

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Verzenios 50 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 50 mg Abemaciclib.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 14 mg Lactose-Monohydrat.

Verzenios 100 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 100 mg Abemaciclib.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 28 mg Lactose-Monohydrat.

Verzenios 150 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 150 mg Abemaciclib.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 42 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Verzenios 50 mg Filmtabletten

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

Verzenios 100 mg Filmtabletten

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

Verzenios 150 mg Filmtabletten

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Brustkrebs im frühen Stadium

Verzenios ist in Kombination mit einer endokrinen Therapie angezeigt für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko (siehe Abschnitt 5.1).

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

Fortgeschrittener oder metastasierter Brustkrebs

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

Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

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

Dauer der Behandlung

Brustkrebs im frühen Stadium

Die Einnahme von Verzenios sollte ohne Unterbrechung für 2 Jahre erfolgen oder bis zum Wiederauftreten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer nicht-akzeptablen Toxizität.

Fortgeschrittener oder metastasierter Brustkrebs

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

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

Dosisanpassungen

Bestimmte Nebenwirkungen können eine Dosisunterbrechung und/oder Dosisreduktion erforderlich machen, siehe Tabellen 1 bis 7.

Tabelle 1. Empfehlungen zur Dosisanpassung bei Nebenwirkungen

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

Tabelle 2. Empfehlungen zum Vorgehen bei hämatologischen Toxizitäten

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

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

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

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

Grad 3: $\text{ANC} 500 - <1000/\text{mm}^3$; Grad 4: $\text{ANC} <500/\text{mm}^3$

LLN = lower limit of normal

Tabelle 3. Empfehlungen zum Vorgehen bei Diarrhö

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

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

^a NCI CTCAE-Kriterien

Tabelle 4. Empfehlungen zum Vorgehen bei Anstieg der Aminotransferasen

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

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

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

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

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

^a NCI CTCAE-Kriterien

Tabelle 6. Empfehlungen zum Vorgehen bei venösen thromboembolischen Ereignissen (VTEs)

Toxizität^a	Empfehlungen zum Vorgehen
Brustkrebs im frühen Stadium	
Alle Grade (1, 2, 3 oder 4)	Unterbrechung der Behandlung und wie klinisch indiziert behandeln. Fortsetzen der Behandlung mit Abemaciclib, wenn die Patientin oder der Patient klinisch stabil ist.
Fortgeschrittener oder metastasierter Brustkrebs	
Grad 1 oder 2	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Grad 3 oder 4	Unterbrechung der Behandlung und wie klinisch indiziert behandeln. Fortsetzen der Behandlung mit Abemaciclib, wenn die Patientin klinisch stabil ist.

^a NCI CTCAE-Kriterien

Tabelle 7. Empfehlungen zum Vorgehen bei nicht-hämatologischen Toxizitäten (ausgenommen Diarrhö, Anstieg der Aminotransferasen und ILD/Pneumonitis und VTEs)

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

^a NCI CTCAE-Kriterien

CYP3A4-Inhibitoren

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

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

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

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patientinnen

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

Nierenfunktionsstörung

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

Leberfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Abemaciclib bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Verzenios ist zum Einnehmen bestimmt.

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

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Neutropenie

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

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

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

Venöse Thromboembolie

Bei Patientinnen unter Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie wurden venöse Thromboembolien berichtet. Patientinnen sollten auf Anzeichen und Symptome von tiefer Venenthrombose und Lungenembolie überwacht und entsprechend behandelt werden. Je nach Grad der VTE kann eine Dosisanpassung von Abemaciclib erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2).

Erhöhte Aminotransferasen

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

Diarrhö

Diarrhö ist die häufigste Nebenwirkung. In klinischen Studien betrug die Zeit bis zum Auftreten der ersten Diarrhö im Median etwa 6 bis 8 Tage, und die Diarrhö dauerte im Median 7 bis 12 Tage (Grad 2) bzw. 5 bis 8 Tage (Grad 3) an. Diarrhö kann mit Dehydratation verbunden sein. Patientinnen sollten bei ersten Anzeichen von dünnem Stuhl die Behandlung mit Antidiarrhoika wie z. B. Loperamid beginnen, die orale Flüssigkeitszufuhr erhöhen und ihren Arzt informieren. Für Patientinnen, die eine Diarrhö \geq Grad 2 entwickeln, wird eine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

ILD/Pneumonitis

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

Arterielle thromboembolische Ereignisse

In Studien zu metastasiertem Brustkrebs wurde ein potentiell erhöhtes Risiko für schwerwiegende arterielle thromboembolische Ereignisse (ATEs), einschließlich des ischämischen Schlaganfalls und Myokardinfarkts, beobachtet, wenn Abemaciclib in Kombination mit endokrinen Therapien verabreicht wurde. Die Vorteile und Risiken einer Fortsetzung der Abemaciclib-Therapie bei Patienten mit schwerwiegenden ATEs sollten berücksichtigt werden.

Gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Induktoren

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

Viszerale Krise

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

Lactose

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

Natrium

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Abemaciclib

Abemaciclib wird überwiegend durch CYP3A4 metabolisiert.

CYP3A4-Inhibitoren

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

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

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

CYP3A4-Induktoren

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

Auswirkungen von Abemaciclib auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Arzneimittel, die Substrate von Transportern sind

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

Bei gesunden Probanden führte die gleichzeitige Anwendung von Abemaciclib und dem P-Glycoprotein (P-gp) Substrat Loperamid zu einem Anstieg der Plasma-Exposition von Loperamid um 9 % gemessen an $AUC_{0-\infty}$ sowie um 35 % gemessen an C_{max} . Dies wurde nicht als klinisch relevant angesehen. Allerdings könnten Interaktionen zwischen Abemaciclib und Substraten dieser Transporter mit enger therapeutischer Breite, wie etwa Digoxin oder Dabigatranetexilat, auftreten, da *in vitro* eine Hemmung des P-gp und des BRCP (Breast Cancer Resistance Protein) durch Abemaciclib beobachtet werden konnte.

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Frauen

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

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

Fertilität

Der Effekt von Abemaciclib auf die Fertilität beim Menschen ist nicht bekannt. Während bei Ratten keine Auswirkungen auf die männliche Fertilität festgestellt wurden, weisen zytotoxische Wirkungen auf den männlichen Reproduktionstrakt von Mäusen, Ratten und Hunden jedoch darauf hin, dass Abemaciclib die Fertilität von Männern beeinträchtigen könnte. Es wurden keine unerwünschten Wirkungen auf die weiblichen Reproduktionsorgane bei Mäusen, Ratten oder Hunden und keine Auswirkungen auf die weibliche Fertilität und die frühe Embryonalentwicklung bei Ratten beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Von den häufigsten Nebenwirkungen traten Ereignisse Grad ≥ 3 mit einer Häufigkeit von weniger als 5 % auf, mit Ausnahme von Neutropenie, Leukopenie und Diarrhö.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In der folgenden Tabelle werden die Nebenwirkungen in der Reihenfolge der Systemorganklassen nach dem MedDRA-System und der Häufigkeit sortiert aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), sehr selten ($< 1/10\ 000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad geordnet.

Tabelle 8. Gemeldete Nebenwirkungen in Phase 3 Studien von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie^a (N = 3 559) und nach der Markteinführung

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektionen ^b			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie Leukopenie Anämie Thrombozytopenie Lymphopenie ^h		Febrile Neutropenie ^e	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Verminderter Appetit			
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen ^f Dysgeusie (Störungen des Geschmacks-empfindens) ^g Schwindel ^g			
Augenerkrankungen		Erhöhter Tränenfluss	Photopsie	

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Gefäßkrankungen		Venöse Thromboembolie ^c		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		ILD/ Pneumonitis ^d		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö Erbrechen Übelkeit Stomatitis ^f	Dyspepsie ^f		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Alopezie ^g Pruritus ^g Ausschlag ^g	Störungen im Bereich der Nägel ^f Trockene Haut ^e		Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Muskelschwäche ^e		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Pyrexie ^e Fatigue			
Untersuchungen	Alanin-Aminotransferase (ALT) erhöht ^g Aspartat-Aminotransferase (AST) erhöht ^g			

^a Abemaciclib in Kombination mit Anastrozol, Letrozol, Exemestan, Tamoxifen oder Fulvestrant.

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

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

^d ILD/Pneumonitis für Brustkrebs im frühen Stadium (eBC) umfasst alle gemeldeten bevorzugten Bezeichnungen, die Teil der MedDRA SMQ interstitielle Lungenerkrankung sind. Für metastasierten Brustkrebs (mBC) umfassen die bevorzugten Bezeichnungen interstitielle Lungenerkrankung, Pneumonitis, organisierende Pneumonie, Lungenfibrose und Bronchiolitis obliterans.

^e Berücksichtigt werden nur Nebenwirkungen im metastasierten Stadium (MONARCH 2 und MONARCH 3)

^f Berücksichtigt werden nur Nebenwirkungen im frühen Stadium (monarchE)

^g Häufig im frühen Stadium (monarchE), sehr häufig im metastasierten Stadium (MONARCH 2 und MONARCH 3)

^h Häufig im metastasierten Stadium (MONARCH 2 und MONARCH 3), sehr häufig im frühen Stadium (monarchE).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Neutropenie

Neutropenie wurde studienübergreifend sehr häufig berichtet. In der monarchE Studie wurde bei 45,8 % der Patientinnen eine Neutropenie berichtet. Eine Abnahme der Neutrophilenzahl Grad 3 oder 4 (basierend auf Laborbefunden) wurde bei 19,1 % der Patientinnen berichtet, die Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie einnahmen. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen einer Neutropenie Grad 3 oder 4 betrug 30 Tage, die mediane Zeit bis zur Normalisierung betrug 16 Tage. Febrile Neutropenie wurde bei 0,3 % der Patientinnen berichtet. In den Studien MONARCH 2 und MONARCH 3 wurde bei 45,1 % der

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

Diarrhö

Diarrhö war die am häufigsten berichtete Nebenwirkung (siehe Tabelle 8). Die Inzidenz war während des ersten Monats der Behandlung mit Abemaciclib am höchsten und sank anschließend. In der Studie monarchE betrug die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten einer Diarrhö jeglichen Grades 8 Tage, die mediane Dauer der Diarrhö betrug 7 Tage bei Grad 2 bzw. 5 Tage bei Grad 3. In den Studien MONARCH 2 und MONARCH 3 betrug die mediane Zeit bis zum Eintritt des ersten Diarrhö-Ereignisses jeglichen Grades etwa 6 bis 8 Tage, die mediane Dauer der Diarrhö betrug 9 bis 12 Tage bei Grad 2 bzw. 6 bis 8 Tage bei Grad 3. Unter supportiver Therapie wie Loperamid und/oder Dosisanpassung von Abemaciclib (siehe Abschnitt 4.2) ging die Diarrhö auf das Ausgangsniveau oder einen niedrigeren Grad zurück.

Erhöhte Aminotransferasen

In der Studie monarchE wurden bei Patientinnen/Patienten, die Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie erhielten, sehr häufig ALT- oder AST-Erhöhungen berichtet (12,3 % bzw. 11,8 %). ALT- oder AST-Erhöhungen Grad 3 oder 4 (basierend auf Laborbefunden) wurden bei 2,6 % bzw. 1,6 % der Patientinnen/Patienten berichtet. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen der ALT-Erhöhung Grad 3 oder 4 betrug 118 Tage und die mediane Zeit bis zur Normalisierung betrug 14,5 Tage. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen der AST-Erhöhung Grad 3 oder 4 betrug 90,5 Tage und die mediane Zeit bis zur Normalisierung betrug 11 Tage. In den Studien MONARCH 2 und MONARCH 3 wurden bei Patientinnen, die Abemaciclib in Kombination mit Aromatasehemmern oder Fulvestrant erhielten, sehr häufig ALT- und AST-Erhöhungen berichtet (15,1 % bzw. 14,2 %). ALT- oder AST-Erhöhungen Grad 3 oder 4 (basierend auf Laborbefunden) wurden bei 6,1 % und 4,2 % der Patientinnen berichtet. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen der ALT-Erhöhung Grad 3 oder 4 betrug 57 bis 61 Tage und die mediane Zeit bis zum Rückgang betrug 14 Tage. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen der AST-Erhöhung Grad 3 oder 4 betrug 71 bis 185 Tage und die mediane Zeit bis zur Normalisierung betrug 13 bis 15 Tage. Eine Dosisanpassung wird für Patientinnen empfohlen, die eine ALT- oder AST-Erhöhung Grad 3 oder 4 entwickeln (siehe Abschnitt 4.2).

Kreatinin

Auch wenn es sich dabei nicht um eine Toxizität handelt, führte die Behandlung mit Abemaciclib zu einem Anstieg der Kreatinin-Serumwerte. In der Studie monarchE wurde bei 99,3 % der Patientinnen/Patienten ein Anstieg der Kreatinin-Serumwerte (basierend auf Laborbefunden) festgestellt, davon hatten 0,5 % der Patientinnen/Patienten Erhöhungen Grad 3 oder 4. Bei Patientinnen/Patienten, die eine alleinige endokrine Therapie erhielten, wurde bei 91,0 % ein Anstieg der Kreatinin-Serumwerte berichtet (alle Grade). In den Studien MONARCH 2 und MONARCH 3 konnte bei 98,3 % der Patientinnen ein Anstieg der Kreatinin-Serumwerte (basierend auf Laborbefunden) festgestellt werden; davon hatten 1,9 % der Patientinnen Erhöhungen Grad 3 oder 4. Bei Patientinnen, die einen Aromatasehemmer oder Fulvestrant alleine erhielten, wurde bei 78,4 % ein Anstieg der Kreatinin-Serumwerte berichtet (alle Grade). Es zeigte sich, dass Abemaciclib zu einem Anstieg der Kreatinin-Serumwerte durch Hemmung renaler tubulärer sekretorischer Transporter führte ohne Einfluss auf die glomeruläre Filtration (gemessen anhand der Iohexol-Clearance) (siehe Abschnitt 4.5). In klinischen Studien stiegen Kreatinin-Serumwerte im ersten Monat der Behandlung mit Abemaciclib und blieben während der Therapie zwar erhöht, aber stabil. Nach Therapieende waren sie reversibel und gingen nicht mit Veränderungen der Nierenfunktionsmarker wie Blutkonzentrationen von Harnstoff und Cystatin C oder der berechneten glomerulären Filtrationsrate auf Basis von Cystatin C einher.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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

Pharmakodynamische Wirkungen

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

Elektrokardiographie

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

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Brustkrebs im frühen Stadium

monarchE, randomisierte Phase 3 Studie: Verzenios in Kombination mit einer endokrinen Therapie

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Verzenios in Kombination mit einer adjuvanten endokrinen Therapie wurde in der Studie monarchE untersucht, einer randomisierten, offenen Phase 3 Studie mit 2 Kohorten bei Frauen und Männern mit HR-positivem, HER2-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko. In der Kohorte 1 wurde ein hohes Rezidivrisiko durch klinische und pathologische Merkmale definiert: entweder ≥ 4 pALN (positive axilläre Lymphknoten) oder 1-3 pALN und mindestens eins der folgenden Kriterien: Tumorgröße ≥ 5 cm oder histologischer Grad 3.

Insgesamt wurden 5 637 Patientinnen und Patienten in einem Verhältnis 1:1 randomisiert auf Verzenios 150 mg zweimal täglich für 2 Jahre kombiniert mit einer endokrinen Standardtherapie nach Wahl des Arztes oder auf eine alleinige endokrine Standardtherapie. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach vorheriger Chemotherapie, Menopausenstatus und geographischer Region. Männer wurden als postmenopausal stratifiziert. Die Patientinnen und Patienten hatten eine lokoregionale Therapie abgeschlossen (mit oder ohne neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie). Die Patientinnen und Patienten mussten sich von den akuten Nebenwirkungen jeglicher vorangegangener Chemotherapie oder Radiotherapie erholt haben. Vor der Randomisierung war eine Washout-Phase von 21 Tagen nach einer Chemotherapie und von 14 Tagen nach einer Radiotherapie erforderlich. Die Patientinnen und Patienten durften vor der Randomisierung eine adjuvante endokrine Therapie über bis zu 12 Wochen erhalten haben. Eine adjuvante Behandlung mit Fulvestrant war als endokrine Standardtherapie ausgeschlossen. Einschlussberechtigt waren Patientinnen und Patienten mit einem Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Leistungsstatus von 0 oder 1.

Patientinnen und Patienten mit VTEs in ihrer Vorgeschichte waren von der Studie ausgeschlossen. Nach Beendigung der Studienbehandlung erhielten die Patientinnen und Patienten beider Therapiearme weiterhin eine adjuvante endokrine Therapie für eine kumulierte Dauer von mindestens 5 Jahren und bis zu 10 Jahren, wenn dies medizinisch sinnvoll war. Wenn klinisch indiziert, wurden bei prä- und perimenopausalen Frauen sowie bei Männern LHRH-Agonisten verabreicht.

Von den 5 637 randomisierten Patientinnen und Patienten wurden 5 120 in die Kohorte 1 eingeschlossen, was 91 % der ITT Population entspricht. In der Kohorte 1 waren die demografischen Daten und die Ausgangscharakteristika des Tumors zwischen den Therapiearmen ausgeglichen. Das mediane Alter der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten betrug etwa 51 Jahre (Altersbereich: 22 - 89 Jahre), 15 % der Patientinnen und Patienten waren 65 Jahre oder älter, 99 % waren Frauen, 71 % waren kaukasischer, 24 % asiatischer und 5 % anderer Herkunft. 43 % der Patientinnen waren prä- oder perimenopausal. Die meisten der Patientinnen und Patienten hatten eine vorherige Chemotherapie (36 % neoadjuvant, 62 % adjuvant) und eine vorherige Radiotherapie (96 %). Die initiale endokrine Therapie umfasste Letrozol (39 %), Tamoxifen (31 %), Anastrozol (22 %) oder Exemestan (8 %).

65 % der Patientinnen und Patienten hatten 4 oder mehr positive Lymphknoten, 41 % hatten einen Tumor Grad 3 und 24 % hatten eine pathologische Tumorgröße ≥ 5 cm bei der Operation.

Der primäre Endpunkt war das invasive krankheitsfreie Überleben (Invasive Disease-Free Survival (IDFS)) in der ITT-Population definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten von entweder ipsilateralem invasivem Brustkrebsrezidiv oder regionalem invasivem Brustkrebsrezidiv oder Fernrezidiv oder kontralateralem invasivem Brustkrebs oder zweitem primärem nicht-invasivem Brustkrebs oder Tod durch eine beliebige Ursache. Der wichtigste sekundäre Endpunkt war das Überleben ohne Fernrezidiv (distant relapse free survival (DRFS)) in der ITT-Population definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines Fernrezidivs oder bis zum Tod durch eine beliebige Ursache.

Das primäre Hauptziel der Studie wurde bei der vorab geplanten Zwischenanalyse (Cut-off 16. März 2020) erreicht. Bei Patientinnen und Patienten, die Verzenios in Kombination mit einer endokrinen Therapie erhielten, wurde eine statistisch signifikante Verbesserung in IDFS im Vergleich zur alleinigen endokrinen Therapie in der ITT-Population erreicht. Die Zulassung wurde für die große Teilpopulation Kohorte 1 erteilt.

Bei einer weiteren Analyse (Cut-off 01. April 2021) hatten 91 % der Patientinnen und Patienten aus Kohorte 1 die 2-jährige Behandlungsphase der Studie beendet, und die mediane Dauer der Nachbeobachtung betrug 27,7 Monate.

Die Wirksamkeitsergebnisse in Kohorte 1 sind in Tabelle 9 und Abbildung 1 zusammengefasst.

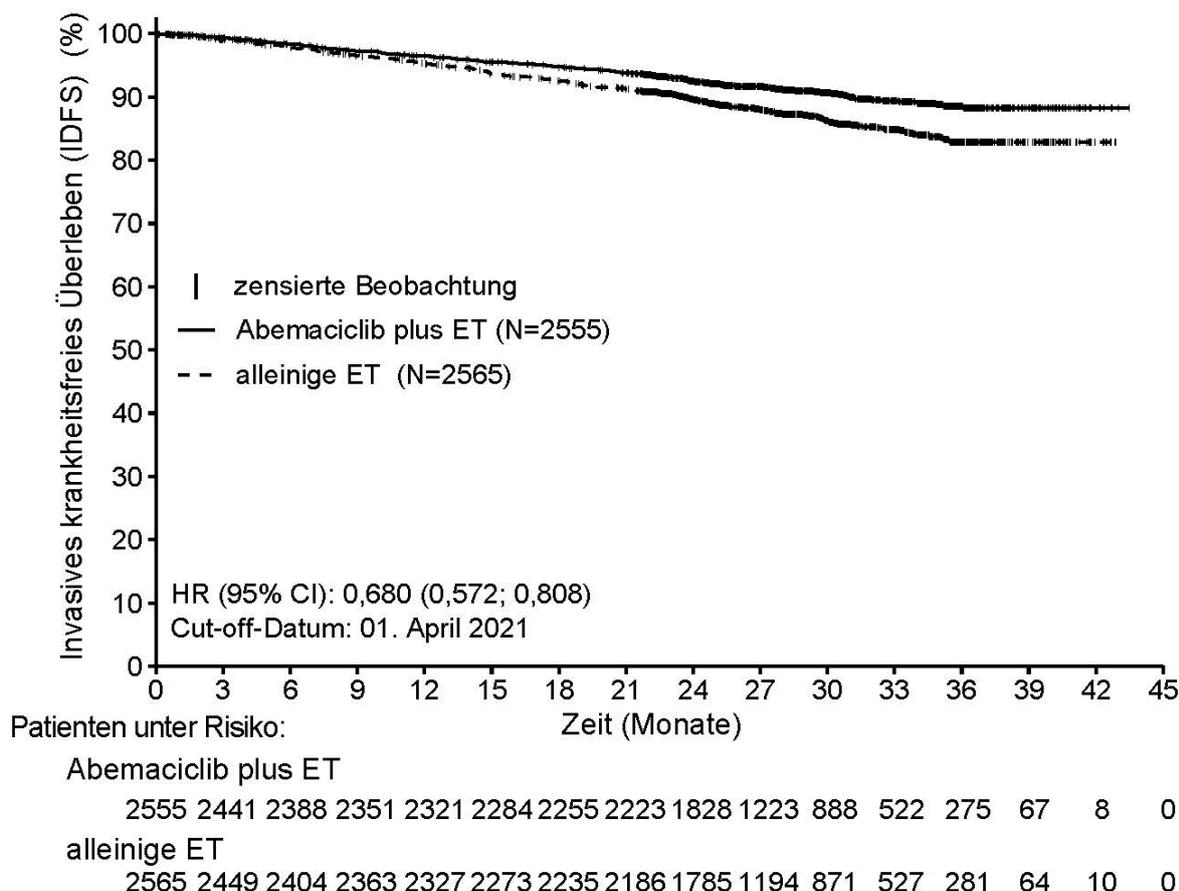
Tabelle 9. monarchE: Zusammenfassung der Wirksamkeitsdaten (Kohorte 1)

	Verzenio plus endokrine Therapie N = 2 555	Alleinige endokrine Therapie N = 2 565
Invasives krankheitsfreies Überleben (IDFS)		
Anzahl an Patientinnen und Patienten mit einem Ereignis (n, %)	218 (8,5)	318 (12,4)
Hazard Rate (95 % CI)	0,680 (0,572; 0,808)	
IDFS nach 24 Monaten (%; 95 % CI)	92,6 (91,4; 93,5)	89,6 (88,3; 90,8)
Distant relapse free survival (DRFS)		
Anzahl an Patientinnen und Patienten mit einem Ereignis (n, %)	179 (7,0)	266 (10,4)
Hazard Rate (95 % CI)	0,669 (0,554; 0,809)	
DRFS nach 24 Monaten (%; 95 % CI)	94,1 (93,0; 95,0)	91,2 (90,0; 92,3)

Abkürzungen: CI = Konfidenzintervall (Confidence Interval).

Cut-off-Datum 01. Apr 2021

Abbildung 1. monarchE: Kaplan-Meier Kurve von IDFS (Beurteilung durch den Prüfarzt, Kohorte 1)



Abkürzungen: CI = Konfidenzintervall (confidence interval); ET = Endokrine Therapie; HR = Hazard Rate; IDFS = invasives krankheitsfreies Überleben; N = Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Population

Cut-off-Datum 01. April 2021

Ein Vorteil war in allen Subgruppen in Kohorte 1 erkennbar, die nach geographischer Region, Menopausenstatus und vorheriger Chemotherapie gebildet wurden.

Fortgeschrittener oder metastasierter Brustkrebs

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

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

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

Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt, der Verlängerung des PFS. Die primären Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 10 und Abbildung 2 zusammengefasst.

Tabelle 10. MONARCH 3: Zusammenfassung der Wirksamkeitsdaten (Beurteilung durch den Prüfarzt, Intent-to-Treat Population)

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

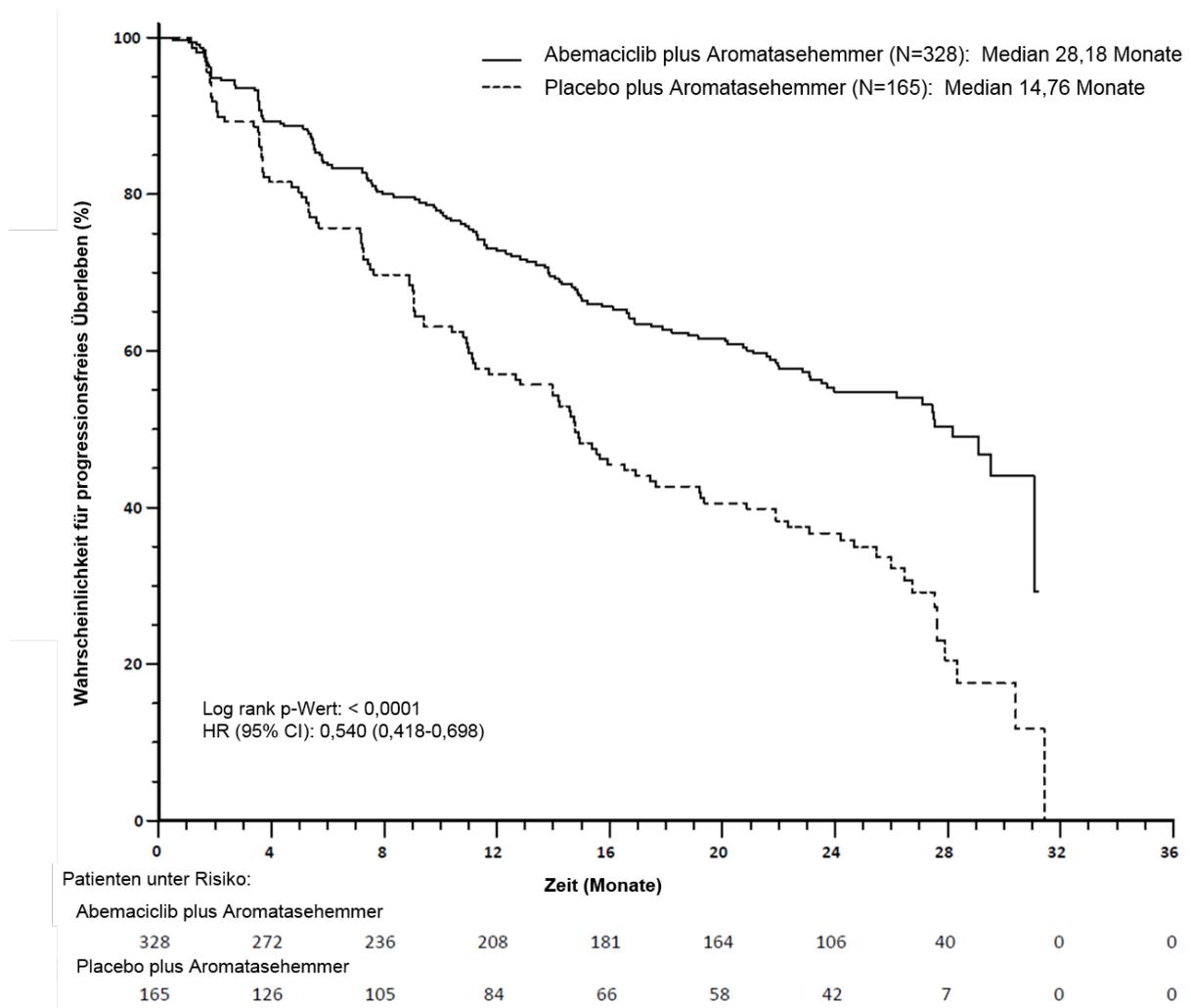
^a Messbare Erkrankung definiert nach RECIST version 1.1

^b Komplette Remission + partielle Remission

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

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

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



Diese Ergebnisse entsprechen einer klinisch bedeutsamen Risikoreduktion von Progression oder Tod um 46 % für Patientinnen unter Abemaciclib plus einem Aromatasehemmer.

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

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

Bei der ersten OS Interim-Analyse konnten 197 Ereignisse in beiden Therapiearmen beobachtet werden und der HR-Wert betrug 0,786 (95 % CI: 0,589; 1,049).

Bei der zweiten OS Interim-Analyse konnten 255 Ereignisse in beiden Therapiearmen beobachtet werden und der HR-Wert war 0,754 (95 % CI: 0,584; 0,974).

Die Ergebnisse der abschließenden OS-Analyse waren statistisch nicht signifikant (zusammengefasst in Tabelle 11 und Abbildung 3).

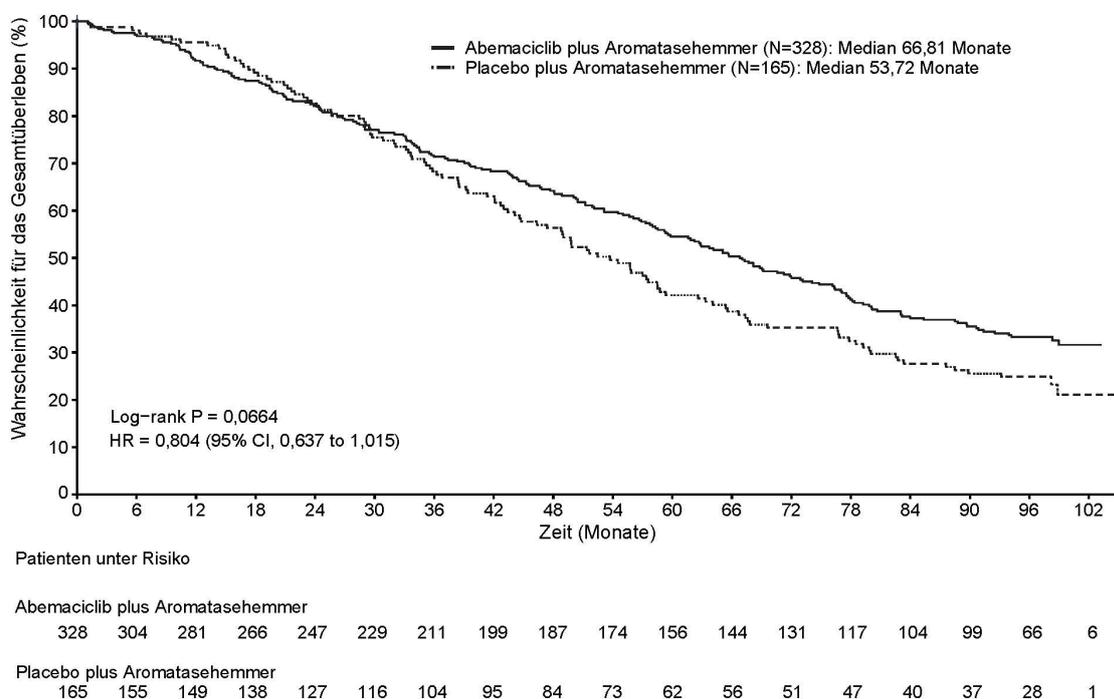
Tabelle 11. MONARCH 3: Zusammenfassung der Daten zum Gesamtüberleben (Intent-to-Treat-Population)

	Verzenios plus Anastrozol oder Letrozol	Placebo plus Anastrozol oder Letrozol
Gesamtüberleben	N = 328	N = 165
Anzahl der Ereignisse (n, %)	198 (60,4)	116 (70,3)
Medianes OS [Monate] (95 % CI)	66,81 (59,21, 74,83)	53,72 (44,75, 59,34)
Hazard Rate (95 % CI)	0,804 (0,637, 1,015)	

Abkürzungen: N = Anzahl der Patientinnen; CI = Konfidenzintervall (Confidence Interval); ITT = Absicht zur Behandlung; OS = Gesamtüberleben (overall survival).

Analysen für OS bei Patienten mit viszeraler Erkrankung zeigten eine OS-HR von 0,758 (95 %-KI: 0,558, 1,030). Das mediane OS betrug 63,72 Monate im Arm mit Abemaciclib plus Aromatasehemmer und 48,82 Monate im Arm mit Placebo plus Aromatasehemmer. Ähnlich wie bei der ITT-Population waren die Ergebnisse statistisch nicht signifikant.

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



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

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Verzenios in Kombination mit Fulvestrant wurde in der Studie MONARCH 2 untersucht, einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase 3 Studie bei

Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs. Die Patientinnen wurden im Verhältnis 2:1 auf Verzenios 150 mg zweimal täglich in Kombination mit Fulvestrant 500 mg einmal monatlich plus einer zusätzlichen 500 mg Dosis zwei Wochen nach der initialen Dosis, versus Placebo plus Fulvestrant nach gleichem Therapieschema randomisiert. Der primäre Endpunkt war das durch den Prüfarzt beurteilte PFS gemäß RECIST 1.1; wesentliche sekundäre Wirksamkeitsendpunkte beinhalteten die objektive Ansprechrate (ORR), den klinischen Nutzen (CBR) und das Gesamtüberleben (OS).

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

Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt, eine Verlängerung des PFS. Die primären Wirksamkeitsergebnisse werden in Tabelle 12 und Abbildung 4 zusammengefasst.

Tabelle 12. MONARCH 2: Zusammenfassung der Wirksamkeitsdaten (Beurteilung durch den Prüfarzt, Intent-to-Treat Population)

	Verzenios plus Fulvestrant	Placebo plus Fulvestrant
Progressionsfreies Überleben (PFS)	N = 446	N = 223
Beurteilung durch den Prüfarzt, Anzahl der Ereignisse (%)	222 (49,8)	157 (70,4)
Median [Monate] (95 % CI)	16,4 (14,4; 19,3)	9,3 (7,4; 12,7)
Hazard-Rate (95 % CI) und p-Wert	0,553 (0,449; 0,681), p = 0,0000001	
Unabhängige radiologische Auswertung, Anzahl der Ereignisse (%)	164 (36,8)	124 (55,6)
Median [Monate] (95 % CI)	22,4 (18,3; NR)	10,2 (5,8; 14,0)
Hazard-Rate (95 % CI) und p-Wert	0,460 (0,363; 0,584); p < 0,000001	
Objektive Ansprechrate^b [%] (95 % CI)	35,2 (30,8; 39,6)	16,1 (11,3; 21,0)
Dauer des Ansprechens [Monate] (95 % CI)	NR (18,05; NR)	25,6 (11,9; 25,6)
Objektives Ansprechen bei Patientinnen mit messbarer Erkrankung^a	N = 318	N = 164
Objektive Ansprechrate ^b [%] (95 % CI)	48,1 (42,6; 53,6)	21,3 (15,1; 27,6)
Komplette Remission (%)	3,5	0
Partielle Remission (%)	44,7	21,3
Klinischer Nutzen^c (Clinical Benefit Rate) (messbare Erkrankung) [%] (95 % CI)	73,3 (68,4; 78,1)	51,8 (44,2; 59,5)

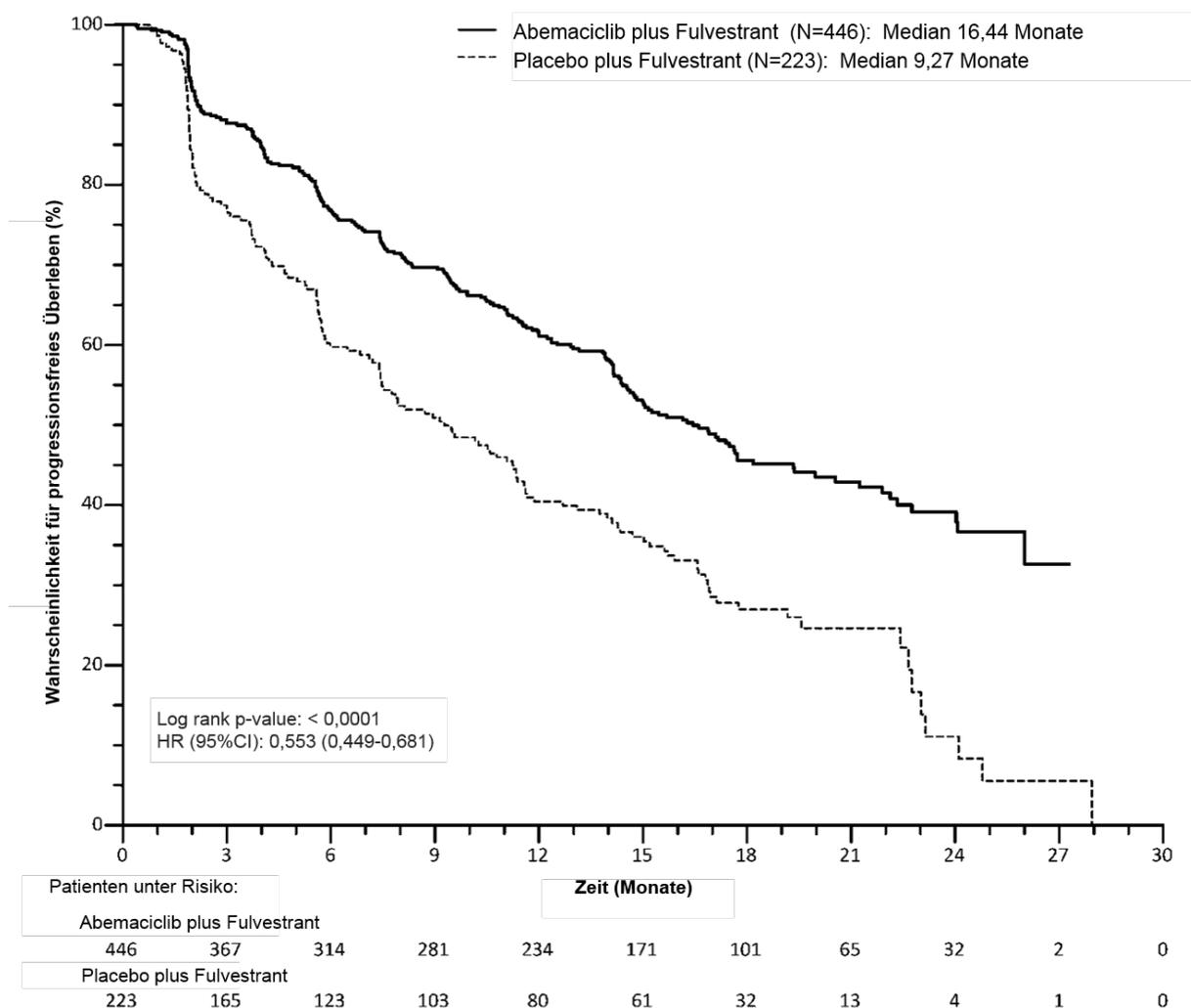
^a Messbare Erkrankung definiert nach RECIST version 1.1

^b Komplette Remission + partielle Remission

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

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

Abbildung 4. MONARCH 2: Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens (Beurteilung durch den Prüfarzt, Intent-to-Treat Population)



Diese Ergebnisse entsprechen einer klinisch bedeutsamen Reduktion des Risikos von Progression oder Tod um 44,7 % für Patientinnen unter Verzenio plus Fulvestrant. Verzenio in Kombination mit Fulvestrant verlängerte das progressionsfreie Überleben ohne klinisch bedeutsame oder signifikante Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

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

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

Bei der vorab geplanten Zwischenanalyse des OS (Cut-off 20. Juni 2019) zeigte sich in der ITT-Population eine statistisch signifikante Verbesserung bei Patientinnen, die Verzenio plus Fulvestrant erhielten, im Vergleich zu denen, die Placebo plus Fulvestrant erhielten. Die Ergebnisse des OS sind in Tabelle 13 zusammengefasst.

Tabelle 13. MONARCH 2: Zusammenfassung der Daten des Gesamtüberlebens (OS) (Intent-to-treat-Population)

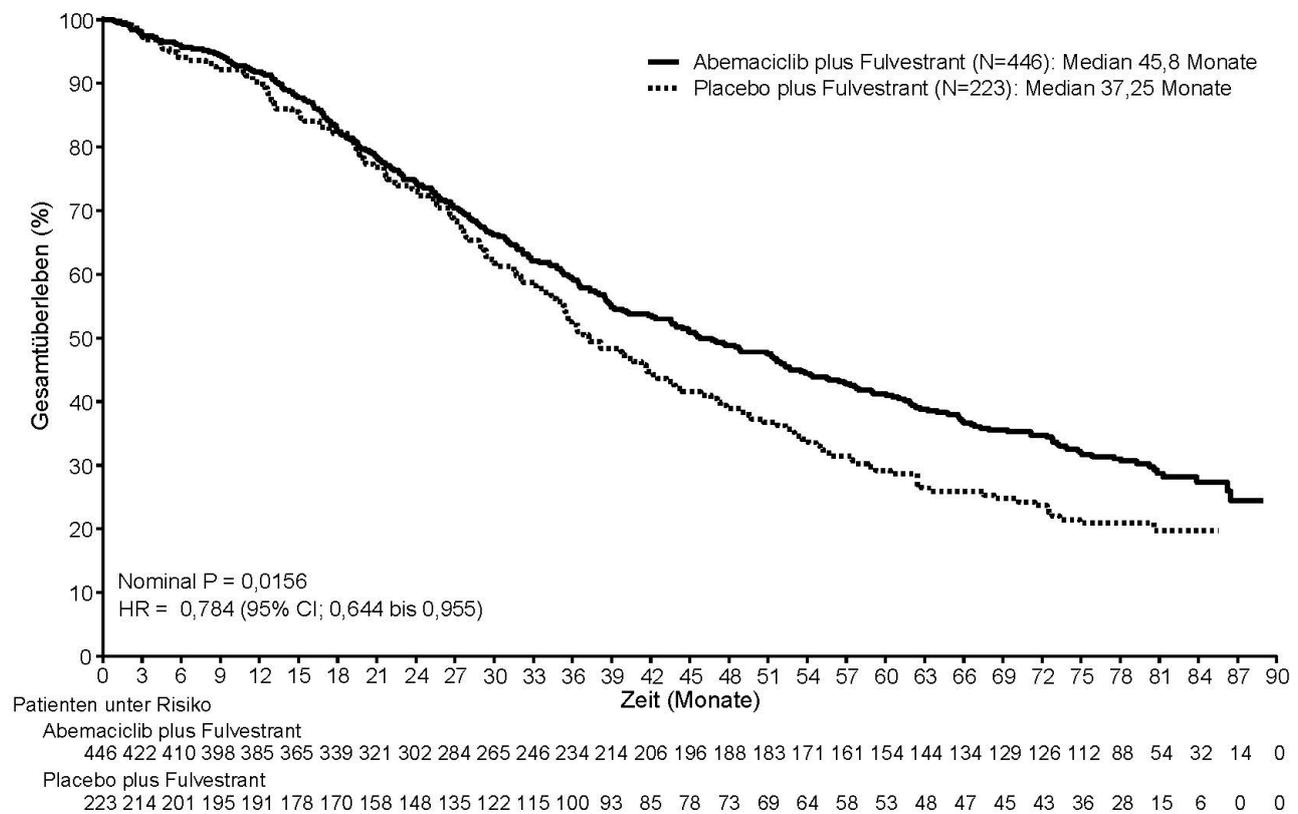
	Verzenio plus Fulvestrant	Placebo plus Fulvestrant
Gesamtüberleben (OS)	N = 446	N = 223
Anzahl der Ereignisse (n, %)	211 (47,3)	127 (57,0)
Medianes OS [Monate] (95 % CI)	46,7 (39,2; 52,2)	37,3 (34,4; 43,2)
Hazard-Rate (95 % CI)	0,757 (0,606; 0,945)	
p-Wert	0,0137	

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

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

Bei der vorab geplanten finalen OS-Analyse (Cut-off 18. März 2022) wurden 440 Ereignisse in den beiden Armen beobachtet. Die zuvor bei der OS-Zwischenanalyse (Cut-off 20. Juni 2019) beobachtete Verbesserung des OS wurde unter Abemaciclib plus Fulvestrant im Vergleich zum Therapiearm mit Placebo plus Fulvestrant mit einer HR von 0,784 (95 % KI: 0,644; 0,955) bestätigt. Das mediane OS betrug 45,8 Monate unter Abemaciclib plus Fulvestrant und 37,25 Monate unter Placebo plus Fulvestrant. Die Ergebnisse des OS werden in Abbildung 5 dargestellt.

Abbildung 5. MONARCH 2: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben (OS) (Intent-to-treat-Population)



Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Verteilung

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

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

Biotransformation

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

Elimination

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

Spezielle Populationen

Alter, Geschlecht und Körpergewicht

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Abemaciclib wird in der Leber metabolisiert. Eine leichte (Child Pugh A) oder mittelschwere Einschränkung (Child Pugh B) der Leberfunktion hatte keinen Einfluss auf die Abemaciclib-Exposition. Bei Studienteilnehmern mit schwerer Leberfunktionseinschränkung (Child Pugh C) erhöhte sich der $AUC_{0-\infty}$ von Abemaciclib und das der Aktivität angepasste ungebundene Abemaciclib mit seinen aktiven Metaboliten um

das 2,1-fache bzw. 2,4-fache. Die Halbwertszeit von Abemaciclib stieg von 24 auf 55 Stunden (siehe Abschnitt 4.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Zu den primären Zielorgan-Befunden mit möglicher Relevanz für den Menschen zählten Effekte auf den Gastrointestinaltrakt, das Blut- und Lymphsystem und den männlichen Reproduktionstrakt bei Mäusen, Ratten und Hunden in Studien mit einer Dauer bis zu 13 Wochen. Auswirkungen auf Augen und Herzklappen traten nur bei Nagetieren auf, deren Expositionslevel im klinisch relevanten Bereich lag. Auswirkungen auf Lunge und Skelettmuskeln traten nur bei Nagetieren auf, deren Expositionslevel mindestens 2-mal höher war als beim Menschen, und Wirkungen auf die Niere traten nur bei Nagetieren auf, deren Expositionslevel mindestens 6-mal höher war als beim Menschen. Eine vollständige oder partielle Wiederherstellung wurde für alle Zielorgan-Befunde am Ende der 28-tägigen Erholungsphase beobachtet, mit Ausnahme der Auswirkungen auf den männlichen Reproduktionstrakt.

Genotoxizität

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

Kanzerogenität

Abemaciclib wurde hinsichtlich der Kanzerogenität in 2-jährigen Studien an Ratten und Mäusen bewertet. Bei männlichen Ratten führte die tägliche Verabreichung von Abemaciclib, die etwa dem 1,5-fachen der klinischen Exposition beim Menschen entsprach, zu benignen interstitiellen Zelladenomen der Hoden. Darüber hinaus wurde bei einer Exposition, die etwa dem 0,1-fachen der Exposition beim Menschen entsprach, eine interstitielle Zellhyperplasie beobachtet. Es ist nicht bekannt, ob diese Auswirkungen auf den Menschen übertragbar sind. Es wurden keine neoplastischen Befunde bei Mäusen oder weiblichen Ratten festgestellt, die auf die Verabreichung von Abemaciclib zurückzuführen waren.

Beeinträchtigung der Fertilität

Abemaciclib kann die Fertilität bei Männern mit reproduktionsfähigem Potential beeinträchtigen. In Toxizitätsstudien mit wiederholter Verabreichung über einen Zeitraum von bis zu 3 Monaten umfassten die Abemaciclib-bezogenen Befunde in Hoden, Nebenhoden, Prostata und Samenblase verminderte Organgewichte, intratubuläre Zellablagerungen, Hypospermie, tubuläre Dilatation, Atrophie und Degeneration/Nekrose. Diese Auswirkungen traten bei Ratten bzw. Hunden bei einer Exposition auf, die etwa dem 2-fachen bzw. 0,02-fachen der klinischen Exposition beim Menschen entsprach. In einer Studie zur Fertilität von männlichen Ratten zeigte Abemaciclib keine Auswirkungen auf die Reproduktionsleistung. In einer Studie zur Fertilität von weiblichen Ratten und zur frühen Embryonalentwicklung sowie in Toxizitätsstudien mit wiederholter Verabreichung zeigte Abemaciclib keine Auswirkungen auf die Reproduktionsleistung oder andere wichtige Auswirkungen auf den weiblichen Reproduktionstrakt, die auf ein Risiko der Beeinträchtigung der weiblichen Fertilität hinweisen.

Entwicklungstoxizität

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Croscarmellose-Natrium
Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Siliciumdioxid-Hydrat
Natriumstearylformurat

Filmüberzug

Verzenios 50 mg Filmtabletten

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

Verzenios 100 mg Filmtabletten

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

Verzenios 150 mg Filmtabletten

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Dieses Arzneimittel bedarf keiner besonderen Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Aluminium / Aluminium perforierte Einzeldosis-Blisterpackung mit 28 x 1 Filmtablette.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. September 2018

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 23. Juni 2023

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2024

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