

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

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

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

IBRANCE 75 mg hårda kapslar

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

Hjälpämne med känd effekt

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

IBRANCE 100 mg hårda kapslar

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

Hjälpämne med känd effekt

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

IBRANCE 125 mg hårda kapslar

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

Hjälpämne med känd effekt

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

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Hård kapsel.

IBRANCE 75 mg hårda kapslar

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

IBRANCE 100 mg hårda kapslar

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

IBRANCE 125 mg hårda kapslar

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

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

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Dosering

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

Vid samtidig administrering med palbociklib ska aromatashämmaren administreras enligt dosschemat i produktresumén. Behandling av pre-/perimenopausala kvinnor med palbociklib plus en aromatashämmare ska alltid kombineras med en LHRH-agonist (se avsnitt 4.4).

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

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

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

Dosjustering

Dosjustering av IBRANCE rekommenderas baserat på individuell säkerhet och tolerabilitet.

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

Tabell 1. Rekommenderad dosjustering av IBRANCE vid biverkningar

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

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

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

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

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

Tabell 2. Dosjustering av IBRANCE och hantering av hematologiska biverkningar

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

Gradering enligt CTCAE 4.0.

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

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

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

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

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

Gradering enligt CTCAE 4.0.

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events.

IBRANCE ska sättas ut permanent hos patienter med allvarlig interstitiell lungsjukdom (ILD)/pneumonit (se avsnitt 4.4).

Särskilda populationer

Äldre

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

Nedsatt leverfunktion

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

Nedsatt njurfunktion

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

Pediatrisk population

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

Administreringssätt

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

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Pre- och perimenopausala kvinnor

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

Kritisk visceral sjukdom (visceral kris)

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

Hematologiska sjukdomar

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

Interstitiell lungsjukdom/pneumonit

Allvarlig, livshotande eller dödlig ILD och/eller pneumonit kan förekomma hos patienter som behandlas med IBRANCE när det tas i kombination med endokrin behandling.

I kliniska studier (PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3) hade 1,4 % av de IBRANCE-behandlade patienterna ILD/pneumonit av någon grad, 0,1 % hade grad 3 och inga fall av grad 4 eller fall med dödlig utgång rapporterades. Ytterligare fall av ILD/pneumonit har observerats efter marknadsintroduktionen med rapporterade dödsfall (se avsnitt 4.8).

Patienter ska övervakas för lungsymtom som tyder på ILD/pneumonit (t.ex. hypoxi, hosta, dyspné). För patienter som har nya eller förvärrade andningssymtom och misstänks ha utvecklat ILD/pneumonit ska behandling med IBRANCE omedelbart avbrytas och patienten undersökas. IBRANCE ska sättas ut permanent hos patienter med allvarlig ILD eller pneumonit (se avsnitt 4.2).

Infektioner

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

Infektioner har rapporterats med högre frekvens hos patienter som behandlades med IBRANCE i randomiserade kliniska studier, jämfört med patienterna i respektive jämförelsearm. Infektioner av grad 3 och 4 inträffade hos 5,6 % respektive 0,9 % av patienterna som behandlades med IBRANCE i någon kombination (se avsnitt 4.8).

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

Läkare ska informera patienterna om att omgående rapportera eventuella feberepisoder.

Nedsatt leverfunktion

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

Nedsatt njurfunktion

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

Samtidig behandling med CYP3A4-hämmare eller -inducerare

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

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

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

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

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

Fertila kvinnor eller deras partner

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

Laktos

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

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per kapsel, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Effekter av andra läkemedel på farmakokinetiken hos palbociklib

Effekt av CYP3A-hämmare

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

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

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

Effekt av CYP3A-inducerare

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

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

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

Effekt av syrereducerande preparat

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

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

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

Effekter av palbociklib på farmakokinetiken hos andra läkemedel

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

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

Läkemedelsinteraktioner mellan palbociklib och letrozol

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

Effekten av tamoxifen på exponeringen av palbociklib

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

Läkemedelsinteraktioner mellan palbociklib och fulvestrant

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

Läkemedelsinteraktioner mellan palbociklib och orala preventivmedel

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

In vitro-studier av transportproteiner

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel

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

Graviditet

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

Amning

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

Fertilitet

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

Män bör därför överväga spermaförvaring innan behandling med IBRANCE inleds.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

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

Dosen fick sänkas eller ändras på grund av biverkningar hos 38,4 % av patienterna som fick IBRANCE i randomiserade kliniska studier, oavsett kombination.

Permanent utsättning på grund av en biverkning krävdes hos 5,2 % av patienterna som fick IBRANCE i randomiserade kliniska studier, oavsett kombination.

Tabell över biverkningar

I tabell 4 redovisas biverkningarna från de tre sammanslagna, randomiserade studierna. Median behandlingstid med palbociklib från sammanslagen data vid tiden för den slutliga analysen av total överlevnad (OS) var 14,8 månader.

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

Biverkningarna redovisas per organsystem och frekvenskategori. Frekvenskategorierna definieras som följer: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$) och mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$). Inom varje frekvenskategori anges biverkningarna i minskande allvarlighetsgrad.

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

Organsystem Frekvens Föredragen term^a	Alla grader n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)
Infektioner och infestationer <i>Mycket vanliga</i> Infektioner ^b	516 (59,2)	49 (5,6)	8 (0,9)

Organsystem Frekvens Föredragen term^a	Alla grader n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)
Blodet och lymfsystemet <i>Mycket vanliga</i>			
Neutropeni ^c	716 (82,1)	500 (57,3)	97 (11,1)
Leukopeni ^d	424 (48,6)	254 (29,1)	7 (0,8)
Anemi ^e	258 (29,6)	45 (5,2)	2 (0,2)
Trombocytopeni ^f	194 (22,2)	16 (1,8)	4 (0,5)
<i>Vanliga</i>			
Febril neutropeni	12 (1,4)	10 (1,1)	2 (0,2)
Metabolism och nutrition <i>Mycket vanliga</i>			
Nedsatt aptit	152 (17,4)	8 (0,9)	0 (0,0)
Centrala och perifera nervsystemet <i>Vanliga</i>			
Dysgeusi	79 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ögon <i>Vanliga</i>			
Dimsyn	48 (5,5)	1 (0,1)	0 (0,0)
Ökad tårproduktion	59 (6,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Torra ögon	36 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum <i>Vanliga</i>			
Epistaxis	77 (8,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
ILD/pneumonit ^{*,i}	12 (1,4)	1 (0,1)	0 (0,0)
Magtarmkanalen <i>Mycket vanliga</i>			
Stomatit ^g	264 (30,3)	8 (0,9)	0 (0,0)
Illamående	314 (36,0)	5 (0,6)	0 (0,0)
Diarré	238 (27,3)	9 (1,0)	0 (0,0)
Kräkningar	165 (18,9)	6 (0,7)	0 (0,0)
Hud och subkutan vävnad <i>Mycket vanliga</i>			
Hudutslag ^h	158 (18,1)	7 (0,8)	0 (0,0)
Alopeci	234 (26,8)	Ej tillämpl.	Ej tillämpl.
Torr hud	93 (10,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället <i>Mycket vanliga</i>			
Trötthet	362 (41,5)	23 (2,6)	2 (0,2)
Asteni	118 (13,5)	14 (1,6)	1 (0,1)
Pyrexia	115 (13,2)	1 (0,1)	0 (0,0)
Undersökningar <i>Mycket vanliga</i>			
Förhöjt ALAT	92 (10,6)	18 (2,1)	1 (0,1 %)
Förhöjt ASAT	99 (11,4)	25 (2,9)	0 (0,0 %)

ALAT = alaninaminotransferas; ASAT = aspartataminotransferas; ILD = interstitiell lungsjukdom; n = antal patienter.

- * Läkemedelsbiverkning som identifierats efter marknadsintroduktionen.
- Föredragna termer följer MedDRA 17.1.
 - Infektioner omfattar alla föredragna termer som ingår i organsystemet Infektioner och infestationer.
 - Neutropeni omfattar följande föredragna termer: Neutropeni, minskat antal neutrofiler.
 - Leukopeni omfattar följande föredragna termer: Leukopeni, minskat antal vita blodkroppar.
 - Anemi omfattar följande föredragna termer: Anemi, sänkt hemoglobinvärde, sänkt hematokritvärde.
 - Trombocytopeni omfattar följande föredragna termer: Trombocytopeni, minskat antal trombocyter.
 - Stomatit omfattar följande föredragna termer: Aftös stomatit, keilit, glossit, glossodyn, munsår, slemhinneinflammation, smärta i munhålan, orofaryngeala besvär, orofaryngeala smärtor, stomatit.
 - Hudutslag omfattar följande föredragna termer: Hudutslag, makulopapulöst utslag, pruritiskt utslag, erytematöst utslag, papulöst utslag, dermatit, acneiform dermatit, toxiskt utslag.
 - ILD/pneumonit omfattar alla rapporterade föredragna termer som ingår i den standardiserade MedDRA-frågan för interstitiell lungsjukdom (smal).

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

Laboratorieavvikelser	IBRANCE plus letrozol eller fulvestrant			Jämförelsearmar*		
	Alla grader %	Grad 3 %	Grad 4 %	Alla grader %	Grad 3 %	Grad 4 %
Minskat antal leukocyter	97,4	41,8	1,0	26,2	0,2	0,2
Minskat antal neutrofiler	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
Minskat antal trombocyter	65,2	1,8	0,5	13,2	0,2	0,0
Förhöjt ASAT	55,5	3,9	0,0	43,3	2,1	0,0
Förhöjt ALAT	46,1	2,5	0,1	33,2	0,4	0,0

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

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

* letrozol eller fulvestrant

Beskrivning av utvalda biverkningar

Totalt rapporterades neutropeni, oavsett grad, hos 716 (82,1 %) av patienterna som fick IBRANCE oavsett kombination. Av dessa hade 500 patienter (57,3 %) neutropeni grad 3 och 97 (11,1 %) neutropeni grad 4 (se tabell 4).

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

Febril neutropeni har rapporterats hos 0,9 % av patienterna som fått IBRANCE i kombination med fulvestrant och hos 1,7 % av patienterna som fått palbociklib i kombination med letrozol.

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdoser

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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

Farmakodynamisk effekt

Via hämning av CDK4/6 minskar palbociklib cellproliferationen genom att blockera cellernas övergång från G1-fasen till S-fasen i cellcykeln. Vid testning av palbociklib i en panel bestående av molekylärt definierade cellinjer för bröstcancer sågs hög aktivitet mot luminal bröstcancer, i synnerhet ER-positiv bröstcancer. I de cellinjer som testades var förlusten av funktionen hos retinoblastomproteinet (Rb) associerad med en minskad aktivitet för palbociklib. Dock observerades inget samband mellan uttryck av RB1 och tumörrespons i en uppföljande studie med nytagna tumörprover. Likadant visades inget samband när responsen till palbociklib i *in vivo*-modeller med xenograftmodell från patienter (PDX-modeller) studerades. Tillgängliga kliniska data rapporteras i avsnittet om klinisk effekt och säkerhet (se avsnitt 5.1).

Hjärtats elektrofysiologi

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

Klinisk effekt och säkerhet

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

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

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

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

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

Majoriteten av patienterna (97,4 %) hade metastaserad sjukdom vid baslinjen, 23,6 % hade cancer endast i skelettet medan 49,2 % hade visceral sjukdom.

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

Vid brytdatumet den 26 februari 2016 uppnådde studien det primära syftet förlängd PFS. Riskkvoten (HR) var 0,576 (95 % konfidensintervall KI: 0,46-0,72) till fördel för palbociklib plus letrozol, med ett ensidigt p-värde på < 0,000001 för stratifierat log-rank-test. En uppdaterad analys av primärt och sekundärt effektmått utfördes efter ytterligare 15 månaders uppföljning (brytdatum: 31 maj 2017). Totalt observerades 405 PFS-händelser: 245 händelser (55,2 %) i armen som fick palbociklib plus letrozol respektive 160 händelser (72,1 %) i jämförelsearmen.

I tabell 6 visas effektresultaten utifrån primär och uppdaterad analys från PALOMA-2-studien, enligt prövarens bedömning och enligt oberoende granskning.

Tabell 6. Effekresultat från PALOMA-2-studien (intent-to-treat-population) utifrån primärt och uppdaterat brytdatum

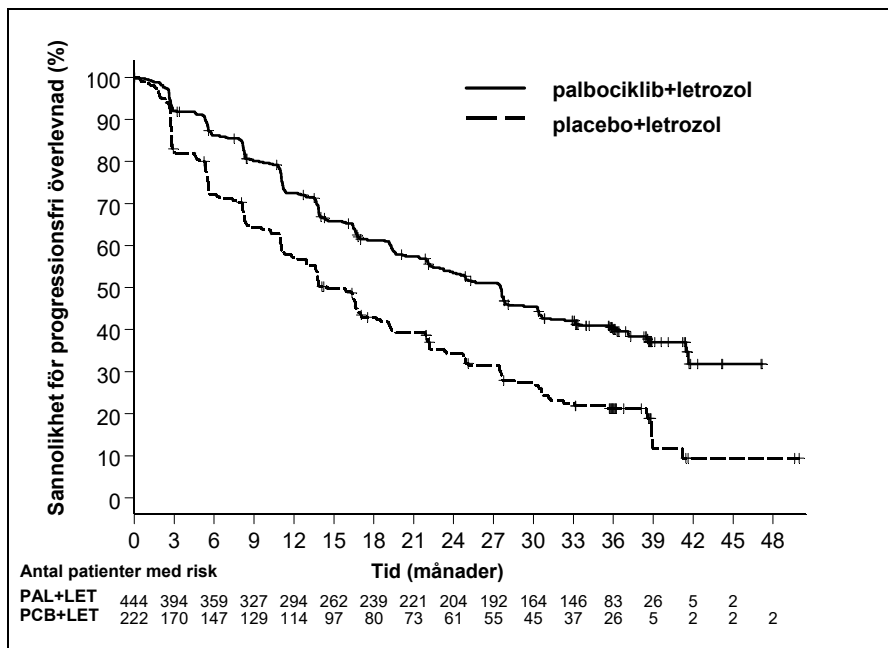
	Primär analys (brytdatum 26 februari 2016)		Uppdaterad analys (brytdatum 31 maj 2017)	
	IBRANCE plus letrozol (n = 444)	Placebo plus letrozol (n = 222)	IBRANCE plus letrozol (n = 444)	Placebo plus letrozol (n = 222)
Progressionsfri överlevnad enligt prövarens bedömning				
Antal händelser (%)	194 (43,7)	137 (61,7)	245 (55,2)	160 (72,1)
Median PFS [månader (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)
Riskkvot [(95 % KI) och p-värde]	0,576 (0,463; 0,718), p< 0,000001		0,563 (0,461; 0,687), p< 0,000001	
Progressionsfri överlevnad enligt oberoende bedömning				
Antal händelser (%)	152 (34,2)	96 (43,2)	193 (43,5)	118 (53,2)
Median PFS [månader (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)
Riskkvot (95 % KI) och ensidigt p-värde	0,653 (0,505; 0,844), p=0,000532		0,611 (0,485; 0,769), p=0,000012	
ORR* [% (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)
ORR* mätbar sjukdom [% (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)
CBR* [% (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 = antal patienter, KI = konfidensintervall, NE = kan ej beräknas, ORR = objektiv respons, CBR = klinisk nytta, PFS = progressionsfri överlevnad.

* Resultaten för sekundära effektmått är baserade på bekräftade och obekräftade responser enligt RECIST 1.1.

Kaplan-Meier-kurvorna för PFS utifrån uppdaterat brytdatum den 31 maj 2017 visas i figur 1 nedan.

Figur 1. Kaplan-Meier-diagram över progressionsfri överlevnad (prövarens bedömning, intent-to-treat-population) – PALOMA-2-studien (31 maj 2017)



PAL = palbociklib, LET = letrozol, PCB = placebo.

En serie förbestämda PFS-analyser av undergrupperna utfördes baserat på prognostiska faktorer och egenskaper vid baslinjen, med syfte att undersöka behandlingseffektens konsekvens inom grupperna. I samtliga undergrupper, indelade efter stratifieringsfaktorer och egenskaper vid baslinjen, observerades minskad risk för sjukdomsprogression eller död till förmån för palbociklib plus letrozol-armen vid den primära och den uppdaterade analysen.

Utifrån brytdatum den 31 maj 2017 fortsatte denna reducerade risk att observeras i följande subgrupper: (1) patienter med visceral metastaser (HR 0,62 [95 % KI: 0,47; 0,81], median progressionsfri överlevnad [mPFS] 19,3 månader jämfört med 12,3 månader) eller utan visceral metastaser (HR 0,50 [95 % KI: 0,37; 0,67], mPFS 35,9 månader jämfört med 17,0 månader) och (2) patienter med endast skelettmetastaser (HR 0,41 [95 % KI: 0,26; 0,63], mPFS 36,2 månader jämfört med 11,2 månader) eller utan skelettmetastaser (HR 0,62 [95 % KI: 0,50; 0,78], mPFS 24,2 månader jämfört med 14,5 månader). Likadant observerades en minskad risk för sjukdomsprogression eller död i palbociklib plus letrozol-armen hos 512 patienter, vilkas tumörer testades positivt för Rb proteinuttryck genom immunohistokemi (IHC) (HR 0,543 [95 % KI: 0,433; 0,681], mPFS 27,4 månader jämfört med 13,7 månader och)]. För de 51 patienterna som var IHC-negativa för Rb-uttryck var skillnaden mellan behandlingsarmar inte statistiskt signifikant (HR på 0,868 [95% CI: 0,424, 1,777], mPFS 23,2 mot 18,5 månader) för palbociklib plus letrozol-armen jämfört med placebo plus letrozol- armen.

Ytterligare effektmått (ORR och tid till svar [TTR]) bedömdes i patientundergrupper med eller utan visceral sjukdom utifrån det uppdaterade brytdatumet den 31 maj 2017 och visas i tabell 7.

Tabell 7. Effektnät hos patienter med visceral och icke-visceral sjukdom från PALOMA-2 studien (intent-to-treat population), brytdatum den 31 maj 2017

	Visceral sjukdom		Icke-visceral sjukdom	
	IBRANCE plus letrozol (n=214)	Placebo plus letrozol (n=110)	IBRANCE plus letrozol (n=230)	Placebo plus letrozol (n=112)
ORR [% (95 % KI)]	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 [månader (intervall)]	5,4 (2,0; 30,4)	5,3 (2,6; 27,9)	3,0 (2,1; 27,8)	5,5 (2,6; 22,2)

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

Vid tidpunkten för de uppdaterade analyserna var mediantiden från randomisering till andra efterföljande terapi 38,8 månader i palbociklib + letrozol-armen och 28,8 månader i placebo + letrozol-armen, HR 0,73 (95% CI: 0,58, 0,91).

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

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

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

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

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

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

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

förspecificerade gränsvärdet för effekt enligt Haybittle-Peto ($\alpha=0,00135$), uppvisade en statistiskt signifikant förlängning av PFS och en kliniskt meningsfull behandlingseffekt. En senare uppdatering av effektdata redovisas i tabell 8.

Efter en median uppföljningstid på 45 månader utfördes den slutliga OS-analysen baserat på 310 händelser (60 % av de randomiserade patienterna). En skillnad på 6,9 månader i median OS observerades i armen som fick palbociklib plus fulvestrant jämfört med armen som fick placebo plus fulvestrant. Detta resultat var inte statistiskt signifikant vid den förspecificerade signifikansnivån på 0,0235 (1-sidig). I armen som fick placebo plus fulvestrant fick 15,5 % av de randomiserade patienterna palbociklib och andra CDK-hämmare som efterföljande behandlingar efter progression.

Resultaten från prövarbedömd PFS- och slutlig OS-data från PALOMA-3-studien presenteras i tabell 8. Relevanta Kaplan-Meier-kurvor visas i figur 2 respektive 3.

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

	Uppdaterad analys (brytdatum 23 oktober 2015)	
	IBRANCE plus fulvestrant (n = 347)	Placebo plus fulvestrant (n = 174)
Progressionsfri överlevnad (PFS)		
Antal händelser (%)	200 (57,6)	133 (76,4)
Median [månader (95 % KI)]	11,2 (9,5-12,9)	4,6 (3,5-5,6)
Risikkvot (95 % KI) och p-värde	0,497 (0,398-0,620), p< 0,000001	
Sekundära effektmått		
ORR [% (95 % KI)]	26,2 (21,7-31,2)	13,8 (9,0-19,8)
ORR (mätbar sjukdom) [% (95 % KI)]	33,7 (28,1-39,7)	17,4 (11,5-24,8)
CBR [% (95 % KI)]	68,0 (62,8-72,9)	39,7 (32,3-47,3)
Slutlig total överlevnad (OS) (brytdatum 13 april 2018)		
Antal händelser (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Median [månader (95 % KI)]	34,9 (28,8, 40,0)	28,0 (23,6, 34,6)
Risikkvot (95 % KI) och p-värde [†]	0,814 (0,644, 1,029) p=0,0429 ^{†*}	

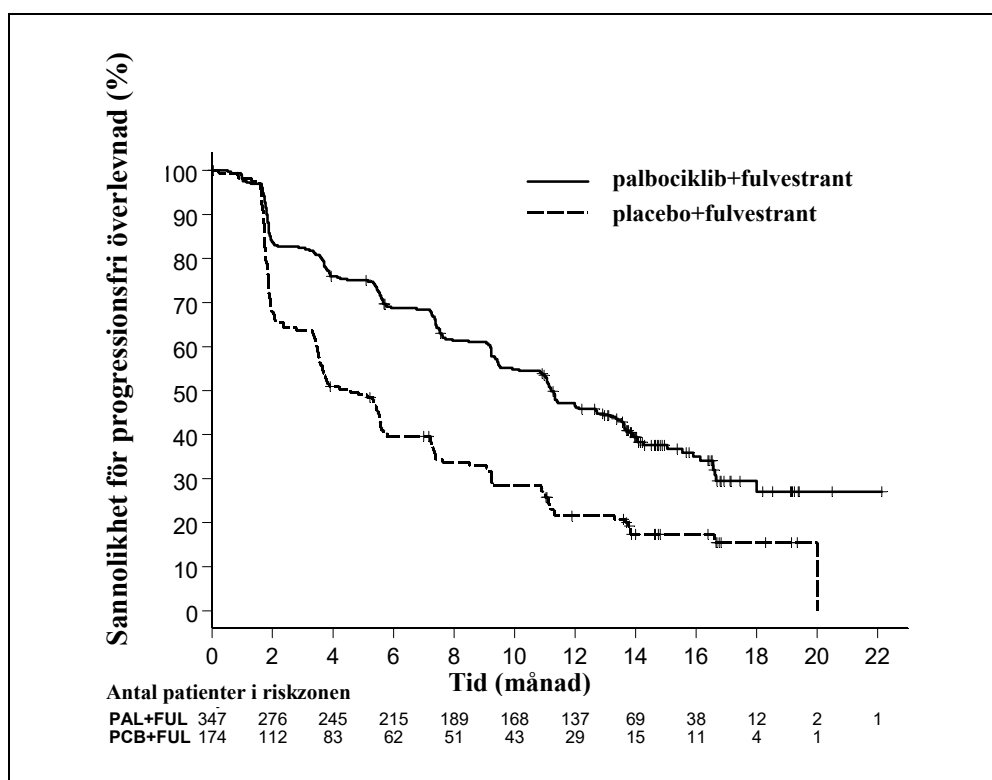
CBR = klinisk nytta, KI = konfidensintervall, n = antal patienter, ORR = objektiv respons.

Resultaten för sekundära effektmått är baserade på bekräftade och obekräftade responser enligt RECIST 1.1.

* Ej statistiskt signifikant.

[†] 1-sidigt p-värde från log-rank-testet som stratifierats efter förekomst av visceral metastaser och känslighet för tidigare endokrin behandling per randomisering.

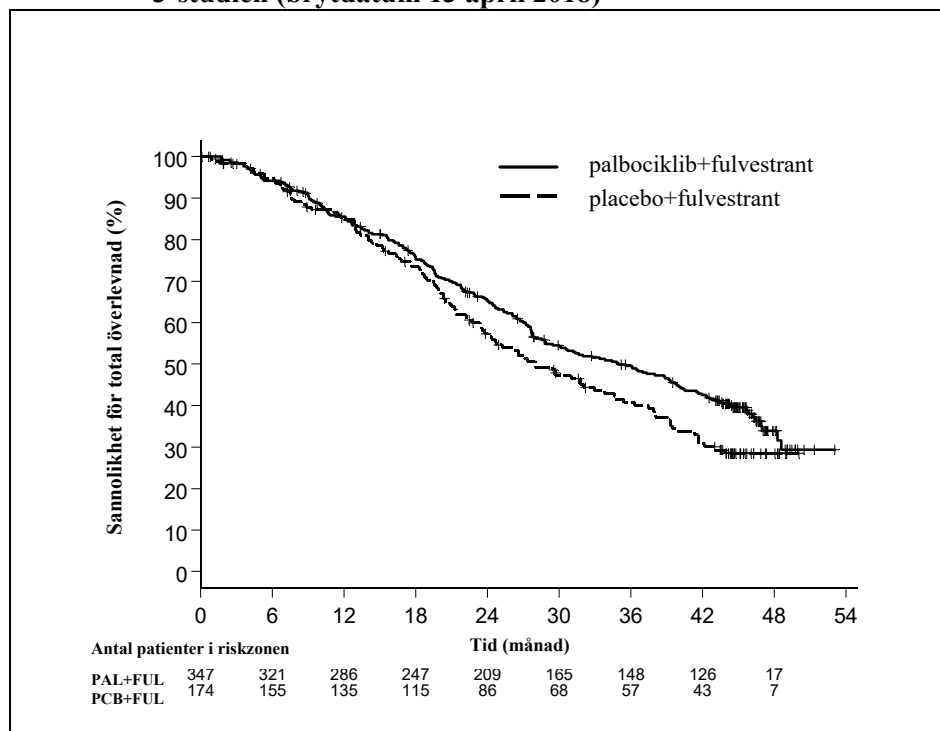
Figur 2. Kaplan-Meier-kurva över progressionsfri överlevnad (prövarens bedömning, intent-to-treat-population) – PALOMA-3- studien (brytdatum 23 oktober 2015)



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

I samtliga undergrupper, definierade av stratifieringsfaktorer och egenskaper vid baslinjen, observerades minskad risk för sjukdomsprogression eller död i palbociklib plus fulvestrant-gruppen. Detta påvisades för pre-/perimenopausala kvinnor (HR 0,46 [95 % KI: 0,28-0,75]) och postmenopausala kvinnor (HR 0,52 [95 % KI: 0,40-0,66]) och hos patienter med visceral metastaser (HR 0,50 [95 % KI: 0,38-0,65]) och icke-viscerala metastaser (HR 0,48 [95 % KI: 0,33-0,71]). Nytt observerades även oavsett antalet tidigare behandlingar vid metastaser, oavsett om det var 0 (HR 0,59 [95 % KI: 0,37-0,93]), 1 (HR 0,46 [95 % KI: 0,32-0,64]), 2 (HR 0,48 [95 % KI: 0,30-0,76]), eller ≥ 3 linjen (HR 0,59 [95 % KI: 0,28-1,22]).

Figur 3. Kaplan-Meier-kurva över total överlevnad (intent-to-treat-population) – PALOMA-3-studien (brytdatum 13 april 2018)



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

Ytterligare effektmått (ORR och TTR) bedöms i patientundergrupper med eller utan visceral sjukdom och visas i tabell 9.

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

	Visceral sjukdom		Icke-visceral sjukdom	
	IBRANCE plus fulvestrant (n=206)	Placebo plus fulvestrant (n=105)	IBRANCE plus fulvestrant (n=141)	Placebo plus fulvestrant (n=69)
ORR [%; (95% KI)]	35,0 (28,5-41,9)	13,3 (7,5-21,4)	13,5 (8,3-20,2)	14,5 (7,2-25,0)
TTR, Median [månader (intervall)]	3,8 (3,5-16,7)	5,4 (3,5-16,7)	3,7 (1,9-13,7)	3,6 (3,4-3,7)

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

Absorption

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

Effekt av föda

Absorption av och exponering för palbociklib var mycket låg hos cirka 13 % av populationen vid fasta. Födointag ökade palbociklibexponeringen i denna begränsade populationsgrupp, men förändrade inte palbociklibexponeringen i resten av populationen i någon kliniskt betydelsefull omfattning. Jämfört med då palbociklib gavs efter nattfasta ökade AUC_{inf} och C_{\max} med 21 % respektive 38 % när det gavs tillsammans med föda med hög fetthalt, med 12 % respektive 27 % när det gavs med föda med låg fetthalt, och med 13 % respektive 24 % när det gavs med föda med medelhög fetthalt, som intogs 1 timme före och 2 timmar efter palbociklibdosen. Födointag minskade dessutom signifikant skillnaderna i palbociklibexponering mellan olika individer och hos en enskild individ. Baserat på dessa resultat ska palbociklib tas tillsammans med föda (se avsnitt 4.2).

Distribution

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

Metabolism

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

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

Eliminering

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

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

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

Särskilda populationer

Ålder, kön och kroppsvikt

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

Pediatrik population

Palbociklibs farmakokinetik har inte undersökts hos patienter < 18 år.

Nedsatt leverfunktion

Data från en farmakokinetisk studie på försökspersoner med varierande grad av leverfunktion visar att exponeringen av obundet palbociklib (obunden AUC_{inf}) minskade med 17 % hos försökspersoner med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A) och ökade med 34 % och 77 % hos försökspersoner med måttligt (Child-Pugh klass B) respektive svårt (Child-Pugh klass C) nedsatt leverfunktion i förhållande till försökspersoner med normal leverfunktion. Maximal exponering av obundet palbociklib (obunden C_{max}) ökade med 7 %, 38 % och 72 % för lätt, måttligt respektive svårt nedsatt leverfunktion i förhållande till försökspersoner med normal leverfunktion. Vidare, baserat på en populationsfarmakokinetisk analys av 183 patienter med framskriden cancer, varav 40 patienter hade lätt nedsatt leverfunktion baserat på klassificeringen från National Cancer Institute (NCI) (totalt bilirubin \leq övre normalgränsen (ULN) och aspartataminotransferas (ASAT) $>$ ULN, eller totalt bilirubin $>$ 1,0 till 1,5 \times ULN och alla ASAT-värden), hade lätt nedsatt leverfunktion inte någon inverkan på farmakokinetiken (PK) för palbociklib.

Nedsatt njurfunktion

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

Etnicitet

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

De viktigaste resultaten avseende målorganen som kan ha relevans för människa är effekter på hematolymfopoetiska organ samt på reproduktionsorganen hos handjur, som undersökts hos råttor och hund i studier med upp till 39 veckors varaktighet. Effekter på glukosmetabolismen hade samband med fynd i pankreas och sekundära effekter på ögon, tänder, njurar och fettvävnad i studier med

≥ 15 veckors varaktighet på enbart råttor. Skelettförändringar observerades enbart hos råttor efter 27 veckors administrering. Dessa systemtoxiska effekter observerades i allmänhet vid kliniskt relevanta exponeringar baserat på AUC. Dessutom sågs kardiovaskulära effekter (QTc-förlängning, långsam hjärtrytm, förlängt RR-intervall och förhöjt systoliskt blodtryck) i telemetristudier på hund vid ≥ 4 gånger den kliniska exponeringen hos människa, baserat på C_{max}. Efter 12 veckor utan läkemedelstillförsel hade det inte fastställts om effekterna på glukoshomeostas, pankreas, ögon, njurar eller skelett var reversibla. Dock sågs partiell eller full återgång av de hematolymfopoetiska effekterna och effekterna på manliga reproduktionsorgan, tänder och fettvävnad.

Karcinogenicitet

Palbociklib har utvärderats för karcinogenicitet i en 6 månader lång studie på genetiskt förändrade möss och i en 2 år lång studie på råttor. Palbociklib var negativt för karcinogenicitet hos genetiskt förändrade möss vid doser upp till 60 mg/kg/dag (ingen observerad effektnivå [NOEL] omkring 11 gånger den kliniska exponeringen hos människa, baserat på AUC). Palbociklibrelaterade neoplastiska fynd hos råttor var bland annat ökad förekomst av mikroglia i centrala nervsystemet hos hanar vid 30 mg/kg/dag. Inga neoplastiska fynd sågs hos honråttor vid någon dos upp till 200 mg/kg/dag. NOEL för palbociklibrelaterade karcinogena effekter var 10 mg/kg/dag (omkring 2 gånger den kliniska exponeringen hos människa, baserat på AUC) och 200 mg/kg/dag (omkring 4 gånger den kliniska exponeringen hos människa, baserat på AUC) hos hanar respektive honor. Det är inte känt vilken relevans de neoplastiska fynden hos hanråttor har för människor.

Gentoxicitet

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

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

Nedsatt fertilitet

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

Palbociklib bedöms kunna försämra reproduktionsfunktion och fertilitet hos män baserat på icke-kliniska fynd hos råttor och hund. Fynd relaterade till palbociklib i testiklar, bitestiklar, prostata och sädesblåsor var lägre organvikt, atrofi eller degeneration, hypospermi, intratubulärt cellavfall, försämrad spermierörlighet och -täthet samt nedsatt sekretion. Dessa fynd sågs hos råttor och/eller hund vid exponeringar som var ≥ 9 gånger respektive subterapeutiska i jämförelse med den kliniska exponeringen hos människa, baserat på AUC. Hos råttor och hund sågs partiell reversibilitet hos manliga könsorgan efter en period om 4 respektive 12 veckor utan behandling. Trots dessa resultat avseende de manliga reproduktionsorganen sågs inga effekter på parning eller fertilitet hos hanråttor vid den planerade exponeringsnivån på 13 gånger den kliniska exponeringen hos människa, baserat på AUC.

Utvecklingstoxiska effekter

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

den kliniska exponeringen hos människa, baserat på AUC). Faktisk fosterexponering och passage genom placenta har inte undersökts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Mikrokristallin cellulosa
Laktosmonohydrat
Natriumstärkelseglykolat typ A
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Magnesiumstearat

Kapselhölje

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

Tryckfärg

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

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

IBRANCE 75 mg hårda kapslar

EU/1/16/1147/001

EU/1/16/1147/002

EU/1/16/1147/007

IBRANCE 100 mg hårda kapslar

EU/1/16/1147/003

EU/1/16/1147/004

EU/1/16/1147/008

IBRANCE 125 mg hårda kapslar

EU/1/16/1147/005

EU/1/16/1147/006

EU/1/16/1147/009

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 09 november 2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

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

1. LÄKEMEDLETS NAMN

IBRANCE 75 mg filmdragerade tabletter
IBRANCE 100 mg filmdragerade tabletter
IBRANCE 125 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

IBRANCE 75 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 75 mg palbociklib.

IBRANCE 100 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg palbociklib.

IBRANCE 125 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 125 mg palbociklib.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

IBRANCE 75 mg filmdragerad tabletter

Runda, 10,3 mm, ljuslila filmdragerade tabletter märkta med ”Pfizer” på den ena sidan och ”PBC 75” på den andra.

IBRANCE 100 mg filmdragerad tabletter

Ovala, 15,0 × 8,0 mm, gröna filmdragerade tabletter märkta med ”Pfizer” på den ena sidan och ”PBC 100” på den andra.

IBRANCE 125 mg filmdragerad tabletter

Ovala, 16,2 × 8,6 mm, ljuslila filmdragerade tabletter märkta med ”Pfizer” på den ena sidan och ”PBC 125” på den andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

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

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Dosering

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

Vid samtidig administrering med palbociklib ska aromatashämmaren administreras enligt dosschemat i produktresumén. Behandling av pre-/perimenopausala kvinnor med palbociklib plus en aromatashämmare ska alltid kombineras med en LHRH-agonist (se avsnitt 4.4).

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

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

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

Dosjustering

Dosjustering av IBRANCE rekommenderas baserat på individuell säkerhet och tolerabilitet.

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

Tabell 1. Rekommenderad dosjustering av IBRANCE vid biverkningar

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

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

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

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

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

Tabell 2. Dosjustering av IBRANCE och hantering av hematologiska biverkningar

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

Gradering enligt CTCAE 4.0.

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

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

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

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

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

Gradering enligt CTCAE 4.0.

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events.

IBRANCE ska sättas ut permanent hos patienter med allvarlig interstitiell lungsjukdom (ILD)/pneumonit (se avsnitt 4.4).

Särskilda populationer

Äldre

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

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering av IBRANCE krävs för patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A och B). För patienter med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C), är

den rekommenderade dosen av IBRANCE 75 mg en gång dagligen enligt schema 3/1 (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

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

Pediatrik population

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

Administreringsätt

IBRANCE är avsett för oral användning. Tablettorna kan tas med eller utan föda (se avsnitt 5.2). Palbociklib bör inte tas tillsammans med grapefrukt eller grapefruktjuice (se avsnitt 4.5).

IBRANCE-tabletterna ska sväljas hela (inte tuggas, krossas eller delas före nedsväljning). Tablettorna ska inte intas om de är trasiga, spruckna eller på något vis inte intakta.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Pre- och perimenopausala kvinnor

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

Kritisk visceral sjukdom (visceral kris)

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

Hematologiska sjukdomar

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

Interstitiell lungsjukdom/pneumonit

Allvarlig, livshotande eller dödlig ILD och/eller pneumonit kan förekomma hos patienter som behandlas med IBRANCE när det tas i kombination med endokrin behandling.

I kliniska studier (PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3) hade 1,4 % av de IBRANCE-behandlade patienterna ILD/pneumonit av någon grad, 0,1 % hade grad 3 och inga fall av grad 4 eller fall med dödlig utgång rapporterades. Ytterligare fall av ILD/pneumonit har observerats efter marknadsintroduktionen med rapporterade dödsfall (se avsnitt 4.8).

Patienter ska övervakas för lungsymtom som tyder på ILD/pneumonit (t.ex. hypoxi, hosta, dyspné). För patienter som har nya eller förvärrade andningssymtom och misstänks ha utvecklat ILD/pneumonit ska behandling med IBRANCE omedelbart avbrytas och patienten undersökas. IBRANCE ska sättas ut permanent hos patienter med allvarlig ILD eller pneumonit (se avsnitt 4.2).

Infektioner

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

Infektioner har rapporterats med högre frekvens hos patienter som behandlades med IBRANCE i randomiserade kliniska studier, jämfört med patienterna i respektive jämförelsearm. Infektioner av grad 3 och 4 inträffade hos 5,6 % respektive 0,9 % av patienterna som behandlades med IBRANCE i någon kombination (se avsnitt 4.8).

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

Läkare ska informera patienterna om att omgående rapportera eventuella feberepisoder.

Nedsatt leverfunktion

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

Nedsatt njurfunktion

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

Samtidig behandling med CYP3A4-hämmare eller -inducerare

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

Samtidig användning av starka CYP3A-hämmare under behandling med palbociklib bör undvikas.

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

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

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

Fertila kvinnor eller deras partner

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Effekter av andra läkemedel på farmakokinetiken hos palbociklib

Effekt av CYP3A-hämmare

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

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

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

Effekt av CYP3A-inducerare

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

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

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

Effekt av syreducerande preparat

Samtidig administrering av flera doser av protonpumpshämmaren (PPI) rabeprazol tillsammans med en 125 mg IBRANCE-tablett under fasta hade ingen effekt på hastigheten eller omfattningen av upptaget av palbociklib jämfört med då enbart en 125 mg IBRANCE-tablett administrerades.

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

Effekter av palbociklib på farmakokinetiken hos andra läkemedel

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

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

Läkemedelsinteraktioner mellan palbociklib och letrozol

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

Effekten av tamoxifen på exponeringen av palbociklib

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

Läkemedelsinteraktioner mellan palbociklib och fulvestrant

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

Läkemedelsinteraktioner mellan palbociklib och orala preventivmedel

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

In vitro-studier av transportproteiner

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel

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

Graviditet

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

Amning

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

Fertilitet

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

Män bör därför överväga spermaförvaring innan behandling med IBRANCE inleds.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

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

Dosen fick sänkas eller ändras på grund av biverkningar hos 38,4 % av patienterna som fick IBRANCE i randomiserade kliniska studier, oavsett kombination.

Permanent utsättning på grund av en biverkning krävdes hos 5,2 % av patienterna som fick IBRANCE i randomiserade kliniska studier, oavsett kombination.

Tabell över biverkningar

I tabell 4 redovisas biverkningarna från de tre sammanslagna, randomiserade studierna. Median behandlingstid med palbociklib från sammanslagen data vid tiden för den slutliga analysen av total överlevnad (OS) var 14,8 månader.

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

Biverkningarna redovisas per organsystem och frekvenskategori. Frekvenskategorierna definieras som följer: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$) och mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$). Inom varje frekvenskategori anges biverkningarna i minskande allvarlighetsgrad.

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

Organsystem Frekvens Föredragen term^a	Alla grader n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)
Infektioner och infestationer <i>Mycket vanliga</i> Infektioner ^b	516 (59,2)	49 (5,6)	8 (0,9)
Blodet och lymfsystemet <i>Mycket vanliga</i> Neutropeni ^c Leukopeni ^d Anemi ^c Trombocytopeni ^f	716 (82,1) 424 (48,6) 258 (29,6) 194 (22,2)	500 (57,3) 254 (29,1) 45 (5,2) 16 (1,8)	97 (11,1) 7 (0,8) 2 (0,2) 4 (0,5)
<i>Vanliga</i> Febril neutropeni	12 (1,4)	10 (1,1)	2 (0,2)
Metabolism och nutrition <i>Mycket vanliga</i> Nedsatt aptit	152 (17,4)	8 (0,9)	0 (0,0)
Centrala och perifera nervsystemet <i>Vanliga</i> Dysgeusi	79 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ögon <i>Vanliga</i> Dimsyn Ökad tårproduktion Torra ögon	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)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum <i>Vanliga</i> Epistaxis ILD/pneumonit ^{*,i}	77 (8,8) 12 (1,4)	0 (0,0) 1 (0,1)	0 (0,0) 0 (0,0)
Magtarmkanalen <i>Mycket vanliga</i> Stomatit ^g Illamående Diarré Kräkningar	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)

Organsystem Frekvens Föredragen term^a	Alla grader n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)
Hud och subkutan vävnad <i>Mycket vanliga</i> Hudutslag ^h Alopeci Torr hud	158 (18,1) 234 (26,8) 93 (10,7)	7 (0,8) Ej tillämpl. 0 (0,0)	0 (0,0) Ej tillämpl. 0 (0,0)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället <i>Mycket vanliga</i> Trötthet Asteni Pyrexia	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)
Undersökningar <i>Mycket vanliga</i> Förhöjt ALAT Förhöjt ASAT	92 (10,6) 99 (11,4)	18 (2,1) 25 (2,9)	1 (0,1 %) 0 (0,0 %)

ALAT = alaninaminotransferas; ASAT = aspartataminotransferas; ILD = interstitiell lungsjukdom; n = antal patienter.

* Läkemedelsbiverkning som identifierats efter marknadsintroduktionen.

- Föredragna termer följer MedDRA 17.1.
- Infektioner omfattar alla föredragna termer som ingår i organsystemet Infektioner och infestationer.
- Neutropeni omfattar följande föredragna termer: Neutropeni, minskat antal neutrofiler.
- Leukopeni omfattar följande föredragna termer: Leukopeni, minskat antal vita blodkroppar.
- Anemi omfattar följande föredragna termer: Anemi, sänkt hemoglobinvärde, sänkt hematokritvärde.
- Trombocytopeni omfattar följande föredragna termer: Trombocytopeni, minskat antal trombocyter.
- Stomatit omfattar följande föredragna termer: Aftös stomatit, keilit, glossit, glossodyn, munsår, slemhinneinflammation, smärta i munhålan, orofaryngeala besvär, orofaryngeala smärtor, stomatit.
- Hudutslag omfattar följande föredragna termer: Hudutslag, makulopapulöst utslag, pruritiskt utslag, erytematöst utslag, papulöst utslag, dermatit, acneiform dermatit, toxiskt utslag.
- ILD/pneumonit omfattar alla rapporterade föredragna termer som ingår i den standardiserade MedDRA-frågan för interstitiell lungsjukdom (smal).

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

Laboratorieavvikelser	IBRANCE plus letrozol eller fulvestrant			Jämförelsearmar*		
	Alla grader %	Grad 3 %	Grad 4 %	Alla grader %	Grad 3 %	Grad 4 %
Minskat antal leukocyter	97,4	41,8	1,0	26,2	0,2	0,2
Minskat antal neutrofiler	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
Minskat antal trombocyter	65,2	1,8	0,5	13,2	0,2	0,0
Förhöjt ASAT	55,5	3,9	0,0	43,3	2,1	0,0
Förhöjt ALAT	46,1	2,5	0,1	33,2	0,4	0,0

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

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

* letrozol eller fulvestrant

Beskrivning av utvalda biverkningar

Totalt rapporterades neutropeni, oavsett grad, hos 716 (82,1 %) av patienterna som fick IBRANCE oavsett kombination. Av dessa hade 500 patienter (57,3 %) neutropeni grad 3 och 97 (11,1 %) neutropeni grad 4 (se tabell 4).

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

Febril neutropeni har rapporterats hos 0,9 % av patienterna som fått IBRANCE i kombination med fulvestrant och hos 1,7 % av patienterna som fått palbociklib i kombination med letrozol.

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdoser

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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

Farmakodynamisk effekt

Via hämning av CDK4/6 minskar palbociklib cellproliferationen genom att blockera cellernas övergång från G1-fasen till S-fasen i cellcykeln. Vid testning av palbociklib i en panel bestående av molekylärt definierade cellinjer för bröstcancer sågs hög aktivitet mot luminal bröstcancer, i synnerhet ER-positiv bröstcancer. I de cellinjer som testades var förlusten av funktionen hos retinoblastomproteinet (Rb) associerad med en minskad aktivitet för palbociklib. Dock observerades inget samband mellan uttryck av RB1 och tumörrespons i en uppföljande studie med nytagna tumörprover. Likadant visades inget samband när responsen till palbociklib i *in vivo*-modeller med xenograftmodell från patienter (PDX-modeller) studerades. Tillgängliga kliniska data rapporteras i avsnittet om klinisk effekt och säkerhet (se avsnitt 5.1).

Hjärtats elektrofysiologi

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

Klinisk effekt och säkerhet

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

Effekten av palbociklib och letrozol i kombination jämfört med letrozol plus placebo undersöktes i en internationell, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie med parallella grupper, på kvinnor med ER-positiv och HER2-negativ lokalt avancerad bröstcancer där resektion

eller strålbehandling i kurativt syfte inte var möjligt eller metastaserande bröstcancer som inte tidigare fått systemisk behandling för sin avancerade sjukdom.

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

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

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

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

Vid brytdatumet den 26 februari 2016 uppnådde studien det primära syftet förlängd PFS. Riskkvoten (HR) var 0,576 (95 % konfidensintervall KI: 0,46-0,72) till fördel för palbociklib plus letrozol, med ett ensidigt p-värde på < 0,000001 för stratifierat log-rank-test. En uppdaterad analys av primärt och sekundärt effektmått utfördes efter ytterligare 15 månaders uppföljning (brytdatum: 31 maj 2017). Totalt observerades 405 PFS-händelser: 245 händelser (55,2 %) i armen som fick palbociklib plus letrozol respektive 160 händelser (72,1 %) i jämförelsearmen.

I tabell 6 visas effektsresultaten utifrån primär och uppdaterad analys från PALOMA-2-studien, enligt prövarens bedömning och enligt oberoende granskning.

Tabell 6. Effektsresultat från PALOMA-2-studien (intent-to-treat-population) utifrån primärt och uppdaterat brytdatum

	Primär analys (brytdatum 26 februari 2016)		Uppdaterad analys (brytdatum 31 maj 2017)	
	IBRANCE plus letrozol (n = 444)	Placebo plus letrozol (n = 222)	IBRANCE plus letrozol (n = 444)	Placebo plus letrozol (n = 222)
Progressionsfri överlevnad enligt prövarens bedömning				
Antal händelser (%)	194 (43,7)	137 (61,7)	245 (55,2)	160 (72,1)
Median PFS [månader (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)
Riskkvot [(95 % KI) och p-värde]	0,576 (0,463; 0,718), p< 0,000001		0,563 (0,461; 0,687), p< 0,000001	
Progressionsfri överlevnad enligt oberoende bedömning				
Antal händelser (%)	152 (34,2)	96 (43,2)	193 (43,5)	118 (53,2)
Median PFS [månader (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)
Riskkvot (95 % KI) och ensidigt p-värde	0,653 (0,505; 0,844), p=0,000532		0,611 (0,485; 0,769), p=0,000012	

Tabell 6. Effektergebnat från PALOMA-2-studien (intent-to-treat-population) utifrån primärt och uppdaterat brytdatum

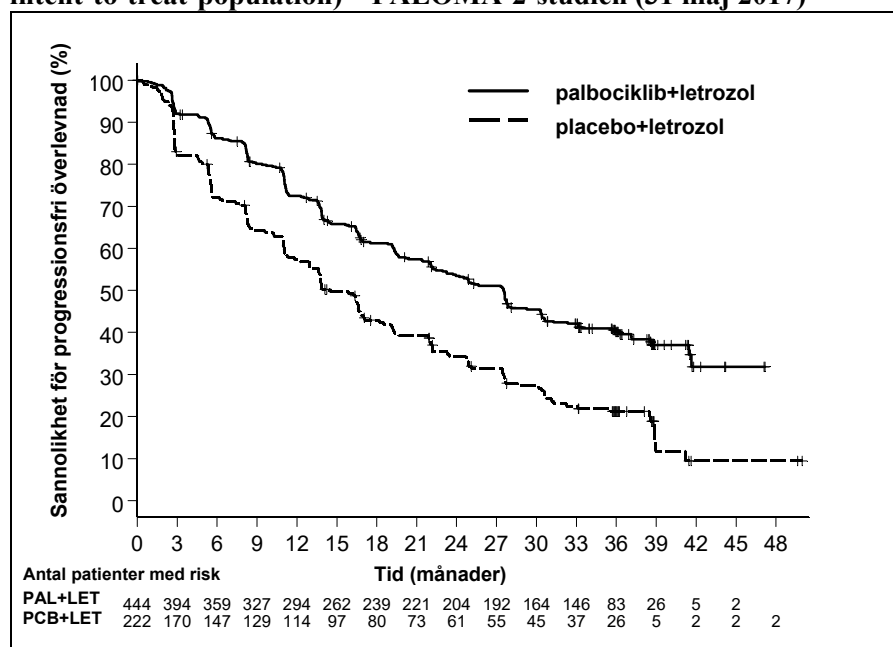
	Primär analys (brytdatum 26 februari 2016)		Uppdaterad analys (brytdatum 31 maj 2017)	
	IBRANCE plus letrozol (n = 444)	Placebo plus letrozol (n = 222)	IBRANCE plus letrozol (n = 444)	Placebo plus letrozol (n = 222)
ORR* [% (95 % KI)]	46,4 (41,7; 51,2)	38,3 (31,9; 45,0)	47,5 (42,8; 52,3)	38,7 (32,3; 45,5)
ORR* mätbar sjukdom [% (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)
CBR* [% (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 = antal patienter, KI = konfidensintervall, NE = kan ej beräknas, ORR = objektiv respons, CBR = klinisk nytta, PFS = progressionsfri överlevnad.

* Resultaten för sekundära effektmått är baserade på bekräftade och obekräftade responser enligt RECIST 1.1.

Kaplan-Meier-kurvorna för PFS utifrån uppdaterat brytdatum den 31 maj 2017 visas i figur 1 nedan.

Figur 1. Kaplan-Meier-diagram över progressionsfri överlevnad (prövarens bedömning, intent-to-treat-population) – PALOMA-2-studien (31 maj 2017)



PAL = palbociklib, LET = letrozol, PCB = placebo.

En serie förbestämda PFS-analyser av undergrupperna utfördes baserat på prognostiska faktorer och egenskaper vid baslinjen, med syfte att undersöka behandlingseffektens konsekvens inom grupperna. I samtliga undergrupper, indelade efter stratifieringsfaktorer och egenskaper vid baslinjen, observerades minskad risk för sjukdomsprogression eller död till förmån för palbociklib plus letrozol-armen vid den primära och den uppdaterade analysen.

Utifrån brytdatum den 31 maj 2017 fortsatte denna reducerade risk att observeras i följande subgrupper: (1) patienter med visceral metastaser (HR 0,62 [95 % KI: 0,47; 0,81], median progressionsfri överlevnad [mPFS] 19,3 månader jämfört med 12,3 månader) eller utan visceral metastaser (HR 0,50 [95 % KI: 0,37; 0,67], mPFS 35,9 månader jämfört med 17,0 månader) och (2) patienter med endast skelettmetastaser (HR 0,41 [95 % KI: 0,26; 0,63], mPFS 36,2 månader jämfört med 11,2 månader) eller utan skelettmetastaser (HR 0,62 [95 % KI: 0,50; 0,78], mPFS 24,2 månader jämfört med 14,5 månader). Likadant observerades en minskad risk för sjukdomsprogression eller död i palbociklib plus letrozol-armen hos 512 patienter, vilkas tumörer testades positivt för Rb proteinuttryck genom immunohistokemi (IHC) (HR 0,543 [95 % KI: 0,433; 0,681], mPFS 27,4 månader jämfört med 13,7 månader och)]. För de 51 patienterna som var IHC-negativa för Rb-uttryck var skillnaden mellan behandlingsarmar inte statistiskt signifikant (HR på 0,868 [95 % CI:

0,424, 1,777], mPFS 23,2 mot 18,5 månader) för palbociklib plus letrozol-armen jämfört med placebo plus letrozol- armen.

Ytterligare effektmått (ORR och tid till svar [TTR]) bedömdes i patientundergrupper med eller utan visceral sjukdom utifrån det uppdaterade brytdatumet den 31 maj 2017 och visas i tabell 7.

Tabell 7. Effektnät hos patienter med visceral och icke-visceral sjukdom från PALOMA-2 studien (intent-to-treat population), brytdatum den 31 maj 2017

	Visceral sjukdom		Icke-visceral sjukdom	
	IBRANCE plus letrozol (n=214)	Placebo plus letrozol (n=110)	IBRANCE plus letrozol (n=230)	Placebo plus letrozol (n=112)
ORR [% (95 % KI)]	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 [månader (intervall)]	5,4 (2,0; 30,4)	5,3 (2,6; 27,9)	3,0 (2,1; 27,8)	5,5 (2,6; 22,2)

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

Vid tidpunkten för de uppdaterade analyserna var mediantiden från randomisering till andra efterföljande terapi 38,8 månader i palbociklib + letrozol-armen och 28,8 månader i placebo + letrozol-armen, HR 0,73 (95% CI: 0,58, 0,91).

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

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

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

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

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

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

Studien uppnådde det primära effektmåttet, som var förlängd PFS enligt prövarens bedömning, vid interimanalysen som utfördes på 82 % av de planerade PFS-händelserna. Resultaten passerade det förspecificerade gränsvärdet för effekt enligt Haybittle-Peto ($\alpha=0,00135$), uppvisade en statistiskt signifikant förlängning av PFS och en kliniskt meningsfull behandlingseffekt. En senare uppdatering av effektdata redovisas i tabell 8.

Efter en median uppföljningstid på 45 månader utfördes den slutliga OS-analysen baserat på 310 händelser (60 % av de randomiserade patienterna). En skillnad på 6,9 månader i median OS observerades i armen som fick palbociklib plus fulvestrant jämfört med armen som fick placebo plus fulvestrant. Detta resultat var inte statistiskt signifikant vid den förspecificerade signifikansnivån på 0,0235 (1-sidig). I armen som fick placebo plus fulvestrant fick 15,5 % av de randomiserade patienterna palbociklib och andra CDK-hämmare som efterföljande behandlingar efter progression.

Resultaten från prövarbedömd PFS- och slutlig OS-data från PALOMA-3-studien presenteras i tabell 8. Relevanta Kaplan-Meier-kurvor visas i figur 2 respektive 3.

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

	Uppdaterad analys (brytdatum 23 oktober 2015)	
	IBRANCE plus fulvestrant (n = 347)	Placebo plus fulvestrant (n = 174)
Progressionsfri överlevnad (PFS)		
Antal händelser (%)	200 (57,6)	133 (76,4)
Median [månader (95 % KI)]	11,2 (9,5-12,9)	4,6 (3,5-5,6)
Risikkvot (95 % KI) och p-värde	0,497 (0,398-0,620), p< 0,000001	
Sekundära effektmått		
ORR [% (95 % KI)]	26,2 (21,7-31,2)	13,8 (9,0-19,8)
ORR (mätbar sjukdom) [% (95 % KI)]	33,7 (28,1-39,7)	17,4 (11,5-24,8)
CBR [% (95 % KI)]	68,0 (62,8-72,9)	39,7 (32,3-47,3)
Slutlig total överlevnad (OS) (brytdatum 13 april 2018)		
Antal händelser (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Median [månader (95 % KI)]	34,9 (28,8, 40,0)	28,0 (23,6, 34,6)
Risikkvot (95 % KI) och p-värde [†]	0,814 (0,644, 1,029) p=0,0429 ^{†*}	

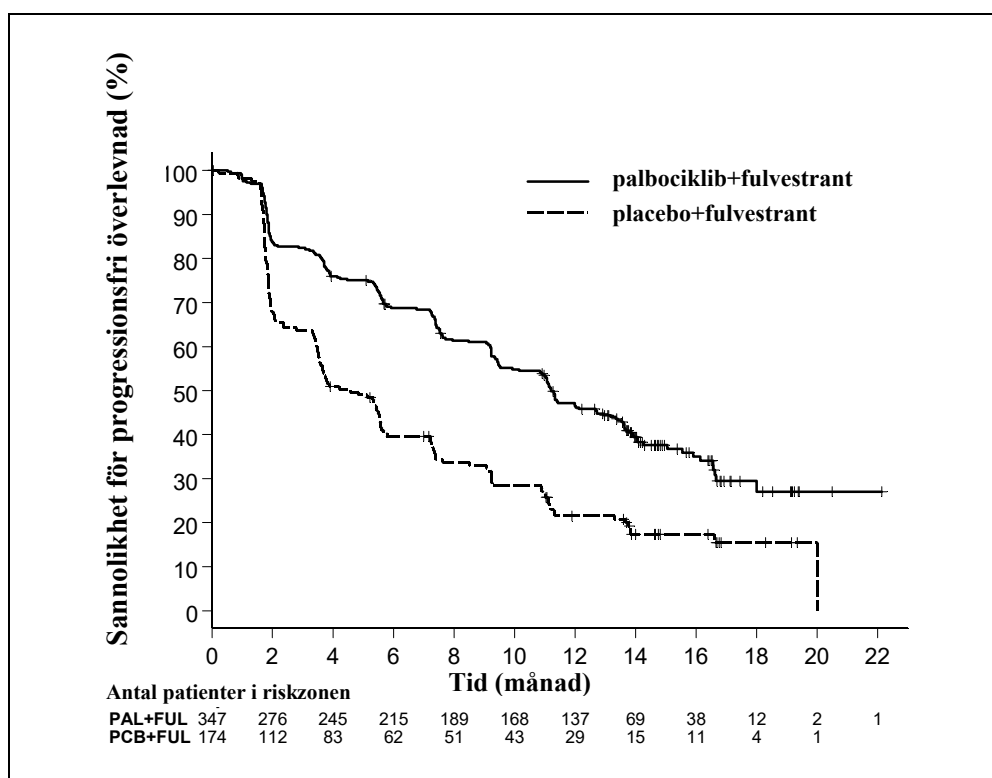
CBR = klinisk nytta, KI = konfidensintervall, n = antal patienter, ORR = objektiv respons.

Resultaten för sekundära effektmått är baserade på bekräftade och obekräftade responser enligt RECIST 1.1.

* Ej statistiskt signifikant.

[†] 1-sidigt p-värde från log-rank-testet som stratifierats efter förekomst av visceral metastaser och känslighet för tidigare endokrin behandling per randomisering.

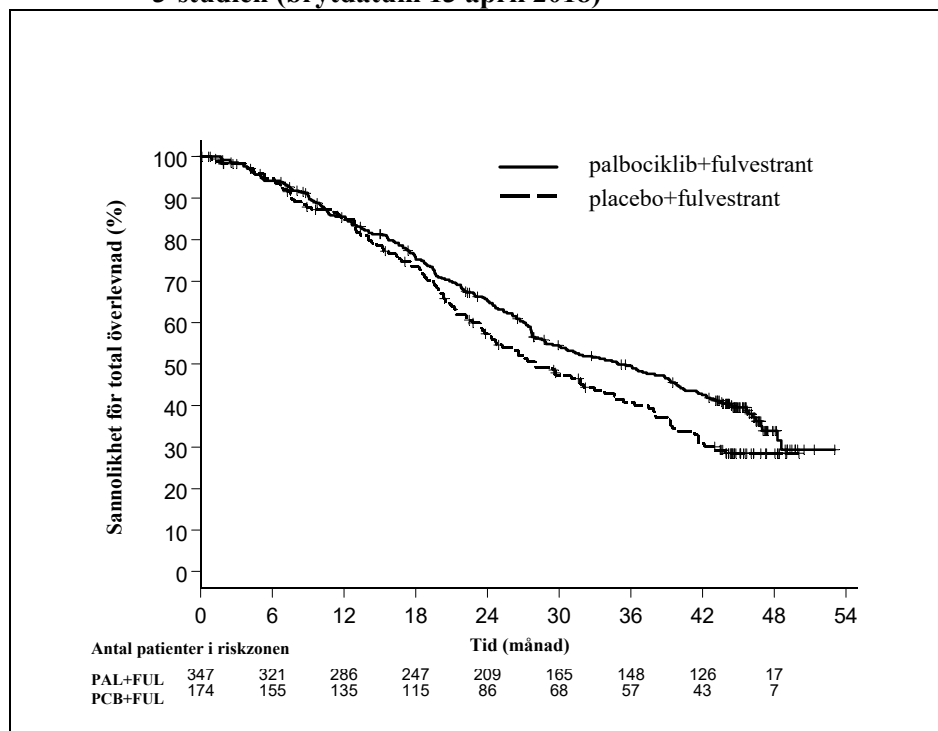
Figur 2. Kaplan-Meier-kurva över progressionsfri överlevnad (prövarens bedömning, intent-to-treat-population) – PALOMA-3- studien (brytdatum 23 oktober 2015)



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

I samtliga undergrupper, definierade av stratifieringsfaktorer och egenskaper vid baslinjen, observerades minskad risk för sjukdomsprogression eller död i palbociklib plus fulvestrant-gruppen. Detta påvisades för pre-/perimenopausala kvinnor (HR 0,46 [95 % KI: 0,28-0,75]) och postmenopausala kvinnor (HR 0,52 [95 % KI: 0,40-0,66]) och hos patienter med visceral metastaser (HR 0,50 [95 % KI: 0,38-0,65]) och icke-viscerala metastaser (HR 0,48 [95 % KI: 0,33-0,71]). Nytt observerades även oavsett antalet tidigare behandlingar vid metastaser, oavsett om det var 0 (HR 0,59 [95 % KI: 0,37-0,93]), 1 (HR 0,46 [95 % KI: 0,32-0,64]), 2 (HR 0,48 [95 % KI: 0,30-0,76]), eller ≥ 3 linjen (HR 0,59 [95 % KI: 0,28-1,22]).

Figur 3. Kaplan-Meier-kurva över total överlevnad (intent-to-treat-population) – PALOMA-3-studien (brytdatum 13 april 2018)



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

Ytterligare effektmått (ORR och TTR) bedöms i patientundergrupper med eller utan visceral sjukdom och visas i tabell 9.

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

	Visceral sjukdom		Icke-visceral sjukdom	
	IBRANCE plus fulvestrant (n=206)	Placebo plus fulvestrant (n=105)	IBRANCE plus fulvestrant (n=141)	Placebo plus fulvestrant (n=69)
ORR [%; (95% KI)]	35,0 (28,5-41,9)	13,3 (7,5-21,4)	13,5 (8,3-20,2)	14,5 (7,2-25,0)
TTR, Median [månader (intervall)]	3,8 (3,5-16,7)	5,4 (3,5-16,7)	3,7 (1,9-13,7)	3,6 (3,4-3,7)

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

Absorption

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

Effekt av föda

AUC_{inf} och C_{\max} för palbociklib ökade med 22 % respektive 26 % när IBRANCE-tabletter gavs tillsammans med en fett- och kaloririk måltid (cirka 800 till 1 000 kalorier varav 150 kcal kom från protein, 250 från kolhydrater och 500 till 600 från fett), och med 9 % respektive 10 % när IBRANCE-tabletter gavs tillsammans med en måltid med medelhögt fett- och kaloriinnehåll (cirka 500 till 700 kalorier varav 75 till 105 kom från protein, 250 till 350 från kolhydrater och 175 till 245 från fett), jämfört med då IBRANCE-tabletter gavs efter fasta under natten. Baserat på dessa resultat kan palbociklib tabletter tas med eller utan föda.

Distribution

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

Metabolism

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

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

Eliminering

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

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

In vitro-analyser visar att palbociklib har låg potential att hämma aktiviteten hos organiska anjontransportproteiner (OAT)1, OAT3, organiska katjontransportproteiner (OCT)2, organisk

anjontransporterande polypeptid (OATP)1B1, OATP1B3 samt proteiner som transporterar gallsalter, BSEP (bile salt export pump) i kliniskt relevanta koncentrationer.

Särskilda populationer

Ålder, kön och kroppsvikt

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

Pediatrisk population

Palbociklibs farmakokinetik har inte undersökts hos patienter < 18 år.

Nedsatt leverfunktion

Data från en farmakokinetisk studie på försökspersoner med varierande grad av leverfunktion visar att exponeringen av obundet palbociklib (obunden AUC_{inf}) minskade med 17 % hos försökspersoner med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A) och ökade med 34 % och 77 % hos försökspersoner med måttligt (Child-Pugh klass B) respektive svårt (Child-Pugh klass C) nedsatt leverfunktion i förhållande till försökspersoner med normal leverfunktion. Maximal exponering av obundet palbociklib (obunden C_{max}) ökade med 7 %, 38 % och 72 % för lätt, måttligt respektive svårt nedsatt leverfunktion i förhållande till försökspersoner med normal leverfunktion. Vidare, baserat på en populationsfarmakokinetisk analys av 183 patienter med framskriden cancer, varav 40 patienter hade lätt nedsatt leverfunktion baserat på klassificeringen från National Cancer Institute (NCI) (totalt bilirubin \leq övre normalgränsen (ULN) och aspartataminotransferas (ASAT) $>$ ULN, eller totalt bilirubin $>$ 1,0 till $1,5 \times$ ULN och alla ASAT-värden), hade lätt nedsatt leverfunktion inte någon inverkan på farmakokinetiken (PK) för palbociklib.

Nedsatt njurfunktion

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

Etnicitet

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

De viktigaste resultaten avseende målorganen som kan ha relevans för människa är effekter på hematolymfopoetiska organ samt på reproduktionsorganen hos handjur, som undersökts hos råttor och hund i studier med upp till 39 veckors varaktighet. Effekter på glukosmetabolismen hade samband med fynd i pankreas och sekundära effekter på ögon, tänder, njurar och fettvävnad i studier med ≥ 15 veckors varaktighet på enbart råttor. Skelettförändringar observerades enbart hos råttor efter 27 veckors administrering. Dessa systemtoxiska effekter observerades i allmänhet vid kliniskt relevanta exponeringar baserat på AUC. Dessutom sågs kardiovaskulära effekter QTc-förlängning,

långsam hjärtrytm, förlängt RR-intervall och förhöjt systoliskt blodtryck) i telemetrastudier på hund vid ≥ 4 gånger den kliniska exponeringen hos människa, baserat på C_{max} . Efter 12 veckor utan läkemedelstillförsel hade det inte fastställts om effekterna på glukoshomeostas, pankreas, ögon, njurar eller skelett var reversibla. Dock sågs partiell eller full återgång av de hematolymfopoetiska effekterna och effekterna på manliga reproduktionsorgan, tänder och fettvävnad.

Karcinogenicitet

Palbociklib har utvärderats för karcinogenicitet i en 6 månader lång studie på genetiskt förändrade möss och i en 2 år lång studie på råttor. Palbociklib var negativt för karcinogenicitet hos genetiskt förändrade möss vid doser upp till 60 mg/kg/dag (ingen observerad effektnivå [NOEL] omkring 11 gånger den kliniska exponeringen hos människa, baserat på AUC). Palbociklibrelaterade neoplastiska fynd hos råttor var bland annat ökad förekomst av mikroglion i centrala nervsystemet hos hanar vid 30 mg/kg/dag. Inga neoplastiska fynd sågs hos honråttor vid någon dos upp till 200 mg/kg/dag. NOEL för palbociklibrelaterade karcinogena effekter var 10 mg/kg/dag (omkring 2 gånger den kliniska exponeringen hos människa, baserat på AUC) och 200 mg/kg/dag (omkring 4 gånger den kliniska exponeringen hos människa, baserat på AUC) hos hanar respektive honor. Det är inte känt vilken relevans de neoplastiska fynden hos hanråttor har för människor.

Gentoxicitet

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

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

Nedsatt fertilitet

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

Palbociklib bedöms kunna försämra reproduktionsfunktion och fertilitet hos män baserat på icke-kliniska fynd hos råttor och hund. Fynd relaterade till palbociklib i testiklar, bitestiklar, prostata och sädesblåsor var lägre organvikt, atrofi eller degeneration, hypospermi, intratubulärt cellavfall, försämrad spermierörlighet och -täthet samt nedsatt sekretion. Dessa fynd sågs hos råttor och/eller hund vid exponeringar som var ≥ 9 gånger respektive subterapeutiska i jämförelse med den kliniska exponeringen hos människa, baserat på AUC. Hos råttor och hund sågs partiell reversibilitet hos manliga könsorgan efter en period om 4 respektive 12 veckor utan behandling. Trots dessa resultat avseende de manliga reproduktionsorganen sågs inga effekter på parning eller fertilitet hos hanråttor vid den planerade exponeringsnivån på 13 gånger den kliniska exponeringen hos människa, baserat på AUC.

Utvecklingstoxiska effekter

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa
Kolloidal kiseldioxid
Krospovidon
Magnesiumstearat
Bärnstenssyra

Filmdragering

Hypromellos (E464)
Titandioxid (E171)
Triacetin
Indigokarmin aluminiumlack (E132)
Röd järnoxid (E172) (endast 75 mg- och 125 mg-tabletter)
Gul järnoxid (E172) (endast 100 mg-tabletter)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/OPA/Al/PVC/Al blisterkarta innehållande 7 filmdragerade tabletter (1 filmdragerad tablett per cell). Varje kartong innehåller 21 filmdragerade tabletter (3 blisterkartor per kartong) eller 63 filmdragerade tabletter (9 blisterkartor per kartong).

PVC/OPA/Al/PVC/Al blisterkarta innehållande 7 filmdragerade tabletter (1 filmdragerad tablett per cell) i plånboksförpackning. Varje kartong innehåller 21 filmdragerade tabletter (3 plånboksförpackningar per kartong).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

IBRANCE 75 mg filmdragerade tabletter

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

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

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

IBRANCE 100 mg filmdragerade tabletter

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

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

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

IBRANCE 125 mg filmdragerade tabletter

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

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

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 09 november 2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

BILAGA II

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

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
TYSKLAND

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

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

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

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

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

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

• Riskhanteringsplan

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

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

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

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG – 75 MG KAPSLAR

1. LÄKEMEDLETS NAMN

IBRANCE 75 mg hårda kapslar
palbociklib (palbociclib.)

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

Varje kapsel innehåller 75 mg palbociklib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

21 hårda kapslar
63 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

IBRANCE 75 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

75 MG KAPSLAR

1. LÄKEMEDLETS NAMN

IBRANCE 75 mg hårda kapslar
palbociklib (palbociclib.)

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Europe MA EEIG

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

BURKETIKETT – 75 MG KAPSLAR

1. LÄKEMEDELETS NAMN

IBRANCE 75 mg hårda kapslar
palbociklib

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

Varje kapsel innehåller 75 mg palbociklib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

21 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1147/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

IBRANCE 75 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG – 100 MG KAPSLAR

1. LÄKEMEDELTS NAMN

IBRANCE 100 mg hårda kapslar
palbociklib (palbociclib.)

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

Varje kapsel innehåller 100 mg palbociklib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

21 hårda kapslar
63 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

IBRANCE 100 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

100 MG KAPSLAR

1. LÄKEMEDLETS NAMN

IBRANCE 100 mg hårda kapslar
palbociklib (palbociclib.)

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Europe MA EEIG

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

BURKETIKETT – 100 MG KAPSLAR

1. LÄKEMEDELTS NAMN

IBRANCE 100 mg hårda kapslar
palbociklib

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

Varje kapsel innehåller 100 mg palbociklib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

21 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1147/004

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

IBRANCE 100 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG – 125 MG KAPSLAR

1. LÄKEMEDELTS NAMN

IBRANCE 125 mg hårda kapslar
palbociklib (palbociclib.)

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

Varje kapsel innehåller 125 mg palbociklib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

21 hårda kapslar
63 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

IBRANCE 125 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD SOM INNEHÅLLER DEN UNIKA IDENTITETSBETECKNINGEN.

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

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

125 MG KAPSLAR

1. LÄKEMEDELTS NAMN

IBRANCE 125 mg hårda kapslar
palbociklib (palbociclib.)

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Europe MA EEIG

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

BURKETIKETT – 125 MG KAPSLAR

1. LÄKEMEDELTS NAMN

IBRANCE 125 mg hårda kapslar
palbociklib

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

Varje kapsel innehåller 125 mg palbociklib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

21 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1147/006

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

IBRANCE 125 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG – KARTONG FÖR 75 MG TABLETTER I BLISTER

1. LÄKEMEDELTS NAMN

IBRANCE 75 mg filmdragerade tabletter
palbociklib

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

Varje filmdragerad tablett innehåller 75 mg palbociklib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

21 filmdragerade tabletter i blister
63 filmdragerade tabletter i blister

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalbliset. Fuktkänsligt.

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

IBRANCE 75 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

75 MG TABLETTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

IBRANCE 75 mg tabletter
palbociklib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Europe MA EEIG

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Mån
Tis
Ons
Tors
Fre
Lör
Sön

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

**YTTERKARTONG – KARTONG FÖR PLÅNBOKSFÖRPACKNING MED
75 MG TABLETTER I BLISTER**

1. LÄKEMEDELETS NAMN

IBRANCE 75 mg filmdragerade tabletter
palbociklib

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

Varje filmdragerad tablett innehåller 75 mg palbociklib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

21 filmdragerade tabletter (3 plånboksförpackningar med vardera 7 tabletter i en blisterkarta)

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalbliset. Fuktkänsligt.

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1147/016

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

IBRANCE 75 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**INNERKARTONG – PLÅNBOKSFÖRPACKNING MED 75 MG TABLETTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

IBRANCE 75 mg filmdragerade tabletter
palbociklib

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

Varje filmdragerad tablett innehåller 75 mg palbociklib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

7 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

IBRANCE är avsett för oral användning. Ta IBRANCE en gång dagligen, vid ungefär samma tidpunkt varje dag, med eller utan mat.

Svälj tabletten hel med ett glas vatten. Tabletterna ska inte tuggas eller krossas. Dela inte tabletterna innan du sväljer dem. Ta inte en tablett som är trasig, sprucken eller på annat sätt inte är intakt.

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

Sluta inte att ta IBRANCE om inte läkaren säger åt dig att göra det. Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalbliset. Fuktkänsligt.

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1147/016

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

IBRANCE 75 mg

17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

75 MG TABLETTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

IBRANCE 75 mg tabletter
palbociklib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Europe MA EEIG

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Mån
Tis
Ons
Tors
Fre
Lör
Sön

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG – KARTONG FÖR 100 MG TABLETTER I BLISTER

1. LÄKEMEDELETS NAMN

IBRANCE 100 mg filmdragerade tabletter
palbociklib

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

Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg palbociklib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

21 filmdragerade tabletter i blister
63 filmdragerade tabletter i blister

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalbliset. Fuktkänsligt.

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1147/012 (21 filmdragerade tabletter)
EU/1/16/1147/013 (63 filmdragerade tabletter)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

IBRANCE 100 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

100 MG TABLETTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

IBRANCE 100 mg tabletter
palbociklib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Europe MA EEIG

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Mån
Tis
Ons
Tors
Fre
Lör
Sön

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

**YTTERKARTONG – KARTONG FÖR PLÅNBOKSFÖRPACKNING MED
100 MG TABLETTER I BLISTER**

1. LÄKEMEDELTS NAMN

IBRANCE 100 mg filmdragerade tabletter
palbociklib

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

Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg palbociklib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

21 filmdragerade tabletter (3 plånboksförpackningar med vardera 7 tabletter i en blisterkarta)

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalblistret. Fuktkänsligt.

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1147/017

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

IBRANCE 100 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

INNERKARTONG – PLÅNBOKSFÖRPACKNING MED 100 MG TABLETTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

IBRANCE 100 mg filmdragerade tabletter
palbociklib

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

Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg palbociklib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

7 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

IBRANCE är avsett för oral användning. Ta IBRANCE en gång dagligen, vid ungefär samma tidpunkt varje dag, med eller utan mat.

Svälj tablett hel med ett glas vatten. Tabletterna ska inte tuggas eller krossas. Dela inte tabletterna innan du sväljer dem. Ta inte en tablett som är trasig, sprucken eller på annat sätt inte är intakt.

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

Sluta inte att ta IBRANCE om inte läkaren säger åt dig att göra det. Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalblistret. Fuktkänsligt.

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1147/017

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

IBRANCE 100 mg

17. UNIK IDENTITETS BETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**18. UNIK IDENTITETS BETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

100 MG TABLETTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

IBRANCE 100 mg tabletter
palbociklib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Europe MA EEIG

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Mån
Tis
Ons
Tors
Fre
Lör
Sön

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG – KARTONG FÖR 125 MG TABLETTER I BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

IBRANCE 125 mg filmdragerade tabletter
palbociklib

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

Varje filmdragerad tablett innehåller 125 mg palbociklib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

21 filmdragerade tabletter i blister
63 filmdragerade tabletter i blister

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalblistret. Fuktkänsligt.

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

IBRANCE 125 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

125 MG TABLETTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

IBRANCE 125 mg tabletter
palbociklib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Europe MA EEIG

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Mån
Tis
Ons
Tors
Fre
Lör
Sön

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

**YTTERKARTONG – KARTONG FÖR PLÅNBOKSFÖRPACKNING MED
125 MG TABLETTER I BLISTER**

1. LÄKEMEDELETS NAMN

IBRANCE 125 mg filmdragerade tabletter
palbociklib

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

Varje filmdragerad tablett innehåller 125 mg palbociklib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

21 filmdragerade tabletter (3 plånboksförpackningar med vardera 7 tabletter i en blisterkarta)

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalbliset. Fuktkänsligt.

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1147/018

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

IBRANCE 125 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

INNERKARTONG – PLÅNBOKSFÖRPACKNING MED 125 MG TABLETTER

1. LÄKEMEDELTS NAMN

IBRANCE 125 mg filmdragerade tabletter
palbociklib

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

Varje filmdragerad tablett innehåller 125 mg palbociklib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

7 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

IBRANCE är avsett för oral användning. Ta IBRANCE en gång dagligen, vid ungefär samma tidpunkt varje dag, med eller utan mat.

Svälj tabletten hel med ett glas vatten. Tabletterna ska inte tuggas eller krossas. Dela inte tabletterna innan du sväljer dem. Ta inte en tablett som är trasig, sprucken eller på annat sätt inte är intakt.

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

Sluta inte att ta IBRANCE om inte läkaren säger åt dig att göra det. Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalblistret. Fuktkänsligt.

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1147/018

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

IBRANCE 125 mg

17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

125 MG TABLETTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

IBRANCE 125 mg tabletter
palbociklib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Europe MA EEIG

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Mån
Tis
Ons
Tors
Fre
Lör
Sön

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

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

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

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

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

I denna bipacksedel finns information om följande:

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

1. Vad IBRANCE är och vad det används för

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

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

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

2. Vad du behöver veta innan du tar IBRANCE

Ta inte IBRANCE

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

Varningar och försiktighet

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

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

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

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

IBRANCE kan orsaka allvarlig eller livshotande inflammation i lungorna under behandlingen, vilket kan leda till döden. Tala omedelbart om för hälso- och sjukvårdspersonal om du får nya eller förvärrade symtom som omfattar:

- svårighet att andas eller andfåddhet
- torrhosta
- bröstsmärta

Barn och ungdomar

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

Andra läkemedel och IBRANCE

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

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

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

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

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

Följande läkemedel kan minska effekten av IBRANCE:

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

IBRANCE med mat och dryck

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

Graviditet, amning och fertilitet

Du ska inte använda IBRANCE om du är gravid.

Du ska undvika att bli gravid medan du tar IBRANCE.

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

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

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

Amning

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

Fertilitet

Palbociklib kan minska fertiliteten hos män.

Män bör därför överväga spermaförvaring innan de tar IBRANCE.

Körförmåga och användning av maskiner

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

IBRANCE innehåller laktos och natrium

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

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per kapsel, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

3. Hur du tar IBRANCE

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

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

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

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

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

Om du har tagit för stor mängd av IBRANCE

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

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

Om du har glömt att ta IBRANCE

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

Om du slutar att ta IBRANCE

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

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

4. Eventuella biverkningar

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

Kontakta läkaren omedelbart om du får något av följande symtom:

- feber, frossa, svaghet, andfåddhet, blödning eller tendens att lätt få blåmärken, vilket kan vara tecken på en allvarlig blodsjukdom
- svårighet att andas, torrhosta eller bröstsmärta, vilket kan vara tecken på inflammation i lungorna.

Andra biverkningar av IBRANCE kan vara:

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

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

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

Feber med minskat antal vita blodkroppar (febril neutropeni).
Dimsyn, rinnande ögon, torra ögon.
Smakförändring (dysgeusi).
Näsblod.

Rapportering av biverkningar

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

5. Hur IBRANCE ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

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

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

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

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

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

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

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

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

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Tyskland

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

Belgique / België /Belgien

Pfizer S.A. / N.V.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България

Тел.: +359 2 970 4333

Česká republika

Pfizer PFE, spol. s r.o.

Tel.: +420-283-004-111

Danmark

Pfizer ApS

Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH

Tel: +49 (0)30 550055 51000

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal

Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.

Τηλ: +30 210 6785 800

España

Pfizer, S.L.

Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: + 385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland

Tel: 1800 633 363 (toll free)

+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje

Tel. + 370 52 51 4000

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Magyarország

Pfizer Kft.

Tel.: +36-1-488-37-00

Malta

Vivian Corporation Ltd.

Tel: +356 21344610

Nederland

Pfizer BV

Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge

Pfizer Norge AS

Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.

Tel.:+48 22 335 61 00

Portugal

Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda

Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer Romania S.R.L.

Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmaceutске dejavnosti, Ljubljana

Tel.: + 386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel.: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy

Puh./Tel: +358 (0)9 43 00 40

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

Storbritannien

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Denna bipacksedel ändrades senast

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

Bipacksedel: Information till patienten

IBRANCE 75 mg filmdragerade tabletter
IBRANCE 100 mg filmdragerade tabletter
IBRANCE 125 mg filmdragerade tabletter
palbociklib

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

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

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

I denna bipacksedel finns information om följande:

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

1. Vad IBRANCE är och vad det används för

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

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

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

2. Vad du behöver veta innan du tar IBRANCE

Ta inte IBRANCE

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

Varningar och försiktighet

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

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

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

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

IBRANCE kan orsaka allvarlig eller livshotande inflammation i lungorna under behandlingen, vilket kan leda till döden. Tala omedelbart om för hälso- och sjukvårdspersonal om du får nya eller förvärrade symtom som omfattar:

- svårighet att andas eller andfåddhet
- torrhosta
- bröstsmärta

Barn och ungdomar

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

Andra läkemedel och IBRANCE

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

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

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

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

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

Följande läkemedel kan minska effekten av IBRANCE:

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

IBRANCE med mat och dryck

IBRANCE-tabletter kan tas med eller utan mat.

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

Graviditet, amning och fertilitet

Du ska inte använda IBRANCE om du är gravid.

Du ska undvika att bli gravid medan du tar IBRANCE.

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

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

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

Amning

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

Fertilitet

Palbociklib kan minska fertiliteten hos män.

Män bör därför överväga spermaförvaring innan de tar IBRANCE.

Körförmåga och användning av maskiner

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

3. Hur du tar IBRANCE

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

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

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

Ta IBRANCE en gång dagligen, vid ungefär samma tidpunkt varje dag, med eller utan mat.

Svälj tabletten hel med ett glas vatten. Tabletterna ska inte tuggas eller krossas. Dela inte tabletterna innan du sväljer dem. Ta inte en tablett som är trasig, sprucken eller på annat sätt inte är intakt.

Om du har tagit för stor mängd av IBRANCE

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

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

Om du har glömt att ta IBRANCE

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

Om du slutar att ta IBRANCE

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

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

4. Eventuella biverkningar

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

Kontakta läkaren omedelbart om du får något av följande symtom:

- feber, frossa, svaghet, andfåddhet, blödning eller tendens att lätt få blåmärken, vilket kan vara tecken på en allvarlig blodsjukdom
- svårighet att andas, torrhosta eller bröstsmärta, vilket kan vara tecken på inflammation i lungorna.

Andra biverkningar av IBRANCE kan vara:

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

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

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

Feber med minskat antal vita blodkroppar (febril neutropeni).
Dimsyn, rinnande ögon, torra ögon.
Smakförändring (dysgeusi).
Näsblod.

Rapportering av biverkningar

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

5. Hur IBRANCE ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

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

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalblistret. Fuktkänsligt.

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

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

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är palbociklib. IBRANCE filmdragerade tabletter finns i olika styrkor.
- IBRANCE 75 mg filmdragerade tabletter: varje tablett innehåller 75 mg palbociklib.
- IBRANCE 100 mg filmdragerade tabletter: varje tablett innehåller 100 mg palbociklib.
- IBRANCE 125 mg filmdragerade tabletter: varje tablett innehåller 125 mg palbociklib.
- Övriga innehållsämnen är:
 - Tablettkärna: mikrokristallin cellulosa, kolloidal kiseldioxid, krospovidon, magnesiumstearat, bärnstenssyra.

Filmdragering: hypromellos (E464), titandioxid (E171), triacetin, indigokarmin aluminiumlack (E132), röd järnoxid (E172) (endast 75 mg- och 125 mg-tabletter), gul järnoxid (E172) (endast 100 mg-tabletter).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

- IBRANCE 75 mg tabletter är runda, ljuslila filmdragerade tabletter märkta med ”Pfizer” på den ena sidan och ”PBC 75” på den andra.
- IBRANCE 100 mg tabletter är ovala, gröna, filmdragerade tabletter märkta med ”Pfizer” på den ena sidan och ”PBC 100” på den andra.
- IBRANCE 125 mg tabletter är ovala, ljuslila filmdragerade tabletter märkta med ”Pfizer” på den ena sidan och ”PBC 125” på den andra.

IBRANCE 75 mg, 100 mg och 125 mg finns i blisterförpackningar innehållande 21 eller 63 tabletter i en kartong.

IBRANCE 75 mg, 100 mg och 125 mg finns i blisterkarta med 7 tabletter (1 tablett per cell) i en plånboksförpackning. Varje kartong innehåller 21 tabletter (3 plånboksförpackningar per kartong).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Tyskland

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

Belgique / België /Belgien

Pfizer S.A. / N.V.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България

Тел.: +359 2 970 4333

Česká republika

Pfizer PFE, spol. s r.o.

Tel.: +420-283-004-111

Danmark

Pfizer ApS

Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH

Tel: +49 (0)30 550055 51000

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal

Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.

Τηλ: +30 210 6785 800

España

Pfizer, S.L.

Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: + 385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland

Tel: 1800 633 363 (toll free)

+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje

Tel. + 370 52 51 4000

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Magyarország

Pfizer Kft.

Tel.: +36-1-488-37-00

Malta

Vivian Corporation Ltd.

Tel: +356 21344610

Nederland

Pfizer BV

Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge

Pfizer Norge AS

Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.

Tel.:+48 22 335 61 00

Portugal

Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda

Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer Romania S.R.L.

Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmaceutске dejavnosti, Ljubljana

Tel.: + 386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel.: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy

Puh./Tel: +358 (0)9 43 00 40

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

Storbritannien

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Denna bipacksedel ändrades senast

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