

**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 lactosemonohydraat.

### Verzenios 100 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg abemaciclib.

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

Elke filmomhulde tablet bevat 28 mg lactosemonohydraat.

### Verzenios 150 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg abemaciclib.

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

Elke filmomhulde tablet bevat 42 mg lactosemonohydraat.

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 1-6.

**Tabel 1. Aanbevolen dosisaanpassingen voor bijwerkingen**

	<b>Dosis Verzenios 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.

Toxiciteit <sup>a, b</sup>	Behandeladviezen
Graad 1 of 2	Geen dosisaanpassing vereist.
Graad 3	Stel de volgende dosis uit tot toxiciteit afneemt naar graad 2 of minder. Dosisverlaging is niet nodig.
Graad 3, recidief; of graad 4	Stel de volgende dosis uit tot toxiciteit afneemt naar graad 2 of minder. Hervat toediening met eerstvolgende lagere dosis.
Patiënt moet bloedcelgroefactoren toegediend krijgen	Stel de volgende dosis abemaciclib uit tot minstens 48 uur na toediening van de laatste dosis van de bloedcelgroefactoren en tot toxiciteit afneemt naar graad 2 of minder. 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 -  $1500/\text{mm}^3$ ; Graad 2: ANC 1000 -  $<1500/\text{mm}^3$ ;  
Graad 3: ANC 500 -  $<1000/\text{mm}^3$ ; Graad 4: ANC  $<500/\text{mm}^3$   
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.

Toxiciteit <sup>a</sup>	Behandeladviezen
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. 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. 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) 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. Hervat toediening bij eerstvolgende lagere dosis.
Verhoging van ASAT en/of ALAT >3 x ULN MET totaal bilirubine >2 x ULN, in afwezigheid van cholestase	Stop toediening van abemaciclib.
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 interstitiële longaandoening (ILD)/pneumonitis**

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 baseline of graad 1. Hervat toediening bij eerstvolgende lagere dosis.
Graad 3 of 4	Stop toediening van abemaciclib.

<sup>a</sup> NCI CTCAE

**Tabel 6. Behandeladviezen voor niet-hematologische toxiciteit (uitgezonderd diarree, verhoogde aminotransferasen en interstitiële longaandoening (ILD)/pneumonitis)**

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. 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

Verzenios 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 dosering 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).

## Interstitiële longaandoening (ILD)/pneumonitis

Interstitiële longaandoening (ILD)/pneumonitis is gemeld bij patiënten die abemaciclib kregen. Monitor patiënten op pulmonale symptomen die duiden op ILD/pneumonitis en behandel op een medisch verantwoorde wijze. Afhankelijk van de graad ILD/pneumonitis, kan aanpassing van de dosering vereist zijn (zie rubriek 4.2). Stop permanent met abemaciclib bij patiënten met graad 3 of 4 ILD/pneumonitis.

## 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.

### Invloed 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 dabigaratan-etexilaat, *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.



## **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). Verzenios 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 7. Bijwerkingen die zijn gemeld in fase 3-studies met abemaciclib in combinatie met endocriene therapie (N=768)**

Systeem/orgaanklasse <i>Frequentie</i> Voorkeursterm	Abemaciclib plus endocriene therapie <sup>a</sup>		
	Toxiciteit alle graden (%)	Toxiciteit graad 3 (%)	Toxiciteit graad 4 (%)
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b> <i>Zeer vaak</i> Infecties <sup>b</sup>	43,6	5,2	1,0
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b> <i>Zeer vaak</i> Neutropenie Leukopenie Anemie Trombocytopenie <i>Vaak</i> Lymfopenie <i>Soms</i> Febriele 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
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b> <i>Zeer vaak</i> Verminderde eetlust	26,4	1,3	0
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b> <i>Zeer vaak</i> Dysgeusie Duizeligheid	14,3 12,9	0 0,5	0 0
<b>Oogaandoeningen</b> <i>Vaak</i> Verhoogde traanvorming	6,8	0,1	0
<b>Bloedvataandoeningen</b> <i>Vaak</i> Veneuze trombo-embolie <sup>c</sup>	5,3	1,7	0,3
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b> <i>Vaak</i> Interstitiële longaandoening (ILD)/ pneumonitis	3,4	0,4	0,1
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b> <i>Zeer vaak</i> Diarree Braken Misselijkheid	84,6 27,7 43,5	11,7 1,2 2,1	0 0 0
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b> <i>Zeer vaak</i> Alopecia Pruritus Huiduitslag <i>Vaak</i> Droge huid	20,7 13,5 12,9 9,0	0 0 1,0 0	0 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 Koorts	40,5 10,7	2,3 0,1	0 0
<b>Onderzoeken</b> <i>Zeer vaak</i> Verhoogde alanine-aminotransferase Verhoogde aspartaat-aminotransferase	15,1 14,2	4,8 2,9	0,3 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 sinuostrombose, 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 7). 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 Landelijk Bijwerkingen Centrum Lareb, website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

### **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 QTcF-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-steroidale aromataseremmer welke dagelijks in de aanbevolen dosis werd toegediend of naar placebo plus een niet-steroidale 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 8 en Figuur 1.

**Tabel 8. 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>b</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>	79,0 (74,1 - 83,9)	69,7 (61,9 - 77,5)

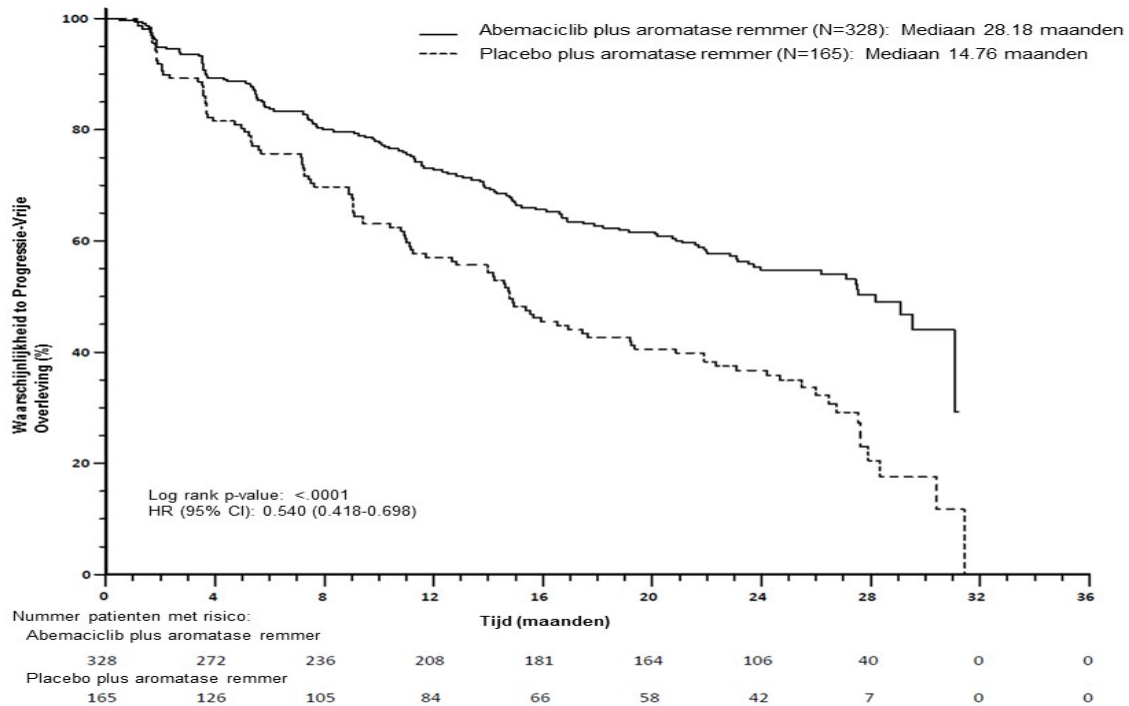
<sup>a</sup> Meetbare ziekte gedefinieerd volgens RECIST versie 1.1

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

<sup>c</sup> Volledige respons + gedeeltelijke respons + stabiele ziekte gedurende  $\geq 6$  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), ziekte locatie, ziektesetting (*de novo* gemetastaseerd versus recidiverend gemetastaseerd 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: Verzenio in combinatie met fulvestrant*

De werkzaamheid en veiligheid van Verzenio 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 Verzenio 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 9 en Figuur 2.

**Tabel 9. MONARCH 2: Samenvatting van werkzaamheidsgegevens (beoordeeld door onderzoeker, intent-to-treat-populatie)**

	<b>Verzenio 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 <0,000001	
<b>Objectieve response rate<sup>b</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)

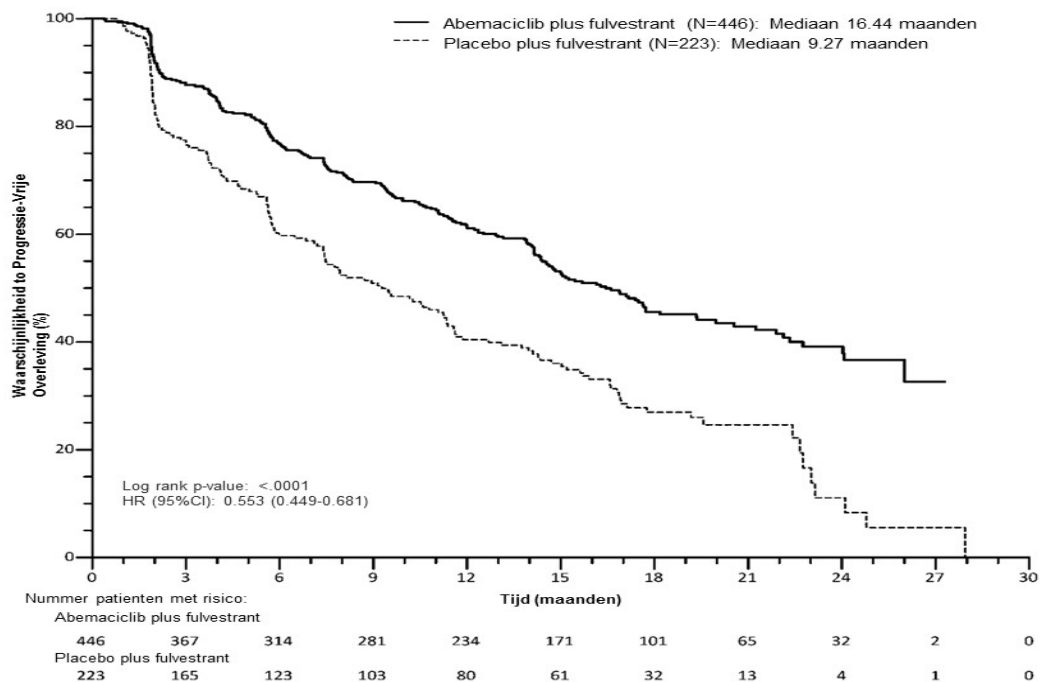
<sup>a</sup> Meetbare ziekte gedefinieerd volgens RECIST versie 1.1

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

<sup>c</sup> Volledige respons + gedeeltelijke respons + stabiele ziekte gedurende  $\geq$  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 Verzenios 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 Verzenios plus fulvestrant. Verzenios plus fulvestrant gaf een verlenging van de progressievrije overleving zonder een klinisch betekenisvolle of aanzienlijke vermindering van de gezondheidgerelateerde levenskwaliteit.

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.

De analyse van de totale overleving in de ITT-populatie liet een statistisch significante verbetering zien bij patiënten die Verzenios plus fulvestrant kregen vergeleken met patiënten die placebo plus fulvestrant kregen. De resultaten van totale overleving zijn samengevat in tabel 10 en figuur 3.

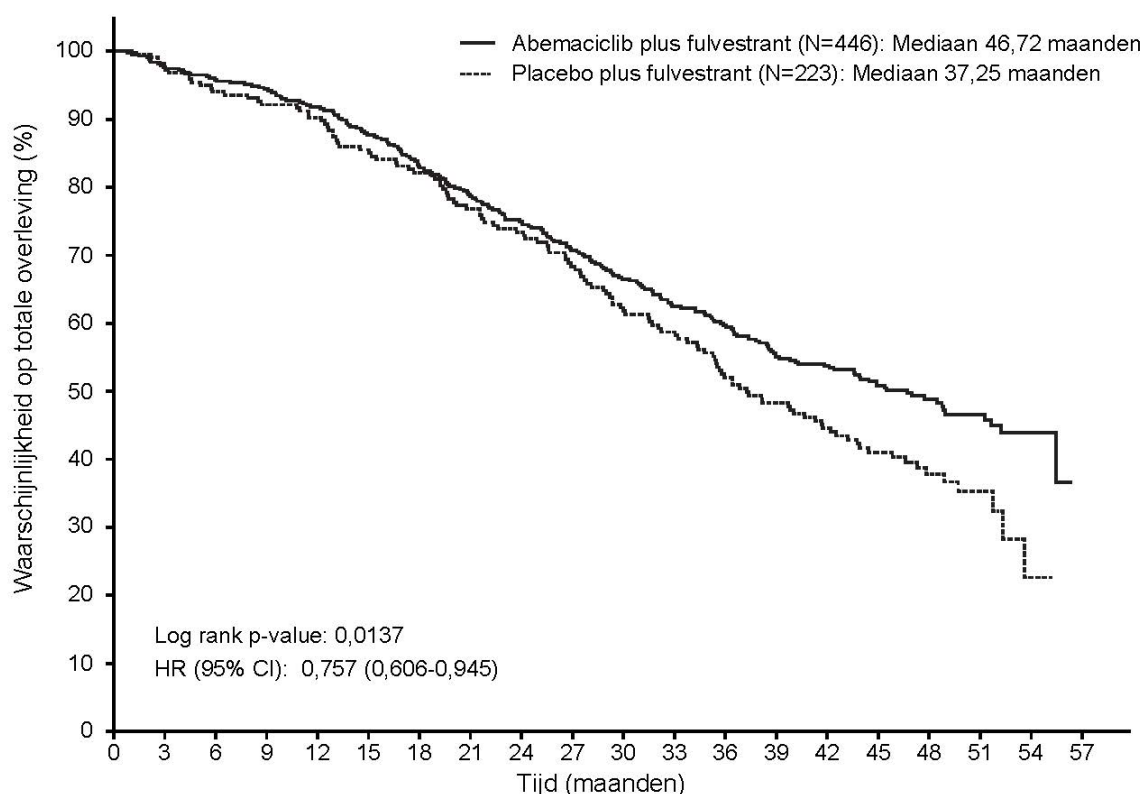


**Tabel 10. MONARCH 2: samenvatting van de gegevens over de totale overleving (Intent-to-treat-populatie)**

	<b>Verzenio plus fulvestrant</b>	<b>Placebo plus fulvestrant</b>
<b>Totale overleving</b>	N = 446	N = 223
Aantal voorvallen (n, %)	211 (47,3)	127 (57,0)
Mediaan OS [maanden] (95 % BI)	46,7 (39,2, 52,2)	37,3 (34,4, 43,2)
Hazard ratio (95 % BI)	0,757 (0,606, 0,945)	
p-waarde	0,0137	

N = aantal patiënten; BI = betrouwbaarheidsinterval; OS = totale overleving

**Figuur 3. MONARCH 2: Kaplan-Meierplot van de totale overleving (Intent-to-treat-populatie)**



Aantal risicopatiënten:

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

Analyses van totale overleving naar stratificatiefactoren lieten een OS HR zien van 0,675 (95% BI: 0,511, 0,891) bij patiënten met viscerale ziekte en 0,686 (95% BI: 0,451, 1,043) bij patiënten met primaire endocriene resistentie.

### 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 pediatrisch 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**

3 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**

17 januari 2020

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