

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

IBRANCE 75 mg hårda kapslar
IBRANCE 100 mg hårda kapslar
IBRANCE 125 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

IBRANCE 75 mg hårda kapslar

Varje hård kapsel innehåller 75 mg palbociclib (palbociclib.).

Hjälpämne med känd effekt

Varje hård kapsel innehåller 56 mg laktos (som monohydrat).

IBRANCE 100 mg hårda kapslar

Varje hård kapsel innehåller 100 mg palbociclib (palbociclib.).

Hjälpämne med känd effekt

Varje hård kapsel innehåller 74 mg laktos (som monohydrat).

IBRANCE 125 mg hårda kapslar

Varje hård kapsel innehåller 125 mg palbociclib (palbociclib.).

Hjälpämne med känd effekt

Varje hård kapsel innehåller 93 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Hård kapsel.

IBRANCE 75 mg hårda kapslar

Opak, hård kapsel med ljus orange underdel (märkt med "PBC 75" i vitt) och ljus orange överdel (märkt med "Pfizer" i vitt). Kapselns längd är $18,0 \pm 0,3$ mm.

IBRANCE 100 mg hårda kapslar

Opak, hård kapsel med ljus orange underdel (märkt med "PBC 100" i vitt) och karamellfärgad överdel (märkt med "Pfizer" i vitt). Kapselns längd är $19,4 \pm 0,3$ mm.

IBRANCE 125 mg hårda kapslar

Opak, hård kapsel med karamellfärgad underdel (märkt med "PBC 125" i vitt) och karamellfärgad överdel (märkt med "Pfizer" i vitt). Kapselns längd är $21,7 \pm 0,3$ mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

IBRANCE är indicerat för behandling av hormonreceptorpositiv (HR +), human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2-negativ (HER2 -) lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer;

- i kombination med en aromatashämmare.
- i kombination med fulvestrant till kvinnor som tidigare erhållit endokrin behandling (se avsnitt 5.1).

Till pre- eller perimenopausala kvinnor ska endokrin behandling kombineras med en LHRH-agonist (luteiniserande hormonfrisättande hormonagonist).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med IBRANCE ska inledas och övervakas av läkare med erfarenhet av behandling med cancerläkemedel.

Dosering

Rekommenderad dos är 125 mg palbociklib en gång dagligen 21 dagar i följd, följt av 7 dagar utan behandling (schema 3/1), vilket utgör en fullständig cykel om 28 dagar. Behandling med IBRANCE ska pågå så länge patienten har klinisk nytta av behandlingen eller tills oacceptabel biverkning inträder.

Vid samtidig administrering med palbociklib är den rekommenderade dosen av letrozol 2,5 mg peroralt en gång dagligen under hela cykeln om 28 dagar. Se produktresumén för letrozol. Behandling av pre-/perimenopausala kvinnor med palbociklib plus letrozol ska alltid kombineras med en LHRH-agonist (se avsnitt 4.4).

Vid samtidig administrering med palbociklib är den rekommenderade dosen av fulvestrant 500 mg administrerat intramuskulärt dag 1, 15 och 29, och därefter en gång i månaden. Se produktresumén för fulvestrant.

Innan behandling med en kombination av palbociklib och fulvestrant inleds, och under hela behandlingstiden, ska pre-/perimenopausala kvinnor behandlas med LHRH-agonister enligt lokal klinisk praxis.

Patienterna ska uppmanas att ta dosen vid ungefär samma tidpunkt varje dag. Om patienten kräks eller missar en dos ska ingen extra dos tas den dagen. Nästa ordinerade dos ska tas vid den vanliga tiden.

Dosjustering

Dosjustering av IBRANCE rekommenderas baserat på individuell säkerhet och tolerabilitet.

För hantering av vissa biverkningar kan ett tillfälligt behandlingsuppehåll eller uppskjuten dosering krävas, och/eller dosminskning, eller permanent utsättning enligt planerna för dosminskning som redovisas i tabell 1, 2 och 3 (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Tabell 1. Rekommenderad dosjustering av IBRANCE vid biverkningar

Dosnivå	Dos
Rekommenderad dos	125 mg/dag
Första dosminskningen	100 mg/dag
Andra dosminskningen	75 mg/dag*

*Om ytterligare dosminskning till under 75 mg/dag krävs, ska behandlingen sättas ut.

Fullständig blodstatus ska kontrolleras innan behandlingen med IBRANCE inleds och i början av varje behandlingscykel, samt dag 15 under de första två cyklerna och i övrigt om kliniskt indicerat.

För patienter som får neutropeni av högst grad 1 eller 2 under de första 6 cyklerna ska fullständig blodstatus för efterföljande cykler kontrolleras var 3:e månad, innan en cykel påbörjas och i övrigt om kliniskt indicerat.

Ett absolut neutrofilantal (ANC) på $\geq 1\ 000/\text{mm}^3$ och ett trombocytvärde på $\geq 50\ 000/\text{mm}^3$ rekommenderas för behandling med IBRANCE.

Tabell 2. Dosjustering av IBRANCE och hantering av hematologiska biverkningar

CTCAE-grad	Dosjustering
Grad 1 eller 2	Ingen dosjustering krävs.
Grad 3 ^a	<p><u>Dag 1 i cykeln:</u> Gör behandlingsuppehåll med IBRANCE tills återhämtning skett till grad ≤ 2 och kontrollera fullständig blodstatus på nytt inom 1 vecka. Efter återhämtning till grad ≤ 2, inled nästa cykel med <i>samma dos</i>.</p> <p><u>Dag 15 i de första 2 cyklerna:</u> Vid grad 3 på dag 15, fortsätt med IBRANCE i <i>samma dos</i> tills cykeln är avslutad och upprepa fullständig blodstatus dag 22. Vid grad 4 på dag 22, se riktlinjer för dosjustering vid grad 4 nedan.</p> <p>Överväg dosminskning vid långsam återhämtning (> 1 vecka) från neutropeni grad 3 eller vid återfall till neutropeni grad 3 på dag 1 i efterföljande cykler.</p>
Grad 3 ANC ^b ($< 1\ 000$ till $500/\text{mm}^3$) + feber $\geq 38,5\ ^\circ\text{C}$ och/eller infektion	<p>Oavsett tidpunkt: Gör behandlingsuppehåll med IBRANCE tills återhämtning skett till grad ≤ 2. Återuppta behandlingen med nästa lägre dos.</p>
Grad 4 ^a	<p>Oavsett tidpunkt: Gör behandlingsuppehåll med IBRANCE tills återhämtning skett till grad ≤ 2. Återuppta behandlingen med nästa lägre dos.</p>

Gradering enligt CTCAE 4.0.

ANC: Absolut neutrofilantal, CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, LLN = lower limit of normal (lägsta normalvärde)

a Tabellen avser alla hematologiska biverkningar förutom lymfopeni (såvida den inte har samband med kliniska händelser, t.ex. opportunistiska infektioner).

b ANC: Grad 1: $\text{ANC} < \text{LLN} - 1\ 500/\text{mm}^3$; Grad 2: $\text{ANC} 1\ 000 - < 1\ 500/\text{mm}^3$; Grad 3: $\text{ANC} 500 - < 1\ 000/\text{mm}^3$; Grad 4: $\text{ANC} < 500/\text{mm}^3$.

Tabell 3. Dosjustering av IBRANCE och hantering av icke-hematologiska biverkningar

CTCAE-grad	Dosjustering
Grad 1 eller 2	Ingen dosjustering krävs.
Grad ≥ 3 Icke-hematologisk biverkning (som kvarstår trots läkemedelsbehandling)	<p>Behandlingsuppehåll tills symtomen gått tillbaka till:</p> <ul style="list-style-type: none"> • grad ≤ 1 • grad ≤ 2 (såvida detta inte utgör en säkerhetsrisk för patienten). <p>Återuppta med nästa lägre dos.</p>

Gradering enligt CTCAE 4.0.

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events.

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering av IBRANCE krävs för patienter ≥ 65 år (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering av IBRANCE krävs för patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A och B). För patienter med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C), är den rekommenderade dosen av IBRANCE 75 mg en gång dagligen enligt schema 3/1 (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering av IBRANCE krävs för patienter med lätt, måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance [CrCl] \geq 15 ml/min). För patienter som behöver dialys är tillgängliga data otillräckliga för att några rekommendationer om dosjustering ska kunna ges för denna patientpopulation (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för IBRANCE för barn och ungdomar \leq 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

IBRANCE är avsett för oral användning och ska tas tillsammans med föda, helst en måltid, för att ge en jämn tillförsel av palbociklib (se avsnitt 5.2). Palbociklib bör inte tas tillsammans med grapefrukt eller grapefruktjuice (se avsnitt 4.5).

Kapslarna med IBRANCE ska sväljas hela (inte tuggas, krossas eller öppnas före nedsväljning). Kapslarna ska inte intas om de är trasiga, spruckna eller på något vis inte intakta.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Användning av preparat som innehåller johannesört (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Pre- och perimenopausala kvinnor

Ooforektomi eller suppression med en LHRH-agonist är obligatorisk när pre-/perimenopausala kvinnor behandlas med IBRANCE i kombination med en aromatashämmare, på grund av aromatashämmarens verkningsmekanism. Palbociklib i kombination med fulvestrant som behandling till pre- och perimenopausala kvinnor har endast studerats i kombination med en LHRH-agonist.

Kritisk visceral sjukdom (visceral kris)

Effekt och säkerhet av palbociklib har inte studerats hos patienter med kritisk visceral sjukdom (se avsnitt 5.1).

Hematologiska sjukdomar

Behandlingsuppehåll, dosminskning eller uppskjutna behandlingscykler rekommenderas för patienter som utvecklar neutropeni grad 3 eller 4. Lämplig övervakning bör ske (se avsnitt 4.2 och 4.8)

Infektioner

Eftersom IBRANCE har myelosuppressiva egenskaper kan det medföra risk för infektioner hos patienterna.

Infektioner har rapporterats med högre frekvens hos patienter som behandlades med IBRANCE i randomiserade kliniska studier, jämfört med patienterna i respektive jämförelsearm. Infektioner av grad 3 och 4 inträffade hos 4,5 % respektive 0,7 % av patienterna som behandlades med IBRANCE i någon kombination (se avsnitt 4.8).

Patienterna ska monitoreras avseende tecken och symtom på infektion och behandlas på medicinskt lämpligt sätt (se avsnitt 4.2).

Läkare ska informera patienterna om att omgående rapportera eventuella feberepisoder.

Nedsatt leverfunktion

IBRANCE ska ges med försiktighet till patienter med måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion med noggrann övervakning av tecken på toxicitet (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

IBRANCE ska ges med försiktighet till patienter med måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion med noggrann övervakning av tecken på toxicitet (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Samtidig behandling med CYP3A4-hämmare eller -inducerare

Starka hämmare av CYP3A4 kan leda till ökad toxicitet (se avsnitt 4.5).

Samtidig användning av starka CYP3A4-hämmare under behandling med palbociklib bör undvikas.

Samtidig användning ska endast övervägas efter noggrann bedömning av möjliga fördelar och risker.

Om samtidig användning med en stark CYP3A4-hämmare inte kan undvikas ska dosen av IBRANCE minskas till 75 mg en gång dagligen. Efter utsättning av en stark CYP3A4-hämmare ökas dosen IBRANCE (efter 3 - 5 halveringstider för hämmaren) till den dos som användes innan den starka hämmaren sattes in (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering av CYP3A-inducerare kan leda till lägre exponering för palbociklib och därmed en risk för bristande effekt. Samtidig användning av palbociklib och starka CYP3A4-inducerare ska därför undvikas. Ingen dosjustering behövs vid samtidig administrering av palbociklib och måttliga CYP3A-inducerare (se avsnitt 4.5).

Fertila kvinnor eller deras partner

Fertila kvinnor eller deras manliga partner måste använda en högeffektiv preventivmetod medan de tar IBRANCE (se avsnitt 4.6).

Laktos

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Palbociklib metaboliseras främst av CYP3A och sulfotransferas-(SULT)-enzymet SULT2A1. *In vivo* är palbociklib en svag och tidsberoende hämmare av CYP3A.

Effekter av andra läkemedel på farmakokinetiken hos palbociklib

Effekt av CYP3A-hämmare

Samtidig administrering av flera 200 mg-doser itraconazol och en engångsdos palbociklib 125 mg ökade den totala exponeringen för palbociklib (AUC_{inf}) och den maximala koncentrationen (C_{max}) med 87 % respektive 34 %, jämfört med då enbart en engångsdos om 125 mg palbociklib administrerades.

Samtidig användning av starka CYP3A-hämmare, bland annat klaritromycin, indinavir, itraconazol, ketokonazol, lopinavir/ritonavir, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, sakvinavir, telaprevir, telitromycin, vorikonazol samt grapefrukt och grapefruktjuice, bör undvikas (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Ingen dosjustering krävs vid användning av lätta och måttliga CYP3A-hämmare.

Effekt av CYP3A-inducerare

Samtidig administrering av flera 600 mg-doser rifampin och en engångsdos palbociklib 125 mg minskade AUC_{inf} och C_{max} för palbociklib med 85 % respektive 70 %, jämfört med då enbart en engångsdos om 125 mg palbociklib administrerades.

Samtidig användning av starka CYP3A-inducerare, bland annat karbamazepin, enzalutamid, fenytoin, rifampin och johannesört bör undvikas (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Samtidig administrering av flera dagliga 400 mg-doser modafinil, en måttlig CYP3A-inducerare, och en engångsdos IBRANCE 125 mg minskade AUC_{inf} och C_{max} för palbociklib med 32 % respektive 11 %, jämfört med då enbart en engångsdos om 125 mg IBRANCE administrerades. Ingen dosjustering behövs för måttliga CYP3A-inducerare (se avsnitt 4.4).

Effekt av syrereducerande preparat

Samtidig administrering av flera doser av protonpumpshämmaren (PPI) rabeprazol tillsammans med en engångsdos av IBRANCE 125 mg minskade vid födointag (intag av måltid med medelhög fetthalt) C_{max} för palbociklib med 41 %, men hade begränsad inverkan på AUC_{inf} (som minskade med 13 %), jämfört med då enbart en engångsdos 125 mg IBRANCE administrerades.

Samtidig administrering av flera doser av protonpumpshämmaren (PPI) rabeprazol tillsammans med en engångsdos av IBRANCE 125 mg minskade vid fasta AUC_{inf} och C_{max} för palbociklib med 62 % respektive 80 %. IBRANCE ska därför tas tillsammans med föda, helst en måltid (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Med tanke på den lägre effekten på gastriskt pH som H₂-receptorantagonister och lokala antacida har jämfört med PPI förväntas ingen kliniskt betydelsefull effekt av H₂-receptorantagonister eller lokala antacida på palbociklibexponeringen när palbociklib tas tillsammans med föda.

Effekter av palbociklib på farmakokinetiken hos andra läkemedel

Palbociklib är en svag tidsberoende CYP3A-hämmare efter daglig dosering på 125 mg vid steady state. Samtidig administrering av flera doser palbociklib och midazolam ökade AUC_{inf} och C_{max} för midazolam med 61 % respektive 37 %, jämfört med då enbart midazolam administrerades.

Dosen av känsliga CYP3A-substrat med snävt terapeutiskt index (t.ex. alfentanil, cyklosporin, dihydroergotamin, ergotamin, everolimus, fentanyl, pimozid, kinidin, sirolimus och takrolimus) kan behöva reduceras när de ges samtidigt med IBRANCE eftersom IBRANCE kan öka exponeringen för dessa substrat.

Läkemedelsinteraktioner mellan palbociklib och letrozol

Data från en klinisk studie där bland annat läkemedelsinteraktioner studerades hos patienter med bröstcancer visade att det inte förekom några läkemedelsinteraktioner mellan palbociklib och letrozol när dessa två läkemedel administrerades samtidigt.

Effekten av tamoxifen på exponeringen av palbociklib

I en läkemedelsinteraktionsstudie på friska manliga försökspersoner påvisades en jämförbar exponering av palbociklib, vid en engångsdos palbociklib oavsett tillägg av multipla doser av tamoxifen, var jämförbar med exponeringen när palbociklib gavs ensamt.

Läkemedelsinteraktioner mellan palbociklib och fulvestrant

Data från en klinisk studie av patienter med bröstcancer visade att det inte förekom några kliniskt relevanta läkemedelsinteraktioner mellan palbociklib och fulvestrant när dessa två läkemedel administrerades samtidigt.

Läkemedelsinteraktioner mellan palbociklib och orala preventivmedel

Inga studier av läkemedelsinteraktioner mellan palbociklib och orala preventivmedel har utförts (se avsnitt 4.6).

In vitro-studier av transportproteiner

Baserat på *in vitro*-data förväntas palbociklib hämma transporter som medieras av intestinalt P-glykoprotein (P-gp) och bröstcancerresistensprotein (BCRP). Samtidig administrering av palbociklib och läkemedel som är substrat till P-gp (t.ex. digoxin, dabigatran och kolkicin) eller till BCRP (t.ex. pravastatin, rosuvastatin och sulfasalazin) kan därför öka dessa läkemedels terapeutiska effekt och biverkningar.

Baserat på *in vitro*-data kan palbociklib hämma det organiska katjontransportproteinet OCT1 och kan därmed öka exponeringen för läkemedel som är substrat till denna transportör (t.ex. metformin).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel

Fertila kvinnor som använder detta läkemedel, eller deras manlige partner, ska använda adekvata preventivmetoder (t.ex. två barriärmetoder) under behandlingen och i minst 3 veckor (kvinnor) respektive 14 veckor (män) efter avslutad behandling (se avsnitt 4.5).

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av palbociklib hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). IBRANCE rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Amning

Inga studier har utförts på människor eller djur för att undersöka palbociklibs effekter på mjölkproduktionen, om det återfinns i bröstmjölken, eller dess effekter på det ammade barnet. Det är okänt om palbociklib utsöndras i bröstmjolk. Patienter som får palbociklib bör inte amma.

Fertilitet

Inga effekter har visats på östruscykeln (honnåttor), parning eller fertilitet hos råtta (hon- och handjur) i icke-kliniska reproduktionsstudier. Det finns dock inga kliniska data avseende fertiliteten hos människa. Baserat på resultat av undersökningar av de manliga fortplantningsorganen (degeneration av sädeskanalerna i testiklarna, nedsatt spermierörlighet och -täthet, samt minskad prostatasekretion) i icke-kliniska säkerhetsstudier kan den manliga fertiliteten försämrats av behandling med palbociklib (se avsnitt 5.3).

Män bör därför överväga spermaförvaring innan behandling med IBRANCE inleds.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

IBRANCE har liten effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. IBRANCE kan emellertid orsaka trötthet och patienterna ska iaktta försiktighet vid framförande av fordon eller användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den totala säkerhetsprofilen för IBRANCE baseras på sammanslagna data från 872 patienter som fick palbociklib i kombination med endokrin behandling (n = 527 i kombination med letrozol och n = 345 i kombination med fulvestrant) i randomiserade kliniska studier av HR-positiv, HER2-negativ avancerad eller metastaserande bröstcancer.

De vanligaste ($\geq 20\%$) biverkningarna oavsett grad som rapporterades hos patienter som fick palbociklib i randomiserade kliniska studier var neutropeni, infektioner, leukopeni, trötthet, illamående, stomatit, anemi, alopeci och diarré. De vanligaste ($\geq 2\%$) biverkningarna av palbociklib av grad ≥ 3 var neutropeni, leukopeni, anemi, trötthet och infektioner.

Dosen fick sänkas eller ändras på grund av biverkningar hos 34,4 % av patienterna som fick IBRANCE i randomiserade kliniska studier, oavsett kombination.

Permanent utsättning på grund av en biverkning krävdes hos 4,1 % av patienterna som fick IBRANCE i randomiserade kliniska studier, oavsett kombination.

Tabell över biverkningar

I tabell 4 redovisas biverkningarna från de tre sammanslagna, randomiserade studierna. Median behandlingstid med palbociklib från sammanslagen data vara 12,7 månader.

I tabell 5 redovisas avvikande laboratorievärden som observerats i sammanslagna data från tre randomiserade studier.

Biverkningarna redovisas per organsystem och frekvenskategori. Frekvenskategorierna definieras som följer: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$) och mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$).

Tabell 4. Biverkningar baserade på sammanslagna data från tre randomiserade studier (n = 872)

Organsystem Frekvens Föredragen term^a	Alla grader n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)
Infektioner och infestationer <i>Mycket vanliga</i> Infektioner ^b	477 (54,7)	39 (4,5)	6 (0,7)
Blodet och lymfsystemet <i>Mycket vanliga</i> Neutropeni ^c Leukopeni ^d Anemi ^e Trombocytopeni ^f <i>Vanliga</i> Febril neutropeni	703 (80,6) 394 (45,2) 241 (27,6) 166 (19,0) 14 (1,6)	482 (55,3) 228 (26,1) 38 (4,4) 14 (1,6) 10 (1,1)	88 (10,1) 5 (0,6) 2 (0,2) 3 (0,3) 1 (0,1)
Metabolism och nutrition <i>Mycket vanliga</i> Nedsatt aptit	138 (15,8)	7 (0,8)	0 (0,0)
Centrala och perifera nervsystemet <i>Vanliga</i> Dysgeusi	74 (8,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ögon <i>Vanliga</i> Dimsyn Ökad tårproduktion Torra ögon	38 (4,4) 50 (5,7) 31 (3,6)	1 (0,1) 0 (0,0) 0 (0,0)	0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum <i>Vanliga</i> Epistaxis	73 (8,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Magtarmkanalen <i>Mycket vanliga</i> Stomatit ^g Illamående Diarré Kräkningar	252 (28,9) 298 (34,2) 214 (24,5) 149 (17,1)	6 (0,7) 3 (0,3) 9 (1,0) 4 (0,5)	0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0)

Organsystem Frekvens Föredragen term^a	Alla grader n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)
Hud och subkutan vävnad			
<i>Mycket vanliga</i>			
Hudutslag ^h	144 (16,5)	6 (0,7)	0 (0,0)
Alopeci	226 (25,9)	Ej tillämpl.	Ej tillämpl.
<i>Vanliga</i>			
Torr hud	82 (9,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			
<i>Mycket vanliga</i>			
Trötthet	342 (39,2)	20 (2,3)	2 (0,2)
Asteni	112 (12,8)	12 (1,4)	0 (0,0)
Pyrexia	108 (12,4)	1 (0,1)	0 (0,0)
Undersökningar			
<i>Vanliga</i>			
Förhöjt ALAT	70 (8,0 %)	15 (1,7)	1 (0,1 %)
Förhöjt ASAT	75 (8,6 %)	22 (2,5)	0 (0,0 %)

ALAT = alaninaminotransferas; ASAT = aspartataminotransferas; n = antal patienter.

^a. Föredragna termer följer MedDRA 17.1.

^b. Infektioner omfattar alla föredragna termer som ingår i organsystemet Infektioner och infestationer.

^c. Neutropeni omfattar följande föredragna termer: Neutropeni, minskat antal neutrofiler.

^d. Leukopeni omfattar följande föredragna termer: Leukopeni, minskat antal vita blodkroppar.

^e. Anemi omfattar följande föredragna termer: Anemi, sänkt hemoglobinvärde, sänkt hematokritvärde.

^f. Trombocytopeni omfattar följande föredragna termer: Trombocytopeni, minskat antal trombocyter.

^g. Stomatit omfattar följande föredragna termer: Aftös stomatit, keilit, glossit, glossodyn, munsår, slemhinneinflammation, smärta i munhålan, orofaryngeala besvär, orofaryngeala smärtor, stomatit.

^h. Hudutslag omfattar följande föredragna termer: Hudutslag, makulopapulöst utslag, pruritiskt utslag, erytematöst utslag, papulöst utslag, dermatit, acneiform dermatit, toxiskt utslag.

Tabell 5. Laboratorieavvikelser observerade i sammanslagna data från tre randomiserade studier (N=872)

Laboratorieavvikelser	Ibrance plus letrozol eller fulvestrant			Jämförelsearmar*		
	Alla grader %	Grad 3 %	Grad 4 %	Alla grader %	Grad 3 %	Grad 4 %
Minskat antal leukocyter	97,2	39,6	0,9	25,5	0,2	0,2
Minskat antal neutrofiler	95,5	55,9	10,4	17,2	1,1	0,6
Anemi	78,6	4,8	N/A	40,5	2,2	N/A
Minskat antal trombocyter	62,6	1,6	0,6	12,7	0,2	0,0
Förhöjt ASAT	48,4	3,3	0,0	40,8	1,9	0,0
Förhöjt ALAT	40,8	2,2	0,1	31,1	0,2	0,0

ASAT-aspartataminotransferas; ALAT-alaninaminotransferas; N-antal patienter; N/A-nej relevant.

Obs! Laboratorieresultatens svårighet har graderats enligt NCI CTCAE version 4.0.

* letrozol eller fulvestrant

Beskrivning av utvalda biverkningar

Totalt rapporterades neutropeni, oavsett grad, hos 703 (80,6 %) av patienterna som fick IBRANCE oavsett kombination. Av dessa hade 482 patienter (55,3 %) neutropeni grad 3 och 88 (10,1 %) neutropeni grad 4 (se tabell 4).

Mediantiden till den första episoden av neutropeni oavsett grad var 15 dagar (12 – 700 dagar) och medianvaraktigheten av neutropeni grad ≥ 3 var 7 dagar i tre randomiserade kliniska studier.

Febril neutropeni har rapporterats hos 0,9 % av patienterna som fått IBRANCE i kombination med fulvestrant och hos 2,1 % av patienterna som fått palbociklib i kombination med letrozol.

Febril neutropeni har rapporterats hos cirka 2 % av patienterna som exponerats för IBRANCE i hela det kliniska programmet.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Vid överdosering av palbociklib kan både gastrointestinala (t.ex. illamående och kräkningar) och hematologiska biverkningar (t.ex. neutropeni) uppträda. Allmänt stödande behandling bör sättas in.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01XE33.

Verkningsmekanism

Palbociklib är en starkt selektiv och reversibel hämmare av cyklinberoende kinas (CDK) 4 och 6. I signalkedjan befinner sig Cyklin D1 och CDK4/6 nedanför flera signalvägar som stimulerar till cellproliferation.

Farmakodynamisk effekt

Via hämning av CDK4/6 minskar palbociklib cellproliferationen genom att blockera cellernas övergång från G1-fasen till S-fasen i cellcykeln. Vid testning av palbociklib i en panel bestående av molekylärt definierade cellinjer för bröstcancer sågs hög aktivitet mot luminal bröstcancer, i synnerhet ER-positiv bröstcancer. I de cellinjer som testades var förlusten av funktionen hos retinoblastomproteinet (Rb) associerad med en minskad aktivitet för palbociklib. Tillgängliga kliniska data rapporteras i avsnittet om klinisk effekt och säkerhet (se avsnitt 5.1). Mekanistiska analyser visade att kombinationen av palbociklib och antiöstrogener förstärkte återaktiveringen av Rb genom att hämma Rb-fosforyleringen, vilket resulterade i svagare E2F-signaler och tillväxthämning. *In vivo*-studier där man använde en xenograftmodell från patienter med ER-positiv bröstcancer (HBCx-34) visade att kombinationen av palbociklib och letrozol ytterligare förstärkte hämning av Rb-fosforylering, signalering nedströms och dosberoende tumörtillväxt. Studier pågår för att undersöka betydelsen av Rb-uttryck och aktiviteten hos palbociklib i nytagna tumörprover.

Hjärtats elektrofysiologi

Palbociklibs effekt på QT-intervall, korrigerat för hjärtfrekvens (QTc) intervall, utvärderades med hjälp av tidsmatchade EKG-undersökningar som utvärderade förändringar från baslinjen och motsvarande farmakokinetisk data hos 77 patienter med avancerad bröstcancer. Palbociklib förlängde inte QTc i någon kliniskt relevant grad vid rekommenderad dos 125 mg dagligen (schema 3/1).

Klinisk effekt och säkerhet

Randomiserad fas 3-studie, PALOMA-2: IBRANCE i kombination med letrozol

Effekten av palbociklib och letrozol i kombination jämfört med letrozol plus placebo undersöktes i en internationell, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie med parallella grupper, på kvinnor med ER-positiv och HER2-negativ lokalt avancerad bröstcancer där resektion eller strålbehandling i kurativt syfte inte var möjligt eller metastaserande bröstcancer som inte tidigare fått systemisk behandling för sin avancerade sjukdom.

Totalt randomiserades 666 postmenopausala kvinnor i förhållandet 2:1 till antingen palbociklib plus letrozol eller till placebo plus letrozol. De stratifierades efter sjukdomslokalisering (visceral eller icke-visceral), sjukdomsfritt intervall efter avslutad (neo)adjuvant behandling fram till återfall (ny metastas eller ≤ 12 månader eller > 12 månader) och efter typen av tidigare (neo)adjuvant cancerbehandling (tidigare hormonbehandling eller ingen tidigare hormonbehandling). Patienter med avancerad symtomatisk, visceral spridning och med risk för livshotande komplikationer på kort sikt (inklusive patienter med massiva okontrollerade utgjutningar [pleural, perikardiell, peritoneal], pulmonell lymfangit och över 50 %-ig leverpåverkan), var inte lämpliga för studieinklusion.

Patienterna fortsatte med den behandling de tilldelats fram till objektiv sjukdomsprogression, försämrade symtom, oacceptabla biverkningar, död eller återtaget samtycke, vilket som inträffade först. Övergång mellan behandlingsarmarna (cross-over) tilläts inte.

Patienterna var väl matchade avseende demografi och prognos vid baslinjen mellan armen som fick palbociklib plus letrozol och armen som fick placebo plus letrozol. Medianåldern hos de rekryterade patienterna var 62 år (intervall 28 – 89), 48,3 % av patienterna hade tidigare behandlats med kemoterapi och 56,3 % hade fått (neo)adjuvant hormonbehandling före diagnosen avancerad bröstcancer, medan 37,2 % av patienterna inte tidigare fått någon (neo)adjuvant systemisk behandling. Majoriteten av patienterna (97,4 %) hade metastaserad sjukdom vid baslinjen, 23,6 % hade cancer endast i skelettet medan 49,2 % hade visceral sjukdom.

Primärt effektmått i studien var progressionsfri överlevnad (PFS), utvärderad efter Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1 enligt prövarens bedömning. Sekundära effektmått var objektiv respons (ORR), klinisk nytta (CBR), säkerhet och förändrad livskvalitet (QoL).

Studien uppnådde det primära syftet förlängd PFS. Riskkvoten (HR) var 0,576 (95 % konfidensintervall KI: 0,46-0,72) till fördel för palbociklib plus letrozol, med ett ensidigt p-värde på < 0,000001 för stratifierat log-rank-test. Median-PFS för patienterna i armen som fick palbociklib plus letrozol var 24,8 månader (95 % KI: 22,1-NE) och 14,5 månader (95 % KI: 12,9-17,1) för patienterna i armen som fick placebo plus letrozol.

Effektdata från studien PALOMA-2 sammanfattas i tabell 6. Kaplan-Meier-kurvan för PFS visas i figur 1.

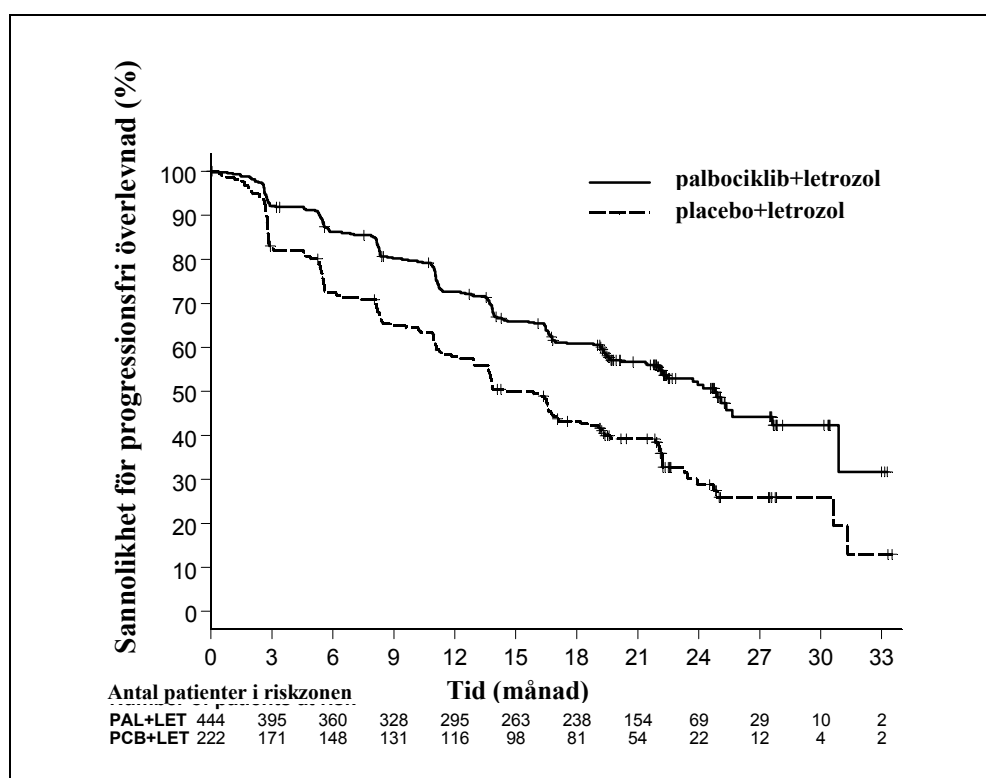
Tabell 6 - Effektergebnat från PALOMA-2-studien (intent-to-treat-population)

	Brytdatum 26 februari 2016	
	IBRANCE plus letrozol (n = 444)	Placebo plus letrozol (n = 222)
Progressionsfri överlevnad		
Prövarens bedömning, antal händelser (%)	194 (43,7 %)	137 (61,7 %)
Median [månader (95 % KI)]	24,8 (22,1-NE)	14,5 (12,9-17,1)
Riskkvot (95 % KI) och ensidigt p-värde	0,576 (0,46-0,72), p < 0,000001	
Oberoende radiografisk granskning, antal händelser (%)	152 (34,2 %)	96 (43,2 %)
Median [månader (95 % KI)]	30,5 (27,4-NE)	19,3 (16,4-30,6)
Riskkvot (95 % KI) och ensidigt p-värde	0,653 (0,505-0,84), p = 0,000532	

	Brytdatum 26 februari 2016	
	IBRANCE plus letrozol (n = 444)	Placebo plus letrozol (n = 222)
Sekundära effektmått* (prövarens bedömning)		
ORR [% (95 % KI)]	46,4 (41,7-51,2)	38,3 (31,9-45,0)
ORR (mätbar sjukdom) [% (95 % KI)]	60,7 (55,2-65,9)	49,1 (41,4-56,9)
CBR [% (95 % KI)]	85,8 (82,2-88,9)	71,2 (64,7-77,0)

n = antal patienter, KI = konfidensintervall, NE = kan ej beräknas, ORR = objektiv respons, CBR = klinisk nytta. Resultaten för sekundära effektmått är baserade på bekräftade och obekräftade responser enligt RECIST 1.1.

Figur 1 - Kaplan-Meier-kurva över progressionsfri överlevnad (prövarens bedömning, intent-to-treat-population) – PALOMA-2-studien



PAL = palbociklib; LET = letrozol; PCB = placebo

En serie förbestämda PFS-analyser av undergrupperna utfördes baserat på prognostiska faktorer och egenskaper vid baslinjen, med syfte att undersöka behandlingseffektens konsekvens inom grupperna. I samtliga undergrupper, indelade efter stratifieringsfaktorer och egenskaper vid baslinjen, observerades minskad risk för sjukdomsprogression eller död till förmån för palbociklib plus letrozol-armen. Detta påvisades för patienter med visceral metastaser (HR 0,67 [95 % KI: 0,50-0,89], medianvärde för progressionsfri överlevnad [mPFS] på 19,2 månader mot 12,9 månader) eller utan visceral metastaser (HR 0,48 [95 % KI: 0,34-0,67], mPFS ej uppnådd [NR] mot 16,8 månader) och patienter med endast skelettmetastaser (HR 0,36 [95 % KI: 0,22-0,59], mPFS NR mot 11,2 månader) eller utan skelettmetastaser (HR 0,65 [95 % KI: 0,51-0,84], mPFS 22,2 månader mot 14,5 månader). Likadant observerades en minskad risk för sjukdomsprogression eller död i palbociklib plus letrozol-armen hos 512 patienter, vilkas tumörer testades positivt för Rb proteinuttryck genom immunohistokemi (IHC) (HR 0,531 [95 % KI: 0,42-0,68] mPFS 24,2 månader jämfört med 13,7 månader). Den minskade risken för sjukdomsprogression eller död till förmån för palbociklib plus letrozol-armen var inte statistiskt signifikant hos 51 patienter, vars tumörer testade negativt för Rb proteinuttryck med IHC (HR 0,675 [95 % KI: 0,31-1,48], mPFS NR jämfört med 18,5 månader).

Ytterligare effektmått (ORR och TTR) bedömdes i patientundergrupper med eller utan visceral sjukdom och visas i tabell 7.

Tabell 7 - Effektergebnat vid visceral och icke-visceral sjukdom från PALOMA-2 studien (intent-to-treat population)

	Visceral sjukdom		Icke-visceral sjukdom	
	IBRANCE plus letrozol (n=214)	Placebo plus letrozol (n=110)	IBRANCE plus letrozol (n=230)	Placebo plus letrozol (n=112)
ORR [% (95% KI)]	58,9 (52,0-65,5)	45,5 (35,9-55,2)	34,8 (28,6-41,3)	31,3 (22,8-40,7)
TTR, Median [månader (intervall)]	5,4 (2,0-19,5)	4,1 (2,6-16,6)	2,9 (2,1-27,8)	5,5 (2,6-22,3)

n=antal patienter; KI=konfidensintervall; ORR=objektiv respons baserad på bekräftade och obekräftade responser enligt RECIST 1.1; TTR=tid till första tumörrespons.

Randomiserad fas 3-studie, PALOMA-3: IBRANCE i kombination med fulvestrant

Effekten av palbociklib i kombination med fulvestrant jämfört med fulvestrant plus placebo undersöktes i en internationell, randomiserad, dubbelblind multicenterstudie med parallella grupper, på kvinnor med HR-positiv, HER2-negativ lokalt avancerad bröstcancer där resektion eller strålbehandling i kurativt syfte inte var möjligt, oavsett menopausstatus, hos vilka sjukdomen progredierat efter tidigare endokrin behandling som gets (neo)adjuvant eller efter metastasering.

Total 521 pre-, peri- och postmenopausala kvinnor med sjukdomsprogression vid eller inom 12 månader från avslutad adjuvant endokrin behandling, eller vid eller inom 1 månad efter tidigare endokrin behandling av avancerad sjukdom, randomiserades 2:1 till palbociklib plus fulvestrant eller placebo plus fulvestrant. Patienterna stratifierades efter dokumenterad känslighet för tidigare endokrin behandling, menopausstatus vid studiestarten (pre-/peri-/postmenopausal) och förekomst av visceral metastaser. Pre-/perimenopausala kvinnor fick LHRH-agonisten goserelin. Patienter med avancerad/metastaserad, symtomatisk, visceral spridning och med risk för livshotande komplikationer på kort sikt (inklusive patienter med massiva okontrollerade utgjutningar [pleural, perikardiell, peritoneal], pulmonell lymfangit, och över 50 %-ig leverpåverkan), var inte lämpliga för studieinklusion.

Patienterna fortsatte med den behandling de tilldelats fram till objektiv sjukdomsprogression, försämrade symtom, oacceptabel toxicitet, död eller återtaget samtycke, beroende på vilket som inträffade först. Övergång mellan behandlingsarmarna tilläts inte.

Patienterna var väl matchade avseende demografi och prognos vid baslinjen mellan gruppen som fick palbociklib plus fulvestrant och gruppen som fick placebo plus fulvestrant. Medianåldern hos patienterna som rekryterades till studien var 57 år (intervall 29, 88). I båda behandlingsarmarna var majoriteten av patienterna vita, hade dokumenterad känslighet för hormonbehandling och var postmenopausala. Cirka 20 % av patienterna var pre-/perimenopausala. Samtliga patienter hade tidigare erhållit systemisk behandling och de flesta av patienterna i båda behandlingsarmarna hade tidigare behandlats med kemoterapi för den primära diagnosen. Över hälften (62 %) hade ECOG-funktionsstatus 0, 60 % hade visceral metastaser och 60 % hade fått mer än en tidigare hormonbehandling för den primära diagnosen.

Studiens primära effektmått var PFS enligt prövarens bedömning, utvärderad i enlighet med RECIST 1.1. Understödjande PFS-analyser baserades på en oberoende central radiologisk granskning. Sekundära effektmått var ORR, CBR, OS, säkerhet och det sammantagna effektmåttet tid till försämring (TTD) i smärta.

Studien uppnådde det primära effektmåttet, som var förlängd PFS enligt prövarens bedömning, vid interimanalysen som utfördes på 82 % av de planerade PFS-händelserna. Resultaten passerade det

förspecificerade gränsvärdet för effekt enligt Haybittle-Peto ($\alpha=0,00135$), uppvisade en statistiskt signifikant förlängning av PFS och en kliniskt meningsfull behandlingseffekt.

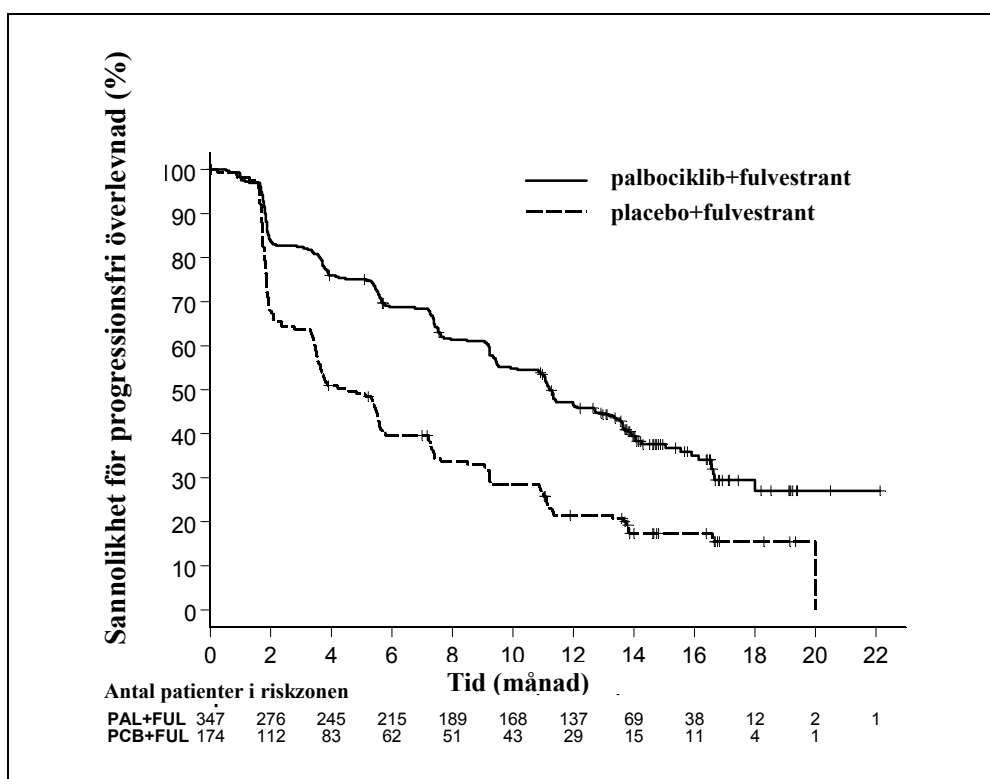
En senare uppdatering av effektdata redovisas i tabell 8.

Tabell 8 - Effekresultat – PALOMA-3-studien (prövarens bedömning, intent-to-treat-population)

	Uppdaterad analys (brytdatum 23 oktober 2015)	
	IBRANCE plus fulvestrant (n = 347)	Placebo plus fulvestrant (n = 174)
Progressionsfri överlevnad (PFS)		
Antal händelser (%)	200 (57,6)	133 (76,4)
Median [månader (95 % KI)]	11,2 (9,5-12,9)	4,6 (3,5-5,6)
Risikkvot (95 % KI) och p-värde	0,497 (0,398-0,620), p<0,000001	
Sekundära effektmått		
ORR [% (95 % KI)]	26,2 (21,7-31,2)	13,8 (9,0-19,8)
ORR (mätbar sjukdom) [% (95 % KI)]	33,7 (28,1-39,7)	17,4 (11,5-24,8)
CBR [% (95 % KI)]	68,0 (62,8-72,9)	39,7 (32,3-47,3)

n = antal patienter, KI = konfidensintervall, NE = kan ej beräknas, ORR = objektiv respons, CBR = klinisk nytta, PFS = progressionsfri överlevnad;
Resultaten för sekundära effektmått är baserade på bekräftade och obekräftade responser enligt RECIST 1.1.

Figur 2. Kaplan-Meier-kurva över progressionsfri överlevnad (prövarens bedömning, intent-to-treat-population) – PALOMA-3- studien



FUL = fulvestrant; PAL = palbociklib; PCB = placebo.

I samtliga undergrupper, definierade av stratifieringsfaktorer och egenskaper vid baslinjen, observerades minskad risk för sjukdomsprogression eller död i palbociklib plus fulvestrant-gruppen. Detta påvisades för pre-/perimenopausal kvinnor (HR 0,46 [95 % KI: 0,28-0,75]) och

postmenopausal kvinnor (HR 0,52 [95 % KI: 0,40-0,66]) och hos patienter med visceral metastaser (HR 0,50 [95 % KI: 0,38-0,65]) och icke-viscerala metastaser (HR 0,48 [95 % KI: 0,33-0,71]). Nytt observerades även oavsett antalet tidigare behandlingar vid metastaser, oavsett om det var 0 (HR 0,59 [95 % KI: 0,37-0,93]), 1 (HR 0,46 [95 % KI: 0,32-0,64]), 2 (HR 0,48 [95 % KI: 0,30-0,76]), eller ≥ 3 linjen (HR 0,59 [95 % KI: 0,28-1,22]). Ytterligare effektmått (ORR och TTR) bedöms i patientundergrupper med eller utan visceral sjukdom och visas i tabell 9.

Tabell 9 - Effektnytt vid visceral och icke-visceral sjukdom från PALOMA-3 studien (intent-to-treat population)

	Visceral sjukdom		Icke-visceral sjukdom	
	IBRANCE plus fulvestrant (n=206)	Placebo plus fulvestrant (n=105)	IBRANCE plus fulvestrant (n=141)	Placebo plus fulvestrant (n=69)
ORR [%; (95% KI)]	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 [månader (intervall)]	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=antal patienter; KI=konfidensintervall; ORR=objektiv respons baserad på bekräftade och obekräftade responser enligt RECIST 1.1; TTR=tid till första tumörrespons.

Patientrapporterade symtom analyserades med hjälp av frågeformuläret från European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) om livskvalitet (QLQ)-C30 och tillhörande bröstcancermodul (EORTC QLQ-BR23). Totalt fylldes frågeformuläret i av 335 patienter i palbociklib plus fulvestrant-armen och 166 patienter i armen som fick enbart fulvestrant, dels vid baslinjen och dels vid minst ett besök efter baslinjen.

Tid till försämring var förutbestämd som tiden mellan baslinjen och första tillfället då smärtpoängen ökat med ≥ 10 poäng från baslinjen. Tillägget av palbociklib till fulvestrant förbättrade symtomen genom att signifikant skjuta upp tidpunkten för förvärrade smärtsymtom jämfört med placebo plus fulvestrant (i median 8,0 månader mot 2,8 månader HR = 0,64 [95 % KI 0,49-0,85]; $p < 0,001$).

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för IBRANCE för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av bröstcancer (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för palbociklib har beskrivits hos patienter med solida tumörer, däribland avancerad bröstcancer, samt hos friska frivilliga.

Absorption

Genomsnittligt C_{max} för palbociklib är generellt mellan 6 och 12 timmar efter peroral administrering. Den genomsnittliga biotillgängligheten för palbociklib efter en peroral dos om 125 mg är 46 %. I doseringsintervallet 25 mg till 225 mg ökade AUC (area under kurvan) och C_{max} generellt proportionellt med dosen. Steady state uppnåddes inom 8 dagar efter upprepad dosering en gång dagligen. Vid upprepad dosering en gång dagligen ackumuleras palbociklib med en median-ackumuleringskvot på 2,4 (intervall 1,5 – 4,2).

Effekt av föda

Absorption av och exponering för palbociklib var mycket låg hos cirka 13 % av populationen vid fasta. Födoantag ökade palbociklibexponeringen i denna begränsade populationsgrupp, men förändrade inte palbociklibexponeringen i resten av populationen i någon kliniskt betydelsefull omfattning. Jämfört med då palbociklib gavs efter nattfasta ökade AUC_{inf} och C_{max} med 21 % respektive 38 % när det gavs tillsammans med föda med hög fetthalt, med 12 % respektive 27 % när det gavs med föda med låg fetthalt, och med 13 % respektive 24 % när det gavs med föda med medelhög fetthalt, som intogs 1 timme före och 2 timmar efter palbociklibdosen. Födoantag minskade

dessutom signifikant skillnaderna i palbociklibexponering mellan olika individer och hos en enskild individ. Baserat på dessa resultat ska palbociklib tas tillsammans med föda (se avsnitt 4.2).

Distribution

Bindningen av palbociklib till humana plasmaproteiner *in vitro* var cirka 85 % och var inte koncentrationsberoende. Genomsnittlig obunden fraktion (f_u) av palbociklib i human plasma *in vivo* ökade inkrementellt med ökande försämring av leverfunktionen. Det fanns ingen påtaglig trend i genomsnittlig f_u av palbociklib i human plasma *in vivo* med ökande försämring av njurfunktionen. Upptaget av palbociklib i humana hepatocyter *in vitro*, skedde huvudsakligen via passiv diffusion. Palbociklib är inte ett substrat för OATP1B1 eller OATP1B3.

Metabolism

In vitro- och *in vivo*-studier visar att palbociklib genomgår omfattande hepatisk nedbrytning hos människa. Efter peroral administrering av en 125 mg engångsdos av [14 C]palbociklib till människa var de primära nedbrytningsvägarna oxidering och sulfonering, med acylering och glukuronidering som mindre viktiga nedbrytningsvägar. Palbociklib var det största cirkulerande läkemedelsderiverade ämnet i plasma.

Den största delen av materialet utsöndrades som metaboliter. I faeces var sulfaminsyrakonjugatet av palbociklib den största läkemedelsrelaterade komponenten, motsvarande 25,8 % av den administrerade dosen. *In vitro*-studier av humana hepatocyt-, cytosol- och S9-fraktioner från levern samt rekombinant sulfotransferasenzym (SULT) visade att CYP3A och SULT2A1 främst är involverade i nedbrytningen av palbociklib.

Eliminering

Det geometriska medelvärdet för oral clearance (CL/F) för palbociklib var 63 l/timme och genomsnittlig halveringstid för eliminering i plasma var 28,8 timmar hos patienter med avancerad bröstcancer. Hos 6 friska manliga försökspersoner som fick en peroral engångsdos av [14 C]palbociklib återfanns i median 92 % av den administrerade radioaktiva dosen på 15 dagar. Den främsta utsöndringsvägen var faeces (74 % av dosen), medan 17 % av dosen återfanns i urinen. Utsöndringen av oförändrat palbociklib i faeces och urin var 2 % respektive 7 % av den administrerade dosen.

In vitro hämmar palbociklib inte CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 eller 2D6, och inducerar inte CYP1A2, 2B6, 2C8 eller 3A4 i kliniskt relevanta koncentrationer.

In vitro-analyser visar att palbociklib har låg potential att hämma aktiviteten hos organiska anjontransportproteiner (OAT)1, OAT3, organiska katjontransportproteiner (OCT)2, organisk anjontransporterande polypeptid (OATP)1B1, OATP1B3 samt proteiner som transporterar gallsalter, BSEP (bile salt export pump) i kliniskt relevanta koncentrationer.

Särskilda populationer

Ålder, kön och kroppsvikt

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys av 183 patienter med cancer (50 män och 133 kvinnor i åldern 22 – 89 år med en kroppsvikt på 38 – 123 kg), hade kön ingen inverkan på exponeringen för palbociklib. Ålder och kroppsvikt hade ingen kliniskt betydelsefull inverkan på exponeringen för palbociklib.

Pediatrik population

Palbociklibs farmakokinetik har inte undersökts hos patienter \leq 18 år.

Nedsatt leverfunktion

Data från en farmakokinetisk studie på försökspersoner med varierande grad av leverfunktion visar att exponeringen av obundet palbociklib (obunden AUC_{inf}) minskade med 17 % hos försökspersoner med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A) och ökade med 34 % och 77 % hos försökspersoner med måttligt (Child-Pugh klass B) respektive svårt (Child-Pugh klass C) nedsatt leverfunktion i förhållande till försökspersoner med normal leverfunktion. Maximal exponering av obundet

palbociklib (obunden C_{max}) ökade med 7 %, 38 % och 72 % för lätt, måttligt respektive svårt nedsatt leverfunktion i förhållande till försökspersoner med normal leverfunktion. Vidare, baserat på en populationsfarmakokinetisk analys av 183 patienter med framskriden cancer, varav 40 patienter hade lätt nedsatt leverfunktion baserat på klassificeringen från National Cancer Institute (NCI) (totalt bilirubin \leq övre normalgränsen (ULN) och aspartataminotransferas (ASAT) $>$ ULN, eller totalt bilirubin $>$ 1,0 till $1,5 \times$ ULN och alla ASAT-värden), hade lätt nedsatt leverfunktion inte någon inverkan på farmakokinetiken (PK) för palbociklib.

Nedsatt njurfunktion

Data från en farmakokinetisk studie på försökspersoner med varierande grad av njurfunktion visar att total exponering av palbociklib (AUC_{inf}) ökade med 39 %, 42 % och 31 % vid lätt ($60 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 90 \text{ ml/min}$), måttligt ($30 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$) respektive svårt ($< 30 \text{ ml/min}$) nedsatt njurfunktion i förhållande till försökspersoner med normal njurfunktion. Maximal exponering av palbociklib (C_{max}) ökade med 17 %, 12 % och 15 % för lätt, måttligt respektive svårt nedsatt njurfunktion i förhållande till försökspersoner med normal leverfunktion. Vidare, baserat på en populationsfarmakokinetisk analys av 183 patienter med framskriden cancer, varav 73 patienter hade lätt nedsatt njurfunktion och 29 patienter hade måttligt nedsatt njurfunktion, hade lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion ingen inverkan på PK för palbociklib. Palbociklibs farmakokinetik har inte undersökts hos patienter som behöver dialys.

Etnicitet

I en farmakokinetisk studie på friska frivilliga var AUC_{inf} och C_{max} för palbociklib 30 % respektive 35 % högre hos japanska försökspersoner än hos icke-asiatiska försökspersoner efter en oral enkeldos. Detta fynd reproducerades dock inte konsekvent i senare studier hos japanska eller asiatiska patienter med bröstcancer efter upprepad dosering. Baserat på en analys av den kumulativa farmakokinetiken, säkerhets- och effektdata för asiatiska och icke-asiatiska populationer, anses att ingen dosjustering behövs baserat på asiatisk etnicitet.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

De viktigaste resultaten avseende målorganen som kan ha relevans för människa är effekter på hematolymfopoetiska organ samt på reproduktionsorganen hos handjur, som undersökts hos råttor och hund i studier med upp till 39 veckors varaktighet. Effekter på glukosmetabolismen hade samband med fynd i pankreas och sekundära effekter på ögon, tänder, njurar och fettvävnad i studier med ≥ 15 veckors varaktighet på enbart råttor. Skelettförändringar observerades enbart hos råttor efter 27 veckors administrering. Dessa systemtoxiska effekter observerades i allmänhet vid kliniskt relevanta exponeringar baserat på AUC. Dessutom sågs kardiovaskulära effekter (QTc-förlängning, långsam hjärtrytm, förlängt RR-intervall och förhöjt systoliskt blodtryck) i telemetristudier på hund vid ≥ 4 gånger den kliniska exponeringen hos människa, baserat på C_{max} . Efter 12 veckor utan läkemedelstillförsel hade det inte fastställts om effekterna på glukoshomeostas, pankreas, ögon, njurar eller skelett var reversibla. Dock sågs partiell eller full återgång av de hematolymfopoetiska effekterna och effekterna på manliga reproduktionsorgan, tänder och fettvävnad.

Karcinogenicitet

Inga karcinogenicitetsstudier har utförts på palbociklib.

Gentoxicitet

Palbociklib hade ingen mutagen effekt i en analys av omvänd mutation hos bakterier (Ames test) och orsakade inte några strukturella kromosomavvikelser *in vitro* i en analys av kromosomavvikelser hos humana lymfocyter.

Palbociklib inducerade mikronukleus via en aneugen mekanism i ovarieceller hos kinesisk hamster *in vitro* och i benmärgen hos hanråttor vid doser på $\geq 100 \text{ mg/kg/dag}$. Exponeringen hos djur vid NOEL (Ingen observerad effektnivå) för aneugenicitet var cirka 7 gånger den kliniska exponeringen hos människa, baserat på AUC.

Nedsatt fertilitet

Palbociklib påverkade inte parning eller fertilitet hos honråttor vid någon av de testade doserna upp till 300 mg/kg/dag (ungefär 3 gånger den kliniska exponeringen hos människa baserat på AUC) och inga negativa effekter sågs i kvinnliga reproduktionsorgan vid toxicitetsstudier med upprepad dosering upp till 300 mg/kg/dag till råttor och 3 mg/kg/dag till hund (ungefär 5 respektive 3 gånger den kliniska exponeringen hos människa, baserat på AUC).

Palbociklib bedöms kunna försämra reproduktionsfunktion och fertilitet hos män baserat på icke-kliniska fynd hos råttor och hund. Fynd relaterade till palbociklib i testiklar, bitestiklar, prostata och sädesblåsor var lägre organvikt, atrofi eller degeneration, hypospermi, intratubulärt cellavfall, försämrad spermierörlighet och -täthet samt nedsatt sekretion. Dessa fynd sågs hos råttor och/eller hund vid exponeringar som var ≥ 7 gånger respektive subterapeutiska i jämförelse med den kliniska exponeringen hos människa, baserat på AUC. Hos råttor och hund sågs partiell reversibilitet hos manliga könsorgan efter en period om 4 respektive 12 veckor utan behandling. Trots dessa resultat avseende de manliga reproduktionsorganen sågs inga effekter på parning eller fertilitet hos hanråttor vid den planerade exponeringsnivån på 13 gånger den kliniska exponeringen hos människa, baserat på AUC.

Utvecklingstoxiska effekter

Palbociklib är en reversibel hämmare av cyklinberoende kinas 4 och 6, som båda deltar i regleringen av cellcykeln. Det finns därför en risk för fosterskador om palbociklib används under graviditet. Palbociklib var fetotoxiskt hos dräktiga djur. En ökad incidens av en skelettavvikelse (ökad incidens av ett revben vid sjunde halskotan) vid ≥ 100 mg/kg/dag observerades hos råttor. Lägre fostervikt sågs vid för moderdjuret toxiska doser på 300 mg/kg/dag hos råttor (3 gånger den kliniska exponeringen hos människa, baserat på AUC) och en ökad incidens av skelettavvikelser som omfattade de yttre falangerna på frambenen sågs vid för moderdjuret toxiska doser om 20 mg/kg/dag hos kanin (4 gånger den kliniska exponeringen hos människa, baserat på AUC). Faktisk fosterexponering och passage genom placenta har inte undersökts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Mikrokristallin cellulosa
Laktosmonohydrat
Natriumstärkelseglykolat typ A
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Magnesiumstearat

Kapselhölje

Gelatin
Röd järnoxid (E172)
Gul järnoxid (E172)
Titandioxid (E171)

Tryckfärg

Schellack
Titandioxid (E171)
Ammoniumhydroxid (28 % lösning)
Propylenglykol
Simetikon

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PCTFE/PVC/Al blisterkarta innehållande 7 hårda kapslar (en kapsel per cell). Varje kartong innehåller 21 hårda kapslar (3 blisterkartor per förpackning) eller 63 hårda kapslar (9 blisterkartor per förpackning).

HDPE-burk med PP-lock innehållande 21 hårda kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

IBRANCE 75 mg hårda kapslar

EU/1/16/1147/001

EU/1/16/1147/002

EU/1/16/1147/007

IBRANCE 100 mg hårda kapslar

EU/1/16/1147/003

EU/1/16/1147/004

EU/1/16/1147/008

IBRANCE 125 mg hårda kapslar

EU/1/16/1147/005

EU/1/16/1147/006

EU/1/16/1147/009

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 09 november 2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
TYSKLAND

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG – 75 MG KAPSLAR

1. LÄKEMEDLETS NAMN

IBRANCE 75 mg hårda kapslar
palbociklib (palbociclib.)

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje kapsel innehåller 75 mg palbociklib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

21 hårda kapslar
63 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1147/001 (21 hårda kapslar)
EU/1/16/1147/007 (63 hårda kapslar)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

LOT

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

IBRANCE 75 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

75 MG KAPSLAR

1. LÄKEMEDLETS NAMN

IBRANCE 75 mg hårda kapslar
palbociklib (palbociclib.)

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Europe MA EEIG

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

BURKETIKETT – 75 MG KAPSLAR

1. LÄKEMEDELTS NAMN

IBRANCE 75 mg hårda kapslar
palbociklib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje kapsel innehåller 75 mg palbociklib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

21 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1147/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

LOT

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

IBRANCE 75 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG – 100 MG KAPSLAR

1. LÄKEMEDELTS NAMN

IBRANCE 100 mg hårda kapslar
palbociklib (palbociclib.)

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje kapsel innehåller 100 mg palbociklib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

21 hårda kapslar
63 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1147/003 (21 hårda kapslar)
EU/11/6/1147/008 (63 hårda kapslar)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

LOT

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

IBRANCE 100 mg

17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

100 MG KAPSLAR

1. LÄKEMEDLETS NAMN

IBRANCE 100 mg hårda kapslar
palbociklib (palbociclib.)

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Europe MA EEIG

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

BURKETIKETT – 100 MG KAPSLAR

1. LÄKEMEDELETS NAMN

IBRANCE 100 mg hårda kapslar
palbociklib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje kapsel innehåller 100 mg palbociklib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

21 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1147/004

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

LOT

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

IBRANCE 100 mg

17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD SOM INNEHÅLLER DEN UNIKA IDENTITETSBECKNINGEN.

18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG – 125 MG KAPSLAR

1. LÄKEMEDELTS NAMN

IBRANCE 125 mg hårda kapslar
palbociklib (palbociclib.)

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje kapsel innehåller 125 mg palbociklib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

21 hårda kapslar
63 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1147/005 (21 hårda kapslar)
EU/1/16/1147/009 (63 hårda kapslar)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

LOT

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

IBRANCE 125 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD SOM INNEHÅLLER DEN UNIKA IDENTITETSBETECKNINGEN.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

125 MG KAPSLAR

1. LÄKEMEDLETS NAMN

IBRANCE 125 mg hårda kapslar
palbociklib (palbociclib.)

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Europe MA EEIG

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

BURKETIKETT – 125 MG KAPSLAR

1. LÄKEMEDELTS NAMN

IBRANCE 125 mg hårda kapslar
palbociklib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje kapsel innehåller 125 mg palbociklib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

21 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1147/006

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

LOT

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

IBRANCE 125 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD SOM INNEHÅLLER DEN UNIKA IDENTITETSBETECKNINGEN.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

IBRANCE 75 mg hårda kapslar
IBRANCE 100 mg hårda kapslar
IBRANCE 125 mg hårda kapslar
palbociklib (palbociclib.)

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad IBRANCE är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar IBRANCE
3. Hur du tar IBRANCE
4. Eventuella biverkningar
5. Hur IBRANCE ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad IBRANCE är och vad det används för

IBRANCE är ett läkemedel mot cancer, som innehåller den aktiva substansen palbociklib.

Palbociklib fungerar genom att blockera proteiner som kallas cyklinberoende kinas 4 och 6 vilka reglerar cellernas tillväxt och delning. När dessa proteiner blockeras kan cancercellernas tillväxt bromsas så att sjukdomen utvecklas långsammare.

IBRANCE används för behandling av patienter med en viss typ av bröstcancer (hormonreceptorpositiv, human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2-negativ) som har spridit sig utanför den ursprungliga tumören och/eller till andra organ. Det ges tillsammans med aromatashämmare eller fulvestrant, som är hormonbehandlingar mot cancer.

2. Vad du behöver veta innan du tar IBRANCE

Ta inte IBRANCE:

- om du är allergisk mot palbociklib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- användning av produkter innehållande johannesört ska undvikas samtidigt som du tar IBRANCE.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar IBRANCE.

IBRANCE kan minska antalet vita blodkroppar och försvaga ditt immunsystem. Därför kan risken öka för att du ska få en infektion när du tar IBRANCE.

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du får några tecken eller symtom på en infektion, till exempel frossa eller feber.

Blodprover tas regelbundet under behandlingen för att se om IBRANCE påverkar dina blodkroppar (vita och röda blodkroppar samt blodplättar).

Barn och ungdomar

IBRANCE ska inte användas till barn eller ungdomar (18 år eller yngre).

Andra läkemedel och IBRANCE

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. IBRANCE kan påverka hur andra läkemedel fungerar.

Följande läkemedel kan i synnerhet öka risken för biverkningar av IBRANCE:

- Lopinavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, telaprevir och sakvinavir, som används för att behandla hiv-infektion/aids.
- Klaritromycin och telitromycin, som är antibiotika mot bakterieinfektioner.
- Vorikonazol, itraconazol, ketokonazol och posakonazol, som används för att behandla svampinfektioner.
- Nefazodon som används för att behandla depression.

Följande läkemedel kan öka risken för biverkningar om de tas tillsammans med IBRANCE:

- Kinidin som ofta används för att behandla problem med hjärtrytmen.
- Kolkicin som används för att behandla gikt.
- Pravastatin och rosuvastatin, som används för att behandla höga kolesterolvärden.
- Sulfasalazin som används för att behandla reumatoid artrit.
- Alfentanil som används vid narkos. Fentanyl som används som smärtlindring före ingrepp och även som narkosmedel.
- Ciklosporin, everolimus, takrolimus och sirolimus, som används vid organtransplantationer för att förhindra avstötning.
- Dihydroergotamin och ergotamin, som används för att behandla migrän.
- Pimozid som används för att behandla schizofreni och kronisk psykos.

Följande läkemedel kan minska effekten av IBRANCE:

- Karbamazepin och fenytoin, som används för att häva krampanfall.
- Enzalutamid som används för att behandla prostatacancer.
- Rifampin som används för att behandla tuberkulos.
- Johannesört, växtbaserat läkemedel eller växtbaserad produkt, som används mot lindrig depression och ångest.

IBRANCE med mat och dryck

Undvik grapefrukt och grapefruktjuice medan du tar IBRANCE eftersom det kan öka biverkningarna av IBRANCE.

Graviditet, amning och fertilitet

Du ska inte använda IBRANCE om du är gravid.

Du ska undvika att bli gravid medan du tar IBRANCE.

Diskutera preventivmedel med din läkare om det finns en risk för att du eller din partner blir gravid.

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel.

Kvinnor i fertil ålder som får detta läkemedel, eller deras manliga partner, ska använda lämpliga preventivmedel (t ex två barriärmetoder såsom kondom och pessar). Dessa preventivmedel ska användas under behandlingen och i minst 3 veckor efter avslutad behandling för kvinnor och 14 veckor för män.

Amning

Du bör inte amma medan du tar IBRANCE. Det är inte känt om IBRANCE utsöndras i bröstmjolk.

Fertilitet

Palbociklib kan minska fertiliteten hos män.

Män bör därför överväga spermaförvaring innan de tar IBRANCE.

Körförmåga och användning av maskiner

Trötthet är en mycket vanlig biverkning. Om du känner dig ovanligt trött ska du vara särskilt försiktig när du kör något fordon eller använder maskiner.

IBRANCE innehåller laktos

Detta läkemedel innehåller laktos (finns i mjölk och mejeriprodukter). Om du inte tål vissa sockerarter bör du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

3. Hur du tar IBRANCE

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos av IBRANCE är 125 mg en gång dagligen i 3 veckor, följt av 1 vecka då du inte tar IBRANCE. Din läkare talar om för dig hur många IBRANCE-kapslar du ska ta.

Om du får vissa biverkningar när du tar IBRANCE (se avsnitt 4 "Eventuella biverkningar") kan det hända att läkaren sänker dosen eller avbryter behandlingen, tillfälligt eller helt och hållet. Dosen kan sänkas till en av de andra tillgängliga styrkorna, 100 mg eller 75 mg.

Ta IBRANCE en gång dagligen, vid ungefär samma tidpunkt varje dag och tillsammans med mat, allra helst en måltid.

Svälj kapseln hel med ett glas vatten. Kapslarna ska inte tuggas eller krossas. Öppna inte kapslarna.

Om du har tagit för stor mängd av IBRANCE

Om du har tagit för mycket IBRANCE ska du uppsöka läkare eller bege dig till sjukhus omedelbart. Du kan behöva akutbehandling.

Ta med dig kartongen och denna bipacksedel så att läkaren vet vad du har tagit.

Om du har glömt att ta IBRANCE

Om du missar en dos eller kräks upp den ska du ta nästa dos som planerat. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd kapsel.

Om du slutar att ta IBRANCE

Sluta inte att ta IBRANCE om inte läkaren säger åt dig att göra det.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Kontakta läkaren omedelbart om du får något av följande symtom: feber, frossa, svaghet, andfåddhet, blödning eller tendens att lätt få blåmärken, vilket kan vara tecken på en allvarlig blodsjukdom.

Andra biverkningar av IBRANCE kan vara:

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- Infektioner.
- Minskat antal vita blodkroppar, röda blodkroppar och blodplättar.
- Trötthet.
- Minskad aptit.
- Inflammation i munnen och läpparna (stomatit), illamående, kräkningar, diarré.
- Hudutslag.
- Håravfall.
- Svaghet.
- Feber.

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- Feber med minskat antal vita blodkroppar (febril neutropeni).
- Dimsyn, rinnande ögon, torra ögon.
- Onormala leverfunktionsvärden i blodprover.
- Smakförändring (dysgeusi).
- Näsblod.
- Torr hud.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur IBRANCE ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på burken eller blistret och på kartongen efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Använd inte detta läkemedel om du upptäcker att förpackningen är skadad eller ser ut att ha manipulerats.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är palbociklib. IBRANCE hårda kapslar finns i olika styrkor.
- IBRANCE 75 mg hårda kapslar: varje kapsel innehåller 75 mg palbociklib.
- IBRANCE 100 mg hårda kapslar: varje kapsel innehåller 100 mg palbociklib.
- IBRANCE 125 mg hårda kapslar: varje kapsel innehåller 125 mg palbociklib.
- Övriga innehållsämnen är:
Kapselinnehåll: mikrokristallin cellulosa, laktosmonohydrat, natriumstärkelseglykolat typ A, kolloidal vattenfri kiseldioxid och magnesiumstearat. Kapselhölje: gelatin, röd järnoxid (E172), gul järnoxid (E172) och titandioxid (E171). Tryckfärg: schellack, titandioxid (E171), ammoniumhydroxid (28 % lösning), propylenglykol och simetikon (se avsnitt 2 "IBRANCE innehåller laktos").

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

- IBRANCE 75 mg är ogenomskinliga hårda kapslar med ljus orange underdel (märkt med "PBC 75" i vitt) och ljus orange överdel (märkt med "Pfizer" i vitt).
- IBRANCE 100 mg är ogenomskinliga hårda kapslar med ljus orange underdel (märkt med "PBC 100" i vitt) och karamellfärgad överdel (märkt med "Pfizer" i vitt).
- IBRANCE 125 mg är ogenomskinliga hårda kapslar med karamellfärgad underdel (märkt med "PBC 125" i vitt) och karamellfärgad överdel (märkt med "Pfizer" i vitt).

IBRANCE 75 mg, 100 mg och 125 mg finns i blisterförpackningar innehållande 21 eller 63 hårda kapslar och plastburkar innehållande 21 hårda kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

Tillverkare

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

Belgique / België / Belgien
Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká republika
Pfizer PFE, spol. s r.o.
Tel.: +420-283-004-111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055 51000

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785 800

España
Pfizer, S.L.
Tél: +34 91 490 99 00

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος
Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ+357 22 817690

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: + 371 670 35 775

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: +36-1-488-37-00

Malta
V.J. Salomone Pharma Ltd.
Tel. +356 21220174

Nederland
Pfizer BV
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge
Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp.z.o.o
Tel.:+48 22 335 61 00

Portugal
Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda
Tel: +351 21 423 5500

România
Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel.: + 386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel.: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh./Tel: +358 (0)9 43 00 40

Sverige
Pfizer Innovations AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Storbritannien
Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.