

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

## 1. HEITI LYFS

IBRANCE 75 mg hörð hylki  
IBRANCE 100 mg hörð hylki  
IBRANCE 125 mg hörð hylki

## 2. INNIHALDSLÝSING

IBRANCE 75 mg hörð hylki  
Hvert hart hylki inniheldur 75 mg af palbociclibi.

*Hjálparefni með þekkta verkun*  
Hvert hart hylki inniheldur 56 mg af laktósa (sem einhýdrat).

IBRANCE 100 mg hörð hylki  
Hvert hart hylki inniheldur 100 mg af palbociclibi.

*Hjálparefni með þekkta verkun*  
Hvert hart hylki inniheldur 74 mg af laktósa (sem einhýdrat).

IBRANCE 125 mg hörð hylki  
Hvert hart hylki inniheldur 125 mg af palbociclibi.

*Hjálparefni með þekkta verkun*  
Hvert hart hylki inniheldur 93 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Hörð hylki.

IBRANCE 75 mg hörð hylki  
Ógagnsætt, hart hylki með ljósappelsínugulan bol (áprentað „PBC 75“ með hvítum stöfum) og ljósappelsínugult lok (áprentað „Pfizer“ með hvítum stöfum). Lengd hylkisins er  $18,0 \pm 0,3$  mm.

IBRANCE 100 mg hörð hylki  
Ógagnsætt, hart hylki með ljósappelsínugulan bol (áprentað „PBC 100“ með hvítum stöfum) og karamellubrúnt lok (áprentað „Pfizer“ með hvítum stöfum). Lengd hylkisins er  $19,4 \pm 0,3$  mm.

IBRANCE 125 mg hörð hylki  
Ógagnsætt, hart hylki með karamellubrúnan bol (áprentað „PBC 125“ með hvítum stöfum) og karamellubrúnt lok (áprentað „Pfizer“ með hvítum stöfum). Lengd hylkisins er  $21,7 \pm 0,3$  mm.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

IBRANCE er ætlað til meðferðar á staðbundnu langt gengnu brjóstakrabbameini eða brjóstakrabbameini með meinvörpum sem hefur jákvæða hormónaviðtaka (hormone receptor (HR)-positive) og neikvæða manna húðþekjuvaxtarþáttaviðtaka 2 (human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative):

- í samsettri meðferð með arómatasahemli.
- í samsettri meðferð með fulvestranti hjá konum sem hafa áður fengið meðferð með lyfi með verku á innkirtla (endocrine therapy) (sjá kafla 5.1).

Hjá konum fyrir tíðahvörf eða konum sem eru að nálgast tíðahvörf ætti meðferð með lyfjum með verku á innkirtla að vera gefin samhliða LHRH-örva-(gulbúskveikjuleysihormónaörva).

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af gjöf krabbameinslyfja skal hefja og hafa yfirumsjón með meðferð með IBRANCE.

#### Skammtar

Ráðlagður skammtur er 125 mg af palbociclibi einu sinni á dag í 21 dag samfleytt, eftir það skal gera hlé í 7 daga (áætlun 3/1) og þannig næst 28 daga meðferðarlota. Meðferð með IBRANCE skal haldið áfram á meðan sjúklingur hefur klínískan ávinning af meðferðinni eða þar til óviðunandi eitruverkanir koma fram.

Við samhliðagjöf palbociclibs skal gefa arómatasahemilinn í samræmi við skammtaáætlunina í samantekt á eiginleikum lyfs. Meðferð hjá konum fyrir tíðahvörf eða konum sem eru að nálgast tíðahvörf í samsettri meðferð palbociclibs og arómatasahemils skal ávallt vera tengd samhliða gjöf LHRH-örva (sjá kafla 4.4).

Ráðlagður skammtur af fulvestranti samhliðagjöf palbociclibs er 500 mg gefin í vöðva á degi 1, 15 og 29, og eftir það einu sinni í mánuði. Sjá upplýsingar í samantekt á eiginleikum lyfs varðandi fulvestrant. Fyrir upphaf samsettrar meðferðar með palbociclibi og fulvestranti og meðan á meðferðinni stendur ættu konur fyrir tíðahvörf og konur sem eru að nálgast tíðahvörf að fá meðferð með LHRH-örvum í samræmi við klínísk vinnubrögð sem tíðkast á hverjum stað fyrir sig.

Hvetja ætti sjúklinga til að taka lyfjaskammtinn á u.þ.b. sama tíma á hverjum degi. Ef sjúklingur kastar upp eða missir úr skammt skal ekki taka viðbótarskammt þann dag. Taka skal næsta ávísaðan skammt á venjulegum tíma.

#### *Skammtaáðlögun*

Mælt er með skammtaáðlögun IBRANCE með hliðsjón af öryggi og þoli hvers einstaklings fyrir sig.

Sumar aukaverkanir kunna að krefjast þess að gert verði tímabundið meðferðarhlé eða skömmtum seinkað, og/eða skammtar minnkaðir, eða meðferð verði stöðvuð varanlega. Sjá áætlanir varðandi skammtaminnkun í töflu 1, 2 og 3 (sjá kafla 4.4 og 4.8).

**Tafla 1. Ráðlagðar skammtabreytingar IBRANCE vegna aukaverkana**

Skammtstig	Skammtastærð
Ráðlagður skammtur	125 mg/dag
Fyrri skammtaminnkun	100 mg/dag
Seinni skammtaminnkun	75 mg/dag*

\*Ef þörf er á frekari skammtaminnkun undir 75 mg/dag skal hætta meðferð.

Fylgjast ætti með heildarblóðhag áður en meðferð með IBRANCE er hafin og í upphafi hverrar meðferðarlota, einnig á degi 15 í fyrstu 2 meðferðarlotunum og samkvæmt klínískum ábendingum.

Hjá sjúklingum sem fá daufkyrningafæð sem er í mesta lagi af 1. eða 2. stigi í fyrstu 6 meðferðarlotunum skal fylgjast með heildarblóðhag í síðari meðferðarlotum á þriggja mánaða fresti, áður en meðferðarlota hefst og samkvæmt klínískum ábendingum.

Mælt er með að heildarfjöldi daufkyrninga (ANC) sé  $\geq 1.000/\text{mm}^3$  og blóðflagna  $\geq 50.000/\text{mm}^3$  fyrir gjöf IBRANCE.

**Tafla 2. Skammtabreytingar og skammtastjórnun IBRANCE – eituráhrif í blóði**

CTCAE-stig	Skammtabreytingar
Stig 1 eða 2	Ekki er þörf á skammtaaðlögun.
Stig 3 <sup>a</sup>	<p><u>Dagur 1 í meðferðarlotu:</u> Stöðvið gjöf IBRANCE þar til stigi <math>\leq 2</math> er náð og endurtakið rannsókn á heildarblóðhag innan viku. Þegar stigi <math>\leq 2</math> er náð á ný skal hefja næstu meðferðarlotu með <i>sömu skammtastærð</i>.</p> <p><u>Dagur 15 í fyrstu 2 meðferðarlotum:</u> Ef daufkyrningafæð af 3. stigi er til staðar á degi 15 skal halda áfram að gefa IBRANCE í <i>sömu skömmtum</i> til að klára meðferðarlotu og endurtaka rannsókn á heildarblóðhag á degi 22. Ef daufkyrningafæð af 4. stigi er til staðar á degi 22 skal fylgja leiðbeiningum um skammtabreytingar fyrir 4. stig hér að neðan.</p> <p>Íhugið skammtaminnkun ef um er að ræða langvinnan (&gt;1 vika) bata frá daufkyrningafæð af 3. stigi eða ef um er að ræða endurtekna daufkyrningafæð af 3. stigi á degi 1 í síðari meðferðarlotum.</p>
3. stigs ANC <sup>b</sup> ( $< 1.000$ til $500/\text{mm}^3$ ) + hiti $\geq 38,5^\circ\text{C}$ og/eða sýking	Hvenær sem er: Stöðvið gjöf IBRANCE þar til $\leq 2$ stigi er náð. Halda skal meðferð áfram með næstu skammtastærð fyrir neðan.
Stig 4 <sup>a</sup>	Hvenær sem er: Stöðvið gjöf IBRANCE þar til $\leq 2$ stigi er náð. Halda skal meðferð áfram með næstu skammtastærð fyrir neðan.

Stig samkvæmt CTCAE 4.0.

ANC= Heildarfjöldi daufkyrninga; CTCAE=Almennar skilgreiningar á aukaverkunum (Common Terminology Criteria for Adverse Events); LLN=neðri mörk eðlilegs gildis (lower limit of normal)

a. Taflan á við allar blóðfræðilegar aukaverkanir nema eitilfrumnafæð (nema hún tengist klínísku ástandi, s.s. tækifærissýkingum).

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

**Tafla 3. Skammtabreytingar og skammtastjórnun IBRANCE – eituráhrif sem tengjast ekki blóði**

CTCAE-stig	Skammtabreytingar
Stig 1 eða 2	Ekki er þörf á skammtaaðlögun.
Eituráhrif af stigi $\geq 3$ sem tengjast ekki blóði (ef þau láta ekki undan þrátt fyrir lækni meðferð)	<p>Stöðvið gjöf þar til einkenni ganga til baka sem hér segir:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><math>\leq 1</math>. stig;</li> <li><math>\leq 2</math>. stig (ef ekki er talin áhætta fyrir öryggi sjúklingsins)</li> </ul> <p>Halda skal meðferð áfram með næstu skammtastærð fyrir neðan.</p>

Stig samkvæmt CTCAE 4.0.

CTCAE=Almennar skilgreiningar á aukaverkunum (Common Terminology Criteria for Adverse Events).

## Sérstakir sjúklingahópar

### *Aldraðir*

Ekki er þörf á skammtaaðlögun IBRANCE hjá sjúklingum  $\geq 65$  ára (sjá kafla 5.2).

### *Skert lifrarstarfsemi*

Ekki er þörf á skammtaaðlögun IBRANCE hjá sjúklingum með vægt eða í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A og B). Hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C) er ráðlagður skammtur af IBRANCE 75 mg á dag í skammtaáætluninni 3/1 (sjá kafla 4.4 og 5.2).

### *Skert nýrnastarfsemi*

Ekki er þörf á skammtaaðlögun IBRANCE hjá sjúklingum með vægt, miðlungs eða verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun [CrCl]  $\geq 15$  ml/mín.). Ekki liggja fyrir fullnægjandi rannsóknarniðurstöður varðandi sjúklinga sem þurfa á blóðskilunarmeðferð að halda til að hægt sé að leggja fram ráðleggingar um skammtaaðlögun fyrir þann sjúklingahóp (sjá kafla 4.4 og 5.2).

### *Börn*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun IBRANCE hjá börnum og unglíngum  $< 18$  ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

## Lyfjagjöf

IBRANCE er til inntöku. Lyfið skal taka með mat, helst með máltíð til að tryggja stöðuga útsetningu palbociclib (sjá kafla 5.2). Ekki skal taka palbociclib með greipaldini eða greipaldinsafa (sjá kafla 4.5).

IBRANCE hylki á að gleypa heil (ekki á að tyggja þau, mylja þau eða opna þau áður en þeim er kyngt). Ekki skal taka inn hylki ef það er brotið, sprungið eða ekki heilt að öðru leyti.

## **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Notkun lyfja sem innihalda Jóhannesarjurt (sjá kafla 4.5).

## **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

### Konur sem eru ekki komnar á breytingaskeið eða eru að nálgast breytingaskeið

Krafist er brotnáms eggjastokka eða bælingar þeirra með LHRH-örva þegar konur sem ekki eru komnar á breytingaskeið eða eru að nálgast breytingaskeið fá palbociclib í samsettri meðferð með arómatasahemli vegna verkunarmáta arómatasahemla. Palbociclib í samsetningu með fulvestranti hjá konum sem ekki eru komnar á breytingarskeið eða eru að nálgast það hefur einungis verið rannsakað með samtímis gjöf LHRH-örva.

### Lífshættulegir sjúkdómar í innyflum

Verkun og öryggi palbociclib hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með lífshættulega sjúkdóma í innyflum (sjá kafla 5.1).

### Blóðraskanir

Mælt er með að gera hlé á skammtagjöf, minnka skammta eða fresta upphafi meðferðarlota hjá sjúklingum sem fá daufkyrningafæð af 3. eða 4. stigi. Viðhafa skal viðeigandi eftirlit (sjá kafla 4.2 og 4.8).

## Sýkingar

Þar sem IBRANCE hefur mergbælandi eiginleika getur það aukið líkur á sýkingum hjá sjúklingum.

Í slembiröðuðum klínískum rannsóknum hefur verið skýrt frá hærri tíðni sýkinga hjá sjúklingum sem fengu meðferð með IBRANCE samanborið við sjúklinga í viðkomandi samanburðarhóp. 3. og 4. stigs sýkingar áttu sér stað hjá annars vegar 4,5% sjúklinga og hins vegar 0,7% sjúklinga sem fengu meðferð með IBRANCE í hvaða samsetningu sem var (sjá kafla 4.8).

Fylgjast skal með einkennum um sýkingar hjá sjúklingum og meðhöndla þær á viðeigandi hátt (sjá kafla 4.2).

Læknar skulu upplýsa sjúklinga um að láta vita strax ef vart verður við sóttthita.

## Skert lifrarstarfsemi

Gæta skal varúðar við gjöf IBRANCE hjá sjúklingum með miðlungsmikla eða verulega skerðingu á lifrarstarfsemi og fylgjast skal vandlega með merkjum um eitúráhrif (sjá kafla 4.2 og 5.2)

## Skert nýrnastarfsemi

Gæta skal varúðar við gjöf IBRANCE hjá sjúklingum með miðlungsmikla eða verulega skerðingu á nýrnastarfsemi og fylgjast skal vandlega með merkjum um eitúráhrif (sjá kafla 4.2 og 5.2)

## Samhliðameðferð með CYP3A4-hemlum eða -örvum

Öflugir CYP3A4-hemlar geta valdið auknum eitúráhrifum (sjá kafla 4.5). Forðist samhliðanotkun öflugra CYP3A4-hemla meðan á meðferð með palbociclibi stendur. Samhliðagjöf skal aðeins íhuga eftir ítarlegt mat á mögulegum ávinningi og áhættu. Ef ekki er hjá því komist skal minnka skammt IBRANCE í 75 mg einu sinni á dag. Þegar gjöf öflugra hemilsins er hætt skal auka skammt IBRANCE (eftir 3–5 helmingunartíma hemilsins) upp í þann skammt sem var notaður áður en meðferð með öflugra CYP3A4-hemlinum var hafin (sjá kafla 4.5).

Samhliðagjöf CYP3A4-örva getur leitt til minnkaðrar útsetningar palbociclibs og þar af leiðandi til aukinnar hættu á minni verkun lyfsins. Því skal forðast samhliðanotkun palbociclibs og öflugra CYP3A4-örva. Ekki er þörf á skammtaaðlögun við samhliðagjöf palbociclibs og miðlungsöflugra CYP3A4-örva (sjá kafla 4.5).

## Konur á barneignaraldri eða makar þeirra

Konur á barneignaraldri eða makar kvenna á barneignaraldri verða að nota mjög árangursríka getnaðarvörn meðan á meðferð með IBRANCE stendur (sjá kafla 4.6).

## Laktósi

Lyfið inniheldur laktósa. Sjúklingar með galaktósaóþol, Lapp-laktasaskort eða vanfrásog glúkósa-galaktósa, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki nota lyfið.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Palbociclib umbrotnar að mestu fyrir tilstilli CYP3A og súlfótransferasa (SULT) ensímsins SULT2A1. Palbociclib er veikur tímaháður CYP3A-hemill *in vivo*.

## Áhrif annarra lyfja á lyfjahvörf palbociclib

### *Áhrif CYP3A-hemla*

Samhliðagjöf margra 200 mg skammta af ítrakónazóli með stökum 125 mg skammti af palbociclibi jók heildarútsöfnun palbociclib (AUC<sub>inf</sub>) og hámarksþéttni (C<sub>max</sub>) um u.þ.b. 87% og 34% hvort fyrir sig, í samanburði við stakan 125 mg skammt af palbociclibi sem var gefinn einn og sér.

Forðast skal samhliðanotkun öflugra CYP3A-hemla, þar á meðal en ekki takmarkað við: Klarítrómýsín, indínavír, ítrakónazól, ketókónazól, lópínavír/rítónavír, nefazódón, nelfínavír, pósakónazól, sakvínavír, telaprevír, telítrómýsín, voríkónazól og greipaldin eða greipaldinsafa (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Ekki er þörf á því að breyta skömmtum þegar um er að ræða veika og miðlungsöfluga CYP3A-hemla.

### *Áhrif CYP3A-örva*

Samhliðagjöf margra 600 mg skammta af rifampíni með stökum 125 mg skammti af palbociclibi minnkaði AUC<sub>inf</sub> og C<sub>max</sub> palbociclib um 85% og 70% hvort fyrir sig, í samanburði við stakan 125 mg skammt af palbociclibi sem var gefinn einn og sér.

Forðast skal samhliðanotkun öflugra CYP3A-örva, þar á meðal en ekki takmarkað við: Karbamazepín, enzalútamíð, fenýtóín, rifampín og Jóhannesarjurt (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Samhliðagjöf margra 400 mg dagskammta af módaflíníli, sem er miðlungsöflugur CYP3A-örvi, með stökum 125 mg skammti af IBRANCE minnkaði AUC<sub>inf</sub> og C<sub>max</sub> palbociclib um 32% og 11% hvort fyrir sig, í samanburði við stakan 125 mg skammt af IBRANCE sem var gefinn einn og sér. Ekki er þörf á skammtaaðlögun við gjöf miðlungsöflugra CYP3A-örva (sjá kafla 4.4).

## Áhrif lyfja sem draga úr magasýru

Samhliðagjöf margra skammta af prótónpumpuhemlinum (PPI) rabeprazól með stökum 125 mg skammti af IBRANCE ekki á fastandi maga (máltíð með miðlungs fituinnihaldi), minnkaði C<sub>max</sub> palbociclib um 41% en hafði takmörkuð áhrif á AUC<sub>inf</sub> (13% minnkun) í samanburði við stakan 125 mg skammt af IBRANCE sem var gefinn einn og sér.

Samhliðagjöf margra skammta af prótónpumpuhemlinum (PPI) rabeprazól með stökum 125 mg skammti af IBRANCE á fastandi maga minnkaði AUC<sub>inf</sub> og C<sub>max</sub> palbociclib um 62% og 80% hvort fyrir sig. Því ætti að taka IBRANCE með mat, helst með máltíð (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Þar sem H<sub>2</sub>-viðtakablokkar og staðbundin sýrubindandi lyf draga úr áhrifum á sýrustig í maga samanborið við prótónpumpuhemla er ekki búist við klínískt marktækum áhrifum H<sub>2</sub>-viðtakablokka eða staðbundinna sýrubindandi lyfja á útsöfnun palbociclib þegar palbociclib er tekið með mat.

## Áhrif palbociclib á lyfjahvörf annarra lyfja

Í kjölfar daglegra 125 mg skammta við jafnvægi er palbociclib veikur tímaháður CYP3A-hemill. Samhliðagjöf margra skammta af palbociclibi með mídazólami jók AUC<sub>inf</sub> og C<sub>max</sub> gildi mídazólams um 61% og 37% hvort fyrir sig, samanborið við gjöf mídazólams eingöngu.

Minna gæti þurft skammt viðkvæmra CYP3A-hvarfefna með þröngan lækningalegan stuðul (t.d. alfentaníl, cyclosporín, dýhýdróergótamín, ergótamín, everólímus, fentanýl, pímosíð, kínídín, sírólímus og takrólímus) þegar þau eru gefin samhliða IBRANCE, þar sem IBRANCE gæti aukið útsöfnun þessara efna.

## Milliverkanir milli palbociclib og letrózóls

Gögn úr matshluta klínískrar rannsóknar á milliverkunum hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein sýndu að engar milliverkanir komu fram á milli palbociclib og letrózóls þegar þessi tvö lyf voru gefin

samhliða.

### Áhrif tamoxífens á útsetningu palbociclib

Gögn úr rannsókn á milliverkunum hjá heilbrigðum karlmönnum bentu til þess að útsetning palbociclib væri sambærileg hvort sem stakur skammtur af palbociclibi var gefinn samhliða mörgum skömmtum af tamoxífeni eða palbociclib var gefið eitt og sér.

### Milliverkanir milli palbociclib og fulvestrants

Gögn úr klínískri rannsókn hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein sýndu að engar klínískt marktækar milliverkanir milli palbociclib og fulvestrants komu fram þegar þessi tvö lyf voru gefin samhliða.

### Milliverkanir milli palbociclib og getnaðarvarnartafla

Rannsóknir á milliverkunum palbociclib og getnaðarvarnartafla hafa ekki verið gerðar (sjá kafla 4.6).

### In vitro rannsóknir með ferjum

Byggt á gögnum úr *in vitro* rannsóknum er palbociclib talið hamla flutningi miðluðum af P-glykópróteini (P-gp) í þörmum og viðnámspróteini brjóstakrabbameins (BCRP). Þess vegna gæti gjöf palbociclib samhliða lyfjum sem eru hvarfefni P-gp (t.d. digoxín, dabigatran, kolsísín) eða BCRP (t.d. pravastatín, rósúvastatín, súlfasalazín) aukið meðferðaráhrif þeirra og aukaverkanir af þeim.

Byggt á gögnum úr *in vitro* rannsóknum gæti palbociclib hamlað upptökuflutningspróteininu OCT1 (organic cationic transporter) sem er lifræn katjónaferja og þannig aukið útsetningu hvarfefna þeirra lyfja sem þessi ferja flytur (t.d. metformín).

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

### Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir

Konur á barneignaraldri sem fá þetta lyf eða karlkyns makar þeirra verða að nota öruggar getnaðarvarnir (t.d. tvöfalda (double-barrier) vörn) meðan á meðferðinni stendur og í að minnsta kosti 3 vikur (konur) eða 14 vikur (karlmenn) eftir að meðferð lýkur (sjá kafla 4.5).

### Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun palbociclib á meðgöngu. Dýrarrannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). IBRANCE er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir.

### Brjóstgjöf

Engar rannsóknir hafa verið gerðar hjá mönnum eða dýrum til að meta áhrif palbociclib á mjólkurframleiðslu, hvort lyfið finnst í brjóstamjólk eða áhrif þess á brjóstmylkinginn. Ekki er þekkt hvort palbociclib skilst út í brjóstamjólk. Sjúklingar sem fá palbociclib ættu ekki að gefa brjóst.

### Frjósemi

Í forklínískum rannsóknum á æxlun sáust engin áhrif á tímgunarhring (kvenkyns rottur) eða þörun og frjósemi hjá rottum (karldýr eða kvendýr). Eigi að síður eru engar klínískar upplýsingar til staðar varðandi frjósemi hjá mönnum. Forklínískar öryggis rannsóknarniðurstöður á æxlunarfærum karldýra (hrörnun á sáðpíplum í eistum, minnkun á magni sæðisfrumna í eistnalyppum, minni hreyfanleiki og þéttleiki sáðfrumna og minnkuð seyting úr blöðruhálskirtli) gefa til kynna að meðferð með palbociclibi hafi neikvæð áhrif á frjósemi karla (sjá kafla 5.3). Af þeim sökum ættu karlmenn að íhuga frýstingu sæðis áður en meðferð með IBRANCE er hafin.



#### 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

IBRANCE hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Eigi að síður getur IBRANCE valdið þreytu og því ættu sjúklingar að gæta varúðar við akstur eða notkun véla.

#### 4.8 Aukaverkanir

##### Samantekt öryggisupplýsinga

Heildaröryggisupplýsingar fyrir IBRANCE eru byggðar á samanlögðum upplýsingum frá 872 sjúklingum sem fengu palbociclib í samsettri meðferð með lyfjum með verkun á innkirtla (N=527 í samsettri meðferð með letrózóli og N=345 í samsettri meðferð með fulvestranti) í slembiröðuðum klínískum rannsóknum á HR-jákvæðu, HER2-neikvæðu brjóstakrabbameini sem var langt gengið eða með meinvörpum.

Algengustu ( $\geq 20\%$ ) tilkynntu aukaverkanirnar af hvaða stigi sem er hjá sjúklingum sem fengu palbociclib í slembiröðuðum klínískum rannsóknum voru daufkyrningafæð, sýkingar, hvítfrumnafæð, þreyta, ógleði, munnbólga, blóðleysi, hárlós og niðurgangur. Algengustu ( $\geq 2\%$ ) aukaverkanir palbociclibs af  $\geq 3$ . stigi voru daufkyrningafæð, hvítfrumnafæð, blóðleysi, þreyta, sýkingar og hækkun á aspartatamínótransferasa (ASAT).

Í slembiröðuðum klínískum rannsóknum leiddu aukaverkanir af hvaða tagi sem var til skammtaminnkunar eða skammtabreytinga hjá 34,4% sjúklinga sem fengu IBRANCE, án tillits til samhliðanotkunar annarra lyfja.

Í slembiröðuðum klínískum rannsóknum leiddu aukaverkanir til þess að notkun lyfsins var varanlega hætt hjá 4,1% sjúklinga sem fengu IBRANCE, án tillits til samhliðanotkunar annarra lyfja.

##### Tafla yfir aukaverkanir

Tafla 4 sýnir samanlagðar upplýsingar um aukaverkanir úr 3 slembiröðuðum rannsóknum. Miðgildi palbociclib meðferðarlengdar í samanlögðum upplýsingum var 12,7 mánuðir.

Tafla 5 sýnir óeðlilegar rannsóknaniðurstöður sem komu fram í samanlögðum upplýsingum úr 3 slembiröðuðum rannsóknum.

Aukaverkanir eru taldar upp eftir líffæraflokki og tíðniflokkun. Tíðniflokkar eru skilgreindir á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ) og sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ).

**Tafla 4. Aukaverkanir byggðar á samanlögðum upplýsingum úr 3 slembiröðuðum rannsóknum (N=872)**

Líffæraflokkur Tíðni Viðurkennt heiti <sup>a</sup>	Öll stig n (%)	Stig 3 n (%)	Stig 4 n (%)
<b>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</b> <i>Mjög algengar</i> Sýkingar <sup>b</sup>	477 (54,7)	39 (4,5)	6 (0,7)
<b>Blóð og eitlar</b> <i>Mjög algengar</i> Daufkyrningafæð <sup>c</sup> Hvítfrumnafæð <sup>d</sup> Blóðleysi <sup>e</sup> Blóðflagnafæð <sup>f</sup>	703 (80,6) 394 (45,2) 241 (27,6) 166 (19,0)	482 (55,3) 228 (26,1) 38 (4,4) 14 (1,6)	88 (10,1) 5 (0,6) 2 (0,2) 3 (0,3)
<i>Algengar</i> Daufkyrningafæð með hita	14 (1,6)	10 (1,1)	1 (0,1)

**Tafla 4. Aukaverkanir byggðar á samanlögðum upplýsingum úr 3 slembiröðuðum rannsóknum (N=872)**

<b>Líffæraflokkur</b> <b>Tíðni</b> <b>Viðurkennt heiti<sup>a</sup></b>	<b>Öll stig</b> <b>n (%)</b>	<b>Stig 3</b> <b>n (%)</b>	<b>Stig 4</b> <b>n (%)</b>
<b>Efnaskipti og næring</b> <i>Mjög algengar</i> Minnkuð matarlyst	138 (15,8)	7 (0,8)	0 (0,0)
<b>Taugakerfi</b> <i>Algengar</i> Breytingar á bragðskyni	74 (8,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Augu</b> <i>Algengar</i> Þokusýn Aukin tármyndun Augþurrkur	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)
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b> <i>Algengar</i> Blóðnasir	73 (8,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Meltingarfæri</b> <i>Mjög algengar</i> Munnbólga <sup>g</sup> Ógleði Niðurgangur Uppköst	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)
<b>Húð og undirhúð</b> <i>Mjög algengar</i> Útbrot <sup>h</sup> Hárlos <i>Algengar</i> Þurr húð	144 (16,5) 226 (25,9) 82 (9,4)	6 (0,7) Á ekki við 0 (0,0)	0 (0,0) Á ekki við 0 (0,0)
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b> <i>Mjög algengar</i> Þreyta Þróttleysi Sóttthiti	342 (39,2) 112 (12,8) 108 (12,4)	20 (2,3) 12 (1,4) 1 (0,1)	2 (0,2) 0 (0,0) 0 (0,0)
<b>Rannsóknaniðurstöður</b> <i>Algengar</i> Hækkun á ALAT Hækkun á ASAT	70 (8,0%) 75 (8,6%)	15 (1,7) 22 (2,5)	1 (0,1%) 0 (0,0%)

ALAT = alanínámínótransferasi; ASAT = aspartatamínótransferasi; N/n=fjöldi sjúklunga.

- Viðurkennd heiti eru skráð samkvæmt MedDRA 17.1.
- Sýkingar ná til allra viðurkenndra heita sem eru hluti af líffæraflokknum Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra.
- Daufkyrningafæð á við um eftirfarandi viðurkennd heiti: Daufkyrningafæð, fækkun daufkyrninga.
- Hvítfrumnafæð á við um eftirfarandi viðurkennd heiti: Hvítfrumnafæð, fækkun hvítra blóðkorna.
- Blóðleysi á við um eftirfarandi viðurkennd heiti: Blóðleysi, lækkun blóðrauða, lækkun blóðkornaskila.
- Blóðflagnafæð á við um eftirfarandi viðurkennd heiti: Blóðflagnafæð, fækkun blóðflagna.
- Munnbólga á við um eftirfarandi viðurkennd heiti: Munnangursbólga, varabólga, tungubólga, tungusviði, sár í munn, slímhúðarbólga, verkur í munn, óþægindi í munn og koki, verkur í munn og koki, munnbólga.
- Útbrot á við um eftirfarandi viðurkennd heiti: Útbrot, dröfnuörðuútbrot, kláðaútbrot, roðaútbrot, örðuútbrot, húðbólga, húðbólga sem líkist þrymlabólum, útbrot í húð vegna eitrunar.

**Tafla 5. Óeðlilegar rannsóknaniðurstöður sem komu fram í samanlögðum upplýsingum úr 3 slembiröðuðum rannsóknum (N=872)**

Óeðlilegar rannsóknaniðurstöður	IBRANCE ásamt letrózóli eða fulvestranti			Samanburðarhópar*		
	Öll stig %	Stig 3 %	Stig 4 %	Öll stig %	Stig 3 %	Stig 4 %
Fækkun hvítra blóðkorna	97,2	39,6	0,9	25,5	0,2	0,2
Fækkun daufkyrninga	95,5	55,9	10,4	17,2	1,1	0,6
Blóðleysi	78,6	4,8	Á ekki við	40,5	2,2	Á ekki við
Fækkun blóðflagna	62,6	1,6	0,6	12,7	0,2	0,0
Hækkun á AST	48,4	3,3	0,0	40,8	1,9	0,0
Hækkun á ALT	40,8	2,2	0,1	31,1	0,2	0,0

AST-aspartatamínótransferasi; ALT-alanínamínótransferasi; N-fjöldi sjúklinga.

Athugasemd: Rannsóknaniðurstöður eru flokkaðar eftir alvarleikastigi samkvæmt NCI CTCAE útgáfu 4.0.

\* letrózól eða fulvestrant

### Lýsing á völdum aukaverkunum

Í heildina hefur verið tilkynnt um daufkyrningafæð af hvaða stigi sem er hjá 703 (80,6%) sjúklingum sem fengu IBRANCE án tillits til samhliðanotkunar annarra lyfja. Greint var frá daufkyrningafæð af 3. stigi hjá 482 (55,3%) sjúklingum og greint var frá daufkyrningafæð af 4. stigi hjá 88 (10,1%) sjúklingum (sjá töflu 4).

Í 3 slembiröðuðum klínískum rannsóknum var miðgildi tíma fram að því að daufkyrningafæð af hvaða stigi sem er kom fyrst fram 15 dagar (12-700 dagar) og miðgildi tímalengdar daufkyrningafæðar af  $\geq 3$ . stigi var 7 dagar.

Tilkynnt hefur verið um daufkyrningafæð með sótthita hjá 0,9% sjúklinga sem fengu IBRANCE í samsettri meðferð með fulvestranti og hjá 1,8% sjúklinga sem fengu palbociclib í samsettri meðferð með letrózóli.

Í klínískum rannsóknum hefur í heildina verið tilkynnt um daufkyrningafæð með sótthita hjá um það bil 2% sjúklinga sem fengu IBRANCE.

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmun**

Ef um er að ræða ofskömmun palbociclibs geta komið fram eitruverkanir bæði í meltingarvegi (t.d. ógleði, uppköst) og blóðfræðilegar (t.d. daufkyrningafæð), í slíkum tilfellum skal veita almenna stuðningsmeðferð.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, próteínkínasahemlar, ATC-flokkur: L01XE33.

### Verkunarháttur

Palbociclib er mjög sértækur og afturkræfur hemill cýclín-háðra kínasa (cyclin-dependent kinases, CDK) 4 og 6. Cýclín D1 og CDK4/6 eru neðan við marga merkjaferla sem leiða til frumufjölgunar.

## Lyfhrif

Með hömlun á CDK4/6 dró palbociclib úr frumufjölgun með því að hindra þróun frumna úr G1 fasa í S fasa frumhringrásarinnar. Prófun palbociclibs í hópi af sameindarlega skilgreindum frumulínum brjóstakrabbameinsfrumna leiddi í ljós mikla virkni gegn hollægu brjóstakrabbameini, sér í lagi brjóstakrabbameini sem hefur jákvæða estrógenviðtaka (ER-jákvætt). Í þeim frumulínum sem voru prófaðar, var tap á sjónukímfrumnaæxli (retinoblastoma (Rb)) tengt við tap á virkni palbociclibs. Fyrirliggjandi klínískar upplýsingar eru í kaflanum um klíníska verkun og öryggi (sjá kafla 5.1). Greining á verkunarhætti leiddi í ljós að samhliðanotkun palbociclibs með andestrógenum jók endurvirkjun sjónukímfrumnaæxla með hömlun á fosfórun sjónukímfrumnaæxla sem leiddi til minnkunar á E2F-merkjum og vaxtarstöðvunar. *In vivo* rannsóknir þar sem notað var ER-jákvætt ósamgena æxlislíkan (HBCx-34) með brjóstakrabbameinsfrumum úr sjúklingi sýndu fram á að samhliðanotkun palbociclibs og letrózóls jók enn frekar á hömlun fosfórunar sjónukímfrumnaæxla, merkja fyrir neðan (downstream signalling) og skammtaháðs æxlisvaxtar. Rannsóknir eru í gangi til að kanna mikilvægi sjónukímfrumnaæxlistjáningar fyrir virkni palbociclibs í ferskum æxlissýnum.

## Raflífeðlisfræði hjartans

Áhrif palbociclibs á QT-bil leiðrétt fyrir hjartsláttartíðni (QT<sub>c</sub>) voru metin með því að nota tímajafnaðar breytingar á hjartalínuriti frá upphafsgildi og samsvarandi upplýsingar um lyfjahvörf hjá 77 sjúklingum með langt gengið brjóstakrabbamein. Palbociclib olli ekki neinni klínískt mikilvægri lengingu á QT<sub>c</sub>-bili þegar um var að ræða ráðlagða skammtinn 125 mg á dag (áætluð 3/1).

## Verkun og öryggi

### *Slembiröðuð 3. stigs rannsókn PALOMA-2: IBRANCE í samsettri meðferð með letrózóli*

Verkun palbociclibs í samsettri meðferð með letrózóli samanborið við letrózól með lyfleysu var metin í alþjóðlegri, slembiraðaðri, tvíblindri, fjölsetra rannsókn á samhliða hópum með lyfleysu. Rannsóknin var gerð á konum með ER-jákvætt, HER2-neikvætt langt gengið staðbundið brjóstakrabbamein þar sem ekki er hægt að fjarlægja æxlið með skurðaðgerð eða nota geislameðferð með læknanði tilgangi, eða brjóstakrabbamein með meinvörpum sem höfðu ekki áður fengið altæka meðferð við hinum langt gegna sjúkdómi.

Alls var 666 konum sem höfðu gengið í gegnum tíðahvörf slembiraðað 2:1 í hópinn sem fékk palbociclib ásamt letrózóli eða í hópinn sem fékk lyfleysu ásamt letrózóli og var lagskipt á eftirfarandi hátt: Eftir staðsetningu sjúkdómsins (sjúkdómur í innnyflum eða ekki í innnyflum); sjúkdómslaust bil frá lokum viðbótarlyfjameðferðar ((neo)adjuvant)/ (fyrir) eftir skurðaðgerð þar til sjúkdómurinn tók sig upp að nýju (*de novo* meinvörp samanborið við ≤12 mánuði samanborið við >12 mánuði) og eftir tegund fyrri viðbótarlyfjameðferðar við krabbameini (fyrri hormónameðferð samanborið við enga fyrri hormónameðferð). Sjúklingar með langt genginn sjúkdóm með meinvörp í innnyflum með einkenni sem auka líkur á lífshættulegum fylgikvillum til skamms tíma (þar á meðal sjúklingar með mikla vökvasöfnun sem svara ekki meðferð [í fleiðru, gollurhúsi, skinu], lungnavessaæðabólgu eða meinvörp í meira en 50% af lifrinni), voru ekki hæfir til að taka þátt í rannsókninni.

Sjúklingar héldu áfram að fá þá meðferð sem úthlutað var fram að hlutlægri versnun sjúkdóms, versnun á einkennum, óásættanlegum eituráhrifum/aukaverkunum/fylgikvillum, dauða eða afturköllun samþykkis, hvert af þessu sem kom fyrst. Ekki var leyft að skipta á milli meðferðarhópa.

Gott samræmi var meðal sjúklinga í palbociclib ásamt letrózól hópnum og lyfleysu ásamt letrózól hópnum hvað varðaði lýðfræðileg einkenni og sjúkdómshorfur við upphaf rannsókna. Miðgildi aldurs sjúklinga sem þátt tóku í rannsókninni var 62 ár (bil 28-89), 48,3% sjúklinga höfðu fengið krabbameinslyfjameðferð og 56,3% höfðu fengið meðferð með andhormónum sem viðbótarlyfjameðferð ((neo)adjuvant setting) áður en þeir greindust með langt gengið/dreift brjóstakrabbamein, en 37,2% sjúklinga höfðu ekki fengið neina fyrri lyfjameðferð. Meirihluti

sjúklinga (97,4%) höfðu sjúkdóm með meinvörpum við upphaf rannsóknar, 23,6% voru eingöngu með beinameinvörp og 49,2% sjúklinga voru með sjúkdóm í innyflum.

Aðalendapunktur rannsóknarinnar var lifun án versunar (progression-free survival) sem var metin af rannsakanda samkvæmt RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) útg. 1.1. Aðrir endapunktur verkunar voru meðal annars hlutlæg svörun (objective response), svörun hvað varðar klínískan ávinning (clinical benefit response), öryggi, og breytingar á lífsgæðum (quality of life).

Við lok gagnasöfnunar (data cutoff date) 26. febrúar 2016 mætti rannsóknin því meginmarkmiði að auka lifun án versunar sjúkdóms. Áhættuhlutfallið sem kom fram var 0,576 (95% öryggisbil: 0,463; 0,718) palbociclib ásamt letrózól hópnunum í hag, með einhliða p-gildi <0,000001 í lagskiptu log-rank prófi. Uppfærð greining á aðal- og aukaendapunktum fór fram eftir 15 mánuði til viðbótar af eftirfylgni (lok gagnasöfnunar 31. maí 2017). Samtals komu fram 405 tilfelli lifunar án versunar sjúkdóms; 245 tilfelli (55,2%) í palbociclib ásamt letrózól hópnunum og 160 (72,1%) í samanburðarhópnunum.

Í töflu 6 eru niðurstöður verkunar byggt á fyrstu og uppfærðum greiningum úr PALOMA-2 rannsókninni, samkvæmt mati rannsóknaraðilans og óháða endurskoðunaraðilans.

**Tafla 6. PALOMA-2 rannsóknin (meðferðarþýði) – Niðurstöður verkunar byggt á fyrstu og endurskoðaðri dagsetningu þegar gagnasöfnun lauk**

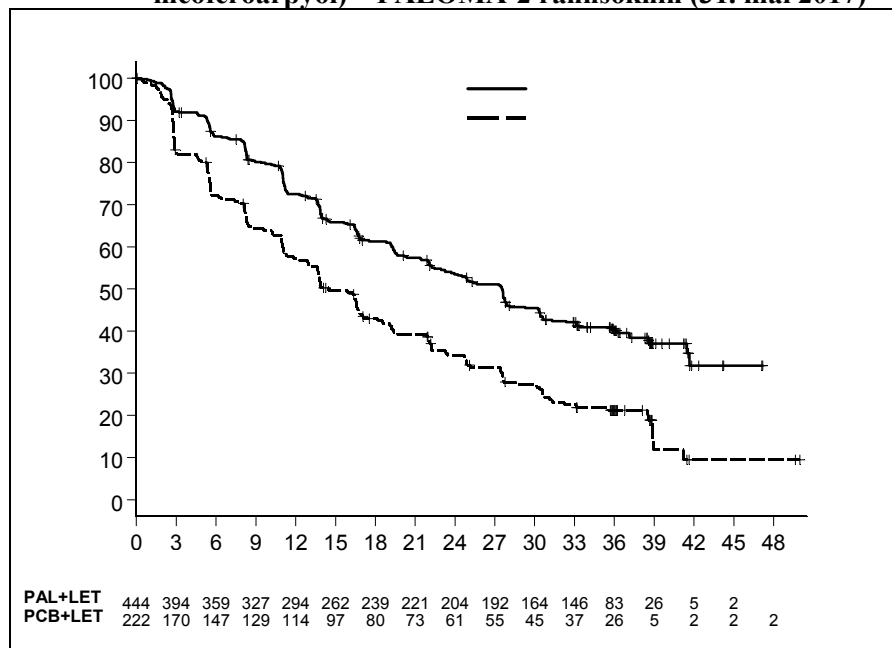
	Fyrsta greining (Gagnasöfnun lokið 26. febrúar 2016)		Endurskoðuð greining (Gagnasöfnun lokið 31. maí 2017)	
	IBRANCE ásamt letrózóli (N = 444)	Lyfleysa ásamt letrózóli (N = 222)	IBRANCE ásamt letrózóli (N = 444)	Lyfleysa ásamt letrózóli (N = 222)
<b>Lifun án versunar sjúkdóms samkvæmt mati rannsóknaraðila</b>				
Fjöldi tilfella (%)	194 (43,7)	137 (61,7)	245 (55,2)	160 (72,1)
Miðgildi lifunar án versunar sjúkdóms [mánuðir (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)
Áhættuhlutfall [(95% CI) og p-gildi]	0,576 (0,463; 0,718), p<0,000001		0,563 (0,461; 0,687), p<0,000001	
<b>Lifun án versunar sjúkdóms samkvæmt óháðri endurskoðun</b>				
Fjöldi tilfella (%)	152 (34,2)	96 (43,2)	193 (43,5)	118 (53,2)
Miðgildi lifunar án versunar sjúkdóms [mánuðir (95% CI)]	30,5 (27,4; NE)	19,3 (16,4; 30,6)	35,7 (27,7; 38,9)	19,5 (16,6; 26,6)
Áhættuhlutfall [(95% CI) og einhliða p-gildi]	0,653 (0,505; 0,844), p=0,000532		0,611 (0,485; 0,769), p=0,000012	
<b>OR*</b> [% (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)
<b>OR* mælanlegur sjúkdómur</b> [% (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)
<b>CBR*</b> [% (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=fjöldi sjúklinga; CI=öryggisbil; NE=ekki hægt að meta; OR=hlutlæg svörun; CBR=svörun klínískis ávinnings.

\* Niðurstöður aukaendapunkta eru byggðar á staðfestum og óstaðfestum svörunum samkvæmt RECIST 1.1.

Kaplan-Meier gröfin fyrir lifun án versnunar sjúkdóms byggt á uppfærðri dagsetningu þegar gagnasöfnun lauk 31. maí 2017, eru sýnd í mynd 1 hér fyrir neðan.

**Mynd 1. Kaplan-Meier graf um lifun án versnunar sjúkdóms (mat rannsóknaraðila, meðferðarþýði) – PALOMA-2 rannsóknin (31. maí 2017)**



PAL=palbociclib; LET=letrózól; PCB=lyfleysa.

Röð greininga um lifun án versnunar á fyrirfram skilgreindum undirhópum var framkvæmd byggt á batahorfum og eiginleikum við upphaf rannsóknar svo hægt væri að meta innra samræmi þeirra áhrifa sem meðferðin hafði. Í öllum einstökum undirhópum sjúklinga, sem voru ákvarðaðir með skilgreindum lagskiptingarpáttum og eiginleikum við upphaf rannsóknar, sást minnkun á hættu á framþróun sjúkdóms eða dauðsföllum í hópnum sem fékk palbociclib ásamt letrózóli í fyrstu og í uppfærðri greiningunni.

Við lok gagnasöfnunar 31. maí 2017, sást þessi minnkun áhættu áfram hjá eftirfarandi undirhópum: (1) sjúklingum annaðhvort með meinvörp í innnyflum (áhættuhlutfall 0,62 [95% CI: 0,47; 0,81], miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms [mPFS] 19,3 mánuðir í samanburði við 12,3 mánuði) eða án meinvarpa í innnyflum (áhættuhlutfall 0,50 [95% CI: 0,37; 0,67], mPFS 35,9 mánuðir í samanburði við 17,0 mánuði) og (2) sjúklingum annaðhvort aðeins með beinameinvörp (áhættuhlutfall 0,41 [95% CI: 0,26; 0,63], mPFS 36,2 mánuðir í samanburði við 11,2 mánuði) eða ekki bara með beinameinvörp (áhættuhlutfall 0,62 [95% CI: 0,50; 0,78], mPFS 24,2 mánuðir í samanburði við 14,5 mánuði). Á sama hátt, kom fram minnkun á hættu á versnun sjúkdóms eða dauðsföllum í hópnum sem fékk palbociclib ásamt letrózóli hjá 512 sjúklingum þar sem ætli reyndist jákvætt fyrir Rb próteintjáningu með mótefnalitun vefja (IHC) (áhættuhlutfall 0,543 [95% CI: 0,433; 0,681], mPFS 27,4 mánuðir í samanburði við 13,7 mánuði). Hjá þeim 51 sjúklingi sem voru með ætli sem reyndist neikvætt fyrir Rb próteintjáningu með IHC var munur milli meðferðahópa ekki tölfræðilega marktækur (áhættuhlutfall 0,868 [95% CI: 0,424; 1,777], mPFS 23,2 mánuðir í samanburði við 18,5 mánuði) fyrir palbociclib ásamt letrózól annars vegar og lyfleysu ásamt letrózól hins vegar.

Viðbótar virknimælingar (hlutlæg svörun og tími að fyrstu æxlissvörun) sem metnar voru hjá undirhópum sjúklinga með eða án sjúkdóms í innnyflum byggt á dagsetningunni 31. maí 2017 þegar gagnasöfnun lauk er að finna í töflu 7.

**Tafla 7. Niðurstöður um verkun hjá sjúklingum með sjúkdóm í innnyflum eða engan sjúkdóm í innnyflum úr PALOMA-2 rannsókninni (meðferðarþýði; gagnasöfnun lauk 31. maí 2017)**

	Sjúkdómur í innnyflum		Enginn sjúkdómur í innnyflum	
	IBRANCE ásamt letrózóli (N=214)	Lyfleysa ásamt letrózóli (N=110)	IBRANCE ásamt letrózóli (N=230)	Lyfleysa ásamt letrózóli (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, Miðgildi [mánuðir (tímabil)]	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=fjöldi sjúklinga; CI=öryggisbil; OR=hlutlæg svörum byggð á staðfestum og óstaðfestum svörum samkvæmt RECIST 1.1; TTR=tími að fyrstu æxlissvörum.

Þegar greiningarnar voru uppfærðar, var miðgildi tímalengdar frá slembiröðun að síðari meðferð 38,8 mánuðir í palbociclib ásamt letrózól hópnum og 28,8 mánuðir í lyfleysu ásamt letrózól hópnum, HR 0,73 (95% CI: 0,58, 0,91).

### *Slembiröðuð 3. stigs rannsókn PALOMA-3: IBRANCE í samsettri meðferð með fulvestranti*

Verkun palbociclibs í samsettri meðferð með fulvestranti samanborið við fulvestrant með lyfleysu var metin í alþjóðlegri, slembiraðaðri, tvíblindri, fjölsetra rannsókn á samhliða hópnum. Rannsóknin var gerð á konum með HR-jákvætt, HER2-neikvætt langt gengið staðbundið brjóstakrabbamein þar sem ekki var hægt að fjarlægja æxlið með skurðaðgerð eða nota geislameðferð með læknanði tilgangi, án tillits til hvort tíðahvörf voru yfirstaðin, og þar sem sjúkdómurinn hafði versnað eftir fyrri lyfjameðferð með lyfjum með verkun á innkirtla sem gefin var sem viðbótarmeðferð ((neo)adjuvant) eða þegar komin voru meinvörp.

Alls var 521 konur fyrir tíðahvörf, að nálgast tíðahvörf eða eftir tíðahvörf, sem höfðu fengið versnun á sjúkdómi eftir 12 mánuði eða minna frá lokum meðferðar með lyfjum með verkun á innkirtla, eða eftir 1 mánuð eða minna frá lokum fyrri lyfjameðferðar með lyfjum með verkun á innkirtla vegna langt gengings sjúkdóms slembiraðað 2:1 til að fá palbociclib ásamt fulvestranti eða lyfleysu ásamt fulvestranti. Framkvæmd var lagskipting samkvæmt skráðu næmi fyrir fyrri hormónameðferð, stöðu tíðahvarfa við upphaf rannsóknar (fyrir tíðahvörf eða að nálgast tíðahvörf samanborið við eftir tíðahvörf) og samkvæmt því hvort meinvörp í innnyflum voru til staðar. Þær konur sem höfðu ekki hafið tíðahvörf eða voru að nálgast tíðahvörf fengu LHRH-hemilinn góserelín. Sjúklingar með langt genginn sjúkdóm með meinvörp í innnyflum með einkenni sem auka líkur á lífshættulegum fylgikvillum til skamms tíma (þar á meðal sjúklingar með mikla vökvassöfnun sem svara ekki meðferð [í fleiðru, gollurhúsi og skínu], lungnavessaæðabólgu eða meinvörp í meira en 50% af lifrinni) voru ekki hæfir til að taka þátt í rannsókninni.

Sjúklingar héldu áfram að fá þá meðferð sem úthlutað var fram að hlutlægri versnun sjúkdóms, versnun á einkennum, óásættanlegum eitúrhrifum/aukaverkunum/fylgikvillum, dauða eða afturköllun samþykkis, hvert af þessu sem kom fyrst. Ekki var leyft að skipta á milli meðferðarhópa.

Gott samræmi var meðal sjúklinga í hópnum sem fékk palbociclib ásamt fulvestranti og í hópnum sem fékk lyfleysu ásamt fulvestranti hvað varðaði lýðfræðileg einkenni og sjúkdómshorfur við upphaf rannsóknar. Miðgildi aldurs þeirra sjúklinga sem tóku þátt í rannsókninni var 57 ár (bil 29; 88). Í báðum meðferðarhópnum var meirihluti sjúklinga hvítur, með skráð næmi fyrir fyrri hormónameðferð og höfðu gengið í gegnum tíðahvörf. Um það bil 20% sjúklinganna höfðu ekki hafið tíðahvörf eða voru nálægt tíðahvörfum. Allir sjúklingarnir höfðu fengið fyrri lyfjameðferð og flestir sjúklingarnir í báðum meðferðarhópnum höfðu fengið fyrri krabbameinslyfjameðferð vegna upphaflegrar sjúkdómsgreiningar. Meira en helmingur (62%) voru með ECOG frammistöðugildið 0, 60% voru með meinvörp í innnyflum og 60% höfðu fengið fleiri en 1 fyrri hormónameðferð vegna upphaflegrar sjúkdómsgreiningar.

Aðalendapunktur rannsóknarinnar var lifun án versnunar sem var metin af rannsakanda samkvæmt RECIST1.1. Stuðningsgreiningar á lifun án versnunar voru byggðar á óháðu mati miðlægra geislalækninga (Independent Central Radiology Review). Aukaendapunktur voru meðal annars hlutlæg svörun (OR), tíðni klínískis ávinnings (CBR), heildarlifun (OS), öryggi og endapunkturinn tími fram að versnun (time to deterioration, TTD).

Rannsóknin mætti aðalendapunktinum um aukinn tíma lifunar án versnunar samkvæmt mati rannsóknaraðila í milligreiningu sem gerð var á 82% af áætluðum tilfellum lifunar án versnunar; niðurstöðurnar sköruðust við fyrirfram skilgreind Haybittle-Peto-mörk verkunar ( $\alpha=0,00135$ ) og sýndu þannig fram á tölfræðilega marktæka aukningu á lifun án versnunar og klínískt marktæk meðferðaráhrif.

Nýrri uppfærsla af gögnum varðandi verkun er sett fram í töflu 8.

**Tafla 8. Niðurstöður verkunar – PALOMA-3 rannsóknin (mat rannsóknaraðila, meðferðarþýði)**

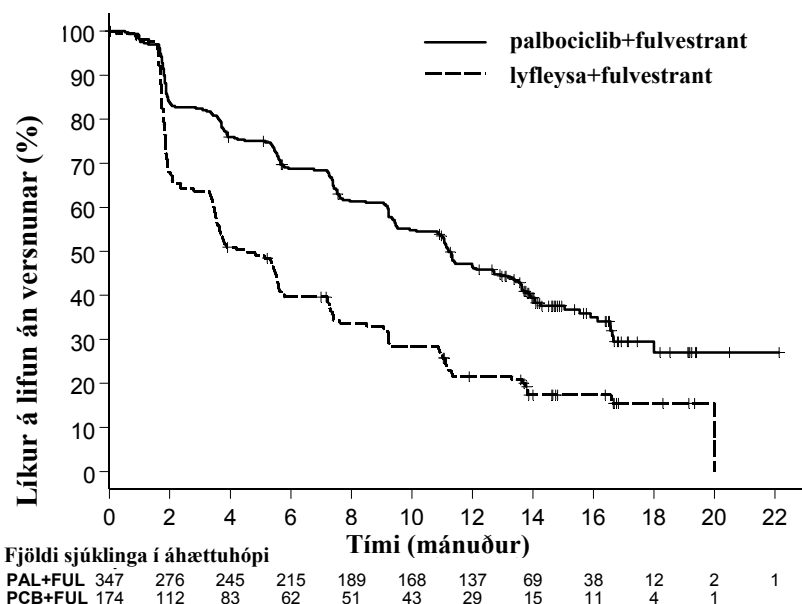
	Uppfærð greining (hætt var 23. október 2015)	
	IBRANCE ásamt fulvestranti (N=347)	Lyfleysa ásamt fulvestranti (N=174)
<b>Lifun án versnunar (PFS)</b>		
Fjöldi atvika (%)	200 (57,6)	133 (76,4)
Miðgildi [mánuðir (95% CI)]	11,2 (9,5; 12,9)	4,6 (3,5; 5,6)
Áhættuhlutfall (95% CI) og p-gildi	0,497 (0,398; 0,620), $p<0,000001$	
<b>Aukaendapunktur verkunar</b>		
OR [% (95% CI)]	26,2 (21,7; 31,2)	13,8 (9,0; 19,8)
OR (mælanlegur sjúkdómur) [% (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)

N=fjöldi sjúklinga; CI=öryggisbil; NE=ekki hægt að meta; OR=hlutlæg svörun; CBR=svörun klínískis ávinnings; PFS=lifun án versnunar.

Niðurstöður fyrir aukaendapunkta byggjast á staðfestum og óstaðfestum svörum samkvæmt RECIST 1.1.



**Mynd 2. Kaplan-Meier graf um lifun án versnunar (mat rannsóknaraðila, meðferðarþýði) – PALOMA-3 rannsóknin**



FUL=fulvestrant; PAL=palbociclib; PCB=lyfleysa.

Í öllum einstökum undirhópum sjúklinga, sem voru ákvarðaðir með skilgreindum lagskiptingarþáttum og eiginleikum við upphaf rannsóknar, sást minnkun á hættu á framþróun sjúkdóms eða dauðsföllum í hópnum sem fékk palbociclib ásamt fulvestranti. Þetta var augljóst hjá konum sem voru ekki búnar að fara í gegnum tíðahvörf eða voru að nálgast tíðahvörf (áhættuhlutfall 0,46 [95% öryggisbil: 0,28; 0,75]) og hjá konum sem voru búnar að ganga í gegnum tíðahvörf (áhættuhlutfall 0,52 [95% öryggisbil: 0,40; 0,66]) og sjúklingum sem voru með meinvörp í innnyflum (áhættuhlutfall 0,50 [95% öryggisbil: 0,38; 0,65]) og sem voru með meinvörp annars staðar en í innnyflum (áhættuhlutfall 0,48 [95% öryggisbil: 0,33; 0,71]). Einnig sást ávinningur án tillits til fjölda fyrri meðferða við meinvörpum, hvort sem þær voru engin (áhættuhlutfall 0,59 [95% öryggisbil: 0,37; 0,93]), ein, (áhættuhlutfall 0,46 [95% öryggisbil: 0,32; 0,64]), tvær, (áhættuhlutfall 0,48 [95% öryggisbil: 0,30; 0,76]), eða þrjár (áhættuhlutfall 0,59 [95% öryggisbil: 0,28; 1,22]). Viðbótar virknimælingar (hlutlæg svörun og tíðni klínískis ávinnings) sem metnar voru hjá undirhópum sjúklinga með eða án innnyflameinvarpa er að finna í töflu 9.

**Tafla 9. Niðurstöður um verkun með eða án sjúkdóms í innnyflum úr PALOMA-3 rannsókninni (meðferðarþýði)**

	Sjúkdómur í innnyflum		Enginn sjúkdómur í innnyflum	
	IBRANCE ásamt fulvestranti (N=206)	Lyfleysa ásamt fulvestranti (N=105)	IBRANCE ásamt fulvestranti (N=141)	Lyfleysa ásamt fulvestranti (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, miðgildi [mánuðir (tímabil)]	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=fjöldi sjúklinga; CI=öryggisbil; OR=hlutlæg svörun byggð á staðfestum og óstaðfestum svörum samkvæmt RECIST 1.1; TTR=tími að fyrstu æxlissvörun

Einkenni sem sjúklingar tilkynntu um voru metin með því að nota EORTC-spurningalista um lífsgæði (European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire) (QLQ)-C30 og undireiningu hans fyrir brjóstakrabbamein (EORTC QLQ-BR23). Samtals luku 335 sjúklingar í hópnum sem fékk palbociclib ásamt fulvestranti og 166 sjúklingar sem fengu eingöngu fulvestrant við spurningalistann í upphafi og í að minnsta kosti einni heimsókn eftir það.

Tími fram að versnun var fyrirfram skilgreindur sem tími milli upphafsgildis og fyrsta tilfellis af versnun verkja um  $\geq 10$  stig frá upphafi samkvæmt spurningalistanum. Þegar palbociclib var gefið samhliða fulvestranti var marktæk tölfræðing á versnun verkja í samanburði við þegar lyfleysa var gefin ásamt fulvestranti (miðgildi 8,0 mánuðir í samanburði við 2,8 mánuði; áhættuhlutfall 0,642 [95% öryggisbil 0,49; 0,85];  $p < 0,001$ ).

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á IBRANCE hjá öllum undirhópum barna við brjóstakrabbameini (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## 5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf palbociclibs voru skilgreind hjá sjúklingum með æxli, þar á meðal langt gengið brjóstakrabbamein, og hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum.

### Frásog

Meðalgildi  $C_{max}$  palbociclibs koma yfirleitt fram á bilinu 6 til 12 klukkustundum eftir inntöku. Meðaltalið fyrir heildaraðgengi palbociclibs eftir 125 mg skammt til inntöku er 46%. Á skammtabilinu 25 mg til 225 mg eykst flatarmál undir ferli (AUC) og  $C_{max}$  alla jafna hlutfallslega í samræmi við skammtastærðina. Jafnvægi var náð innan 8 daga eftir endurtekna daglega skammta einu sinni á dag. Palbociclib safnast upp við endurtekna daglega skammta einu sinni á dag, miðgildi uppsöfnunarhlutfalls er 2,4 (bil 1,5-4,2).

### Áhrif fæðu

Frásog og útsetning var mjög lítið hjá um það bil 13% þýðisins þegar palbociclib var gefið á fastandi maga. Fæðuinntaka jók útsetningu palbociclibs hjá þessum litla undirhópi þýðisins en hafði ekki klínískt marktæk áhrif á útsetningu palbociclibs hjá þýðinu að öðru leyti. Samanburður við gjöf palbociclibs að morgni á fastandi maga og gjöf lyfsins í tengslum við máltíð sýndi að  $AUC_{inf}$  og  $C_{max}$  palbociclibs jókst um 21% og 38% þegar það var gefið með fituríkri máltíð 1 klst. á undan og 2 klst. á eftir, um 12% og 27% þegar það var gefið með fitusnauðri máltíð 1 klst. á undan og 2 klst. á eftir og um 13% og 24% þegar meðalfiturík máltíð var gefin 1 klst. á undan og 2 klst. á eftir gjöf palbociclibs. Að auki dró fæðuinntaka marktækt úr einstaklingsbundnum mismun á útsetningu palbociclibs sem og úr mismun á útsetningu milli einstaklinga. Í samræmi við þessar niðurstöður skal taka palbociclib með mat (sjá kafla 4.2).

### Dreifing

Binding palbociclibs við prótein í blóðvökva manna *in vitro* var ~85%, óháð þéttni. Meðaltal óbundins hluta ( $f_u$ ) palbociclibs í blóðvökva manna *in vivo* jókst smám saman með versnandi lifrarstarfsemi. Ekki voru nein greinileg áhrif á meðaltal óbundins hluta palbociclibs í blóðvökva manna *in vivo* með versnandi nýrnastarfsemi. *In vitro* upptaka palbociclibs inn í lifrarfrumur hjá mönnum varð aðallega með óvirku flæði. Palbociclib er ekki hvarfefni fyrir OATP1B1 eða OATP1B3.

### Umbrot

*In vitro* og *in vivo* rannsóknir benda til þess að palbociclib umbroti mikið í lifur hjá mönnum. Eftir inntöku staks 125 mg skammts af [ $^{14}C$ ] palbociclibi voru helstu meginefnaskiptaferli palbociclibs oxun og súlfónering (sulfonation), lítillvægari efnaskiptaferli voru asýlun og glúkúronsamtenging. Palbociclib var aðallega afleiðan í blóðvökva.

Meirihluti efnisins skildist út sem umbrotsefni. Samtenging sulfamic-sýru og palbociclib var aðalumbrotsefnið á lyfjaformi sem skildist út með hægðum, sem svaraði til 25,8% af gefnum skammti. *In vitro* rannsóknir með lifrarþekjufrumum úr mönnum, umfrymi lifrarfruma og S9-ögnum og raðbrigða sulfótransferasa (SULT) ensínum bentu til þess að palbociclib sé aðallega umbrotið fyrir tilstilli CYP3A og SULT2A1.

### Brotthvarf

Margfeldismeðaltal úthreinsunar við inntöku (CL/F) palbociclib var 63 lítrar/klst. og meðalhelmingunartími brotthvarfs úr blóðvökva var 28,8 klst. hjá sjúklingum með langt gengið brjóstakrabbamein. Hjá 6 heilbrigðum karlmönnum sem fengu stakan skammt af [<sup>14</sup>C] palbociclibi til inntöku var miðgildi heildarskammts geislavirka lyfsins sem gefið var og skildist út eftir 15 daga 92%. Helsta leið útskilnaðar (74% af skammtinum) var með hægðum og 17% af skammtinum fannst í þvagi. Útskilnaður óbreyttis palbociclib í hægðum og þvagi var 2% og 7% af gefnum skammti, hvort fyrir sig.

Palbociclib er, *in vitro*, ekki hemill fyrir CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 og 2D6 og er ekki örvi fyrir CYP1A2, 2B6, 2C8 og 3A4 þegar þéttni er klínískt marktæk.

Mat á *in vitro* niðurstöðum bendir til þess að palbociclib hafi litla getu til að hindra virkni lífræna anjónaflutningspróteinanna (OAT)1, OAT3, lífræna katjónaflutningspróteinsins (OCT)2, lífræna anjónaflutningspólýpeptíðsins (OATP)1B1, OATP1B3 og útflutningspumpu gallsalts (BSEP) við klínískt marktæka þéttni.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Aldur, kyn og líkamsþyngd*

Byggt á lyfjahvarfagreiningu á þýði hjá 183 sjúklingum með krabbamein (50 karlar og 133 konur, á aldrinum 22 til 89 ára og með líkamsþyngd á bilinu 38 til 123 kg) hafði kyn engin áhrif á útsetningu palbociclib og aldur og líkamsþyngd hafði ekki nein klínískt marktæk áhrif á útsetningu palbociclib.

#### *Börn*

Lyfjahlvörf palbociclib hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum <18 ára.

#### *Skert lifrarstarfsemi*

Gögn úr rannsókn á lyfjahlvörfum hjá sjúklingum með mismunandi lifrarstarfsemi benda til þess að útsetning fyrir palbociclibi á óbundnu formi (óbundið AUC<sub>inf</sub>) minnki um 17% hjá sjúklingum með væga skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A) og aukist um 34% og 77% hjá sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B) annars vegar og verulega skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C) hins vegar, í samanburði við sjúklinga með eðlilega lifrarstarfsemi. Hæstu gildi útsetningar fyrir palbociclibi á óbundnu formi (óbundið C<sub>max</sub>) jukust um 7%, 38% og 72% fyrir vægt skerta, miðlungsskerta og verulega skerta lifrarstarfsemi, í þessari röð, í samanburði við sjúklinga með eðlilega lifrarstarfsemi. Að auki kom fram í lyfjahvarfagreiningu á þýði þar sem 183 sjúklingar voru með langt gengið krabbamein og af þeim voru 40 sjúklingar með vægt skerta lifrarstarfsemi byggt á NCI-flokkun (National Cancer Institute) (heildarbilírbín ≤ efri viðmiðunarmörk (ULN) og aspartatamínótransferasi (AST) > efri viðmiðunarmörk eða heildarbilírbín > 1,0 til 1,5 × efri viðmiðunarmörk og hvaða gildi aspartatamínótransferasa sem er) að væg skerðing á lifrarstarfsemi hafði engin áhrif á lyfjahlvörf palbociclib.

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Gögn úr rannsókn á lyfjahlvörfum hjá sjúklingum með mismunandi nýrnastarfsemi benda til þess að heildarútsetning fyrir palbociclibi (AUC<sub>inf</sub>) aukist um 39%, 42% og 31% hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi (60 ml/mín. ≤ CrCl < 90 ml/mín.), miðlungsskerta nýrnastarfsemi (30 ml/mín. ≤ CrCl < 60 ml/mín.) og verulega skerta nýrnastarfsemi (CrCl < 30 ml/mín.) í þessari röð, í samanburði við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi (CrCl ≥ 90 ml/mín.). Hæstu gildi útsetningar fyrir palbociclibi (C<sub>max</sub>) jukust um 17%, 12% og 15% fyrir vægt skerta, miðlungsskerta og verulega skerta nýrnastarfsemi, í þessari röð, í samanburði við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Að auki

kom fram í lyfjahvarfagreiningu á þýði þar sem 183 sjúklingar voru með langt gengið krabbamein og af þeim voru 73 sjúklingar með vægt skerta nýrnastarfsemi og 29 sjúklingar með miðlungsskerta nýrnastarfsemi, að væg eða miðlungsmikil skerðing á nýrnastarfsemi hafði engin áhrif á lyfjahvörf palbociclib. Lyfjahvörf palbociclib hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum sem þurfa á blóðskilunarmeðferð að halda.

#### *Kynþáttur*

Í lyfjahvarfarannsókn hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum eftir stakan skammt til inntöku kom fram að gildi  $AUC_{inf}$  fyrir palbociclib voru 30% hærri og gildi  $C_{max}$  voru 35% hærri hjá japönskum þátttakendum, samanborið við þátttakendur sem voru ekki af asískum uppruna. Hins vegar kom þessi niðurstaða ekki aftur fram með samræmdum hætti í síðari rannsóknum hjá japönskum eða asískum sjúklingum með brjóstakrabbamein eftir endurtekna skammta. Byggt á greiningu á uppsöfnuðum upplýsingum um lyfjahvörf, öryggi og verkun hjá sjúklingum af asískum eða ekki af asískum uppruna, er ekki talin þörf á aðlögun skammta fyrir sjúklinga af asískum uppruna.

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Í rannsóknum á rottum og hundum sem stóðu yfir í allt að 39 vikur kom í ljós að þau áhrif á líffæri sem helst skipta máli hvað varðar menn voru meðal annars blóðmyndandi frumur í eitlum og áhrif á karlkyns æxlunarfæri. Áhrif á umbrot glúkósa voru í tengslum við niðurstöður tengdar brisi og viðbótaráhrif á augu, tennur, nýru og fituvef sáust eingöngu í rannsóknum á rottum sem stóðu yfir  $\geq 15$  vikur, og áhrif á bein sáust aðeins í rottum eftir 27 vikna skammtagjöf. Þessi kerfisbundnu eituráhrif komu yfirleitt í ljós við klínískt marktæka útsetningu byggt á AUC. Til viðbótar sáust áhrif á hjarta og æðakerfi (leiðrétt lenging á QT-bili [QTc], hægari hjartsláttur, aukið RR-bil og slagbilsþrýstingur) hjá fjarmældum hundum eftir skammta sem voru  $\geq 4$  sinnum hærri en útsetning hjá mönnum byggt á  $C_{max}$ . Eftir 12 vikna meðferðarhlé gengu breytingar á glúkósajafnvægi, brisi, augum, nýrum og beinum ekki til baka, á meðan breytingar á blóðmyndandi frumum í eitlum, æxlunarfærum karla, tönnum og fituvef gengu til baka að einhverju eða öllu leyti.

#### Krabbameinsvaldandi áhrif

Engar rannsóknir hafa farið fram á krabbameinsvaldandi áhrifum palbociclib.

#### Eiturverkanir á erfðaeefni

Palbociclib var ekki stökkbreytingavaldandi á bakteríuprófi fyrir víxlaða stökkbreytingu (Ames-prófi) og örvaði ekki litningafrávik í frávikaprófi á litningum úr eitilfrumum manna *in vitro*.

Palbociclib jók á líkur á smákjarna með því að hafa áhrif á litningafjölda í eggfrumum kíverskra hamstra *in vitro* og í beinmerg hjá karlkyns rottum í skömmtum  $\geq 100$  mg/kg/dag. Mörk um engin merkjanleg áhrif á litningafjölda í dýrum var um það bil 7-föld klínísk útsetning hjá mönnum, miðað við AUC.

#### Skert frjósemi

Palbociclib hafði ekki áhrif á æxlun og frjósemi hjá kvenkyns rottum í neinum þeim skömmtum sem prófaðir voru upp að 300 mg/kg/dag (um það bil 3-föld klínísk útsetning hjá mönnum, miðað við AUC) og engar aukaverkanir komu fram í vefjum æxlunarfæra kvenkyns rotta í rannsóknum á eiturverkunum við endurtekna skammta upp að 300 mg/kg/dag hjá rottum og 3 mg/kg/dag hjá hundum (hvort fyrir sig um það bil 5- og 3-föld klínísk útsetning hjá mönnum, miðað við AUC).

Niðurstöður úr forklínískum rannsóknum á rottum og hundum benda til þess að palbociclib geti skert starfsemi æxlunarfæra og frjósemi hjá karlmönnum. Niðurstöður varðandi eistu, eistnalyppur, blóðruhálskirtil og sáðblöðrur sem rekja mátti til palbociclib voru meðal annars minni þyngd líffæra, rýrnun eða hrörnun, minnkað magn sæðisfrumna, frumuleifar í píplum, minni hreyfanleiki og þéttleiki sáðfrumna og minnkuð seyting. Þessar niðurstöður komu fram hjá rottum og/eða hundum við útsetningu sem var  $\geq 9$  sinnum hærri eða undir meðferðarmörkum samanborið við klíníska útsetningu hjá mönnum miðað við AUC, hvort fyrir sig. Áhrif á æxlunarfæri gengu að hluta til til baka hjá

karlkyns rottum og hundum eftir 4 og 12 vikna meðferðarhlé, hvort fyrir sig. Þrátt fyrir þessar niðurstöður varðandi karlkyns æxlunarferri sáust engin áhrif á æxlun eða frjósemi hjá karlkyns rottum við útsetningu sem var áætluð 13 sinnum hærrí en útsetning hjá mönnum, miðað við AUC.

### Eiturverkanir á þroska

Palbociclib er afturkræfur hemill cýclín-háðra kínasa 4 og 6, sem taka báðir þátt í stjórnun frumuhringrásarinnar. Því getur lyfið haft í för með sér áhættu á skaða fyrir fóstrið ef það er notað á meðgöngu. Palbociclib hafði eiturverkanir á fóstur hjá ungafullum kvendýrum. Hjá rottum kom í ljós aukin tíðni frávik í beinagrind (aukin tíðni rifbeina við sjöunda hálslið) við skammta  $\geq 100$  mg/kg/dag. Hjá rottum kom fram skerðing á fósturþyngd við skammtana 300 mg/kg/dag sem höfðu eituráhrif á móður (þreföld klínísk útsetning hjá mönnum, miðað við AUC). Einnig sást aukin tíðni frávik í beinagrind hjá kaninum, þar með talið í smábeinum í framloppum, við skammtana 20 mg/kg/dag sem höfðu eituráhrif á móður (fjórfold klínísk útsetning hjá mönnum, miðað við AUC). Raunveruleg útsetning fyrir fóstur og flutningur yfir fylgju hafa ekki verið rannsökuð.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### Innihald hylkis

Örkristallaður sellulósi  
Laktósaeynhýdrat  
Natríumsterkjúglýkólat gerð A  
Vatnsfrí kísilkvoða  
Magnesíumsterat

#### Hylkisssel

Gelatín  
Rautt járnnoxíð (E172)  
Gult járnnoxíð (E172)  
Títantvíoxíð (E171)

#### Prentblek

Skellakk  
Títantvíoxíð (E171)  
Ammóníumhýdroxíð (28% lausn)  
Própýlenglýkól  
Símetikón

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

3 ár.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluskilyrði lyfsins.

## 6.5 Gerð fláts og innihald

PVC/PCTFE/PVC/ál þynnuspjald sem inniheldur 7 hörð hylki (eitt hylki í hverju hólfi). Hver askja inniheldur 21 hart hylki (3 þynnuspjöld í hverri pakkningu) eða 63 hörð hylki (9 þynnuspjöld í hverri pakkningu).

Glös úr HDPE með loki úr PP og inniheldur 21 hart hylki.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## 7. MARKADSLEYFISHAFI

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

## 8. MARKADSLEYFISNÚMÉR

### IBRANCE 75 mg hörð hylki

EU/1/16/1147/001

EU/1/16/1147/002

EU/1/16/1147/007

### IBRANCE 100 mg hörð hylki

EU/1/16/1147/003

EU/1/16/1147/004

EU/1/16/1147/008

### IBRANCE 125 mg hörð hylki

EU/1/16/1147/005

EU/1/16/1147/006

EU/1/16/1147/009

## 9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKADSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKADSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 9. nóvember 2016.

## 10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR  
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,  
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI  
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

### Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Þýskaland

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2)

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

### **• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

### **• Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.



**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**YTRI ASKJA – 75 MG HYLKI**

**1. HEITI LYFS**

IBRANCE 75 mg hörð hylki  
palbociclib

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hylki inniheldur 75 mg palbociclib.

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur laktósa. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

21 hart hylki  
63 hörð hylki

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/16/1147/001 (21 hart hylki)  
EU/1/16/1147/007 (63 hörð hylki)

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

IBRANCE 75 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
75 MG HYLKI**

**1. HEITI LYFS**

IBRANCE 75 mg hörð hylki  
palbociclib

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Pfizer Europe MA EEIG

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**

**GLASAMÍÐI – 75 MG HYLKI**

**1. HEITI LYFS**

IBRANCE 75 mg hörð hylki  
palbociclib

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hylki inniheldur 75 mg palbociclib.

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur laktósa. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

21 hart hylki

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/16/1147/002

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

IBRANCE 75 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**YTRI ASKJA – 100 MG HYLKI**

**1. HEITI LYFS**

IBRANCE 100 mg hörð hylki  
palbociclib

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hylki inniheldur 100 mg palbociclib.

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur laktósa. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

21 hart hylki  
63 hörð hylki

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**



**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/16/1147/003 (21 hart hylki)  
EU/1/16/1147/008 (63 hörð hylki)

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

IBRANCE 100 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**  
**100 MG HYLKI**

**1. HEITI LYFS**

IBRANCE 100 mg hörð hylki  
palbociclib

**2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA**

Pfizer Europe MA EEIG

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**

**GLASAMÍÐI – 100 MG HYLKI**

**1. HEITI LYFS**

IBRANCE 100 mg hörð hylki  
palbociclib

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hylki inniheldur 100 mg palbociclib.

**3. HJÁLPAEFNI**

Inniheldur laktósa. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

21 hart hylki

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA  
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/16/1147/004

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

IBRANCE 100 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**YTRI ASKJA - 125 MG HYLKI**

**1. HEITI LYFS**

IBRANCE 125 mg hörð hylki  
palbociclib

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hylki inniheldur 125 mg palbociclib.

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur laktósa. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

21 hart hylki  
63 hörð hylki

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/16/1147/005 (21 hart hylki)  
EU/1/16/1147/009 (63 hörð hylki)

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

IBRANCE 125 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**  
**125 MG HYLKI**

**1. HEITI LYFS**

IBRANCE 125 mg hörð hylki  
palbociclib

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Pfizer Europe MA EEIG

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**

**GLASAMÍÐI - 125 MG HYLKI**

**1. HEITI LYFS**

IBRANCE 125 mg hörð hylki  
palbociclib

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hylki inniheldur 125 mg palbociclib.

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur laktósa. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

21 hart hylki

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**



**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/16/1147/006

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

IBRANCE 125 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

## **B. FYLGISEDILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

**IBRANCE 75 mg hörð hylki**  
**IBRANCE 100 mg hörð hylki**  
**IBRANCE 125 mg hörð hylki**  
palbociclib

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

### **Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

### **Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar**

1. Upplýsingar um IBRANCE og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota IBRANCE
3. Hvernig nota á IBRANCE
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á IBRANCE
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### **1. Upplýsingar um IBRANCE og við hverju það er notað**

IBRANCE er krabbameinslyf sem inniheldur virka efnið palbociclib.

Palbociclib verkar á þann hátt að það hamlar próteinum sem kallast cýclín-háðir kínasar 4 og 6, sem stjórna frumuvexti og -skiptingu. Hömlun þessara próteina getur hægt á vexti krabbameinsfrumna og þannig tafið framþróun krabbameins.

IBRANCE er notað til að meðhöndla sjúklinga með ákveðnar tegundir brjóstakrabbameins (hormónaviðtakajákvætt, húðþekjuvaxtarþáttaviðtaka 2-neikvætt) sem hefur dreifst út fyrir upprunalegt æxli og/eða dreift sér í önnur líffæri. Það er gefið ásamt arómatasahemlum eða fulvestranti, þau lyf eru notuð sem hormónalyf í krabbameinsmeðferðum.

#### **2. Áður en byrjað er að nota IBRANCE**

##### **Ekki má nota IBRANCE:**

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir palbociclibi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- forðast skal notkun lyfja sem innihalda jóhannesarjurt ásamt IBRANCE.

##### **Varnaðarorð og varúðarreglur**

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en IBRANCE er notað.

IBRANCE getur valdið fækkun hvítra blóðkorna og þannig veikt ónæmiskerfið. Því getur verið aukin hætta á sýkingum samhliða töku IBRANCE.

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum ef vart verður við einkenni sýkingar, svo sem hroll eða hita.

Reglulega verða teknar blóðprufur meðan á meðferð stendur svo hægt sé að sjá hvort IBRANCE hafi áhrif á blóðfrumur þínar (hvít blóðkorn, rauð blóðkorn og blóðflögur).

### **Börn og unglingar**

IBRANCE er ekki ætlað til notkunar hjá börnum og unglingum (yngri en 18 ára).

### **Notkun annarra lyfja samhliða IBRANCE**

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. IBRANCE getur haft áhrif á verkun annarra lyfja.

Eftirtalin lyf geta sérstaklega aukið hættu á aukaverkunum af IBRANCE:

- Lópinavír, indínavír, nelfínavír, rítónavír, telaprevír og saquínavír, sem notuð eru gegn HIV-sýkingu/alnæmi.
- Klarítrómýsín og telítrómýsín, sýklalyf sem notuð eru við bakteríusýkingum.
- Voríkónazól, ítrakónazól, ketókónazól og pósakónazól, lyf sem notuð eru við sveppasýkingum.
- Nefazódón, notað við þunglyndi.

Aukin hætta er á aukaverkunum eftirfarandi lyfja þegar þau eru notuð samhliða IBRANCE:

- Kínídín, sem er oftast notað til að meðhöndla hjartsláttartruflanir.
- Kolsísín, sem er notað til að meðhöndla þvagsýrugigt.
- Pravastatín og rósúvastatín, sem eru notuð til að meðhöndla hátt kólesteról.
- Súlfasalazín, sem er notað til að meðhöndla liðagigt.
- Alfentaníl sem er notað til svæfingar í skurðaðgerðum; fentanýl sem er notað til verkjastillingar fyrir aðgerðir sem og til svæfingar.
- Ciklósporín, everólímus, takrólímus og sírólímus, sem eru notuð til að hindra höfnun við líffæraígræðslur.
- Díhýdróergótamín og ergótamín, sem eru notuð til að meðhöndla migreni.
- Pímósíð sem er notað til að meðhöndla geðklofa og langvinnt geðrof.

Eftirtalin lyf geta dregið úr verkun IBRANCE:

- Karbamazepín og fenýtóín, sem eru notuð til að stöðva krampa eða flog.
- Enzalutamíð, notað til að meðhöndla blóðruhálskrabbamein.
- Rífampín, notað við berklum.
- Jóhannesarjurt, jurtalyf notað til meðferðar við vægu þunglyndi og kvíða.

### **Notkun IBRANCE með mat og drykk**

Forðast skal að neyta greipaldins og greipaldinsafa meðan verið er að taka IBRANCE því það getur aukið á aukaverkanir IBRANCE.

### **Meðganga, brjóstgjöf og frjósemi**

IBRANCE á ekki að nota á meðgöngu.

Konur eiga að forðast að verða barnshafandi meðan á meðferð með IBRANCE stendur.

Konur og makar kvenna sem hugsanlegt er að geti orðið þungaðar þurfa að ræða um getnaðarvarnir við lækinn.

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Konur á barneignaraldri sem fá þetta lyf eða karlkyns makar þeirra verða að nota öruggar getnaðarvarnir (t.d. tvöfalda vörn eins og verju og hettu). Slíka vörn skal nota á meðan á meðferðinni stendur en auk þess eiga konur að nota vörn í að minnsta kosti 3 vikur eftir lok meðferðar og karlar í að minnsta kosti 14 vikur eftir lok meðferðar.

#### Brjóstgjöf

Konur sem hafa barn á brjósi eiga ekki að taka IBRANCE. Ekki er þekkt hvort IBRANCE skilst út í brjóstamjólki.

#### Frjósemi

Palbociclib getur dregið úr frjósemi hjá körlum.

Af þeim sökum ættu karlmenn að íhuga frystingu sæðis áður en meðferð með IBRANCE er hafin.

#### **Akstur og notkun véla**

Þreyta er mjög algeng aukaverkun. Ef vart verður óvenjulega mikillar þreytu skal gæta varúðar við akstur eða notkun véla.

#### **IBRANCE inniheldur laktósa**

Lyfið inniheldur laktósa (sem finnst í mjólk og mjólkurvörum). Ef lækningurinn hefur sagt þér að þú sért með óþol fyrir einhverjum sykrum skaltu hafa samband við hann áður en þú tekur þetta lyf.

### **3. Hvernig nota á IBRANCE**

Notið lyfið alltaf eins og lækningurinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækningnum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur af IBRANCE er 125 mg einu sinni á dag í 3 vikur, eftir það er ekkert IBRANCE tekið í 1 viku. Lækningurinn þinn mun segja þér hve mörg hylki af IBRANCE þú þarft að taka.

Ef þú finnur fyrir ákveðnum aukaverkunum meðan þú tekur IBRANCE (sjá kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“) mun lækningurinn þinn hugsanlega minnka skammtinn eða stöðva meðferðina, annaðhvort tímabundið eða fyrir fullt og allt. Skammtinn má minnka í annan hvorn styrkleikann 100 mg eða 75 mg.

IBRANCE á að taka einu sinni á dag um það bil á sama tíma dag hvern, helst með máltíð.

Hylkin á að gleypa í heilu lagi með glasi af vatni. Ekki má tyggja eða mylja hylkin. Ekki má opna hylkin.

#### **Ef tekinn er stærri skammtur af IBRANCE en mælt er fyrir um**

Ef þú hefur tekið of mikið af IBRANCE skaltu leita læknis eða fara á sjúkrahús tafarlaust. Bráð læknismeðferð kann að vera nauðsynleg.

Taktu umbúðirnar og þennan fylgiseðil með svo lækningurinn viti hvaða lyf þú hefur verið að taka.

#### **Ef gleymist að taka IBRANCE**

Ef þú missir úr skammt eða kastar upp skaltu taka næsta skammt samkvæmt áætlun. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp hylki sem gleymst hefur að taka.

## Ef hætt er að nota IBRANCE

Ekki hætta að taka IBRANCE nema læknirinn gefi þér fyrirmæli um það.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

### 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hafði tafarlaust samband við lækinn ef einhver eftirtalinna einkenna koma fram, þar sem þau gætu verið einkenni um alvarlegan blóðkvilla: hiti, hrollur, slappleiki, mæði, blæðing eða marblettir af litlu tilefni.

Aðrar aukaverkanir af IBRANCE geta verið:

#### Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Sýkingar
- Fækkun á hvítum blóðkornum, rauðum blóðkornum og blóðflögum
- Preytutilfinning
- Minnkuð matarlyst
- Bólga í munn og vörum (munnbólga), ógleði, uppköst, niðurgangur
- Útbrot
- Hárlos
- Slappleiki
- Hiti

#### Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Hiti ásamt fækkun á hvítum blóðkornum (daufkyrningafæð með hita)
- Þokusýn, aukin tármyndun, augnþurrkur
- Óeðlilegar niðurstöður úr lifrarprófum
- Breyting á bragðskyni (bragðskynstruflanir)
- Blóðnasir
- Þurr húð

#### Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

### 5. Hvernig geyma á IBRANCE

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á glasinu eða þynnunni og öskjunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki skal nota lyfið ef pakkningin er skemmd eða ber þess merki að átt hafi verið við hana.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### IBRANCE inniheldur

- Virka innihaldsefnið er palbociclib. IBRANCE hörð hylki fást í mismunandi styrkleikum.
- IBRANCE 75 mg hörð hylki: Hvert hylki inniheldur 75 mg af palbociclibi.
- IBRANCE 100 mg hörð hylki: Hvert hylki inniheldur 100 mg af palbociclibi.
- IBRANCE 125 mg hörð hylki: Hvert hylki inniheldur 125 mg af palbociclibi.
- Önnur innihaldsefni eru:  
Innihald hylkis: Örkristallaður sellulósi, laktósaeinhýdrat, natríumsterkjuglýkólat gerð A, vatnsfrí kisilkvoða, magnesíumsterat. Hylkisskel: Gelatín, rautt járnnoxíð (E172), gult járnnoxíð (E172), títantvíoxíð (E171). Prentblek: Skellakk, títantvíoxíð (E171), ammóníumhýdroxíð (28% lausn), própýlenglýkól, símetíkón (sjá kafla 2. „IBRANCE inniheldur laktósa“).

### Lýsing á útliti IBRANCE og pakkningastærðir

- IBRANCE 75 mg eru ógagnsæ, hörð hylki með ljósappelsínugulan bol (áprentað „PBC 75“ með hvítum stöfum) og ljósappelsínugult lok (áprentað „Pfizer“ með hvítum stöfum).
- IBRANCE 100 mg eru ógagnsæ, hörð hylki með ljósappelsínugulan bol (áprentað „PBC 100“ með hvítum stöfum) og karamellubrunnt lok (áprentað „Pfizer“ með hvítum stöfum).
- IBRANCE 125 mg eru ógagnsæ, hörð hylki með karamellubrunnan bol (áprentað „PBC 125“ með hvítum stöfum) og karamellubrunnt lok (áprentað „Pfizer“ með hvítum stöfum).

IBRANCE 75 mg, 100 mg og 125 mg eru fáanleg í þynnupakkningum með 21 eða 63 hörðum hylkjum og í plastglösum með 21 hörðu hylki.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### Markaðsleyfishafi

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

### Framleiðandi

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**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

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

**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

**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

**United Kingdom**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0) 1304 616161

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>.