

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

IBRANCE 75 mg harde capsules
IBRANCE 100 mg harde capsules
IBRANCE 125 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

IBRANCE 75 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat 75 mg palbociclib.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke harde capsule bevat 56 mg lactose (als monohydraat).

IBRANCE 100 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat 100 mg palbociclib.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke harde capsule bevat 74 mg lactose (als monohydraat).

IBRANCE 125 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat 125 mg palbociclib.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke harde capsule bevat 93 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule.

IBRANCE 75 mg harde capsules

Ondoorzichtige, harde capsule, met een lichtoranje romp (met in wit de opdruk "PBC 75") en een lichtoranje kapje (met in wit de opdruk "Pfizer"). De lengte van de capsule is $18,0 \pm 0,3$ mm.

IBRANCE 100 mg harde capsules

Ondoorzichtige, harde capsule, met een lichtoranje romp (met in wit de opdruk "PBC 100") en een karamelkleurig kapje (met in wit de opdruk "Pfizer"). De lengte van de capsule is $19,4 \pm 0,3$ mm.

IBRANCE 125 mg harde capsules

Ondoorzichtige, harde capsule, met een karamelkleurige romp (met in wit de opdruk "PBC 125") en een karamelkleurig kapje (met in wit de opdruk "Pfizer"). De lengte van de capsule is $21,7 \pm 0,3$ mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

IBRANCE is geïndiceerd voor de behandeling van hormoonreceptor-positieve (HR-positieve), humane epidermale-groefactorreceptor 2-negatieve (HER2-negatieve) lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker:

- in combinatie met een aromataseremmer;
- in combinatie met fulvestrant bij vrouwen die eerder hormoonbehandeling hebben gehad (zie rubriek 5.1)

Bij pre- of perimenopauzale vrouwen dient de hormoonbehandeling te worden gecombineerd met een luteïniserend hormoon-‘releasing’ hormoon-agonist (LHRH-agonist).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met IBRANCE dient te worden gestart door en onder toezicht te staan van een arts die ervaring heeft met het gebruik van geneesmiddelen tegen kanker.

Dosering

De aanbevolen dosis is eenmaal daags 125 mg palbociclib gedurende 21 opeenvolgende dagen gevolgd door 7 dagen zonder behandeling (schema 3/1). Deze perioden vormen samen een volledige cyclus van 28 dagen. De behandeling met IBRANCE dient te worden voortgezet zolang de patiënt klinisch baat heeft bij de behandeling of totdat er onaanvaardbare toxiciteit optreedt.

Wanneer een aromataseremmer samen met palbociclib wordt toegediend, dient de aromataseremmer te worden toegediend volgens het dosisschema dat staat vermeld in de Samenvatting van de productkenmerken. De behandeling van pre-/perimenopauzale vrouwen met de combinatie van palbociclib en een aromataseremmer dient altijd vergezeld te gaan van een LHRH-agonist (zie rubriek 4.4).

Wanneer fulvestrant samen met palbociclib wordt toegediend, is de aanbevolen dosis fulvestrant 500 mg, intramusculair toegediend op dag 1, 15 en 29, en daarna eenmaal per maand. Raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken van fulvestrant.

Vóór de start van de behandeling met de combinatie van palbociclib en fulvestrant en tijdens de gehele duur van de behandeling dienen pre-/perimenopauzale vrouwen te worden behandeld met LHRH-agonisten volgens de lokale klinische praktijk.

Patiënten dienen te worden aangespoord om hun dosis elke dag ongeveer op hetzelfde tijdstip in te nemen. Als de patiënt braakt of een dosis overslaat, dient die dag geen extra dosis te worden ingenomen. De volgende dosis dient op het gebruikelijke tijdstip te worden ingenomen.

Dosisaanpassingen

Het wordt aangeraden de dosis IBRANCE aan te passen gebaseerd op de individuele veiligheid en verdraagbaarheid.

Voor de behandeling van sommige bijwerkingen kunnen tijdelijke onderbrekingen/opschortingen van de dosis en/of dosisverlagingen, dan wel definitieve stopzetting van de behandeling nodig zijn, volgens de schema's voor dosisverlaging die in tabellen 1, 2 en 3 staan vermeld (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Tabel 1. Aanbevolen dosisaanpassingen van IBRANCE wegens bijwerkingen

Dosisniveau	Dosis
Aanbevolen dosis	125 mg/dag
Eerste dosisverlaging	100 mg/dag
Tweede dosisverlaging	75 mg/dag*

* Als verdere dosisverlaging tot lager dan 75 mg/dag nodig is, staak de behandeling.

Een volledige bloedceltelling dient te worden uitgevoerd vóór de start van de behandeling met IBRANCE, aan het begin van elke cyclus, op dag 15 van de eerste 2 cycli en volgens klinische indicatie.

Bij patiënten die maximaal neutropenie graad 1 of 2 krijgen in de eerste 6 cycli dienen volledige bloedceltellingen voor volgende cycli om de 3 maanden te worden uitgevoerd, vóór het begin van een cyclus en volgens klinische indicatie.

Een absolute neutrofielentelling (ANC) van $\geq 1.000/\text{mm}^3$ en plaatjestellingen van $\geq 50.000/\text{mm}^3$ worden aanbevolen voor toediening van IBRANCE.

Tabel 2. Dosisaanpassing en behandelbeleid voor IBRANCE – Hematologische toxiciteiten

CTCAE-graad	Dosisaanpassingen
Graad 1 of 2	Er is geen dosisaanpassing nodig.
Graad 3 ^a	<p><u>Dag 1 van de cyclus:</u> Geen IBRANCE geven tot herstel tot graad ≤ 2 en de controle met volledige bloedceltelling binnen 1 week herhalen. Bij herstel tot graad ≤ 2: start de volgende cyclus met <i>dezelfde dosis</i>.</p> <p><u>Dag 15 van de eerste 2 cycli:</u> Bij graad 3 op dag 15, IBRANCE in de <i>huidige dosis</i> blijven geven om de cyclus te voltooien en de volledige bloedceltelling op dag 22 herhalen. Bij graad 4 op dag 22, zie richtlijnen voor graad 4 dosisaanpassingen hieronder.</p> <p>Overweeg dosisverlaging in gevallen van vertraagd (> 1 week) herstel van neutropenie graad 3 of wanneer neutropenie graad 3 op dag 1 van de volgende cycli terugkeert.</p>
Graad 3 ANC ^b (< 1.000 tot $500/\text{mm}^3$) + koorts $\geq 38,5$ °C en/of infectie	Op elk moment: Geen IBRANCE geven tot herstel tot graad ≤ 2 . Hervatten met de eerstvolgende lagere dosis.
Graad 4 ^a	Op elk moment: Geen IBRANCE geven tot herstel tot graad ≤ 2 . Hervatten met de eerstvolgende lagere dosis.

Gradering volgens CTCAE 4.0.

ANC = absolute neutrofielentelling; CTCAE = *Common Terminology Criteria for Adverse Events*;
LLN = ondergrens van normaal.

^a De tabel is van toepassing op alle hematologische bijwerkingen met uitzondering van lymfopenie (tenzij deze gepaard gaat met klinische voorvallen, bijv. opportunistische infecties).

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

Tabel 3. Dosisaanpassing en behandelbeleid van IBRANCE – Niet-hematologische toxiciteiten

CTCAE-graad	Dosisaanpassingen
Graad 1 of 2	Er is geen dosisaanpassing nodig.
Niet-hematologische toxiciteit graad ≥ 3 (indien persistent ondanks medicamenteuze behandeling)	Geen IBRANCE geven totdat de symptomen verminderd zijn tot: <ul style="list-style-type: none"> • Graad ≤ 1; • Graad ≤ 2 (indien dit niet als veiligheidsrisico voor de patiënt wordt beschouwd) Hervatten met de eerstvolgende lagere dosis.

Gradering volgens CTCAE 4.0.

CTCAE = *Common Terminology Criteria for Adverse Events*.

IBRANCE dient permanent te worden gestaakt bij patiënten met ernstige interstitiële longziekte (ILD, *interstitial lung disease*)/pneumonitis (zie rubriek 4.4).

Speciale populaties

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing van IBRANCE nodig bij patiënten in de leeftijd ≥ 65 jaar (zie rubriek 5.2).

Leverinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing van IBRANCE nodig bij patiënten met lichte of matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-klassen A en B). Bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-klasse C) is de aanbevolen dosis IBRANCE eenmaal daags 75 mg volgens schema 3/1 (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Nierinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing van IBRANCE nodig bij patiënten met lichte, matige of ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring $[\text{CrCl}] \geq 15$ ml/min). Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar bij hemodialysepatiënten om aanbevelingen voor dosisaanpassing te kunnen geven voor deze patiëntenpopulatie (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van IBRANCE bij kinderen en adolescenten < 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

IBRANCE is voor oraal gebruik. Het dient met voedsel te worden ingenomen, bij voorkeur een maaltijd, om een consistente blootstelling aan palbociclib te verzekeren (zie rubriek 5.2). Palbociclib dient niet met grapefruit of grapefruitsap te worden ingenomen (zie rubriek 4.5).

IBRANCE capsules dienen in hun geheel te worden doorgeslikt (ze dienen niet te worden gekauwd, geplet of geopend voordat ze worden doorgeslikt). Een capsule dient niet te worden ingenomen als deze gebroken, gescheurd of anderszins beschadigd is.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gebruik van preparaten die sint-janskruid bevatten (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Pre-/perimenopauzale vrouwen

Ovariumablatie of suppressie met een LHRH-agonist is verplicht wanneer IBRANCE in combinatie met een aromataseremmer wordt toegediend aan pre-/perimenopauzale vrouwen, vanwege het werkingsmechanisme van aromataseremmers. Palbociclib in combinatie met fulvestrant bij pre-/perimenopauzale vrouwen is alleen onderzocht in combinatie met een LHRH-agonist.

Ernstige viscerale ziekte

De werkzaamheid en veiligheid van palbociclib zijn niet onderzocht bij patiënten met ernstige viscerale ziekte (zie rubriek 5.1).

Hematologische stoornissen

Dosisonderbreking, dosisverlaging of het uitstellen van de start van de behandelingscyclus wordt aanbevolen bij patiënten die neutropenie graad 3 of 4 ontwikkelen. Adequate controle dient uitgevoerd te worden (zie rubriek 4.2 en 4.8).

Interstitiële longziekte/pneumonitis

Ernstige, levensbedreigende of fatale ILD en/of pneumonitis kunnen optreden bij patiënten die worden behandeld met IBRANCE, wanneer dit wordt ingenomen in combinatie met hormoonbehandeling.

Tijdens verschillende klinische onderzoeken (PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3) had 1,4% van de met IBRANCE behandelde patiënten ILD/pneumonitis van enige graad, had 0,1% graad 3 en werden er geen gevallen van graad 4 of fatale gevallen gemeld. Bijkomende gevallen van ILD/pneumonitis zijn waargenomen na het in de handel brengen, waarbij fatale gevallen zijn gemeld (zie rubriek 4.8).

Patiënten dienen te worden gecontroleerd op pulmonale symptomen die op ILD/pneumonitis duiden (bijv. hypoxie, hoesten, dyspneu). IBRANCE dient onmiddellijk te worden onderbroken bij patiënten met nieuwe of verslechterende respiratoire symptomen en die vermoedelijk ILD/pneumonitis hebben ontwikkeld en de patiënt dient te worden geëvalueerd. IBRANCE dient permanent te worden gestaakt bij patiënten met ernstige ILD of pneumonitis (zie rubriek 4.2).

Infecties

Omdat IBRANCE myelosuppressieve eigenschappen heeft, kunnen patiënten vatbaarder zijn voor infecties.

Infecties kwamen vaker voor bij de met IBRANCE behandelde patiënten dan bij patiënten die in de respectievelijke vergelijkende arm werden behandeld in de gerandomiseerde klinische onderzoeken. Infecties van graad 3 en 4 traden op bij respectievelijk 5,6% en 0,9% van de met IBRANCE behandelde patiënten, in elke geneesmiddelencombinatie (zie rubriek 4.8).

Patiënten dienen te worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van infectie en te worden behandeld zoals medisch is aangewezen (zie rubriek 4.2).

Artsen dienen patiënten erop te wijzen dat zij episodes van koorts direct melden.

Leverinsufficiëntie

IBRANCE dient met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten met matige of ernstige leverinsufficiëntie, onder nauwlettende controle op tekenen van toxiciteit (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Nierinsufficiëntie

IBRANCE dient met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten met matige of ernstige nierinsufficiëntie, onder nauwlettende controle op tekenen van toxiciteit (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Gelijktijdige behandeling met remmers of inductoren van CYP3A4

Sterke remmers van CYP3A4 kunnen tot een verhoogde toxiciteit leiden (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4-remmers dient vermeden te worden tijdens behandeling met palbociclib. Gelijktijdige toediening dient alleen na zorgvuldige evaluatie van de potentiële risico's en baten te worden overwogen. Als gelijktijdige toediening van een sterke CYP3A4-remmer niet te vermijden is, verlaag dan de dosis IBRANCE tot eenmaal daags 75 mg. Wanneer de toediening van de sterke remmer wordt gestaakt, dient de dosis IBRANCE te worden verhoogd (na 3-5 halfwaardetijden van de remmer) tot de dosis die vóór het instellen van de sterke CYP3A4-remmer werd gebruikt (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening van CYP3A-inductoren kan leiden tot verlaagde blootstelling aan palbociclib en dientengevolge een risico op uitblijven van werkzaamheid. Daarom dient gelijktijdig gebruik van palbociclib en sterke CYP3A4-inductoren te worden vermeden. Er zijn geen dosisaanpassingen nodig voor gelijktijdige toediening van palbociclib met matige CYP3A4-inductoren (zie rubriek 4.5).

Vrouwen die zwanger kunnen worden of hun partner

Vrouwen die zwanger kunnen worden of hun mannelijke partners moeten zeer effectieve anticonceptie gebruiken zolang zij IBRANCE innemen (zie rubriek 4.6).

Lactose

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per capsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Palbociclib wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A en het sulfotransferase-(SULT-) enzym SULT2A1. *In vivo* is palbociclib een zwakke, tijdsafhankelijke remmer van CYP3A.

Effecten van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van palbociclib

Effect van CYP3A-remmers

Gelijktijdige toediening van meerdere doses van 200 mg itraconazol en een enkelvoudige dosis van 125 mg palbociclib verhoogde de totale blootstelling aan palbociclib (AUC_{inf}) en de piekconcentratie (C_{max}) met respectievelijk ongeveer 87% en 34% ten opzichte van een enkelvoudige dosis van 125 mg palbociclib alleen gegeven.

Het gelijktijdige gebruik van sterke CYP3A-remmers, met inbegrip van, maar niet beperkt tot claritromycine, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir/ritonavir, nefazodon, nelfinavir, posaconazol, saquinavir, telaprevir, telitromycine en voriconazol, alsmede grapefruit en grapefruitsap, dient te worden vermeden (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Er zijn geen dosisaanpassingen nodig voor lichte en matige CYP3A-remmers.

Effect van CYP3A-inductoren

Gelijktijdige toediening van meerdere doses van 600 mg rifampicine en een enkelvoudige dosis van 125 mg palbociclib verlaagde de AUC_{inf} en C_{max} van palbociclib met respectievelijk 85% en 70% ten opzichte van een enkelvoudige dosis van 125 mg palbociclib alleen gegeven.

Het gelijktijdige gebruik van sterke CYP3A-inductoren, met inbegrip van, maar niet beperkt tot carbamazepine, enzalutamide, fenytoïne, rifampicine en sint-janskruid, dient te worden vermeden (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Gelijktijdige toediening van meerdere doses van 400 mg modafinil, een matige CYP3A-inductor, en een enkelvoudige dosis van 125 mg IBRANCE verlaagde de AUC_{inf} en C_{max} van palbociclib met respectievelijk 32% en 11% ten opzichte van een enkelvoudige dosis van 125 mg IBRANCE alleen gegeven. Er zijn geen dosisaanpassingen nodig voor matige CYP3A-inductoren (zie rubriek 4.4).

Effect van zuurremmende middelen

Onder niet-nuchtere condities (inname van een matig vetrijke maaltijd) verlaagde gelijktijdige toediening van meerdere doses van de protonpompremmer (PPI) rabeprazol en een enkelvoudige dosis van 125 mg IBRANCE de C_{max} van palbociclib met 41%, maar had deze gelijktijdige toediening beperkte invloed op de AUC_{inf} (afname van 13%) ten opzichte van een enkelvoudige dosis van 125 mg IBRANCE alleen gegeven.

Onder nuchtere condities verlaagde de gelijktijdige toediening van meerdere doses van de PPI rabeprazol en een enkelvoudige dosis van 125 mg IBRANCE de AUC_{inf} en de C_{max} van palbociclib met respectievelijk 62% en 80%. Daarom dient IBRANCE met voedsel te worden ingenomen, bij voorkeur een maaltijd (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Gezien het verminderde effect van H₂-receptorantagonisten en lokale antacida op de pH van de maag vergeleken met PPI's, wordt geen klinisch relevant effect van H₂-receptorantagonisten of lokale antacida op de blootstelling aan palbociclib verwacht wanneer palbociclib met voedsel wordt ingenomen.

Effecten van palbociclib op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

Palbociclib is een zwakke, tijdsafhankelijke remmer van CYP3A bij steady-state na dagelijkse toediening van 125 mg. Gelijktijdige toediening van meerdere doses palbociclib en midazolam verhoogde de AUC_{inf} en C_{max} -waarden van midazolam met respectievelijk 61% en 37% ten opzichte van toediening van alleen midazolam.

De dosis van gevoelige CYP3A-substraten met een smalle therapeutische index (bijv. alfentanil, ciclosporine, dihydro-ergotamine, ergotamine, everolimus, fentanyl, pimozide, kinidine, sirolimus en tacrolimus) dient mogelijk verlaagd te worden wanneer deze middelen gelijktijdig met IBRANCE worden toegediend, omdat IBRANCE de blootstelling aan deze middelen kan verhogen.

Geneesmiddeleninteracties tussen palbociclib en letrozol

Gegevens van de evaluatie van geneesmiddeleninteracties als onderdeel van een klinisch onderzoek bij patiënten met borstkanker hebben laten zien dat er geen geneesmiddeleninteracties waren tussen palbociclib en letrozol wanneer deze geneesmiddelen gelijktijdig werden toegediend.

Effect van tamoxifen op de blootstelling aan palbociclib

Gegevens van een onderzoek naar geneesmiddeleninteracties bij gezonde mannelijke proefpersonen wezen erop dat de blootstellingen aan palbociclib, wanneer een enkelvoudige dosis palbociclib gelijktijdig met meerdere doses tamoxifen werd toegediend, vergelijkbaar waren met die wanneer palbociclib alleen werd gegeven.

Geneesmiddeleninteracties tussen palbociclib en fulvestrant

Gegevens van een klinisch onderzoek bij patiënten met borstkanker hebben laten zien dat er geen klinisch relevante geneesmiddeleninteractie was tussen palbociclib en fulvestrant wanneer deze twee geneesmiddelen gelijktijdig werden toegediend.

Geneesmiddeleninteracties tussen palbociclib en orale anticonceptiva

Er is geen onderzoek naar geneesmiddeleninteracties tussen palbociclib en orale anticonceptiva uitgevoerd (zie rubriek 4.6).

In-vitro-onderzoeken met transporters

Gebaseerd op gegevens uit *in-vitro*-onderzoek is voorspeld dat palbociclib intestinaal P-glycoproteïne (P-gp) en *breast cancer resistance protein* (BCRP)-gemedieerd transport remt. Daarom kan toediening van palbociclib met geneesmiddelen die substraten zijn van P-gp (bijv. digoxine, dabigatran, colchicine) of BCRP (bijv. pravastatine, rosuvastatine, sulfasalazine) het therapeutisch effect en de bijwerkingen van die middelen doen toenemen.

Gebaseerd op gegevens uit *in-vitro*-onderzoek kan palbociclib de opnametransporter organische-kationentransporter OCT1 remmen en vervolgens de blootstelling aan geneesmiddelsubstraten van deze transporter (bijv. metformine) verhogen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden en dit geneesmiddel krijgen of hun mannelijke partner, dienen effectieve anticonceptie te gebruiken (bijv. anticonceptie met dubbele barrière) tijdens de behandeling en gedurende minimaal drie weken (vrouwen) of 14 weken (mannen) na het voltooien van de behandeling (zie rubriek 4.5).

Zwangerschap

Er zijn geen of beperkte gegevens over het gebruik van palbociclib bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). IBRANCE wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Borstvoeding

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd bij mensen of dieren om het effect van palbociclib op de melkproductie, de aanwezigheid van palbociclib in moedermelk of de effecten van palbociclib op het kind dat borstvoeding krijgt te beoordelen. Het is niet bekend of palbociclib in de moedermelk wordt uitgescheiden. Patiënten die palbociclib krijgen, dienen geen borstvoeding te geven.

Vruchtbaarheid

In niet-klinische reproductieonderzoeken waren er geen effecten op de oestrogeencyclus (vrouwjesratten) of op het paren en de vruchtbaarheid bij ratten (mannetjes en vrouwjes). Er zijn echter geen klinische gegevens verkregen over de vruchtbaarheid bij mensen. Gebaseerd op bevindingen in mannelijke geslachtsorganen (degeneratie van de zaadbuisjes in de testis, epididymale hypospermie, lagere motiliteit en dichtheid van sperma en verlaagde prostaatsecretie) in niet-klinische veiligheidsonderzoeken kan de mannelijke vruchtbaarheid door behandeling met palbociclib worden aangetast (zie rubriek 5.3).

Daarom kunnen mannen overwegen om hun sperma te laten invriezen voordat zij beginnen met de behandeling met IBRANCE.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

IBRANCE heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. IBRANCE kan echter vermoeidheid veroorzaken en patiënten dienen voorzichtig te zijn met het besturen van voertuigen of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het algehele veiligheidsprofiel van IBRANCE is gebaseerd op gepoolde gegevens van 872 patiënten die palbociclib in combinatie met hormoontherapie kregen (N = 527 in combinatie met letrozol en N = 345 in combinatie met fulvestrant) in gerandomiseerde klinische onderzoeken bij HR-positieve, HER2-negatieve, gevorderde of gemetastaseerde borstkanker.

De vaakst voorkomende ($\geq 20\%$) bijwerkingen van ongeacht welke graad die zijn gemeld bij patiënten die in gerandomiseerde klinische onderzoeken palbociclib kregen, waren neutropenie, infecties, leukopenie, vermoeidheid, misselijkheid, stomatitis, anemie, diarree, alopecia en trombocytopenie. De vaakst voorkomende ($\geq 2\%$) bijwerkingen van graad ≥ 3 van palbociclib waren neutropenie, leukopenie, infecties, anemie, aspartaataminotransferase (ASAT) verhoogd, vermoeidheid en alanineaminotransferase (ALAT) verhoogd.

Dosisverlagingen of -aanpassingen vanwege bijwerkingen kwamen voor bij 38,4% van de patiënten die in gerandomiseerde klinische onderzoeken IBRANCE kregen, ongeacht de combinatie.

Blijvend staken van de behandeling vanwege een bijwerking kwam voor bij 5,2% van de patiënten die in gerandomiseerde klinische onderzoeken IBRANCE kregen, ongeacht de combinatie.

Getabelleerd overzicht van bijwerkingen

In tabel 4 worden de bijwerkingen van de gepoolde dataset van drie gerandomiseerde onderzoeken weergegeven. De mediane behandelduur met palbociclib binnen de gepoolde dataset op het moment van de analyse van de uiteindelijke algehele overleving (OS, *overall survival*) was 14,8 maanden.

In tabel 5 worden de laboratoriumafwijkingen zoals waargenomen in de gepoolde datasets van drie gerandomiseerde onderzoeken weergegeven.

De bijwerkingen worden weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie categorie. De frequentie categorieën zijn gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$) en soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 4. Bijwerkingen gebaseerd op gepoolde dataset van drie gerandomiseerde onderzoeken (N = 872)

Systeem/orgaanklasse Frequentie Voorkeursterm^a (PT, preferred term)	Alle graden n (%)	Graad 3 n (%)	Graad 4 n (%)
Infecties en parasitaire aandoeningen <i>Zeer vaak</i> Infecties ^b	516 (59,2)	49 (5,6)	8 (0,9)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen <i>Zeer vaak</i> Neutropenie ^c Leukopenie ^d Anemie ^c Trombocytopenie ^f	716 (82,1) 424 (48,6) 258 (29,6) 194 (22,2)	500 (57,3) 254 (29,1) 45 (5,2) 16 (1,8)	97 (11,1) 7 (0,8) 2 (0,2) 4 (0,5)
<i>Vaak</i> Febriële neutropenie	12 (1,4)	10 (1,1)	2 (0,2)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen <i>Zeer vaak</i> Verminderde eetlust	152 (17,4)	8 (0,9)	0 (0,0)
Zenuwstelselaandoeningen <i>Vaak</i> Dysgeusie	79 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Oogaandoeningen <i>Vaak</i> Wazig zien Toegenomen traanproductie Droge ogen	48 (5,5) 59 (6,8) 36 (4,1)	1 (0,1) 0 (0,0) 0 (0,0)	0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0)
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen <i>Vaak</i> Bloedneus ILD/pneumonitis ^{*i}	77 (8,8) 12 (1,4)	0 (0,0) 1 (0,1)	0 (0,0) 0 (0,0)
Maagdarmstelselaandoeningen <i>Zeer vaak</i> Stomatitis ^g Misselijkheid Diarree Braken	264 (30,3) 314 (36,0) 238 (27,3) 165 (18,9)	8 (0,9) 5 (0,6) 9 (1,0) 6 (0,7)	0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0)
Huid- en onderhuidaandoeningen <i>Zeer vaak</i> Huiduitslag ^h Alopecia Droge huid <i>Soms</i> Cutane lupus erythematosus [*]	158 (18,1) 234 (26,8) 93 (10,7) 1 (0,1)	7 (0,8) n.v.t. 0 (0,0) 0 (0,0)	0 (0,0) n.v.t. 0 (0,0) 0 (0,0)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen <i>Zeer vaak</i> Vermoeidheid Asthenie Pyrexie	362 (41,5) 118 (13,5) 115 (13,2)	23 (2,6) 14 (1,6) 1 (0,1)	2 (0,2) 1 (0,1) 0 (0,0)
Onderzoeken <i>Zeer vaak</i> ALAT verhoogd ASAT verhoogd	92 (10,6) 99 (11,4)	18 (2,1) 25 (2,9)	1 (0,1%) 0 (0,0%)

ALAT = alanineaminotransferase; ASAT = aspartaataminotransferase; ILD = interstitiële longziekte; N/n = aantal patiënten; n.v.t. = niet van toepassing.

* Bijwerking vastgesteld na het in de handel brengen.

- a. PT's worden vermeld volgens MedDRA 17.1.
- b. Onder Infecties vallen alle PT's die deel uitmaken van de systeem/orgaanklasse Infecties en parasitaire aandoeningen.
- c. Onder Neutropenie vallen de volgende PT's: Neutropenie, Neutrofielentelling verlaagd.
- d. Onder Leukopenie vallen de volgende PT's: Leukopenie, Witte-bloedceltelling verlaagd.
- e. Onder Anemie vallen de volgende PT's: Anemie, Hemoglobine verlaagd, Hematocriet verlaagd.
- f. Onder Trombocytopenie vallen de volgende PT's: Trombocytopenie, Plaatjestelling verlaagd.
- g. Onder Stomatitis vallen de volgende PT's: Afteuze stomatitis, Cheilitis, Glossitis, Glossodynie, Zweervorming in de mond, Slijmvliesontsteking, Orale pijn, Orofaryngeaal ongemak, Orofaryngeale pijn, Stomatitis.
- h. Onder Huiduitslag vallen de volgende PT's: Huiduitslag, Maculo-papulaire huiduitslag, Pruritische huiduitslag, Erythemateuze huiduitslag, Papulaire huiduitslag, Dermatitis, Acneïforme dermatitis, Toxische huidruptie.
- i. Onder ILD/pneumonitis vallen alle gemelde PT's die deel uitmaken van de gestandaardiseerde MedDRA-zoekbewerking interstitiële longziekte (nauw begrensd).

Tabel 5. Laboratoriumafwijkingen zoals waargenomen in de gepoolde datasets van drie gerandomiseerde onderzoeken (N=872)

Laboratoriumafwijkingen	IBRANCE plus letrozol of fulvestrant			Vergelijkende armen*		
	Alle graden %	Graad 3 %	Graad 4 %	Alle graden %	Graad 3 %	Graad 4 %
WBC verlaagd	97,4	41,8	1,0	26,2	0,2	0,2
Neutrofielen verlaagd	95,6	57,5	11,7	17,0	0,9	0,6
Anemie	80,1	5,6	n.v.t.	42,1	2,3	n.v.t.
Bloedplaatjes verlaagd	65,2	1,8	0,5	13,2	0,2	0,0
ASAT verhoogd	55,5	3,9	0,0	43,3	2,1	0,0
ALAT verhoogd	46,1	2,5	0,1	33,2	0,4	0,0

WBC=witte bloedcellen; ASAT=aspartaataminotransferase; ALAT=alanineaminotransferase; N=aantal patiënten; n.v.t.=niet van toepassing.

Opmerking: De laboratoriumresultaten zijn geclassificeerd volgens de graad van ernst van de NCI CTCAE versie 4.0.

* letrozol of fulvestrant

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Over het geheel genomen werd neutropenie, ongeacht de graad, gemeld bij 716 (82,1%) patiënten die IBRANCE kregen, ongeacht de combinatie, waarbij neutropenie graad 3 gemeld werd bij 500 (57,3%) patiënten en neutropenie graad 4 bij 97 (11,1%) patiënten (zie tabel 4).

De mediane tijd tot de eerste episode van neutropenie, ongeacht de graad, bedroeg 15 dagen (12; 700 dagen) en de mediane duur van neutropenie graad ≥ 3 bedroeg 7 dagen binnen de drie gerandomiseerde klinische onderzoeken.

Febriele neutropenie is gemeld bij 0,9% van de patiënten die IBRANCE in combinatie met fulvestrant kregen en bij 1,7% van de patiënten die palbociclib in combinatie met letrozol kregen.

Febriele neutropenie is gemeld bij ongeveer 2% van de patiënten die binnen het gehele klinische programma aan IBRANCE werden blootgesteld.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

In geval van een overdosering van palbociclib kunnen gastro-intestinale (bijv. misselijkheid, braken) en hematologische (bijv. neutropenie) toxiciteit optreden. Er dient algemene ondersteunende zorg te worden gegeven.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische middelen, proteïnekinaseremmers, ATC-code: L01XE33.

Werkingsmechanisme

Palbociclib is een zeer selectieve, reversibele remmer van de cyclineafhankelijke kinasen (CDK) 4 en 6. Cycline D1 en CDK4/6 bevinden zich downstream in meerdere signaaltransductieroutes die tot celproliferatie leiden.

Farmacodynamische effecten

Via remming van CDK4/6 verlaagde palbociclib celproliferatie door de voortgang van de G1-fase naar de S-fase van de celcyclus te blokkeren. Het testen van palbociclib in een panel borstkankercellijnen met bekend moleculair profiel bracht een hoge activiteit tegen luminale borstkankers aan het licht, met name ER-positieve borstkankers. In de onderzochte cellijnen was het verlies van retinoblastoom (Rb)-expressie geassocieerd met activiteitsverlies van palbociclib. In een vervolgonderzoek met verse tumormonsters werd echter geen relatie tussen RB1-expressie en tumorrespons waargenomen. Evenmin werd een relatie waargenomen wanneer de respons op palbociclib in *in-vivo*-modellen met van patiënten afkomstige xenografts (PDX, *patient-derived xenografts*, modellen) werd onderzocht. De beschikbare klinische gegevens worden beschreven in de rubriek met klinische werkzaamheid en veiligheid (zie rubriek 5.1).

Cardiale elektrofysiologie

Het effect van palbociclib op het QT-interval, gecorrigeerd voor hartfrequentie (QTc interval), is geëvalueerd met het op tijd gematchte electrocardiogram (ECG) waarbij de verandering ten opzichte van baseline en corresponderende farmacokinetische gegevens werd geëvalueerd bij 77 patiënten met gevorderde borstkanker. Palbociclib verlengde de QTc niet in enige klinisch relevante mate bij de aanbevolen dosis van eenmaal daags 125 mg (schema 3/1).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Gerandomiseerd fase 3-onderzoek PALOMA-2: IBRANCE in combinatie met letrozol

De werkzaamheid van palbociclib in combinatie met letrozol, versus letrozol plus placebo, is geëvalueerd in een internationaal, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, multicenter onderzoek met parallelle groepen, en uitgevoerd bij vrouwen met ER-positieve, HER2-negatieve, lokaal gevorderde borstkanker die niet in aanmerking kwamen voor resectie of radiotherapie met curatief oogmerk of met gemetastaseerde borstkanker die geen eerdere systemische behandeling voor hun gevorderde ziekte hadden gekregen.

In totaal werden 666 postmenopauzale vrouwen in een verhouding van 2:1 gerandomiseerd naar de arm met palbociclib plus letrozol of de arm met placebo plus letrozol en gestratificeerd naar locatie van de ziekte (visceraal versus niet-visceraal), ziektevrij interval vanaf het einde van de (neo)adjuvante behandeling tot recidive van de ziekte (*de novo* gemetastaseerd versus ≤ 12 maanden

versus > 12 maanden) en naar type eerdere (neo)adjuvante behandelingen tegen kanker (eerdere hormoonbehandeling versus geen eerdere hormoonbehandeling). Patiënten met gevorderde, symptomatische, viscerale uitzaaiing, die op korte termijn een risico hadden op levensbedreigende complicaties (waaronder patiënten met massieve, ongecontroleerde effusies [pleuraal, pericardiaal, peritoneaal], pulmonale lymfangitis en meer dan 50% aantasting van de lever) waren niet geschikt voor inclusie in het onderzoek.

Patiënten bleven de hun toegewezen behandeling krijgen tot objectieve ziekteprogressie, symptomatische achteruitgang, onaanvaardbare toxiciteit, overlijden of intrekking van de toestemming, afhankelijk van hetgeen het eerst optrad. Cross-over tussen behandelingsarmen was niet toegestaan.

Patiënten waren goed gematcht op demografische kenmerken bij baseline en prognostische kenmerken tussen de arm met palbociclib plus letrozol en de arm met placebo plus letrozol. De mediane leeftijd van patiënten die aan dit onderzoek deelnamen was 62 jaar (spreiding 28 - 89), 48,3% van de patiënten had chemotherapie gehad en 56,3% had antihormoonbehandeling gehad in de (neo)adjuvante setting voordat de diagnose gevorderde borstkanker werd gesteld, terwijl 37,2% van de patiënten geen eerdere systemische behandeling had gehad in de (neo)adjuvante setting. De meeste patiënten (97,4%) hadden bij baseline gemetastaseerde ziekte, 23,6% van de patiënten had alleen botziekte en 49,2% van de patiënten had viscerale ziekte.

Het primaire eindpunt van het onderzoek was de door de onderzoeker beoordeelde progressievrije overleving (PFS, *progression-free survival*), geëvalueerd volgens RECIST v1.1. (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*). Secundaire eindpunten voor de werkzaamheid waren objectieve respons (OR), klinisch voordeel-respons (CBR, *clinical benefit response*), veiligheid en verandering in kwaliteit van leven (QoL, *quality of life*).

Op de cut-offdatum van de gegevens van 26 februari 2016 werd de primaire doelstelling van het onderzoek, het verbeteren van de PFS, bereikt. De waargenomen hazardratio (HR) bedroeg 0,576 (95%-betrouwbaarheidsinterval [BI]: 0,46; 0,72) ten gunste van palbociclib plus letrozol, met een 1-zijdige p-waarde van <0,000001 in de gestratificeerde log-ranktoets. Een bijgewerkte analyse van de primaire en secundaire eindpunten werd uitgevoerd na nog eens 15 maanden follow-up (cut-offdatum van de gegevens: 31 mei 2017). Er werden in totaal 405 PFS-voorvallen waargenomen; respectievelijk 245 voorvallen (55,2%) in de arm met palbociclib plus letrozol en 160 (72,1%) in de vergelijkende arm.

Tabel 6 toont de werkzaamheidsresultaten gebaseerd op de primaire en de bijgewerkte analyses van het PALOMA-2-onderzoek, zoals beoordeeld door de onderzoeker en door de onafhankelijke beoordeling.

Tabel 6. PALOMA-2 ('intent to treat'-populatie) – Werkzaamheidsresultaten gebaseerd op de primaire en de bijgewerkte cut-offdata

	Primaire analyse (cut-offdatum: 26 februari 2016)		Bijgewerkte analyse (cut-offdatum: 31 mei 2017)	
	IBRANCE plus letrozol (N = 444)	Placebo plus letrozol (N = 222)	IBRANCE plus letrozol (N = 444)	Placebo plus letrozol (N = 222)
Progressievrije overleving volgens beoordeling onderzoeker				
Aantal voorvallen (%)	194 (43,7)	137 (61,7)	245 (55,2)	160 (72,1)
Mediane PFS [maanden (95%-BI)]	24,8 (22,1; NE)	14,5 (12,9; 17,1)	27,6 (22,4; 30,3)	14,5 (12,3; 17,1)
Hazardratio [(95%-BI) en p-waarde]	0,576 (0,463; 0,718), p<0,000001		0,563 (0,461; 0,687), p<0,000001	
Progressievrije overleving volgens onafhankelijke beoordeling				
Aantal voorvallen (%)	152 (34,2)	96 (43,2)	193 (43,5)	118 (53,2)
Mediane PFS [maanden (95%-BI)]	30,5 (27,4; NE)	19,3 (16,4; 30,6)	35,7 (27,7; 38,9)	19,5 (16,6; 26,6)
Hazardratio (95%-BI) en	0,653 (0,505; 0,844), p=0,000532		0,611 (0,485; 0,769), p=0,000012	

Tabel 6. PALOMA-2 ('intent to treat'-populatie) – Werkzaamheidsresultaten gebaseerd op de primaire en de bijgewerkte cut-offdata

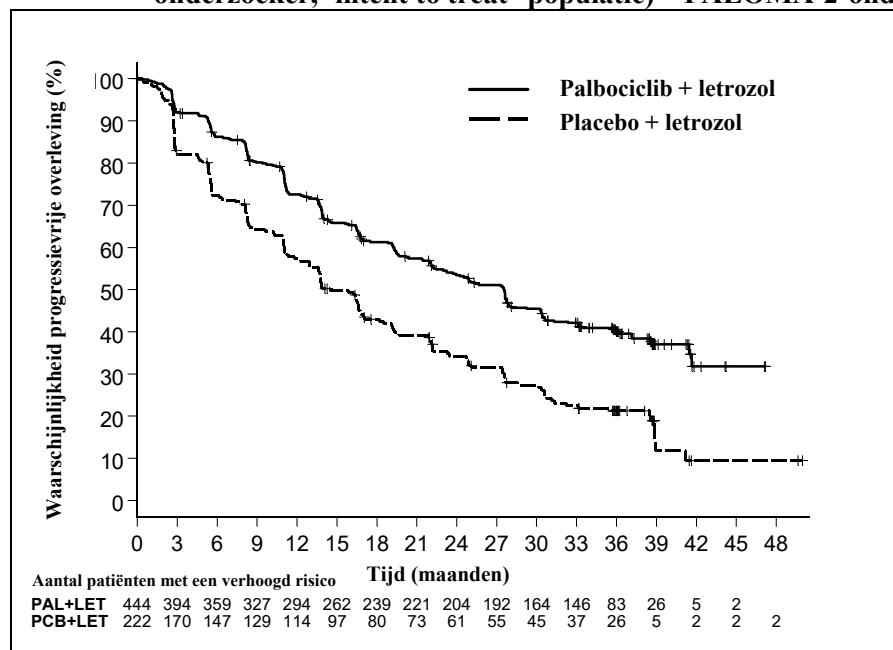
	Primaire analyse (cut-offdatum: 26 februari 2016)		Bijgewerkte analyse (cut-offdatum: 31 mei 2017)	
	IBRANCE plus letrozol (N = 444)	Placebo plus letrozol (N = 222)	IBRANCE plus letrozol (N = 444)	Placebo plus letrozol (N = 222)
1-zijdige p-waarde				
OR* [% (95%-BI)]	46,4 (41,7; 51,2)	38,3 (31,9; 45,0)	47,5 (42,8; 52,3)	38,7 (32,3; 45,5)
OR* meetbare ziekte [% (95%-BI)]	60,7 (55,2; 65,9)	49,1 (41,4; 56,9)	62,4 (57,0; 67,6)	49,7 (42,0; 57,4)
CBR* [% (95%-BI)]	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 = aantal patiënten; BI = betrouwbaarheidsinterval; NE = *not estimable* (geen schatting mogelijk); OR = objectieve respons; CBR = *clinical benefit response* (klinisch-voordeelrespons); PFS = progressievrije overleving.

* Resultaten voor secundaire eindpunten zijn gebaseerd op bevestigde en onbevestigde responsen volgens RECIST 1.1.

De Kaplan-Meier-curves voor PFS gebaseerd op de bijgewerkte cut-offdatum van 31 mei 2017 worden weergegeven in figuur 1 hieronder.

Figuur 1. Kaplan-Meier-curve van progressievrije overleving (beoordeling door de onderzoeker, 'intent to treat'-populatie) – PALOMA-2-onderzoek (31 mei 2017)



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

Er is een serie PFS-analyses op vooraf gespecificeerde subgroepen uitgevoerd, gebaseerd op prognostische factoren en kenmerken bij baseline, om de interne consistentie van het effect van de behandeling te onderzoeken. In de arm met palbociclib plus letrozol werd een afname van het risico op ziekteprogressie of overlijden waargenomen in alle afzonderlijke subgroepen van patiënten gedefinieerd aan de hand van stratificatiefactoren en baselinekenmerken in de primaire en in de bijgewerkte analyse.

Gebaseerd op de cut-offdatum van de gegevens van 31 mei 2017 werd deze afname van het risico nog steeds waargenomen in de volgende subgroepen: (1) patiënten met viscerale metastasen (HR 0,62 [95%-BI: 0,47; 0,81], mediane progressievrije overleving [mPFS] 19,3 maanden versus 12,3 maanden) of zonder viscerale metastasen (HR 0,50 [95%-BI: 0,37; 0,67], mPFS 35,9 maanden versus 17,0 maanden) en (2) patiënten of met alleen ziekte beperkt tot het bot (HR 0,41 [95%-BI: 0,26; 0,63], mPFS 36,2 maanden versus 11,2 maanden) of zonder alleen ziekte beperkt tot het bot (HR 0,62 [95%-BI: 0,50; 0,78], mPFS 24,2 maanden versus 14,5 maanden). Vergelijkbaar werd een afname van het

risico op ziekteprogressie of overlijden in de arm met palbociclib plus letrozol waargenomen bij 512 patiënten van wie de tumor positief testte voor Rb-eiwitexpressie met immunohistochemie (IHC) (HR 0,543 [95%-BI: 0,433; 0,681], mPFS 27,4 maanden versus 13,7 maanden). Bij de 51 patiënten met IHC negatief voor Rb-eiwitexpressie was het verschil tussen behandelingsarmen niet statistisch significant (HR 0,868 [95%-BI: 0,424; 1,777], mPFS 23,2 versus 18,5 maanden) respectievelijk voor de arm met palbociclib plus letrozol en de arm met placebo plus letrozol.

Additionele werkzaamheidsgegevens (OR en tijd tot respons [TTR]) geëvalueerd in subgroepen van patiënten met of zonder viscerale ziekte, gebaseerd op de bijgewerkte cut-offdatum van 31 mei 2017, worden weergegeven in tabel 7.

Tabel 7. Werkzaamheidsresultaten bij patiënten met viscerale of niet-viscerale ziekte uit het PALOMA-2-onderzoek ('intent to treat'-populatie; cut-offdatum: 31 mei 2017)

	Viscerale ziekte		Niet-viscerale ziekte	
	IBRANCE plus letrozol (N=214)	Placebo plus letrozol (N=110)	IBRANCE plus letrozol (N=230)	Placebo plus letrozol (N=112)
OR [% (95%-BI)]	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, Mediaan [maanden (spreiding)]	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 = aantal patiënten; BI = betrouwbaarheidsinterval; OR = objectieve respons gebaseerd op bevestigde en onbevestigde responsen volgens RECIST 1.1; TTR = tijd tot eerste tumorrespons (*time to first tumour response*).

Op het moment van de bijgewerkte analyses was de mediane tijd van randomisatie tot tweede opvolgende behandeling 38,8 maanden in de arm met palbociclib plus letrozol en 28,8 maanden in de arm met placebo plus letrozol, HR 0,73 (95%-BI: 0,58; 0,91).

Gerandomiseerd fase 3-onderzoek PALOMA-3: IBRANCE in combinatie met fulvestrant

De werkzaamheid van palbociclib in combinatie met fulvestrant versus fulvestrant plus placebo is geëvalueerd in een internationaal, gerandomiseerd, dubbelblind, multicenter onderzoek met parallelle groepen, uitgevoerd bij vrouwen met HR-positieve, HER2-negatieve, lokaal gevorderde borstkanker die niet in aanmerking kwamen voor resectie of radiotherapie met curatief oogmerk of met gemetastaseerde borstkanker, ongeacht hun menopauzale status, bij wie ziekteprogressie optrad na eerdere hormoonbehandeling in de (neo)adjuvante of gemetastaseerde setting.

In totaal werden 521 pre-/peri- en postmenopauzale vrouwen met ziekteprogressie binnen 12 maanden na het voltooiën van de adjuvante hormoonbehandeling, of binnen 1 maand na eerdere hormoonbehandeling voor gevorderde ziekte, gerandomiseerd in een verhouding van 2:1 naar palbociclib plus fulvestrant of placebo plus fulvestrant, en gestratificeerd naar gedocumenteerde gevoeligheid voor eerdere hormoonbehandeling, menopauzale status bij opname in het onderzoek (pre-/peri- versus postmenopauzaal) en aanwezigheid van viscerale metastasen. Pre-/perimenopauzale vrouwen kregen de LHRH-agonist gosereline.

Patiënten met gevorderde/gemetastaseerde, symptomatische, viscerale uitzaaiing, die op korte termijn een risico hadden op levensbedreigende complicaties (waaronder patiënten met massieve ongecontroleerde effusies [pleuraal, pericardiaal, peritoneaal], pulmonale lymfangitis en meer dan 50% aantasting van de lever) waren niet geschikt voor inclusie in het onderzoek.

Patiënten bleven de hun toegewezen behandeling krijgen tot objectieve ziekteprogressie, symptomatische achteruitgang, onaanvaardbare toxiciteit, overlijden of intrekking van de toestemming, afhankelijk van hetgeen het eerst optrad. Cross-over tussen behandelingsarmen was niet toegestaan.

Patiënten waren goed gematcht op demografische kenmerken bij baseline en prognostische kenmerken tussen de arm met palbociclib plus fulvestrant en de arm met placebo plus fulvestrant. De mediane leeftijd van de in dit onderzoek opgenomen patiënten was 57 jaar (spreiding 29 - 88). De meeste

patiënten in beide behandelingsarmen waren blank, hadden een gedocumenteerde gevoeligheid voor eerdere hormoonbehandeling en waren postmenopauzaal. Ongeveer 20% van de patiënten was pre-/perimenopauzaal. Alle patiënten hadden eerder een systemische behandeling gehad en de meeste patiënten in beide behandelingsarmen hadden eerder een chemokuur gehad voor hun primaire diagnose. Meer dan de helft (62%) had een ECOG PS van 0, 60% had viscerale metastasen en 60% had meer dan 1 eerdere hormoonkuur gehad voor hun primaire diagnose.

Het primaire eindpunt van het onderzoek was de door de onderzoeker beoordeelde PFS, geëvalueerd volgens RECIST 1.1. Ondersteunende PFS-analyses waren gebaseerd op een onafhankelijke, centrale radiologische beoordeling. Secundaire eindpunten waren onder meer OR, CBR, OS, veiligheid en verslechtering voor het eindpunt ‘pijn’ (TTD, *time to deterioration*).

Het primaire eindpunt van het onderzoek, het verlengen van de door de onderzoeker beoordeelde PFS bij de tussentijdse analyse op 82% van de geplande PFS-voorvallen, werd bereikt; de resultaten overschreden de vooraf gespecificeerde grens voor de werkzaamheid volgens Haybittle-Peto ($\alpha = 0,00135$), hetgeen een statistisch significante verlenging van de PFS en een klinisch relevant behandelingseffect aantoonde. De verder bijgewerkte werkzaamheidsgegevens worden weergegeven in tabel 8.

Na een mediane follow-up tijd van 45 maanden werd de uiteindelijke OS-analyse uitgevoerd die was gebaseerd op 310 voorvallen (60% van de gerandomiseerde patiënten). Er werd een verschil in mediane OS van 6,9 maanden waargenomen in de arm met palbociclib plus fulvestrant in vergelijking met de arm met placebo plus fulvestrant; dit resultaat was niet statistisch significant op het vooraf gespecificeerde significantieniveau van 0,0235 (1-zijdig). In de arm met placebo plus fulvestrant kreeg 15,5% van de gerandomiseerde patiënten palbociclib en andere CDK-remmers als verdere behandelingen na progressie.

De resultaten van de door de onderzoeker beoordeelde PFS en uiteindelijke OS-gegevens uit het PALOMA-3-onderzoek worden weergegeven in tabel 8. De relevante Kaplan-Meier-curves worden weergegeven in respectievelijk figuur 2 en 3.

Tabel 8. Werkzaamheidsresultaten – PALOMA-3-onderzoek (beoordeling door de onderzoeker, ‘intent to treat’-populatie)

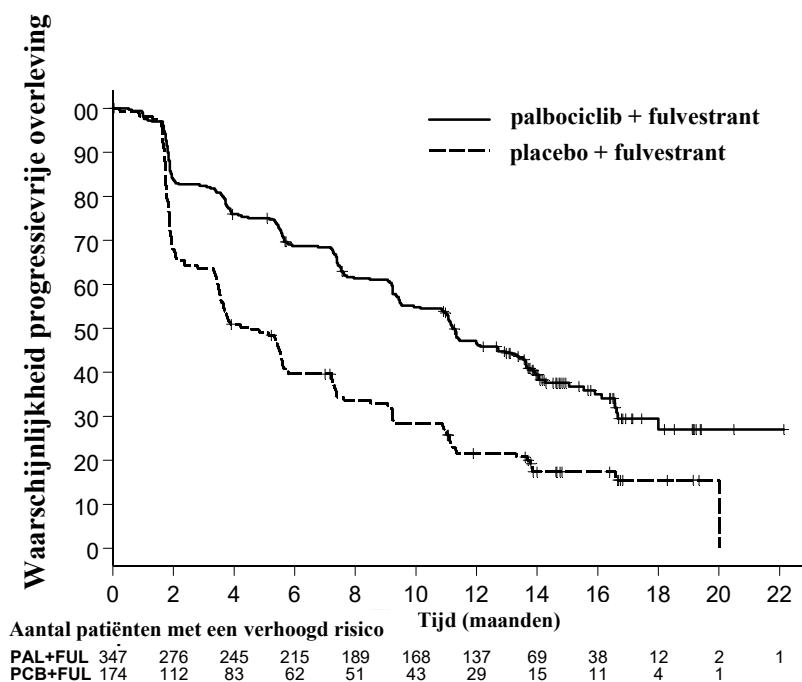
	Bijgewerkte analyse (cut-offdatum: 23 oktober 2015)	
	IBRANCE plus fulvestrant (N = 347)	Placebo plus fulvestrant (N = 174)
Progressievrije overleving (PFS)		
Aantal voorvallen (%)	200 (57,6)	133 (76,4)
Mediaan [maanden (95%-BI)]	11,2 (9,5; 12,9)	4,6 (3,5; 5,6)
Hazardratio (95%-BI) en p-waarde	0,497 (0,398; 0,620), p <0,000001	
Secundaire werkzaamheidseindpunten		
OR [% (95%-BI)]	26,2 (21,7; 31,2)	13,8 (9,0; 19,8)
OR (meetbare ziekte) [% (95%-BI)]	33,7 (28,1; 39,7)	17,4 (11,5; 24,8)
CBR [% (95%-BI)]	68,0 (62,8; 72,9)	39,7 (32,3; 47,3)
Uiteindelijke algehele overleving (OS) (cut-offdatum: 13 april 2018)		
Aantal voorvallen (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Mediaan [maanden (95%-BI)]	34,9 (28,8; 40,0)	28,0 (23,6; 34,6)
Hazardratio (95%-BI) en p-waarde [†]	0,814 (0,644; 1,029) p=0,0429 ^{†*}	

CBR = *clinical benefit response* (klinisch-voordeelrespons); BI = betrouwbaarheidsinterval; N = aantal patiënten; OR = objectieve respons; Resultaten voor secundaire eindpunten zijn gebaseerd op bevestigde en onbevestigde responsen volgens RECIST 1.1.

* Niet statistisch significant

† 1-zijdige p-waarde uit de log-ranktoets gestratificeerd naar de aanwezigheid van viscerale uitzaaiingen en gevoeligheid voor eerdere hormoonbehandeling per randomisatie.

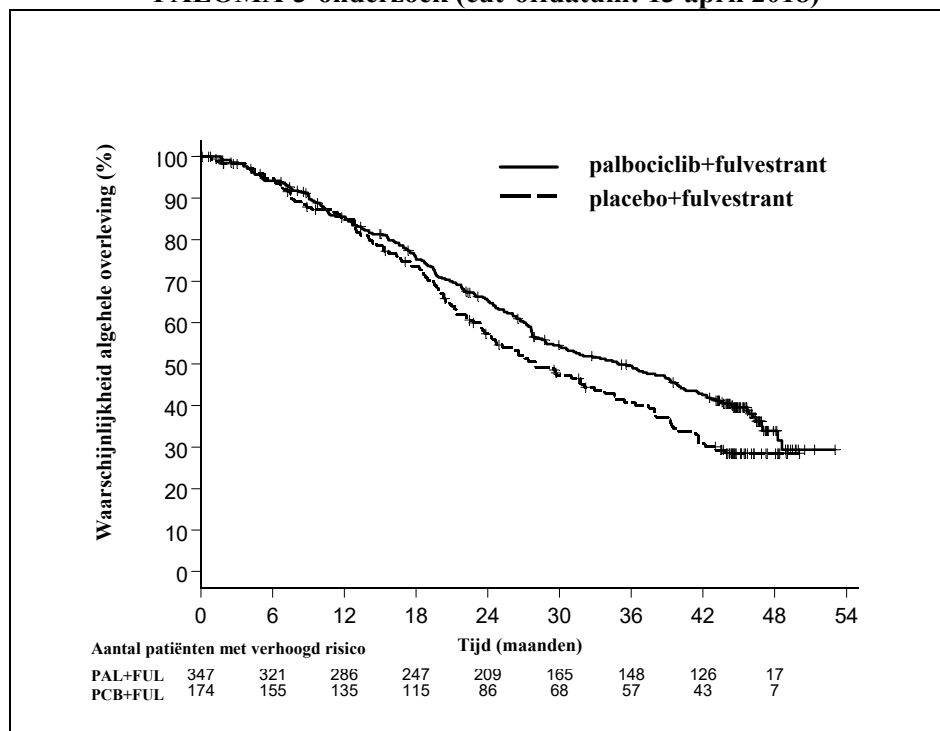
Figuur 2. Kaplan-Meier-curve van progressievrije overleving (beoordeling door de onderzoeker, ‘intent to treat’-populatie) – PALOMA-3-onderzoek (cut-offdatum: 23 oktober 2015)



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

In de arm met palbociclib plus fulvestrant werd een afname van het risico op ziekteprogressie of overlijden waargenomen in alle afzonderlijke subgroepen van patiënten gedefinieerd aan de hand van stratificatiefactoren en baselinekenmerken. Dit was duidelijk voor pre-/perimenopauzale vrouwen (HR 0,46 [95%-BI: 0,28; 0,75]) en postmenopauzale vrouwen (HR 0,52 [95%-BI: 0,40; 0,66]) en voor patiënten met viscerale locatie van gemetastaseerde ziekte (HR 0,50 [95%-BI: 0,38; 0,65]) en niet-viscerale locatie van gemetastaseerde ziekte (HR 0,48 [95%-BI: 0,33; 0,71]). Voordeel werd ook waargenomen ongeacht eerdere behandelingslijnen in de gemetastaseerde situatie, of het aantal lijnen nu 0 (HR 0,59 [95%-BI: 0,37; 0,93]), 1 (HR 0,46 [95%-BI: 0,32; 0,64]), 2 (HR 0,48 [95%-BI: 0,30; 0,76]) of ≥ 3 (HR 0,59 [95%-BI: 0,28; 1,22]) was.

Figuur 3. Kaplan-Meier-curve van algehele overleving ('intent to treat'-populatie) – PALOMA-3-onderzoek (cut-offdatum: 13 april 2018)



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

Additionele werkzaamheidsgegevens (OR en TTR) geëvalueerd in subgroepen van patiënten met of zonder viscerale ziekte worden weergegeven in tabel 9.

Tabel 9. Werkzaamheidsresultaten bij viscerale en niet-viscerale ziekte uit het PALOMA-3-onderzoek ('intent to treat'-populatie)

	Viscerale ziekte		Niet-viscerale ziekte	
	IBRANCE plus fulvestrant (N=206)	Placebo plus fulvestrant (N=105)	IBRANCE plus fulvestrant (N=141)	Placebo plus fulvestrant (N=69)
OR [% (95%-BI)]	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, Mediaan [maanden (spreiding)]	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=aantal patiënten; BI=betrouwbaarheidsinterval; OR=objectieve respons gebaseerd op bevestigde en onbevestigde responsen volgens RECIST 1.1; TTR=tijd tot eerste tumorrespons (*time to first tumour response*).

Door de patiënt gemelde symptomen werden beoordeeld met de kwaliteit van leven-vragenlijst (QLQ, *Quality of Life Questionnaire*) C30 van de EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) en de module Borstkanker van deze organisatie (EORTC QLQ-BR23). In totaal vulden 335 patiënten in de arm met palbociclib plus fulvestrant en 166 patiënten in de arm met alleen fulvestrant de vragenlijst in bij baseline en bij ten minste één postbaseline-bezoek.

De tijd tot achteruitgang was vooraf gespecificeerd als de tijd tussen baseline en het eerste optreden van een stijging in de pijnsymptoomscores met ≥ 10 punten ten opzichte van baseline. Toevoeging van palbociclib aan fulvestrant leidde tot een voordeel met betrekking tot symptomen doordat de tijd tot verslechtering van pijnsymptomen significant werd verlengd ten opzichte van placebo plus fulvestrant (mediane tijd 8,0 maanden versus 2,8 maanden; HR 0,64 [95%-BI: 0,49; 0,85]; $p < 0,001$).

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met IBRANCE in alle subgroepen van pediatrische patiënten met borstcarcinoom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van palbociclib werd bepaald bij patiënten met solide tumoren, waaronder gevorderde borstkanker, en bij gezonde vrijwilligers.

Absorptie

De gemiddelde C_{max} van palbociclib wordt over het algemeen tussen 6 en 12 uur na orale toediening waargenomen. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid van palbociclib na een orale dosis van 125 mg bedraagt 46%. In het dosisbereik van 25 mg tot 225 mg stijgen de oppervlakte onder de curve (AUC) en C_{max} over het algemeen evenredig met de dosis. Steady-state werd binnen 8 dagen na herhaalde eenmaaldaagse toediening bereikt. Bij herhaalde eenmaaldaagse toediening hoopt palbociclib zich op met een mediane accumulatieverhouding van 2,4 (spreiding 1,5-4,2).

Effect van voedsel

De absorptie van en blootstelling aan palbociclib waren bij ongeveer 13% van de populatie onder nuchtere condities zeer laag. Inname van voedsel verhoogde de blootstelling aan palbociclib in deze kleine subgroep van de populatie, maar veranderde in de rest van de populatie de blootstelling niet in klinisch relevante mate. Vergeleken met palbociclib dat onder nuchtere condities (overnacht vasten) werd gegeven, stegen de AUC_{inf} en C_{max} van palbociclib met 21% en 38% bij toediening in combinatie met vetrijk voedsel, met 12% en 27% samen met vetarm voedsel en met 13% en 24% wanneer er 1 uur vóór en 2 uur na de toediening van palbociclib matig vetrijk voedsel werd gegeven. Daarnaast verlaagde de inname van voedsel de variabiliteit van de blootstelling aan palbociclib bij dezelfde proefpersoon en tussen proefpersonen significant. Op basis van deze resultaten dient palbociclib met voedsel te worden ingenomen (zie rubriek 4.2).

Distributie

De binding van palbociclib aan humane plasma-eiwitten was *in vitro* ~85%, zonder afhankelijkheid van de concentratie. De gemiddelde ongebonden fractie (f_u) van palbociclib in humaan plasma *in vivo* nam stapsgewijs toe met een verslechterende leverfunctie. Er was geen duidelijke trend in de gemiddelde palbociclib f_u in humaan plasma *in vivo* met een verslechterende nierfunctie. De *in vitro*-opname van palbociclib in humane hepatocyten gebeurde voornamelijk via passieve diffusie. Palbociclib is geen substraat van OATP1B1 of OATP1B3.

Biotransformatie

In-vitro- en *in-vivo*-onderzoeken wijzen erop dat palbociclib bij mensen in hoge mate wordt gemetaboliseerd in de lever. Na orale toediening van een enkelvoudige dosis van 125 mg [^{14}C]-palbociclib aan mensen waren de belangrijkste primaire metabole routes voor palbociclib oxidering en sulfonering, waarbij acylering en glucuronidering als minder belangrijke routes bijdroegen. Palbociclib was de belangrijkste van het geneesmiddelafgeleide entiteit in plasma.

Het meeste materiaal werd als metabolieten uitgescheiden. In feces was het sulfaminezuurconjugaat van palbociclib de belangrijkste geneesmiddelgerelateerde component, die 25,8% van de toegediende dosis vertegenwoordigde. *In-vitro*-onderzoeken met humane hepatocyten, cytosol- en S9-fracties van de lever en recombinant-sulfotransferase- (SULT-) enzymen hebben aangetoond dat vooral CYP3A en SULT2A1 betrokken zijn bij de metabolisatie van palbociclib.

Eliminatie

De geometrisch gemiddelde schijnbare orale klaring (CL/F) van palbociclib bedroeg 63 l/uur en de gemiddelde plasma-eliminatiehalfwaardetijd bedroeg 28,8 uur bij patiënten met gevorderde borstkanker. Bij 6 gezonde mannelijke proefpersonen die een enkelvoudige orale dosis [^{14}C]-palbociclib kregen, werd een mediaan percentage 92% van de totale toegediende dosis

radioactiviteit binnen 15 dagen teruggevonden; feces (74% van de dosis) was de belangrijkste uitscheidingsroute en 17% van de dosis werd teruggevonden in de urine. De uitscheiding van onveranderd palbociclib in feces en urine bedroeg respectievelijk 2% en 7% van de toegediende dosis.

In vitro is palbociclib in klinisch relevante concentraties geen remmer van CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 en 2D6, en geen inductor van CYP1A2, 2B6, 2C8 en 3A4.

In-vitro-evaluaties wijzen erop dat palbociclib in klinisch relevante concentraties een laag potentieel heeft om de activiteit van organische-anionentransporters (OAT)1, OAT3, organische-kationentransporter (OCT)2, organische-anionentransporterende polypeptiden (OATP)1B1, OATP1B3 en galzoutexportpomp BSEP (*bile salt export pump*) te remmen.

Speciale populaties

Leeftijd, geslacht en lichaamsgewicht

Gebaseerd op een farmacokinetische populatie-analyse van 183 patiënten met kanker (50 mannelijke en 133 vrouwelijke patiënten, leeftijd variërend van 22 tot 89 jaar en lichaamsgewicht variërend van 38 tot 123 kg), werd vastgesteld dat het geslacht geen effect had op de blootstelling aan palbociclib en dat leeftijd en lichaamsgewicht geen klinisch belangrijk effect hadden op de blootstelling aan palbociclib.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van palbociclib is niet geëvalueerd bij patiënten in de leeftijd < 18 jaar.

Leverinsufficiëntie

Gegevens van een farmacokinetisch onderzoek bij proefpersonen met variërende mate van leverfunctie wijzen erop dat de ongebonden blootstelling aan palbociclib (ungebonden AUC_{inf}) afnam met 17% bij proefpersonen met lichte leverinsufficiëntie (Child-Pugh-klasse A) en toenam met respectievelijk 34% en 77% bij proefpersonen met matige (Child-Pugh-klasse B) en ernstige (Child-Pugh-klasse C) leverinsufficiëntie, vergeleken met proefpersonen met normale leverfunctie. De maximale ongebonden blootstelling aan palbociclib (ungebonden C_{max}) nam toe met respectievelijk 7%, 38% en 72% voor lichte, matige en ernstige leverinsufficiëntie, vergeleken met proefpersonen met normale leverfunctie. Daarnaast, gebaseerd op een farmacokinetische populatie-analyse van 183 patiënten met gevorderde kanker, waarbij 40 patiënten lichte leverinsufficiëntie hadden gebaseerd op de classificatie van het National Cancer Institute (NCI) (totaal bilirubine \leq de bovengrens van de normaalwaarde (ULN) en aspartaataminotransferase (ASAT) $>$ ULN, of totaal bilirubine $>$ 1,0 tot $1,5 \times$ ULN en elke ASAT-waarde), bleek dat lichte leverinsufficiëntie geen effect had op de farmacokinetiek van palbociclib.

Nierinsufficiëntie

Gegevens van een farmacokinetisch onderzoek bij proefpersonen met variërende mate van nierfunctie wijzen erop dat de totale blootstelling aan palbociclib (AUC_{inf}) toenam met respectievelijk 39%, 42% en 31% bij lichte ($60 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 90 \text{ ml/min}$), matige ($30 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$) en ernstige ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) nierinsufficiëntie, vergeleken met proefpersonen met normale ($\text{CrCl} \geq 90 \text{ ml/min}$) nierfunctie. De maximale blootstelling aan palbociclib (C_{max}) nam toe met respectievelijk 17%, 12% en 15% voor lichte, matige en ernstige nierinsufficiëntie, vergeleken met proefpersonen met normale nierfunctie. Daarnaast, gebaseerd op een farmacokinetische populatie-analyse van 183 patiënten met gevorderde kanker, waarbij 73 patiënten lichte nierinsufficiëntie hadden en 29 patiënten matige nierinsufficiëntie hadden, bleek dat lichte en matige nierinsufficiëntie geen effect hadden op de farmacokinetiek van palbociclib. De farmacokinetiek van palbociclib is niet onderzocht bij hemodialysepatiënten.

Etniciteit

In een farmacokinetisch onderzoek bij gezonde vrijwilligers waren de AUC_{inf} - en C_{max} -waarden van palbociclib bij Japanse proefpersonen respectievelijk 30% en 35% hoger dan bij niet-Aziatische proefpersonen na een enkelvoudige orale dosis. Deze bevinding werd echter niet consistent gereproduceerd in verdere onderzoeken bij Japanse of Aziatische patiënten met borstkanker na

meerdere toedieningen. Gebaseerd op een analyse van de cumulatieve farmacokinetische, veiligheids- en werkzaamheidsgegevens in Aziatische en niet-Aziatische populaties wordt er geen dosisaanpassing nodig geacht op grond van het Aziatische ras.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De bevindingen voor de primaire doelorganen met potentiële relevantie voor mensen betroffen effecten op het hematolymfopoëtisch stelsel en de mannelijke geslachtsorganen bij ratten en honden in maximaal 39 weken durende onderzoeken. Effecten op het glucosemetabolisme waren geassocieerd met bevindingen in de pancreas en met secundaire effecten op de ogen, het gebit, de nieren en vetweefsel in ≥ 15 weken durende onderzoeken bij alleen ratten, en er werden alleen bij ratten botveranderingen waargenomen na toediening gedurende 27 weken. Deze systemische toxiciteiten werden over het algemeen waargenomen bij klinisch relevante blootstellingen, gebaseerd op de AUC. Bovendien werden cardiovasculaire effecten (QTc verlenging, verlaagde hartslag, verhoogd RR-interval en verhoogde systolische bloeddruk) vastgesteld bij d.m.v. telemetrie gemeten honden bij ≥ 4 maal de klinische blootstelling bij mensen, gebaseerd op de C_{max} . De reversibiliteit van de effecten op glucosehomeostase, pancreas, ogen, nieren en bot werd niet vastgesteld na een periode van 12 weken zonder toediening, terwijl wel gedeeltelijke tot volledige omkering van effecten op het hematolymfopoëtische stelsel en de mannelijke geslachtsorganen, het gebit en vetweefsel werd waargenomen.

Carcinogeen potentieel

Palbociclib werd beoordeeld op carcinogeen potentieel in een 6 maanden durend onderzoek bij transgene muizen en in een 2 jaar durend onderzoek bij ratten. Palbociclib was negatief voor carcinogeen potentieel bij transgene muizen bij doses tot 60 mg/kg/dag ('no observed effect level' [NOEL] ongeveer 11 keer de klinische blootstelling bij mensen, gebaseerd op de AUC). De palbociclib-gerelateerde neoplastische bevindingen bij ratten omvatten een verhoogde incidentie van microgliaceltumoren in het centrale zenuwstelsel bij mannetjes bij 30 mg/kg/dag; er waren geen neoplastische bevindingen bij vrouwtjesratten bij doses tot 200 mg/kg/dag. Het NOEL voor palbociclib-gerelateerde effecten op het carcinogeen potentieel bedroeg respectievelijk 10 mg/kg/dag (ongeveer 2 keer de klinische blootstelling bij mensen, gebaseerd op de AUC) en 200 mg/kg/dag (ongeveer 4 keer de klinische blootstelling bij mensen, gebaseerd op de AUC) bij mannetjes en vrouwtjes. De relevantie van de neoplastische bevindingen bij mannetjesratten voor mensen is onbekend.

Genotoxiciteit

Palbociclib was niet mutageen in een bacteriële omgekeerde-mutatie-analyse (Ames-test) en induceerde geen structurele chromosoomafwijkingen in de *in vitro* humane lymfocyten-chromosoomafwijkingen-test.

Palbociclib induceerde via een aneugeen mechanisme micronuclei in ovariumcellen van Chinese hamsters *in vitro* en in het beenmerg van mannetjesratten, bij doses ≥ 100 mg/kg/dag. De blootstelling van dieren bij het 'no observed effect level' voor aneugeniciteit was ongeveer 7 maal de klinische blootstelling bij mensen, gebaseerd op de AUC.

Verminderde vruchtbaarheid

Palbociclib had geen negatieve invloed op het paren of de vruchtbaarheid bij vrouwtjesratten bij de geteste doses tot 300 mg/kg/dag (ongeveer 3 maal de klinische blootstelling bij mensen, gebaseerd op de AUC) en er werden geen bijwerkingen waargenomen in weefsels van vrouwelijke geslachtsorganen in toxiciteitsonderzoeken met herhaalde doses tot 300 mg/kg/dag bij ratten en 3 mg/kg/dag bij honden (respectievelijk ongeveer 5 en 3 maal de klinische blootstelling bij mensen, gebaseerd op de AUC).

Van palbociclib wordt aangenomen dat het bij mannen de voortplantingsfunctie en de vruchtbaarheid kan aantasten, gebaseerd op niet-klinische bevindingen bij ratten en honden. Met palbociclib verband

houdende bevindingen in de testis, epididymis, prostaat en zaadblaasjes betroffen afgenomen orgaangewicht, atrofie of degeneratie, hypospermie, intratubulair celdébris, lagere motiliteit en dichtheid van sperma en verlaagde secretie. Deze bevindingen werden waargenomen bij ratten en/of honden bij blootstellingen van respectievelijk ≥ 9 maal of subtherapeutisch ten opzichte van de klinische blootstelling bij mensen, gebaseerd op de AUC. Gedeeltelijke reversibiliteit van effecten op de mannelijke geslachtsorganen werd bij ratten en honden waargenomen na een periode zonder toediening gedurende respectievelijk 4 en 12 weken. Ondanks deze bevindingen met betrekking tot de mannelijke geslachtsorganen waren er geen effecten op het paren of de vruchtbaarheid van mannetjesratten bij geprojecteerde blootstellingsniveaus die 13 maal zo hoog waren als de klinische blootstelling bij mensen, gebaseerd op de AUC.

Ontwikkelingstoxiciteit

Palbociclib is een reversibele remmer van de cyclineafhankelijke kinasen 4 en 6, welke beide betrokken zijn bij de regulering van de celcyclus. Daarom kan er een risico op schade aan de foetus bestaan wanneer het tijdens de zwangerschap wordt gebruikt. Palbociclib was foetotoxisch bij drachtige dieren. Er werd bij ratten een verhoogde incidentie van een skeletafwijking (verhoogde incidentie van een aanwezige rib bij de zevende halswervel) waargenomen bij ≥ 100 mg/kg/dag. Verlaagde foetale lichaamsgewichten werden waargenomen bij een maternaal toxische dosis van 300 mg/kg/dag bij ratten (3 maal de klinische blootstelling bij mensen, gebaseerd op de AUC) en een verhoogde incidentie van skeletafwijkingen, waaronder kleine falangen in de voorpoot, werd waargenomen bij een maternaal toxische dosis van 20 mg/kg/dag bij konijnen (4 maal de klinische blootstelling bij mensen, gebaseerd op de AUC). De werkelijke foetale blootstelling en de passage van de placenta zijn niet onderzocht.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule-inhoud

Microkristallijne cellulose
Lactosemonohydraat
Natriumzetmeelglycolaat type A
Colloïdaal watervrij silica
Magnesiumstearaat

Capsulewand

Gelatine
Rood ijzeroxide (E172)
Geel ijzeroxide (E172)
Titaandioxide (E171)

Drukinkt

Schellak
Titaandioxide (E171)
Ammoniumhydroxide (28% oplossing)
Propyleenglycol
Simeticon

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PCTFE/PVC/Al-blisterverpakking met 7 harde capsules (een capsule per vakje). Elke doos bevat 21 harde capsules (3 blisterverpakkingen per verpakking) of 63 harde capsules (9 blisterverpakkingen per verpakking).

HDPE-flessen met een sluiting van PP, met 21 harde capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

IBRANCE 75 mg harde capsules

EU/1/16/1147/001

EU/1/16/1147/002

EU/1/16/1147/007

IBRANCE 100 mg harde capsules

EU/1/16/1147/003

EU/1/16/1147/004

EU/1/16/1147/008

IBRANCE 125 mg harde capsules

EU/1/16/1147/005

EU/1/16/1147/006

EU/1/16/1147/009

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 9 november 2016

Datum van laatste verlenging:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

IBRANCE 75 mg filmomhulde tabletten
IBRANCE 100 mg filmomhulde tabletten
IBRANCE 125 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

IBRANCE 75 mg filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet bevat 75 mg palbociclib.

IBRANCE 100 mg filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg palbociclib.

IBRANCE 125 mg filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet bevat 125 mg palbociclib.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

IBRANCE 75 mg filmomhulde tabletten
Ronde, lichtpaarse, filmomhulde tabletten van 10,3 mm met aan de ene zijde de opdruk 'Pfizer' en aan de andere zijde 'PBC 75'.

IBRANCE 100 mg filmomhulde tabletten
Ovale, groene, filmomhulde tabletten van 15,0 x 8,0 mm met aan de ene zijde de opdruk 'Pfizer' en aan de andere zijde 'PBC 100'.

IBRANCE 125 mg filmomhulde tabletten
Ovale, lichtpaarse, filmomhulde tabletten van 16,2 x 8,6 mm met aan de ene zijde de opdruk 'Pfizer' en aan de andere zijde 'PBC 125'.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

IBRANCE is geïndiceerd voor de behandeling van hormoonreceptor-positieve (HR-positieve), humane epidermale-groefactorreceptor 2-negatieve (HER2-negatieve) lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker:

- in combinatie met een aromataseremmer;
- in combinatie met fulvestrant bij vrouwen die eerder hormoonbehandeling hebben gehad (zie rubriek 5.1)

Bij pre- of perimenopauzale vrouwen dient de hormoonbehandeling te worden gecombineerd met een luteïniserend hormoon-‘releasing’ hormoon-agonist (LHRH-agonist).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met IBRANCE dient te worden gestart door en onder toezicht te staan van een arts die ervaring heeft met het gebruik van geneesmiddelen tegen kanker.

Dosering

De aanbevolen dosis is eenmaal daags 125 mg palbociclib gedurende 21 opeenvolgende dagen gevolgd door 7 dagen zonder behandeling (schema 3/1). Deze perioden vormen samen een volledige cyclus van 28 dagen. De behandeling met IBRANCE dient te worden voortgezet zolang de patiënt klinisch baat heeft bij de behandeling of totdat er onaanvaardbare toxiciteit optreedt.

Wanneer een aromataseremmer samen met palbociclib wordt toegediend, dient de aromataseremmer te worden toegediend volgens het dosisschema dat staat vermeld in de Samenvatting van de productkenmerken. De behandeling van pre-/perimenopauzale vrouwen met de combinatie van palbociclib en een aromataseremmer dient altijd vergezeld te gaan van een LHRH-agonist (zie rubriek 4.4).

Wanneer fulvestrant samen met palbociclib wordt toegediend, is de aanbevolen dosis fulvestrant 500 mg, intramusculair toegediend op dag 1, 15 en 29, en daarna eenmaal per maand. Raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken van fulvestrant. Vóór de start van de behandeling met de combinatie van palbociclib en fulvestrant en tijdens de gehele duur van de behandeling dienen pre-/perimenopauzale vrouwen te worden behandeld met LHRH-agonisten volgens de lokale klinische praktijk.

Patiënten dienen te worden aangespoord om hun dosis elke dag ongeveer op hetzelfde tijdstip in te nemen. Als de patiënt braakt of een dosis overslaat, dient die dag geen extra dosis te worden ingenomen. De volgende dosis dient op het gebruikelijke tijdstip te worden ingenomen.

Dosisaanpassingen

Het wordt aangeraden de dosis IBRANCE aan te passen gebaseerd op de individuele veiligheid en verdraagbaarheid.

Voor de behandeling van sommige bijwerkingen kunnen tijdelijke onderbrekingen/opschortingen van de dosis en/of dosisverlagingen, dan wel definitieve stopzetting van de behandeling nodig zijn, volgens de schema's voor dosisverlaging die in tabellen 1, 2 en 3 staan vermeld (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Tabel 1. Aanbevolen dosisaanpassingen van IBRANCE wegens bijwerkingen

Dosisniveau	Dosis
Aanbevolen dosis	125 mg/dag
Eerste dosisverlaging	100 mg/dag
Tweede dosisverlaging	75 mg/dag*

* Als verdere dosisverlaging tot lager dan 75 mg/dag nodig is, staak de behandeling.

Een volledige bloedceltelling dient te worden uitgevoerd vóór de start van de behandeling met IBRANCE, aan het begin van elke cyclus, op dag 15 van de eerste 2 cycli en volgens klinische indicatie.

Bij patiënten die maximaal neutropenie graad 1 of 2 krijgen in de eerste 6 cycli dienen volledige bloedceltellingen voor volgende cycli om de 3 maanden te worden uitgevoerd, vóór het begin van een cyclus en volgens klinische indicatie.

Een absolute neutrofielentelling (ANC) van $\geq 1.000/\text{mm}^3$ en plaatjestellingen van $\geq 50.000/\text{mm}^3$ worden aanbevolen voor toediening van IBRANCE.

Tabel 2. Dosisaanpassing en behandelbeleid voor IBRANCE – Hematologische toxiciteiten

CTCAE-graad	Dosisaanpassingen
Graad 1 of 2	Er is geen dosisaanpassing nodig.
Graad 3 ^a	<p><u>Dag 1 van de cyclus:</u> Geen IBRANCE geven tot herstel tot graad ≤ 2 en de controle met volledige bloedceltelling binnen 1 week herhalen. Bij herstel tot graad ≤ 2: start de volgende cyclus met <i>dezelfde dosis</i>.</p> <p><u>Dag 15 van de eerste 2 cycli:</u> Bij graad 3 op dag 15, IBRANCE in de <i>huidige dosis</i> blijven geven om de cyclus te voltooien en de volledige bloedceltelling op dag 22 herhalen. Bij graad 4 op dag 22, zie richtlijnen voor graad 4 dosisaanpassingen hieronder.</p> <p>Overweeg dosisverlaging in gevallen van vertraagd (> 1 week) herstel van neutropenie graad 3 of wanneer neutropenie graad 3 op dag 1 van de volgende cycli terugkeert.</p>
Graad 3 ANC ^b (< 1.000 tot $500/\text{mm}^3$) + koorts $\geq 38,5$ °C en/of infectie	Op elk moment: Geen IBRANCE geven tot herstel tot graad ≤ 2 . Hervatten met de eerstvolgende lagere dosis.
Graad 4 ^a	Op elk moment: Geen IBRANCE geven tot herstel tot graad ≤ 2 . Hervatten met de eerstvolgende lagere dosis.

Gradering volgens CTCAE 4.0.

ANC = absolute neutrofielentelling; CTCAE = *Common Terminology Criteria for Adverse Events*;
LLN = ondergrens van normaal.

^a De tabel is van toepassing op alle hematologische bijwerkingen met uitzondering van lymfopenie (tenzij deze gepaard gaat met klinische voorvallen, bijv. opportunistische infecties).

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

Tabel 3. Dosisaanpassing en behandelbeleid van IBRANCE – Niet-hematologische toxiciteiten

CTCAE-graad	Dosisaanpassingen
Graad 1 of 2	Er is geen dosisaanpassing nodig.
Niet-hematologische toxiciteit graad ≥ 3 (indien persisterend ondanks medicamenteuze behandeling)	<p>Geen IBRANCE geven totdat de symptomen verminderd zijn tot:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Graad ≤ 1; • Graad ≤ 2 (indien dit niet als veiligheidsrisico voor de patiënt wordt beschouwd) <p>Hervatten met de eerstvolgende lagere dosis.</p>

Gradering volgens CTCAE 4.0.

CTCAE = *Common Terminology Criteria for Adverse Events*.

IBRANCE dient permanent te worden gestaakt bij patiënten met ernstige interstitiële longziekte (ILD, *interstitial lung disease*)/pneumonitis (zie rubriek 4.4).

Speciale populaties

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing van IBRANCE nodig bij patiënten in de leeftijd ≥ 65 jaar (zie rubriek 5.2).

Leverinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing van IBRANCE nodig bij patiënten met lichte of matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-klassen A en B). Bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-klasse C) is de aanbevolen dosis IBRANCE eenmaal daags 75 mg volgens schema 3/1 (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Nierinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing van IBRANCE nodig bij patiënten met lichte, matige of ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring $[CrCl] \geq 15$ ml/min). Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar bij hemodialysepatiënten om aanbevelingen voor dosisaanpassing te kunnen geven voor deze patiëntenpopulatie (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van IBRANCE bij kinderen en adolescenten < 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

IBRANCE is voor oraal gebruik. De tabletten kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2). Palbociclib dient niet met grapefruit of grapefruitsap te worden ingenomen (zie rubriek 4.5).

IBRANCE tabletten dienen in hun geheel te worden doorgeslikt (ze dienen niet te worden gekauwd, geplet of verdeeld voordat ze worden doorgeslikt). Een tablet dient niet te worden ingenomen als deze gebroken, gebarsten of anderszins beschadigd is.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gebruik van preparaten die sint-janskruid bevatten (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Pre-/perimenopauzale vrouwen

Ovariumablatie of suppressie met een LHRH-agonist is verplicht wanneer IBRANCE in combinatie met een aromataseremmer wordt toegediend aan pre-/perimenopauzale vrouwen, vanwege het werkingsmechanisme van aromataseremmers. Palbociclib in combinatie met fulvestrant bij pre-/perimenopauzale vrouwen is alleen onderzocht in combinatie met een LHRH-agonist.

Ernstige viscerale ziekte

De werkzaamheid en veiligheid van palbociclib zijn niet onderzocht bij patiënten met ernstige viscerale ziekte (zie rubriek 5.1).

Hematologische stoornissen

Dosisonderbreking, dosisverlaging of het uitstellen van de start van de behandelingscyclus wordt aanbevolen bij patiënten die neutropenie graad 3 of 4 ontwikkelen. Adequate controle dient uitgevoerd te worden (zie rubriek 4.2 en 4.8).

Interstitiële longziekte/pneumonitis

Ernstige, levensbedreigende of fatale ILD en/of pneumonitis kunnen optreden bij patiënten die worden behandeld met IBRANCE, wanneer dit wordt ingenomen in combinatie met hormoonbehandeling.

Tijdens verschillende klinische onderzoeken (PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3) had 1,4% van de met IBRANCE behandelde patiënten ILD/pneumonitis van enige graad, had 0,1% graad 3 en werden er geen gevallen van graad 4 of fatale gevallen gemeld. Bijkomende gevallen van ILD/pneumonitis zijn waargenomen na het in de handel brengen, waarbij fatale gevallen zijn gemeld (zie rubriek 4.8).

Patiënten dienen te worden gecontroleerd op pulmonale symptomen die op ILD/pneumonitis duiden (bijv. hypoxie, hoesten, dyspneu). IBRANCE dient onmiddellijk te worden onderbroken bij patiënten met nieuwe of verslechterende respiratoire symptomen en die vermoedelijk ILD/pneumonitis hebben ontwikkeld en de patiënt dient te worden geëvalueerd. IBRANCE dient permanent te worden gestaakt bij patiënten met ernstige ILD of pneumonitis (zie rubriek 4.2).

Infecties

Omdat IBRANCE myelosuppressieve eigenschappen heeft, kunnen patiënten vatbaarder zijn voor infecties.

Infecties kwamen vaker voor bij de met IBRANCE behandelde patiënten dan bij patiënten die in de respectievelijke vergelijkende arm werden behandeld in de gerandomiseerde klinische onderzoeken. Infecties van graad 3 en 4 traden op bij respectievelijk 5,6% en 0,9% van de met IBRANCE behandelde patiënten, in elke geneesmiddelencombinatie (zie rubriek 4.8).

Patiënten dienen te worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van infectie en te worden behandeld zoals medisch is aangewezen (zie rubriek 4.2).

Artsen dienen patiënten erop te wijzen dat zij episodes van koorts direct melden.

Leverinsufficiëntie

IBRANCE dient met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten met matige of ernstige leverinsufficiëntie, onder nauwlettende controle op tekenen van toxiciteit (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Nierinsufficiëntie

IBRANCE dient met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten met matige of ernstige nierinsufficiëntie, onder nauwlettende controle op tekenen van toxiciteit (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Gelijktijdige behandeling met remmers of inductoren van CYP3A4

Sterke remmers van CYP3A4 kunnen tot een verhoogde toxiciteit leiden (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4-remmers dient vermeden te worden tijdens behandeling met palbociclib. Gelijktijdige toediening dient alleen na zorgvuldige evaluatie van de potentiële risico's en baten te worden overwogen. Als gelijktijdige toediening van een sterke CYP3A4-remmer niet te vermijden is, verlaag dan de dosis IBRANCE tot eenmaal daags 75 mg. Wanneer de toediening van de sterke remmer wordt gestaakt, dient de dosis IBRANCE te worden verhoogd (na 3-5 halfwaardetijden van de remmer) tot de dosis die vóór het instellen van de sterke CYP3A-remmer werd gebruikt (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening van CYP3A-inductoren kan leiden tot verlaagde blootstelling aan palbociclib en dientengevolge een risico op uitblijven van werkzaamheid. Daarom dient gelijktijdig gebruik van palbociclib en sterke CYP3A4-inductoren te worden vermeden. Er zijn geen dosisaanpassingen nodig voor gelijktijdige toediening van palbociclib met matige CYP3A4-inductoren (zie rubriek 4.5).

Vrouwen die zwanger kunnen worden of hun partner

Vrouwen die zwanger kunnen worden of hun mannelijke partners moeten zeer effectieve anticonceptie gebruiken zolang zij IBRANCE innemen (zie rubriek 4.6).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Palbociclib wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A en het sulfotransferase-(SULT-) enzym SULT2A1. *In vivo* is palbociclib een zwakke, tijdsafhankelijke remmer van CYP3A.

Effecten van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van palbociclib

Effect van CYP3A-remmers

Gelijktijdige toediening van meerdere doses van 200 mg itraconazol en een enkelvoudige dosis van 125 mg palbociclib verhoogde de totale blootstelling aan palbociclib (AUC_{inf}) en de piekconcentratie (C_{max}) met respectievelijk ongeveer 87% en 34% ten opzichte van een enkelvoudige dosis van 125 mg palbociclib alleen gegeven.

Het gelijktijdige gebruik van sterke CYP3A-remmers, met inbegrip van, maar niet beperkt tot claritromycine, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir/ritonavir, nefazodon, nelfinavir, posaconazol, saquinavir, telaprevir, telitromycine en voriconazol, alsmede grapefruit en grapefruitsap, dient te worden vermeden (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Er zijn geen dosisaanpassingen nodig voor lichte en matige CYP3A-remmers.

Effect van CYP3A-inductoren

Gelijktijdige toediening van meerdere doses van 600 mg rifampicine en een enkelvoudige dosis van 125 mg palbociclib verlaagde de AUC_{inf} en C_{max} van palbociclib met respectievelijk 85% en 70% ten opzichte van een enkelvoudige dosis van 125 mg palbociclib alleen gegeven.

Het gelijktijdige gebruik van sterke CYP3A-inductoren, met inbegrip van, maar niet beperkt tot carbamazepine, enzalutamide, fenytoïne, rifampicine en sint-janskruid, dient te worden vermeden (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Gelijktijdige toediening van meerdere doses van 400 mg modafinil, een matige CYP3A-inductor, en een enkelvoudige dosis van 125 mg IBRANCE verlaagde de AUC_{inf} en C_{max} van palbociclib met respectievelijk 32% en 11% ten opzichte van een enkelvoudige dosis van 125 mg IBRANCE alleen gegeven. Er zijn geen dosisaanpassingen nodig voor matige CYP3A-inductoren (zie rubriek 4.4).

Effect van zuurremmende middelen

Gelijktijdige toediening van meerdere doses van de PPI rabeprazol en een enkel tablet van 125 mg IBRANCE onder nuchtere condities had geen effect op de snelheid en mate van absorptie van palbociclib vergeleken met een enkel tablet van 125 mg IBRANCE dat alleen werd toegediend.

Gezien het verminderde effect van H₂-receptorantagonisten en lokale antacida op de pH van de maag vergeleken met PPI's, wordt geen klinisch relevant effect van H₂-receptorantagonisten of lokale antacida op de blootstelling aan palbociclib verwacht.

Effecten van palbociclib op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

Palbociclib is een zwakke, tijdsafhankelijke remmer van CYP3A bij steady-state na dagelijkse toediening van 125 mg. Gelijktijdige toediening van meerdere doses palbociclib en midazolam verhoogde de AUC_{inf} - en C_{max} -waarden van midazolam met respectievelijk 61% en 37% ten opzichte van toediening van alleen midazolam.

De dosis van gevoelige CYP3A-substraten met een smalle therapeutische index (bijv. alfentanil, ciclosporine, dihydro-ergotamine, ergotamine, everolimus, fentanyl, pimozide, kinidine, sirolimus en

tacrolimus) dient mogelijk verlaagd te worden wanneer deze middelen gelijktijdig met IBRANCE worden toegediend, omdat IBRANCE de blootstelling aan deze middelen kan verhogen.

Geneesmiddeleninteracties tussen palbociclib en letrozol

Gegevens van de evaluatie van geneesmiddeleninteracties als onderdeel van een klinisch onderzoek bij patiënten met borstkanker hebben laten zien dat er geen geneesmiddeleninteracties waren tussen palbociclib en letrozol wanneer deze geneesmiddelen gelijktijdig werden toegediend.

Effect van tamoxifen op de blootstelling aan palbociclib

Gegevens van een onderzoek naar geneesmiddeleninteracties bij gezonde mannelijke proefpersonen wezen erop dat de blootstellingen aan palbociclib, wanneer een enkelvoudige dosis palbociclib gelijktijdig met meerdere doses tamoxifen werd toegediend, vergelijkbaar waren met die wanneer palbociclib alleen werd gegeven.

Geneesmiddeleninteracties tussen palbociclib en fulvestrant

Gegevens van een klinisch onderzoek bij patiënten met borstkanker hebben laten zien dat er geen klinisch relevante geneesmiddeleninteractie was tussen palbociclib en fulvestrant wanneer deze twee geneesmiddelen gelijktijdig werden toegediend.

Geneesmiddeleninteracties tussen palbociclib en orale anticonceptiva

Er is geen onderzoek naar geneesmiddeleninteracties tussen palbociclib en orale anticonceptiva uitgevoerd (zie rubriek 4.6).

In-vitro-onderzoeken met transporters

Gebaseerd op gegevens uit *in-vitro*-onderzoek is voorspeld dat palbociclib intestinaal P-glycoproteïne (P-gp) en *breast cancer resistance protein* (BCRP)-gemedieerd transport remt. Daarom kan toediening van palbociclib met geneesmiddelen die substraten zijn van P-gp (bijv. digoxine, dabigatran, colchicine) of BCRP (bijv. pravastatine, rosuvastatine, sulfasalazine) het therapeutisch effect en de bijwerkingen van die middelen doen toenemen.

Gebaseerd op gegevens uit *in-vitro*-onderzoek kan palbociclib de opnametransporter organische-kationentransporter OCT1 remmen en vervolgens de blootstelling aan geneesmiddelsubstraten van deze transporter (bijv. metformine) verhogen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden en dit geneesmiddel krijgen of hun mannelijke partner, dienen effectieve anticonceptie te gebruiken (bijv. anticonceptie met dubbele barrière) tijdens de behandeling en gedurende minimaal drie weken (vrouwen) of 14 weken (mannen) na het voltooien van de behandeling (zie rubriek 4.5).

Zwangerschap

Er zijn geen of beperkte gegevens over het gebruik van palbociclib bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). IBRANCE wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Borstvoeding

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd bij mensen of dieren om het effect van palbociclib op de melkproductie, de aanwezigheid van palbociclib in moedermelk of de effecten van palbociclib op het kind dat borstvoeding krijgt te beoordelen. Het is niet bekend of palbociclib in de moedermelk wordt uitgescheiden. Patiënten die palbociclib krijgen, dienen geen borstvoeding te geven.

Vruchtbaarheid

In niet-klinische reproductieonderzoeken waren er geen effecten op de oestrogeencyclus (vrouwjesratten) of op het paren en de vruchtbaarheid bij ratten (mannetjes en vrouwjes). Er zijn echter geen klinische gegevens verkregen over de vruchtbaarheid bij mensen. Gebaseerd op bevindingen in mannelijke geslachtsorganen (degeneratie van de zaadbuisjes in de testis, epididymale hypospermie, lagere motiliteit en dichtheid van sperma en verlaagde prostaatsecretie) in niet-klinische veiligheidsonderzoeken kan de mannelijke vruchtbaarheid door behandeling met palbociclib worden aangetast (zie rubriek 5.3).

Daarom kunnen mannen overwegen om hun sperma te laten invriezen voordat zij beginnen met de behandeling met IBRANCE.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

IBRANCE heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. IBRANCE kan echter vermoeidheid veroorzaken en patiënten dienen voorzichtig te zijn met het besturen van voertuigen of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het algehele veiligheidsprofiel van IBRANCE is gebaseerd op gepoolde gegevens van 872 patiënten die palbociclib in combinatie met hormoontherapie kregen (N = 527 in combinatie met letrozol en N = 345 in combinatie met fulvestrant) in gerandomiseerde klinische onderzoeken bij HR-positieve, HER2-negatieve, gevorderde of gemetastaseerde borstkanker.

De vaakst voorkomende ($\geq 20\%$) bijwerkingen van ongeacht welke graad die zijn gemeld bij patiënten die in gerandomiseerde klinische onderzoeken palbociclib kregen, waren neutropenie, infecties, leukopenie, vermoeidheid, misselijkheid, stomatitis, anemie, diarree, alopecia en trombocytopenie. De vaakst voorkomende ($\geq 2\%$) bijwerkingen van graad ≥ 3 van palbociclib waren neutropenie, leukopenie, infecties, anemie, aspartaataminotransferase (ASAT) verhoogd, vermoeidheid en alanineaminotransferase (ALAT) verhoogd.

Dosisverlagingen of -aanpassingen vanwege bijwerkingen kwamen voor bij 38,4% van de patiënten die in gerandomiseerde klinische onderzoeken IBRANCE kregen, ongeacht de combinatie.

Blijvend staken van de behandeling vanwege een bijwerking kwam voor bij 5,2% van de patiënten die in gerandomiseerde klinische onderzoeken IBRANCE kregen, ongeacht de combinatie.

Getabelleerd overzicht van bijwerkingen

In tabel 4 worden de bijwerkingen van de gepoolde dataset van drie gerandomiseerde onderzoeken weergegeven. De mediane behandelduur met palbociclib binnen de gepoolde dataset op het moment van de analyse van de uiteindelijke OS was 14,8 maanden.

In tabel 5 worden de laboratoriumafwijkingen zoals waargenomen in de gepoolde datasets van drie gerandomiseerde onderzoeken weergegeven.

De bijwerkingen worden weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie categorie. De frequentie categorieën zijn gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$) en soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 4. Bijwerkingen gebaseerd op gepoolde dataset van drie gerandomiseerde onderzoeken (N = 872)

Systeem/orgaanklasse Frequentie Voorkeursterm ^a (PT, preferred term)	Alle graden n (%)	Graad 3 n (%)	Graad 4 n (%)
Infecties en parasitaire aandoeningen			
<i>Zeer vaak</i>			
Infecties ^b	516 (59,2)	49 (5,6)	8 (0,9)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			
<i>Zeer vaak</i>			
Neutropenie ^c	716 (82,1)	500 (57,3)	97 (11,1)
Leukopenie ^d	424 (48,6)	254 (29,1)	7 (0,8)
Anemie ^e	258 (29,6)	45 (5,2)	2 (0,2)
Trombocytopenie ^f	194 (22,2)	16 (1,8)	4 (0,5)
<i>Vaak</i>			
Febriële neutropenie	12 (1,4)	10 (1,1)	2 (0,2)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			
<i>Zeer vaak</i>			
Verminderde eetlust	152 (17,4)	8 (0,9)	0 (0,0)
Zenuwstelselaandoeningen			
<i>Vaak</i>			
Dysgeusie	79 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Oogaandoeningen			
<i>Vaak</i>			
Wazig zien	48 (5,5)	1 (0,1)	0 (0,0)
Toegenomen traanproductie	59 (6,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Droge ogen	36 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			
<i>Vaak</i>			
Bloedneus	77 (8,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
ILD/pneumonitis ^{*,i}	12 (1,4)	1 (0,1)	0 (0,0)
Maagdarmsstelselaandoeningen			
<i>Zeer vaak</i>			
Stomatitis ^g	264 (30,3)	8 (0,9)	0 (0,0)
Misselijkheid	314 (36,0)	5 (0,6)	0 (0,0)
Diarree	238 (27,3)	9 (1,0)	0 (0,0)
Braken	165 (18,9)	6 (0,7)	0 (0,0)
Huid- en onderhuidaandoeningen			
<i>Zeer vaak</i>			
Huiduitslag ^h	158 (18,1)	7 (0,8)	0 (0,0)
Alopecia	234 (26,8)	n.v.t.	n.v.t.
Droge huid	93 (10,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Soms</i>			
Cutane lupus erythematosus [*]	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			
<i>Zeer vaak</i>			
Vermoeidheid	362 (41,5)	23 (2,6)	2 (0,2)
Asthenie	118 (13,5)	14 (1,6)	1 (0,1)
Pyrexie	115 (13,2)	1 (0,1)	0 (0,0)
Onderzoeken			
<i>Zeer vaak</i>			
ALAT verhoogd	92 (10,6)	18 (2,1)	1 (0,1%)
ASAT verhoogd	99 (11,4)	25 (2,9)	0 (0,0%)

ALAT = alanineaminotransferase; ASAT = aspartaataminotransferase; ILD = interstitiële longziekte; N/n = aantal patiënten; n.v.t. = niet van toepassing.

* Bijwerking vastgesteld na het in de handel brengen.

a. PT's worden vermeld volgens MedDRA 17.1.

b. Onder Infecties vallen alle PT's die deel uitmaken van de systeem/orgaanklasse Infecties en parasitaire aandoeningen.

c. Onder Neutropenie vallen de volgende PT's: Neutropenie, Neutrofielentelling verlaagd.

d. Onder Leukopenie vallen de volgende PT's: Leukopenie, Witte-bloedceltelling verlaagd.

e. Onder Anemie vallen de volgende PT's: Anemie, Hemoglobine verlaagd, Hematocriet verlaagd.

f. Onder Trombocytopenie vallen de volgende PT's: Trombocytopenie, Plaatjestelling verlaagd.

g. Onder Stomatitis vallen de volgende PT's: Afteuze stomatitis, Cheilitis, Glossitis, Glossodynie, Zweervorming in de mond, Slijmvliesontsteking, Orale pijn, Orofaryngeaal ongemak, Orofaryngeale pijn, Stomatitis.

h. Onder Huiduitslag vallen de volgende PT's: Huiduitslag, Maculo-papulaire huiduitslag, Pruritische huiduitslag, Erythematuze huiduitslag, Papulaire huiduitslag, Dermatitis, Acneïforme dermatitis, Toxische huidruptie.

i. Onder ILD/pneumonitis vallen alle gemelde PT's die deel uitmaken van de gestandaardiseerde MedDRA-zoekbewerking interstitiële longziekte (nauw begrensd).

Tabel 5. Laboratoriumafwijkingen zoals waargenomen in de gepoolde datasets van drie gerandomiseerde onderzoeken (N=872)

Laboratorium-afwijkingen	IBRANCE plus letrozol of fulvestrant			Vergelijkende armen*		
	Alle graden %	Graad 3 %	Graad 4 %	Alle graden %	Graad 3 %	Graad 4 %
WBC verlaagd	97,4	41,8	1,0	26,2	0,2	0,2
Neutrofielen verlaagd	95,6	57,5	11,7	17,0	0,9	0,6
Anemie	80,1	5,6	n.v.t.	42,1	2,3	n.v.t.
Bloedplaatjes verlaagd	65,2	1,8	0,5	13,2	0,2	0,0
ASAT verhoogd	55,5	3,9	0,0	43,3	2,1	0,0
ALAT verhoogd	46,1	2,5	0,1	33,2	0,4	0,0

WBC=witte bloedcellen; ASAT=aspartaataminotransferase; ALAT=alanineaminotransferase; N=aantal patiënten; n.v.t.=niet van toepassing.

Opmerking: De laboratoriumresultaten zijn geclassificeerd volgens de graad van ernst van de NCI CTCAE versie 4.0.

* letrozol of fulvestrant

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Over het geheel genomen werd neutropenie, ongeacht de graad, gemeld bij 716 (82,1%) patiënten die IBRANCE kregen, ongeacht de combinatie, waarbij neutropenie graad 3 gemeld werd bij 500 (57,3%) patiënten en neutropenie graad 4 bij 97 (11,1%) patiënten (zie tabel 4).

De mediane tijd tot de eerste episode van neutropenie, ongeacht de graad, bedroeg 15 dagen (12; 700 dagen) en de mediane duur van neutropenie graad ≥ 3 bedroeg 7 dagen binnen de drie gerandomiseerde klinische onderzoeken.

Febriële neutropenie is gemeld bij 0,9% van de patiënten die IBRANCE in combinatie met fulvestrant kregen en bij 1,7% van de patiënten die palbociclib in combinatie met letrozol kregen.

Febriële neutropenie is gemeld bij ongeveer 2% van de patiënten die binnen het gehele klinische programma aan IBRANCE werden blootgesteld.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

In geval van een overdosering van palbociclib kunnen gastro-intestinale (bijv. misselijkheid, braken) en hematologische (bijv. neutropenie) toxiciteit optreden. Er dient algemene ondersteunende zorg te worden gegeven.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische middelen, proteïnekinaseremmers, ATC-code: L01XE33.

Werkingsmechanisme

Palbociclib is een zeer selectieve, reversibele remmer van de cyclineafhankelijke kinasen (CDK) 4 en 6. Cycline D1 en CDK4/6 bevinden zich downstream in meerdere signaaltransductieroutes die tot celproliferatie leiden.

Farmacodynamische effecten

Via remming van CDK4/6 verlaagde palbociclib celproliferatie door de voortgang van de G1-fase naar de S-fase van de celcyclus te blokkeren. Het testen van palbociclib in een panel borstkankercellijnen met bekend moleculair profiel bracht een hoge activiteit tegen luminale borstkankers aan het licht, met name ER-positieve borstkankers. In de onderzochte cellijnen was het verlies van retinoblastoom (Rb)-expressie geassocieerd met activiteitsverlies van palbociclib. In een vervolgonderzoek met verse tumormonsters werd echter geen relatie tussen RB1-expressie en tumorrespons waargenomen. Evenmin werd een relatie waargenomen wanneer de respons op palbociclib in *in-vivo*-modellen met van patiënten afkomstige xenografts (PDX, *patient-derived xenografts*, modellen) werd onderzocht. De beschikbare klinische gegevens worden beschreven in de rubriek met klinische werkzaamheid en veiligheid (zie rubriek 5.1).

Cardiale elektrofysiologie

Het effect van palbociclib op het QT-interval, gecorrigeerd voor hartfrequentie (QTc interval), is geëvalueerd met het op tijd gematchte electrocardiogram (ECG) waarbij de verandering ten opzichte van baseline en corresponderende farmacokinetische gegevens werd geëvalueerd bij 77 patiënten met gevorderde borstkanker. Palbociclib verlengde de QTc niet in enige klinisch relevante mate bij de aanbevolen dosis van eenmaal daags 125 mg (schema 3/1).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Gerandomiseerd fase 3-onderzoek PALOMA-2: IBRANCE in combinatie met letrozol

De werkzaamheid van palbociclib in combinatie met letrozol, versus letrozol plus placebo, is geëvalueerd in een internationaal, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, multicenter onderzoek met parallelle groepen, en uitgevoerd bij vrouwen met ER-positieve, HER2-negatieve, lokaal gevorderde borstkanker die niet in aanmerking kwamen voor resectie of radiotherapie met curatief oogmerk of met gemetastaseerde borstkanker die geen eerdere systemische behandeling voor hun gevorderde ziekte hadden gekregen.

In totaal werden 666 postmenopauzale vrouwen in een verhouding van 2:1 gerandomiseerd naar de arm met palbociclib plus letrozol of de arm met placebo plus letrozol en gestratificeerd naar locatie van de ziekte (visceraal versus niet-visceraal), ziektevrij interval vanaf het einde van de (neo)adjuvante behandeling tot recidive van de ziekte (*de novo* gemetastaseerd versus ≤ 12 maanden versus > 12 maanden) en naar type eerdere (neo)adjuvante behandelingen tegen kanker (eerdere

hormoonbehandeling versus geen eerdere hormoonbehandeling). Patiënten met gevorderde, symptomatische, viscerale uitzaaiing, die op korte termijn een risico hadden op levensbedreigende complicaties (waaronder patiënten met massieve, ongecontroleerde effusies [pleuraal, pericardiaal, peritoneaal], pulmonale lymfangitis en meer dan 50% aantasting van de lever) waren niet geschikt voor inclusie in het onderzoek.

Patiënten bleven de hun toegewezen behandeling krijgen tot objectieve ziekteprogressie, symptomatische achteruitgang, onaanvaardbare toxiciteit, overlijden of intrekking van de toestemming, afhankelijk van hetgeen het eerst optrad. Cross-over tussen behandelingsarmen was niet toegestaan.

Patiënten waren goed gematcht op demografische kenmerken bij baseline en prognostische kenmerken tussen de arm met palbociclib plus letrozol en de arm met placebo plus letrozol. De mediane leeftijd van patiënten die aan dit onderzoek deelnamen was 62 jaar (spreiding 28 - 89), 48,3% van de patiënten had chemotherapie gehad en 56,3% had antihormoonbehandeling gehad in de (neo)adjuvante setting voordat de diagnose gevorderde borstkanker werd gesteld, terwijl 37,2% van de patiënten geen eerdere systemische behandeling had gehad in de (neo)adjuvante setting. De meeste patiënten (97,4%) hadden bij baseline gemetastaseerde ziekte, 23,6% van de patiënten had alleen botziekte en 49,2% van de patiënten had viscerale ziekte.

Het primaire eindpunt van het onderzoek was de door de onderzoeker beoordeelde progressievrije overleving (PFS, *progression-free survival*), geëvalueerd volgens RECIST v1.1. (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*). Secundaire eindpunten voor de werkzaamheid waren objectieve respons (OR), klinisch voordeel-respons (CBR, *clinical benefit response*), veiligheid en verandering in kwaliteit van leven (QoL, *quality of life*).

Op de cut-offdatum van de gegevens van 26 februari 2016 werd de primaire doelstelling van het onderzoek, het verbeteren van de PFS, bereikt. De waargenomen hazardratio (HR) bedroeg 0,576 (95%-betrouwbaarheidsinterval [BI]: 0,46; 0,72) ten gunste van palbociclib plus letrozol, met een 1-zijdige p-waarde van $< 0,000001$ in de gestratificeerde log-ranktoets. Een bijgewerkte analyse van de primaire en secundaire eindpunten werd uitgevoerd na nog eens 15 maanden follow-up (cut-offdatum van de gegevens: 31 mei 2017). Er werden in totaal 405 PFS-voorvallen waargenomen; respectievelijk 245 voorvallen (55,2%) in de arm met palbociclib plus letrozol en 160 (72,1%) in de vergelijkende arm.

Tabel 6 toont de werkzaamheidsresultaten gebaseerd op de primaire en de bijgewerkte analyses van het PALOMA-2-onderzoek, zoals beoordeeld door de onderzoeker en door de onafhankelijke beoordeling.

Tabel 6. PALOMA-2 ('intent to treat'-populatie) – Werkzaamheidsresultaten gebaseerd op de primaire en de bijgewerkte cut-offdata

	Primaire analyse (cut-offdatum: 26 februari 2016)		Bijgewerkte analyse (cut-offdatum: 31 mei 2017)	
	IBRANCE plus letrozol (N = 444)	Placebo plus letrozol (N = 222)	IBRANCE plus letrozol (N = 444)	Placebo plus letrozol (N = 222)
Progressievrije overleving volgens beoordeling onderzoeker				
Aantal voorvallen (%)	194 (43,7)	137 (61,7)	245 (55,2)	160 (72,1)
Mediane PFS [maanden (95%-BI)]	24,8 (22,1; NE)	14,5 (12,9; 17,1)	27,6 (22,4; 30,3)	14,5 (12,3; 17,1)
Hazardratio [(95%-BI) en p-waarde]	0,576 (0,463; 0,718), $p < 0,000001$		0,563 (0,461; 0,687), $p < 0,000001$	
Progressievrije overleving volgens onafhankelijke beoordeling				
Aantal voorvallen (%)	152 (34,2)	96 (43,2)	193 (43,5)	118 (53,2)
Mediane PFS [maanden (95%-BI)]	30,5 (27,4; NE)	19,3 (16,4; 30,6)	35,7 (27,7; 38,9)	19,5 (16,6; 26,6)
Hazardratio (95%-BI) en 1-zijdige p-waarde	0,653 (0,505; 0,844), $p = 0,000532$		0,611 (0,485; 0,769), $p = 0,000012$	

Tabel 6. PALOMA-2 ('intent to treat'-populatie) – Werkzaamheidsresultaten gebaseerd op de primaire en de bijgewerkte cut-offdata

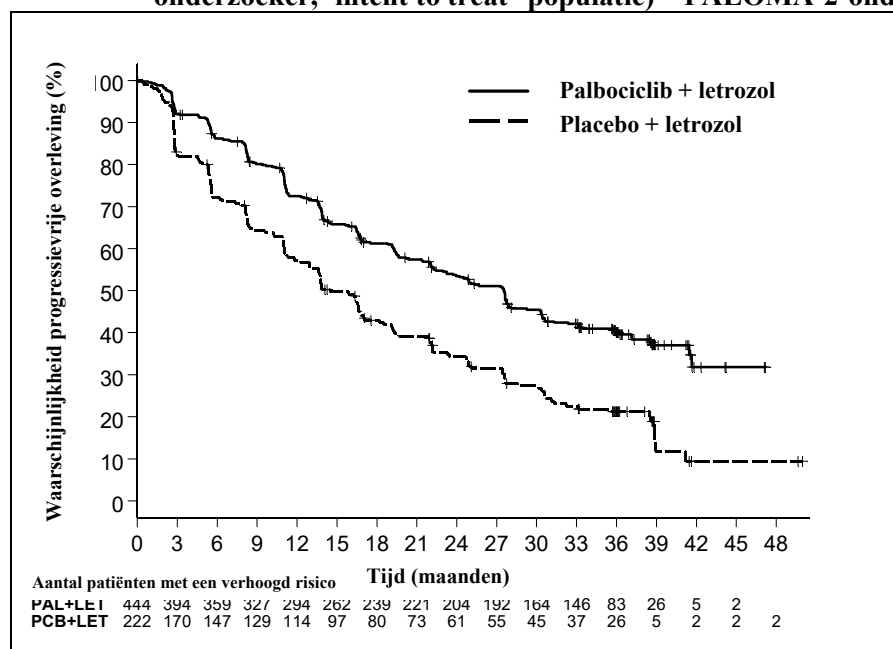
	Primaire analyse (cut-offdatum: 26 februari 2016)		Bijgewerkte analyse (cut-offdatum: 31 mei 2017)	
	IBRANCE plus letrozol (N = 444)	Placebo plus letrozol (N = 222)	IBRANCE plus letrozol (N = 444)	Placebo plus letrozol (N = 222)
OR* [% (95%-BI)]	46,4 (41,7; 51,2)	38,3 (31,9; 45,0)	47,5 (42,8; 52,3)	38,7 (32,3; 45,5)
OR* meetbare ziekte [% (95%-BI)]	60,7 (55,2; 65,9)	49,1 (41,4; 56,9)	62,4 (57,0; 67,6)	49,7 (42,0; 57,4)
CBR* [% (95%-BI)]	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 = aantal patiënten; BI = betrouwbaarheidsinterval; NE = *not estimable* (geen schatting mogelijk); OR = objectieve respons; CBR = *clinical benefit response* (klinisch-voordeelrespons); PFS = progressievrije overleving.

* Resultaten voor secundaire eindpunten zijn gebaseerd op bevestigde en onbevestigde responsen volgens RECIST 1.1.

De Kaplan-Meier-curves voor PFS gebaseerd op de bijgewerkte cut-offdatum van 31 mei 2017 worden weergegeven in figuur 1 hieronder.

Figuur 1. Kaplan-Meier-curve van progressievrije overleving (beoordeling door de onderzoeker, 'intent to treat'-populatie) – PALOMA-2-onderzoek (31 mei 2017)



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

Er is een serie PFS-analyses op vooraf gespecificeerde subgroepen uitgevoerd, gebaseerd op prognostische factoren en kenmerken bij baseline, om de interne consistentie van het effect van de behandeling te onderzoeken. In de arm met palbociclib plus letrozol werd een afname van het risico op ziekteprogressie of overlijden waargenomen in alle afzonderlijke subgroepen van patiënten gedefinieerd aan de hand van stratificatiefactoren en baselinekenmerken in de primaire en in de bijgewerkte analyse.

Gebaseerd op de cut-offdatum van de gegevens van 31 mei 2017 werd deze afname van het risico nog steeds waargenomen in de volgende subgroepen: (1) patiënten met viscerale metastasen (HR 0,62 [95%-BI: 0,47; 0,81], mediane progressievrije overleving [mPFS] 19,3 maanden versus 12,3 maanden) of zonder viscerale metastasen (HR 0,50 [95%-BI: 0,37; 0,67], mPFS 35,9 maanden versus 17,0 maanden) en (2) patiënten of met alleen ziekte beperkt tot het bot (HR 0,41 [95%-BI: 0,26; 0,63], mPFS 36,2 maanden versus 11,2 maanden) of zonder alleen ziekte beperkt tot het bot (HR 0,62 [95%-BI: 0,50; 0,78], mPFS 24,2 maanden versus 14,5 maanden). Vergelijkbaar werd een afname van het risico op ziekteprogressie of overlijden in de arm met palbociclib plus letrozol waargenomen bij

512 patiënten van wie de tumor positief testte voor Rb-eiwitexpressie met immunohistochemie (IHC) (HR 0,543 [95%-BI: 0,433; 0,681], mPFS 27,4 maanden versus 13,7 maanden). Bij de 51 patiënten met IHC negatief voor Rb-eiwitexpressie was het verschil tussen behandelingsarmen niet statistisch significant (HR 0,868 [95%-BI: 0,424; 1,777], mPFS 23,2 versus 18,5 maanden) respectievelijk voor de arm met palbociclib plus letrozol en de arm met placebo plus letrozol.

Additionele werkzaamheidsgegevens (OR en tijd tot respons [TTR]) geëvalueerd in subgroepen van patiënten met of zonder viscerale ziekte, gebaseerd op de bijgewerkte cut-offdatum van 31 mei 2017, worden weergegeven in tabel 7.

Tabel 7. Werkzaamheidsresultaten bij patiënten met viscerale of niet-viscerale ziekte uit het PALOMA-2-onderzoek ('intent to treat'-populatie; cut-offdatum: 31 mei 2017)

	Viscerale ziekte		Niet-viscerale ziekte	
	IBRANCE plus letrozol (N=214)	Placebo plus letrozol (N=110)	IBRANCE plus letrozol (N=230)	Placebo plus letrozol (N=112)
OR [% (95%-BI)]	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, Mediaan [maanden (spreiding)]	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 = aantal patiënten; BI = betrouwbaarheidsinterval; OR = objectieve respons gebaseerd op bevestigde en onbevestigde responsen volgens RECIST 1.1; TTR = tijd tot eerste tumorrespons (*time to first tumour response*).

Op het moment van de bijgewerkte analyses was de mediane tijd van randomisatie tot tweede opvolgende behandeling 38,8 maanden in de arm met palbociclib plus letrozol en 28,8 maanden in de arm met placebo plus letrozol, HR 0,73 (95%-BI: 0,58; 0,91).

Gerandomiseerd fase 3-onderzoek PALOMA-3: IBRANCE in combinatie met fulvestrant

De werkzaamheid van palbociclib in combinatie met fulvestrant versus fulvestrant plus placebo is geëvalueerd in een internationaal, gerandomiseerd, dubbelblind, multicenter onderzoek met parallelle groepen, uitgevoerd bij vrouwen met HR-positieve, HER2-negatieve, lokaal gevorderde borstkanker die niet in aanmerking kwamen voor resectie of radiotherapie met curatief oogmerk of met gemetastaseerde borstkanker, ongeacht hun menopauzale status, bij wie ziekteprogressie optrad na eerdere hormoonbehandeling in de (neo)adjuvante of gemetastaseerde setting.

In totaal werden 521 pre-/peri- en postmenopauzale vrouwen met ziekteprogressie binnen 12 maanden na het voltooien van de adjuvante hormoonbehandeling, of binnen 1 maand na eerdere hormoonbehandeling voor gevorderde ziekte, gerandomiseerd in een verhouding van 2:1 naar palbociclib plus fulvestrant of placebo plus fulvestrant, en gestratificeerd naar gedocumenteerde gevoeligheid voor eerdere hormoonbehandeling, menopauzale status bij opname in het onderzoek (pre-/peri- versus postmenopauzaal) en aanwezigheid van viscerale metastasen. Pre-/perimenopauzale vrouwen kregen de LHRH-agonist gosereline.

Patiënten met gevorderde/gemetastaseerde, symptomatische, viscerale uitzaaiing, die op korte termijn een risico hadden op levensbedreigende complicaties (waaronder patiënten met massieve ongecontroleerde effusies [pleuraal, pericardiaal, peritoneaal], pulmonale lymfangitis en meer dan 50% aantasting van de lever) waren niet geschikt voor inclusie in het onderzoek.

Patiënten bleven de hun toegewezen behandeling krijgen tot objectieve ziekteprogressie, symptomatische achteruitgang, onaanvaardbare toxiciteit, overlijden of intrekking van de toestemming, afhankelijk van hetgeen het eerst optrad. Cross-over tussen behandelingsarmen was niet toegestaan.

Patiënten waren goed gematcht op demografische kenmerken bij baseline en prognostische kenmerken tussen de arm met palbociclib plus fulvestrant en de arm met placebo plus fulvestrant. De mediane leeftijd van de in dit onderzoek opgenomen patiënten was 57 jaar (spreiding 29 - 88). De meeste patiënten in beide behandelingsarmen waren blank, hadden een gedocumenteerde gevoeligheid voor

eerdere hormoonbehandeling en waren postmenopauzaal. Ongeveer 20% van de patiënten was pre-/perimenopauzaal. Alle patiënten hadden eerder een systemische behandeling gehad en de meeste patiënten in beide behandelingsarmen hadden eerder een chemokuur gehad voor hun primaire diagnose. Meer dan de helft (62%) had een ECOG PS van 0, 60% had viscerale metastasen en 60% had meer dan 1 eerdere hormoonkuur gehad voor hun primaire diagnose.

Het primaire eindpunt van het onderzoek was de door de onderzoeker beoordeelde PFS, geëvalueerd volgens RECIST 1.1. Ondersteunende PFS-analyses waren gebaseerd op een onafhankelijke, centrale radiologische beoordeling. Secundaire eindpunten waren onder meer OR, CBR, OS, veiligheid en verslechtering voor het eindpunt ‘pijn’ (TTD, *time to deterioration*).

Het primaire eindpunt van het onderzoek, het verlengen van de door de onderzoeker beoordeelde PFS bij de tussentijdse analyse op 82% van de geplande PFS-voorvallen, werd bereikt; de resultaten overschreden de vooraf gespecificeerde grens voor de werkzaamheid volgens Haybittle-Peto ($\alpha = 0,00135$), hetgeen een statistisch significante verlenging van de PFS en een klinisch relevant behandelingsaffect aantoonde.

De verder bijgewerkte werkzaamheidsgegevens worden weergegeven in tabel 8.

Na een mediane follow-up tijd van 45 maanden werd de uiteindelijke OS-analyse uitgevoerd die was gebaseerd op 310 voorvallen (60% van de gerandomiseerde patiënten). Er werd een verschil in mediane OS van 6,9 maanden waargenomen in de arm met palbociclib plus fulvestrant in vergelijking met de arm met placebo plus fulvestrant; dit resultaat was niet statistisch significant op het vooraf gespecificeerde significantieniveau van 0,0235 (1-zijdig). In de arm met placebo plus fulvestrant kreeg 15,5% van de gerandomiseerde patiënten palbociclib en andere CDK-remmers als verdere behandelingen na progressie.

De resultaten van de door de onderzoeker beoordeelde PFS en uiteindelijke OS-gegevens uit het PALOMA-3-onderzoek worden weergegeven in tabel 8. De relevante Kaplan-Meier-curves worden weergegeven in respectievelijk figuur 2 en 3.

Tabel 8. Werkzaamheidsresultaten – PALOMA-3-onderzoek (beoordeling door de onderzoeker, ‘intent to treat’-populatie)

	Bijgewerkte analyse (cut-offdatum: 23 oktober 2015)	
	IBRANCE plus fulvestrant (N = 347)	Placebo plus fulvestrant (N = 174)
Progressievrije overleving (PFS)		
Aantal voorvallen (%)	200 (57,6)	133 (76,4)
Mediaan [maanden (95%-BI)]	11,2 (9,5; 12,9)	4,6 (3,5; 5,6)
Hazardratio (95%-BI) en p-waarde	0,497 (0,398; 0,620), $p < 0,000001$	
Secundaire werkzaamheidseindpunten		
OR [% (95%-BI)]	26,2 (21,7; 31,2)	13,8 (9,0; 19,8)
OR (meetbare ziekte) [% (95%-BI)]	33,7 (28,1; 39,7)	17,4 (11,5; 24,8)
CBR [% (95%-BI)]	68,0 (62,8; 72,9)	39,7 (32,3; 47,3)
Uiteindelijke algehele overleving (OS) (cut-offdatum: 13 april 2018)		
Aantal voorvallen (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Mediaan [maanden (95%-BI)]	34,9 (28,8; 40,0)	28,0 (23,6; 34,6)
Hazardratio (95%-BI) en p-waarde [†]	0,814 (0,644; 1,029) $p=0,0429^{†*}$	

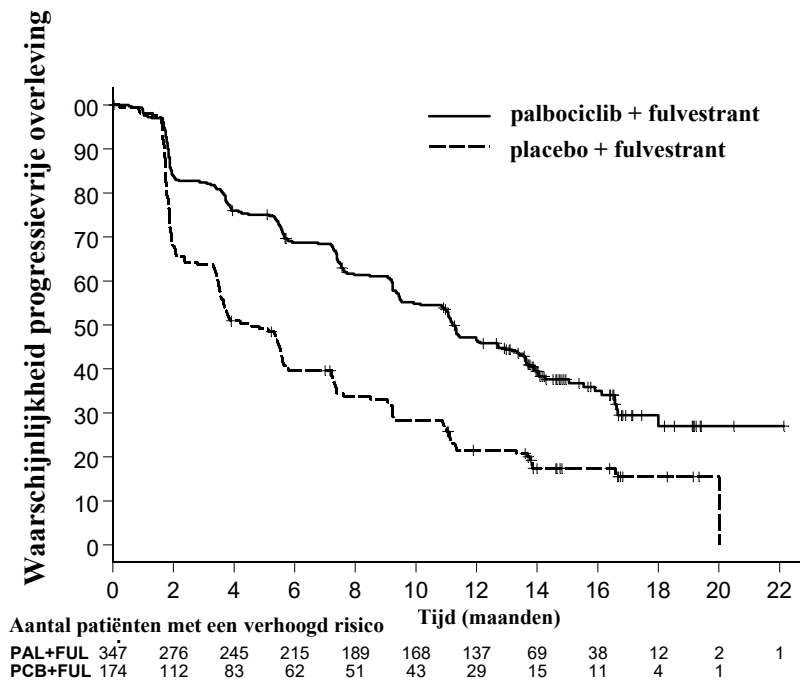
CBR = *clinical benefit response* (klinisch-voordeelrespons); BI = betrouwbaarheidsinterval; N = aantal patiënten; OR = objectieve respons.

Resultaten voor secundaire eindpunten zijn gebaseerd op bevestigde en onbevestigde responsen volgens RECIST 1.1.

* Niet statistisch significant

† 1-zijdige p-waarde uit de log-ranktoets gestratificeerd naar de aanwezigheid van viscerale uitzaaiingen en gevoeligheid voor eerdere hormoonbehandeling per randomisatie.

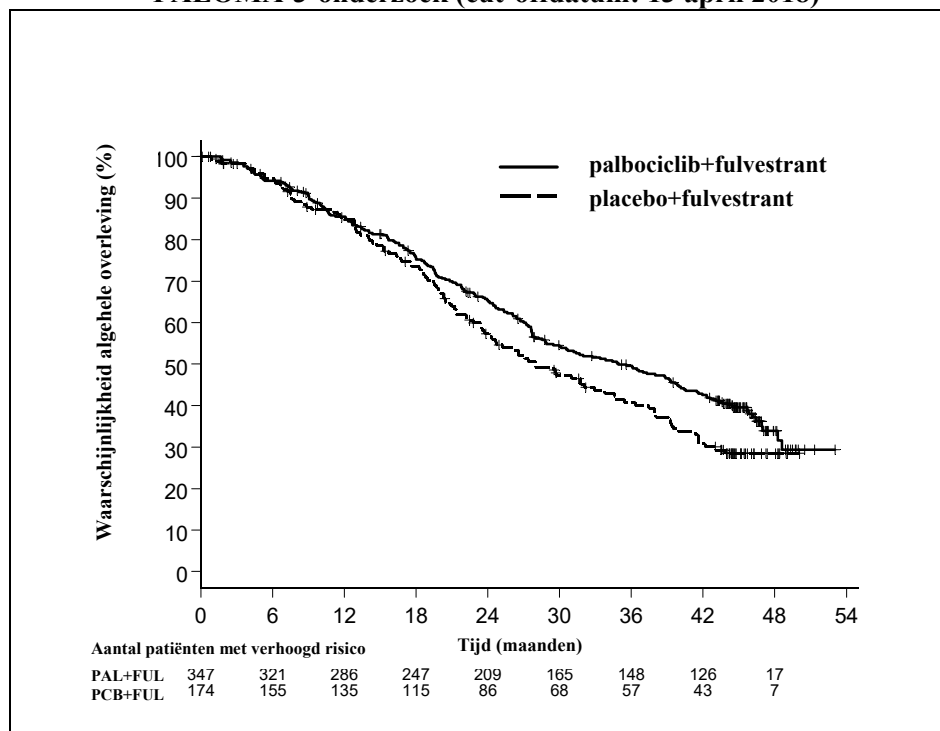
Figuur 2. Kaplan-Meier-curve van progressievrije overleving (beoordeling door de onderzoeker, ‘intent to treat’-populatie) – PALOMA-3-onderzoek (cut-offdatum: 23 oktober 2015)



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

In de arm met palbociclib plus fulvestrant werd een afname van het risico op ziekteprogressie of overlijden waargenomen in alle afzonderlijke subgroepen van patiënten gedefinieerd aan de hand van stratificatiefactoren en baselinekenmerken. Dit was duidelijk voor pre-/perimenopauzale vrouwen (HR 0,46 [95%-BI: 0,28; 0,75]) en postmenopauzale vrouwen (HR 0,52 [95%-BI: 0,40; 0,66]) en voor patiënten met viscerale locatie van gemetastaseerde ziekte (HR 0,50 [95%-BI: 0,38; 0,65]) en niet-viscerale locatie van gemetastaseerde ziekte (HR 0,48 [95%-BI: 0,33; 0,71]). Voordeel werd ook waargenomen ongeacht eerdere behandelingslijnen in de gemetastaseerde situatie, of het aantal lijnen nu 0 (HR 0,59 [95%-BI: 0,37; 0,93]), 1 (HR 0,46 [95%-BI: 0,32; 0,64]), 2 (HR 0,48 [95%-BI: 0,30; 0,76]) of ≥ 3 (HR 0,59 [95%-BI: 0,28; 1,22]) was.

Figuur 3. Kaplan-Meier-curve van algehele overleving ('intent to treat'-populatie) – PALOMA-3-onderzoek (cut-offdatum: 13 april 2018)



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

Additionele werkzaamheidsgegevens (OR en TTR) geëvalueerd in subgroepen van patiënten met of zonder viscerale ziekte worden weergegeven in tabel 9.

Tabel 9. Werkzaamheidsresultaten bij viscerale en niet-viscerale ziekte uit het PALOMA-3-onderzoek ('intent to treat'-populatie)

	Viscerale ziekte		Niet-viscerale ziekte	
	IBRANCE plus fulvestrant (N=206)	Placebo plus fulvestrant (N=105)	IBRANCE plus fulvestrant (N=141)	Placebo plus fulvestrant (N=69)
OR [% (95%-BI)]	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, Mediaan [maanden (spreiding)]	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=aantal patiënten; BI=betrouwbaarheidsinterval; OR=objectieve respons gebaseerd op bevestigde en onbevestigde responsen volgens RECIST 1.1; TTR=tijd tot eerste tumorrespons (*time to first tumour response*).

Door de patiënt gemelde symptomen werden beoordeeld met de kwaliteit van leven-vragenlijst (QLQ, *Quality of Life Questionnaire*) C30 van de EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) en de module Borstkanker van deze organisatie (EORTC QLQ-BR23). In totaal vulden 335 patiënten in de arm met palbociclib plus fulvestrant en 166 patiënten in de arm met alleen fulvestrant de vragenlijst in bij baseline en bij ten minste één postbaseline-bezoek.

De tijd tot achteruitgang was vooraf gespecificeerd als de tijd tussen baseline en het eerste optreden van een stijging in de pijnsymptoomscores met ≥ 10 punten ten opzichte van baseline. Toevoeging van palbociclib aan fulvestrant leidde tot een voordeel met betrekking tot symptomen doordat de tijd tot verslechtering van pijnsymptomen significant werd verlengd ten opzichte van placebo plus fulvestrant (mediane tijd 8,0 maanden versus 2,8 maanden; HR 0,64 [95%-BI: 0,49; 0,85]; $p < 0,001$).

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met IBRANCE in alle subgroepen van pediatrische patiënten met borstcarcinoom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van palbociclib werd bepaald bij patiënten met solide tumoren, waaronder gevorderde borstkanker, en bij gezonde vrijwilligers.

Absorptie

De C_{max} van palbociclib wordt over het algemeen tussen 4 en 12 uur (tijd tot maximale concentratie [T_{max}]) na orale toediening van IBRANCE tabletten waargenomen. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid van palbociclib na een orale dosis van 125 mg bedraagt 46%. In het dosisbereik van 25 mg tot 225 mg stijgen de oppervlakte onder de curve (AUC) en C_{max} over het algemeen evenredig met de dosis. Steady-state werd binnen 8 dagen na herhaalde eenmaaldaagse toediening bereikt. Bij herhaalde eenmaaldaagse toediening hoopt palbociclib zich op met een mediane accumulatieverhouding van 2,4 (spreiding 1,5-4,2).

Effect van voedsel

De AUC_{inf} en C_{max} van palbociclib stegen respectievelijk met 22% en 26% wanneer IBRANCE tabletten werden gegeven met een vetrijke, calorierijke maaltijd (ongeveer 800 tot 1.000 calorieën met respectievelijk 150, 250 en 500 tot 600 calorieën verkregen uit eiwitten, koolhydraten en vetten) en respectievelijk met 9% en 10% wanneer IBRANCE tabletten werden gegeven met een matig vetrijke standaardmaaltijd (ongeveer 500 tot 700 calorieën met respectievelijk 75 tot 105, 250 tot 350 en 175 tot 245 calorieën verkregen uit eiwitten, koolhydraten en vetten), vergeleken met IBRANCE tabletten die onder nuchtere condities (overnacht vasten) werden gegeven. Op basis van deze resultaten kunnen palbociclib tabletten met of zonder voedsel worden ingenomen.

Distributie

De binding van palbociclib aan humane plasma-eiwitten was *in vitro* ~85%, zonder afhankelijkheid van de concentratie. De gemiddelde ongebonden fractie (f_u) van palbociclib in humaan plasma *in vivo* nam stapsgewijs toe met een verslechterende leverfunctie. Er was geen duidelijke trend in de gemiddelde palbociclib f_u in humaan plasma *in vivo* met een verslechterende nierfunctie. De *in-vitro*-opname van palbociclib in humane hepatocyten gebeurde voornamelijk via passieve diffusie. Palbociclib is geen substraat van OATP1B1 of OATP1B3.

Biotransformatie

In-vitro- en *in-vivo*-onderzoeken wijzen erop dat palbociclib bij mensen in hoge mate wordt gemetaboliseerd in de lever. Na orale toediening van een enkelvoudige dosis van 125 mg [^{14}C]-palbociclib aan mensen waren de belangrijkste primaire metabole routes voor palbociclib oxidering en sulfonering, waarbij acylering en glucuronidering als minder belangrijke routes bijdroegen. Palbociclib was de belangrijkste van het geneesmiddelafgeleide entiteit in plasma.

Het meeste materiaal werd als metabolieten uitgescheiden. In feces was het sulfaminezuurconjugaat van palbociclib de belangrijkste geneesmiddelgerelateerde component, die 25,8% van de toegediende dosis vertegenwoordigde. *In-vitro*-onderzoeken met humane hepatocyten, cytosol- en S9-fracties van de lever en recombinant-sulfotransferase- (SULT-) enzymen hebben aangetoond dat vooral CYP3A en SULT2A1 betrokken zijn bij de metabolisatie van palbociclib.

Eliminatie

De geometrisch gemiddelde schijnbare orale klaring (CL/F) van palbociclib bedroeg 63 l/uur en de gemiddelde plasma-eliminatiehalfwaardetijd bedroeg 28,8 uur bij patiënten met gevorderde borstkanker. Bij 6 gezonde mannelijke proefpersonen die een enkelvoudige orale dosis [^{14}C]-palbociclib kregen, werd een mediaan percentage 92% van de totale toegediende dosis radioactiviteit binnen 15 dagen teruggevonden; feces (74% van de dosis) was de belangrijkste

uitscheidingsroute en 17% van de dosis werd teruggevonden in de urine. De uitscheiding van onveranderd palbociclib in feces en urine bedroeg respectievelijk 2% en 7% van de toegediende dosis.

In vitro is palbociclib in klinisch relevante concentraties geen remmer van CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 en 2D6, en geen inductor van CYP1A2, 2B6, 2C8 en 3A4.

In-vitro-evaluaties wijzen erop dat palbociclib in klinisch relevante concentraties een laag potentieel heeft om de activiteit van organische-anionentransporters (OAT)1, OAT3, organische-kationentransporter (OCT)2, organische-anionentransporterende polypeptiden (OATP)1B1, OATP1B3 en galzoutexportpomp BSEP (*bile salt export pump*) te remmen.

Speciale populaties

Leeftijd, geslacht en lichaamsgewicht

Gebaseerd op een farmacokinetische populatie-analyse van 183 patiënten met kanker (50 mannelijke en 133 vrouwelijke patiënten, leeftijd variërend van 22 tot 89 jaar en lichaamsgewicht variërend van 38 tot 123 kg), werd vastgesteld dat het geslacht geen effect had op de blootstelling aan palbociclib en dat leeftijd en lichaamsgewicht geen klinisch belangrijk effect hadden op de blootstelling aan palbociclib.

Pediatrie patiënten

De farmacokinetiek van palbociclib is niet geëvalueerd bij patiënten in de leeftijd < 18 jaar.

Leverinsufficiëntie

Gegevens van een farmacokinetisch onderzoek bij proefpersonen met variërende mate van leverfunctie wijzen erop dat de ongebonden blootstelling aan palbociclib (ungebonden AUC_{inf}) afnam met 17% bij proefpersonen met lichte leverinsufficiëntie (Child-Pugh-klasse A) en toenam met respectievelijk 34% en 77% bij proefpersonen met matige (Child-Pugh-klasse B) en ernstige (Child-Pugh-klasse C) leverinsufficiëntie, vergeleken met proefpersonen met normale leverfunctie. De maximale ongebonden blootstelling aan palbociclib (ungebonden C_{max}) nam toe met respectievelijk 7%, 38% en 72% voor lichte, matige en ernstige leverinsufficiëntie, vergeleken met proefpersonen met normale leverfunctie. Daarnaast, gebaseerd op een farmacokinetische populatie-analyse van 183 patiënten met gevorderde kanker, waarbij 40 patiënten lichte leverinsufficiëntie hadden gebaseerd op de classificatie van het National Cancer Institute (NCI) (totaal bilirubine \leq de bovengrens van de normaalwaarde (ULN) en aspartaataminotransferase (ASAT) $>$ ULN, of totaal bilirubine $>$ 1,0 tot $1,5 \times$ ULN en elke ASAT-waarde), bleek dat lichte leverinsufficiëntie geen effect had op de farmacokinetiek van palbociclib.

Nierinsufficiëntie

Gegevens van een farmacokinetisch onderzoek bij proefpersonen met variërende mate van nierfunctie wijzen erop dat de totale blootstelling aan palbociclib (AUC_{inf}) toenam met respectievelijk 39%, 42% en 31% bij lichte ($60 \text{ ml/min} \leq CrCl < 90 \text{ ml/min}$), matige ($30 \text{ ml/min} \leq CrCl < 60 \text{ ml/min}$) en ernstige ($CrCl < 30 \text{ ml/min}$) nierinsufficiëntie, vergeleken met proefpersonen met normale ($CrCl \geq 90 \text{ ml/min}$) nierfunctie. De maximale blootstelling aan palbociclib (C_{max}) nam toe met respectievelijk 17%, 12% en 15% voor lichte, matige en ernstige nierinsufficiëntie, vergeleken met proefpersonen met normale nierfunctie. Daarnaast, gebaseerd op een farmacokinetische populatie-analyse van 183 patiënten met gevorderde kanker, waarbij 73 patiënten lichte nierinsufficiëntie hadden en 29 patiënten matige nierinsufficiëntie hadden, bleek dat lichte en matige nierinsufficiëntie geen effect hadden op de farmacokinetiek van palbociclib. De farmacokinetiek van palbociclib is niet onderzocht bij hemodialysepatiënten.

Etniciteit

In een farmacokinetisch onderzoek bij gezonde vrijwilligers waren de AUC_{inf} - en C_{max} -waarden van palbociclib bij Japanse proefpersonen respectievelijk 30% en 35% hoger dan bij niet-Aziatische proefpersonen na een enkelvoudige orale dosis. Deze bevinding werd echter niet consistent gereproduceerd in verdere onderzoeken bij Japanse of Aziatische patiënten met borstkanker na meerdere toedieningen. Gebaseerd op een analyse van de cumulatieve farmacokinetische, veiligheids-

en werkzaamheidsgegevens in Aziatische en niet-Aziatische populaties wordt er geen dosisaanpassing nodig geacht op grond van het Aziatische ras.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De bevindingen voor de primaire doelorganen met potentiële relevantie voor mensen betroffen effecten op het hematolymfopoëtisch stelsel en de mannelijke geslachtsorganen bij ratten en honden in maximaal 39 weken durende onderzoeken. Effecten op het glucosemetabolisme waren geassocieerd met bevindingen in de pancreas en met secundaire effecten op de ogen, het gebit, de nieren en vetweefsel in ≥ 15 weken durende onderzoeken bij alleen ratten, en er werden alleen bij ratten botveranderingen waargenomen na toediening gedurende 27 weken. Deze systemische toxiciteiten werden over het algemeen waargenomen bij klinisch relevante blootstellingen, gebaseerd op de AUC. Bovendien werden cardiovasculaire effecten (QTc verlenging, verlaagde hartslag, verhoogd RR-interval en verhoogde systolische bloeddruk) vastgesteld bij d.m.v. telemetrie gemeten honden bij ≥ 4 maal de klinische blootstelling bij mensen, gebaseerd op de C_{max} . De reversibiliteit van de effecten op glucosehomeostase, pancreas, ogen, nieren en bot werd niet vastgesteld na een periode van 12 weken zonder toediening, terwijl wel gedeeltelijke tot volledige omkering van effecten op het hematolymfopoëtische stelsel en de mannelijke geslachtsorganen, het gebit en vetweefsel werd waargenomen.

Carcinogeen potentieel

Palbociclib werd beoordeeld op carcinogeen potentieel in een 6 maanden durend onderzoek bij transgene muizen en in een 2 jaar durend onderzoek bij ratten. Palbociclib was negatief voor carcinogeen potentieel bij transgene muizen bij doses tot 60 mg/kg/dag ('no observed effect level' [NOEL] ongeveer 11 keer de klinische blootstelling bij mensen, gebaseerd op de AUC). De palbociclib-gerelateerde neoplastische bevindingen bij ratten omvatten een verhoogde incidentie van microgliaceltumoren in het centrale zenuwstelsel bij mannetjes bij 30 mg/kg/dag; er waren geen neoplastische bevindingen bij vrouwtjesratten bij doses tot 200 mg/kg/dag. Het NOEL voor palbociclib-gerelateerde effecten op het carcinogeen potentieel bedroeg respectievelijk 10 mg/kg/dag (ongeveer 2 keer de klinische blootstelling bij mensen, gebaseerd op de AUC) en 200 mg/kg/dag (ongeveer 4 keer de klinische blootstelling bij mensen, gebaseerd op de AUC) bij mannetjes en vrouwtjes. De relevantie van de neoplastische bevindingen bij mannetjesratten voor mensen is onbekend.

Genotoxiciteit

Palbociclib was niet mutageen in een bacteriële omgekeerde-mutatie-analyse (Ames-test) en induceerde geen structurele chromosoomafwijkingen in de *in vitro* humane lymfocyten-chromosoomafwijkingen-test.

Palbociclib induceerde via een aneugeen mechanisme micronuclei in ovariumcellen van Chinese hamsters *in vitro* en in het beenmerg van mannetjesratten, bij doses ≥ 100 mg/kg/dag. De blootstelling van dieren bij het 'no observed effect level' voor aneugeniciteit was ongeveer 7 maal de klinische blootstelling bij mensen, gebaseerd op de AUC.

Verminderde vruchtbaarheid

Palbociclib had geen negatieve invloed op het paren of de vruchtbaarheid bij vrouwtjesratten bij de geteste doses tot 300 mg/kg/dag (ongeveer 3 maal de klinische blootstelling bij mensen, gebaseerd op de AUC) en er werden geen bijwerkingen waargenomen in weefsels van vrouwelijke geslachtsorganen in toxiciteitsonderzoeken met herhaalde doses tot 300 mg/kg/dag bij ratten en 3 mg/kg/dag bij honden (respectievelijk ongeveer 5 en 3 maal de klinische blootstelling bij mensen, gebaseerd op de AUC).

Van palbociclib wordt aangenomen dat het bij mannen de voortplantingsfunctie en de vruchtbaarheid kan aantasten, gebaseerd op niet-klinische bevindingen bij ratten en honden. Met palbociclib verband houdende bevindingen in de testis, epididymis, prostaat en zaadblaasjes betroffen afgenomen

orgaangewicht, atrofie of degeneratie, hypospermie, intratubulair celdébris, lagere motiliteit en dichtheid van sperma en verlaagde secretie. Deze bevindingen werden waargenomen bij ratten en/of honden bij blootstellingen van respectievelijk ≥ 9 maal of subtherapeutisch ten opzichte van de klinische blootstelling bij mensen, gebaseerd op de AUC. Gedeeltelijke reversibiliteit van effecten op de mannelijke geslachtsorganen werd bij ratten en honden waargenomen na een periode zonder toediening gedurende respectievelijk 4 en 12 weken. Ondanks deze bevindingen met betrekking tot de mannelijke geslachtsorganen waren er geen effecten op het paren of de vruchtbaarheid van mannetjesratten bij geprojecteerde blootstellingsniveaus die 13 maal zo hoog waren als de klinische blootstelling bij mensen, gebaseerd op de AUC.

Ontwikkelingstoxiciteit

Palbociclib is een reversibele remmer van de cyclineafhankelijke kinasen 4 en 6, welke beide betrokken zijn bij de regulering van de celcyclus. Daarom kan er een risico op schade aan de foetus bestaan wanneer het tijdens de zwangerschap wordt gebruikt. Palbociclib was foetotoxisch bij drachtige dieren. Er werd bij ratten een verhoogde incidentie van een skeletafwijking (verhoogde incidentie van een aanwezige rib bij de zevende halswervel) waargenomen bij ≥ 100 mg/kg/dag. Verlaagde foetale lichaamsgewichten werden waargenomen bij een maternaal toxische dosis van 300 mg/kg/dag bij ratten (3 maal de klinische blootstelling bij mensen, gebaseerd op de AUC) en een verhoogde incidentie van skeletafwijkingen, waaronder kleine falangen in de voorpoot, werd waargenomen bij een maternaal toxische dosis van 20 mg/kg/dag bij konijnen (4 maal de klinische blootstelling bij mensen, gebaseerd op de AUC). De werkelijke foetale blootstelling en de passage van de placenta zijn niet onderzocht.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Microkristallijne cellulose
Colloïdaal siliciumdioxide
Crosopovidon
Magnesiumstearaat
Barnsteenzuur

Filmomhulling

Hypromellose (E464)
Titaandioxide (E171)
Triacetine
Indigokarmijn aluminiumlak (E132)
Rood ijzeroxide (E172) (alleen tabletten van 75 mg en 125 mg)
Geel ijzeroxide (E172) (alleen tabletten van 100 mg)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

Bewaren in de oorspronkelijke blisterverpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/OPA/Al/PVC/Al-blisterverpakking met 7 filmomhulde tabletten (1 filmomhulde tablet per vakje). Elke doos bevat 21 filmomhulde tabletten (3 blisterverpakkingen per doos) of 63 filmomhulde tabletten (9 blisterverpakkingen per doos).

PVC/OPA/Al/PVC/Al-blisterverpakking met 7 filmomhulde tabletten (1 filmomhulde tablet per vakje) in een portefeuillekaart. Elke doos bevat 21 filmomhulde tabletten (3 portefeuillekaarten per doos).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

IBRANCE 75 mg filmomhulde tabletten

EU/1/16/1147/010 (21 filmomhulde tabletten in doos)

EU/1/16/1147/011 (63 filmomhulde tabletten in doos)

EU/1/16/1147/016 (21 filmomhulde tabletten in doos)

IBRANCE 100 mg filmomhulde tabletten

EU/1/16/1147/012 (21 filmomhulde tabletten in doos)

EU/1/16/1147/013 (63 filmomhulde tabletten in doos)

EU/1/16/1147/017 (21 filmomhulde tabletten in doos)

IBRANCE 125 mg filmomhulde tabletten

EU/1/16/1147/014 (21 filmomhulde tabletten in doos)

EU/1/16/1147/015 (63 filmomhulde tabletten in doos)

EU/1/16/1147/018 (21 filmomhulde tabletten in doos)

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 9 november 2016

Datum van laatste verlenging:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Duitsland

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS – 75 MG CAPSULES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

IBRANCE 75 mg harde capsules
palbociclib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 75 mg palbociclib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie voor meer informatie de bijsluiter.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

21 harde capsules
63 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1147/001 (21 harde capsules)
EU/1/16/1147/007 (63 harde capsules)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

IBRANCE 75 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

75 MG CAPSULES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

IBRANCE 75 mg harde capsules
palbociclib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
ETIKET FLES – 75 MG CAPSULES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

IBRANCE 75 mg harde capsules
palbociclib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 75 mg palbociclib

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie voor meer informatie de bijsluiter.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

21 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1147/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

IBRANCE 75 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS – 100 MG CAPSULES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

IBRANCE 100 mg harde capsules
palbociclib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 100 mg palbociclib

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie voor meer informatie de bijsluiter.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

21 harde capsules
63 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TEGE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1147/003 (21 harde capsules)
EU/1/16/1147/008 (63 harde capsules)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

IBRANCE 100 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

100 MG CAPSULES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

IBRANCE 100 mg harde capsules
palbociclib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
ETIKET FLES – 100 MG CAPSULES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

IBRANCE 100 mg harde capsules
palbociclib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 100 mg palbociclib

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie voor meer informatie de bijsluiter.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

21 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1147/004

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

IBRANCE 100 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS – 125 MG CAPSULES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

IBRANCE 125 mg harde capsules
palbociclib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 125 mg palbociclib

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie voor meer informatie de bijsluiter.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

21 harde capsules
63 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1147/005 (21 harde capsules)
EU/1/16/1147/009 (63 harde capsules)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

IBRANCE 125 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

125 MG CAPSULES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

IBRANCE 125 mg harde capsules
palbociclib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
ETIKET FLES – 125 MG CAPSULES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

IBRANCE 125 mg harde capsules
palbociclib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 125 mg palbociclib

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie voor meer informatie de bijsluiter.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

21 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1147/006

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

IBRANCE 125 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS – 75 MG TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

IBRANCE 75 mg filmomhulde tabletten
palbociclib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 75 mg palbociclib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Zie voor meer informatie de bijsluiter.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

21 filmomhulde tabletten in blisterverpakkingen
63 filmomhulde tabletten in blisterverpakkingen

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke blisterverpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1147/010 (21 filmomhulde tabletten)
EU/1/16/1147/011 (63 filmomhulde tabletten)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

IBRANCE 75 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

75 MG TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

IBRANCE 75 mg tabletten
palbociclib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

ma, di, woe, don, vrij, zat, zon

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

**OMDOOS – DOOS VOOR PORTEFEUILLEKAARTEN MET BLISTERVERPAKKINGEN
VOOR 75 MG TABLETTEN**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

IBRANCE 75 mg filmomhulde tabletten
palbociclib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 75 mg palbociclib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Zie voor meer informatie de bijsluiter.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

21 filmomhulde tabletten (3 portefeuillekaarten, elk met een blisterverpakking van 7 tabletten)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke blisterverpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1147/016

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

IBRANCE 75 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BINNENDOOS – PORTEFEUILLEKAART VOOR 75 MG TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

IBRANCE 75 mg filmomhulde tabletten
palbociclib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 75 mg palbociclib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Zie voor meer informatie de bijsluiter.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

7 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

IBRANCE is voor oraal gebruik. Neem IBRANCE eenmaal per dag met of zonder voedsel in, elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip.

Slik de tablet in zijn geheel in met een glas water. Kauw niet op de tabletten en maak ze niet fijn. De tabletten mogen niet in stukjes worden gebroken voordat ze worden doorgeslikt. Als een tablet gebroken, gebarsten of anderszins beschadigd is, mag deze niet worden ingenomen.

Als u een dosis mist of als u braakt, neem dan uw volgende dosis volgens het schema in. Neem geen dubbele dosis om de vergeten tabletten in te halen.

Stop niet met het innemen van IBRANCE, behalve wanneer uw arts zegt dat u moet stoppen. Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Week:	1	2	3
Week:	4	Geen IBRANCE	

Voor deze wekelijkse verpakking, omcirkel hierboven in welke week van de behandeling u zich momenteel bevindt.

Begin met het innemen van IBRANCE op de dag van de week dat u uw geneesmiddel ontvangt.

Neem uw dosis IBRANCE elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip in.

Vul het tijdstip van uw dagelijkse dosis in:

—:—

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke blisterverpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1147/016

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

IBRANCE 75 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

PORTEFEUILLEKAART VOOR 75 MG TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

IBRANCE 75 mg tabletten
palbociclib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

ma, di, woe, don, vrij, zat, zon
Druk om tablet te verwijderen



GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS – 100 MG TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

IBRANCE 100 mg filmomhulde tabletten
palbociclib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg palbociclib

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Zie voor meer informatie de bijsluiter.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

21 filmomhulde tabletten in blisterverpakkingen
63 filmomhulde tabletten in blisterverpakkingen

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke blisterverpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1147/012 (21 filmomhulde tabletten)
EU/1/16/1147/013 (63 filmomhulde tabletten)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

IBRANCE 100 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

100 MG TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

IBRANCE 100 mg tabletten
palbociclib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

ma, di, woe, don, vrij, zat, zon

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

**OMDOOS – DOOS VOOR PORTEFEUILLEKAARTEN MET BLISTERVERPAKKINGEN
VOOR 100 MG TABLETTEN**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

IBRANCE 100 mg filmomhulde tabletten
palbociclib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg palbociclib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Zie voor meer informatie de bijsluiter.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

21 filmomhulde tabletten (3 portefeuillekaarten, elk met een blisterverpakking van 7 tabletten)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke blisterverpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1147/017

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

IBRANCE 100 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
BINNENDOOS – PORTEFEUILLEKAART VOOR 100 MG TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

IBRANCE 100 mg filmomhulde tabletten
palbociclib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg palbociclib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Zie voor meer informatie de bijsluiter.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

7 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

IBRANCE is voor oraal gebruik. Neem IBRANCE eenmaal per dag met of zonder voedsel in, elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip.

Slik de tablet in zijn geheel in met een glas water. Kauw niet op de tabletten en maak ze niet fijn. De tabletten mogen niet in stukjes worden gebroken voordat ze worden doorgeslikt. Als een tablet gebroken, gebarsten of anderszins beschadigd is, mag deze niet worden ingenomen.

Als u een dosis mist of als u braakt, neem dan uw volgende dosis volgens het schema in. Neem geen dubbele dosis om de vergeten tabletten in te halen.

Stop niet met het innemen van IBRANCE, behalve wanneer uw arts zegt dat u moet stoppen. Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Week:	1	2	3
Week:	4	Geen IBRANCE	

Voor deze wekelijkse verpakking, omcirkel hierboven in welke week van de behandeling u zich momenteel bevindt.

Begin met het innemen van IBRANCE op de dag van de week dat u uw geneesmiddel ontvangt.

Neem uw dosis IBRANCE elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip in.

Vul het tijdstip van uw dagelijkse dosis in:

—:—

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke blisterverpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG
 Boulevard de la Plaine 17
 1050 Brussel
 België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1147/017

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

IBRANCE 100 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

PORTEFEUILLEKAART VOOR 100 MG TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

IBRANCE 100 mg tabletten
palbociclib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

ma, di, woe, don, vrij, zat, zon
Druk om tablet te verwijderen



GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS – 125 MG TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

IBRANCE 125 mg filmomhulde tabletten
palbociclib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 125 mg palbociclib

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Zie voor meer informatie de bijsluiter.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

21 filmomhulde tabletten in blisterverpakkingen
63 filmomhulde tabletten in blisterverpakkingen

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke blisterverpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1147/014 (21 filmomhulde tabletten)
EU/1/16/1147/015 (63 filmomhulde tabletten)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

IBRANCE 125 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

125 MG TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

IBRANCE 125 mg tabletten
palbociclib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

ma, di, woe, don, vrij, zat, zon

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

**OMDOOS – DOOS VOOR PORTEFEUILLEKAARTEN MET BLISTERVERPAKKINGEN
VOOR 125 MG TABLETTEN**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

IBRANCE 125 mg filmomhulde tabletten
palbociclib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 125 mg palbociclib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Zie voor meer informatie de bijsluiter.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

21 filmomhulde tabletten (3 portefeuillekaarten, elk met een blisterverpakking van 7 tabletten)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke blisterverpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1147/018

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

IBRANCE 125 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
BINNENDOOS – PORTEFEUILLEKAART VOOR 125 MG TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

IBRANCE 125 mg filmomhulde tabletten
palbociclib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 125 mg palbociclib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Zie voor meer informatie de bijsluiter.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

7 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

IBRANCE is voor oraal gebruik. Neem IBRANCE eenmaal per dag met of zonder voedsel in, elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip.

Slik de tablet in zijn geheel in met een glas water. Kauw niet op de tabletten en maak ze niet fijn. De tabletten mogen niet in stukjes worden gebroken voordat ze worden doorgeslikt. Als een tablet gebroken, gebarsten of anderszins beschadigd is, mag deze niet worden ingenomen.

Als u een dosis mist of als u braakt, neem dan uw volgende dosis volgens het schema in. Neem geen dubbele dosis om de vergeten tabletten in te halen.

Stop niet met het innemen van IBRANCE, behalve wanneer uw arts zegt dat u moet stoppen. Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Week:	1	2	3
Week:	4	Geen IBRANCE	

Voor deze wekelijkse verpakking, omcirkel hierboven in welke week van de behandeling u zich momenteel bevindt.

Begin met het innemen van IBRANCE op de dag van de week dat u uw geneesmiddel ontvangt.

Neem uw dosis IBRANCE elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip in.

Vul het tijdstip van uw
dagelijkse dosis in:

—:—

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke blisterverpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1147/018

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

IBRANCE 125 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

PORTEFEUILLEKAART VOOR 125 MG TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

IBRANCE 125 mg tabletten
palbociclib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

ma, di, woe, don, vrij, zat, zon
Druk om tablet te verwijderen



B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

IBRANCE 75 mg harde capsules
IBRANCE 100 mg harde capsules
IBRANCE 125 mg harde capsules
palbociclib

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is IBRANCE en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is IBRANCE en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

IBRANCE is een geneesmiddel tegen kanker dat de werkzame stof palbociclib bevat.

Palbociclib werkt door het blokkeren van eiwitten die cyclineafhankelijke kinase 4 en 6 worden genoemd. Deze eiwitten reguleren de celgroei en celdeling. Het blokkeren van deze eiwitten kan de groei van kankercellen vertragen en de verergering van uw kanker uitstellen.

IBRANCE wordt gebruikt voor de behandeling van patiënten met bepaalde typen borstkanker (hormoonreceptor-positieve, humane epidermale groeifactorreceptor 2-negatieve borstkanker) die zich buiten de oorspronkelijke tumor en/of naar andere organen hebben verspreid. Het wordt samen met aromataseremmers of fulvestrant gegeven. Dit zijn middelen die gebruikt worden als hormoonbehandeling tegen kanker.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- Het gebruik van preparaten die sint-janskruid (een kruidenmiddel dat wordt gebruikt om lichte depressie en angst te behandelen) bevatten, moet vermeden worden terwijl u IBRANCE inneemt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel inneemt.

IBRANCE kan uw aantal witte bloedcellen verlagen en uw afweersysteem verzwakken. Daarom heeft u een grotere kans om een ontsteking door bacteriën of virussen (infectie) te krijgen zolang u IBRANCE inneemt.

Vertel het uw arts, apotheker of verpleegkundige als u tekenen of symptomen van een infectie krijgt, zoals koude rillingen of koorts.

Er wordt tijdens de behandeling regelmatig bloedonderzoek gedaan om te controleren of IBRANCE uw bloedcellen aantast (witte bloedcellen, rode bloedcellen en bloedplaatjes).

IBRANCE kan tijdens de behandeling ernstige of levensbedreigende ontsteking van de longen veroorzaken die kan leiden tot overlijden. Vertel het uw zorgverlener onmiddellijk als u nieuwe of verslechterende symptomen heeft waaronder:

- moeite met ademen of kortademigheid
- droge hoest
- pijn op de borst

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

IBRANCE mag niet worden gebruikt bij kinderen of jongeren (jonger dan 18 jaar).

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Neemt u naast IBRANCE nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker. IBRANCE kan invloed hebben op de manier waarop andere geneesmiddelen werken.

Met name de volgende middelen kunnen de kans op bijwerkingen met IBRANCE vergroten:

- Lopinavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, telaprevir en saquinavir, gebruikt om HIV-infectie/AIDS te behandelen.
- Claritromycine- en telitromycine-antibiotica, gebruikt om ontstekingen door bacteriën (bacteriële infecties) te behandelen.
- Voriconazol, itraconazol, ketoconazol en posaconazol, gebruikt om ontstekingen door schimmels (schimmelinfecties) te behandelen.
- Nefazodon, gebruikt om depressie te behandelen.

U heeft een grotere kans op bijwerkingen met de volgende geneesmiddelen, wanneer deze samen met IBRANCE worden gegeven:

- Kinidine, meestal gebruikt om problemen met het hartritme te behandelen.
- Colchicine, gebruikt om jicht te behandelen.
- Pravastatine en rosuvastatine, gebruikt om hoge cholesterolgehalten te behandelen.
- Sulfasalazine, gebruikt om een chronische aandoening met ontstekingen van gewrichten, spieren, pezen of aanhechtingsbanden (reumatoïde artritis) te behandelen.
- Alfentanil, gebruikt als verdovingsmiddel bij operaties; fentanyl, voorafgaand aan een operatie gebruikt als pijnstiller en als verdovingsmiddel.
- Ciclosporine, everolimus, tacrolimus en sirolimus, gebruikt bij orgaantransplantatie om afstoting te voorkomen.
- Dihydro-ergotamine en ergotamine, gebruikt om migraine te behandelen.
- Pimozide, gebruikt om geestesziekte met verschijnselen als waanideeën, waarneming van dingen die er niet zijn en geleidelijke verandering van de persoonlijkheid (schizofrenie), en chronische, ernstige geestesziekte waarbij de controle over het eigen denken, gedrag en handelen gestoord is; ook is het contact met de werkelijkheid langdurig verstoord (chronische psychose) te behandelen.

De volgende geneesmiddelen kunnen de effectiviteit van IBRANCE verlagen:

- Carbamazepine en fenytoïne, gebruikt om epileptische aanvallen of toevallen te stoppen.

- Enzalutamide, gebruikt om prostaatkanker te behandelen.
- Rifampicine, gebruikt om tuberculose (tbc) te behandelen.
- Sint-janskruid, een kruidenmiddel dat wordt gebruikt om lichte depressie en angst te behandelen.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Eet geen grapefruit en drink geen grapefruitsap zolang u IBRANCE inneemt, want dit kan de bijwerkingen van IBRANCE doen toenemen.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

U mag IBRANCE niet innemen als u zwanger bent.

U mag niet zwanger worden zolang u IBRANCE inneemt.

Bespreek de mogelijkheden van voorbehoedsmiddelen met uw arts als er enige mogelijkheid bestaat dat u of uw partner zwanger kunt worden.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Vrouwen die zwanger kunnen worden en die dit middel krijgen of hun mannelijke partners, moeten effectieve anticonceptie gebruiken (bijv. dubbele barrière anticonceptie zoals een condoom en pessarium). Deze methoden moeten tijdens de behandeling gebruikt worden en gedurende ten minste drie weken na het stoppen van de behandeling bij vrouwen en gedurende ten minste 14 weken bij mannen.

Borstvoeding

U mag geen borstvoeding geven tijdens de behandeling met IBRANCE. Het is niet bekend of IBRANCE in de moedermelk uitgescheiden wordt.

Vruchtbaarheid

Palbociclib kan de vruchtbaarheid verminderen bij mannen.

Mannen kunnen daarom overwegen of zij hun sperma willen laten invriezen voordat zij IBRANCE innemen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Moehed is een zeer vaak voorkomende bijwerking van IBRANCE. Als u zich ongewoon moe voelt, wees dan bijzonder voorzichtig wanneer u een voertuig bestuurt of machines gebruikt.

IBRANCE bevat lactose en natrium

Dit middel bevat lactose (dit zit in melk of zuivelproducten). Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per capsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering van IBRANCE is eenmaal daags 125 mg gedurende 3 weken, gevolgd door 1 week waarin geen IBRANCE wordt ingenomen. Uw arts vertelt u hoeveel capsules IBRANCE u moet innemen.

Als u bepaalde bijwerkingen krijgt terwijl u IBRANCE inneemt (zie rubriek 4 ‘Mogelijke bijwerkingen’), dan kan uw arts uw dosis verlagen of de behandeling tijdelijk of blijvend stopzetten. De dosis kan verlaagd worden tot een van de andere beschikbare sterktes (100 mg of 75 mg).

Neem IBRANCE eenmaal per dag met voedsel in, bij voorkeur bij een maaltijd, elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip.

Slik de capsule in zijn geheel in met een glas water. Kauw niet op de capsules en maak ze niet fijn. Open de capsules niet.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u te veel van dit middel heeft ingenomen, ga dan direct naar een arts of naar het ziekenhuis. Een spoedeisende behandeling kan noodzakelijk zijn.

Neem de doos en deze bijsluiter mee, zodat de arts weet wat u heeft ingenomen.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u een dosis mist of als u braakt, neem dan uw volgende dosis volgens het schema in. Neem geen dubbele dosis om de vergeten capsules in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met het innemen van IBRANCE, behalve wanneer uw arts zegt dat u moet stoppen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u een of meer van deze verschijnselen heeft:

- koorts, koude rillingen, zwakheid, kortademigheid, bloeding of snel blauwe plekken krijgen (wat tekenen van een ernstige bloedaandoening kunnen zijn).
- moeite met ademen, droge hoest of pijn op de borst (wat tekenen van ontsteking van de longen kunnen zijn).

Andere bijwerkingen van IBRANCE kunnen zijn:

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 personen):

Ontstekingen door bacteriën of virussen (infecties)

Afname van witte bloedcellen, rode bloedcellen en bloedplaatjes

Zich moe voelen

Verminderde eetlust

Ontsteking van de mond en lippen (stomatitis), misselijkheid, braken, diarree

Huiduitslag

Haaruitval

Zwakheid

Koorts

Afwijkende uitslagen van bloedonderzoek voor de werking van de lever
Droge huid

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 personen):

Koorts met een plotselinge daling van het aantal witte bloedcellen (febriële neutropenie)
Wazig zien, sterker tranende ogen, droge ogen
Smaakstoornis (dysgeusie)
Bloedneus

Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 personen):

Ontsteking van de huid die rode, schilferige plekken veroorzaakt en mogelijk samengaat met pijn in de gewrichten en koorts (Cutane Lupus Erythematosus [CLE]).

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de fles of op het folie van de blisterverpakking en de doos na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat de verpakking beschadigd is of tekenen vertoont dat er mee geknoeid is.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is palbociclib. IBRANCE harde capsules worden in verschillende sterktes geleverd:
 - IBRANCE 75 mg harde capsule: elke capsule bevat 75 mg palbociclib.
 - IBRANCE 100 mg harde capsule: elke capsule bevat 100 mg palbociclib.
 - IBRANCE 125 mg harde capsule: elke capsule bevat 125 mg palbociclib.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
Inhoud van de capsule: microkristallijne cellulose, lactosemonohydraat, natriumzetmeelglycolaat type A, colloïdaal watervrij silica, magnesiumstearaat.
Capsulewand: gelatine, rood ijzeroxide (E172), geel ijzeroxide (E172), titaandioxide (E171).
Drukinkt: schellak, titaandioxide (E171), ammoniumhydroxide, propyleenglycol, simeticon (zie rubriek 2 'IBRANCE bevat lactose en natrium').

Hoe ziet IBRANCE eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

- IBRANCE 75 mg wordt geleverd als ondoorzichtige, harde capsules, met een lichtoranje romp (met in wit de opdruk "PBC 75") en een lichtoranje kapje (met in wit de opdruk "Pfizer").
- IBRANCE 100 mg wordt geleverd als ondoorzichtige, harde capsules, met een lichtoranje romp (met in wit de opdruk "PBC 100") en een karamelkleurig kapje (met in wit de opdruk "Pfizer").
- IBRANCE 125 mg wordt geleverd als ondoorzichtige, harde capsules, met een karamelkleurige romp (met in wit de opdruk "PBC 125") en een karamelkleurig kapje (met in wit de opdruk "Pfizer").

IBRANCE 75 mg, 100 mg en 125 mg worden geleverd in blisterverpakkingen van 21 of 63 harde capsules en in plastic flessen met 21 harde capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

Fabrikant

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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, 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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Ελλάδα

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

España

Pfizer, S.L.
Tel: +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

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

Laboratórios Pfizer, 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 AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

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

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

IBRANCE 75 mg filmomhulde tabletten IBRANCE 100 mg filmomhulde tabletten IBRANCE 125 mg filmomhulde tabletten palbociclib

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is IBRANCE en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is IBRANCE en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

IBRANCE is een geneesmiddel tegen kanker dat de werkzame stof palbociclib bevat.

Palbociclib werkt door het blokkeren van eiwitten die cyclineafhankelijke kinase 4 en 6 worden genoemd. Deze eiwitten reguleren de celgroei en celdeling. Het blokkeren van deze eiwitten kan de groei van kankercellen vertragen en de verergering van uw kanker uitstellen.

IBRANCE wordt gebruikt voor de behandeling van patiënten met bepaalde typen borstkanker (hormoonreceptor-positieve, humane epidermale groeifactorreceptor 2-negatieve borstkanker) die zich buiten de oorspronkelijke tumor en/of naar andere organen hebben verspreid. Het wordt samen met aromataseremmers of fulvestrant gegeven. Dit zijn middelen die gebruikt worden als hormoonbehandeling tegen kanker.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- Het gebruik van preparaten die sint-janskruid (een kruidenmiddel dat wordt gebruikt om lichte depressie en angst te behandelen) bevatten, moet vermeden worden terwijl u IBRANCE inneemt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel inneemt.

IBRANCE kan uw aantal witte bloedcellen verlagen en uw afweersysteem verzwakken. Daarom heeft u een grotere kans om een ontsteking door bacteriën of virussen (infectie) te krijgen zolang u IBRANCE inneemt.

Vertel het uw arts, apotheker of verpleegkundige als u tekenen of symptomen van een infectie krijgt, zoals koude rillingen of koorts.

Er wordt tijdens de behandeling regelmatig bloedonderzoek gedaan om te controleren of IBRANCE uw bloedcellen aantast (witte bloedcellen, rode bloedcellen en bloedplaatjes).

IBRANCE kan tijdens de behandeling ernstige of levensbedreigende ontsteking van de longen veroorzaken die kan leiden tot overlijden. Vertel het uw zorgverlener onmiddellijk als u nieuwe of verslechterende symptomen heeft waaronder:

- moeite met ademen of kortademigheid
- droge hoest
- pijn op de borst

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

IBRANCE mag niet worden gebruikt bij kinderen of jongeren (jonger dan 18 jaar).

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Neemt u naast IBRANCE nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker. IBRANCE kan invloed hebben op de manier waarop andere geneesmiddelen werken.

Met name de volgende middelen kunnen de kans op bijwerkingen met IBRANCE vergroten:

- Lopinavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, telaprevir en saquinavir, gebruikt om HIV-infectie/AIDS te behandelen.
- Claritromycine- en telitromycine-antibiotica, gebruikt om ontstekingen door bacteriën (bacteriële infecties) te behandelen.
- Voriconazol, itraconazol, ketoconazol en posaconazol, gebruikt om ontstekingen door schimmels (schimmelinfecties) te behandelen.
- Nefazodon, gebruikt om depressie te behandelen.

U heeft een grotere kans op bijwerkingen met de volgende geneesmiddelen, wanneer deze samen met IBRANCE worden gegeven:

- Kinidine, meestal gebruikt om problemen met het hartritme te behandelen.
- Colchicine, gebruikt om jicht te behandelen.
- Pravastatine en rosuvastatine, gebruikt om hoge cholesterolgehalten te behandelen.
- Sulfasalazine, gebruikt om een chronische aandoening met ontstekingen van gewrichten, spieren, pezen of aanhechtingsbanden (reumatoïde artritis) te behandelen.
- Alfentanil, gebruikt als verdovingsmiddel bij operaties; fentanyl, voorafgaand aan een operatie gebruikt als pijnstiller en als verdovingsmiddel.
- Ciclosporine, everolimus, tacrolimus en sirolimus, gebruikt bij orgaantransplantatie om afstoting te voorkomen.
- Dihydro-ergotamine en ergotamine, gebruikt om migraine te behandelen.
- Pimozide, gebruikt om geestesziekte met verschijnselen als waanideeën, waarneming van dingen die er niet zijn en geleidelijke verandering van de persoonlijkheid (schizofrenie), en chronische, ernstige geestesziekte waarbij de controle over het eigen denken, gedrag en handelen gestoord is; ook is het contact met de werkelijkheid langdurig verstoord (chronische psychose) te behandelen.

De volgende geneesmiddelen kunnen de effectiviteit van IBRANCE verlagen:

- Carbamazepine en fenytoïne, gebruikt om epileptische aanvallen of toevallen te stoppen.

- Enzalutamide, gebruikt om prostaatkanker te behandelen.
- Rifampicine, gebruikt om tuberculose (tbc) te behandelen.
- Sint-janskruid, een kruidenmiddel dat wordt gebruikt om lichte depressie en angst te behandelen.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

IBRANCE tabletten kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen.

Eet geen grapefruit en drink geen grapefruitsap zolang u IBRANCE inneemt, want dit kan de bijwerkingen van IBRANCE doen toenemen.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

U mag IBRANCE niet innemen als u zwanger bent.

U mag niet zwanger worden zolang u IBRANCE inneemt.

Bespreek de mogelijkheden van voorbehoedsmiddelen met uw arts als er enige mogelijkheid bestaat dat u of uw partner zwanger kunt worden.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Vrouwen die zwanger kunnen worden en die dit middel krijgen of hun mannelijke partners, moeten effectieve anticonceptie gebruiken (bijv. dubbele barrière anticonceptie zoals een condoom en pessarium). Deze methoden moeten tijdens de behandeling gebruikt worden en gedurende ten minste drie weken na het stoppen van de behandeling bij vrouwen en gedurende ten minste 14 weken bij mannen.

Borstvoeding

U mag geen borstvoeding geven tijdens de behandeling met IBRANCE. Het is niet bekend of IBRANCE in de moedermelk uitgescheiden wordt.

Vruchtbaarheid

Palbociclib kan de vruchtbaarheid verminderen bij mannen.

Mannen kunnen daarom overwegen of zij hun sperma willen laten invriezen voordat zij IBRANCE innemen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Moehed is een zeer vaak voorkomende bijwerking van IBRANCE. Als u zich ongewoon moe voelt, wees dan bijzonder voorzichtig wanneer u een voertuig bestuurt of machines gebruikt.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering van IBRANCE is eenmaal daags 125 mg gedurende 3 weken, gevolgd door 1 week waarin geen IBRANCE wordt ingenomen. Uw arts vertelt u hoeveel tabletten IBRANCE u moet innemen.

Als u bepaalde bijwerkingen krijgt terwijl u IBRANCE inneemt (zie rubriek 4 'Mogelijke bijwerkingen'), dan kan uw arts uw dosis verlagen of de behandeling tijdelijk of blijvend stopzetten. De dosis kan verlaagd worden tot een van de andere beschikbare sterktes (100 mg of 75 mg).

Neem IBRANCE eenmaal per dag met of zonder voedsel in, elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip.

Slik de tablet in zijn geheel in met een glas water. Kauw niet op de tabletten en maak ze niet fijn. De tabletten mogen niet in stukjes worden gebroken voordat ze worden doorgeslikt. Als een tablet gebroken, gebarsten of anderszins beschadigd is, mag deze niet worden ingenomen.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u te veel van dit middel heeft ingenomen, ga dan direct naar een arts of naar het ziekenhuis. Een spoedeisende behandeling kan noodzakelijk zijn.

Neem de doos en deze bijsluiter mee, zodat de arts weet wat u heeft ingenomen.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u een dosis mist of als u braakt, neem dan uw volgende dosis volgens het schema in. Neem geen dubbele dosis om de vergeten tabletten in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met het innemen van IBRANCE, behalve wanneer uw arts zegt dat u moet stoppen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u een of meer van deze verschijnselen heeft:

- koorts, koude rillingen, zwakheid, kortademigheid, bloeding of snel blauwe plekken krijgen (wat tekenen van een ernstige bloedaandoening kunnen zijn).
- moeite met ademen, droge hoest of pijn op de borst (wat tekenen van ontsteking van de longen kunnen zijn).

Andere bijwerkingen van IBRANCE kunnen zijn:

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 personen):

Ontstekingen door bacteriën of virussen (infecties)
Afname van witte bloedcellen, rode bloedcellen en bloedplaatjes
Zich moe voelen
Verminderde eetlust
Ontsteking van de mond en lippen (stomatitis), misselijkheid, braken, diarree
Huiduitslag
Haaruitval
Zwakheid
Koorts
Afwijkende uitslagen van bloedonderzoek voor de werking van de lever
Droge huid

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 personen):

Koorts met een plotselinge daling van het aantal witte bloedcellen (febriële neutropenie)
Wazig zien, sterker tranende ogen, droge ogen
Smaakstoornis (dysgeusie)

Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 personen):
Ontsteking van de huid die rode, schilferige plekken veroorzaakt en mogelijk samengaat met pijn in de gewrichten en koorts (Cutane Lupus Erythematosus [CLE]).

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het folie van de blisterverpakking en de doos na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke blisterverpakking ter bescherming tegen vocht.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat de verpakking beschadigd is of tekenen vertoont dat ermee geknoeid is.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is palbociclib. IBRANCE filmomhulde tabletten worden in verschillende sterktes geleverd:
 - IBRANCE 75 mg filmomhulde tablet: elke tablet bevat 75 mg palbociclib.
 - IBRANCE 100 mg filmomhulde tablet: elke tablet bevat 100 mg palbociclib.
 - IBRANCE 125 mg filmomhulde tablet: elke tablet bevat 125 mg palbociclib.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
Tabletkern: microkristallijne cellulose, colloïdaal siliciumdioxide, crospovidon, magnesiumstearaat, barnsteen zuur.
Filmomhulling: hypromellose (E464), titaandioxide (E171), triacetine, indigokarmijn aluminiumlak (E132), rood ijzeroxide (E172) (alleen tabletten van 75 mg en 125 mg), geel ijzeroxide (E172) (alleen tabletten van 100 mg).

Hoe ziet IBRANCE eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

- IBRANCE 75 mg tabletten worden geleverd als ronde, lichtpaarse, filmomhulde tabletten met aan de ene zijde de opdruk 'Pfizer' en aan de andere zijde 'PBC 75'.
- IBRANCE 100 mg tabletten worden geleverd als ovale, groene, filmomhulde tabletten met aan de ene zijde de opdruk 'Pfizer' en aan de andere zijde 'PBC 100'.
- IBRANCE 125 mg tabletten worden geleverd als ovale, lichtpaarse, filmomhulde tabletten met aan de ene zijde de opdruk 'Pfizer' en aan de andere zijde 'PBC 125'.

IBRANCE 75 mg, 100 mg en 125 mg zijn verkrijgbaar in blisterverpakkingen met 21 tabletten of 63 tabletten in een doos.

IBRANCE 75 mg, 100 mg en 125 mg zijn verkrijgbaar in blisterverpakkingen met 7 tabletten (1 tablet per vakje) in een portefeuillekaart. Elke doos bevat 21 tabletten (3 portefeuillekaarten per doos).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

Fabrikant

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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, 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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

Pfizer, S.L.
Tel: +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

Polska

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

Portugal

Laboratórios Pfizer, 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 AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

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