

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Palbociclib Viatri 75 mg filmovertrukne tabletter
Palbociclib Viatri 100 mg filmovertrukne tabletter
Palbociclib Viatri 125 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Palbociclib Viatri 75 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 75 mg palbociclib.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertrukket tablet indeholder 60 mg lactose (som monohydrat).

Palbociclib Viatri 100 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 100 mg palbociclib.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertrukket tablet indeholder 80 mg lactose (som monohydrat).

Palbociclib Viatri 125 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 125 mg palbociclib.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertrukket tablet indeholder 101 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet.

Palbociclib 75 mg filmovertrukne tabletter

En lilla, filmovertrukket, rund, bikonveks tablet med skrå kanter med en diameter på cirka 9,6 mm, præget med "V" på den ene side af tabletten og "PL1" på den anden side.

Palbociclib 100 mg filmovertrukne tabletter

En grøn, filmovertrukket, oval, bikonveks tablet med skrå kanter med en størrelse på cirka 14,4 mm x 7,4 mm, præget med "V" på den ene side af tabletten og "PL2" på den anden side.

Palbociclib 125 mg filmovertrukne tabletter

En lilla, filmovertrukket, oval, bikonveks tablet med skrå kanter med en størrelse på cirka 15,5 mm x 8,4 mm, præget med "V" på den ene side af tabletten og "PL3" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Palbociclib Viatri er indiceret til behandling af hormonreceptor (HR)-positiv, human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (HER2)-negativ lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft:

- i kombination med en aromatasehæmmer;
- i kombination med fulvestrant hos kvinder, som forudgående har fået endokrin terapi (se pkt. 5.1)

Endokrin terapi skal kombineres med en luteiniserende hormon-frigivende hormon (LHRH)-agonist hos præ- og perimenopausale kvinder.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen med Palbociclib Viatris skal initieres og superviseres af en læge med erfaring i administration af lægemidler mod kræft.

Dosering

Den anbefalede dosis er 125 mg palbociclib en gang dagligt i 21 konsekutive dage efterfulgt af 7 dage uden behandling (doseringsplan 3/1), så et komplet cyklusforløb består af 28 dage. Behandlingen med Palbociclib Viatris bør fortsætte, så længe patienten har klinisk gavn af behandlingen, eller indtil uacceptabel toksicitet.

Ved samtidig administration af palbociclib skal aromatasehæmmeren administreres i henhold til dosisplanen angivet i produktresuméet. Behandling af præ- og perimenopausale kvinder med kombinationen palbociclib plus en aromatasehæmmer skal altid kombineres med en LHRH-agonist (se pkt. 4.4).

Ved samtidig administration af palbociclib er den anbefalede dosis af fulvestrant 500 mg intramuskulært på dag 1, 15, 29 og derefter én gang om måneden. Se produktresuméet for fulvestrant for yderligere oplysninger. Præ-/perimenopausale kvinder skal behandles med en LHRH-agonist i henhold til lokal klinisk praksis inden start af behandling med kombinationen palbociclib plus fulvestrant og under hele behandlingen.

Patienterne skal opfordres til at tage dosis på omtrent samme tidspunkt hver dag. Hvis en patient kaster op eller glemmer en dosis, må der ikke tages en ekstra dosis samme dag. Den næste dosis skal tages på det sædvanlige tidspunkt.

Dosisjustering

Det anbefales at justere dosis af Palbociclib Viatris på basis af individuel sikkerhed og tolerabilitet.

Håndtering af visse bivirkninger kan kræve midlertidig seponering/udsættelse af behandlingen og/eller dosisnedsættelse eller permanent seponering i henhold til de anbefalinger for dosisnedsættelse, som er angivet i skema 1, 2 og 3 (se pkt. 4.4 og 4.8).

Tabel 1. Anbefalede dosisjusteringer af Palbociclib Viatris ved bivirkninger

Dosisniveau	Dosis
Anbefalet dosis	125 mg/dag
Første dosisnedsættelse	100 mg/dag
Anden dosisnedsættelse	75 mg/dag*

* Hvis yderligere dosisnedsættelse til under 75 mg/dag er nødvendig, skal behandlingen seponeres.

Komplet blodtælling skal udføres inden start af behandling med Palbociclib Viatris og i begyndelsen af hvert cyklusforløb samt på dag 15 i de første 2 cyklusforløb samt ved klinisk indikation.

Hos patienter, som får neutropeni af højst grad 1 eller 2 i de første 6 cyklusforløb, skal komplet blodtælling ved efterfølgende cyklusforløb monitoreres hver 3. måned, inden start af et cyklusforløb samt ved klinisk indikation.

Inden administration af Palbociclib Viatris anbefales et absolut neutrofilantal (ANC) $\geq 1.000/\text{mm}^3$ og trombocytantal $\geq 50.000/\text{mm}^3$.

Tabel 2. Dosisjustering og håndtering af Palbociclib Viatris - Hæmatologisk toksicitet

CTCAE-grad	Dosisjustering
Grad 1 eller 2	Dosisjustering ikke nødvendig.
Grad 3 ^a	<p><u>Dag 1 i cyklusforløbet:</u> Udsæt Palbociclib Viatris, indtil bedring til grad ≤ 2, og gentag komplet blodtælling inden for 1 uge. Ved bedring til grad ≤ 2, start næste cyklusforløb på <i>samme dosisniveau</i>.</p> <p><u>Dag 15 i de første 2 cyklusforløb:</u> I tilfælde af grad 3 på dag 15, fortsæt med Palbociclib Viatris på det <i>nuværende dosisniveau</i> for at fuldføre cyklusforløbet, og gentag komplet blodtælling på dag 22. I tilfælde af grad 4 på dag 22, se retningslinjerne herunder for grad 4 dosisjustering.</p> <p>Overvej dosisnedsættelse i tilfælde af længerevarende (> 1 uge) restitution fra neutropeni grad 3 eller tilbagevendende neutropeni grad 3 på dag 1 i efterfølgende behandlingsforløb.</p>
Grad 3 ANC ^b (< 1.000 til $500/\text{mm}^3$) + feber $\geq 38,5$ °C og/eller infektion	På ethvert tidspunkt: Udsæt Palbociclib Viatris indtil bedring til grad ≤ 2 Genoptag behandling med næste lavere dosis.
Grad 4 ^a	På ethvert tidspunkt: Udsæt Palbociclib Viatris indtil bedring til grad ≤ 2 Genoptag med næste lavere dosis.

Klassifikation iht. CTCAE 4.0.

ANC = absolutte neutrofilta1, CTCAE = *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, LLN = nedre normalgrænse

^a. Skemaet gælder for alle hæmatologiske bivirkninger undtagen lymfopeni (medmindre de er forbundet med kliniske hændelser, som for eksempel opportunistiske infektioner)

^b. ANC: Grad 1: ANC $< \text{LLN} - 1.500/\text{mm}^3$, grad 2: ANC $1.000 - < 1.500/\text{mm}^3$, grad 3: ANC $500 - < 1.000/\text{mm}^3$, grad 4: ANC $< 500/\text{mm}^3$.

Tabel 3. Dosisjustering og håndtering af Palbociclib Viatris - Ikke-hæmatologisk toxicitet

CTCAE-grad	Dosisjusteringer
Grad 1 eller 2	Dosisjustering ikke nødvendig.
Grad ≥ 3 ikke-hæmatologisk toksicitet (hvis vedvarende trods behandling)	<p>Udsæt indtil bedring af symptomer til:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grad ≤ 1, • Grad ≤ 2 (hvis det ikke er betragtet som en sikkerhedsrisiko for patienten) <p>Genoptag behandlingen med næste lavere dosis.</p>

Klassifikation iht. CTCAE 4.0.

CTCAE = *Common Terminology Criteria for Adverse Events*.

Palbociclib Viatris skal seponeres permanent hos patienter med alvorlig interstitiel lungesygdom (ILS)/pneumonitis (se pkt. 4.4).

Særlige populationer

Ældre

Dosisjustering af Palbociclib Viatris er ikke nødvendig hos ældre ≥ 65 år (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering af Palbociclib Viatris er ikke nødvendig hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse A og B). Hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse C), er den anbefalede dosis af Palbociclib Viatris 75 mg en gang dagligt i henhold til doseringsplan 3/1 (se pkt. 4.4. og 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering af Palbociclib Viatrix er ikke nødvendig hos patienter med let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance [CrCl] \geq 15 ml/min). Der foreligger utilstrækkelige data fra patienter som kræver hæmodialyse til at kunne give anbefalinger om dosisjustering til denne patientpopulation (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at anvende Palbociclib Viatrix hos den pædiatriske population til behandling af brystcarcinom. Palbociclib Viatrix' virkning hos børn og unge i alderen < 18 år er ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2.

Administration

Palbociclib Viatrix er til oral anvendelse. Tabletterne kan tages med eller uden mad (se pkt. 5.2). Palbociclib må ikke tages med grapefrugt eller grapefrugtjuice (se pkt. 4.5).

Palbociclib Viatrix-tabletterne skal synkes hele (må ikke tygges, knuses eller deles inden synkning). Tabletterne må ikke indtages, hvis de er knuste, revnede eller defekte på anden måde.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Præparater, som indeholder perikon (se pkt. 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Præ-/perimenopausale kvinder

På grund af aromatase-hæmmers virkningsmekanisme er ablation eller suppression af ovarierne med en LHRH-agonist et krav, når præ-/perimenopausale kvinder gives palbociclib i kombination med en aromatasehæmmer. Palbociclib i kombination med fulvestrant hos præ-/perimenopausale kvinder er kun blevet undersøgt i kombination med en LHRH-agonist.

Kritisk visceral sygdom

Palbociclibs virkning og sikkerhed er ikke blevet undersøgt hos patienter med kritisk visceral sygdom (se pkt. 5.1).

Hæmatologiske forstyrrelser

Det anbefales at afbryde behandlingen, nedsætte dosis eller udsætte start af et cyklusforløb hos patienter, som udvikler neutropeni af grad 3 eller 4. Passende monitorering er nødvendig (se pkt. 4.2 og 4.8).

Interstitiel lungesygdom/pneumonitis

Alvorlig, livstruende eller letal ILS og/eller pneumonitis kan forekomme hos patienter behandlet med palbociclib, når det tages i kombination med endokrin behandling.

På tværs af de kliniske studier (PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3) havde 1,4 % af patienter behandlet med palbociclib ILS/pneumonitis af enhver grad, 0,1 % havde grad 3. Der blev ikke rapporteret tilfælde af grad 4 eller letale tilfælde.

Yderligere tilfælde af ILS/pneumonitis er observeret efter markedsføring, hvor dødsfald blev rapporteret (se pkt. 4.8).

Patienter skal monitoreres for lungesympotomer, der tyder på ILS/pneumonitis (f.eks. hypoxi, hoste, dyspnø). Hos patienter, der har nye eller forværende luftvejssymptomer, og mistanke om ILS/pneumonitis, skal behandlingen med palbociclib straks afbrydes, og patienten skal vurderes. Palbociclib skal seponeres permanent hos patienter med alvorlig ILS eller pneumonitis (se pkt. 4.2).

Infektioner

Eftersom palbociclib har knoglemarvssupprimerende egenskaber, kan det prædisponere patienter for infektioner.

I randomiserede kliniske studier er infektioner rapporteret hyppigere hos patienter behandlet med palbociclib sammenlignet med patienter i den respektive komparatorarm. Grad 3 og grad 4 infektioner forekom hos henholdsvis 5,6 % og 0,9 % af patienterne behandlet med palbociclib i alle kombinationer (se pkt. 4.8).

Patienterne skal monitoreres for symptomer på infektion og behandles på en hensigtsmæssig måde (se pkt. 4.2).

Lægen skal informere patienten om straks at indberette enhver feberepisode.

Venøs tromboembolisme

Venøse tromboemboliske hændelser blev rapporteret hos patienter behandlet med palbociclib (se pkt. 4.8). Patienterne skal monitoreres for tegn og symptomer på dyb venetrombose og lungeemboli og behandles på en hensigtsmæssig måde.

Nedsat leverfunktion

Palbociclib skal anvendes med forsigtighed hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion, og der skal overvåges nøje for tegn på toksicitet (se pkt. 4.2 og 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Palbociclib skal anvendes med forsigtighed hos patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion, og der skal overvåges nøje for tegn på toksicitet (se pkt. 4.2 og 5.2).

Samtidig behandling med CYP3A4-hæmmere eller –induktorer

Potente CYP3A4-hæmmere kan medføre øget toksicitet (se pkt. 4.5). Samtidig administration af potente CYP3A-hæmmere under behandling med palbociclib skal undgås. Risk/benefit skal overvejes nøje inden samtidig administration. Hvis samtidig administration med en potent CYP3A4-hæmmer ikke kan undgås, skal dosis af palbociclib reduceres til 75 mg en gang dagligt. Når den potente hæmmer seponeres, skal dosis af palbociclib øges (efter 3-5 gange hæmmerens halveringstid) til den dosis, der blev anvendt inden behandling med den potente CYP3A-hæmmer (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af CYP3A-induktorer kan medføre nedsat eksponering for palbociclib og dermed risiko for manglende virkning. Samtidig brug af palbociclib og potente CYP3A4-induktorer skal derfor undgås. Dosisjustering er ikke nødvendig ved samtidig administration af palbociclib og moderate CYP3A-induktorer (se pkt. 4.5).

Kvinder i den fertile alder og deres partnere

Kvinder i den fertile alder og deres mandlige partnere skal anvende en højeffektiv præventionsmetode under behandling med palbociclib (se pkt. 4.6).

Lactose

Dette lægemiddel indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Palbociclib metaboliseres primært af CYP3A og sulfotransferase (SULT) enzymet SULT2A1. *In vivo* er palbociclib en svag, tidsafhængig CYP3A-hæmmer.

Virksomheder af andre lægemidler på palbociclibs farmakokinetik

Virksomhed af CYP3A-hæmmere

Samtidig administration af flere doser itraconazol 200 mg og en enkelt dosis palbociclib 125 mg øgede den samlede eksponering (AUC_{inf}) og peak-koncentrationen (C_{max}) af palbociclib med henholdsvis ca. 87 % og 34 % i forhold til en enkelt dosis palbociclib 125 mg givet alene.

Samtidig brug af potente CYP3A-hæmmere, herunder, men ikke begrænset til clarithromycin, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir/ritonavir, nefazodon, nelfinavir, posaconazol, saquinavir, telaprevir, telithromycin, voriconazol og grapefrugt eller grapefrugtjuice, bør undgås (se pkt. 4.2 og 4.4).

Dosisjustering er ikke nødvendig ved svage og moderate CYP3A-hæmmere.

Virksomhed af CYP3A-induktorer

Samtidig administration af flere doser rifampin 600 mg med en enkelt dosis palbociclib 125 mg reducerede AUC_{inf} og C_{max} af palbociclib med henholdsvis 85 % og 70 % i forhold til en enkelt dosis palbociclib 125 mg givet alene.

Samtidig brug af potente CYP3A-induktorer, herunder, men ikke begrænset til carbamazepin, enzalutamid, phenytoin, rifampicin og perikon bør undgås (se pkt. 4.3 og 4.4).

Samtidig administration af multiple daglige doser på 400 mg modafinil, en moderat CYP3A-induktor, og en enkelt dosis palbociclib 125 mg reducerede AUC_{inf} og C_{max} af palbociclib med henholdsvis 32 % og 11 % i forhold til en enkelt dosis palbociclib 125 mg givet alene. Dosisjustering er ikke nødvendig ved samtidig administration af moderate CYP3A-induktorer (se pkt. 4.4).

Virksomhed af syrenedsættende stoffer

Samtidig administration af flere doser af PPI'en rabeprazol og en enkelt tablet palbociclib 125 mg i fastende tilstand havde ingen virkning på hastigheden eller omfanget af absorptionen af palbociclib, sammenlignet med en enkelt 125 mg palbociclib-tablet administreret alene.

I betragtning af H₂-receptorantagonisters og lokalt virkende syreneutraliserende stoffers reducerende virkning på gastrisk pH sammenlignet med PPI'er, forventes det ikke, at H₂-receptorantagonister eller lokalt virkende syreneutraliserende stoffer har nogen klinisk relevant indvirkning på eksponering for palbociclib.

Virksomheder af palbociclib på andre lægemidlers farmakokinetik

Palbociclib er en svag, tidsafhængig CYP3A-hæmmer ved *steady state* efter daglig dosering af 125 mg. Administration af flere doser palbociclib sammen med midazolam øgede midazolam AUC_{inf} og C_{max} med henholdsvis 61 % og 37 % sammenlignet med administration af midazolam alene.

Dosis af følsomme CYP3A-substrater med et snævert terapeutisk indeks (f.eks. alfentanil, ciclosporin, dihydroergotamin, ergotamin, everolimus, fentanyl, pimozid, kinidin, sirolimus og tacrolimus) skal

muligvis nedsættes ved samtidig administration af palbociclib, eftersom palbociclib kan øge deres eksponering.

Interaktion mellem palbociclib og letrozol

Data fra lægemiddelinteraktionsdelen af et klinisk studie med patienter med brystkræft viste, at der ikke var nogen interaktion mellem palbociclib og letrozol, når disse to lægemidler blev administreret samtidigt.

Tamoxifens indvirkning på eksponeringen for palbociclib

Data fra et lægemiddelinteraktionsstudie med raske mandlige forsøgspersoner viste, at eksponeringen for palbociclib var den samme, når en enkelt dosis palbociclib blev administreret samtidigt med flere doser tamoxifen, som når palbociclib blev administreret alene.

Interaktion mellem palbociclib og fulvestrant

Data fra et klinisk studie med patienter med brystkræft viste, at der ikke var nogen klinisk relevant interaktion mellem palbociclib og fulvestrant, når disse to lægemidler blev administreret samtidigt.

Interaktion mellem palbociclib og orale kontrceptiva

Der er ikke udført interaktionsstudier med palbociclib og orale kontrceptiva (se pkt. 4.6).

In vitro-studie med transportproteiner

Baseret på *in vitro*-data forventes palbociclib at hæmme transportmedieret intestinal P-glykoprotein (P-gp) og brystkræft resistent protein (BCRP). Derfor kan samtidig administration af palbociclib og lægemidler, som er substrater for P-gp (fx digoxin, dabigatran, colchicin) eller BCRP (fx pravastatin, rosuvastatin, fluvastatin, sulfasalazin), medføre øget virkning og øgede bivirkninger af disse lægemidler. Baseret på *in vitro*-data kan palbociclib hæmme genoptagelses-transportøren, organisk-kation-transportør OCT1 og derved muligvis øge eksponeringen for lægemidler, der er substrater for dette transportprotein (fx metformin).

Interaktion mellem palbociclib og statiner

Samtidig anvendelse af palbociclib og statiner, som er substrater for CYP3A4 og/eller BCRP, kan øge risikoen for rhabdomyolyse som følge af forhøjede plasmakoncentrationer af statiner. Der er blevet rapporteret om tilfælde af rhabdomyolyse, herunder med tilfælde dødelig udgang, efter samtidig administration af palbociclib og simvastatin eller atorvastatin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertilitet

Der var ingen indvirkning på brunstcyklus (hunrotter) eller parring og fertilitet hos rotter (han- og hunrotter) i ikke-kliniske reproduktionsstudier, men der er ikke tilgængelige fertilitetsdata for mennesker. Baseret på fund i hanlige reproduktionsorganer (degeneration af tubuli seminiferi i testes, epidymal hypospermi, nedsat spermotilitet og -tæthed og nedsat prostatasekretion) i ikke-kliniske sikkerhedsstudier, kan mandlig fertilitet blive kompromitteret ved behandling med palbociclib (se pkt. 5.3). Mænd bør derfor overveje sæddeponering før start af behandling med palbociclib.

Kvinder i den fertile alder/prævention hos mænd og kvinder

Kvinder i den fertile alder, som får dette lægemiddel, eller deres mandlige partnere, skal anvende en sikker præventionsmetode (fx dobbelt barriere) under behandlingen og i mindst 3 uger eller 14 uger efter endt behandling for henholdsvis kvinder og mænd (se pkt. 4.5).

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af palbociclib til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Palbociclib bør ikke anvendes under graviditet eller til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception.

Amning

Der er ikke udført studier med mennesker eller dyr med henblik på at vurdere palbociclibs indvirkning på mælkeproduktion, dets tilstedeværelse i human mælk eller virkning på det ammede barn. Det er ukendt, om palbociclib udskilles i human mælk. Patienter, der får palbociclib, bør ikke amme.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Palbociclib påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Palbociclib kan dog forårsage træthed, og patienter bør udvise forsigtighed ved kørsel af motorkøretøj eller betjening af maskiner.

4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofilen

Palbociclibs samlede sikkerhedsprofil er baseret på puljede data fra 872 patienter, som fik palbociclib i kombination med endokrin terapi (N = 527 i kombination med letrozol og N = 345 i kombination med fulvestrant) i randomiserede kliniske studier hos patienter med HR-positiv, HER2-negativ fremskreden eller metastatisk brystkræft.

De hyppigste ($\geq 20\%$) bivirkninger af enhver grad, der er rapporteret hos patienter, som fik palbociclib i randomiserede kliniske studier, var neutropeni, infektioner, leukopeni, træthed, kvalme, stomatitis, anæmi, diarré, alopeci og trombocytopeni. De hyppigste ($\geq 2\%$) bivirkninger grad ≥ 3 var neutropeni, leukopeni, infektioner, anæmi, forhøjet aspartataminotransferase (ASAT), træthed og forhøjet alaninaminotransferase (ALAT).

Dosisnedsættelse eller doseringsændringer på grund af bivirkninger forekom hos 38,4 % af patienter, som fik palbociclib i randomiserede kliniske studier, uafhængigt af kombinationen.

Permanent seponering grundet en bivirkning forekom, uafhængigt af kombinationen, hos 5,2 % af patienter, som fik palbociclib i randomiserede kliniske studier.

Skema over bivirkninger

Tabel 4 viser bivirkningerne fra det puljede datasæt fra 3 randomiserede studier. Den mediane behandlingsvarighed af palbociclib i alle puljede datasæt på tidspunktet for den endelige analyse af OS var 14,8 måneder.

Tabel 5 viser de laboratorieafvigelses, der blev observeret i puljede datasæt fra 3 randomiserede studier.

Bivirkningerne er opstillet efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppigheden er inddelt i følgende grupperinger: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$). Under de enkelte hyppigheder er de alvorligste bivirkninger nævnt først.

Tabel 4. Bivirkninger baseret på puljede datasæt fra 3 randomiserede studier (N = 872) og erfaring efter markedsføring

Systemorganklasse Hyppeghed Foretrukken term^a	Alle grader n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)
Infektioner og parasitære sygdomme <i>Meget almindelig</i> Infektioner ^b	516 (59,2)	49 (5,6)	8 (0,9)
Blod og lymfesystem <i>Meget almindelig</i> Neutropeni ^c Leukopeni ^d Anæmi ^e Trombocytopeni ^f <i>Almindelig</i> Febril neutropeni	716 (82,1) 424 (48,6) 258 (29,6) 194 (22,2) 12 (1,4)	500 (57,3) 254 (29,1) 45 (5,2) 16 (1,8) 10 (1,1)	97 (11,1) 7 (0,8) 2 (0,2) 4 (0,5) 2 (0,2)
Metabolisme og ernæring <i>Meget almindelig</i> Nedsat appetit	152 (17,4)	8 (0,9)	0 (0,0)
Nervesystemet <i>Almindelig</i> Dysgeusi	79 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Øjne <i>Almindelig</i> Sløret syn Tåreflåd Tørre øjne	48 (5,5) 59 (6,8) 36 (4,1)	1 (0,1) 0 (0,0) 0 (0,0)	0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0)
Vaskulære sygdomme <i>Almindelig</i> Venøs tromboembolisme ^j	28 (3,2)	11 (1,3)	7 (0,8)
Luftveje, thorax og mediastinum <i>Almindelig</i> Næseblod ILS/pneumonitis ⁱ	77 (8,8) 12 (1,4)	0 (0,0) 1 (0,1)	0 (0,0) 0 (0,0)
Mave-tarm-kanalen <i>Meget almindelig</i> Stomatitis ^g Kvalme Diarré Opkastning	264 (30,3) 314 (36,0) 238 (27,3) 165 (18,9)	8 (0,9) 5 (0,6) 9 (1,0) 6 (0,7)	0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0)
Hud og subkutane væv <i>Meget almindelig</i> Udslæt ^h Alopeci Tør hud <i>Almindelig</i> Palmar-plantar erythrodysesthesisyndrom <i>Ikke almindelig</i> Kutan lupus erythematosus Erythema multiforme	158 (18,1) 234 (26,8) 93 (10,7) 16 (1,8) 1 (0,1) 1 (0,1)	7 (0,8) Ikke relevant 0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0)	0 (0,0) Ikke relevant 0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0)
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet <i>Meget almindelig</i> Træthed Asteni Pyreksi	362 (41,5) 118 (13,5) 115 (13,2)	23 (2,6) 14 (1,6) 1 (0,1)	2 (0,2) 1 (0,1) 0 (0,0)

Systemorganklasse Hyppighed Foretrukken term^a	Alle grader n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)
Undersøgelser			
<i>Meget almindelig</i>			
Forhøjet ALAT	92 (10,6)	18 (2,1)	1 (0,1)
Forhøjet ASAT	99 (11,4)	25 (2,9)	0 (0,0)
<i>Almindelig</i>			
Forhøjet kreatinin i blodet	57 (6,5)	3 (0,3)	2 (0,2)

ALAT = alaninaminotransferase; ASAT = aspartataminotransferase; ILS = interstitiel lungesygdom; N/n = antal patienter.

- Foretrukne termer er angivet i henhold til MedDRA 17.1.
- Infektioner omfatter alle foretrukne termer, der er en del af systemorganklassen Infektioner og infestationer.
- Neutropeni omfatter følgende foretrukne termer: Neutropeni, nedsat neutrofilta.
- Leukopeni omfatter følgende foretrukne termer: Leukopeni, nedsat antal leukocytter.
- Anæmi omfatter følgende foretrukne termer: Anæmi, nedsat hæmoglobin, nedsat hæmatokrit.
- Trombocytopeni omfatter følgende foretrukne termer: Trombocytopeni, nedsat trombocytta.
- Stomatitis omfatter følgende foretrukne termer: Aftøs stomatitis, cheilitis, glossitis, glossalgi, mundsår, slimhindeinflammation, orale smerter, orofaryngeal ubehag, orofaryngeal smerte, stomatitis.
- Udslæt omfatter følgende foretrukne termer: Pruritus, makulopapuløst udslæt, kløende udslæt, erytematøst udslæt, papuløst udslæt, dermatitis, akneiform dermatitis, toksisk hududslæt.
- ILS/pneumonitis omfatter alle rapporterede foretrukne termer, der er en del af standardiseret MedDRA Query Interstitial Lung Disease (small).
- Venøs tromboembolisme omfatter følgende foretrukne termer: lungeemboli, emboli, dyb venetrombose, perifer emboli, trombose.

Tabel 5. Laboratorieafvigelse, der blev observeret i puljede datasæt fra 3 randomiserede studier (N = 872)

Laboratorieabnormiteter	Palbociclib plus letrozol eller fulvestrant			Komparatorarme*		
	Alle grader %	Grad 3 %	Grad 4 %	Alle grader %	Grad 3 %	Grad 4 %
Fald i leukocytter	97,4	41,8	1,0	26,2	0,2	0,2
Fald i neutrofilta	95,6	57,5	11,7	17,0	0,9	0,6
Forhøjet kreatinin i blodet	95,5	1,6	0,3	86,8	0,0	0,0
Anæmi	80,1	5,6	N/A	42,1	2,3	N/A
Fald i trombocytter	65,2	1,8	0,5	13,2	0,2	0,0
Forhøjet ASAT	55,5	3,9	0,0	43,3	2,1	0,0
Forhøjet ALAT	46,1	2,5	0,1	33,2	0,4	0,0

ASAT = aspartataminotransferase; ALAT = alaninaminotransferase; N = antal patienter; N/A = Ikke relevant.
Bemærk: Laboratorieresultaternes sværhedsgrader angives i henhold til NCI CTCAE version 4.0.

* letrozol eller fulvestrant

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Neutropeni af enhver grad blev samlet set rapporteret hos 716 (82,1 %) patienter, som fik palbociclib, uanset kombinationen; neutropeni grad 3 blev rapporteret hos 500 (57,3 %) patienter og neutropeni grad 4 hos 97 (11,1 %) patienter (se skema 4).

Mediantiden til første episode af enhver grad af neutropeni var 15 dage (12-700 dage), og medianvarigheden af neutropeni grad ≥ 3 var 7 dage på tværs af 3 randomiserede kliniske studier.

Febril neutropeni er blevet rapporteret hos 0,9 % af de patienter, som fik palbociclib i kombination med fulvestrant, og hos 1,7 % af de patienter, der fik palbociclib i kombination med letrozol.

Febril neutropeni blev rapporteret hos ca. 2 % af de patienter, som fik palbociclib på tværs af det samlede kliniske program.

Pædiatrisk population

Palbociclib i kombination med kemoterapi er blevet evalueret hos 79 pædiatriske patienter med solide tumorer, herunder r/r Ewings sarkom (EWS), i studie A5481092 (se pkt. 5.1). Palbociclibs sikkerhedsprofil hos denne pædiatriske population svarede til den kendte sikkerhedsprofil i den voksne population.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

I tilfælde af overdosering af palbociclib kan der forekomme både gastrointestinal (fx kvalme, opkastning) og hæmatologisk toksicitet (fx neutropeni), og der bør gives generel understøttende behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, proteinkinasehæmmere, ATC-kode: L01EF01.

Virkningsmekanisme

Palbociclib er en yderst selektiv, reversibel hæmmer af cyclinafhængig kinase (CDK) 4 og 6. Cyclin D1 og CDK4/6 er downstream for flere signalveje, der fører til celleproliferation.

Farmakodynamisk virkning

Gennem hæmning af CDK4/6 reducerer palbociclib celleproliferation ved at blokere cellens progression fra G1-fasen til S-fasen i cellecyklussen. Testning af palbociclib i et panel af molekylært profilerede brystkræftceller viste en høj aktivitet på luminal brystkræft, især ER-positiv brystkræft. I de testede celler var tabet af retinoblastom (Rb) associeret med nedsat aktivitet af palbociclib. Der blev dog ikke observeret relation mellem Rb1-ekspression og tumorrespons i et *follow-up* studie med friske tumorprøver. Tilsvarende blev der ikke observeret nogen sammenhæng, når man undersøgte responset på palbociclib i *in vivo* modeller med xenograft fra patienter (PDX-modeller). De tilgængelige kliniske data er beskrevet i afsnittet om klinisk virkning og sikkerhed (se pkt. 5.1).

Kardial elektrofysiologi

Palbociclibs virkning på QT-intervallet korrigeret for hjertefrekvens (QTc) blev evalueret hos 77 patienter med fremskreden brystkræft ved hjælp af tidspærrede ændringer i elektrokardiogrammet (EKG), der evaluerede ændringer i forhold til *baseline* og tilsvarende farmakokinetiske data. Palbociclib forlængede ikke QTc i klinisk relevant grad ved den anbefalede dosis på 125 mg dagligt (doseringsplan 3/1).

Klinisk virkning og sikkerhed

Randomiseret fase 3-studie PALOMA-2: Palbociclib i kombination med letrozol

Virksomheden af palbociclib i kombination med letrozol *versus* letrozol plus placebo blev evalueret i et internationalt, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, multicenterstudie med parallelle grupper hos kvinder med ER-positiv, HER2-negativ lokalt fremskreden brystkræft, hvor kurativ resektion eller strålebehandling ikke var mulig, eller metastatisk brystkræft, som ikke forudgående havde fået systemisk behandling for deres fremskredne sygdom.

I alt 666 postmenopausale kvinder blev randomiseret i forholdet 2:1 til palbociclib plus letrozol-armen eller placebo plus letrozol-armen og blev stratificeret iht. sygdomsplacering (visceral *versus* ikke-visceral), sygdomsfrit interval fra slutningen af neoadjuverende behandling til sygdomsrecidiv (*de novo* metastatisk *versus* ≤ 12 måneder *versus* > 12 måneder), og iht. typen af forudgående neoadjuverende kræftbehandling (forudgående hormonbehandling *versus* ingen forudgående hormonbehandling). Patienter med fremskreden symptomatisk visceral spredning med risiko for livstruende komplikationer på kort sigt (herunder patienter med massive ukontrollerede effusioner (pleural, perikardial, peritoneal), pulmonal lymfangitis og mere end 50 % leverinvolvering) var ikke egnede til inklusion i studiet.

Patienterne fortsatte med at få den tildelte behandling indtil objektiv sygdomsprogression, symptomatisk forværring, uacceptabel toksicitet, død eller tilbagetrækning af samtykke, uanset hvad der indtraf først.

Overkrydsning mellem de to behandlingsarme var ikke tilladt.

Patienterne var ligeligt fordelt mellem palbociclib plus letrozol-armen og placebo plus letrozol-armen mht. demografiske data ved *baseline* og prognostiske karakteristika. Medianalderen for patienter, der indgik i dette studie, var 62 år (28-89 år), 48,3 % af patienterne havde fået kemoterapi, og 56,3 % havde fået antihormonbehandling som neoadjuverende behandling forud for diagnosen ”fremskreden brystkræft”, mens 37,2 % af patienterne ikke havde fået forudgående systemisk neoadjuverende behandling.

Størstedelen af patienterne (97,4 %) havde metastatisk sygdom ved *baseline*, 23,6 % af patienterne havde kun knoglesygdom og 49,2 % af patienterne havde visceral sygdom.

Studiets primære endepunkt var investigatorvurderet progressionsfri overlevelse (PFS) iht. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) v1.1*. Sekundære effektendepunkter omfattede objektiv respons (OR), positiv klinisk respons (*clinical benefit response - CBR*), sikkerhed og ændring i livskvalitet (QoL).

Ved skæringsdatoen for data 26. februar 2016 nåede studiet det primære mål, forbedret PFS. Den observerede *hazard ratio* (HR) var 0,576 (95 % CI: 0,46-0,72) til fordel for palbociclib plus letrozol med en p-værdi på $< 0,000001$ (1-sidet stratificeret log-rank test). Der blev udført en opdateret analyse af det primære og sekundære endepunkt efter yderligere 15 måneders opfølgning (skæringsdato for data: 31. maj 2017). Der observeredes i alt 405 PFS-hændelser; henholdsvis 245 hændelser (55,2 %) i palbociclib plus letrozol-armen og 160 (72,1 %) i komparatorarmen.

Tabel 6 viser effektresultaterne baseret på den primære og den opdaterede analyse fra PALOMA-2 studiet ud fra investigators vurdering og den uafhængige gennemgang.

Tabel 6. PALOMA-2 (intent-to-treat-population) - Effektræsultater baseret på den primære og den opdaterede skæringsdato

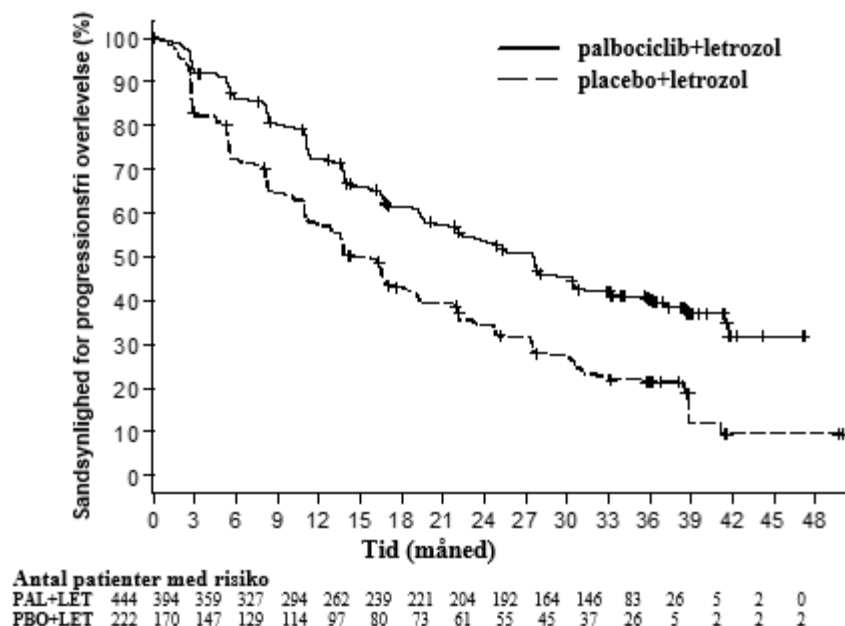
	Primær analyse (26. februar 2016 som skæringsdato)		Opdateret analyse (31. maj 2017 som skæringsdato)	
	Palbociclib plus letrozol (N = 444)	Placebo plus letrozol (N = 222)	Palbociclib plus letrozol (N = 444)	Placebo plus letrozol (N = 222)
Progressionsfri overlevelse baseret på investigators vurdering				
Antal hændelser (%)	194 (43,7)	137 (61,7)	245 (55,2)	160 (72,1)
Median PFS [måneder (95 % CI)]	24,8 (22,1, NE)	14,5 (12,9-17,1)	27,6 (22,4-30,3)	14,5 (12,3-17,1)
Hazardratio [(95 % CI) og p-værdi]	0,576 (0,463-0,718), p < 0,000001		0,563 (0,461-0,687), p < 0,000001	
Progressionsfri overlevelse baseret på uafhængig vurdering				
Antal hændelser (%)	152 (34,2)	96 (43,2)	193 (43,5)	118 (53,2)
Median PFS [måneder (95 % CI)]	30,5 (27,4, NE)	19,3 (16,4-30,6)	35,7 (27,7-38,9)	19,5 (16,6-6,6)
Hazardratio (95 % CI) og 1-sidet p-værdi	0,653 (0,505-0,844), p = 0,000532		0,611 (0,485-0,769), p = 0,000012	
OR* [% (95 % CI)]	46,4 (41,7-51,2)	38,3 (31,9-45,0)	47,5 (42,8-52,3)	38,7(32,3-45,5)
OR* målbar sygdom [% (95 % CI)]	60,7 (55,2-65,9)	49,1 (41,4-56,9)	62,4 (57,0-67,6)	49,7 (42,0-57,4)
CBR* [% (95 % CI)]	85,8 (82,2-88,9)	71,2 (64,7-77,0)	85,6 (82,0-88,7)	71,2 (64,7-77,0)

N = antal patienter; CI = konfidensinterval; NE = ikke estimerbart; OR = objektiv respons; CBR = positiv klinisk respons (*clinical benefit response*); PFS = progressionsfri overlevelse.

* Sekundære endepunktsresultater er baseret på bekræftet og ubekræftet respons iht. RECIST 1.1.

Kaplan-Meier-kurverne over PFS baseret på 31. maj 2017 som skæringsdato er vist i figur 1 herunder.

Figur 1. Kaplan-Meier-kurver over progressionsfri overlevelse (investigators vurdering, intent-to-treat-population) – PALOMA-2 studie (31. maj 2017)



PAL=palbociclib; LET=letrozol; PBO=placebo.

Der blev udført en række præspecificerede PFS-analyser i undergrupper baseret på prognostiske faktorer og *baseline*-egenskaber for at undersøge den interne overensstemmelse af behandlingseffekten. Der blev observeret en reduktion i risikoen for sygdomsprogression eller død til

fordel for palbociclib plus letrozol-armen i alle patientundergrupper, defineret iht. stratifikationsfaktorer og *baseline*-karakteristika i den primære og i den opdaterede analyse.

Ved skæringsdatoen for data 31. maj 2017 sås reduktion i risiko i følgende undergrupper fortsat: (1) patienter med enten viscerale metastaser (HR 0,62 [95 % CI: 0,47; 0,81], median progressionsfri overlevelse [mPFS] 19,3 måneder *versus* 12,3 måneder) eller uden viscerale metastaser (HR 0,50 [95 % CI: 0,37; 0,67], mPFS 35,9 måneder *versus* 17,0 måneder) og (2) patienter med enten kun knoglesygdom (HR 0,41 [95 % CI: 0,26; 0,63], mPFS 36,2 måneder *versus* 11,2 måneder) eller uden kun-knoglesygdom (HR 0,62 [95 % CI: 0,50; 0,78], mPFS 24,2 måneder *versus* 14,5 måneder). Der blev også observeret en reduktion i risiko for sygdomsprogression eller død i palbociclib plus letrozol-armen hos 512 patienter med tumor testet positiv for Rb-proteinekspression ved immunhistokemi (IHC) (HR 0,543 [95 % CI: 0,433; 0,681], mPFS 27,4 måneder *versus* 13,7 måneder). Hos de 51 IHC Rb-ekspression negative patienter, var forskellen mellem behandlingsarmene ikke statistisk signifikant (HR 0,868 [95 % CI: 0,424; 1,777], mPFS 23,2 *versus* 18,5 måneder) henholdsvis i palbociclib plus letrozol-armen *versus* placebo plus letrozol-armen.

Yderligere effektmål (objektiv respons (OR) og tid til respons (TTR)) vurderet i undergrupper af patienter med eller uden visceral sygdom, baseret på den opdaterede skæringsdato 31. maj 2017, er vist i skema 7.

Tabel 7. Effektræsultater hos patienter med visceral eller ikke-visceral sygdom fra PALOMA-2 studiet (*intent-to-treat-population*, 31. maj 2017 som skæringsdato)

	Visceral sygdom		ikke-visceral sygdom	
	Palbociclib plus letrozol (N=214)	Placebo plus letrozol (N=110)	Palbociclib plus letrozol (N=230)	Placebo plus letrozol (N=112)
OR [% (95 % CI)]	59,8 (52,9-66,4)	46,4 (36,8-56,1)	36,1 (29,9-42,7)	31,3 (22,8-40,7)
TTR, Median [måneder (interval)]	5,4 (2,0-30,4)	5,3 (2,6-27,9)	3,0 (2,1-27,8)	5,5 (2,6-22,2)

N = antal patienter; CI = konfidensinterval; OR = objektiv respons baseret på bekræftet og ubekræftet respons iht. RECIST 1.1; TTR = tid til første tumorrespons.

På tidspunktet for de opdaterede analyser var mediantiden fra randomisering til den anden efterfølgende kræftbehandling 38 måneder i palbociclib + letrozol-armen og 28,8 måneder i placebo + letrozol-armen, HR 0,73 (95 % CI: 0,58-0,91).

Resultaterne fra den endelige OS-analyse fra PALOMA-2-studiet vises i skema 8. Efter en median opfølgningstid på 90 måneder var de endelige OS-resultater ikke statistisk signifikante. Kaplan-Meier-kurver over OS er vist i figur 2.

Tabel 8. PALOMA-2 (*intent-to-treat-population*) – Resultater for endelig samlet overlevelse

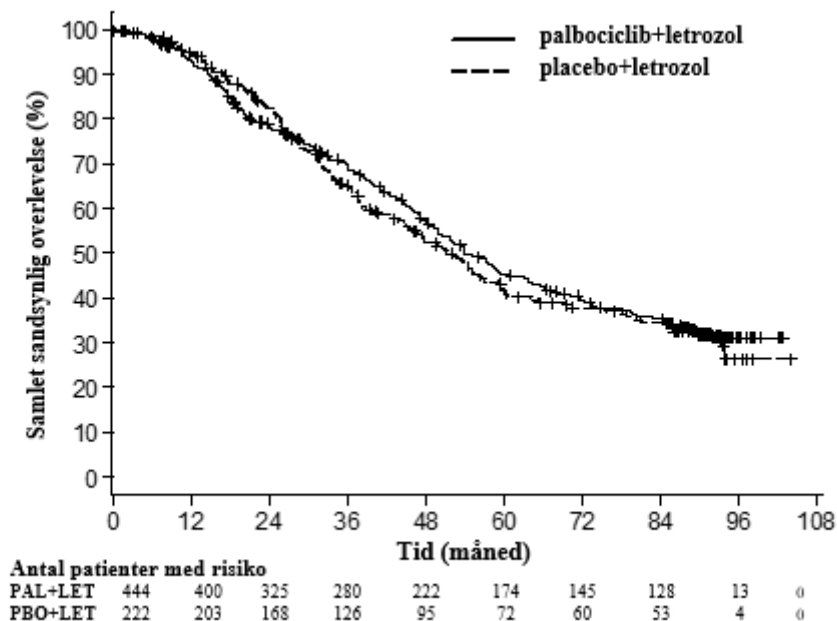
Endelig samlet overlevelse (OS) (15. november 2021 som skæringsdato)		
	Palbociclib plus letrozol (N=444)	Placebo plus letrozol (N=222)
Antal hændelser (%)	273 (61,5)	132 (59,5)
Antal forsøgspersoner, der reterer i opfølgning (%)	112 (25,2)	43 (19,4)
Median OS (måneder [95 % CI])	53,9 (49,8; 60,8)	51,2 (43,7; 58,9)
Hazard ratio (95 % CI) og p-værdi†	0,956 (0,777; 1,177), p=0,6755†*	

CI = konfidensinterval.

* Ikke statistisk signifikant.

† 2-sidet p-værdi fra log-rank test stratificeret efter sygdomssted (visceralt vs. ikke-visceralt) pr. randomisering.

Figur 2. Kaplan-Meier-kurver over samlet overlevelse (*intent-to-treat-population*) - PALOMA-2



PAL=palbociclib; LET=letrozol; PBO=placebo.

Randomiseret fase 3-studie PALOMA-3: Palbociclib i kombination med fulvestrant

Virningen af palbociclib i kombination med fulvestrant *versus* fulvestrant plus placebo blev evalueret i et internationalt, randomiseret, dobbeltblindet multicenterstudie med parallelle grupper hos kvinder med HR-positiv, HER2-negativ lokalt fremskreden brystkræft, hvor kurativ resektion eller strålebehandling ikke var muligt, eller metastatisk brystkræft, uanset deres menopausale status, hvor sygdommen havde progredieret efter forudgående endokrin terapi i det neoadjuverende eller metastatiske scenario.

I alt 521 præ-, peri- og postmenopausale kvinder, hvor sygdommen havde progredieret ved eller inden for 12 måneder efter afslutning af adjuverende endokrin terapi eller ved eller inden for 1 måned efter forudgående endokrin terapi for fremskreden sygdom, blev randomiseret i forholdet 2:1 til palbociclib plus fulvestrant eller placebo plus fulvestrant og stratificeret iht. dokumenteret følsomhed overfor forudgående hormonbehandling, menopausal status ved inklusion i studiet (præ-/peri - *versus* postmenopausal) samt tilstedeværelse af viscerale metastaser. Præ-/perimenopausale kvinder fik LHRH-agonisten goserelin. Patienter med fremskreden/metastatisk symptomatisk visceral spredning, der på kort sigt havde risiko for livstruende komplikationer (herunder patienter med massive ukontrollerede effusioner (pleural, perikardial, peritoneal), pulmonal lymfangitis og mere end 50 % leverinvolvering) var ikke egnede til inklusion i studiet.

Patienterne fortsatte med at få den tildelte behandling indtil objektiv sygdomsprogression, symptomforværring, uacceptabel toksicitet, død eller tilbagetrækning af samtykke, uanset hvad der indtraf først.

Overkrydsning mellem de to behandlingsarme var ikke tilladt.

Patienterne var ligeligt fordelt mellem palbociclib plus fulvestrant-armen og placebo plus fulvestrant-armen mht. demografiske data ved *baseline* og prognostiske karakteristika. Den mediane alder for patienter inkluderet i studiet var 57 år (29-88 år). Størstedelen af patienterne i begge behandlingsarme var hvide, havde dokumenteret følsomhed for forudgående hormonbehandling og var postmenopausale. Omkring 20 % af patienterne var præ-/perimenopausale. Alle patienter havde fået

forudgående systemisk behandling og de fleste patienter i begge behandlingsarme havde forudgående fået kemoterapi for deres primære diagnose. Mere end halvdelen (62 %) havde ECOG-performance-status 0, 60 % havde viscerale metastaser, og 60 % havde fået mere end en forudgående hormonbehandling for deres primære diagnose.

Studiets primære endepunkt var investigatorvurderet progressionsfri overlevelse (PFS) i henhold til RECIST 1.1. Understøttende PFS-analyser var baseret på en central, uafhængig radiologisk gennemgang. Sekundære endepunkter omfattede OR, CBR, OS, sikkerhed og tid indtil forværring (TTD) for smerte-endepunktet.

Studiet opfyldte det primære endepunkt mht. forlængelse af investigatorvurderet progressionsfri overlevelse (PFS) ved interim-analysen, som blev foretaget med 82 % af de planlagte PFS-hændelser. Resultaterne krydsede den præspecificerede Haybittle-Peto-effektgrænse ($\alpha = 0,00135$) og viste en statistisk signifikant forlængelse af PFS og en klinisk relevant virkning af behandlingen. En senere opdatering af effektdata er vist i skema 9.

Efter en median opfølgningstid på 45 måneder blev en endelig OS-analyse udført baseret på 310 hændelser (60 % af randomiserede patienter). Der blev observeret en 6,9 måneders forskel i median OS i palbociclib plus fulvestrant-armen sammenlignet med placebo plus fulvestrant-armen. Dette resultat var ikke statistisk signifikant ved det præspecificerede signifikansniveau på 0,0235 (1-sidet). I placebo plus fulvestrant-armen fik 15,5 % af randomiserede patienter palbociclib og andre CDK-hæmmere som efterfølgende behandlinger efter progression.

Resultaterne fra investigatorvurderet PFS og endelige OS-data fra PALOMA-3-studiet vises i skema 9. De relevante Kaplan-Meier-kurver vises i henholdsvis figur 3 og 4.

Skema 9. Effektdata – PALOMA-3 (investigatorvurderet, *intent-to-treat*-population)

	Opdateret analyse (23. oktober 2015 som skæringsdato)	
	Palbociclib plus fulvestrant (N = 347)	Placebo plus fulvestrant (N = 174)
Progressionsfri overlevelse (PFS)		
Antal hændelser (%)	200 (57,6)	133 (76,4)
Median måneder (95 % CI)	11,2 (9,5-12,9)	4,6 (3,5-5,6)
Hazard ratio (95 % CI) og p-værdi	0,497 (0,398-0,620), p < 0,000001	
Sekundære endepunkter*		
OR % (95 % CI)	26,2 (21,7-31,2)	13,8 (9,0-19,8)
OR (målbar sygdom) % (95 % CI)	33,7 (28,1-39,7)	17,4 (11,5-24,8)
CBR % (95 % CI)	68,0 (62,8-72,9)	39,7 (32,3-47,3)
Endelig samlet overlevelse (OS) (13. april 2018 som skæringsdato)		
Antal hændelser (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Median [måneder (95 % CI)]	34,9 (28,8-40,0)	28,0 (23,6-34,6)
Hazard ratio (95 % CI) og p-værdi†	0,814 (0,644-1,029)P = 0,0429†*	

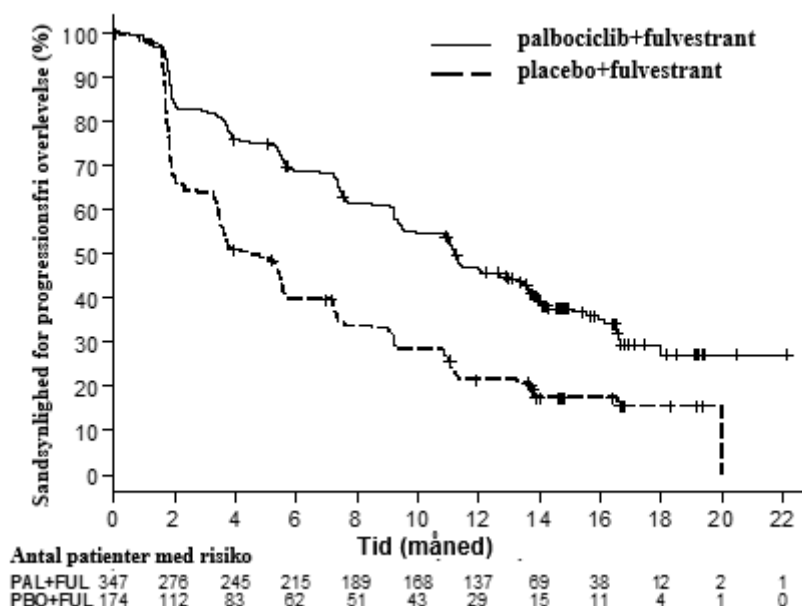
CBR = positiv klinisk respons (*clinical benefit response*), CI = konfidensinterval, N = antal patienter, OR = objektiv respons.

Sekundære endepunktsresultater er baseret på bekræftet og ubekræftet respons iht. RECIST 1.1.

* Ikke statistisk signifikant.

† 1-sidet p-værdi fra log-rank test stratificeret efter tilstedeværelse af viscerale metastaser og følsomhed overfor tidligere endokrin behandling pr. randomisering.

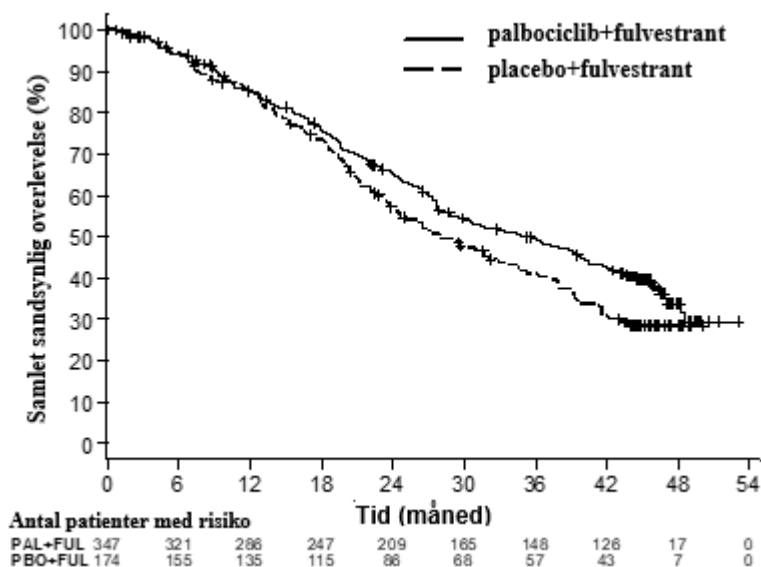
Figur 3. Kaplan-Meier-kurver over progressionsfri overlevelse (investigatorvurderet, *intent-to-treat*-population) – PALOMA-3 studiet (23. oktober 2015 som skæringsdato)



FUL = fulvestrant, PAL = palbociclib, PBO = placebo.

Der blev observeret en reduktion i risikoen for sygdomsprogression eller død i palbociclib plus fulvestrant-armen i alle patientundergrupper defineret iht. stratifikationsfaktorer og *baseline*-karakteristika. Dette var evident for præ-/perimenopausale kvinder (HR 0,46 [95 % CI: 0,28-0,75]) og postmenopausale kvinder (HR 0,52 [95 % CI: 0,40-0,66]) og patienter med visceral metastatisk sygdom (HR 0,50 [95 % CI: 0,38-0,65]) og patienter med ikke-visceral metastatisk sygdom (HR 0,48 [95 % CI: 0,33-0,71]). Ved metastatisk sygdom blev der også observeret en fordel, uanset om antallet af forudgående behandlingslinjer var 0 (HR 0,59 [95 % CI: 0,37-0,93]), 1 (HR 0,46 [95 % CI: 0,32-0,64]), 2 (HR 0,48 [95 % CI: 0,30-0,76]), eller ≥ 3 (HR 0,59 [95 % CI: 0,28-1,22]).

Figur 4. Kaplan-Meier-kurver over samlet overlevelse (*intent-to-treat*-population) – PALOMA-3 studiet (13. april 2018 som skæringsdato)



FUL = fulvestrant, PAL = palbociclib, PBO = placebo

Yderligere effektmål (OR og TTR) vurderet i undergrupper af patienter med eller uden visceral sygdom er vist i skema 10.

Tabel 10. Effektdata ved visceral og ikke-visceral sygdom fra PALOMA-3 studiet (*intent-to-treat-population*)

	Visceral sygdom		Uden visceral sygdom	
	Palbociclib plus fulvestrant (N=206)	Placebo plus fulvestrant (N=105)	Palbociclib plus fulvestrant (N=141)	Placebo plus fulvestrant (N=69)
OR [% 95 % CI]	35,0 (28,5 - 41,9)	13,3 (7,5 - 21,4)	13,5 (8,3 - 20,2)	14,5 (7,2 - 25,0)
TTR, median [måneders (interval)]	3,8 (3,5 - 16,7)	5,4 (3,5 - 16,7)	3,7 (1,9 - 13,7)	3,6 (3,4 - 3,7)

N = antalpatienter; CI = konfidensinterval; OR = objektiv respons baseret på bekræftet og ubekræftet respons iht. RECIST 1.1; TTR = tid til første tumorrespons.

Patientrapporterede symptomer blev vurderet ved hjælp af spørgeskema fra *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) vedrørende livskvalitet (QLQ)-C30 og dets *Breast Cancer Module* (EORTC QLQ-BR23). Ialt 335 patienter i palbociclib plus fulvestrant-armen og 166 patienter i fulvestrant-armen alene udfyldte spørgeskemaet ved *baseline* og ved mindst et efterfølgende besøg.

Tid til forværring var præspecificeret som tiden mellem *baseline* og første forekomst af en ≥ 10 point stigning fra *baseline* i score for smertesymptomer. Tillæg af palbociclib til fulvestrant resulterede i en symptomfordel ved signifikant at forsinke tiden til forværring af smertesymptomer sammenlignet med placebo plus fulvestrant (median 8,0 måneder *versus* 2,8 måneder. HR = 0,64 [95 % CI 0,49, 0,85], $p < 0,001$).

Pædiatrisk population

En åben, randomiseret fase 2-del af studie A5481092 sammenlignede virkningen af kombinationen af palbociclib med irinotecan (IRN) og temozolomid (TMZ) *versus* IRN og TMZ alene til behandling af pædiatriske patienter (i alderen 2 til < 18 år) og unge voksne (i alderen 18 til 20 år) med r/r EWS, hos hvem der ikke forelå en standardbehandling.

Den præspecificerede interim-analyse blev udført på baggrund af 33 hændelser med hændelsesfri overlevelse (61,1 % af 54 deltagere). Den observerede HR for palbociclib + IRN + TMZ sammenlignet med IRN + TMZ alene var 2,03 (95 % CI: 0,902, 4,572; stratificeret 1-sidet p -værdi = 0,9621).

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med palbociclib i alle undergrupper af den pædiatriske population ved behandlingen af brystkræft (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Palbociclibs farmakokinetik blev karakteriseret hos patienter med solide tumorer herunder fremskreden brystkræft og hos raske frivillige.

Absorption

Palbociclibs C_{max} observeres normalt mellem 4-12 timer (tiden til at nå maksimal koncentration [T_{max}]) efter oral administration af palbociclib-tabletter. Palbociclibs gennemsnitlige, absolutte biotilgængelighed efter en oral dosis på 125 mg er 46 %. I doseringsområdet fra 25 mg til 225 mg steg arealet under kurven (AUC) og C_{max} generelt proportionalt med dosis. *Steady state* blev nået inden for

8 dage ved gentagen dosering en gang dagligt. Ved gentagen administration en gang dagligt akkumuleres palbociclib med en median akkumulationsratio på 2,4 (1,5-4,2).

Effekt af føde

Palbociclibs AUC_{inf} og C_{max} steg med henholdsvis 22 % og 26 %, når palbociclib-tabletter blev givet med et måltid med højt fedt- og kalorieindhold (ca. 800 til 1.000 kalorier med 150, 250 og 500 til 600 fra henholdsvis protein, kulhydrat og fedt) og med henholdsvis 9 % og 10 %, når palbociclib-tabletter blev givet med et måltid med moderat fedt og standardkalorier (ca. 500 til 700 kalorier med 75 til 105, 250 til 350 og 175 til 245 kalorier fra henholdsvis protein, kulhydrat og fedt) sammenlignet med palbociclib-tabletter givet i fastende tilstand (over natten). Baseret på disse resultater kan palbociclib-tabletter tages med eller uden mad.

Fordeling

Bindingen af palbociclib til humane plasmaproteiner *in vitro* var ~85 % uafhængigt af koncentrationen. Den gennemsnitlige fraktion af ubundet (f_u) palbociclib i humant plasma *in vivo* forøgedes i takt med forværret leverfunktion. Der sås ingen klar tendens i den gennemsnitlige f_u af palbociclib i humant plasma *in vivo* ved forværret nyrefunktion. *In vitro* optages palbociclib primært i humane hepatocytter via passiv diffusion. Palbociclib er ikke substrat for OATP1B1 eller OATP1B3.

Biotransformation

In vitro- og *in vivo*-studier tyder på, at palbociclib gennemgår en omfattende hepatisk metabolisme hos mennesker. Efter oral administration af en enkelt dosis på 125 mg [^{14}C]palbociclib til mennesker blev palbociclib primært metaboliseret via oxidation og sulfatering med acylering og glukuronidering som mindre væsentlige metaboliseringsveje. Palbociclib cirkulerede primært som uomdannet lægemiddel i plasma.

Størstedelen af palbociclib blev udskilt som metabolitter. I fæces var sulfaminsyrekonjugatet af palbociclib den vigtigste lægemiddelrelaterede komponent og udgjorde for 25,8 % af den administrerede dosis. *In vitro*-studier med humane hepatocytter, lever-cytosol og S9-fraktioner og rekombinant sulfotransferase-(SULT) enzymer viste, at palbociclib hovedsageligt metaboliseres af CYP3A og SULT2A1.

Elimination

Den geometrisk gennemsnitlige tilsyneladende orale clearance (CL/F) af palbociclib var 63 l/time, og den gennemsnitlige plasmaeliminationshalveringstid var 28,8 timer hos patienter med fremskreden brystkræft. Hos 6 raske mandlige forsøgspersoner, som fik en enkelt oral dosis [^{14}C] palbociclib, blev der mediant genfundet 92 % af den samlede administrerede radioaktive dosis efter 15 dage. Fæces (74 % af dosis) var hovedeliminationsvejen, og 17 % af dosis blev genfundet i urin. Henholdsvis 2 % og 7 % af den administrerede dosis blev genfundet som uomdannet palbociclib i fæces og urin.

In vitro hæmmer palbociclib ikke CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 og 2D6 og inducerer ikke CYP1A2, 2B6, 2C8 og 3A4 ved klinisk relevante koncentrationer.

In vitro-evalueringer tyder på, at palbociclib har lille potentiale for at hæmme organisk aniontransporter (OAT)1, OAT3, organisk kationtransporter (OCT)2, organisk anion-transport-polypeptid (OATP)1B1, OATP1B3 og galdesalteksportpumpe (BSEP) ved klinisk relevante koncentrationer.

Særlige populationer

Alder, køn og kropsvægt

Baseret på en populationsfarmakokinetisk analyse af 183 patienter med kræft (50 mandlige og 133 kvindelige patienter i en alder fra 22 til 89 år, og en kropsvægt fra 38 til 123 kg) har køn ingen

indvirkning på eksponeringen for palbociclib, og alder og kropsvægt har ingen klinisk signifikant indvirkning på eksponeringen for palbociclib.

Pædiatrisk population

Eksponering for palbociclib hos børn, unge og unge voksne med r/r solide tumorer var ens på tværs af aldersgrupperne (≤ 6 år, > 6 til < 12 år, ≥ 12 til < 18 år og ≥ 18 år) over dosisintervallet på 55-95 mg/m² (BSA-normaliseret dosering af palbociclib) administreret oralt en gang dagligt på dag 1 til 14 efterfulgt af 7 dage uden behandling. *Steady state* for eksponering for palbociclib ved dosen på 75 mg/m² en gang dagligt hos den pædiatriske population svarede til den, der observeres hos voksne deltagere ved den godkendte dosis på 125 mg en gang dagligt (administreret på dag 1 til dag 21 efterfulgt af 7 dage uden behandling).

Nedsat leverfunktion

Data fra et farmakokinetisk studie med forsøgspersoner med varierende grader af leverfunktion indikerer, at eksponering for ubundet palbociclib (ubundet AUC_{inf}) faldt med 17 % hos forsøgspersoner med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse A) og forøgedes med henholdsvis 34 % og 77 % hos forsøgspersoner med moderat (Child-Pugh-klasse B) og svært (Child-Pugh-klasse C) nedsat leverfunktion sammenlignet med forsøgspersoner med normal leverfunktion. Maksimalværdi for palbociclib ubundet eksponering (ubundet C_{max}) blev forøget med henholdsvis 7 %, 38 % og 72 % for let, moderat og svært nedsat leverfunktion i forhold til personer med normal leverfunktion. Herudover viste en populationsfarmakokinetisk analyse af 183 patienter med fremskreden kræft, hvoraf 40 patienter havde let nedsat leverfunktion baseret på National Cancer Institute (NCI)-klassificeringen (total-bilirubin \leq øverste grænse for normal (ULN) og aspartat aminotransferase (ASAT) $>$ ULN eller total-bilirubin $> 1,0$ til $1,5 \times$ (ULN) og enhver ASAT), at let nedsat leverfunktion ingen indvirkning har på palbociclibs farmakokinetik (PK).

Nedsat nyrefunktion

Data fra et farmakokinetisk studie med forsøgspersoner med varierende grader af nyrefunktion indikerer, at total palbociclib eksponering (AUC_{inf}) forøgedes med henholdsvis 39 %, 42 % og 31 % ved let (60 ml/min $<$ CrCl $<$ 90 ml/min), moderat (30 ml/min $<$ CrCl $<$ 60 ml/min) og svært (CrCl $<$ 30 ml/min) nedsat nyrefunktion i forhold til forsøgspersoner med normal (CrCl \geq 90 ml/min) nyrefunktion. Maksimal (C_{max}) eksponering for palbociclib blev forøget med henholdsvis 17 %, 12 % og 15 % for let, moderat og svært nedsat nyrefunktion i forhold til forsøgspersoner med normal nyrefunktion. Herudover viste en populationsfarmakokinetisk analyse af 183 patienter med fremskreden kræft, hvoraf 73 patienter havde let nedsat nyrefunktion og 29 patienter havde moderat nedsat nyrefunktion, at let og moderat nedsat nyrefunktion ingen indvirkning har på PK for palbociclib. Palbociclibs farmakokinetik er ikke blevet undersøgt hos patienter som har behov for hæmodialyse.

Etnisk oprindelse

I et farmakokinetisk studie med raske forsøgspersoner, var værdier for AUC_{inf} og C_{max} af palbociclib henholdsvis 30 % og 35 % højere hos japanske forsøgspersoner sammenlignet med ikke-asiatiske forsøgspersoner efter en oral enkeltdosis. Dette fund blev dog ikke konsistent reproduceret i efterfølgende studier med japanske eller asiatiske brystkræftpatienter efter multipel dosering. Baseret på en analyse af den kumulative farmakokinetik, sikkerheds- og effektivitetsdata på tværs af asiatiske og ikke-asiatiske populationer betragtes dosisjustering på basis af asiatisk race som unødvendig.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Fund vedrørende det primære målorgan efter enkeltstående og/eller gentagen dosering omfattede virkninger på blod-lymfesystemet og hanlige forplantningsorganer hos rotter og hunde og virkninger på knogler og aktivt voksende gnavertænder kun hos rotter. Denne systemiske toksicitet blev normalt observeret ved klinisk relevante eksponeringer baseret på AUC. Der blev konstateret en delvis til fuld reversering af virkningerne på blod-lymfesystemet, de hanlige forplantningsorganer og gnavertænder, hvorimod knoglevirkningerne ikke blev reverseret efter en 12-ugers periode uden dosering. Der blev derudover identificeret kardiovaskulære virkninger (QTc-forlængelse, nedsat hjertefrekvens og

forlænget RR-interval og forhøjet systolisk blodtryk) ved telemetri hos hunde ved ≥ 4 gange den kliniske eksponering baseret på C_{max} .

Karcinogenicitet

Palbociclib's karcinogene potentiale blev vurderet i et seks måneders forsøg med transgene mus og i et toårigt forsøg med rotter. Palbociclib var ikke karcinogent hos transgene mus ved doser på op til 60 mg/kg/dag (*No Observed Effect Level* [NOEL], ca. 11 gange den kliniske humane eksponering baseret på AUC). Palbociclib-relaterede neoplastiske fund hos rotter omfattede en øget forekomst af mikrogliacelletumorer i det centrale nervesystem hos hanrotter ved 30 mg/kg/dag; der var ingen neoplastiske fund hos hunrotter ved enhver dosis på op til 200 mg/kg/dag. Det observerede NOEL for palbociclib-relateret karcinogenicitet var på henholdsvis 10 mg/kg/dag (ca. 2 gange den kliniske humane eksponering baseret på AUC) og 200 mg/kg/dag (ca. 4 gange den kliniske humane eksponering baseret på AUC) hos hanner og hunner. Relevansen af disse neoplastiske fund hos hanrotterne er ukendt for mennesker.

Genotoksicitet

Palbociclib var ikke mutagent i en bakteriel tilbage mutationstest (Ames) og inducerede ikke strukturelle kromosomafvigelses i den humane *in vitro* lymfocyt kromosomafvigelsestest.

Via en aneugen mekanisme inducerede palbociclib mikronuklei i ovarieceller fra kinesiske hamstere *in vitro* og i knoglemarven hos hanrotter ved doser ≥ 100 mg/kg/dag. Eksponeringen hos dyr ved niveauet for ikke observeret effekt for at inducere aneuploidi var ca. 7 gange den humane kliniske eksponering baseret på AUC.

Forringelse af fertilitet

Palbociclib påvirkede ikke parring eller fertilitet hos hunrotter uanset den testede dosis på op til 300 mg/kg/dag (ca. 3 gange den humane kliniske eksponering baseret på AUC), og der blev ikke observeret negative virkninger på forplantningsorganer i toksicitetsstudier med gentagen indgift på op til 300 mg/kg/dag hos hunrotter og 3 mg/kg/dag hos hanhunde (henholdsvis ca. 5 og 3 gange den humane kliniske eksponering baseret på AUC).

Palbociclib anses for at have en potentiel negativ virkning på reproduktion og fertilitet hos mænd baseret på ikke-kliniske fund hos rotter og hunde. Palbociclib-relaterede fund i testes, epididymis, prostata og sædblære omfattede nedsat organvægt, atrofi eller degeneration, hypospermi, intratubulært celleaffald, lavere spermotilitet og -tæthed og nedsat sekretion. Disse fund blev observeret hos rotter og/eller hunde ved eksponeringer på henholdsvis ≥ 9 gange eller subterapeutisk niveau sammenlignet med human klinisk eksponering baseret på AUC. Delvis reversibilitet af virkninger på forplantningsorganer blev observeret hos hanrotter og hanhunde efter en periode på henholdsvis 4 og 12 uger uden dosering.

Trods disse fund på mandlige forplantningsorganer var der ingen påvirkning af parring eller fertilitet hos hanrotter ved forventede eksponeringsniveauer på 13 gange den kliniske humane eksponering baseret på AUC.

Udviklingstoksicitet

Palbociclib er en reversibel hæmmer af cyclinafhængig kinase 4 og 6, som begge er involverede i reguleringen af cellecyklussen. Der kan derfor være risiko for fosterskader ved anvendelse under graviditet. Palbociclib var føtotoksisk hos drægtige dyr. Der blev observeret en øget forekomst af en skeletvariation hos rotter (øget forekomst af et ribben ved den syvende halshvirvel) ved ≥ 100 mg/kg/dag. Der blev observeret reduceret fostervægt ved en toksisk maternel dosis på 300 mg/kg/dag hos rotter (3 gange den kliniske eksponering baseret på AUC), og en øget forekomst af skeletvariationer, herunder de små falanges i forbenene, ved en toksisk maternel dosis på

20 mg/kg/dag hos kaniner (4 gange den kliniske eksponering baseret på AUC). Faktisk føtal eksponering og placentapassage er ikke blevet undersøgt.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Tabletterne

Mikrokrystallinsk cellulose
Lactosemonohydrat
Crospovidon
Ascorbinsyre
Kolloid vandfri silica
Magnesiumstearat

Filmovertræk

Palbociclib Viatris 75 mg

Hypromellose (E464)
Titaniumdioxid (E171)
Triacetin (E 1518)
Jernoxid, rød (E172)
Jernoxid, sort (E172)

Palbociclib Viatris 100 mg

Hypromellose (E 464)
Titandioxid (E 171)
Triacetin (E1518)
Indigotin (E132)
Jernoxid, gul (E172)

Palbociclib Viatris 125 mg

Hypromellose (E464)
Titandioxid (E171)
Triacetin (E1518)
Jernoxid, rød (E172)
Jernoxid, sort (E172)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

18 måneder

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

OPA/Alu/PVC/Alu-blistere indeholdende 21 eller 63 filmovertrukne tabletter og kalenderblistere indeholdende 21 filmovertrukne tabletter.

OPA/Alu/PVC/Alu-enkeltosisblister indeholdende 21×1 eller 63×1 filmovertrukne tabletter.

Hvid, uigennemsigtig HDPE-beholder med hvidt, uigennemsigtigt, børnesikkert skruelåg af polypropylen, induktionsforsegling af aluminium med tørremiddel indeholdende 100 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Co. Dublin
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Palbociclib Viartis 75 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/26/2039/001
EU/1/26/2039/002
EU/1/26/2039/003
EU/1/26/2039/004
EU/1/26/2039/005
EU/1/26/2039/006

Palbociclib Viartis 100 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/26/2039/007
EU/1/26/2039/008
EU/1/26/2039/009
EU/1/26/2039/010
EU/1/26/2039/011
EU/1/26/2039/012

Palbociclib Viartis 125 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/26/2039/013
EU/1/26/2039/014
EU/1/26/2039/015
EU/1/26/2039/016
EU/1/26/2039/017
EU/1/26/2039/018

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: {DD måned ÅÅÅÅ}

Dato for seneste fornyelse: {DD måned ÅÅÅÅ}

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca. 1, H-2900 Komárom, Ungarn

Mylan Germany GmbH,
Benzstrasse 1, Bad Homburg, 61352, Tyskland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside. <https://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON – 75 MG TABLETTER (BLISTERE OG BEHOLDER)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Palbociclib Viartis 75 mg filmovertrukne tabletter
palbociclib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 75 mg palbociclib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

21 filmovertrukne tabletter
63 filmovertrukne tabletter
21×1 filmovertrukne tabletter
63×1 filmovertrukne tabletter
100 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Co. Dublin
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/26/2039/001	21 tabletter (blister)
EU/1/26/2039/002	63 tabletter (blister)
EU/1/26/2039/003	21 tabletter (enkelt-dosisblister)
EU/1/26/2039/004	63 tabletter (enkelt-dosisblister)
EU/1/26/2039/005	21 tabletter (kalenderblister)
EU/1/26/2039/006	100 tabletter (beholder)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Palbociclib Viartis 75 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

BEHOLDERETIKET – 75 MG TABLETTER (med ydre karton)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Palbociclib Viartis 75 mg filmovertrukne tabletter
palbociclib

2. AN GIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver tablet indeholder 75 mg palbociclib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet
100 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Co. Dublin
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/26/2039/006 100 tabletter (beholder)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT****17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE****18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER – 75 MG TABLETTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Palbociclib Viatriis 75 mg tabletter
palbociclib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Viatriis Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

ENKELTDOSISBLISTER – 75 MG TABLETTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Palbociclib Viatriis 75 mg tabletter
palbociclib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Viatriis Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

KALENDERBLISTER – 75 MG TABLETTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Palbociclib Viatriis 75 mg tabletter
palbociclib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Viatriis Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Man, Tirs, Ons, Tors, Fre, Lør, Søn

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON – 100 MG TABLETTER (BLISTERE OG BEHOLDER)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Palbociclib Viatriis 100 mg filmovertrukne tabletter
palbociclib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 100 mg palbociclib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

21 filmovertrukne tabletter
63 filmovertrukne tabletter
21×1 filmovertrukne tabletter
63×1 filmovertrukne tabletter
100 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Co. Dublin
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/26/2039/007	21 tabletter (blister)
EU/1/26/2039/008	63 tabletter (blister)
EU/1/26/2039/009	21 tabletter (enkelt-dosisblister)
EU/1/26/2039/010	63 tabletter (enkelt-dosisblister)
EU/1/26/2039/011	21 tabletter (kalenderblister)
EU/1/26/2039/012	100 tabletter (beholder)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Palbociclib Viartis 100 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

BEHOLDERETIKET – 100 MG TABLETTER (med ydre karton)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Palbociclib Viartis 100 mg filmovertrukne tabletter
palbociclib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 100 mg palbociclib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet
100 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Co. Dublin
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/26/2039/012 100 tabletter (beholder)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT****17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE****18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER – 100 MG TABLETTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Palbociclib Viatriis 100 mg tabletter
palbociclib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Viatriis Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

ENKELTDOSISBLISTER – 100 MG TABLETTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Palbociclib Viatriis 100 mg tabletter
palbociclib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Viatriis Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

KALENDERBLISTER – 100 MG TABLETTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Palbociclib Viatriis 100 mg tabletter
palbociclib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Viatriis Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Man, Tirs, Ons, Tors, Fre, Lør, Søn

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON – 125 MG TABLETTER (BLISTERE OG BEHOLDER)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Palbociclib Viartis 125 mg filmovertrukne tabletter
palbociclib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 125 mg palbociclib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

21 filmovertrukne tabletter
63 filmovertrukne tabletter
21×1 filmovertrukne tabletter
63×1 filmovertrukne tabletter
100 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Co. Dublin
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/26/2039/013	21 tabletter (blister)
EU/1/26/2039/014	63 tabletter (blister)
EU/1/26/2039/015	21 tabletter (enkelt-dosisblister)
EU/1/26/2039/016	63 tabletter (enkelt-dosisblister)
EU/1/26/2039/017	21 tabletter (kalenderblister)
EU/1/26/2039/018	100 tabletter (beholder)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Palbociclib Viartis 125 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

BEHOLDERETIKET – 125 MG TABLETTER (med ydre karton)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Palbociclib Viartis 125 mg filmovertrukne tabletter
palbociclib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 125 mg palbociclib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet
100 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Co. Dublin
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/26/2039/018 100 tabletter (beholder)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT****17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE****18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER – 125 MG TABLETTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Palbociclib Viatriis 125 mg tabletter
palbociclib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Viatriis Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

ENKELTDOSISBLISTER – 125 MG TABLETTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Palbociclib Viatriis 125 mg tabletter
palbociclib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Viatriis Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

KALENDERBLISTER – 125 MG TABLETTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Palbociclib Viatriis 125 mg tabletter
palbociclib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Viatriis Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Man, Tirs, Ons, Tors, Fre, Lør, Søn

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Palbociclib Viatris 75 mg filmoovertrukne tabletter
Palbociclib Viatris 100 mg filmoovertrukne tabletter
Palbociclib Viatris 125 mg filmoovertrukne tabletter
palbociclib

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Palbociclib Viatris
3. Sådan skal du tage Palbociclib Viatris
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Palbociclib Viatris er et lægemiddel mod kræft, der indeholder det aktive stof palbociclib.

Palbociclib virker ved at blokere proteiner kaldet cyclinafhængig kinase 4 og 6, som regulerer celledeling og celledeling. Når disse proteiner blokeres, kan det bremse kræftcellernes vækst og forsinke udviklingen af kræften.

Palbociclib Viatris bruges til at behandle patienter med visse former for brystkræft (hormon receptor-positiv, human epidermal vækstfaktor receptor 2-negativ), som har spredt sig ud over den oprindelige tumor og/eller til andre organer. Det gives sammen med aromatasehæmmere eller fulvestrant, der anvendes som hormonbehandling af kræft.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Palbociclib Viatris

Tag ikke Palbociclib Viatris

- Hvis du er allergisk over for palbociclib eller et af de øvrige indholdsstoffer i Palbociclib Viatris (angivet i afsnit 6).
- Brug ikke naturmedicin med perikon, som er et naturlægemiddel, der anvendes til behandling af nedtrykhed, modløshed og tristhed, mens du tager Palbociclib Viatris.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Palbociclib Viatris.

Palbociclib Viatris kan nedsætte antallet af hvide blodlegemer og svække dit immunforsvar. Du kan derfor have en større risiko for at få en infektion, mens du tager Palbociclib Viatris.

Fortæl lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du oplever tegn eller symptomer på en infektion, såsom kulderystelser og feber.

Du vil få taget regelmæssige blodprøver under behandlingen for at kontrollere, om Palbociclib Viatrix påvirker dine blodceller (hvide blodlegemer, røde blodlegemer og blodplader).

Palbociclib Viatrix kan forårsage blodpropper i venerne. Fortæl det til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du oplever tegn eller symptomer på blodpropper i venerne som f.eks. smerter eller stivhed, hævelse og rødme af det ramte ben (eller den ramte arm), brystmerter, kortåndethed eller svimmelhed.

Palbociclib Viatrix kan forårsage alvorlig eller livstruende lungebetændelse under behandlingen, som kan være dødelig. Fortæl det straks til lægen, hvis du oplever nye eller forværende symptomer, herunder:

- Åndenød eller stakåndethed
- Tør hoste
- Brystmerter

Børn og unge

Palbociclib Viatrix må ikke anvendes til børn eller unge (under 18 år).

Brug af andre lægemidler sammen med Palbociclib Viatrix

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Palbociclib Viatrix kan påvirke den måde, andre lægemidler virker på.

Det er navnlig følgende lægemidler, som kan øge risikoen for bivirkninger med Palbociclib Viatrix:

- Lopinavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, telaprevir og saquinavir, som anvendes til behandling af hiv-infektion og aids.
- Clarithromycin og telithromycin, der er antibiotika, som anvendes til behandling af bakterielle infektioner.
- Voriconazol, itraconazol, ketoconazol og posaconazol, som anvendes til behandling af svampeinfektioner.
- Nefazodon, som anvendes til behandling af depression.

Følgende lægemidler kan øge risikoen for bivirkninger, når de gives samtidig med Palbociclib Viatrix:

- Kinidin, som normalt anvendes til behandling af problemer med hjerterytmen.
- Colchicin, som anvendes til behandling af gigt.
- Pravastatin, simvastatin, atorvastatin, fluvastatin og rosuvastatin, som anvendes til behandling af højt kolesteroltal.
- Sulfasalazin, som anvendes til behandling af leddegigt.
- Alfentanil, som anvendes til bedøvelse ved operation, og fentanyl, som anvendes inden indgreb som et smertestillende middel samt til bedøvelse.
- Ciclosporin, everolimus, tacrolimus og sirolimus, som anvendes ved organtransplantation for at forhindre afstødning.
- Dihydroergotamin og ergotamin, som anvendes til behandling af migræne.
- Pimozid, som anvendes til behandling af skizofreni og kronisk psykose.

Følgende lægemidler kan nedsætte virkningen af Palbociclib Viatrix:

- Carbamazepin og phenytoin, som anvendes til at stoppe krampeanfald.
- Enzalutamid til behandling af prostatakræft.
- Rifampin, som anvendes til behandling af tuberkulose (TB).
- Perikon, som er et naturlægemiddel, der anvendes til behandling af let depression og angst.

Brug af Palbociclib Viatris sammen med mad og drikke

Palbociclib Viatris-tabletter kan tages med eller uden mad.

Undgå grapefrugt og grapefrugtjuice, mens du tager Palbociclib Viatris, da det kan øge bivirkninger af Palbociclib Viatris.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Du må ikke tage Palbociclib Viatris hvis du er gravid.

Du skal undgå at blive gravid, mens du tager Palbociclib Viatris.

Tal med din læge om prævention, hvis der er mulighed for, at du eller din partner kan blive gravid. Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Kvinder i den fødedygtige alder, som får dette lægemiddel, eller deres mandlige partnere skal bruge sikker prævention (f.eks. dobbelt-barriere prævention som kondom og pessar). Præventionen skal bruges under behandlingen og i mindst 3 uger efter afsluttet behandling for kvinder og mindst 14 uger for mænd.

Amning

Du må ikke amme, mens du tager Palbociclib Viatris. Det vides ikke om Palbociclib Viatris udskilles i modermælken.

Frugtbarhed

Palbociclib kan nedsætte frugtbarheden hos mænd.

Mænd bør derfor overveje at få opbevaret sæd i en sædbank, inden de tager Palbociclib Viatris.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Træthed er en meget almindelig bivirkning af Palbociclib Viatris. Hvis du føler dig usædvanligt træt, skal du være særligt forsigtig, når du fører motorkøretøj eller betjener maskiner.

Palbociclib Viatris indeholder lactose

Dette lægemiddel indeholder lactose (som findes i mælk eller mejeriprodukter). Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

3. Sådan skal du tage Palbociclib Viatris

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis af Palbociclib Viatris er 125 mg, en gang dagligt i 3 uger efterfulgt af 1 uge, hvor du ikke tager Palbociclib Viatris. Din læge vil fortælle dig, hvor mange Palbociclib Viatris-tabletter du skal tage.

Hvis du oplever visse bivirkninger, mens du tager Palbociclib Viatris (se afsnit 4 "Bivirkninger"), vil din læge muligvis nedsætte din dosis eller stoppe behandlingen, enten midlertidigt eller permanent. Dosis kan nedsættes til en af de lavere tilgængelige styrker på 100 mg eller 75 mg.

Tag Palbociclib Viatris en gang dagligt på omtrent samme tidspunkt hver dag sammen med eller uden mad.

Slug tabletten hel med et glas vand. Undgå at tygge eller knuse tabletterne. Del ikke tabletterne før de sluges. Tabletterne må ikke indtages, hvis de er knuste, revnede eller defekte på anden måde.

Hvis du har taget for meget Palbociclib Viatris

Hvis du har taget for mange Palbociclib Viatris-tabletter, skal du straks kontakte en læge eller tage på hospitalet. Akut behandling er muligvis nødvendig.

Tag æsken og denne indlægsseddel med dig, så lægen ved, hvad du har taget.

Hvis du har glemt at tage Palbociclib Viatris

Hvis du glemmer en dosis eller kaster op, skal du tage din næste dosis som planlagt. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte tablet.

Hvis du holder op med at tage Palbociclib Viatris

Du må ikke stoppe med at tage Palbociclib Viatris, medmindre din læge fortæller dig det.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Kontakt straks din læge, hvis du oplever nogle af disse symptomer:

- Feber, kulderystelser, svækkelse, kortåndethed, blødning eller øget tendens til at få blå mærker, da det kan være et tegn på en alvorlig blodsygdom.
- Åndenød, tør hoste eller brystmerter kan være tegn på lungebetændelse.
- Smerter og hævelse i ben, brystmerter, kortåndethed, hurtig vejrtrækning eller hurtig puls, da det kan være tegn på blodpropper i venerne (hvilket kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer).

Andre bivirkninger med Palbociclib Viatris kan omfatte:

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- Infektioner
- Nedsat antal hvide blodlegemer, røde blodlegemer og blodplader
- Træthed
- Appetitløshed
- Betændelse i mund og læber (stomatitis), kvalme, opkastning, diarré
- Udslæt
- Hårtab
- Svækkelse
- Feber
- Unormale leverblodprøver
- Tør hud

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- Feber med nedsat antal hvide blodlegemer (febril neutropeni)
- Sløret syn, øget tåreflåd, tørre øjne
- Smagsforstyrrelser (dysgeusi)

- Næseblod
- Rødme, smerter, afskalning, hævelse og blæredannelse i håndfladerne og/eller fodsålerne (palmar-plantar erytrodysæstesisyndrom)
- Unormale resultater af nyreblodprøve (høje niveauer af kreatinin i blodet)

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- Betændelse i huden, der forårsager røde, skællende pletter, og som kan være ledsaget af ledsmerter og feber (kutan lupus erythematosus).
- En hudreaktion med røde pletter eller mærker på huden, som kan ligne en skydeskive, da de er mørkerøde i midten og omgivet af mere afdæmpede røde ringe (erythema multiforme).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendix V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke Palbociclib Viatris efter den udløbsdato, der står på blisterkortet og æsken efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Tag ikke lægemidlet, hvis du bemærker, at pakningen er beskadiget, eller hvis der er tegn på, at pakningen har været åbnet.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Palbociclib Viatris indeholder:

- Aktivt stof: palbociclib. Palbociclib Viatris filmovertrukne tabletter fås i forskellige styrker:
 - Palbociclib Viatris 75 mg filmovertrukket tablet: Hver tablet indeholder 75 mg palbociclib.
 - Palbociclib Viatris 100 mg filmovertrukket tablet: Hver tablet indeholder 100 mg palbociclib.
 - Palbociclib Viatris 125 mg filmovertrukket tablet: Hver tablet indeholder 125 mg palbociclib.
- Øvrige indholdsstoffer:
Tabletterne: mikrokrySTALLinsk cellulose, lactosemonohydrat, crospovidon, ascorbinsyre, kolloid vandfri silica, magnesiumstearat, (se afsnit 2 " Palbociclib Viatris indeholder lactose").

Filmovertræk:

Palbociclib Viatris 75 mg: hypromellose (E 464), titandioxid (E 171), triacetin (E 1518), rød jernoxid (E 172), sort jernoxid (E 172).

Palbociclib Viatris 100 mg: hypromellose (E 464), titandioxid (E 171), triacetin (E 1518), indigotin carmine aluminum lake (E 132), gul jernoxid (E 172).

Palbociclib Viatris 125 mg: hypromellose (E 464), titandioxid (E 171), triacetin (E 1518), rød jernoxid (E 172), sort jernoxid (E 172).

Udseende og pakningstørrelser

Palbociclib Viatris 75 mg tabletter

En lilla, filmovertrukket, rund, bikonveks tablet med skrå kanter med en diameter på cirka 9,6 mm præget med "V" på den ene side af tabletten og "PL1" på den anden side.

Palbociclib Viatris 100 mg tabletter

En grøn, filmovertrukket, oval, bikonveks tablet med skrå kanter med en størrelse på cirka 14,4 mm x 7,4 mm præget med "V" på den ene side af tabletten og "PL2" på den anden side.

Palbociclib Viatris 125 mg tabletter

En lilla, filmovertrukket, oval, bikonveks tablet med skrå kanter med en størrelse på cirka 15,5 mm x 8,4 mm præget med "V" på den ene side af tabletten og "PL3" på den anden side.

Pakningens indhold

Palbociclib Viatris 75 mg, 100 mg og 125 mg fås i:

- OPA/Alu/PVC/Alu-blisterpakninger med 21 eller 63 tabletter. OPA/Alu/PVC/Alu-enkeltdosisblisterpakninger og en kalenderpakning med 21 tabletter.
- Hvid, uigennemsigtig HDPE-beholder med hvidt, uigennemsigtigt, børnesikret skruelåg af polypropylen, induktionsforsegling af aluminium med tørremiddel indeholdende 100 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Viatris Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Co. Dublin
Irland

Fremstiller

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca. 1, H-2900 Komárom, Ungarn

Mylan Germany GmbH,
Benzstrasse 1, Bad Homburg, 61352, Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva*

Viatris UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatriis CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Danmark*

Viatriis ApS
Tlf.: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatriis Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti*

Viatriis OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viatriis Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

España

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.
Tel: + 34 900 102 712

France*

Viatriis Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatriis Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Viatriis Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland*

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Viatriis Italia S.r.l.
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Latvija*

Viatriis SIA
Tel: +371 676 055 80

Magyarország

Viatriis Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge*

Viatriis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich*

Viatriis Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska

Viatriis Healthcare Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatriis d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatriis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland*

Viatriis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige*

Viatriis AB
Tel: +46 (0)8 630 19 00

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <https://www.ema.europa.eu>.