCH 2, een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3-studie bij vrouwen met HR-positieve, HER2-negatieve lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker. De patiënten werden gerandomiseerd in een verhouding van 2:1 naar Verzenios 150 mg tweemaal daags plus fulvestrant 500 mg met intervallen van een maand, waarbij twee weken na de eerste dosis een extra dosis van 500 mg werd gegeven, of naar placebo plus fulvestrant volgens hetzelfde schema. Het primaire eindpunt was de door de onderzoeker beoordeelde PFS, beoordeeld volgens RECIST 1.1; de belangrijkste secundaire werkzaamheidseindpunten waren objectieve respons rate (ORR), clinical benefit rate (CBR) en totale overleving (OS).

De mediane leeftijd van geïncludeerde patiënten was 60 jaar (bereik 32-91 jaar). In elke behandelingsarm waren de meeste patiënten blank; zij hadden geen chemotherapie voor gemetastaseerde ziekte ontvangen. 17% van de patiënten was pre/perimenopauzaal met ovariële suppressie met een GnRH-agonist. Ongeveer 56% van de patiënten had viscerale metastases. Ongeveer 25% van de patiënten had primaire resistentie tegen endocriene therapie (progressie op endocriene therapie binnen de eerste 2 jaar van adjuvante endocriene therapie of binnen de eerste 6 maanden op eerstelijns endocriene therapie voor gemetastaseerde borstkanker) en de meerderheid ontwikkelde de endocriene resistentie pas later. 59% van de patiënten kreeg recentelijk endocriene therapie in de (neo)adjuvante setting en 38% in gemetastaseerde setting.

De studie bereikte zijn primaire eindpunt van verbetering van de PFS. De primaire werkzaamheidsresultaten zijn samengevat in Tabel 8 en Figuur 2.

**Tabel 8. MONARCH 2: Samenvatting van werkzaamheidsgegevens (beoordeeld door onderzoeker, intent-to-treat-populatie)**

|  | <b>Verzenios plus fulvestrant</b>   | <b>Placebo plus fulvestrant</b> |
|--|-------------------------------------|---------------------------------|
| <b>Progressievrije overleving</b>  | <b>N=446</b>                        | <b>N=223</b>                    |
| Door onderzoeker beoordeeld, aantal voorvallen (%)                       | 222 (49,8)                          | 157 (70,4)                      |
| Mediaan [maanden] (95%-BI)   | 16,4 (14,4 - 19,3)                  | 9,3 (7,4 - 12,7)                |
| Hazard ratio (95%-BI) en p-waarde  | 0,553 (0,449 - 0,681); p=0,0000001  |                                 |
| Onafhankelijke radiologische beoordeling, aantal voorvallen (%)          | 164 (36,8)                          | 124 (55,6)                      |
| Mediaan [maanden] (95%-BI)   | 22,4 (18,3 - NB)                    | 10,2 (5,8 - 14,0)               |
| Hazard ratio (95%-BI) en p-waarde  | 0,460 (0,363 - 0,584); p <0,0000001 |                                 |
| <b>Objectieve response rate<sup>a</sup> [%] (95%-BI)</b>                 | 35,2 (30,8 - 39,6)                  | 16,1 (11,3 - 21,0)              |
| Duur van respons [maanden] (95%-BI)                                      | NB (18,05 - NB)                     | 25,6 (11,9 - 25,6)              |
| <b>Objectieve respons voor patiënten met meetbare ziekte<sup>a</sup></b> | <b>N=318</b>                        | <b>N=164</b>                    |
| Objectieve response rate <sup>b</sup> [%] (95%-BI)                       | 48,1 (42,6 - 53,6)                  | 21,3 (15,1 - 27,6)              |
| Volledige respons, (%)   | 3,5                                 | 0                               |
| Gedeeltelijke respons, (%)   | 44,7                                | 21,3                            |
| <b>Clinical benefit rate<sup>c</sup> (meetbare ziekte) [%] (95%-BI)</b>  | 73,3 (68,4 - 78,1)                  | 51,8 (44,2 - 59,5)              |

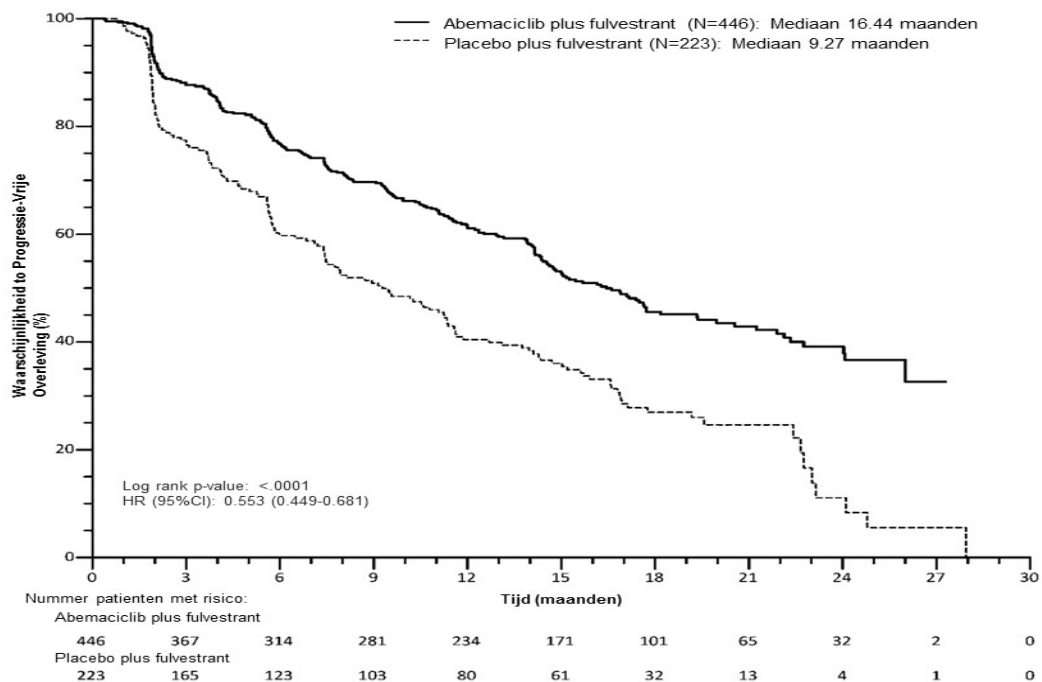
<sup>a</sup> Meetbare ziekte gedefinieerd volgens RECIST versie 1.1

<sup>b</sup> Volledige respons + gedeeltelijke respons

<sup>c</sup> Volledige respons + gedeeltelijke respons + stabiele ziekte gedurende ≥ 6 maanden

N=aantal patiënten; BI=betrouwbaarheidsinterval; NB=niet bereikt.

**Figuur 2. MONARCH 2: Kaplan-Meierplot van progressievrije overleving (door onderzoeker beoordeeld, intent-to-treat populatie)**



De mediane PFS was in de arm met Verzenio plus fulvestrant significant verlengd (HR van 0,553 [95%-BI 0,449 - 0,681]); de mediane PFS was 16,4 maanden versus 9,3 maanden in de arm met placebo plus fulvestrant. Deze resultaten wijzen op een klinisch betekenisvolle verlaging van het risico op ziekteprogressie of overlijden van 44,7% en een verbetering van 7,2 maanden van de mediane PFS voor patiënten behandeld met Verzenio plus fulvestrant. Verzenio plus fulvestrant gaf een verlenging van de progressievrije overleving zonder een klinisch betekenisvolle of aanzienlijke vermindering van de gezondheidgerelateerde levenskwaliteit.

De gegevens over de totale overleving waren bij de uiteindelijke PFS-analyse niet volledig (133 voorvallen in de twee armen waargenomen). De HR was 0,854 (95%-BI: 0,598 - 1,221), p=0,3886.

Een serie vooraf gespecificeerde subgroep-PFS analyses liet consistente resultaten zien in alle patiëntsubgroepen, waaronder leeftijd (<65 of ≥65 jaar), ras, geografisch gebied, ziektelocatie, resistentie tegen endocriene therapie, aanwezigheid van meetbare ziekte, progesteronreceptorstatus en menopauzale status. Een verlaging van het risico op ziekteprogressie of overlijden is waargenomen bij patiënten met viscerale ziekte (HR van 0,481 (95%-BI: 0,369 - 0,627), mediane PFS 14,7 maanden versus 6,5 maanden); bij patiënten met ziekte in alleen bot (HR 0,543 [95%-BI: 0,355 - 0,833]); en bij patiënten met meetbare ziekte (HR 0,523, [95%-BI: 0,412 - 0,644]). Bij patiënten die pre/perimenopauzaal waren, was de hazard ratio 0,415 (95%-BI: 0,246 - 0,698); bij patiënten die progesteronreceptor-negatief waren, was de HR 0,509 (95%-BI: 0,325 - 0,797).

In een subgroep met lokaal gevorderde of gemetastaseerde ziekte zonder eerder endocriene therapie was de PSF ook consistent.

### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Verzenio in alle subgroepen van pediatrische patiënten met borstkanker (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrich gebruik).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

De absorptie van abemaciclib is langzaam, met een  $T_{max}$  van 8 uur en een gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid van ongeveer 45%. In het therapeutisch doseringsbereik van 50-200 mg is de toename van de plasmablootstelling (AUC) en  $C_{max}$  ongeveer dosisproportioneel. Steady state werd binnen 5 dagen bereikt na herhaalde tweemaal daagse toediening, en abemaciclib accumuleerde met een geometrisch gemiddelde accumulatieverhouding van 3,7 (58% CV) en 5,8 (65% CV) op basis van respectievelijk  $C_{max}$  en AUC. Een vetrijke maaltijd verhoogde de gecombineerde AUC van abemaciclib en zijn actieve metabolieten met 9% en verhoogde de  $C_{max}$  met 26%. Deze veranderingen werden niet klinisch relevant geacht. Daarom kan abemaciclib met of zonder voedsel worden ingenomen.

### Distributie

Abemaciclib wordt bij mensen in hoge mate aan plasma-eiwitten gebonden (gemiddelde gebonden fractie ongeveer 96% tot 98%). Het geometrisch gemiddelde systemische verdelingsvolume is ongeveer 750 l (69% CV), wat erop wijst dat abemaciclib naar weefsels wordt verdeeld.

Concentraties van abemaciclib en zijn actieve metabolieten in de liquor zijn vergelijkbaar met ongebonden plasmaconcentraties.

### Biotransformatie

Hepatisch metabolisme is de voornaamste klaringroute voor abemaciclib. Abemaciclib wordt vooral door cytochroom P450 (CYP) 3A4 in verschillende metabolieten afgebroken. De voornaamste biotransformatie is hydroxylatie tot een metaboliet die circuleert met een AUC die 77 % is van het originele geneesmiddel. Daarnaast is er vorming van N-desethyl- en N-desethylhydroxy-metabolieten die circuleren met een AUC die respectievelijk 39 % en 15 % zijn van het originele geneesmiddel. Deze circulerende metabolieten zijn actief met dezelfde potentie als abemaciclib.

### Eliminatie

De geometrisch gemiddelde hepatische klaring (CL) van abemaciclib was 21,8 l/u (39,8% CV) en de gemiddelde plasma-eliminatiehalfwaardetijd voor abemaciclib bij patiënten was 24,8 uur (52,1% CV). Na een eenmalige orale dosis [ $^{14}C$ ] abemaciclib, werd ongeveer 81% van de dosis met de feces en 3,4% met de urine uitgescheiden. Het grootste deel van de met de feces uitgescheiden dosis bestond uit metabolieten.

### Speciale populaties

#### *Leeftijd, geslacht en lichaamsgewicht*

Leeftijd, geslacht en lichaamsgewicht hadden geen effect op de blootstelling aan abemaciclib in een farmacokinetische populatieanalyse bij patiënten met kanker (135 mannen en 859 vrouwen; leeftijdsbereik 24-91 jaar; en lichaamsgewicht van 36 tot 175 kg).



#### *Leverfunctiestoornis*

Abemaciclib wordt in de lever gemetaboliseerd. Een lichte (Child Pugh A) en matige (Child Pugh B) leverfunctiestoornis had geen effect op de blootstelling aan abemaciclib. Bij proefpersonen met een ernstige (Child Pugh C) leverfunctiestoornis, nam de  $AUC_{-\infty}$  van abemaciclib en de voor ongebonden potentie gecorrigeerde abemaciclib plus zijn actieve metabolieten respectievelijk 2,1-voudig en 2,4-voudig toe. De halfwaardetijd van abemaciclib nam van 24 naar 55 uur toe (zie rubriek 4.2).

#### *Nierfunctiestoornis*

De renale klaring van abemaciclib en zijn metabolieten is gering. Een lichte en matige nierfunctiestoornis had geen effect op de blootstelling aan abemaciclib. Er zijn geen gegevens bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis, nierziekte in het eindstadium of patiënten die gedialyseerd worden.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

De primaire bevindingen in doelorganen die mogelijk relevant zijn voor mensen, waren gastro-intestinale en hematolymfopoëtische orgaaneffecten bij ratten en honden in studies die tot 13 weken duurden. Effecten in longen en skeletspieren traden alleen op bij ratten bij blootstellingen die ongeveer tweemaal hoger waren dan de blootstelling aan mensen en effecten op de nieren traden alleen op bij ratten bij blootstelling die ongeveer 6 keer hoger waren dan de blootstelling aan mensen. Aan het einde van de 28-daagse herstelperiode werd volledig of gedeeltelijk herstel van alle doelorganen waargenomen.

#### Genotoxiciteit

Abemaciclib was niet mutageen in een bacterial reverse mutation (Ames)-bepaling, was niet clastogeen in een *in vitro* chromosoomaberratieassay in menselijke lymfocyten uit perifere bloed, en was niet clastogeen in een *in vivo* micronucleustest op beenmerg van de rat.

#### Carcinogeniteit

Er zijn geen specifieke dierstudies verricht om abemaciclib op carcinogeen potentieel te onderzoeken.

#### Ontwikkelingstoxiciteit

Abemaciclib was teratogeen en veroorzaakte een verminderd foetusgewicht bij een blootstelling van het moederdier die overeenkwam met de aanbevolen dosis bij mensen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern

croscarmellose natrium  
lactosemonohydraat  
microkristallijne cellulose  
colloïdaal waterhoudend silicium  
natriumstearylfumaraat

#### Filmomhulling

*Verzenios 50 mg filmomhulde tabletten*  
polyvinylalcohol (E1203)  
titaandioxide (E171)  
macrogol (E1521)  
talk (E553b)

ijzeroxide geel (E172)  
ijzeroxide rood (E172)

*Verzenios 100 mg filmomhulde tabletten*

polyvinylalcohol (E1203)  
titaandioxide (E171)  
macrogol (E1521)  
talk (E553b)

*Verzenios 150 mg filmomhulde tabletten*

polyvinylalcohol (E1203)  
titaandioxide (E171)  
macrogol (E1521)  
talk (E553b)  
ijzeroxide geel (E172)

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

PCTFE/PE/PVC blisterverpakkingen verzegeld met aluminiumfolie in een kalenderblisterskaart, in verpakkingen van 14, 28, 42, 56, 70 of 168 filmomhulde tabletten.

28 x 1 filmomhulde tabletten in aluminium/geperforeerde aluminium eenheidsdosisblisterverpakkingen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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 VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 september 2018

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2)

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS VOOR FILMOMHULDE TABLETTEN 50 MG**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Verzenios 50 mg filmomhulde tabletten  
abemaciclib

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg abemaciclib.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: lactose. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

14 filmomhulde tabletten  
168 filmomhulde tabletten  
28 x 1 filmomhulde tabletten  
28 filmomhulde tabletten  
56 filmomhulde tabletten  
42 filmomhulde tabletten  
70 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**



**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Verzenios 50 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS VOOR FILMOMHULDE TABLETTEN 100 MG**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Verzenios 100 mg filmomhulde tabletten  
abemaciclib

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg abemaciclib.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: lactose. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

14 filmomhulde tabletten  
168 filmomhulde tabletten  
28 x 1 filmomhulde tabletten  
28 filmomhulde tabletten  
56 filmomhulde tabletten  
42 filmomhulde tabletten  
70 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Verzenios 100 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS VOOR FILMOMHULDE TABLETTEN 150 MG**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Verzenios 150 mg filmomhulde tabletten  
abemaciclib

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg abemaciclib.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: lactose. **Zie de bijsluiter voor meer informatie.**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

14 filmomhulde tabletten  
168 filmomhulde tabletten  
28 x 1 filmomhulde tabletten  
28 filmomhulde tabletten  
56 filmomhulde tabletten  
42 filmomhulde tabletten  
70 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/18/1307/007 (14 filmomhulde tabletten)  
EU/1/18/1307/008 (168 filmomhulde tabletten)  
EU/1/18/1307/009 (28 x 1 filmomhulde tabletten)  
EU/1/18/1307/014 (28 film-coated tablets)  
EU/1/18/1307/015 (56 film-coated tablets)  
EU/1/18/1307/020 (42 filmomhulde tabletten)  
EU/1/18/1307/021 (70 filmomhulde tabletten)

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Verzenios 150 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**KALENDERBLISTERVERPAKKINGSKAART VOOR FILMOMHULDE TABLETTEN  
50 MG**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Verzenios 50 mg tabletten  
abemaciclib

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Lilly

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

Ma.  
Di.  
Woe.  
Do.  
Vrij.  
Zat.  
Zon.

ochtend  
avond

Houd de blisterkaart intact

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKING VOOR GEBRUIK IN DE  
KALENDERBLISTERVERPAKKINGSKAART VOOR FILMOMHULDE TABLETTEN  
50 MG**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Verzenios 50 mg  
abemaciclib

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL  
BRENGEN**

Lilly

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**KALENDERBLISTERVERPAKKINGSKAART VOOR FILMOMHULDE TABLETTEN  
100 MG**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Verzenios 100 mg tabletten  
Abemaciclib

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Lilly

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

Ma.  
Di.  
Woe.  
Do.  
Vrij.  
Zat.  
Zon.

ochtend  
avond

Houd de blisterkaart intact



**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKING VOOR GEBRUIK IN DE  
KALENDERBLISTERVERPAKKINGSKAART VOOR FILMOMHULDE TABLETTEN  
100 MG**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Verzenios 100 mg  
abemaciclib

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL  
BRENGEN**

Lilly

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**KALENDERBLISTERVERPAKKINGSKAART VOOR FILMOMHULDE TABLETTEN  
150 MG**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Verzenios 150 mg tabletten  
abemaciclib

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL  
BRENGEN**

Lilly

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

Ma.  
Di.  
Woe.  
Do.  
Vrij.  
Zat.  
Zon.

ochtend  
avond

Houd de blisterkaart intact

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKING VOOR GEBRUIK IN DE  
KALENDERBLISTERVERPAKKINGSKAART VOOR FILMOMHULDE TABLETTEN  
150 MG**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Verzenios 150 mg  
abemaciclib

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL  
BRENGEN**

Lilly

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**GEPERFOREERDE EENHEIDSDOSISBLISTERVERPAKKING VOOR FILMOMHULDE TABLETTEN 50 MG**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Verzenios 50 mg tabletten  
abemaciclib

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Lilly

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**GEPERFOREERDE EENHEIDSDOSISBLISTERVERPAKKING VOOR FILMOMHULDE TABLETTEN 100 MG**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Verzenios 100 mg tabletten  
abemaciclib

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Lilly

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**GEPERFOREERDE EENHEIDSDOSISBLISTERVERPAKKING VOOR FILMOMHULDE TABLETTEN 150 MG**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Verzenios 150 mg tabletten  
abemaciclib

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Lilly

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

**Verzenios 50 mg filmomhulde tabletten**  
**Verzenios 100 mg filmomhulde tabletten**  
**Verzenios 150 mg filmomhulde tabletten**  
abemaciclib

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Verzenios en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Verzenios en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Verzenios is een geneesmiddel tegen kanker dat de werkzame stof abemaciclib bevat.

Abemaciclib blokkeert de effecten van eiwitten die cycline-afhankelijke kinase 4 en 6 worden genoemd. Deze eiwitten zijn bij sommige kankercellen abnormaal actief waardoor deze cellen ongecontroleerd gaan groeien. Het blokkeren van de werking van deze eiwitten kan de groei van kankercellen vertragen, de tumor doen slinken en de progressie van de kanker vertragen.

Verzenios wordt gebruikt om vrouwen met bepaalde vormen van borstkanker te behandelen (hormoonreceptor-positief (HR+), humane epidermale groeifactorreceptor 2-negatief (HER2-)) die zich buiten de originele tumor en/of naar andere organen hebben verspreid. Het wordt samen met hormonale therapieën zoals aromataseremmers of fulvestrant gegeven.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor abemaciclib of voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.



### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Verzenios kan:

- het aantal witte bloedcellen in uw lichaam verlagen en u kunt een groter risico lopen op het krijgen van een infectie. Ernstige infecties zoals longontsteking kunnen levensbedreigend zijn;
- bloedstolsels in aderen veroorzaken;
- de werking van uw lever beïnvloeden;
- diarree veroorzaken. Start bij de eerste tekenen van diarree een behandeling met medicatie tegen diarree, bijvoorbeeld loperamide. Drink voldoende.

Zie ook rubriek 4 “Mogelijke bijwerkingen” en bespreek het met uw arts als u symptomen krijgt.

### **Wat uw arts voor en tijdens uw behandeling zal controleren**

Voor en tijdens de behandeling wordt uw bloed regelmatig onderzocht om na te gaan of Verzenios invloed heeft op uw bloed (witte bloedcellen, rode bloedcellen, bloedplaatjes) of op de concentratie leverenzymen in uw bloed.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Verzenios mag niet door kinderen en jongeren tot 18 jaar worden gebruikt.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Verzenios nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

In het bijzonder, vertel het aan uw arts of apotheker voordat u Verzenios gebruikt, als u het volgende gebruikt:

- geneesmiddelen die de concentratie van Verzenios in het bloed kunnen verhogen:
  - **Clarithromycine** (antibioticum tegen bacteriële infecties)
  - **Itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol** (gebruikt tegen schimmelinfecties)
  - **Lopinavir/ritonavir** (gebruikt bij de behandeling van HIV/Aids)
  - **Digoxine** (gebruikt bij hartaandoeningen)
  - **Dabigatran etexilaat** (gebruikt om het risico op beroertes en bloedstolsels te verminderen)
- geneesmiddelen die de werkzaamheid van Verzenios kunnen verminderen:
  - **Carbamazepine** (anti-epilepticum gebruikt voor de behandeling van toevallen)
  - **Rifampicine** (gebruikt tegen tuberculose (TB))
  - **Fenytoïne** (gebruikt voor de behandeling van toevallen)
  - **Sint-janskruid** (gebruikt voor de behandeling van milde depressie en angst)

### **Waarop moet u letten met eten en drinken?**

Vermijd grapefruit of grapefruitsap tijdens gebruik van dit geneesmiddel omdat deze de concentratie van Verzenios in het bloed kunnen verhogen.

### **Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid**

Is er een mogelijkheid dat u zwanger wordt? Spreek dan met uw arts over anticonceptie. Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

#### Zwangerschap

Als u zwanger bent, moet u Verzenios niet gebruiken.

U moet tijdens gebruik van Verzenios voorkomen dat u zwanger wordt.

Als u kinderen kunt krijgen, moet u effectieve vormen van anticonceptie gebruiken (zoals anticonceptie met een dubbele barrière, bijvoorbeeld condoom plus een pessarium) gedurende en tot minstens 3 weken na voltooiing van de therapie.

Als u zwanger wordt, moet u dat uw arts vertellen.

#### **Borstvoeding**

U mag tijdens gebruik van Verzenios geen borstvoeding geven. Het is niet bekend of Verzenios in de moedermelk wordt uitgescheiden.

#### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Moeheid en duizeligheid zijn zeer vaak voorkomende bijwerkingen. Als u zich ongebruikelijk moe of duizelig voelt, pas dan in het bijzonder op als u autorijdt of machines gebruikt.

#### **Verzenios bevat lactose**

Neem contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt indien uw arts u heeft verteld dat u intolerant bent voor sommige suikers.

#### **Verzenios bevat natrium**

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet; dit is in essentie “natriumvrij”.

### **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

#### **Aanbevolen dosering**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Bij gebruik samen met aromataseremmers of fulvestrant voor de behandeling van borstkanker is de aanbevolen dosis Verzenios tweemaal daags 150 mg ingenomen via de mond.

Als u bepaalde bijwerkingen krijgt terwijl u Verzenios gebruikt, kan de arts uw dosering verlagen of de behandeling tijdelijk of permanent beëindigen.

#### **Wanneer en hoe neemt u dit middel in?**

Gebruik Verzenios tweemaal per dag, elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip, bij voorkeur in de ochtend en avond zodat er altijd genoeg geneesmiddel in uw lichaam is.

U kunt de tabletten met of zonder voedsel innemen, maar gebruik geen grapefruit of grapefruitsap (zie rubriek 2 “Waarop moet u letten met eten en drinken?”).

Slik de tablet in zijn geheel door met een glas water. Voor het doorslikken niet op de tabletten kauwen of deze verpulveren of breken.

#### **Hoe lang moet u dit middel gebruiken?**

Gebruik Verzenios onafgebroken zolang uw arts u dat zegt.

#### **Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

Als u te veel tabletten heeft gebruikt of als iemand anders uw geneesmiddel gebruikt, raadpleeg dan een arts of ziekenhuis. Laat de verpakking van Verzenios en deze bijsluiter zien. Medische behandeling kan noodzakelijk zijn.

#### **Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

Als u moet braken na het innemen van de dosis of een dosis vergeet, neem de volgende dosis dan op het gebruikelijke tijdstip. Neem geen dubbele dosis om een vergeten/uitgebrachte tablet in te halen.

#### **Als u stopt met het gebruik van dit middel**

Stop niet met het gebruik van Verzenios tenzij uw arts u dat zegt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Neem direct contact op met uw arts in het geval van het volgende:

- Symptomen zoals rillingen of koorts. Deze kunnen een teken van een te laag aantal witte bloedcellen zijn (kan voorkomen bij meer dan 1 op de 10 gebruikers) en moeten onmiddellijk worden behandeld. Wanneer u hoest, koorts heeft en moeilijk kunt ademen of pijn in de borst heeft kan dit een teken van een longontsteking zijn. Ernstige of levensbedreigende infecties komen soms voor (kan voorkomen bij minder dan 1 op de 100 gebruikers).
- Als u een pijnlijk, opgezwollen been krijgt, pijn op de borst krijgt, kortademig wordt, snel ademt of een snelle hartslag krijgt, omdat dit tekenen kunnen zijn van bloedstolsels in de aderen (kan voorkomen bij minder dan 1 op de 10 gebruikers).
- Diarree (kan voorkomen bij meer dan 1 op de 10 gebruikers).

Zie rubriek 2 voor meer informatie over de bijwerkingen die hierboven zijn genoemd.

Andere bijwerkingen van Verzenios kunnen zijn:

**Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):**

- Infecties
- Lagere aantallen witte bloedcellen, rode bloedcellen en bloedplaatjes
- Droge mond
- Ontsteking van de mond en lippen, misselijkheid (ziek voelen), braken
- Verminderde eetlust
- Smaakverandering
- Haaruitval
- Moeheid
- Duizeligheid
- Jeuk
- Huiduitslag
- Afwijkende leverwaarden bij bloedonderzoek

**Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):**

- Waterige ogen
- Spierzwakte
- Droge huid

#### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

#### **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doordrukstrip en op de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat de verpakking beschadigd is of het erop lijkt dat iemand eraan heeft gezeten.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is abemaciclib. Verzenios filmomhulde tabletten zijn beschikbaar in verschillende sterktes:
  - Verzenios 50 mg filmomhulde tablet: elke tablet bevat 50 mg abemaciclib.
  - Verzenios 100 mg filmomhulde tablet: elke tablet bevat 100 mg abemaciclib.
  - Verzenios 150 mg filmomhulde tablet: elke tablet bevat 150 mg abemaciclib.
  
- De andere stoffen in dit middel zijn:
  - Tabletkern: colloïdaal gehydrateerd silicium, croscarmellose natrium, lactosemonohydraat, microkristallijne cellulose, natriumstearylfumaraat.
  - Filmomhulling: titaniumdioxide (E171), talk (E553b), polyvinylalcohol (E1203), macrogol 3350 (E1521), ijzeroxide geel (E172 ) [alleen 50 mg en 150 mg tabletten], ijzeroxide rood (E172) [alleen 50 mg tabletten].

### Hoe ziet Verzenios eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

- Verzenios 50 mg filmomhulde tabletten zijn beige, ovale tabletten met aan de ene zijde ingeslagen "Lilly" en aan de andere zijde "50".
- Verzenios 100 mg filmomhulde tabletten zijn witte, ovale tabletten met aan de ene zijde ingeslagen "Lilly" en aan de andere zijde "100".
- Verzenios 150 mg filmomhulde tabletten zijn gele, ovale tabletten met aan de ene zijde ingeslagen "Lilly" en aan de andere zijde "150".

Verzenios is beschikbaar in kalenderblisterverpakkingen van 14, 28, 42, 56, 70 en 168 filmomhulde tabletten en geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakkingen van 28 x 1 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

### Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

#### **Belgique/België/Belgien**

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

#### **Lietuva**

Eli Lilly Lietuva  
Tel. +370 (5) 2649600

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

Tel: +372 6 817 280

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími + 354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Phadisco Ltd  
Τηλ: +357 22 715000

**Latvija**

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

**Magyarország**

Lilly Hungária Kft.  
Tel: + 36 1 328 5100

**Malta**

Charles de Giorgio Ltd.  
Tel: + 356 25600 500

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Eli Lilly and Company Limited  
Tel: + 44-(0) 1256 315000

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

### **Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.