

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

IBRANCE 75 mg harde kapsler  
IBRANCE 100 mg harde kapsler  
IBRANCE 125 mg harde kapsler

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

### IBRANCE 75 mg harde kapsler

Hver harde kapsel inneholder 75 mg palbociklib (palbociclib.).

### *Hjelpestoffer med kjent effekt*

Hver harde kapsel inneholder 56 mg laktose (som monohydrat).

### IBRANCE 100 mg harde kapsler

Hver harde kapsel inneholder 100 mg palbociklib (palbociclib.).

### *Hjelpestoffer med kjent effekt*

Hver harde kapsel inneholder 74 mg laktose (som monohydrat).

### IBRANCE 125 mg harde kapsler

Hver harde kapsel inneholder 125 mg palbociklib (palbociclib.).

### *Hjelpestoffer med kjent effekt*

Hver harde kapsel inneholder 93 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard.

### IBRANCE 75 mg harde kapsler

Ugjennomsiktig, hard kapsel med en lys oransje kapselbunn (merket «PBC 75» med hvit skrift) og en lys oransje kapseltopp (merket «Pfizer» med hvit skrift). Kapsellengden er  $18,0 \pm 0,3$  mm.

### IBRANCE 100 mg harde kapsler

Ugjennomsiktig, hard kapsel med en lys oransje kapselbunn (merket «PBC 100» med hvit skrift) og en karamellfarget kapseltopp (merket «Pfizer» med hvit skrift). Kapsellengden er  $19,4 \pm 0,3$  mm.

### IBRANCE 125 mg harde kapsler

Ugjennomsiktig, hard kapsel med en karamellfarget kapselbunn (merket «PBC 125» med hvit skrift) og en karamellfarget kapseltopp (merket «Pfizer» med hvit skrift). Kapsellengden er  $21,7 \pm 0,3$  mm.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjon

IBRANCE er indisert til behandling av hormonreseptor (HR) positiv, human epidermal vekstfaktorreseptor 2 (HER2) negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft:

- i kombinasjon med en aromatasehemmer;
- i kombinasjon med fulvestrant hos kvinner som tidligere har fått endokrinbehandling (se pkt. 5.1)

Hos pre- eller perimenopausale kvinner skal endokrin behandling kombineres med en LHRH-agonist (luteiniserende hormonfrigivende hormon).

## 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med IBRANCE bør startes opp og overvåkes av en lege som har erfaring med bruk av legemidler til kreftbehandling.

### Dosering

Den anbefalte dosen er 125 mg palbociklib én gang daglig i 21 påfølgende dager etterfulgt av 7 dager uten behandling (doseringsskjema 3/1). Dette utgjør en komplett syklus på 28 dager. Behandlingen med IBRANCE bør fortsette så lenge pasienten har klinisk nytte av behandlingen, eller til det oppstår uakseptabel toksisitet.

Ved samtidig administrering med palbociklib skal aromatasehemmeren administreres i henhold til doseringsplanen i preparatomtalen. Behandling av pre- og perimenopausale kvinner med en kombinasjon av palbociklib og en aromatasehemmer skal alltid gis sammen med en LHRH-agonist (se pkt. 4.4).

Ved samtidig administrering med palbociklib er den anbefalte fulvestrantdosen 500 mg. Dosen administreres intramuskulært på dag 1, 15 og 29 og deretter én gang i måneden. Se preparatomtalen til fulvestrant. Før behandlingsstart med kombinasjonen palbociklib og fulvestrant, og under hele behandlingstiden, skal pre- og perimenopausale kvinner behandles med LHRH-agonister i henhold til lokal klinisk praksis.

Pasientene bør oppfordres til å ta dosen på omtrent samme tidspunkt hver dag. Hvis pasienten kaster opp, eller ikke får tatt en dose, skal det ikke tas en ekstra dose den dagen. Den neste foreskrevne dosen bør tas til vanlig tid.

### *Dosejusteringer*

Endring i doseringen av IBRANCE er anbefalt basert på individuell sikkerhet og toleranse.

Enkelte bivirkninger kan håndteres med midlertidige doseavbrudd/doseutsettelse og/eller dosereduksjoner, eller ved permanent seponering i henhold til dosereduksjonsskjemaene i tabell 1, 2 og 3 (se pkt. 4.4 og 4.8).

**Tabell 1. Anbefalte dosejusteringer for IBRANCE ved bivirkninger**

Dosenivå	Dose
Anbefalt dose	125 mg/dag
Første dosereduksjon	100 mg/dag
Andre dosereduksjon	75 mg/dag*

\*Hvis det er behov for ytterligere dosereduksjoner under 75 mg/dag, skal behandlingen seponeres.

Fullstendig hematologisk status bør kontrolleres før oppstart av IBRANCE-behandling og ved starten av hver syklus, samt ved dag 15 i de første 2 syklusene, og ellers ved klinisk indikasjon.

For pasienter som ikke får mer enn grad 1 eller 2 nøytropeni i de 6 første syklusene skal det hver 3. måned tas fullstendig hematologisk status før oppstart av etterfølgende sykluser og ellers ved klinisk indikasjon.

Før behandling med IBRANCE anbefales et absolutt nøytrofiltall (ANC) på  $\geq 1000/\text{mm}^3$  og trombocytall på  $\geq 50\,000/\text{mm}^3$ .

**Tabell 2. Dosejustering av IBRANCE og håndtering av hematologisk toksisitet**

CTCAE-grad	Doseendringer
Grad 1 eller 2	Ingen dosejustering er nødvendig.
Grad 3 <sup>a</sup>	<p><u>Dag 1 av syklusen:</u> Vent med å gi IBRANCE, inntil bedring til grad <math>\leq 2</math>, og gjenta kontroll av fullstendig hematologisk status innen 1 uke. Når grad <math>\leq 2</math> er oppnådd, kan neste syklus påbegynnes med <i>samme dose</i>.</p> <p><u>Dag 15 av første 2 sykluser:</u> Hvis grad 3 på dag 15, fortsett med gjeldende IBRANCE-dose for å fullføre syklusen og gjenta fullstendig hematologisk status på dag 22. Hvis grad 4 på dag 22, se retningslinjer for dosejustering ved grad 4 nedenfor.</p> <p>Vurder dosereduksjon i tilfeller med langvarig (<math>&gt; 1</math> uke) bedring fra nøytropeni grad 3, eller tilbakevendende nøytropeni grad 3 på dag 1 av påfølgende sykluser.</p>
Grad 3 ANC <sup>b</sup> ( $< 1000$ til $500/\text{mm}^3$ ) + feber $\geq 38,5$ °C og/eller infeksjon	Når som helst: Vent med å gi IBRANCE inntil bedring til grad $\leq 2$ . Fortsett deretter med den neste lavere dosen.
Grad 4 <sup>a</sup>	Når som helst: Vent med å gi IBRANCE frem til bedring til grad $\leq 2$ . Fortsett deretter med den neste lavere dosen.

Gradering er i samsvar med CTCAE 4.0.

ANC = absolutt nøytrofittall; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; LLN = lower limit of normal (nedre grense for normalområde)

- Tabellen gjelder for alle hematologiske bivirkninger unntatt lymfopeni (med mindre det er forbundet med kliniske hendelser, f.eks. opportunistiske infeksjoner).
- ANC: Grad 1: ANC  $< \text{LLN} - 1500/\text{mm}^3$ ; grad 2: ANC  $1000 - < 1500/\text{mm}^3$ ; grad 3: ANC  $500 - < 1000/\text{mm}^3$ ; grad 4: ANC  $< 500/\text{mm}^3$ .

**Tabell 3. Dosejustering av IBRANCE og håndtering av ikke-hematologisk toksisitet**

CTCAE-grad	Doseendringer
Grad 1 eller 2	Ingen dosejustering er nødvendig.
Grad $\geq 3$ ikke-hematologisk toksisitet (hvis vedvarende til tross for medisinsk behandling)	<p>Avvent behandling til symptomene bedres til:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>☐ grad <math>\leq 1</math>;</li> <li>☐ grad <math>\leq 2</math> (hvis det ikke vurderes som en sikkerhetsrisiko for pasienten)</li> </ul> <p>Fortsett deretter med den neste lavere dosen.</p>

Graderingen er i samsvar med CTCAE 4.0.

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events.

IBRANCE skal seponeres permanent hos pasienter med alvorlig interstitiell lungesykdom (ILD) / pneumonitt (se pkt. 4.4).

### Spesielle populasjoner

#### *Eldre*

Det kreves ingen dosejustering av IBRANCE til pasienter  $\geq 65$  år (se pkt. 5.2).

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Det kreves ingen dosejustering av IBRANCE hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A og B). Til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) er anbefalt dose av IBRANCE 75 mg én gang daglig med doseringsskjema 3/1 (se pkt. 4.4 og 5.2).

### *Nedsatt nyrefunksjon*

Det kreves ingen dosejustering av IBRANCE hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance [CrCl]  $\geq$  15 ml/min). Det foreligger ikke tilstrekkelige data for pasienter som trenger hemodialyse, for å kunne gi anbefaling om dosejusteringer i denne pasientpopulasjonen (se pkt. 4.4 og 5.2).

### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av IBRANCE hos barn og ungdom i alderen < 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

### Administrasjonsmåte

IBRANCE er til oral bruk. Det skal tas sammen med mat, helst et måltid, for å sikre jevn eksponering av palbociklib (se pkt. 5.2). Palbociklib skal ikke tas med grapefrukt eller grapefruktjuice (se pkt. 4.5).

IBRANCE kapsler skal svelges hele (de skal ikke tygges, knuses eller åpnes før svelging). Kapsler som er ødelagt, sprukket eller på andre måter ikke er intakt, skal ikke inntas.

## **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene er listet opp i pkt. 6.1.

Bruk av plantebaserte legemidler som inneholder johannesurt (se pkt. 4.5).

## **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

### Pre- og perimenopausale kvinner

Ovarieablasjon eller -suppresjon med en LHRH-agonist er påkrevet når pre-og perimenopausale kvinner behandles med palbociklib sammen med en aromatasehemmer, grunnet virkningsmekanismen til aromatasehemmere. Samtidig bruk av palbociklib med fulvestrant hos pre- og perimenopausale kvinner er kun undersøkt i kombinasjon med en LHRH-agonist.

### Kritisk visceral sykdom

Sikkerhet og effekt av palbociklib hos pasienter med kritisk visceral sykdom er ikke undersøkt (se pkt. 5.1).

### Hematologiske sykdommer

Doseavbrudd, dosereduksjon eller utsettelse av oppstart av behandlingssykluser er anbefalt for pasienter som utvikler nøytropeni i grad 3 eller 4. Adekvat overvåking bør utføres (se pkt. 4.2 og 4.8).

### Interstitiell lungesykdom / pneumonitt

Alvorlig, livstruende eller dødelig ILD og/eller pneumonitt kan forekomme hos pasienter behandlet med IBRANCE når det tas i kombinasjon med endokrinbehandling.

I kliniske studier (PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3) hadde 1,4 % av pasientene behandlet med IBRANCE ILD/pneumonitt i noen grad, hvorav 0,1 % hadde grad 3 og ingen grad 4 eller fatale tilfeller ble rapportert. Ytterligere tilfeller av ILD/pneumonitt har blitt observert etter markedsføring med rapporterte dødsfall (se pkt. 4.8).

Pasienter bør overvåkes for lungesyntomer som indikerer ILD/pneumonitt (f.eks. hypoksi, hoste, dyspné). Hos pasienter som har nye eller forverrede luftveissyntomer og det er mistanke om at de har utviklet ILD/pneumonitt, skal behandling med IBRANCE umiddelbart avbrytes og pasienten

evalueres. IBRANCE skal seponeres permanent hos pasienter med alvorlig ILD eller pneumonitt (se pkt. 4.2).

### Infeksjoner

Ettersom IBRANCE har myelosuppressive egenskaper kan dette gjøre pasientene predisponert for infeksjoner.

Det er rapportert om en økt frekvens av infeksjoner hos pasienter som ble behandlet med IBRANCE i randomiserte kliniske studier sammenlignet med pasienter som ble behandlet i den respektive komparatorarmen. Infeksjoner av grad 3 og grad 4 oppstod hos henholdsvis 5,6 % og 0,9 % av pasientene som ble behandlet med IBRANCE, i alle kombinasjoner (se pkt. 4.8).

Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på infeksjon, og egnet medisinsk behandling bør igangsettes (se pkt. 4.2).

Leger skal informere pasienter om å rapportere inn eventuelle tilfeller av feber umiddelbart.

### Venøs tromboembolisme

Hendelser med venøs tromboembolisme ble rapportert hos pasienter behandlet med IBRANCE (se pkt. 4.8). Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på dyp venetrombose og lungeembolisme og egnet medisinsk behandling bør igangsettes.

### Nedsatt leverfunksjon

IBRANCE bør administreres med forsiktighet til pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon, og følg nøye med på tegn på toksisitet (se pkt. 4.2 og 5.2).

### Nedsatt nyrefunksjon

IBRANCE bør administreres med forsiktighet til pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon, og følg nøye med på tegn på toksisitet (se pkt. 4.2 og 5.2).

### Samtidig behandling med hemmere eller induktorer av CYP3A4

Sterke hemmere av CYP3A4 kan føre til økt toksisitet (se pkt. 4.5). Samtidig bruk av sterke CYP3A-hemmere bør unngås under behandling med palbociklib. Samtidig administrering bør kun vurderes etter nøye evaluering av mulig nytte og risiko. Dersom samtidig administrering med en sterk CYP3A-hemmer ikke kan unngås, skal IBRANCE-dosen reduseres til 75 mg én gang om dagen. Når den sterke hemmeren seponeres skal dosen med IBRANCE økes (etter 3–5 ganger halveringstiden til hemmeren) til dosen som ble brukt før oppstart med den sterke CYP3A-hemmeren (se pkt. 4.5).

Samtidig administrering av CYP3A-induktorer kan føre til redusert eksponering for palbociklib og dermed en risiko for manglende effekt. Samtidig bruk av palbociklib med sterke CYP3A4-induktorer bør derfor unngås. Ingen dosejusteringer er nødvendig for samtidig administrering av palbociklib med moderate CYP3A-induktorer (se pkt. 4.5).

### Fertile kvinner eller deres partnere

Fertile kvinner eller deres mannlige partnere må bruke sikker prevensjon under behandling med IBRANCE (se pkt. 4.6).

### Laktose

Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

## Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver kapsel, og er så godt som «natriumfritt».

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Palbociklib metaboliseres primært av CYP3A og sulfotransferase (SULT)-enzymet SULT2A1. *In vivo* er palbociklib en svak tidsavhengig hemmer av CYP3A.

#### Effekter av andre legemidler på farmakokinetikken til palbociklib

##### *Effekt av CYP3A-hemmere*

Samtidig administrering av gjentatte doser av 200 mg itraconazol med en enkeltdose på 125 mg palbociklib økte total eksponering for palbociklib ( $AUC_{inf}$ ) og maksimal konsentrasjon ( $C_{max}$ ) med henholdsvis ca. 87 % og 34 %, sammenlignet med en enkeltdose palbociklib på 125 mg gitt alene.

Samtidig bruk av sterke CYP3A-hemmere, inkludert, men ikke begrenset til: klaritromycin, indinavir, itraconazol, ketokonazol, lopinavir/ritonavir, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, sakinavir, telaprevir, telitromycin, vorikonazol og grapefrukt eller grapefruktjuice bør unngås (se pkt. 4.2 og 4.4).

Ingen dosejusteringer er nødvendig for svake og moderate CYP3A-hemmere.

##### *Effekt av CYP3A-induktorer*

Samtidig administrering av gjentatte doser av 600 mg rifampin med en enkeltdose palbociklib på 125 mg reduserte palbociklibs  $AUC_{inf}$  og  $C_{max}$  med henholdsvis ca. 85 % og 70 %, sammenlignet med en enkeltdose palbociklib på 125 mg gitt alene.

Samtidig bruk av sterke CYP3A-induktorer, inkludert, men ikke begrenset til, karbamazepin, enzalutamid, fenytoin, rifampin og johannesurt, skal unngås (se pkt. 4.3 og 4.4).

Samtidig administrering av gjentatte daglige doser på 400 mg modafinil, en moderat CYP3A-induktor med en enkeltdose på 125 mg IBRANCE, reduserte palbociklibs  $AUC_{inf}$  og  $C_{max}$  med henholdsvis 32 % og 11 %, sammenlignet med en enkeltdose på 125 mg IBRANCE gitt alene. Ingen dosejusteringer er nødvendig for moderate CYP3A-induktorer (se pkt. 4.4).

#### Effekt av syrereduserende midler

Etter matinntak (inntak av et måltid med moderat fettinnhold) førte samtidig administrering av gjentatte doser av protonpumpehemmeren (PPI) rabeprazol sammen med en enkeltdose på 125 mg IBRANCE til at  $C_{max}$  for palbociklib ble redusert med 41 %, mens effekten på  $AUC_{inf}$  var begrenset (13 % reduksjon), sammenlignet med en enkeltdose på 125 mg IBRANCE gitt alene.

I fastende tilstand førte samtidig administrering av gjentatte doser av PPI-en rabeprazol sammen med en enkeltdose på 125 mg IBRANCE til redusert  $AUC_{inf}$  og  $C_{max}$  for palbociklib på henholdsvis 62 % og 80 %. IBRANCE skal derfor tas sammen med mat, helst med et måltid (se pkt. 4.2 og 5.2).

På grunn av den reduserte effekten  $H_2$ -reseptorantagonister og lokale antacida har på pH i tarmen sammenlignet med effekten av PPIs, forventes det ingen klinisk relevant effekt av  $H_2$ -reseptorantagonister eller lokale antacida på palbociklibeksponering når palbociklib tas sammen med mat.

#### Effekten av palbociklib på farmakokinetikken til andre legemidler

Palbociklib er en svak tidsavhengig hemmer av CYP3A ved daglig dosering med 125 mg ved steady-state. Samtidig administrering av gjentatte doser palbociklib med midazolam økte midazolams

AUC<sub>inf</sub>- og C<sub>max</sub>-verdier med henholdsvis 61 % og 37 %, sammenlignet med administrering av midazolam alene.

Det kan bli nødvendig å redusere dosen med sensitive CYP3A-substrater med smalt terapeutisk vindu (f.eks. alfentanil, ciklosporin, dihydroergotamin, ergotamin, everolimus, fentanyl, pimozid, kinidin, sirolimus og takrolimus) ved samtidig bruk av IBRANCE, fordi IBRANCE kan øke eksponeringen for disse substratene.

#### Legemiddelinteraksjon mellom palbociklib og letrozol

Data fra legemiddelinteraksjonsdelen i en klinisk studie hos pasienter med brystkreft viste at det ikke forekom noen legemiddelinteraksjon mellom palbociklib og letrozol når de to legemidlene ble gitt samtidig.

#### Effekten av tamoksifen på palbociklibeksponering

Data fra en legemiddelinteraksjonsstudie med friske mannlige forsøkspersoner indikerte at eksponeringen for palbociklib var sammenlignbar når en enkeltdose palbociklib ble administrert sammen med gjentatte doser av tamoksifen, og når palbociklib ble gitt alene.

#### Legemiddelinteraksjon mellom palbociklib og fulvestrant

Data fra en klinisk studie av pasienter med brystkreft viste at det ikke var noen klinisk relevant legemiddelinteraksjon mellom palbociklib og fulvestrant når de to legemidlene ble gitt samtidig.

#### Legemiddelinteraksjon mellom palbociklib og orale prevensjonsmidler

Legemiddelinteraksjonsstudier av palbociklib med orale prevensjonsmidler er ikke utført (se pkt. 4.6).

#### In vitro-studier med transportproteiner

Basert på *in vitro*-data er det forventet at palbociklib hemmer intestinalt P-glykoprotein (P-gp)- og brystkreftresistensprotein (BCRP)-mediert transport. Derfor kan administrering av palbociklib sammen med legemidler som er substrater for P-gp (f.eks. digoksin, dabigatran, kolkisin) eller BCRP (f.eks. pravastatin, rosuvastatin, sulfasalazin) øke effekt og bivirkninger av disse legemidlene.

Basert på *in vitro*-data kan palbociklib hemme opptakstransportøren organisk kationtransportør OCT1, og deretter øke eksponeringen for legemidler som er substrater for dette transportproteinet (f.eks. metformin).

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

#### Fertile kvinner/prevensjon for menn og kvinner

Fertile kvinner som får dette legemidlet, eller deres mannlige partnere, skal bruke adekvate prevensjonsmetoder (f.eks. dobbel-barriereprevensjon) under behandlingen, og i minst 3 uker (kvinner) og 14 uker (menn) etter avsluttet behandling (se pkt. 4.5).

#### Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av palbociklib hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). IBRANCE er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

#### Amming



Det er ikke utført studier på mennesker eller dyr for å vurdere effekten av palbociklib på melkeproduksjonen, på gjenfinning av legemidlet i morsmelk eller effekten hos barn som ammes. Det er ukjent om palbociklib skiller ut i morsmelk hos mennesker. Pasienter som får palbociklib skal ikke amme.

### Fertilitet

Det var ingen effekt på østrussyklus (hunnrotter) eller parring og fertilitet hos rotter (hann- og hunnrotter) i prekliniske reproduksjonsstudier. Ingen kliniske data er imidlertid innhentet for fertilitet hos mennesker. Basert på funn i reproduksjonsorganer hos menn (degenerasjon av de seminiferøse tubuli i testis, hypospermi i epididymis, lavere sædmotilitet og -tetthet og redusert prostatasekresjon) i prekliniske sikkerhetsstudier, kan mannlig fertilitet reduseres ved behandling med palbociklib (se pkt. 5.3). Menn bør derfor vurdere sædkonservering før behandling med IBRANCE påbegynnes.

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

IBRANCE har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. IBRANCE kan imidlertid forårsake fatigue, og pasienter bør være forsiktige ved bilkjøring eller bruk av maskiner.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Den generelle sikkerhetsprofilen for IBRANCE er basert på samlede data fra 872 pasienter som fikk palbociklib i kombinasjon med endokrin behandling (N=527 i kombinasjon med letrozol og N=345 i kombinasjon med fulvestrant) i randomiserte kliniske studier ved HR-positiv, HER2-negativ avansert eller metastatisk brystkreft.

De mest vanlige ( $\geq 20\%$ ) bivirkningene, uansett grad, som ble rapportert hos pasienter som fikk palbociklib i randomiserte kliniske studier var nøytropeni, infeksjoner, leukopeni, fatigue, kvalme, stomatitt, anemi, diaré, alopesi og trombocytopeni. De mest vanlige ( $\geq 2\%$ ) grad  $\geq 3$  bivirkningene av palbociklib var nøytropeni, leukopeni, infeksjoner, anemi, økt aspartataminotransferase (ASAT), fatigue og økt alaninaminotransferase (ALAT).

Dosereduksjoner eller dosejusteringer på grunn av bivirkninger forekom hos 38,4 % av pasientene som fikk IBRANCE i randomiserte kliniske studier, uavhengig av kombinasjonen.

Permanent seponering på grunn av en bivirkning forekom hos 5,2 % av pasientene som fikk IBRANCE i randomiserte kliniske studier, uavhengig av kombinasjonen.

#### Bivirkningstabell

Tabell 4 viser bivirkningene for samlede data fra 3 randomiserte studier.

Median varighet av palbociklibbehandling for samlede data på tidspunktet for den endelige analysen av totaloverlevelse (OS) var 14,8 måneder.

Tabell 5 viser unormale laboratorieverdier som ble observert for samlede data fra 3 randomiserte studier.

Bivirkningene er angitt etter organklassesystem og frekvenskategori. Frekvenskategoriene er angitt som: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ) og mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

**Tabell 4. Bivirkninger basert på samlede data fra 3 randomiserte studier (N=872)**

<b>Organklasser</b> <b>Frekvens</b> <b>Foretrukket term<sup>a</sup> (FT)</b>	<b>Alle grader</b> <b>n (%)</b>	<b>Grad 3</b> <b>n (%)</b>	<b>Grad 4</b> <b>n (%)</b>
<b>Infeksiøse og parasittære sykdommer</b> <i>Svært vanlige</i> Infeksjoner <sup>b</sup>	516 (59,2)	49 (5,6)	8 (0,9)
<b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b> <i>Svært vanlige</i> Nøytropeni <sup>c</sup> Leukopeni <sup>d</sup> Anemi <sup>c</sup> Trombocytopeni <sup>f</sup> <i>Vanlige</i> Febril nøytropeni	716 (82,1) 424 (48,6) 258 (29,6) 194 (22,2) 12 (1,4)	500 (57,3) 254 (29,1) 45 (5,2) 16 (1,8) 10 (1,1)	97 (11,1) 7 (0,8) 2 (0,2) 4 (0,5) 2 (0,2)
<b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b> <i>Svært vanlige</i> Redusert matlyst	152 (17,4)	8 (0,9)	0 (0,0)
<b>Nevrologiske sykdommer</b> <i>Vanlige</i> Dysgeusi	79 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Øyesykdommer</b> <i>Vanlige</i> Uklart syn Økt tåreflod Tørt øye	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)
<b>Karsykdommer</b> <i>Vanlige</i> Venøs tromboembolisme <sup>*j</sup>	28 (3,2)	11 (1,3)	7 (0,8)
<b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b> <i>Vanlige</i> Epistakse ILD/pneumonitt <sup>*i</sup>	77 (8,8) 12 (1,4)	0 (0,0) 1 (0,1)	0 (0,0) 0 (0,0)
<b>Gastrointestinale sykdommer</b> <i>Svært vanlige</i> Stomatitt <sup>g</sup> Kvalme Diaré Oppkast	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)
<b>Hud- og underhudssykdommer</b> <i>Svært vanlige</i> Utslett <sup>h</sup> Alopesi Tørr hud <i>Vanlige</i> Palmar-plantar erytrodysestesisyndrom <sup>*</sup> <i>Mindre vanlige</i> Kutan lupus erythematosus <sup>*</sup>	158 (18,1) 234 (26,8) 93 (10,7) 16 (1,8) 1 (0,1)	7 (0,8) N/A 0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0)	0 (0,0) N/A 0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0)
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b> <i>Svært vanlige</i> Fatigue Asteni Feber	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)
<b>Undersøkelser</b> <i>Svært vanlige</i> Økt ALAT Økt ASAT	92 (10,6) 99 (11,4)	18 (2,1) 25 (2,9)	1 (0,1) 0 (0,0)

ALAT = alaninaminotransferase; ASAT = aspartataminotransferase; ILD = interstitiell lungesykdom;

N/n = antall pasienter; N/A= ikke relevant

\* Bivirkning identifisert etter markedsføring.

- a FT-er er angitt i samsvar med MedDRA 17.1.
- b Infeksjoner omfatter alle foretrukne termer som er en del av organclassesystemets Infeksiøse og parasittære sykdommer.
- c Nøytropeni omfatter følgende FT-er: nøytropeni, redusert antall nøytrofile granulocytter.
- d Leukopeni omfatter følgende FT-er: leukopeni, redusert antall hvite blodceller.
- e Anemi omfatter følgende FT-er: anemi, redusert hemoglobin, redusert hematokrit.
- f Trombocytopeni omfatter følgende FT-er: trombocytopeni, redusert trombocytall.
- g Stomatitt omfatter følgende FT-er: aftøs stomatitt, cheilitt, glossitt, glossodyn, munnsår, slimhinnebetennelse, oral smerte, orofaryngalt ubehag, orofaryngal smerte, stomatitt.
- h Utslett omfatter følgende FT-er: utslett, makulopapulært utslett, kløende utslett, erytematøst utslett, papulært utslett, dermatitt, akneiform dermatitt, toksisk hudutslett.
- i ILD/pneumonitt omfatter alle rapporterte FT-er som inngår i den standardiserte MedDRA-spørningen for interstitiell lungesykdom (smal).
- j Venøs tromboembolisme omfatter følgende FT-er: lungeembolisme, embolisme, dyp venetrombose, perifer embolisme, trombose.

**Tabell 5. Unormale laboratorieverdier som ble observert for samlede data fra 3 randomiserte studier (N=872)**

Unormale laboratorieverdier	IBRANCE pluss letrozol eller fulvestrant			Komparatorarmer*		
	Alle grader %	Grad 3 %	Grad 4 %	Alle grader %	Grad 3 %	Grad 4 %
Redusert WBC	97,4	41,8	1,0	26,2	0,2	0,2
Redusert antall nøytrofile leukocytter	95,6	57,5	11,7	17,0	0,9	0,6
Anemi	80,1	5,6	N/A	42,1	2,3	N/A
Redusert antall blodplater	65,2	1,8	0,5	13,2	0,2	0,0
Økt ASAT	55,5	3,9	0,0	43,2	2,1	0,0
Økt ALAT	46,1	2,5	0,1	33,2	0,4	0,0

WBC = hvite blodceller; ASAT = aspartataminotransferase; ALAT = alaninaminotransferase; N = antall pasienter; N/A = ikke relevant

Merk: Gradering av laboratorieresultater er i samsvar med NCIs CTCAE-gradering, versjon 4.0.

\* letrozol eller fulvestrant

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Totalt sett ble det rapportert om nøytropeni (uansett grad) hos 716 (82,1 %) pasienter som fikk IBRANCE, uavhengig av kombinasjonen, hvorav grad 3 nøytropeni ble rapportert hos 500 (57,3 %) pasienter, og grad 4 nøytropeni ble rapportert hos 97 (11,1 %) pasienter (se tabell 4).

Median tid til første forekomst av nøytropeni (uansett grad) var 15 dager (12–700 dager), og median varighet av grad  $\geq 3$  nøytropeni var 7 dager basert på tre randomiserte kliniske studier.

Febril nøytropeni ble rapportert hos 0,9 % av pasientene som fikk IBRANCE i kombinasjon med fulvestrant, og hos 1,7 % av pasientene som fikk palbociklib i kombinasjon med letrozol.

Febril nøytropeni ble rapportert hos ca. 2 % av pasientene som ble eksponert for IBRANCE i det totale kliniske programmet.

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

## 4.9 Overdosering

Ved en eventuell overdosering av palbociklib kan det oppstå både gastrointestinal toksisitet (f.eks. kvalme, oppkast) og hematologisk toksisitet (f.eks. nøytropeni). Generell støttende behandling må iverksettes.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, proteinkinasehemmere, ATC-kode: L01E F01

#### Virkningsmekanisme

Palbociklib er en sterkt selektiv, reversibel hemmer av de cyklinavhengige kinasene (CDK) 4 og 6. Cyklin D1 og CDK4/6 er nedstrøms for flere signalveier som fører til celleproliferasjon.

#### Farmakodynamiske effekter

Via hemming av CDK4/6 reduserte palbociklib celleproliferasjonen ved å blokkere progresjonen av cellen fra G1 inn i S-fase av cellesyklusen. Testing av palbociklib i et panel med molekylært profilerte brystkreftceller viste høy aktivitet mot brystkreft av luminal type, spesielt ER-positiv brystkreft. I de cellelinjene som ble undersøkt var tap av retinoblastom (Rb) forbundet med lavere aktivitet for palbociklib. I en oppfølgingsstudie med ferske tumorprøver ble det imidlertid ikke observert noen sammenheng mellom RB1-ekspressjon og tumorrespons. Likeledes ble det ikke sett noen sammenheng når man undersøkte respons på palbociklib i *in vivo* pasientutledede xenograftmodeller (PDX-modeller). De tilgjengelige kliniske data er beskrevet i avsnittet om klinisk effekt og sikkerhet (se pkt. 5.1).

#### Kardiologisk elektrofysiologi

Effekten av palbociklib på QT-intervallet korrigert for hjerterytme (QTc) ble evaluert ved å se på tidsmatchedde EKG og ved å evaluere endringene fra baseline og tilhørende farmakokinetiske data hos 77 pasienter med avansert brystkreft. Ved den anbefalte daglige dosen på 125 mg (doserings skjema 3/1) førte ikke palbociklib til forlenget QTc i noen klinisk relevant grad.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

##### *Randomisert fase 3-studie PALOMA-2: IBRANCE i kombinasjon med letrozol*

Effekten av palbociklib i kombinasjon med letrozol, versus letrozol pluss placebo, ble evaluert i en internasjonal, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert, parallellgruppe-multisenterstudie utført på kvinner med ER-positiv, HER2-negativ lokalavansert brystkreft som ikke var egnet for kirurgi eller strålebehandling i kurativt øyemed, eller hos kvinner med metastatisk brystkreft som ikke tidligere hadde fått systemisk behandling for avansert sykdom.

Totalt 666 postmenopausale kvinner ble randomisert 2:1 til palbociklib pluss letrozol-armen eller placebo pluss letrozol-armen, og pasientene ble stratifisert etter sykdomssted (visceral versus ikke-visceral), sykdomsfritt intervall fra avsluttet (neo)adjuvant behandling til tilbakefall av sykdommen (*de novo*-metastatisk versus  $\leq$  12 måneder versus  $>$  12 måneder), og etter type av tidligere (neo)adjuvant kreftbehandling (tidligere hormonbehandling versus ingen tidligere hormonbehandling). Pasienter med avansert symptomgivende visceral spredning, og som på kort sikt hadde risiko for livstruende komplikasjoner (inkludert pasienter med massive ukontrollerte effusjoner [pleural, perikardial, peritoneal], pulmonal lymfangitt, og med mer enn 50 % leverpåvirkning), var ikke kvalifisert til å inkluderes i studien.

Pasienter fortsatte med tildelt behandling frem til objektiv sykdomsprogresjon, symptomforverring, uakseptabel toksisitet, død eller tilbaketrukket samtykke, avhengig av hva som oppsto først. Overkryssing mellom behandlingsarmene var ikke tillatt.

Pasientene ble jevnt fordelt mellom palbociklib pluss letrozol-armen og placebo pluss letrozol-armen med hensyn til demografiske og prognostiske karakteristika ved baseline. Median alder for pasientene som deltok i denne studien, var 62 år (fra 28–89), 48,3 % av pasientene hadde fått kjemoterapi, og 56,3 % hadde fått antihormonbehandling i en (neo)adjuvant situasjon før diagnostisering av avansert brystkreft, mens 37,2 % av pasientene ikke tidligere hadde fått noen systemisk behandling i en (neo)adjuvant situasjon. Flertallet av pasientene (97,4 %) hadde metastatisk sykdom ved baseline, 23,6 % av pasientene hadde kun sykdom i skjelettet, og 49,2 % av pasientene hadde visceral sykdom.

Det primære endepunktet for studien var progresjonsfri overlevelse (PFS) vurdert i samsvar med RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) v1.1, etter vurdering av utprøver. Sekundære effektmål omfattet objektiv respons (OR), klinisk nytterespons (CBR), sikkerhet og endring i livskvalitet (QoL).

Ved data cut-off for studien 26. februar 2016 var det primære målet om forbedring av PFS nådd. Observert hasardratio [HR]) var 0,576 (95 % konfidensintervall [KI]: 0,46, 0,72) i favør av palbociklib pluss letrozol, med en stratifisert log-rank-test med ensidig p-verdi på < 0,000001. En oppdatert analyse av primære og sekundære endepunkter ble utført etter ytterligere 15 måneder med oppfølging (data cut-off var 31. mai 2017). Totalt 405 PFS-hendelser ble observert; henholdsvis 245 hendelser (55,2 %) i palbociklib pluss letrozol-armen og 160 (72,1 %) i komparatorarmen.

Tabell 6 viser effektresultater basert på primæranalyse og oppdatert analyse fra PALOMA-2-studien, etter utprøvervurdering og uavhengig vurdering.

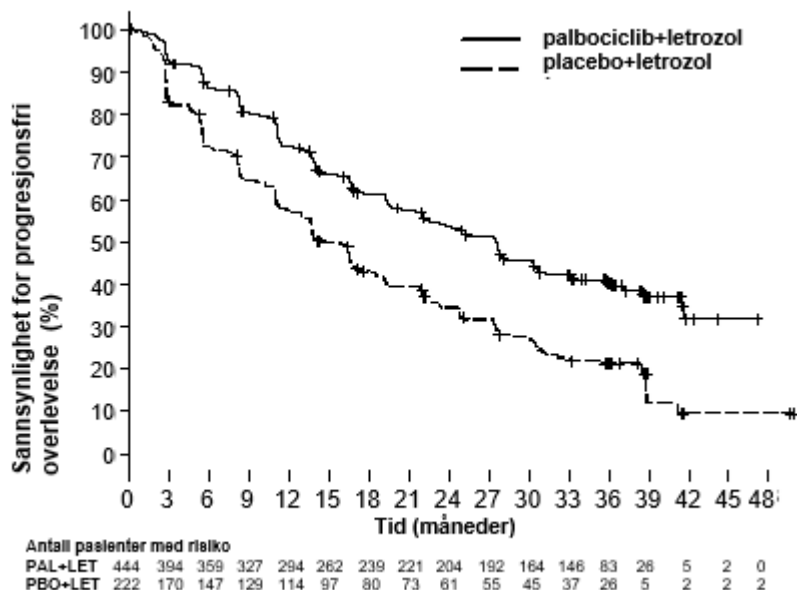
**Tabell 6. PALOMA-2-studien («intent-to-treat population») – effektresultater basert på primære og oppdaterte cut-off datoer**

	Primær analyse (Cut-off 26. februar 2016)		Oppdatert analyse (Cut-off 31. mai 2017)	
	IBRANCE pluss letrozol (N=444)	Placebo pluss letrozol (N=222)	IBRANCE pluss letrozol (N=444)	Placebo pluss letrozol (N=222)
<b>Progresjonsfri overlevelse etter utprøvers vurdering</b>				
Antall hendelser (%)	194 (43,7)	137 (61,7)	245 (55,2)	160 (72,1)
Median PFS [måneder (95 % KI)]	24,8 (22,1, NE)	14,5 (12,9, 17,1)	27,6 (22,4, 30,3)	14,5 (12,3, 17,1)
Hasardratio [(95 % KI) og p-verdi]	0,576 (0,463, 0,718), p<0,000001		0,563 (0,461, 0,687), p<0,000001	
<b>Progresjonsfri overlevelse etter uavhengig vurdering</b>				
Antall hendelser (%)	152 (34,2)	96 (43,2)	193 (43,5)	118 (53,2)
Median PFS [måneder (95 % KI)]	30,5 (27,4, NE)	19,3 (16,4, 30,6)	35,7 (27,7, 38,9)	19,5 (16,6, 26,6)
Hasardratio (95 % KI) og ensidig p-verdi	0,653 (0,505, 0,844), p=0,000532		0,611 (0,485, 0,769), p=0,000012	
<b>OR*</b> [% (95 % KI)]	46,4 (41,7, 51,2)	38,3 (31,9, 45,0)	47,5 (42,8, 52,3)	38,7 (32,3, 45,5)
<b>OR* målbar sykdom</b> [% (95 % KI)]	60,7 (55,2, 65,9)	49,1 (41,4, 56,9)	62,4 (57,0, 67,6)	49,7 (42,0, 57,4)
<b>CBR*</b> [% (95 % KI)]	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 = antall pasienter; KI = konfidensintervall; NE = ikke estimerbar (not estimable); OR = objektiv respons; CBR = klinisk fordel (clinical benefit response), PFS = progresjonsfri overlevelse (progression-free survival).  
\* Resultater for sekundære endepunkter er basert på bekreftet og ubekreftet respons i henhold til RECIST 1.1.

Kaplan-Meier-kurver for PFS basert på oppdatert cut-off dato 31. mai 2017 er vist i figur 1 nedenfor.

**Figur 1. Kaplan-Meier-kurve for progresjonsfri overlevelse (utprøvers vurdering, «intent-to-treat population») – PALOMA-2-studien (31. mai 2017)**



PAL = palbociclib; LET = letrozol; PBO = placebo

En rekke forhåndsdefinerte PFS-analyser av undergrupper ble utført, basert på prognostiske faktorer og baseline-karakteristika, for å undersøke om behandlingseffekten var konsistent innenfor gruppene. Det ble observert en reduksjon i risiko for sykdomsprogresjon eller død i favør av palbociclib pluss letrozol-armen i alle individuelle pasientundergrupper, definert ved hjelp av stratifiseringsfaktorer og baseline-karakteristika i den primære analysen og i den oppdaterte analysen.

Basert på data ved cut-off dato 31. mai 2017 ble denne reduksjonen i risiko fremdeles observert i følgende undergrupper: (1) pasienter med enten viscerale metastaser (HR på 0,62 [95 % KI: 0,47, 0,81], median progresjonsfri overlevelse [mPFS] 19,3 måneder versus 12,3 måneder) eller uten viscerale metastaser (HR på 0,50 [95 % KI: 0,37, 0,67], mPFS 35,9 måneder versus 17,0 måneder) og (2) pasienter med enten kun skjelettmetastaser (HR på 0,41 [95 % KI: 0,26, 0,63], mPFS 36,2 måneder versus 11,2 måneder) eller uten skjelettmetastaser (HR på 0,62 [95 % KI: 0,50, 0,78], mPFS 24,2 måneder versus 14,5 måneder). Tilsvarende ble det sett en redusert risiko for sykdomsprogresjon eller død i palbociclib pluss letrozol-armen hos 512 pasienter med tumorer som testet positivt for Rb-proteinekspresjon ved immunhistokjemi (IHC) (HR på 0,543 [95 % KI: 0,433, 0,681], mPFS 27,4 måneder versus 13,7 måneder). Hos de 51 pasientene som testet negativt for Rb-proteinekspresjon ved IHC, var differansen mellom behandlingsarmene ikke statistisk relevant (HR på 0,868 [95 % KI: 0,424, 1,777], mPFS 23,3 versus 18,5 måneder) for henholdsvis palbociclib pluss letrozol-armen versus placebo pluss letrozol-armen.

Ytterligere effektmål (OR og tid til respons [TTR]) som ble vurdert i undergruppene av pasienter med eller uten visceral sykdom, basert på oppdatert cut-off dato 31. mai 2017, er vist i tabell 7.

**Tabell 7. Effektresultater hos pasienter med visceral eller ikke-visceral sykdom fra PALOMA-2-studien («intent-to-treat population»; cut-off dato 31. mai 2017)**

	Visceral sykdom		Ikke-visceral sykdom	
	IBRANCE pluss letrozol (N=214)	Placebo pluss letrozol (N=110)	IBRANCE pluss letrozol (N=230)	Placebo pluss letrozol (N=112)
OR [% (95 % KI)]	59,8 (52,9, 66,4)	46,4 (36,8, 56,1)	36,1 (29,9, 42,7)	31,3 (22,8, 40,7)
TTR, Median [måneder (range)]	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 = antall pasienter; KI = konfidensintervall; OR = objektiv respons basert på bekreftet og ubekreftet respons i henhold til RECIST 1.1; TTR = tid til første tumorrespons.

På tidspunktet for den oppdaterte analysen var median tid fra randomisering til andre påfølgende behandling 38,8 måneder i palbociklib pluss letrozol-armen og 28,8 måneder i placebo pluss letrozol-armen, HR 0,73 (95 % KI: 0,58, 0,91).

Resultatene fra den endelige OS-analysen fra PALOMA-2-studien er presentert i tabell 8. Etter en median oppfølgingstid på 90 måneder var de endelige OS-resultatene ikke statistisk signifikante. Kaplan-Meier-kurve for OS vises i figur 2.

**Tabell 8. PALOMA-2 («intent-to-treat population») – Resultater for endelig totaloverlevelse**

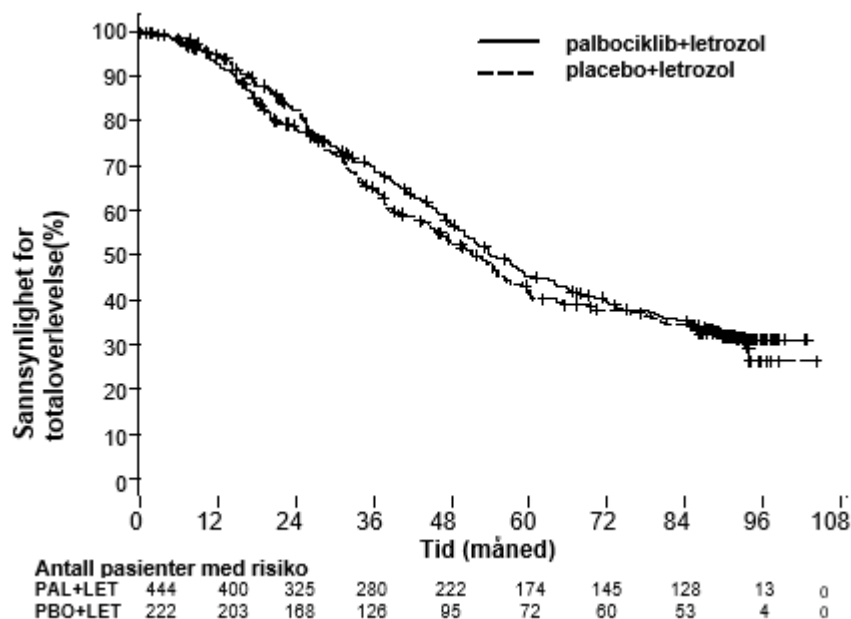
Endelig totaloverlevelse (OS) (cut-off 15. november 2021)		
	IBRANCE pluss letrozol (N=444)	Placebo pluss letrozol (N=222)
Antall hendelser (%)	273 (61,5)	132 (59,5)
Antall personer igjen for oppfølging (%)	112 (25,2)	43 (19,4)
Median OS (måneder [95 % KI])	53,9 (49,8, 60,8)	51,2 (43,7, 58,9)
Hasardratio (95 % KI) og p-verdi <sup>†</sup>	0,956 (0,777, 1,177), p=0,6755 <sup>†*</sup>	

KI = konfidensintervall.

\* Ikke statistisk signifikant.

<sup>†</sup> 2-sidig p-verdi fra log-rank-testen stratifisert etter sykdomssted (visceral versus ikke-visceral) iht. randomisering.

**Figur 2. Kaplan-Meier-kurve for totaloverlevelse («intent-to-treat population») - PALOMA-2**



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

#### *Randomisert fase 3-studie PALOMA-3: IBRANCE i kombinasjon med fulvestrant*

Effekten av palbociklib i kombinasjon med fulvestrant versus fulvestrant pluss placebo ble evaluert i en internasjonal, randomisert, dobbeltblindet, parallellgruppe-multisenterstudie utført hos kvinner med HR-positiv, HER2-negativ lokalavansert brystkreft som ikke var egnet for kirurgi eller strålebehandling i kurativt øyemed, eller hos kvinner med metastatisk brystkreft, uavhengig av pasientenes menopausale status, der sykdommen hadde progrediert etter forutgående endokrin behandling i en (neo)adjuvant eller metastatisk situasjon.

Totalt 521 pre-, peri- og postmenopausale kvinner med progresjon ved, eller i løpet av 12 måneder etter avsluttet adjuvant endokrin behandling, eller ved eller i løpet av 1 måned etter tidligere endokrin behandling for avansert sykdom, ble randomisert 2:1 til palbociklib pluss fulvestrant eller placebo pluss fulvestrant, og stratifisert i henhold til dokumentert sensitivitet for tidligere hormonbehandling, menopausal status ved studieinkludering (pre-, peri- versus postmenopausal), og forekomst av viscerale metastaser. Pre- og perimenopausale kvinner fikk LHRH-agonisten goserelin. Pasienter med avansert/metastatisk symptomgivende visceral spredning, og som på kort sikt hadde risiko for livstruende komplikasjoner (inklusive pasienter med massive ukontrollerte effusjoner [pleural, perikardial, peritoneal], pulmonal lymfangitt, og med mer enn 50 % leverpåvirkning), var ikke kvalifisert til å inkluderes i studien.

Pasientene fortsatte med tildelt behandling frem til objektiv sykdomsprogresjon, symptomforverring, uakseptabel toksisitet, død eller tilbaketrukket samtykke, avhengig av hva som oppsto først. Overkrysning mellom behandlingsarmene var ikke tillatt.

Pasientene ble jevnt fordelt mellom palbociklib pluss fulvestrant-armen og placebo pluss fulvestrant-armen med hensyn til demografiske og prognostiske karakteristika ved baseline. Median alder for pasientene som deltok i denne studien var 57 år (fra 29, 88). I hver behandlingsgruppe var de fleste pasientene hvite, hadde dokumentert sensitivitet for tidligere hormonbehandling, og var postmenopausale. Cirka 20 % av pasientene var pre- eller perimenopausale. Alle pasientene hadde tidligere fått systemisk behandling, og de fleste pasientene i hver behandlingsarm hadde tidligere fått kjemoterapi for sin primærdiagnose. Mer enn halvparten (62 %) hadde en ECOG PS på null, 60 % hadde viscerale metastaser, og 60 % hadde hatt mer enn én tidligere hormonbehandling for sin primærdiagnose.



Det primære endepunktet for studien var utprøver-vurdert PFS, som ble vurdert i henhold til RECIST 1.1. Støttende PFS-analyser var basert på en uavhengig, sentral radiologisk undersøkelse. Sekundære endepunkter inkluderte OR, CBR, OS, sikkerhet og endepunktet tid til forverring (TTD) av smerter.

Studien oppfylte det primære endepunktet for forlengelse av utprøver-vurdert PFS i interimanalysen som ble utført for 82 % av de planlagte PFS-hendelsene. Resultatene krysset den forhåndsdefinerte Haybittle-Peto-effektgrensen ( $\alpha = 0,00135$ ), og viste en statistisk signifikant forlengelse av PFS og en klinisk relevant behandlingseffekt.

De mest oppdaterte effektdata er angitt i tabell 9.

Etter en median oppfølgingstid på 45 måneder ble den endelige analysen av OS utført basert på 310 hendelser (60 % av randomiserte pasienter). Det ble observert en differanse på 6,9 måneder i median OS i palbociklib pluss fulvestrant-armen sammenlignet med placebo pluss fulvestrant-armen. Dette resultatet var ikke statistisk signifikant ved det forhåndsspesifiserte signifikansnivået på 0,0235 (1-sidig). I placebo pluss fulvestrant-armen fikk 15,5 % av de randomiserte pasientene palbociklib og andre CDK-hemmere under senere behandlinger etter progresjon.

Resultatene fra utprøverbasert PFS og endelige OS-data fra PALOMA-3-studien er presentert i tabell 9. De relevante Kaplan-Meier-kurvene er vist i hhv. figur 3 og 4.

**Tabell 9. Effekresultater – PALOMA-3-studien (utprøvers vurdering, «intent-to-treat population»)**

	Oppdatert analyse (cut-off 23. oktober 2015)	
	IBRANCE pluss fulvestrant (N=347)	Placebo pluss fulvestrant (N=174)
<b>Progresjonsfri overlevelse (PFS)</b>		
Antall hendelser (%)	200 (57,6)	133 (6,4)
Median [måneder (95 % KI)]	11,2 (9,5, 12,9)	4,6 (3,5, 5,6)
Hasardratio (95 % KI) og p-verdi	0,497 (0,398, 0,620), $p < 0,000001$	
<b>Sekundære effektendepunkter</b>		
OR [% (95 % KI)]	26,2 (21,7, 31,2)	13,8 (9,0, 19,8)
OR (målbar sykdom) [% (95 % KI)]	33,7 (28,1, 39,7)	17,4 (11,5, 24,8)
CBR [% (95 % KI)]	68,0 (62,8, 72,9)	39,7 (32,3, 47,3)
<b>Endelig totaloverlevelse (OS) (cut-off 13. april 2018)</b>		
Antall hendelser (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Median [måneder (95 % KI)]	34,9 (28,8, 40,0)	28,0 (23,6, 34,6)
Hasardratio (95 % KI) og p-verdi <sup>†</sup>	0,814 (0,644, 1,029) $p=0,0429^{\dagger*}$	

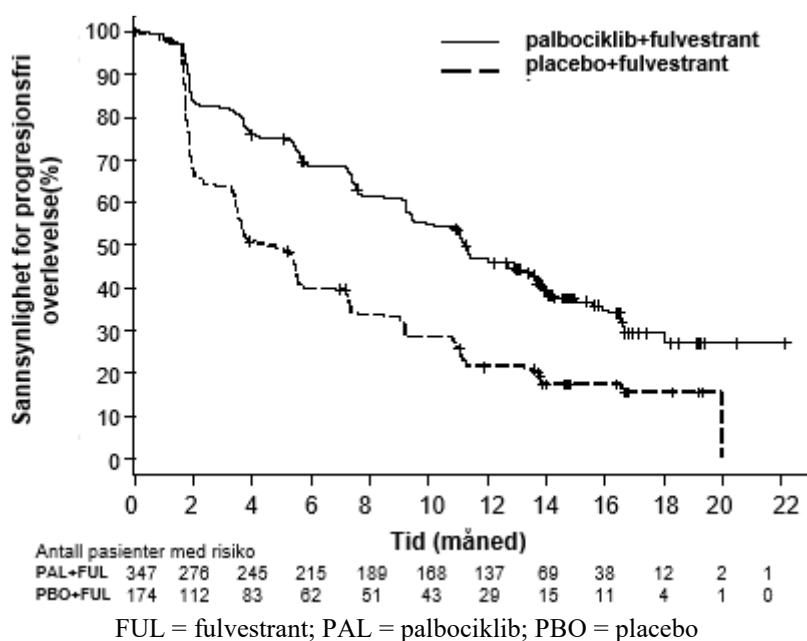
CBR = klinisk fordel (clinical benefit response); KI = konfidensintervall; N = antall pasienter; OR = objektiv respons.

Resultater for sekundært endepunkt er basert på bekreftet og ubekreftet respons i henhold til RECIST 1.1.

\* Ikke statistisk signifikant.

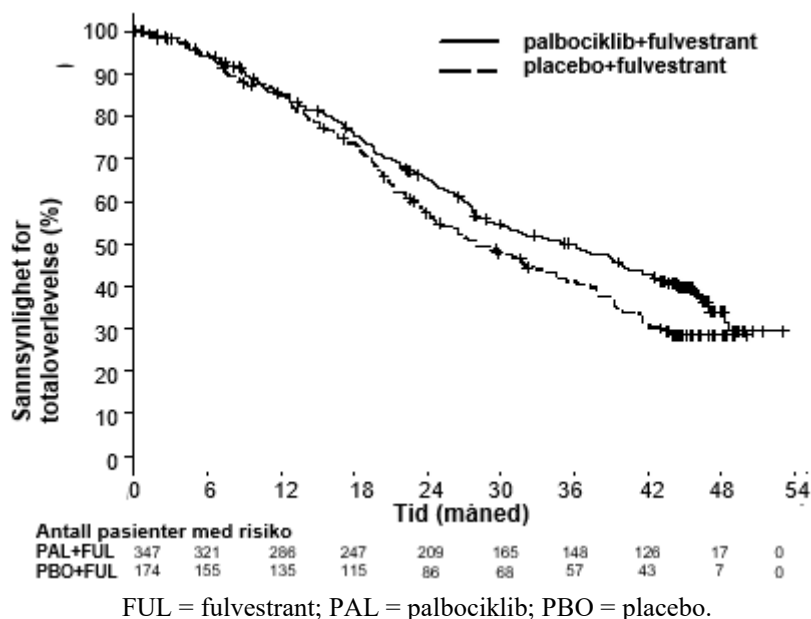
<sup>†</sup> 1-sidig p-verdi fra log-rank-testen stratifisert etter forekomsten av viscerale metastaser og følsomhet for tidligere endokrin behandling iht. randomisering.

**Figur 3. Kaplan-Meier-urve for progresjonsfri overlevelse (utprøvers vurdering, «intent-to-treat population») – PALOMA-3-studien (cut-off 23. oktober 2015)**



Det ble observert en reduksjon i risiko for sykdomsprogresjon eller død i palbociklib pluss fulvestrant-armen i alle individuelle pasientundergrupper, definert i henhold til stratifiseringsfaktorer og baseline-karakteristika. Denne reduksjonen var tydelig for pre- og perimenopausale kvinner (HR på 0,46 [95 % KI: 0,28, 0,75]), postmenopausale kvinner (HR på 0,52 [95 % KI: 0,40, 0,66]), og pasienter med viscerale metastaser (HR på 0,50 [95 % KI: 0,38, 0,65]) samt ikke-viscerale metastaser (HR på 0,48 [95 % KI: 0,33, 0,71]). Det ble også observert en nytteverdi, uavhengig av antall tidligere behandlingslinjer for metastaser, enten 0 (HR på 0,59 [95 % KI: 0,37, 0,93]), 1 (HR på 0,46 [95 % KI: 0,32, 0,64]), 2 (HR på 0,48 [95 % KI: 0,30, 0,76]) eller  $\geq 3$  linjer (HR på 0,59 [95 % KI: 0,28, 1,22]).

**Figur 4. Kaplan-Meier-urve for totaloverlevelse («intent-to-treat population») – PALOMA-3-studien (cut-off 13. april 2018)**



Ytterligere effektmål (OR og TTR) som ble vurdert i undergruppene av pasienter med eller uten visceral sykdom er vist i tabell 10.

**Tabell 10. Effektresultater ved visceral og ikke-visceral sykdom fra PALOMA-3-studien («intent-to-treat population»)**

	Visceral sykdom		Ikke-visceral sykdom	
	IBRANCE pluss fulvestrant (N=206)	Placebo pluss fulvestrant (N=105)	IBRANCE pluss fulvestrant (N=141)	Placebo pluss fulvestrant (N=69)
OR [% (95 % KI)]	35,0 (28,5, 41,9)	13,3 (7,5, 21,4)	13,5 (8,3, 20,2)	14,5 (7,2, 25,0)
TTR, Median [måneder (range)]	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 = antall pasienter; KI = konfidensintervall; OR = objektiv respons basert på bekreftet og ubekreftet respons i henhold til RECIST 1.1; TTR = tid til første tumorrespons.

Pasientrapporterte symptomer ble vurdert ved hjelp av spørreskjemaet om livskvalitet (QLQ)-C30 fra European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), samt tilhørende brystkreft-modul (EORTC QLQ-BR23). Totalt 335 pasienter i palbociklib pluss fulvestrant-armen og 166 pasienter i behandlingsarmen med kun fulvestrant fylte ut spørreskjemaet ved baseline og ved minst ett besøk etter baseline.

Tid til forverring var forhåndsdefinert som tid mellom baseline og første tilfelle av  $\geq 10$  poengs økning fra baseline i score for smertesymptomer. Tillegg av palbociklib til fulvestrant forbedret symptomene ved signifikant å forsinke tid til forverring av smertesymptomer, sammenlignet med placebo pluss fulvestrant (median 8,0 måneder versus 2,8 måneder; HR = 0,64 [95 % KI: 0,49, 0,85];  $p < 0,001$ ).

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med IBRANCE i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av brystkarsinom (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til palbociklib ble karakterisert hos pasienter med solide tumorer, inkludert avansert brystkreft, og hos friske forsøkspersoner.

### Absorpsjon

Gjennomsnittlig  $C_{max}$  for palbociklib er generelt observert mellom 6 og 12 timer etter oral administrering. Gjennomsnittlig absolutt biotilgjengelighet av palbociklib er 46 % etter en oral dose på 125 mg. I doseringsintervallet fra 25 mg til 225 mg økte areal under kurven (AUC) og  $C_{max}$  proporsjonalt med dosen. Steady-state ble oppnådd innen 8 dager etter gjentatt dosering én gang daglig. Ved gjentatt dosering én gang daglig akkumuleres palbociklib med en median akkumuleringsratio på 2,4 (fra 1,5–4,2).

### Effekt av mat

Hos ca. 13 % av populasjonen var absorpsjon og eksponering av palbociklib svært lav ved fastende tilstand. Matinntak økte eksponeringen for palbociklib i denne lille undergruppen av populasjonen, men endret ikke eksponeringen for palbociklib hos resten av populasjonen i noen klinisk relevant grad. Sammenlignet med palbociklib gitt ved fastende tilstand, økte palbociklibs  $AUC_{inf}$  og  $C_{max}$  med henholdsvis 21 % og 38 % når det ble gitt sammen med mat med høyt fettinnhold, med henholdsvis 12 % og 27 % når det ble gitt sammen med mat med lavt fettinnhold, og med henholdsvis 13 % og 24 % når det ble gitt sammen med mat med moderat fettinnhold 1 time før og 2 timer etter palbociklib-dosering. Matinntak ga dessuten signifikant reduksjon i forskjellene i palbociklib-eksponering mellom

ulike individer og hos det enkelte individ. Basert på disse resultatene skal palbociklib tas sammen med mat (se pkt. 4.2).

### Distribusjon

Binding av palbociklib til humane plasmaproteiner *in vitro* var ca. 85 % uavhengig av konsentrasjon. Gjennomsnittlig ubundet fraksjon ( $f_u$ ) palbociklib i humant plasma *in vivo* økte gradvis med forverring av leverfunksjon. Det var ingen tydelig tendens i gjennomsnittlig palbociklib  $f_u$  i humant plasma *in vivo* med forverring av nyrefunksjon. *In vitro* foregikk opptaket av palbociklib i humane hepatocytter hovedsakelig via passiv diffusjon. Palbociklib er ikke et substrat for OATP1B1 eller OATP1B3.

### Biotransformasjon

*In vitro*- og *in vivo*-studier indikerer at palbociklib gjennomgår en omfattende hepatisk metabolisering hos mennesker. Etter oral administrering av en enkeltdose på 125 mg av [ $^{14}$ C]palbociklib til mennesker var oksidering og sulfonering de primære metabolismeveiene, med acylering og glukuronidering som mindre viktige metabolismeveier. Palbociklib var den viktigste sirkulerende legemiddelderiverte enheten i plasma.

Størstedelen av materialet ble utskilt som metabolitter. I feces var sulfaminsyrekonjugatet av palbociklib den viktigste legemiddelrelaterte komponenten som tilsvarte 25,8 % av administrert dose. *In vitro*-studier med humane hepatocytter, levercytosol og S9-fraksjoner, samt rekombinante sulfotransferase (SULT)-enzymet indikerte at CYP3A og SULT2A1 hovedsakelig er involvert i metabolismen av palbociklib.

### Eliminasjon

Den geometriske gjennomsnittsverdien for oral clearance (CL/F) av palbociklib var 63 l/time, og gjennomsnittlig halveringstid i plasma var 28,8 timer hos pasienter med avansert brystkreft. Hos 6 friske mannlige forsøkspersoner som fikk en oral enkeltdose av [ $^{14}$ C] palbociklib ble en median på 92 % av totalt administrert radioaktiv dose gjenfunnet etter 15 dager. Feces (74 % av dosen) var hovedveien for utskillelsen, mens 17 % av dosen ble gjenfunnet i urin. Utskillelsen av uendret palbociklib i feces og urin var henholdsvis 2 % og 7 % av administrert dose.

*In vitro* hemmer ikke palbociklib CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 og 2D6, og induserer ikke CYP1A2, 2B6, 2C8 og 3A4 ved klinisk relevante konsentrasjoner.

*In vitro*-analyser indikerer at palbociklib har lite potensial til å hemme aktivitet hos organisk aniontransportprotein (OAT)1, OAT3, organisk kationtransportprotein (OCT)2, organisk aniontransporterende polypeptid (OATP)1B1, OATP1B3 samt proteiner som transporterer gallesalter (BSEP; bile salt export pump) ved klinisk relevante konsentrasjoner.

### Spesielle populasjoner

#### *Alder, kjønn og kroppsvekt*

Basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse av 183 pasienter med kreft (50 mannlige og 133 kvinnelige pasienter i alderen 22 til 89 år med en kroppsvekt fra 38 til 123 kg) hadde kjønn ingen betydning for eksponeringen for palbociklib. Alder og kroppsvekt hadde ingen klinisk relevant effekt på eksponeringen for palbociklib.

#### *Pediatrik populasjon*

Farmakokinetikken til palbociklib er ikke vurdert hos pasienter < 18 år.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Data fra en farmakokinetisk studie hos personer med ulik grad av leverfunksjon indikerer at ubundet eksponering for palbociklib (ubundet AUC<sub>inf</sub>) ble redusert med 17 % hos personer med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A) og økte med 34 % og 77 % hos personer med hhv. moderat

(Child-Pugh klasse B) og alvorlig (Child-Pugh klasse C) nedsatt leverfunksjon, sammenlignet med personer med normal leverfunksjon. Total ubundet eksponering for palbociklib (ubundet  $C_{max}$ ) økte med 7 %, 38 % og 72 % for hhv. lett, moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon, sammenlignet med personer med normal leverfunksjon. I tillegg, basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse som inkluderte 183 pasienter med avansert kreft, der 40 pasienter hadde lett nedsatt leverfunksjon basert på klassifisering fra National Cancer Institute (NCI) (totalbilirubin  $\leq$  øvre normalgrense (ULN) og aspartat-aminotransferase (ASAT)  $>$  ULN, eller totalbilirubin  $>$  1,0 til  $1,5 \times$  ULN, og alle ASAT-verdier), hadde en lett nedsatt leverfunksjon ingen innvirkning på farmakokinetikken til palbociklib.

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Data fra en farmakokinetisk studie hos personer med ulike grader av nyrefunksjon indikerer at total palbociklibeksponering ( $AUC_{inf}$ ) økte med 39 %, 42 % og 31 % med hhv. lett ( $60 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 90 \text{ ml/min}$ ), moderat ( $30 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$ ) og alvorlig ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ ) nedsatt nyrefunksjon, sammenlignet med personer med normal ( $\text{CrCl} \geq 90 \text{ ml/min}$ ) nyrefunksjon. Total palbociklibeksponering ( $C_{max}$ ) økte med 17 %, 12 % og 15 % for hhv. lett, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon, sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon. I tillegg, basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse som inkluderte 183 pasienter med avansert kreft, der 73 pasienter hadde lett nedsatt nyrefunksjon og 29 pasienter hadde moderat nedsatt nyrefunksjon, hadde lett og moderat nedsatt nyrefunksjon ingen innvirkning på farmakokinetikken til palbociklib. Farmakokinetikken til palbociklib er ikke undersøkt hos pasienter som trenger hemodialyse.

#### *Etnisitet*

I en farmakokinetisk studie hos friske forsøkspersoner var palbociklibs verdier for  $AUC_{inf}$  og  $C_{max}$  henholdsvis 30 % og 35 % høyere hos japanske forsøkspersoner sammenlignet med ikke-asiatiske forsøkspersoner etter en oral enkeltdose. Dette funnet ble imidlertid ikke konsistent reproduisert i etterfølgende studier for japanske eller asiatiske pasienter med brystkreft etter gjentatt dosering. Basert på en analyse av kumulativ farmakokinetikk, og sikkerhets- og effektdata på tvers av asiatiske og ikke-asiatiske populasjoner, er dosejustering ikke ansett som nødvendig med hensyn på asiatisk rase.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Funnene fra de primære målorgan etter enkeltdose og/eller gjentakende dosering inkluderte hemolympopoietiske effekter og effekter på reproduksjonsorganer hos hannrotter og hannhunder, og effekter på skjelett og aktivt voksende fortenner kun hos rotter. Disse systemiske toksisitetene ble generelt observert ved klinisk relevant eksponering basert på AUC. Etter 12 uker uten legemiddel ble det fastslått delvis til full reversering av effektene på det hemolympopoietiske systemet, reproduksjonsorganer hos hanner, og på fortennene, mens effektene på skjelett ikke ble reversert. I tillegg ble det observert kardiovaskulære effekter (QTc-forlengelse, nedsatt hjerterytme, samt økt RR-intervall og systolisk blodtrykk) hos telemetrisk overvåkede hunder ved  $\geq 4$  ganger human klinisk eksponering basert på  $C_{max}$ .

#### Karsinogenitet

Palbociklib ble vurdert for karsinogenitet i en 6 måneders studie på transgene mus og i en 2 års studie på rotter. Palbociklib var negativ for karsinogenitet hos transgene mus ved doser opptil 60 mg/kg/dag (nivå for ingen observert effekt [NOEL]) på ca. 11 ganger human klinisk eksponering basert på AUC). Palbociklib-relaterte neoplastiske funn hos rotter inkluderte en økt forekomst av mikrogliaelletumorer i sentralnervesystemet hos hanner ved 30 mg/kg/dag. Det var ingen neoplastiske funn hos hannrotter ved doser opptil 200 mg/kg/dag. NOEL for palbociklib-relaterte karsinogene effekter var på hhv. 10 mg/kg/dag (ca. 2 ganger human klinisk eksponering basert på AUC) og 200 mg/kg/dag (ca. 4 ganger human klinisk eksponering basert på AUC) hos hanner og hunner. Det er ikke kjent hvilken relevans de neoplastiske funnene hos hannrotter har for mennesker.

#### Gentoksisitet

Palbociklib var ikke mutagent i en analyse av bakteriell revers mutasjon (Ames), og induerte ikke strukturelle kromosomavvik i *in vitro*-analyser av kromosomavvik i humane lymfocytter.

Palbociklib induerte mikronuklei via en aneugen mekanisme i ovarieceller hos kinesisk hamster *in vitro* og i beinmargen hos hannrotter ved doser på  $\geq 100$  mg/kg/dag. Eksponeringen hos dyr for NOEL (Nivå for ingen observert effekt) for aneugenisitet var ca. 7 ganger human klinisk eksponering basert på AUC.

#### Nedsatt fertilitet

Palbociklib hadde ingen påvirkning på parring eller fertilitet hos hannrotter ved noen av de undersøkte dosene på opptil 300 mg/kg/dag (ca. 3 ganger human klinisk eksponering basert på AUC), og ingen bivirkninger ble observert på hannrotters reproduksjonsvev i toksisitetsstudier med gjentatt dosering på opptil 300 mg/kg/dag hos rotte og 3 mg/kg/dag hos hund (henholdsvis ca. 5 og 3 ganger human klinisk eksponering basert på AUC).

Palbociklib anses å ha potensiale til å svekke reproduksjonsevne og fertilitet hos menn basert på prekliniske funn hos rotter og hunder. Palbociklib-relaterte funn i testis, epididymis, prostata og sædblæren omfattet redusert organvekt, atrofi eller degenerasjon, hypospermi, intratubulært celleavfall, lavere sædtilitet og -tetthet og redusert sekresjon. Disse funnene ble observert hos rotter og/eller hunder ved en eksponering på henholdsvis  $\approx 9$  ganger eller subterapeutisk, sammenlignet med human klinisk eksponering basert på AUC. Delvis reversibilitet av effekter på reproduksjonsorgan hos hanner ble observert hos rotter og hunder etter en periode på henholdsvis 4 og 12 uker uten dosering. Til tross for disse funnene på reproduksjonsorgan hos hanner var det ingen effekt på parring eller fertilitet hos hannrotter ved forventede eksponeringsnivåer på 13 ganger human klinisk eksponering basert på AUC.

#### Utviklingstoksisitet

Palbociklib er en reversibel hemmer av cyklinavhengig kinase 4 og 6, som er involvert i regulering av cellyklus. Ved bruk under graviditet kan palbociklib derfor gi risiko for fosterskader. Palbociklib var føtotoxisk hos drektige dyr. En økt forekomst av et skjelettavvik (økt forekomst av et ribbein på den syvende halsvirvelen) ved doser på  $\geq 100$  mg/kg/dag ble observert hos rotter. Redusert fostervekt ble observert ved en maternell toksisk dose på 300 mg/kg/dag hos rotter (3 ganger human klinisk eksponering basert på AUC), og en økt forekomst av skjelettavvik, inkludert små falanger i forbeina, ble observert ved en maternell toksisk dose på 20 mg/kg/dag hos kaniner (4 ganger human klinisk eksponering basert på AUC). Faktisk fostereksponeering og overføring i placenta er ikke undersøkt.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpetoffer**

#### Kapselinnhold

Cellulose, mikrokrySTALLINSK  
Laktosemonohydrat  
Natriumstivelseglykolat type A  
Silika, kolloidal vannfri,  
Magnesiumstearat

#### Kapselskall

Gelatin  
Jernoksid, rødt (E 172)  
Jernoksid, gult (E 172)  
Titandioksid (E 171)

## Trykkfarge

Skjellakk  
Titandioksid (E 171)  
Ammoniumhydroksid (28 % oppløsning)  
Propylenglykol  
Simetikon

## **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant

## **6.3 Holdbarhet**

4 år.

## **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

PVC/PCTFE/PVC/Al-blisterbrett som inneholder 7 harde kapsler (en kapsel per blisterlomme). Hver eske inneholder 21 harde kapsler (3 blisterbrett per eske) eller 63 harde kapsler (9 blisterbrett per eske).

HDPE-bokser med PP-lokk som inneholder 21 harde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

### IBRANCE 75 mg harde kapsler

EU/1/16/1147/001

EU/1/16/1147/002

EU/1/16/1147/007

### IBRANCE 100 mg harde kapsler

EU/1/16/1147/003

EU/1/16/1147/004

EU/1/16/1147/008

### IBRANCE 125 mg harde kapsler

EU/1/16/1147/005

EU/1/16/1147/006  
EU/1/16/1147/009

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 9. november 2016

Dato for siste fornyelse: 16. juli 2021

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.



## 1. LEGEMIDLETS NAVN

IBRANCE 75 mg filmdrasjerte tabletter  
IBRANCE 100 mg filmdrasjerte tabletter  
IBRANCE 125 mg filmdrasjerte tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

### IBRANCE 75 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 75 mg palbociklib (palbociclib.).

### IBRANCE 100 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg palbociklib (palbociclib.).

### IBRANCE 125 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 125 mg palbociklib (palbociclib.).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

### IBRANCE 75 mg filmdrasjerte tabletter

Runde, 10,3 mm, lys lilla, filmdrasjerte tabletter preget med «Pfizer» på en side og «PBC 75» på den andre siden.

### IBRANCE 100 mg filmdrasjerte tabletter

Ovale, 15,0 x 8,0 mm, grønne, filmdrasjerte tabletter preget med «Pfizer» på en side og «PBC 100» på den andre siden.

### IBRANCE 125 mg filmdrasjerte tabletter

Ovale, 16,2 x 8,6 mm, lys lilla, filmdrasjerte tabletter preget med «Pfizer» på en side og «PBC 125» på den andre siden.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjon

IBRANCE er indisert til behandling av hormonreseptor (HR) positiv, human epidermal vekstfaktorreseptor 2 (HER2) negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft:

- i kombinasjon med en aromatasehemmer
- i kombinasjon med fulvestrant hos kvinner som tidligere har fått endokrinbehandling (se pkt. 5.1)

Hos pre- eller perimenopausale kvinner skal endokrin behandling kombineres med en LHRH-agonist (luteiniserende hormonfrigivende hormon).

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med IBRANCE bør startes opp og overvåkes av en lege som har erfaring med bruk av legemidler til kreftbehandling.

## Dosering

Den anbefalte dosen er 125 mg palbociklib én gang daglig i 21 påfølgende dager etterfulgt av 7 dager uten behandling (doseringsskjema 3/1). Dette utgjør en komplett syklus på 28 dager. Behandlingen med IBRANCE bør fortsette så lenge pasienten har klinisk nytte av behandlingen, eller til det oppstår uakseptabel toksisitet.

Ved samtidig administrering med palbociklib skal aromatasehemmeren administreres i henhold til doseringsplanen i preparatomtalen. Behandling av pre- og perimenopausale kvinner med en kombinasjon av palbociklib og en aromatasehemmer skal alltid gis sammen med en LHRH-agonist (se pkt. 4.4).

Ved samtidig administrering med palbociklib er den anbefalte fulvestrantdosen 500 mg. Dosen administreres intramuskulært på dag 1, 15 og 29 og deretter én gang i måneden. Se preparatomtalen til fulvestrant. Før behandlingsstart med kombinasjonen palbociklib og fulvestrant, og under hele behandlingstiden, skal pre- og perimenopausale kvinner behandles med LHRH-agonister i henhold til lokal klinisk praksis.

Pasientene bør oppfordres til å ta dosen på omtrent samme tidspunkt hver dag. Hvis pasienten kaster opp, eller ikke får tatt en dose, skal det ikke tas en ekstra dose den dagen. Den neste foreskrevne dosen bør tas til vanlig tid.

### *Dosejusteringer*

Endring i doseringen av IBRANCE er anbefalt basert på individuell sikkerhet og toleranse.

Enkelte bivirkninger kan håndteres med midlertidige doseavbrudd/doseutsettelse og/eller dosereduksjoner, eller ved permanent seponering i henhold til dosereduksjonsskjemaene i tabell 1, 2 og 3 (se pkt. 4.4 og 4.8).

**Tabell 1. Anbefalte dosejusteringer for IBRANCE ved bivirkninger**

<b>Dosenivå</b>	<b>Dose</b>
Anbefalt dose	125 mg/dag
Første dosereduksjon	100 mg/dag
Andre dosereduksjon	75 mg/dag*

\*Hvis det er behov for ytterligere dosereduksjoner under 75 mg/dag, skal behandlingen seponeres.

Fullstendig hematologisk status bør kontrolleres før oppstart av IBRANCE-behandling og ved starten av hver syklus, samt ved dag 15 i de første 2 syklusene, og ellers ved klinisk indikasjon.

For pasienter som ikke får mer enn grad 1 eller 2 nøytropeni i de 6 første syklusene skal det hver 3. måned tas fullstendig hematologisk status før oppstart av etterfølgende sykluser og ellers ved klinisk indikasjon.

Før behandling med IBRANCE anbefales et absolutt nøytrofiltall (ANC) på  $\geq 1000/\text{mm}^3$  og trombocytall på  $\geq 50\ 000/\text{mm}^3$ .

**Tabell 2. Dosejustering av IBRANCE og håndtering av hematologisk toksisitet**

CTCAE-grad	Doseendringer
Grad 1 eller 2	Ingen dosejustering er nødvendig.
Grad 3 <sup>a</sup>	<p><u>Dag 1 av syklusen:</u> Vent med å gi IBRANCE, inntil bedring til grad <math>\leq 2</math>, og gjenta kontroll av fullstendig hematologisk status innen 1 uke. Når grad <math>\leq 2</math> er oppnådd, kan neste syklus påbegynnes med <i>samme dose</i>.</p> <p><u>Dag 15 av første 2 sykluser:</u> Hvis grad 3 på dag 15, fortsett med gjeldende IBRANCE-dose for å fullføre syklusen og gjenta fullstendig hematologisk status på dag 22. Hvis grad 4 på dag 22, se retningslinjer for dosejustering ved grad 4 nedenfor.</p> <p>Vurder dosereduksjon i tilfeller med langvarig (&gt; 1 uke) bedring fra nøytropeni grad 3, eller tilbakevendende nøytropeni grad 3 på dag 1 av påfølgende sykluser.</p>
Grad 3 ANC <sup>b</sup> ( $< 1000$ til $500/\text{mm}^3$ ) + feber $\geq 38,5$ °C og/eller infeksjon	Når som helst: Vent med å gi IBRANCE inntil bedring til grad $\leq 2$ . Fortsett deretter med den neste lavere dosen.
Grad 4 <sup>a</sup>	Når som helst: Vent med å gi IBRANCE frem til bedring til grad $\leq 2$ . Fortsett deretter med den neste lavere dosen.

Gradering er i samsvar med CTCAE 4.0.

ANC = absolutt nøytrofittall; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; LLN = lower limit of normal (nedre grense for normalområde)

- Tabellen gjelder for alle hematologiske bivirkninger unntatt lymfopeni (med mindre det er forbundet med kliniske hendelser, f.eks. opportunistiske infeksjoner).
- ANC: Grad 1: ANC  $< \text{LLN} - 1500/\text{mm}^3$ ; grad 2: ANC  $1000 - < 1500/\text{mm}^3$ ; grad 3: ANC  $500 - < 1000/\text{mm}^3$ ; grad 4: ANC  $< 500/\text{mm}^3$ .

**Tabell 3. Dosejustering av IBRANCE og håndtering av ikke-hematologisk toksisitet**

CTCAE-grad	Doseendringer
Grad 1 eller 2	Ingen dosejustering er nødvendig.
Grad $\geq 3$ ikke-hematologisk toksisitet (hvis vedvarende til tross for medisinsk behandling)	<p>Avvent behandling til symptomene bedres til:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>☐ grad <math>\leq 1</math>;</li> <li>☐ grad <math>\leq 2</math> (hvis det ikke vurderes som en sikkerhetsrisiko for pasienten)</li> </ul> <p>Fortsett deretter med den neste lavere dosen.</p>

Graderingen er i samsvar med CTCAE 4.0.

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events.

IBRANCE skal seponeres permanent hos pasienter med alvorlig interstitiell lungesykdom (ILD) / pneumonitt (se pkt. 4.4).

### Spesielle populasjoner

#### *Eldre*

Det kreves ingen dosejustering av IBRANCE til pasienter  $\geq 65$  år (se pkt. 5.2).

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Det kreves ingen dosejustering av IBRANCE hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A og B). Til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) er anbefalt dose av IBRANCE 75 mg én gang daglig med doseringsskjema 3/1 (se pkt. 4.4 og 5.2).

### *Nedsatt nyrefunksjon*

Det kreves ingen dosejustering av IBRANCE hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance [CrCl]  $\geq$  15 ml/min). Det foreligger ikke tilstrekkelige data for pasienter som trenger hemodialyse, for å kunne gi anbefaling om dosejusteringer i denne pasientpopulasjonen (se pkt. 4.4 og 5.2).

### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av IBRANCE hos barn og ungdom i alderen < 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

### Administrasjonsmåte

IBRANCE er til oral bruk. Tablettene kan tas med eller uten mat (se pkt. 5.2). Palbociklib skal ikke tas med grapefrukt eller grapefruktjuice (se pkt. 4.5).

IBRANCE tabletter skal svelges hele (de skal ikke tygges, knuses eller deles før svelging). Tabletter som er ødelagt, sprukket eller på andre måter ikke er intakt, skal ikke inntas.

## **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene er listet opp i pkt. 6.1.

Bruk av plantebaserte legemidler som inneholder johannesurt (se pkt. 4.5).

## **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

### Pre- og perimenopausale kvinner

Ovarieablasjon eller -suppresjon med en LHRH-agonist er påkrevet når pre-og perimenopausale kvinner behandles med palbociklib sammen med en aromatasehemmer, grunnet virkningsmekanismen til aromatasehemmere. Samtidig bruk av palbociklib med fulvestrant hos pre- og perimenopausale kvinner er kun undersøkt i kombinasjon med en LHRH-agonist.

### Kritisk visceral sykdom

Sikkerhet og effekt av palbociklib hos pasienter med kritisk visceral sykdom er ikke undersøkt (se pkt. 5.1).

### Hematologiske sykdommer

Doseavbrudd, dosereduksjon eller utsettelse av oppstart av behandlingssykluser er anbefalt for pasienter som utvikler nøytropeni i grad 3 eller 4. Adekvat overvåking bør utføres (se pkt. 4.2 og 4.8).

### Interstitiell lungesykdom / pneumonitt

Alvorlig, livstruende eller dødelig ILD og/eller pneumonitt kan forekomme hos pasienter behandlet med IBRANCE når det tas i kombinasjon med endokrinbehandling.

I kliniske studier (PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3) hadde 1,4 % av pasientene behandlet med IBRANCE ILD/pneumonitt i noen grad, hvorav 0,1 % hadde grad 3 og ingen grad 4 eller fatale tilfeller ble rapportert. Ytterligere tilfeller av ILD/pneumonitt har blitt observert etter markedsføring med rapporterte dødsfall (se pkt. 4.8).

Pasienter bør overvåkes for lungesyntomer som indikerer ILD/pneumonitt (f.eks. hypoksi, hoste, dyspné). Hos pasienter som har nye eller forverrede luftveissyntomer og det er mistanke om at de har utviklet ILD/pneumonitt, skal behandling med IBRANCE umiddelbart avbrytes og pasienten

evalueres. IBRANCE skal seponeres permanent hos pasienter med alvorlig ILD eller pneumonitt (se pkt. 4.2).

### Infeksjoner

Ettersom IBRANCE har myelosuppressive egenskaper kan dette gjøre pasientene predisponert for infeksjoner.

Det er rapportert om en økt frekvens av infeksjoner hos pasienter som ble behandlet med IBRANCE i randomiserte kliniske studier sammenlignet med pasienter som ble behandlet i den respektive komparatorarmen. Infeksjoner av grad 3 og grad 4 oppstod hos henholdsvis 5,6 % og 0,9 % av pasientene som ble behandlet med IBRANCE, i alle kombinasjoner (se pkt. 4.8).

Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på infeksjon, og egnet medisinsk behandling bør igangsettes (se pkt. 4.2).

Leger skal informere pasienter om å rapportere inn eventuelle tilfeller av feber umiddelbart.

### Venøs tromboembolisme

Hendelser med venøs tromboembolisme ble rapportert hos pasienter behandlet med IBRANCE (se pkt. 4.8). Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på dyp venetrombose og lungeembolisme og egnet medisinsk behandling bør igangsettes.

### Nedsatt leverfunksjon

IBRANCE bør administreres med forsiktighet til pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon, og følg nøye med på tegn på toksisitet (se pkt. 4.2 og 5.2).

### Nedsatt nyrefunksjon

IBRANCE bør administreres med forsiktighet til pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon, og følg nøye med på tegn på toksisitet (se pkt. 4.2 og 5.2).

### Samtidig behandling med hemmere eller induktorer av CYP3A4

Sterke hemmere av CYP3A4 kan føre til økt toksisitet (se pkt. 4.5). Samtidig bruk av sterke CYP3A-hemmere bør unngås under behandling med palbociklib. Samtidig administrering bør kun vurderes etter nøye evaluering av mulig nytte og risiko. Dersom samtidig administrering med en sterk CYP3A-hemmer ikke kan unngås, skal IBRANCE-dosen reduseres til 75 mg én gang om dagen. Når den sterke hemmeren seponeres skal dosen med IBRANCE økes (etter 3–5 ganger halveringstiden til hemmeren) til dosen som ble brukt før oppstart med den sterke CYP3A-hemmeren (se pkt. 4.5).

Samtidig administrering av CYP3A-induktorer kan føre til redusert eksponering for palbociklib og dermed en risiko for manglende effekt. Samtidig bruk av palbociklib med sterke CYP3A4-induktorer bør derfor unngås. Ingen dosejusteringer er nødvendig for samtidig administrering av palbociklib med moderate CYP3A-induktorer (se pkt. 4.5).

### Fertile kvinner eller deres partnere

Fertile kvinner eller deres mannlige partnere må bruke sikker prevensjon under behandling med IBRANCE (se pkt. 4.6).

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Palbociklib metaboliseres primært av CYP3A og sulfotransferase (SULT)-enzymet SULT2A1. *In vivo* er palbociklib en svak tidsavhengig hemmer av CYP3A.

## Effekter av andre legemidler på farmakokinetikken til palbociklib

### *Effekt av CYP3A-hemmere*

Samtidig administrering av gjentatte doser av 200 mg itrakonazol med en enkeltdose på 125 mg palbociklib økte total eksponering for palbociklib ( $AUC_{inf}$ ) og maksimal konsentrasjon ( $C_{max}$ ) med henholdsvis ca. 87 % og 34 %, sammenlignet med en enkeltdose palbociklib på 125 mg gitt alene.

Samtidig bruk av sterke CYP3A-hemmere, inkludert, men ikke begrenset til: klaritromycin, indinavir, itrakonazol, ketokonazol, lopinavir/ritonavir, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, sakinavir, telaprevir, telitromycin, vorikonazol og grapefrukt eller grapefruktjuice bør unngås (se pkt. 4.2 og 4.4).

Ingen dosejusteringer er nødvendig for svake og moderate CYP3A-hemmere.

### *Effekt av CYP3A-induktorer*

Samtidig administrering av gjentatte doser av 600 mg rifampin med en enkeltdose palbociklib på 125 mg reduserte palbociklibs  $AUC_{inf}$  og  $C_{max}$  med henholdsvis ca. 85 % og 70 %, sammenlignet med en enkeltdose palbociklib på 125 mg gitt alene.

Samtidig bruk av sterke CYP3A-induktorer, inkludert, men ikke begrenset til, karbamazepin, enzalutamid, fenytoin, rifampin og johannesurt, skal unngås (se pkt. 4.3 og 4.4).

Samtidig administrering av gjentatte daglige doser på 400 mg modafinil, en moderat CYP3A-induktor med en enkeltdose på 125 mg IBRANCE, reduserte palbociklibs  $AUC_{inf}$  og  $C_{max}$  med henholdsvis 32 % og 11 %, sammenlignet med en enkeltdose på 125 mg IBRANCE gitt alene. Ingen dosejusteringer er nødvendig for moderate CYP3A-induktorer (se pkt. 4.4).

## Effekt av syrereduserende midler

Samtidig administrering av gjentatte doser av PPI-en rabeprazol sammen med en enkelt 125 mg IBRANCE-tablett fastende hadde ingen effekt på hastigheten og varigheten av absorpsjonen av palbociklib, sammenlignet med en enkelt 125 mg IBRANCE-tablett administrert alene.

På grunn av den reduserte effekten  $H_2$ -reseptorantagonister og lokale antacida har på pH i tarmen sammenlignet med effekten av PPIs, forventes det ingen klinisk relevant effekt av  $H_2$ -reseptorantagonister eller lokale antacida på palbociklibeksponering.

## Effekten av palbociklib på farmakokinetikken til andre legemidler

Palbociklib er en svak tidsavhengig hemmer av CYP3A ved daglig dosering med 125 mg ved steady-state. Samtidig administrering av gjentatte doser palbociklib med midazolam økte midazolams  $AUC_{inf}$  og  $C_{max}$ -verdier med henholdsvis 61 % og 37 %, sammenlignet med administrering av midazolam alene.

Det kan bli nødvendig å redusere dosen med sensitive CYP3A-substrater med smalt terapeutisk vindu (f.eks. alfentanil, ciklosporin, dihydroergotamin, ergotamin, everolimus, fentanyl, pimozid, kinidin, sirolimus og takrolimus) ved samtidig bruk av IBRANCE, fordi IBRANCE kan øke eksponeringen for disse substratene.

## Legemiddelinteraksjon mellom palbociklib og letrozol

Data fra legemiddelinteraksjonsdelen i en klinisk studie hos pasienter med brystkreft viste at det ikke forekom noen legemiddelinteraksjon mellom palbociklib og letrozol når de to legemidlene ble gitt samtidig.

## Effekten av tamoksifen på palbociklibeksponering

Data fra en legemiddelinteraksjonsstudie med friske mannlige forsøkspersoner indikerte at

eksponeringen for palbociklib var sammenlignbar når en enkeltdose palbociklib ble administrert sammen med gjentatte doser av tamoksifen, og når palbociklib ble gitt alene.

#### Legemiddelinteraksjon mellom palbociklib og fulvestrant

Data fra en klinisk studie av pasienter med brystkreft viste at det ikke var noen klinisk relevant legemiddelinteraksjon mellom palbociklib og fulvestrant når de to legemidlene ble gitt samtidig.

#### Legemiddelinteraksjon mellom palbociklib og orale prevensjonsmidler

Legemiddelinteraksjonsstudier av palbociklib med orale prevensjonsmidler er ikke utført (se pkt. 4.6).

#### In vitro-studier med transportproteiner

Basert på *in vitro*-data er det forventet at palbociklib hemmer intestinalt P-glykoprotein (P-gp)- og brystkrefresistensprotein (BCRP)-mediert transport. Derfor kan administrering av palbociklib sammen med legemidler som er substrater for P-gp (f.eks. digoksin, dabigatran, kolkisin) eller BCRP (f.eks. pravastatin, rosuvastatin, sulfasalazin) øke effekt og bivirkninger av disse legemidlene.

Basert på *in vitro*-data kan palbociklib hemme opptakstransportøren organisk kationtransportør OCT1, og deretter øke eksponeringen for legemidler som er substrater for dette transportproteinet (f.eks. metformin).

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

#### Fertile kvinner/prevensjon for menn og kvinner

Fertile kvinner som får dette legemidlet, eller deres mannlige partnere, skal bruke adekvate prevensjonsmetoder (f.eks. dobbel-barriereprevensjon) under behandlingen, og i minst 3 uker (kvinner) og 14 uker (menn) etter avsluttet behandling (se pkt. 4.5).

#### Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av palbociklib hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). IBRANCE er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

#### Amming

Det er ikke utført studier på mennesker eller dyr for å vurdere effekten av palbociklib på melkeproduksjonen, på gjenfinning av legemidlet i morsmelk eller effekten hos barn som ammes. Det er ukjent om palbociklib skilles ut i morsmelk hos mennesker. Pasienter som får palbociklib skal ikke amme.

#### Fertilitet

Det var ingen effekt på østrussyklus (hunnrotter) eller parring og fertilitet hos rotter (hann- og hunnrotter) i prekliniske reproduksjonsstudier. Ingen kliniske data er imidlertid innhentet for fertilitet hos mennesker. Basert på funn i reproduksjonsorganer hos menn (degenerasjon av de seminiferøse tubuli i testis, hypospermi i epididymis, lavere sædmotilitet og -tetthet og redusert prostatasekresjon) i prekliniske sikkerhetsstudier, kan mannlig fertilitet reduseres ved behandling med palbociklib (se pkt. 5.3). Menn bør derfor vurdere sædkonservering før behandling med IBRANCE påbegynnes.

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

IBRANCE har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. IBRANCE kan imidlertid forårsake fatigue, og pasienter bør være forsiktige ved bilkjøring eller bruk av maskiner.

## 4.8 Bivirkninger

### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Den generelle sikkerhetsprofilen for IBRANCE er basert på samlede data fra 872 pasienter som fikk palbociklib i kombinasjon med endokrin behandling (N=527 i kombinasjon med letrozol og N=345 i kombinasjon med fulvestrant) i randomiserte kliniske studier ved HR-positiv, HER2-negativ avansert eller metastatisk brystkreft.

De mest vanlige ( $\geq 20\%$ ) bivirkningene, uansett grad, som ble rapportert hos pasienter som fikk palbociklib i randomiserte kliniske studier var nøytropeni, infeksjoner, leukopeni, fatigue, kvalme, stomatitt, anemi, diaré, alopeci og trombocytopeni. De mest vanlige ( $\geq 2\%$ ) grad  $\geq 3$  bivirkningene av palbociklib var nøytropeni, leukopeni, infeksjoner, anemi, økt aspartataminotransferase (ASAT), fatigue og økt alaninaminotransferase (ALAT).

Dosereduksjoner eller dosejusteringer på grunn av bivirkninger forekom hos 38,4 % av pasientene som fikk IBRANCE i randomiserte kliniske studier, uavhengig av kombinasjonen.

Permanent seponering på grunn av en bivirkning forekom hos 5,2 % av pasientene som fikk IBRANCE i randomiserte kliniske studier, uavhengig av kombinasjonen.

### Bivirkningstabell

Tabell 4 viser bivirkningene for samlede data fra 3 randomiserte studier.

Median varighet av palbociklibbehandling for samlede data på tidspunktet for den endelige analysen av OS var 14,8 måneder.

Tabell 5 viser unormale laboratorieverdier som ble observert for samlede data fra 3 randomiserte studier.

Bivirkningene er angitt etter organklasser og frekvenskategori. Frekvenskategoriene er angitt som: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ) og mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

**Tabell 4. Bivirkninger basert på samlede data fra 3 randomiserte studier (N=872)**

Organklasser Frekvens Foretrukket term <sup>a</sup> (FT)	Alle grader n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)
<b>Infeksiøse og parasittære sykdommer</b> <i>Svært vanlige</i> Infeksjoner <sup>b</sup>	516 (59,2)	49 (5,6)	8 (0,9)
<b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b> <i>Svært vanlige</i> Nøytropeni <sup>c</sup> Leukopeni <sup>d</sup> Anemi <sup>e</sup> Trombocytopeni <sup>f</sup> <i>Vanlige</i> Febril nøytropeni	716 (82,1) 424 (48,6) 258 (29,6) 194 (22,2) 12 (1,4)	500 (57,3) 254 (29,1) 45 (5,2) 16 (1,8) 10 (1,1)	97 (11,1) 7 (0,8) 2 (0,2) 4 (0,5) 2 (0,2)
<b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b> <i>Svært vanlige</i> Redusert matlyst	152 (17,4)	8 (0,9)	0 (0,0)
<b>Nevrologiske sykdommer</b> <i>Vanlige</i> Dysgeusi	79 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)



**Tabell 4. Bivirkninger basert på samlede data fra 3 randomiserte studier (N=872)**

<b>Organklassesytem</b> <b>Frekvens</b> <b>Foretrukket term<sup>a</sup> (FT)</b>	<b>Alle grader</b> <b>n (%)</b>	<b>Grad 3</b> <b>n (%)</b>	<b>Grad 4</b> <b>n (%)</b>
<b>Øyesykdommer</b>			
<i>Vanlige</i>			
Uklart syn	48 (5,5)	1 (0,1)	0 (0,0)
Økt tåreflod	59 (6,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tørt øye	36 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Karsykdommer</b>			
<i>Vanlige</i>			
Venøs tromboembolisme <sup>*j</sup>	28 (3,2)	11 (1,3)	7 (0,8)
<b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>			
<i>Vanlige</i>			
Epistakse	77 (8,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
ILD/pneumonitt <sup>*i</sup>	12 (1,4)	1 (0,1)	0 (0,0)
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>			
<i>Svært vanlige</i>			
Stomatitt <sup>g</sup>	264 (30,3)	8 (0,9)	0 (0,0)
Kvalme	314 (36,0)	5 (0,6)	0 (0,0)
Diaré	238 (27,3)	9 (1,0)	0 (0,0)
Oppkast	165 (18,9)	6 (0,7)	0 (0,0)
<b>Hud- og underhudssykdommer</b>			
<i>Svært vanlige</i>			
Utslett <sup>h</sup>	158 (18,1)	7 (0,8)	0 (0,0)
Alopeci	234 (26,8)	N/A	N/A
Tørr hud	93 (10,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Vanlige</i>			
Palmar-plantar erytrodysestesisyndrom <sup>*</sup>	16 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Mindre vanlige</i>			
Kutan lupus erythematosus <sup>*</sup>	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b>			
<i>Svært vanlige</i>			
Fatigue	362 (41,5)	23 (2,6)	2 (0,2)
Asteni	118 (13,5)	14 (1,6)	1 (0,1)
Feber	115 (13,2)	1 (0,1)	0 (0,0)
<b>Undersøkelser</b>			
<i>Svært vanlige</i>			
Økt ALAT	92 (10,6)	18 (2,1)	1 (0,1)
Økt ASAT	99 (11,4)	25 (2,9)	0 (0,0)

ALAT = alaninaminotransferase; ASAT = aspartataminotransferase; ILD = interstitiell lungesykdom;

N/n = antall pasienter; N/A= ikke relevant

\* Bivirkning identifisert etter markedsføring.

<sup>a</sup> FT-er er angitt i samsvar med MedDRA 17.1.

<sup>b</sup> Infeksjoner omfatter alle FT-er som er en del av organklassesytemets Infeksiøse og parasittære sykdommer.

<sup>c</sup> Nøytropeni omfatter følgende FT-er: nøytropeni, redusert antall nøytrofile granulocytter.

<sup>d</sup> Leukopeni omfatter følgende FT-er: leukopeni, redusert antall hvite blodceller.

<sup>e</sup> Anemi omfatter følgende FT-er: anemi, redusert hemoglobin, redusert hematokrit.

<sup>f</sup> Trombocytopeni omfatter følgende FT-er: trombocytopeni, redusert trombocytall.

<sup>g</sup> Stomatitt omfatter følgende FT-er: aftøs stomatitt, cheilitt, glossitt, glossodyn, munnsår, slimhinnebetennelse, oral smerte, orofaryngalt ubehag, orofaryngal smerte, stomatitt.

<sup>h</sup> Utslett omfatter følgende FT-er: utslett, makulopapulært utslett, kløende utslett, erytematøst utslett, papulært utslett, dermatitt, akneiform dermatitt, toksisk hudutslett.

<sup>i</sup> ILD/pneumonitt omfatter alle rapporterte FT-er som inngår i den standardiserte MedDRA-spørningen for interstitiell lungesykdom (smal).

<sup>j</sup> Venøs tromboembolisme omfatter følgende FT-er: lungeembolisme, embolisme, dyp venetrombose, perifer embolisme, trombose.

**Tabell 5. Unormale laboratorieverdier som ble observert for samlede data fra 3 randomiserte studier (N=872)**

Unormale laboratorieverdier	IBRANCE pluss letrozol eller fulvestrant			Komparatorarmer*		
	Alle grader %	Grad 3 %	Grad 4 %	Alle grader %	Grad 3 %	Grad 4 %
Redusert WBC	97,4	41,8	1,0	26,2	0,2	0,2
Redusert antall nøytrofile leukocytter	95,6	57,5	11,7	17,0	0,9	0,6
Anemi	80,1	5,6	N/A	42,1	2,3	N/A
Redusert antall blodplater	65,2	1,8	0,5	13,2	0,2	0,0
Økt ASAT	55,5	3,9	0,0	43,2	2,1	0,0
Økt ALAT	46,1	2,5	0,1	33,2	0,4	0,0

WBC = hvite blodceller; ASAT = aspartataminotransferase; ALAT = alaninaminotransferase; N = antall pasienter; N/A = ikke relevant

Merk: Gradering av laboratorieresultater er i samsvar med NCIs CTCAE-gradering, versjon 4.0.

\* letrozol eller fulvestrant

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Totalt sett ble det rapportert om nøytropeni (uansett grad) hos 716 (82,1 %) pasienter som fikk IBRANCE, uavhengig av kombinasjonen, hvorav grad 3 nøytropeni ble rapportert hos 500 (57,3 %) pasienter, og grad 4 nøytropeni ble rapportert hos 97 (11,1 %) pasienter (se tabell 4).

Median tid til første forekomst av nøytropeni (uansett grad) var 15 dager (12–700 dager), og median varighet av grad  $\geq 3$  nøytropeni var 7 dager basert på tre randomiserte kliniske studier.

Febril nøytropeni ble rapportert hos 0,9 % av pasientene som fikk IBRANCE i kombinasjon med fulvestrant, og hos 1,7 % av pasientene som fikk palbociklib i kombinasjon med letrozol.

Febril nøytropeni ble rapportert hos ca. 2 % av pasientene som ble eksponert for IBRANCE i det totale kliniske programmet.

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

## 4.9 Overdosering

Ved en eventuell overdosering av palbociklib kan det oppstå både gastrointestinal toksisitet (f.eks. kvalme, oppkast) og hematologisk toksisitet (f.eks. nøytropeni). Generell støttende behandling må iverksettes.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, proteinkinasehemmere, ATC-kode: L01E F01

#### Virkningsmekanisme

Palbociklib er en sterkt selektiv, reversibel hemmer av de cyklinavhengige kinasene (CDK) 4 og 6. Cyklin D1 og CDK4/6 er nedstrøms for flere signalveier som fører til celleproliferasjon.

## Farmakodynamiske effekter

Via hemming av CDK4/6 reduserte palbociklib celleproliferasjonen ved å blokkere progresjonen av cellen fra G1 inn i S-fase av cellesyklusen. Testing av palbociklib i et panel med molekylært profilerte brystkreftceller viste høy aktivitet mot brystkreft av luminal type, spesielt ER-positiv brystkreft. I de cellelinjene som ble undersøkt var tap av retinoblastom (Rb) forbundet med lavere aktivitet for palbociklib. I en oppfølgingsstudie med ferske tumorprøver ble det imidlertid ikke observert noen sammenheng mellom RB1-ekspressjon og tumorrespons. Likeledes ble det ikke sett noen sammenheng når man undersøkte respons på palbociklib i *in vivo* pasientutledede xenograftmodeller (PDX-modeller). De tilgjengelige kliniske data er beskrevet i avsnittet om klinisk effekt og sikkerhet (se pkt. 5.1).

## Kardiologisk elektrofysiologi

Effekten av palbociklib på QT-intervallet korrigert for hjerterytme (QTc) ble evaluert ved å se på tidsmatchedde EKG og ved å evaluere endringene fra baseline og tilhørende farmakokinetiske data hos 77 pasienter med avansert brystkreft. Ved den anbefalte daglige dosen på 125 mg (doserings skjema 3/1) førte ikke palbociklib til forlenget QTc i noen klinisk relevant grad.

## Klinisk effekt og sikkerhet

### *Randomisert fase 3-studie PALOMA-2: IBRANCE i kombinasjon med letrozol*

Effekten av palbociklib i kombinasjon med letrozol, versus letrozol pluss placebo, ble evaluert i en internasjonal, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert, parallellgruppe-multisenterstudie utført på kvinner med ER-positiv, HER2-negativ lokalavansert brystkreft som ikke var egnet for kirurgi eller strålebehandling i kurativt øyemed, eller hos kvinner med metastatisk brystkreft som ikke tidligere hadde fått systemisk behandling for avansert sykdom.

Totalt 666 postmenopausale kvinner ble randomisert 2:1 til palbociklib pluss letrozol-armen eller placebo pluss letrozol-armen, og pasientene ble stratifisert etter sykdomssted (visceral versus ikke-visceral), sykdomsfritt intervall fra avsluttet (neo)adjuvant behandling til tilbakefall av sykdommen (*de novo*-metastatisk versus  $\leq$  12 måneder versus  $>$  12 måneder), og etter type av tidligere (neo)adjuvant kreftbehandling (tidligere hormonbehandling versus ingen tidligere hormonbehandling). Pasienter med avansert symptomgivende visceral spredning, og som på kort sikt hadde risiko for livstruende komplikasjoner (inkludert pasienter med massive ukontrollerte effusjoner [pleural, perikardial, peritoneal], pulmonal lymfangitt, og med mer enn 50 % leverpåvirkning), var ikke kvalifisert til å inkluderes i studien.

Pasienter fortsatte med tildelt behandling frem til objektiv sykdomsprogresjon, symptomforverring, uakseptabel toksisitet, død eller tilbaketrukket samtykke, avhengig av hva som oppsto først. Overkrysning mellom behandlingsarmene var ikke tillatt.

Pasientene ble jevnt fordelt mellom palbociklib pluss letrozol-armen og placebo pluss letrozol-armen med hensyn til demografiske og prognostiske karakteristika ved baseline. Median alder for pasientene som deltok i denne studien, var 62 år (fra 28–89), 48,3 % av pasientene hadde fått kjemoterapi, og 56,3 % hadde fått antihormonbehandling i en (neo)adjuvant situasjon før diagnostisering av avansert brystkreft, mens 37,2 % av pasientene ikke tidligere hadde fått noen systemisk behandling i en (neo)adjuvant situasjon. Flertallet av pasientene (97,4 %) hadde metastatisk sykdom ved baseline, 23,6 % av pasientene hadde kun sykdom i skjelettet, og 49,2 % av pasientene hadde visceral sykdom.

Det primære endepunktet for studien var progresjonsfri overlevelse (PFS) vurdert i samsvar med RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) v1.1, etter vurdering av utprøver. Sekundære effektmål omfattet objektiv respons (OR), klinisk nytterespons (CBR), sikkerhet og endring i livskvalitet (QoL).

Ved data cut-off for studien 26. februar 2016 var det primære målet om forbedring av PFS nådd. Observert hasardratio [HR]) var 0,576 (95 % konfidensintervall [KI]: 0,46, 0,72) i favør av palbociklib pluss letrozol, med en stratifisert log-rank-test med ensidig p-verdi på < 0,000001. En oppdatert analyse av primære og sekundære endepunkter ble utført etter ytterligere 15 måneder med oppfølging (data cut-off var 31. mai 2017). Totalt 405 PFS-hendelser ble observert; henholdsvis 245 hendelser (55,2 %) i palbociklib pluss letrozol-armen og 160 (72,1 %) i komparatorarmen.

Tabell 6 viser effektresultater basert på primæranalyse og oppdatert analyse fra PALOMA-2-studien, etter utprøvervurdering og uavhengig vurdering.

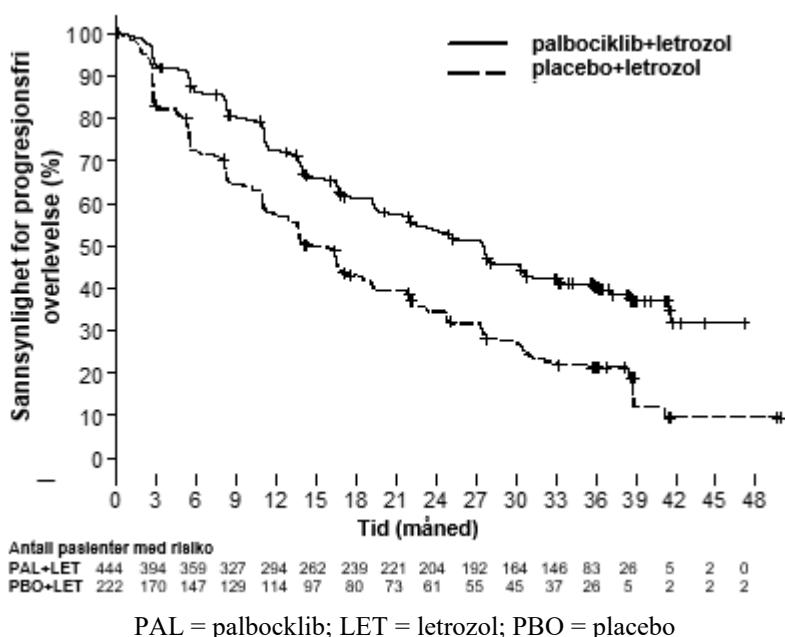
**Tabell 6. PALOMA-2-studien («intent-to-treat population») – effektresultater basert på primære og oppdaterte cut-off datoer**

	Primær analyse (Cut-off 26. februar 2016)		Oppdatert analyse (Cut-off 31. mai 2017)	
	IBRANCE pluss letrozol (N=444)	Placebo pluss letrozol (N=222)	IBRANCE pluss letrozol (N=444)	Placebo pluss letrozol (N=222)
<b>Progresjonsfri overlevelse etter utprøvers vurdering</b>				
Antall hendelser (%)	194 (43,7)	137 (61,7)	245 (55,2)	160 (72,1)
Median PFS [måneder (95 % KI)]	24,8 (22,1, NE)	14,5 (12,9, 17,1)	27,6 (22,4, 30,3)	14,5 (12,3, 17,1)
Hasardratio [(95 % KI) og p-verdi]	0,576 (0,463, 0,718), p<0,000001		0,563 (0,461, 0,687), p<0,000001	
<b>Progresjonsfri overlevelse etter uavhengig vurdering</b>				
Antall hendelser (%)	152 (34,2)	96 (43,2)	193 (43,5)	118 (53,2)
Median PFS [måneder (95 % KI)]	30,5 (27,4, NE)	19,3 (16,4, 30,6)	35,7 (27,7, 38,9)	19,5 (16,6, 26,6)
Hasardratio (95 % KI) og ensidig p-verdi	0,653 (0,505, 0,844), p=0,000532		0,611 (0,485, 0,769), p=0,000012	
<b>OR*</b> [% (95 % KI)]	46,4 (41,7, 51,2)	38,3 (31,9, 45,0)	47,5 (42,8, 52,3)	38,7 (32,3, 45,5)
<b>OR* målbar sykdom</b> [% (95 % KI)]	60,7 (55,2, 65,9)	49,1 (41,4, 56,9)	62,4 (57,0, 67,6)	49,7 (42,0, 57,4)
<b>CBR*</b> [% (95 % KI)]	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 = antall pasienter; KI = konfidensintervall; NE = ikke estimerbar (not estimable); OR = objektiv respons; CBR = klinisk fordel (clinical benefit response), PFS = progresjonsfri overlevelse (progression-free survival).  
\* Resultater for sekundære endepunkter er basert på bekreftet og ubekreftet respons i henhold til RECIST 1.1.

Kaplan-Meier-kurver for PFS basert på oppdatert cut-off dato 31. mai 2017 er vist i figur 1 nedenfor.

**Figur 1. Kaplan-Meier-kurve for progresjonsfri overlevelse (utprøvers vurdering, «intent-to-treat population») – PALOMA-2-studien (31. mai 2017)**



PAL = palbociklib; LET = letrozol; PBO = placebo

En rekke forhåndsdefinerte PFS-analyser av undergrupper ble utført, basert på prognostiske faktorer og baseline-karakteristika, for å undersøke om behandlingseffekten var konsistent innenfor gruppene. Det ble observert en reduksjon i risiko for sykdomsprogresjon eller død i favør av palbociklib pluss letrozol-armen i alle individuelle pasientundergrupper, definert ved hjelp av stratifiseringsfaktorer og baseline-karakteristika i den primære analysen og i den oppdaterte analysen.

Basert på data ved cut-off dato 31. mai 2017 ble denne reduksjonen i risiko fremdeles observert i følgende undergrupper: (1) pasienter med enten viscerale metastaser (HR på 0,62 [95 % KI: 0,47, 0,81], median progresjonsfri overlevelse [mPFS] 19,3 måneder versus 12,3 måneder) eller uten viscerale metastaser (HR på 0,50 [95 % KI: 0,37, 0,67], mPFS 35,9 måneder versus 17,0 måneder) og (2) pasienter med enten kun skjelettmetastaser (HR på 0,41 [95 % KI: 0,26, 0,63], mPFS 36,2 måneder versus 11,2 måneder) eller uten skjelettmetastaser (HR på 0,62 [95 % KI: 0,50, 0,78], mPFS 24,2 måneder versus 14,5 måneder). Tilsvarende ble det sett en redusert risiko for sykdomsprogresjon eller død i palbociklib pluss letrozol-armen hos 512 pasienter med tumorer som testet positivt for Rb-proteinspresjon ved immunhistokjemi (IHC) (HR på 0,543 [95 % KI: 0,433, 0,681], mPFS 27,4 måneder versus 13,7 måneder). Hos de 51 pasientene som testet negativt for Rb-proteinspresjon ved IHC, var differansen mellom behandlingsarmene ikke statistisk relevant (HR på 0,868 [95 % KI: 0,424, 1,777], mPFS 23,3 versus 18,5 måneder) for henholdsvis palbociklib pluss letrozol-armen versus placebo pluss letrozol-armen.

Ytterligere effektmål (OR og tid til respons [TTR]) som ble vurdert i undergruppene av pasienter med eller uten visceral sykdom, basert på oppdatert cut-off dato 31. mai 2017, er vist i tabell 7.

**Tabell 7. Effektrésultater hos pasienter med visceral eller ikke-visceral sykdom fra PALOMA-2-studien («intent-to-treat population»; cut-off dato 31. mai 2017)**

	Visceral sykdom		Ikke-visceral sykdom	
	IBRANCE pluss letrozol (N=214)	Placebo pluss letrozol (N=110)	IBRANCE pluss letrozol (N=230)	Placebo pluss letrozol (N=112)
OR [% (95 % KI)]	59,8 (52,9, 66,4)	46,4 (36,8, 56,1)	36,1 (29,9, 42,7)	31,3 (22,8, 40,7)
TTR, Median [måneder (range)]	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 = antall pasienter; KI = konfidensintervall; OR = objektiv respons basert på bekreftet og ubekreftet respons i henhold til RECIST 1.1; TTR = tid til første tumorrespons.

På tidspunktet for den oppdaterte analysen var median tid fra randomisering til andre påfølgende behandling 38,8 måneder i palbociklib pluss letrozol-armen og 28,8 måneder i placebo pluss letrozol-armen, HR 0,73 (95 % KI: 0,58, 0,91).

Resultatene fra den endelige OS-analysen fra PALOMA-2-studien er presentert i tabell 8. Etter en median oppfølgingstid på 90 måneder var de endelige OS-resultatene ikke statistisk signifikante. Kaplan-Meier-kurve for OS vises i figur 2.

**Tabell 8. PALOMA-2 («intent-to-treat population») – Resultater for endelig totaloverlevelse**

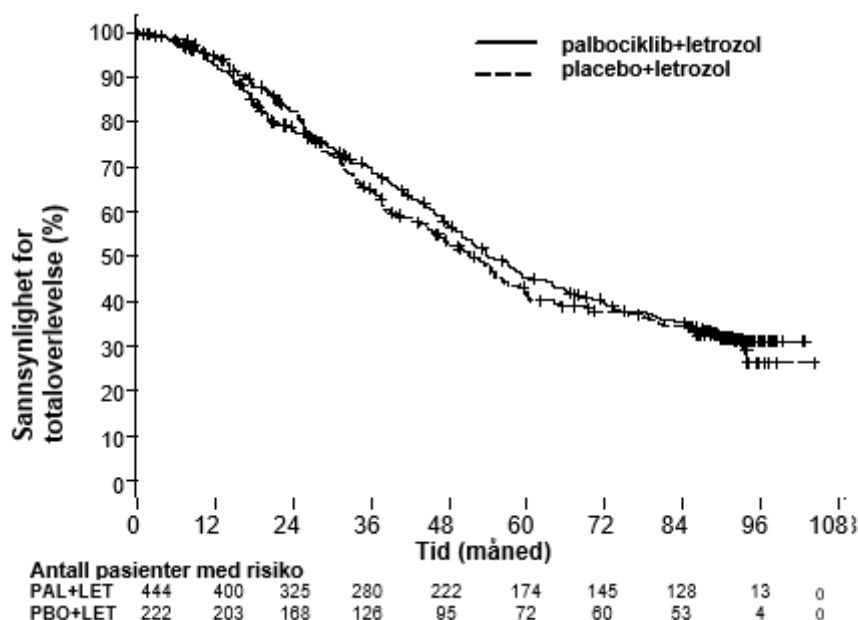
Endelig totaloverlevelse (OS) (cut-off 15. november 2021)		
	IBRANCE pluss letrozol (N=444)	Placebo pluss letrozol (N=222)
Antall hendelser (%)	273 (61,5)	132 (59,5)
Antall personer igjen for oppfølging (%)	112 (25,2)	43 (19,4)
Median OS (måneder [95 % KI])	53,9 (49,8, 60,8)	51,2 (43,7, 58,9)
Hasardratio (95 % KI) og p-verdi <sup>†</sup>	0,956 (0,777, 1,177), p=0,6755 <sup>†*</sup>	

KI = konfidensintervall.

\* Ikke statistisk signifikant.

<sup>†</sup> 2-sidig p-verdi fra log-rank-testen stratifisert etter sykdomssted (visceral versus ikke-visceral) iht. randomisering.

**Figur 2. Kaplan-Meier-kurve for totaloverlevelse («intent-to-treat population») - PALOMA-2**



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

#### Randomisert fase 3-studie PALOMA-3: IBRANCE i kombinasjon med fulvestrant

Effekten av palbociklib i kombinasjon med fulvestrant versus fulvestrant pluss placebo ble evaluert i en internasjonal, randomisert, dobbeltblindet, parallellgruppe-multisenterstudie utført hos kvinner med HR-positiv, HER2-negativ lokalavansert brystkreft som ikke var egnet for kirurgi eller

strålebehandling i kurativt øyemed, eller hos kvinner med metastatisk brystkreft, uavhengig av pasientenes menopausale status, der sykdommen hadde progrediert etter forutgående endokrin behandling i en (neo)adjuvant eller metastatisk situasjon.

Totalt 521 pre-, peri- og postmenopausale kvinner med progresjon ved, eller i løpet av 12 måneder etter avsluttet adjuvant endokrin behandling, eller ved eller i løpet av 1 måned etter tidligere endokrin behandling for avansert sykdom, ble randomisert 2:1 til palbociklib pluss fulvestrant eller placebo pluss fulvestrant, og stratifisert i henhold til dokumentert sensitivitet for tidligere hormonbehandling, menopausal status ved studieinkludering (pre-, peri- versus postmenopausal), og forekomst av viscerale metastaser. Pre- og perimenopausale kvinner fikk LHRH-agonisten goserelin. Pasienter med avansert/metastatisk symptomgivende visceral spredning, og som på kort sikt hadde risiko for livstruende komplikasjoner (inkludert pasienter med massive ukontrollerte effusjoner [pleural, perikardial, peritoneal], pulmonal lymfangitt, og med mer enn 50 % leverpåvirkning), var ikke kvalifisert til å inkluderes i studien.

Pasientene fortsatte med tildelt behandling frem til objektiv sykdomsprogresjon, symptomforverring, uakseptabel toksisitet, død eller tilbaketrukket samtykke, avhengig av hva som oppsto først. Overkryssning mellom behandlingsarmene var ikke tillatt.

Pasientene ble jevnt fordelt mellom palbociklib pluss fulvestrant-armen og placebo pluss fulvestrant-armen med hensyn til demografiske og prognostiske karakteristika ved baseline. Median alder for pasientene som deltok i denne studien var 57 år (fra 29, 88). I hver behandlingsgruppe var de fleste pasientene hvite, hadde dokumentert sensitivitet for tidligere hormonbehandling, og var postmenopausale. Cirka 20 % av pasientene var pre- eller perimenopausale. Alle pasientene hadde tidligere fått systemisk behandling, og de fleste pasientene i hver behandlingsarm hadde tidligere fått kjemoterapi for sin primærdiagnose. Mer enn halvparten (62 %) hadde en ECOG PS på null, 60 % hadde viscerale metastaser, og 60 % hadde hatt mer enn én tidligere hormonbehandling for sin primærdiagnose.

Det primære endepunktet for studien var utprøver-vurdert PFS, som ble vurdert i henhold til RECIST 1.1. Støttende PFS-analyser var basert på en uavhengig, sentral radiologisk undersøkelse. Sekundære endepunkter inkluderte OR, CBR, OS, sikkerhet og endepunktet tid til forverring (TTD) av smerter.

Studien oppfylte det primære endepunktet for forlengelse av utprøver-vurdert PFS i interimanalysen som ble utført for 82 % av de planlagte PFS-hendelsene. Resultatene krysset den forhåndsdefinerte Haybittle-Peto-effektgrensen ( $\alpha = 0,00135$ ), og viste en statistisk signifikant forlengelse av PFS og en klinisk relevant behandlingseffekt. De mest oppdaterte effektdata er angitt i tabell 9.

Etter en median oppfølgingstid på 45 måneder ble den endelige analysen av OS utført basert på 310 hendelser (60 % av randomiserte pasienter). Det ble observert en differanse på 6,9 måneder i median OS i palbociklib pluss fulvestrant-armen sammenlignet med placebo pluss fulvestrant-armen. Dette resultatet var ikke statistisk signifikant ved det forhåndsspesifiserte signifikansnivået på 0,0235 (1-sidig). I placebo pluss fulvestrant-armen fikk 15,5 % av de randomiserte pasientene palbociklib og andre CDK-hemmere under senere behandlinger etter progresjon.

Resultatene fra utprøverburdert PFS og endelige OS-data fra PALOMA-3-studien er presentert i tabell 9. De relevante Kaplan-Meier-kurvene er vist i hhv. figur 3 og 4.

**Tabell 9. Effekresultater – PALOMA-3-studien (utprøvers vurdering, «intent-to-treat population»)**

	Oppdatert analyse (cut-off 23. oktober 2015)	
	IBRANCE pluss fulvestrant (N=347)	Placebo pluss fulvestrant (N=174)
<b>Progresjonsfri overlevelse (PFS)</b>		
Antall hendelser (%)	200 (57,6)	133 (6,4)

	Oppdatert analyse (cut-off 23. oktober 2015)	
	IBRANCE pluss fulvestrant (N=347)	Placebo pluss fulvestrant (N=174)
Median [måneder (95 % KI)]	11,2 (9,5, 12,9)	4,6 (3,5, 5,6)
Hasardratio (95 % KI) og p-verdi	0,497 (0,398, 0,620), p < 0,000001	
<b>Sekundære effektendepunkter</b>		
OR [% (95 % KI)]	26,2 (21,7, 31,2)	13,8 (9,0, 19,8)
OR (målbar sykdom) [% (95 % KI)]	33,7 (28,1, 39,7)	17,4 (11,5, 24,8)
CBR [% (95 % KI)]	68,0 (62,8, 72,9)	39,7 (32,3, 47,3)
<b>Endelig totaloverlevelse (OS) (cut-off 13. april 2018)</b>		
Antall hendelser (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Median [måneder (95 % KI)]	34,9 (28,8, 40,0)	28,0 (23,6, 34,6)
Hasardratio (95 % KI) og p-verdi <sup>†</sup>	0,814 (0,644, 1,029) p=0,0429 <sup>†*</sup>	

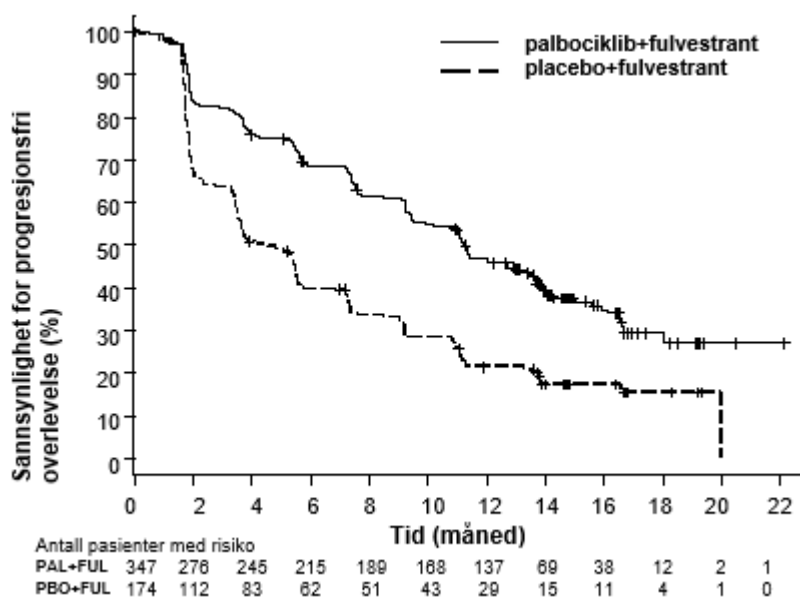
CBR = klinisk fordel (clinical benefit response); KI = konfidensintervall; N = antall pasienter; OR = objektiv respons.

Resultater for sekundært endepunkt er basert på bekreftet og ubekreftet respons i henhold til RECIST 1.1.

\* Ikke statistisk signifikant.

<sup>†</sup> 1-sidig p-verdi fra log-rank-testen stratifisert etter forekomsten av viscerale metastaser og følsomhet for tidligere endokrin behandling iht. randomisering.

**Figur 3. Kaplan-Meier-kurve for progresjonsfri overlevelse (utprøvers vurdering, «intent-to-treat population») – PALOMA-3-studien (cut-off 23. oktober 2015)**

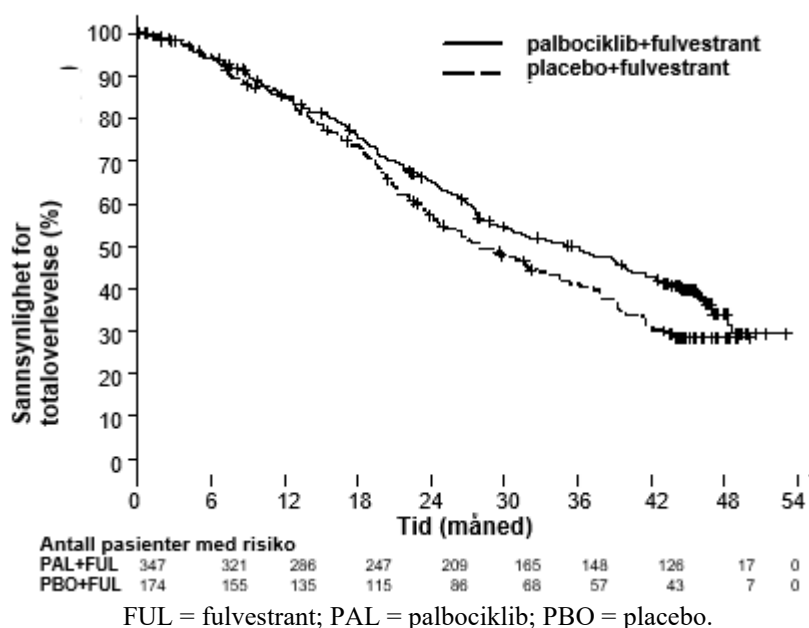


FUL = fulvestrant; PAL = palbociklib; PBO = placebo

Det ble observert en reduksjon i risiko for sykdomsprogresjon eller død i palbociklib pluss fulvestrant-armen i alle individuelle pasientundergrupper, definert i henhold til stratifiseringsfaktorer og baseline-karakteristika. Denne reduksjonen var tydelig for pre- og perimenopausale kvinner (HR på 0,46 [95 % KI: 0,28, 0,75]), postmenopausale kvinner (HR på 0,52 [95 % KI: 0,40, 0,66]), og pasienter med viscerale metastaser (HR på 0,50 [95 % KI: 0,38, 0,65]) samt ikke-viscerale metastaser (HR på 0,48 [95 % KI: 0,33, 0,71]). Det ble også observert en nytteverdi, uavhengig av antall tidligere behandlingslinjer for metastaser, enten 0 (HR på 0,59 [95 % KI: 0,37, 0,93]), 1 (HR på 0,46 [95 % KI: 0,32, 0,64]), 2 (HR på 0,48 [95 % KI: 0,30, 0,76]) eller  $\geq 3$  linjer (HR på 0,59 [95 % KI: 0,28, 1,22]).



**Figur 4. Kaplan-Meier-kurve for totaloverlevelse («intent-to-treat population») – PALOMA-3-studien (cut-off 13. april 2018)**



Ytterligere effektmål (OR og TTR) som ble vurdert i undergruppene av pasienter med eller uten visceral sykdom er vist i tabell 10.

**Tabell 10. Effektrésultater ved visceral og ikke-visceral sykdom fra PALOMA-3-studien («intent-to-treat population»)**

	Visceral sykdom		Ikke-visceral sykdom	
	IBRANCE pluss fulvestrant (N=206)	Placebo pluss fulvestrant (N=105)	IBRANCE pluss fulvestrant (N=141)	Placebo pluss fulvestrant (N=69)
OR [% (95 % KI)]	35,0 (28,5, 41,9)	13,3 (7,5, 21,4)	13,5 (8,3, 20,2)	14,5 (7,2, 25,0)
TTR, Median [måneder (range)]	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 = antall pasienter; KI = konfidensintervall; OR = objektiv respons basert på bekreftet og ubekreftet respons i henhold til RECIST 1.1; TTR = tid til første tumorrespons.

Pasientrapporterte symptomer ble vurdert ved hjelp av spørreskjemaet om livskvalitet (QLQ)-C30 fra European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), samt tilhørende brystkreftmodul (EORTC QLQ-BR23). Totalt 335 pasienter i palbociklib pluss fulvestrant-armen og 166 pasienter i behandlingsarmen med kun fulvestrant fylte ut spørreskjemaet ved baseline og ved minst ett besøk etter baseline.

Tid til forverring var forhåndsdefinert som tid mellom baseline og første tilfelle av  $\geq 10$  poengs økning fra baseline i score for smertesymptomer. Tillegg av palbociklib til fulvestrant forbedret symptomene ved signifikant å forsinke tid til forverring av smertesymptomer, sammenlignet med placebo pluss fulvestrant (median 8,0 måneder versus 2,8 måneder; HR = 0,64 [95 % KI: 0,49, 0,85];  $p < 0,001$ ).

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med IBRANCE i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av brystkarsinom (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til palbociklib ble karakterisert hos pasienter med solide tumorer, inkludert avansert brystkreft, og hos friske forsøkspersoner.

### Absorpsjon

$C_{max}$  for palbociklib er generelt observert mellom 4 og 12 timer (for å nå maksimal konsentrasjon [ $t_{max}$ ] etter oral administrering av IBRANCE tabletter. Gjennomsnittlig absolutt biotilgjengelighet av palbociklib er 46 % etter en oral dose på 125 mg. I doseringsintervallet fra 25 mg til 225 mg økte areal under kurven (AUC) og  $C_{max}$  proporsjonalt med dosen. Steady-state ble oppnådd innen 8 dager etter gjentatt dosering én gang daglig. Ved gjentatt dosering én gang daglig akkumuleres palbociklib med en median akkumuleringsratio på 2,4 (fra 1,5–4,2).

### Effekt av mat

AUC<sub>inf</sub> og  $C_{max}$  for palbociklib økte med henholdsvis 22 % og 26 % når IBRANCE tabletter ble gitt sammen med et fettrikt, kaloririkt måltid (ca. 800 til 1000 kalorier med 150, 250, og 500 til 600 kalorier fra henholdsvis protein, karbohydrater og fett), og med henholdsvis 9 % og 10 % når IBRANCE tabletter blir gitt med et moderat fettholdig måltid med standard kalorimengde (ca. 500 til 700 kalorier med 75 til 105, 250 til 350 og 175 til 245 kalorier fra henholdsvis protein, karbohydrat og fett), sammenlignet med IBRANCE tabletter gitt fastende over natten. Basert på disse resultatene, kan palbociklib-tabletter tas med eller uten mat.

### Distribusjon

Binding av palbociklib til humane plasmaproteiner *in vitro* var ca. 85 % uavhengig av konsentrasjon. Gjennomsnittlig ubundet fraksjon ( $f_u$ ) palbociklib i humant plasma *in vivo* økte gradvis med forverring av leverfunksjon. Det var ingen tydelig tendens i gjennomsnittlig palbociklib  $f_u$  i humant plasma *in vivo* med forverring av nyrefunksjon. *In vitro* foregikk opptaket av palbociklib i humane hepatocytter hovedsakelig via passiv diffusjon. Palbociklib er ikke et substrat for OATP1B1 eller OATP1B3.

### Biotransformasjon

*In vitro*- og *in vivo*-studier indikerer at palbociklib gjennomgår en omfattende hepatisk metabolisme hos mennesker. Etter oral administrering av en enkeltdose på 125 mg av [<sup>14</sup>C]palbociklib til mennesker var oksidering og sulfonering de primære metabolismeveiene, med acylering og glukuronidering som mindre viktige metabolismeveier. Palbociklib var den viktigste sirkulerende legemiddelderiverte enheten i plasma.

Størstedelen av materialet ble utskilt som metabolitter. I feces var sulfaminsyrekonjugatet av palbociklib den viktigste legemiddelrelaterte komponenten som tilsvarte 25,8 % av administrert dose. *In vitro*-studier med humane hepatocytter, levercytosol og S9-fraksjoner, samt rekombinante sulfotransferase (SULT)-enzymet indikerte at CYP3A og SULT2A1 hovedsakelig er involvert i metabolismen av palbociklib.

### Eliminasjon

Den geometriske gjennomsnittsverdien for oral clearance (CL/F) av palbociklib var 63 l/time, og gjennomsnittlig halveringstid i plasma var 28,8 timer hos pasienter med avansert brystkreft. Hos 6 friske mannlige forsøkspersoner som fikk en oral enkeltdose av [<sup>14</sup>C] palbociklib ble en median på 92 % av totalt administrert radioaktiv dose gjenfunnet etter 15 dager. Feces (74 % av dosen) var hovedveien for utskillelsen, mens 17 % av dosen ble gjenfunnet i urin. Utskillelsen av uendret palbociklib i feces og urin var henholdsvis 2 % og 7 % av administrert dose.

*In vitro* hemmer ikke palbociklib CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 og 2D6, og induserer ikke CYP1A2, 2B6, 2C8 og 3A4 ved klinisk relevante konsentrasjoner.

*In vitro*-analyser indikerer at palbociklib har lite potensial til å hemme aktivitet hos organisk aniontransportprotein (OAT)<sup>1</sup>, OAT<sup>3</sup>, organisk kationtransportprotein (OCT)<sup>2</sup>, organisk aniontransporterende polypeptid (OATP)<sup>1B1</sup>, OATP<sup>1B3</sup> samt proteiner som transporterer gallesalter (BSEP; bile salt export pump) ved klinisk relevante konsentrasjoner.

### Spesielle populasjoner

#### *Alder, kjønn og kroppsvekt*

Basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse av 183 pasienter med kreft (50 mannlige og 133 kvinnelige pasienter i alderen 22 til 89 år med en kroppsvekt fra 38 til 123 kg) hadde kjønn ingen betydning for eksponeringen for palbociklib. Alder og kroppsvekt hadde ingen klinisk relevant effekt på eksponeringen for palbociklib.

#### *Pediatrisk populasjon*

Farmakokinetikken til palbociklib er ikke vurdert hos pasienter < 18 år.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Data fra en farmakokinetisk studie hos personer med ulik grad av leverfunksjon indikerer at ubundet eksponering for palbociklib (ubundet AUC<sub>inf</sub>) ble redusert med 17 % hos personer med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A) og økte med 34 % og 77 % hos personer med hhv. moderat (Child-Pugh klasse B) og alvorlig (Child-Pugh klasse C) nedsatt leverfunksjon, sammenlignet med personer med normal leverfunksjon. Total ubundet eksponering for palbociklib (ubundet C<sub>max</sub>) økte med 7 %, 38 % og 72 % for hhv. lett, moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon, sammenlignet med personer med normal leverfunksjon. I tillegg, basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse som inkluderte 183 pasienter med avansert kreft, der 40 pasienter hadde lett nedsatt leverfunksjon basert på klassifisering fra National Cancer Institute (NCI) (totalbilirubin ≤ øvre normalgrense (ULN) og aspartat-aminotransferase (ASAT) > ULN, eller totalbilirubin > 1,0 til 1,5 × ULN, og alle ASAT-verdier), hadde en lett nedsatt leverfunksjon ingen innvirkning på farmakokinetikken til palbociklib.

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Data fra en farmakokinetisk studie hos personer med ulike grader av nyrefunksjon indikerer at total palbociklibeksponering (AUC<sub>inf</sub>) økte med 39 %, 42 % og 31 % med hhv. lett (60 ml/min ≤ CrCl < 90 ml/min), moderat (30 ml/min ≤ CrCl < 60 ml/min) og alvorlig (CrCl < 30 ml/min) nedsatt nyrefunksjon, sammenlignet med personer med normal (CrCl ≥ 90 ml/min) nyrefunksjon. Total palbociklibeksponering (C<sub>max</sub>) økte med 17 %, 12 % og 15 % for hhv. lett, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon, sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon. I tillegg, basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse som inkluderte 183 pasienter med avansert kreft, der 73 pasienter hadde lett nedsatt nyrefunksjon og 29 pasienter hadde moderat nedsatt nyrefunksjon, hadde lett og moderat nedsatt nyrefunksjon ingen innvirkning på farmakokinetikken til palbociklib. Farmakokinetikken til palbociklib er ikke undersøkt hos pasienter som trenger hemodialyse.

#### *Etnisitet*

I en farmakokinetisk studie hos friske forsøkspersoner var palbociklibs verdier for AUC<sub>inf</sub> og C<sub>max</sub> henholdsvis 30 % og 35 % høyere hos japanske forsøkspersoner sammenlignet med ikke-asiatiske forsøkspersoner etter en oral enkeltdose. Dette funnet ble imidlertid ikke konsistent reproduisert i etterfølgende studier for japanske eller asiatiske pasienter med brystkreft etter gjentatt dosering. Basert på en analyse av kumulativ farmakokinetikk, og sikkerhets- og effektdata på tvers av asiatiske og ikke-asiatiske populasjoner, er dosejustering ikke ansett som nødvendig med hensyn på asiatisk rase.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Funnene fra de primære målorgan etter enkeltdose og/eller gjentakende dosering inkluderte hemo-lymfopoietiske effekter og effekter på reproduksjonsorganer hos hannrotter og hannhunder, og effekter på skjelett og aktivt voksende fortenner kun hos rotter. Disse systemiske toksisitetene ble generelt

observert ved klinisk relevant eksponering basert på AUC. Etter 12 uker uten legemiddel ble det fastslått delvis til full reversering av effektene på det hemolymfopoietiske systemet, reproduksjonsorganer hos hanner, og på fortennene, mens effektene på skjelett ikke ble reversert. I tillegg ble det observert kardiovaskulære effekter (QTc-forlengelse, nedsatt hjerterytme, samt økt RR-intervall og systolisk blodtrykk) hos telemetrisk overvåkede hunder ved  $\geq 4$  ganger human klinisk eksponering basert på  $C_{max}$ .

### Karsinogenitet

Palbociklib ble vurdert for karsinogenitet i en 6 måneders studie på transgene mus og i en 2 års studie på rotter. Palbociklib var negativ for karsinogenitet hos transgene mus ved doser opptil 60 mg/kg/dag (nivå for ingen observert effekt [NOEL]) på ca. 11 ganger human klinisk eksponering basert på AUC). Palbociklib-relaterte neoplastiske funn hos rotter inkluderte en økt forekomst av mikroglia-celletumorer i sentralnervesystemet hos hanner ved 30 mg/kg/dag. Det var ingen neoplastiske funn hos hunnrotter ved doser opptil 200 mg/kg/dag. NOEL for palbociklib-relaterte karsinogene effekter var på hhv. 10 mg/kg/dag (ca. 2 ganger human klinisk eksponering basert på AUC) og 200 mg/kg/dag (ca. 4 ganger human klinisk eksponering basert på AUC) hos hanner og hunner. Det er ikke kjent hvilken relevans de neoplastiske funnene hos hannrotter har for mennesker.

### Gentoksisitet

Palbociklib var ikke mutagent i en analyse av bakteriell revers mutasjon (Ames), og induserte ikke strukturelle kromosomavvik i *in vitro*-analyser av kromosomavvik i humane lymfocytter.

Palbociklib induserte mikronuklei via en aneugen mekanisme i ovarieceller hos kinesisk hamster *in vitro* og i beinmargen hos hannrotter ved doser på  $\geq 100$  mg/kg/dag. Eksponeringen hos dyr for NOEL (Nivå for ingen observert effekt) for aneugenisitet var ca. 7 ganger human klinisk eksponering basert på AUC.

### Nedsatt fertilitet

Palbociklib hadde ingen påvirkning på parring eller fertilitet hos hunnrotter ved noen av de undersøkte dosene på opptil 300 mg/kg/dag (ca. 3 ganger human klinisk eksponering basert på AUC), og ingen bivirkninger ble observert på hunnrotters reproduksjonsvev i toksisitetsstudier med gjentatt dosering på opptil 300 mg/kg/dag hos rotte og 3 mg/kg/dag hos hund (henholdsvis ca. 5 og 3 ganger human klinisk eksponering basert på AUC).

Palbociklib anses å ha potensiale til å svekke reproduksjonsevne og fertilitet hos menn basert på prekliniske funn hos rotter og hunder. Palbociklib-relaterte funn i testis, epididymis, prostata og sædblæren omfattet redusert organvekt, atrofi eller degenerasjon, hypospermi, intratubulært celleavfall, lavere sædmotilitet og -tetthet og redusert sekresjon. Disse funnene ble observert hos rotter og/eller hunder ved en eksponering på henholdsvis  $\approx 9$  ganger eller subterapeutisk, sammenlignet med human klinisk eksponering basert på AUC. Delvis reversibilitet av effekter på reproduksjonsorgan hos hanner ble observert hos rotter og hunder etter en periode på henholdsvis 4 og 12 uker uten dosering. Til tross for disse funnene på reproduksjonsorgan hos hanner var det ingen effekt på parring eller fertilitet hos hannrotter ved forventede eksponeringsnivåer på 13 ganger human klinisk eksponering basert på AUC.

### Utviklingstoksisitet

Palbociklib er en reversibel hemmer av cyklinavhengig kinase 4 og 6, som er involvert i regulering av cellyklus. Ved bruk under graviditet kan palbociklib derfor gi risiko for fosterskader. Palbociklib var føtotoxisk hos drektige dyr. En økt forekomst av et skjelettavvik (økt forekomst av et ribbein på den syvende halsvirvelen) ved doser på  $\geq 100$  mg/kg/dag ble observert hos rotter. Redusert fostervekt ble observert ved en maternell toksisk dose på 300 mg/kg/dag hos rotter (3 ganger human klinisk eksponering basert på AUC), og en økt forekomst av skjelettavvik, inkludert små falanger i forbeina,

ble observert ved en maternell toksisk dose på 20 mg/kg/dag hos kaniner (4 ganger human klinisk eksponering basert på AUC). Faktisk fostereksposering og overføring i placenta er ikke undersøkt.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpetoffer**

#### Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrySTALLinsk  
Silikondioksid, kolloidal  
Krysspovidon  
Magnesiumstearat  
Ravsyre

#### Filmbrasjering

Hypermellose (E 464)  
Titandioksid (E 171)  
Triacetin  
Indigokarminaluminiumlakk (E 132)  
Jernoksid, rødt (E 172) (kun 75 mg og 125 mg tabletter)  
Jernoksid, gult (E 172) (kun 100 mg tabletter)

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant

### **6.3 Holdbarhet**

3 år.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser når det gjelder temperatur. Oppbevares i den originale blisterpakningen for å beskytte mot fuktighet.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

PVC/OPA/Al/PVC/Al-blisterbrett som inneholder 7 filmbrasjerte tabletter (1 filmbrasjert tablett per blisterlomme). Hver eske inneholder 21 filmbrasjerte tabletter (3 blisterbrett per eske) eller 63 filmbrasjerte tabletter (9 blisterbrett per eske).

PVC/OPA/Al/PVC/Al-blisterbrett som inneholder 7 filmbrasjerte tabletter (1 filmbrasjert tablett per blisterlomme) i en foldekartong. Hver eske inneholder 21 filmbrasjerte tabletter (3 foldekartonger per eske).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

### IBRANCE 75 mg filmdrasjerte tabletter

EU/1/16/1147/010 (21 filmdrasjerte tabletter i kartong)

EU/1/16/1147/011 (63 filmdrasjerte tabletter i kartong)

EU/1/16/1147/016 (21 filmdrasjerte tabletter i kartong)

### IBRANCE 100 mg filmdrasjerte tabletter

EU/1/16/1147/012 (21 filmdrasjerte tabletter i kartong)

EU/1/16/1147/013 (63 filmdrasjerte tabletter i kartong)

EU/1/16/1147/017 (21 filmdrasjerte tabletter i kartong)

### IBRANCE 125 mg filmdrasjerte tabletter

EU/1/16/1147/014 (21 filmdrasjerte tabletter i kartong)

EU/1/16/1147/015 (63 filmdrasjerte tabletter i kartong)

EU/1/16/1147/018 (21 filmdrasjerte tabletter i kartong)

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 9. november 2016

Dato for siste fornyelse: 16. juli 2021

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Tyskland

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.



**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**YTTERESKE – 75 MG KAPSLER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

IBRANCE 75 mg harde kapsler  
palbociclib.

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver harde kapsel inneholder 75 mg palbociklib.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

21 harde kapsler  
63 harde kapsler

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Oral bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

IBRANCE 75 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**75 MG KAPSLER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

IBRANCE 75 mg harde kapsler  
palbociclib.

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMBER**

Lot

**5. ANNET**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**

**ETIKETT FOR BOKS – 75 MG KAPSLER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

IBRANCE 75 mg harde kapsler  
palbociclib.

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver harde kapsel inneholder 75 mg palbociclib.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

21 harde kapsler

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Oral bruk  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESEILLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESEILLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/16/1147/002

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

IBRANCE 75 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**YTTERESKE – 100 MG KAPSLER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

IBRANCE 100 mg harde kapsler  
palbociclib.

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver harde kapsel inneholder 100 mg palbociclib.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

21 harde kapsler  
63 harde kapsler

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Oral bruk  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**



**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

IBRANCE 100 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP**  
**100 MG KAPSLER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

IBRANCE 100 mg harde kapsler  
palbociclib.

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMBER**

Lot

**5. ANNET**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**

**ETIKETT FOR BOKS – 100 MG KAPSLER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

IBRANCE 100 mg harde kapsler  
palbociclib.

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver harde kapsel inneholder 100 mg palbociclib.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

21 harde kapsler

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Oral bruk  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESEILLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESEILLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/16/1147/004

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLIVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

IBRANCE 100 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**YTTERESKE – 125 MG KAPSLER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

IBRANCE 125 mg harde kapsler  
palbociclib.

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver harde kapsel inneholder 125 mg palbociclib.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

21 harde kapsler  
63 harde kapsler

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Oral bruk  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLIVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

IBRANCE 125 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**125 MG KAPSLER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

IBRANCE 125 mg harde kapsler  
palbociclib.

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMBER**

Lot

**5. ANNET**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**

**ETIKETT FOR BOKS – 125 MG KAPSLER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

IBRANCE 125 mg harde kapsler  
palbociclib.

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver harde kapsel inneholder 125 mg palbociclib.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

21 harde kapsler

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Oral bruk  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**



**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/16/1147/006

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLIVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

IBRANCE 125 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**YTTERESKE – 75 MG TABLETTER, ESKE FOR BLISTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

IBRANCE 75 mg filmdrasjerte tabletter  
palbociclib.

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 75 mg palbociclib.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

21 filmdrasjerte tabletter i blister  
63 filmdrasjerte tabletter i blister

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Oral bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i den originale blisterpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/16/1147/010 (21 filmdrasjerte tabletter)  
EU/1/16/1147/011 (63 filmdrasjerte tabletter)

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

IBRANCE 75 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP**  
**75 MG TABLETTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

IBRANCE 75 mg tabletter  
palbociclib.

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMBER**

Lot

**5. ANNET**

Ma., Ti., On., To., Fr., Lø., Sø.

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**YTTERESKE – 75 MG TABLETTER, ESKE FOR FOLDEKARTONG MED BLISTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

IBRANCE 75 mg filmdrasjerte tabletter  
palbociclib.

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 75 mg palbociclib.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

21 filmdrasjerte tabletter (3 foldekartonger, hvert med en blister på 7 tabletter)

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Oral bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i den originale blisterpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/16/1147/016

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

IBRANCE 75 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE****INDRE KARTONG – 75 MG TABLETTER, FOLDEKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

IBRANCE 75 mg filmdrasjerte tabletter  
palbociclib.

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 75 mg palbociclib.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

7 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Oral bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

IBRANCE er til oral bruk. Ta IBRANCE én gang om dagen, til omtrent samme tid hver dag, med eller uten mat.

Svelg tablettene hel med et glass vann. Tablettene skal ikke tygges eller knuses. Ikke del tablettene før svelging. Tabletten skal ikke svelges hvis den er knust, sprukket eller på annen måte ikke er hel.

Dersom du glemmer en dose eller kaster opp, skal du ta neste dose som planlagt. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt tablett.

Ikke slutt å ta IBRANCE hvis ikke legen din sier at du skal gjøre det. Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

Uke:	1	2	3
Uke:	4	Ikke IBRANCE	

For denne ukespakningen setter du ring rundt behandlingsuken du er i.

Begynn å ta IBRANCE den ukedagen du mottar legemidlet.

Ta dosen med IBRANCE på omtrent samme tidspunkt hver dag.

Fyll ut tidspunktet for den daglige dosen:

—:—

#### 6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

#### 7. EVENTUELLE ANDRE SPESEIELLE ADVARSLER

#### 8. UTLØPSDATO

EXP

#### 9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i den originale blisterpakningen for å beskytte mot fuktighet.

#### 10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

#### 11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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



**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/16/1147/016

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

IBRANCE 75 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP**  
**75 MG TABLETTER I FOLDEKARTONG**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

IBRANCE 75 mg tabletter  
palbociclib.

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG

**3. UTLØPSDATO**

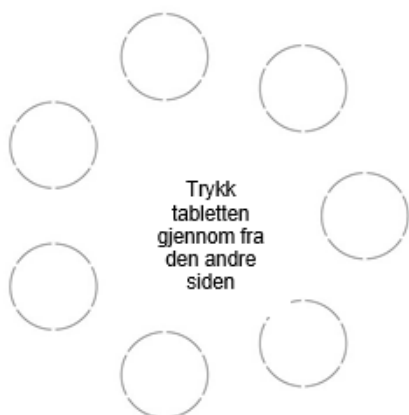
EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

Ma., Ti., On., To., Fr., Lø., Sø.  
Trykk for å ta ut tablett



**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**YTTERESKE – 100 MG TABLETTER, ESKE FOR BLISTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

IBRANCE 100 mg filmdrasjerte tabletter  
palbociclib.

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg palbociclib.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

21 filmdrasjerte tabletter i blister  
63 filmdrasjerte tabletter i blister

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Oral bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i den originale blisterpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/16/1147/012 (21 filmdrasjerte tablett)  
EU/1/16/1147/013 (63 filmdrasjerte tablett)

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

IBRANCE 100 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**100 MG TABLETTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

IBRANCE 100 mg tabletter  
palbociclib.

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMBER**

Lot

**5. ANNET**

Ma., Ti., On., To., Fr., Lø., Sø.

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**YTTERESKE – 100 MG TABLETTER, ESKE FOR FOLDEKARTONG MED BLISTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

IBRANCE 100 mg filmdrasjerte tabletter  
palbociclib.

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg palbociklib.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

21 filmdrasjerte tabletter (3 foldekartonger, hvert med en blister på 7 tabletter)

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Oral bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i den originale blisterpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/16/1147/017

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

IBRANCE 100 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**

**INDRE KARTONG – 100 MG TABLETTER, FOLDEKARTONG**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

IBRANCE 100 mg filmdrasjerte tabletter  
palbociclib.

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg palbociclib.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

7 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Oral bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

IBRANCE er til oral bruk. Ta IBRANCE én gang om dagen, til omtrent samme tid hver dag, med eller uten mat.

Svelg tablettene hel med et glass vann. Tablettene skal ikke tygges eller knuses. Ikke del tablettene før svelging. Tabletten skal ikke svelges hvis den er knust, sprukket eller på annen måte ikke er hel.

Dersom du glemmer en dose eller kaster opp, skal du ta neste dose som planlagt. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt tablett.

Ikke slutt å ta IBRANCE hvis ikke legen din sier at du skal gjøre det. Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.



Uke:	1	2	3
Uke:	4	Ikke IBRANCE	

For denne ukespakningen setter du ring rundt behandlingsuken du er i.

Begynn å ta IBRANCE den ukedagen du mottar legemidlet.

Ta dosen med IBRANCE på omtrent samme tidspunkt hver dag.

Fyll ut tidspunktet for den daglige dosen:

—:—

#### **6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

#### **7. EVENTUELLE ANDRE SPESEIELLE ADVARSLER**

#### **8. UTLØPSDATO**

EXP

#### **9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i den originale blisterpakningen for å beskytte mot fuktighet.

#### **10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

#### **11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/16/1147/017

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

IBRANCE 100 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP**  
**100 MG TABLETTER I FOLDEKARTONG**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

IBRANCE 100 mg tabletter  
palbociclib.

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG

**3. UTLØPSDATO**

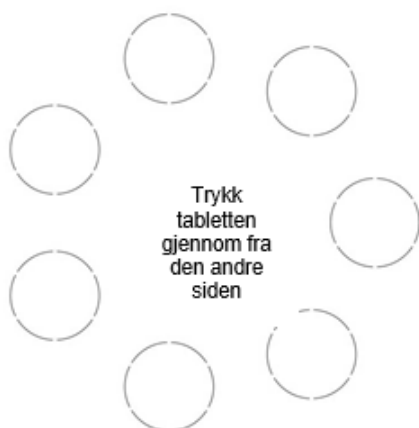
EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

Ma., Ti., On., To., Fr., Lø., Sø.  
Trykk for å ta ut tablett



**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****YTTERESKE – 125 MG TABLETTER, ESKE FOR BLISTER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

IBRANCE 125 mg filmdrasjerte tabletter  
palbociclib.

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 125 mg palbociklib.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

21 filmdrasjerte tabletter i blister  
63 filmdrasjerte tabletter i blister

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Oral bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i den originale blisterpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/16/1147/014 (21 filmdrasjerte tabletter)  
EU/1/16/1147/015 (63 filmdrasjerte tabletter)

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

IBRANCE 125 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP**  
**125 MG TABLETTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

IBRANCE 125 mg tabletter  
palbociclib.

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMBER**

Lot

**5. ANNET**

Ma., Ti., On., To., Fr., Lø., Sø.

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**YTTERESKE – 125 MG TABLETTER, ESKE FOR FOLDEKARTONG MED BLISTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

IBRANCE 125 mg filmdrasjerte tabletter  
palbociclib.

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 125 mg palbociclib.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

21 filmdrasjerte tabletter (3 foldekartonger, hvert med en blister på 7 tabletter)

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Oral bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i den originale blisterpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/16/1147/018

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

IBRANCE 125 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN



**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE****INDRE KARTONG – 125 MG TABLETTER, FOLDEKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

IBRANCE 125 mg filmdrasjerte tabletter  
palbociclib.

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 125 mg palbociclib.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

7 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Oral bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

IBRANCE er til oral bruk. Ta IBRANCE én gang om dagen, til omtrent samme tid hver dag, med eller uten mat.

Svelg tablettene hel med et glass vann. Tablettene skal ikke tygges eller knuses. Ikke del tablettene før svelging. Tabletten skal ikke svelges hvis den er knust, sprukket eller på annen måte ikke er hel.

Dersom du glemmer en dose eller kaster opp, skal du ta neste dose som planlagt. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt tablett.

Ikke slutt å ta IBRANCE hvis ikke legen din sier at du skal gjøre det. Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

Uke:	1	2	3
Uke:	4	Ikke IBRANCE	

For denne ukespakningen setter du ring rundt behandlingsuken du er i.

Begynn å ta IBRANCE den ukedagen du mottar legemidlet.

Ta dosen med IBRANCE på omtrent samme tidspunkt hver dag.

Fyll ut tidspunktet for den daglige dosen:

—:—

#### **6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

#### **7. EVENTUELLE ANDRE SPESEIELLE ADVARSLER**

#### **8. UTLØPSDATO**

EXP

#### **9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i den originale blisterpakningen for å beskytte mot fuktighet.

#### **10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

#### **11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/16/1147/018

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

IBRANCE 125 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP**  
**125 MG TABLETTER I FOLDEKARTONG**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

IBRANCE 125 mg tabletter  
palbociclib.

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG

**3. UTLØPSDATO**

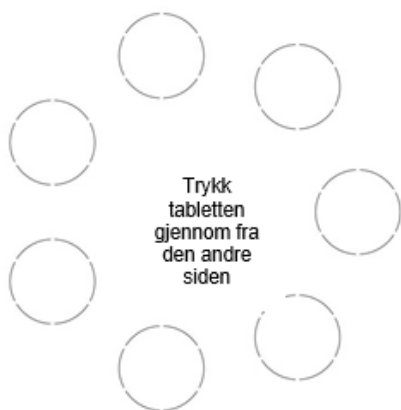
EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

Ma., Ti., On., To., Fr., Lø., Sø.  
Trykk for å ta ut tablett



## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten**

**IBRANCE 75 mg harde kapsler**  
**IBRANCE 100 mg harde kapsler**  
**IBRANCE 125 mg harde kapsler**  
palbociklib (palbociclib.)

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva IBRANCE er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker IBRANCE
3. Hvordan du bruker IBRANCE
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer IBRANCE
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### **1. Hva IBRANCE er og hva det brukes mot**

IBRANCE er et legemiddel til kreftbehandling som inneholder virkestoffet palbociklib.

Palbociklib virker ved å blokkere proteiner som kalles cyklinavhengig kinase 4 og 6, som regulerer cellevekst og celledeling. Blokkering av disse proteinene kan bremse veksten av kreftceller og forsinke kreftutviklingen.

IBRANCE brukes til behandling av pasienter med visse former for brystkreft (hormonreseptor-positiv, og human epidermal vekstfaktorreseptor 2-negativ) som har spredt seg fra den opprinnelige kreftsvulsten og/eller til andre organer. Det gis sammen med aromatasehemmere eller fulvestrant, som brukes til hormonbehandling av kreft.

### **2. Hva du må vite før du bruker IBRANCE**

#### **Bruk ikke IBRANCE**

- dersom du er allergisk overfor palbociklib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- plantebaserte legemidler som inneholder johannesurt, et naturlegemiddel som brukes til å behandle mild depresjon og angst, skal unngås mens du bruker IBRANCE.

#### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker IBRANCE.

IBRANCE kan redusere antallet hvite blodceller og svekke immunforsvaret ditt. Derfor kan du ha større risiko for å få en infeksjon mens du bruker IBRANCE.

Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du merker tegn eller symptomer på en infeksjon, f.eks. frysninger eller feber.

Det vil bli tatt regelmessige blodprøver under behandlingen for å sjekke om IBRANCE påvirker blodcellene dine (hvite blodceller, røde blodceller og blodplater).

IBRANCE kan forårsake blodpropp i venene. Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever tegn eller symptomer på blodpropp i venene, f.eks. smerte eller stivhet, hevelse og rødhet i det berørte beinet (eller armen), brystmerter, kortpustethet eller ørhet.

IBRANCE kan forårsake alvorlig eller livstruende betennelse i lungene under behandling, som kan føre til dødsfall. Snakk med lege umiddelbart dersom du har nye eller forverrede symptomer, inkludert:

- pustevansker eller kortpustethet
- tørrhoste
- brystmerter

## **Barn og ungdom**

IBRANCE skal ikke brukes av barn og ungdom (under 18 år).

## **Andre legemidler og IBRANCE**

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt, eller planlegger å bruke andre legemidler. IBRANCE kan påvirke effekten av enkelte andre legemidler.

Spesielt kan følgende legemidler øke risikoen for bivirkninger av IBRANCE:

- Lopinavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, telaprevir og saquinavir, som brukes til behandling av hiv-infeksjon/aids.
- Klaritromycin og telitromycin, antibiotika som brukes til behandling av bakterieinfeksjoner.
- Vorikonazol, itrakonazol, ketokonazol og posakonazol, som brukes til behandling av soppiinfeksjoner.
- Nefazodon, som brukes til behandling av depresjon.

Følgende legemidler kan gi økt risiko for bivirkninger når de gis sammen med IBRANCE:

- Kinidin, som normalt brukes til å behandle hjerterytmeforstyrrelser.
- Kolkisin, som brukes til behandling av gikt.
- Pravastatin og rosuvastatin, som brukes til behandling av høyt kolesterolnivå.
- Sulfasalazin, som brukes til behandling av revmatoid artritt (leddgikt).
- Alfentanil, et bedøvende middel som brukes under operasjon; og fentanyl, som gis som smertestillende før operasjon og som bedøvende middel under operasjon.
- Ciklosporin, everolimus, takrolimus og sirolimus, som brukes ved organtransplantasjon for å forhindre avstøtning.
- Dihydroergotamin og ergotamin, som brukes til behandling av migrene.
- Pimozid, som brukes til behandling av schizofreni og kronisk psykose.

Følgende legemidler kan redusere effekten av IBRANCE:

- Karbamazepin og fenytoin, som brukes til å stoppe krampeanfallet.
- Enzalutamid, som brukes til behandling av prostatakreft.
- Rifampin, som brukes til behandling av tuberkulose (TB).
- Johannesurt, et naturlegemiddel som brukes til behandling av mild depresjon og angst.

## **Inntak av IBRANCE sammen med mat og drikke**

Unngå grapefrukt og grapefruktjuice mens du tar IBRANCE, fordi dette kan øke bivirkningene av IBRANCE.

## **Graviditet, amming og fertilitet**

Du skal ikke bruke IBRANCE dersom du er gravid.

Du må unngå å bli gravid mens du tar IBRANCE.

Snakk med legen din om prevensjon dersom det er en mulighet for at du eller din partner kan bli gravid.

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid, eller planlegger å bli gravid.

Kvinner som kan bli gravide, eller deres mannlige partnere, må bruke sikker prevensjon (f.eks. dobbelbarriereprevensjon som kondom og pessar) dersom de bruker dette legemidlet. Disse prevensjonsmetodene skal brukes under behandling og i minst 3 uker etter avsluttet behandling for kvinner, og i minst 14 uker for menn.

### Amming

Du skal ikke amme mens du bruker IBRANCE. Det er ikke kjent om IBRANCE går over i morsmelk.

### Fertilitet

Palbociklib kan redusere fertiliteten hos menn.

Derfor bør menn vurdere oppbevaring av sæd i en sædbank før behandling med IBRANCE.

## **Kjøring og bruk av maskiner**

Tretthet er en svært vanlig bivirkning av IBRANCE. Hvis du føler deg uvanlig trett, må du være ekstra forsiktig når du kjører bil eller bruker maskiner.

## **IBRANCE inneholder laktose og natrium**

Dette legemidlet inneholder laktose (finnes i melk eller melkeprodukter). Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver kapsel, og er så godt som «natriumfritt».

## **3. Hvordan du bruker IBRANCE**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen av IBRANCE er 125 mg som skal tas én gang om dagen i 3 uker, etterfulgt av 1 uke uten å ta IBRANCE. Legen din vil fortelle deg hvor mange kapsler IBRANCE du skal ta.

Hvis du opplever visse bivirkninger mens du bruker IBRANCE (se avsnitt 4 «Mulige bivirkninger»), kan legen din redusere dosen eller stoppe behandlingen, enten midlertidig eller permanent. Dosen kan reduseres til en av de andre tilgjengelige styrkene 100 mg eller 75 mg.

Ta IBRANCE én gang om dagen, til omtrent samme tid hver dag, helst sammen med et måltid.

Svelg kapselen hel med et glass vann. Kapslene skal ikke tygges eller knuses. Kapslene skal ikke åpnes.



### **Dersom du tar for mye av IBRANCE**

Dersom du har tatt for mye av IBRANCE må du oppsøke lege eller dra til et sykehus umiddelbart. Akuttbehandling kan være nødvendig.

Ta med esken og dette pakningsvedlegget slik at legen får vite hva du har tatt.

### **Dersom du har glemt å ta IBRANCE**

Dersom du glemmer en dose, eller kaster opp, skal du ta neste dose som planlagt. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt kapsel.

### **Dersom du avbryter behandling med IBRANCE**

Ikke slutt å ta IBRANCE hvis ikke legen din sier at du skal gjøre det.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Kontakt legen din umiddelbart hvis du får noen av disse symptomene:

- feber, frysninger, svakhet, kortpustethet, blødning eller at du lett får blåmerker. Dette kan være tegn på en alvorlig blodsykdom.
- pustevansker, tørrhoste eller brystmerter som kan være tegn på betennelse i lungene.
- smertefullt og hovent bein, brystmerter, kortpustethet, rask pust eller rask puls, fordi dette kan være tegn på blodpropp i venen (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer).

Andre bivirkninger av IBRANCE kan omfatte:

#### **Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):**

Infeksjoner  
Nedsatt antall av hvite blodceller, røde blodceller og blodplater  
Tretthet (fatigue)  
Redusert matlyst  
Betennelse i munnen og leppene (stomatitt), kvalme, oppkast, diaré  
Utslett  
Hårtap  
Svakhet  
Feber  
Unormale verdier for leverfunksjon i blodprøver  
Tørr hud

#### **Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer):**

Feber med en reduksjon i antallet hvite blodceller (febril nøytropeni)  
Uklart syn, økt tåreflod, tørre øyne  
Smaksforandring (dysgeusi)  
Neseblod  
Rødhet, smerte, flassing, hevelse og blemmer i håndflatene og/eller fotsålene (palmar-plantar erythrodysestesisyndrom (PPES))

#### **Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer):**

Betennelse i huden som fører til røde, flassende flekker og kan forekomme sammen med leddsmerter og feber (kutan lupus erythematosus).

## **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer IBRANCE**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på boksen, blisteret og esken etter «EXP». Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at pakningen er ødelagt, eller hvis det ser ut som at noen har forsøkt å åpne den.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av IBRANCE**

- Virkestoffet er palbociklib. IBRANCE harde kapsler finnes i ulike styrker:
  - IBRANCE 75 mg hard kapsel: hver kapsel inneholder 75 mg palbociklib.
  - IBRANCE 100 mg hard kapsel: hver kapsel inneholder 100 mg palbociklib.
  - IBRANCE 125 mg hard kapsel: hver kapsel inneholder 125 mg palbociklib.
- Andre innholdsstoffer er:
  - Kapselinnhold: mikrokrystallinsk cellulose, laktosemonohydrat, natriumstivelseglykolat type A, kolloidal vannfri silika, magnesiumstearat.
  - Kapselskall: gelatin, rødt jernoksid (E 172), gult jernoksid (E 172), titandioksid (E 171).
  - Trykkfarge: skjellakk, titandioksid (E 171), ammoniumhydroksid (28 % oppløsning), propylenglykol, simetikon (seavsnitt 2 «IBRANCE inneholder laktose og natrium»).

### **Hvordan IBRANCE ser ut og innholdet i pakningen**

- IBRANCE 75 mg leveres som ugjenomsiktige, harde kapsler med en lys oransje kapselbunn (merket «PBC 75» med hvit skrift) og en lys oransje kapseltopp (merket «Pfizer» med hvit skrift).
- IBRANCE 100 mg leveres som ugjenomsiktige, harde kapsler med en lys oransje kapselbunn (merket «PBC 100» med hvit skrift) og en karamellfarget kapseltopp (merket «Pfizer» med hvit skrift).
- IBRANCE 125 mg leveres som ugjenomsiktige, harde kapsler med en karamellfarget kapselbunn (merket «PBC 125» med hvit skrift) og en karamellfarget kapseltopp (merket «Pfizer» med hvit skrift).

IBRANCE 75 mg, 100 mg og 125 mg er tilgjengelig i blisterpakninger med 21 eller 63 harde kapsler og i plastbokser med 21 harde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgia

### **Tilvirker**

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Lietuva**  
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel: +370 5 251 4000

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

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

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

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +356 21344610

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 20 11 00

**Nederland**  
Pfizer bv  
Tel: +31 (0)800 63 34 636

**Deutschland**  
PFIZER PHARMA GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

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

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

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

**Ελλάδα**  
Pfizer Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 6785800

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

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

**Portugal**  
Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 5500

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

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

**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 22817690

**Latvija**

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

**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)9 430 040

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0) 1304 616161

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten**

**IBRANCE 75 mg filmdrasjerte tabletter**  
**IBRANCE 100 mg filmdrasjerte tabletter**  
**IBRANCE 125 mg filmdrasjerte tabletter**  
palbociklib (palbociclib.)

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva IBRANCE er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker IBRANCE
3. Hvordan du bruker IBRANCE
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer IBRANCE
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### **1. Hva IBRANCE er og hva det brukes mot**

IBRANCE er et legemiddel til kreftbehandling som inneholder virkestoffet palbociklib.

Palbociklib virker ved å blokkere proteiner som kalles cyklinavhengig kinase 4 og 6, som regulerer cellevekst og celledeling. Blokkering av disse proteinene kan bremse veksten av kreftceller og forsinke kreftutviklingen.

IBRANCE brukes til behandling av pasienter med visse former for brystkreft (hormonreseptor-positiv, og human epidermal vekstfaktorreseptor 2-negativ) som har spredt seg fra den opprinnelige kreftsvulsten og/eller til andre organer. Det gis sammen med aromatasehemmere eller fulvestrant, som brukes til hormonbehandling av kreft.

### **2. Hva du må vite før du bruker IBRANCE**

#### **Bruk ikke IBRANCE**

- dersom du er allergisk overfor palbociklib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- plantebaserte legemidler som inneholder johannesurt, et naturlegemiddel som brukes til å behandle mild depresjon og angst, skal unngås mens du bruker IBRANCE.

#### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker IBRANCE.

IBRANCE kan redusere antallet hvite blodceller og svekke immunforsvaret ditt. Derfor kan du ha større risiko for å få en infeksjon mens du bruker IBRANCE.

Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du merker tegn eller symptomer på en infeksjon, f.eks. frysninger eller feber.

Det vil bli tatt regelmessige blodprøver under behandlingen for å sjekke om IBRANCE påvirker blodcellene dine (hvite blodceller, røde blodceller og blodplater).

IBRANCE kan forårsake blodpropp i venene. Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever tegn eller symptomer på blodpropp i venene, f.eks. smerte eller stivhet, hevelse og rødhet i det berørte beinet (eller armen), brystmerter, kortpustethet eller ørhet.

IBRANCE kan forårsake alvorlig eller livstruende betennelse i lungene under behandling, som kan føre til dødsfall. Snakk med lege umiddelbart dersom du har nye eller forverrede symptomer, inkludert:

- pustevansker eller kortpustethet
- tørrhoste
- brystmerter

### **Barn og ungdom**

IBRANCE skal ikke brukes av barn og ungdom (under 18 år).

### **Andre legemidler og IBRANCE**

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt, eller planlegger å bruke andre legemidler. IBRANCE kan påvirke effekten av enkelte andre legemidler.

Spesielt kan følgende legemidler øke risikoen for bivirkninger av IBRANCE:

- Lopinavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, telaprevir og saquinavir, som brukes til behandling av hiv-infeksjon/aids.
- Klaritromycin og telitromycin, antibiotika som brukes til behandling av bakterieinfeksjoner.
- Vorikonazol, itrakonazol, ketokonazol og posakonazol, som brukes til behandling av soppinfeksjoner.
- Nefazodon, som brukes til behandling av depresjon.

Følgende legemidler kan gi økt risiko for bivirkninger når de gis sammen med IBRANCE:

- Kinidin, som normalt brukes til å behandle hjerterytmeforstyrrelser.
- Kolkisin, som brukes til behandling av gikt.
- Pravastatin og rosuvastatin, som brukes til behandling av høyt kolesterolnivå.
- Sulfasalazin, som brukes til behandling av revmatoid artritt (leddgikt).
- Alfentanil, et bedøvende middel som brukes under operasjon; og fentanyl, som gis som smertestillende før operasjon og som bedøvende middel under operasjon.
- Ciklosporin, everolimus, takrolimus og sirolimus, som brukes ved organtransplantasjon for å forhindre avstøtning.
- Dihydroergotamin og ergotamin, som brukes til behandling av migrene.
- Pimozid, som brukes til behandling av schizofreni og kronisk psykose.

Følgende legemidler kan redusere effekten av IBRANCE:

- Karbamazepin og fenytoin, som brukes til å stoppe krampeanfallet.
- Enzalutamid, som brukes til behandling av prostatakreft.
- Rifampin, som brukes til behandling av tuberkulose (TB).
- Johannesurt, et naturlegemiddel som brukes til behandling av mild depresjon og angst.

## **Inntak av IBRANCE sammen med mat og drikke**

IBRANCE tabletter kan tas med eller uten mat.

Unngå grapefrukt og grapefruktjuice mens du tar IBRANCE, fordi dette kan øke bivirkningene av IBRANCE.

## **Graviditet, amming og fertilitet**

Du skal ikke bruke IBRANCE dersom du er gravid.

Du må unngå å bli gravid mens du tar IBRANCE.

Snakk med legen din om prevensjon dersom det er en mulighet for at du eller din partner kan bli gravid.

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid, eller planlegger å bli gravid.

Kvinner som kan bli gravide, eller deres mannlige partnere, må bruke sikker prevensjon (f.eks. dobbel-barriereprevensjon som kondom og pessar) dersom de bruker dette legemidlet. Disse prevensjonsmetodene skal brukes under behandling og i minst 3 uker etter avsluttet behandling for kvinner, og i minst 14 uker for menn.

### Amming

Du skal ikke amme mens du bruker IBRANCE. Det er ikke kjent om IBRANCE går over i morsmelk.

### Fertilitet

Palbociklib kan redusere fertiliteten hos menn.

Derfor bør menn vurdere oppbevaring av sæd i en sædbank før behandling med IBRANCE.

## **Kjøring og bruk av maskiner**

Tretthet er en svært vanlig bivirkning av IBRANCE. Hvis du føler deg uvanlig trett, må du være ekstra forsiktig når du kjører bil eller bruker maskiner.

## **3. Hvordan du bruker IBRANCE**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen av IBRANCE er 125 mg som skal tas én gang om dagen i 3 uker, etterfulgt av 1 uke uten å ta IBRANCE. Legen din vil fortelle deg hvor mange tabletter IBRANCE du skal ta.

Hvis du opplever visse bivirkninger mens du bruker IBRANCE (se avsnitt 4 «Mulige bivirkninger»), kan legen din redusere dosen eller stoppe behandlingen, enten midlertidig eller permanent. Dosen kan reduseres til en av de andre tilgjengelige styrkene 100 mg eller 75 mg.

Ta IBRANCE én gang om dagen, til omtrent samme tid hver dag, med eller uten mat.

Svelg tablettene hel med et glass vann. Tablettene skal ikke tygges eller knuses. Ikke del tablettene før svelging. Tablettene skal ikke svelges hvis den er knust, sprukket eller på annen måte ikke er hel.

### **Dersom du tar for mye av IBRANCE**

Dersom du har tatt for mye av IBRANCE må du oppsøke lege eller dra til et sykehus umiddelbart. Akuttbehandling kan være nødvendig.

Ta med esken og dette pakningsvedlegget slik at legen får vite hva du har tatt.

### **Dersom du har glemt å ta IBRANCE**

Dersom du glemmer en dose, eller kaster opp, skal du ta neste dose som planlagt. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt tablett.

### **Dersom du avbryter behandling med IBRANCE**

Ikke slutt å ta IBRANCE hvis ikke legen din sier at du skal gjøre det.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Kontakt legen din umiddelbart hvis du får noen av disse symptomene:

- feber, frysninger, svakhet, kortpustethet, blødning eller at du lett får blåmerker. Dette kan være tegn på en alvorlig blodsykdom.
- pustevansker, tørrhoste eller brystmerter som kan være tegn på betennelse i lungene.
- smertefullt og hovent bein, brystmerter, kortpustethet, rask pust eller rask puls, fordi dette kan være tegn på blodpropp i venen (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer).

Andre bivirkninger av IBRANCE kan omfatte:

#### **Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):**

Infeksjoner  
Nedsatt antall av hvite blodceller, røde blodceller og blodplater  
Tretthet (fatigue)  
Redusert matlyst  
Betennelse i munnen og leppene (stomatitt), kvalme, oppkast, diaré  
Utslett  
Hårtap  
Svakhet  
Feber  
Unormale verdier for leverfunksjon i blodprøver  
Tørr hud

#### **Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer):**

Feber med en reduksjon i antallet hvite blodceller (febril nøytropeni)  
Uklart syn, økt tåreflod, tørre øyne  
Smaksforandring (dysgeusi)  
Neseblod  
Rødhet, smerte, flassing, hevelse og blemmer i håndflatene og/eller fotsålene (palmar-plantar erythrodysestesisyndrom (PPES))

#### **Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer):**

Betennelse i huden som fører til røde, flassende flekker og kan forekomme sammen med leddsmerter og feber (kutan lupus erythematosus).



## **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer IBRANCE**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisteret og esken etter «EXP». Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i den originale blisterpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at pakningen er ødelagt, eller hvis det ser ut som at noen har forsøkt å åpne den.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av IBRANCE**

- Virkestoffet er palbociklib. IBRANCE filmdrasjerte tabletter finnes i ulike styrker:
  - IBRANCE 75 mg filmdrasjert tablett: hver tablett inneholder 75 mg palbociklib.
  - IBRANCE 100 mg filmdrasjert tablett: hver tablett inneholder 100 mg palbociklib.
  - IBRANCE 125 mg filmdrasjert tablett: hver tablett inneholder 125 mg palbociklib.
- Andre innholdsstoffer er:  
Tablettkjerne: mikrokryсталinsk cellulose, kolloidal silikondioksid, krysspovidon, magnesiumstearat, ravsyre.  
Filmdrasjering: hypermellose (E 464), titandioksid (E 171), triacetin, indigokarminaluminiumlakk (E 132), rødt jernoksid (E 172) (kun 75 mg og 125 mg tabletter), gult jernoksid (E 172) (kun 100 mg tabletter).

### **Hvordan IBRANCE ser ut og innholdet i pakningen**

- IBRANCE 75 mg tabletter leveres som runde, lys lilla, filmdrasjerte tabletter med «Pfizer» på en side og «PBC 75» på den andre siden.
- IBRANCE 100 mg tabletter leveres som ovale, grønne, filmdrasjerte tabletter med «Pfizer» på en side og «PBC 100» på den andre siden.
- IBRANCE 125 mg tabletter leveres som ovale, lys lilla, filmdrasjerte tabletter med «Pfizer» på en side og «PBC 125» på den andre siden.

IBRANCE 75 mg, 100 mg og 125 mg er tilgjengelige i blister på 21 tabletter eller 63 tabletter i en eske.

IBRANCE 75 mg, 100 mg og 125 mg er tilgjengelige i blister med 7 tabletter (1 tablett per blisterlomme) i en foldekartong. Hver eske inneholder 21 tabletter (3 foldekartonger per eske).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

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

### **Tilvirker**

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Lietuva**  
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel: +370 5 251 4000

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

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

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

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +356 21344610

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 20 11 00

**Nederland**  
Pfizer bv  
Tel: +31 (0)800 63 34 636

**Deutschland**  
PFIZER PHARMA GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

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

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

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

**Ελλάδα**  
Pfizer Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 6785800

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

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

**Portugal**  
Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 5500

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

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

**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 22817690

**Latvija**

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

**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)9 430 040

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0) 1304 616161

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

#### **VEDLEGG IV**

### **VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)**

## **Vitenskapelige konklusjoner**

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for palbociklib har CHMP kommet frem til følgende konklusjoner:

Basert på tilgjengelige data om venøs tromboembolisme fra litteraturen, kliniske studier, spontane rapporter, inkludert 531 tilfeller med et nært tidsmessig forhold, og basert på en mulig klasseeffekt for CDK4/6-hemmere, vurderer PRAC det slik at en årsakssammenheng mellom palbociklib og venetrombolisme er minst en rimelig mulighet.

Basert på tilgjengelige data om palmar-plantar erytrodysestesi-syndrom (PPES) fra kliniske studier, litteraturen, spontane rapporter, inkludert tilfeller med et nært tidsmessig forhold og seponering/dosereduksjon med symptombedring («positive dechallenge») og gjenopptak av behandling/dose («rechallenge») og med tanke på en plausibel virkningsmekanisme, vurderer PRAC det slik at en årsakssammenheng mellom palbociklib og PPES er minst en rimelig mulighet.

PRAC konkluderte med at produktinformasjonen til legemidler som inneholder palbociklib, skal endres i samsvar med dette.

CHMP støtter PRACs vitenskapelig konklusjoner.

### **Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)**

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for palbociklib mener CMDh at nytte-/risikoforholdet for legemidlet som inneholder palbociklib er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).