

IBRANCE

M R F_f

Pfizer

Filmdragerad tablett 100 mg

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

Antineoplastiska medel, proteinkinashämmare

Aktiv substans:

Palbociklib

ATC-kod:

L01EF01

Läkemedel från Pfizer omfattas av Läkemedelsförsäkringen.
Läkemedlet distribueras också av företag som inte omfattas av Läkemedelsförsäkringen, se Förpackningar.

Texten nedan gäller för:

IBRANCE filmdragerad tablett 75 mg, 100 mg och 125 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 05/2023.

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 Farmakodynamik).

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

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Användning av preparat som innehåller johannesört (se avsnitt Interaktioner).

Dosering

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 Varningar och försiktighet).

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 Varningar och försiktighet och Biverkningar).

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 neutrofiltal (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	<i>Dag 1 i cykeln:</i> 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>. <i>Dag 15 i de första 2 cyklerna:</i> 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. Överväg dosminskning vid långsam återhämtning (> 1 vecka) från neutropeni grad 3 eller vid återfall till neutropeni grad 3 på dag 1 i efterföljande cykler.
Grad 3 ANC^b ($< 1\ 000$ till $500/\text{mm}^3$) + feber $\geq 38,5\ ^\circ\text{C}$ och/eller infektion	Oavsett tidpunkt: Gör behandlingsuppehåll med IBRANCE tills återhämtning skett till grad ≤ 2. Återuppta behandlingen med nästa lägre dos.
Grad 4^a	Oavsett tidpunkt: Gör behandlingsuppehåll med IBRANCE tills återhämtning skett till grad ≤ 2. Återuppta behandlingen med nästa lägre dos.

Gradering enligt CTCAE 4.0.

ANC = Absolut neutrofiltal, 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: $ANC < LLN - 1\,500/mm^3$; Grad 2: $ANC\ 1\,000 - < 1\,500/mm^3$; Grad 3: $ANC\ 500 - < 1\,000/mm^3$; Grad 4: $ANC < 500/mm^3$.

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)	Behandlingsuppehåll tills symtomen gått tillbaka till: • grad ≤ 1 • grad ≤ 2 (såvida detta inte utgör en säkerhetsrisk för patienten). Återuppta med nästa lägre dos.

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 Varningar och försiktighet).

Särskilda populationer

Äldre

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

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 Varningar och försiktighet och Farmakokinetik).

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 Varningar och försiktighet och Farmakokinetik).

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. Tabletterna kan tas med eller utan föda (se avsnitt Farmakokinetik). Palbociklib bör inte tas

tillsammans med grapefrukt eller grapefruktjuice (se avsnitt Interaktioner).

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

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 Farmakodynamik).

Hematologiska sjukdomar

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

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 Biverkningar).

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 Dosering).

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 Dosering).

Läkare ska informera patienterna om att omgående rapportera eventuella feberepisoder.

Venös tromboembolism

Händelser med venös tromboembolism har rapporterats hos patienter som behandlas med IBRANCE (se avsnitt Biverkningar). Patienterna ska övervakas avseende tecken och symtom på djup ventrombos och lungemboli och behandlas på medicinskt lämpligt sätt.

Nedsatt leverfunktion

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

Nedsatt njurfunktion

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

Samtidig behandling med CYP3A4-hämmare eller -inducerare

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

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 ska dosen av IBRANCE ökas (efter 3–5 halveringstider för hämmaren) till den dos

som användes innan den starka hämmaren sattes in (se avsnitt Interaktioner).

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 Interaktioner).

Fertila kvinnor eller deras partner

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

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 Dosering och Varningar och försiktighet).

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 Kontraindikationer och Varningar och försiktighet).

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 Varningar och försiktighet).

Effekt av syreducerande preparat

Samtidig administrering av flera doser av PPI:n 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 Graviditet).

In vitro-studier av transportproteiner

Baserat på *in vitro*-data förväntas palbociklib hämma transporter som medieras av intestinent 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).

Graviditet

Fertila kvinnor/preventivmedel för män och kvinnor

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 Interaktioner).

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av palbociklib hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt Prekliniska uppgifter). 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 försämrats av behandling med palbociklib (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Män bör därför överväga spermaförvaring innan behandling med IBRANCE inleds.

Trafik

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.

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 (≥ 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 (≥ 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 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	716 (82,1)	500 (57,3)	97 (11,1)
Leukopeni ^d	424 (48,6)	254 (29,1)	7 (0,8)

Organsystem Frekvens Föredragen term^a	Alla grader n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)
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)
Blodkärl <i>Vanliga</i>			
Venös trombo-embolism ^{*j}	28 (3,2)	11 (1,3)	7 (0,8)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum <i>Vanliga</i>			

Organsystem			
Frekvens			
Föredragen term^a	Alla grader n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)
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)
<i>Vanliga</i>			
Palmar-plantar erytrodysestesis yndrom [*]	16 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Mindre vanliga</i>			
Kutan lupus erythematosus [*]	1 (0,1)	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)

Organsystem Frekvens Föredragen term^a	Alla grader n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)
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.

^a. Föredragna termer följer MedDRA 17.1.

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

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

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

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

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

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

- h. Hudutslag omfattar följande föredragna termer: Hudutslag, makulopapulöst utslag, pruritiskt utslag, erytematöst utslag, papulöst utslag, dermatit, acneiform dermatit, toxiskt utslag.
- i. ILD/pneumonit omfattar alla rapporterade föredragna termer som ingår i den standardiserade MedDRA-frågan för interstitiell lungsjukdom (smal).
- j. Venös tromboembolism innefattar följande föredragna termer: lungemboli, emboli, djup ventrombos, perifer emboli, trombos.

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

	IBRANCE plus letrozol eller fulvestrant			Jämförelsearmar*		
Laboratorieavvikelser	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 A LAT	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 till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta

biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

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.

Farmakodynamik

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.

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. Effektresultat 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 händelse r (%)	194 (43,7)	137 (61,7)	245 (55,2)	160 (72,1)
Median PFS [månade r (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)

	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)
Risikkvot [(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)
Risikkvot (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)
		49,1 (41,4; 56,9)	62,4 (57,0; 67,6)	

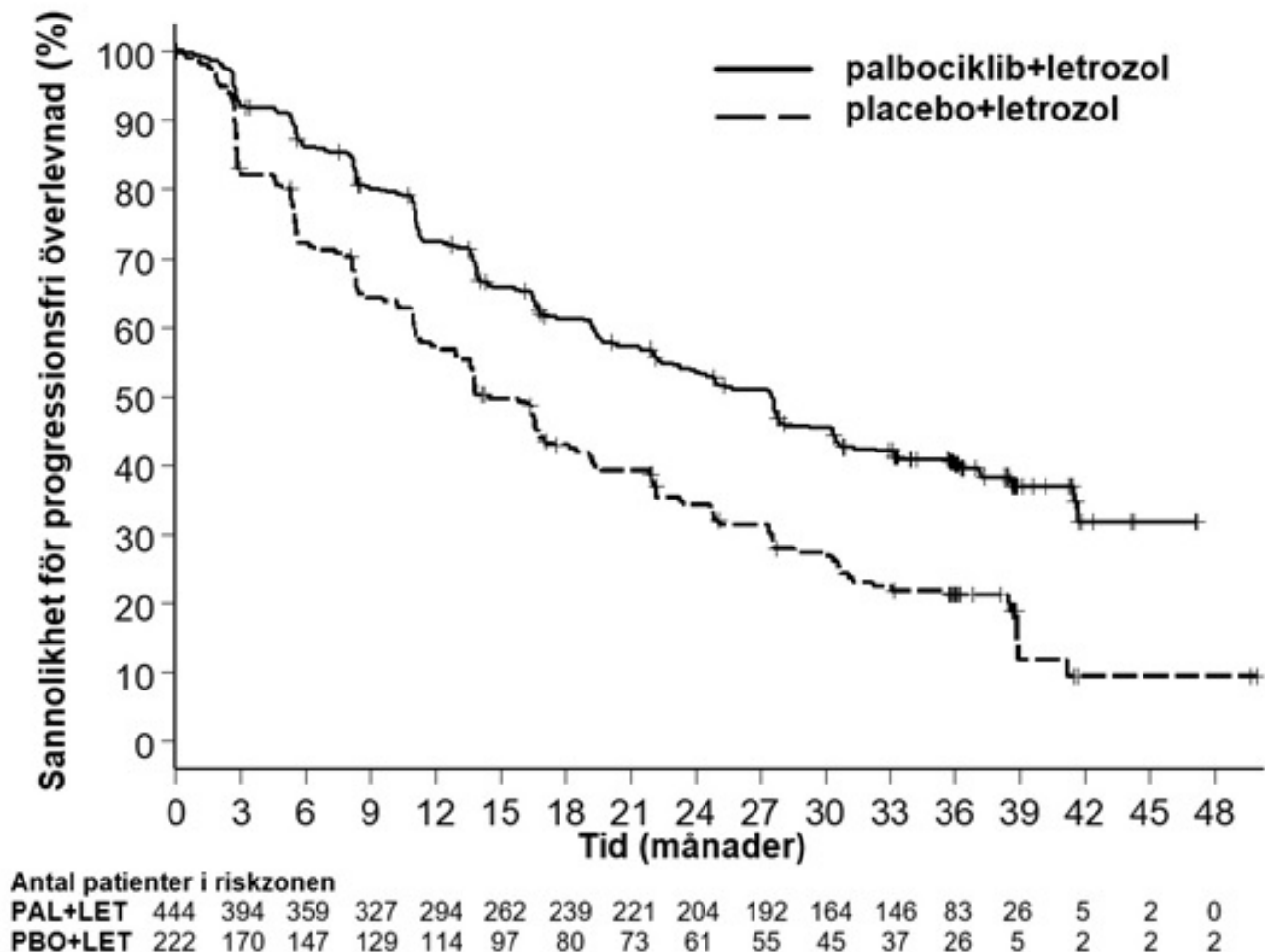
	Primär analys (brytdatum 26 februari 2016)		Uppdaterad analys (brytdatum 31 maj 2017)	
	IBRANCE plus letrozol (n = 444)	Placebo plus letrozol (n = 222)	IBRANCE plus letrozol (n = 444)	Placebo plus letrozol (n = 222)
ORR* mätbar sjukdom [% (95 % KI)]	60,7 (55,2; 65,9)			49,7 (42,0; 57,4)
CBR* [% (95 % 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-kurva över progressionsfri överlevnad (prövarens bedömning, intent-to-treat-population) – PALOMA-2-studien (31 maj 2017)



PAL = palbociklib, LET = letrozol, PBO = 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).

Resultaten från den slutliga OS-analysen från PALOMA-2-studien presenteras i tabell 8. Efter en medianuppföljningstid på 90 månader var de slutliga OS-resultaten inte statistiskt signifikanta. Kaplan-Meier-kurvan för OS visas i figur 2.

Tabell 8. PALOMA-2 (intent-to-treat-population) – Resultat för slutlig total överlevnad

Slutlig total överlevnad (OS) (brytdatum 15 november 2021)		
	IBRANCE plus letrozol (n = 444)	Placebo plus letrozol (n = 222)
Antal händelser (%)	273 (61,5)	132 (59,5)
Antal försökspersoner kvar i uppföljningen (%)	112 (25,2)	43 (19,4)
Median-OS (månader [95 % KI])	53,9 (49,8; 60,8)	51,2 (43,7; 58,9)

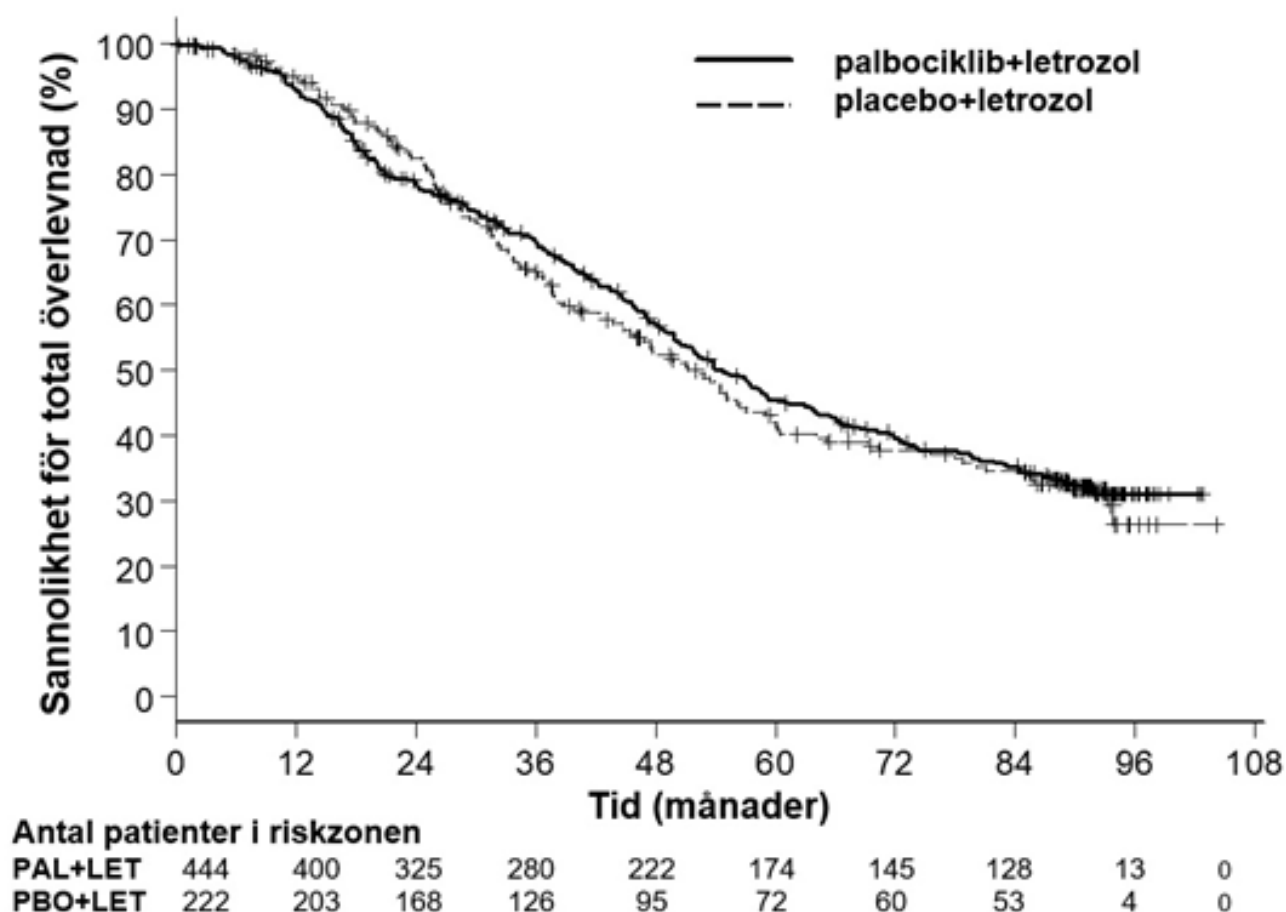
Risikkvot (95 % KI) och p-värde [†]	0,956 (0,777; 1,177), p = 0,6755 ^{†*}
---	--

KI = konfidensintervall.

* Ej statistiskt signifikant.

[†] 2-sidigt p-värde från log-rank-testet som stratifierats efter sjukdomsställe (visceral vs. icke-visceral) per randomisering.

Figur 2. Kaplan-Meier-kurva över total överlevnad (intent-to-treat-population) – PALOMA-2



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

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 getts (neo) adjuvant eller efter metastasering.

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

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

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

Studiens primära effektmått var PFS enligt prövarens bedömning, utvärderad i enlighet med RECIST 1.1. Understödjande PFS-analyser baserades på en oberoende central radiologisk granskning. Sekundära effektmått var ORR, CBR, OS, säkerhet och 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 9.

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 9. Relevanta Kaplan-Meier-kurvor visas i figur 3 respektive 4.

Tabell 9. Effektergebnat – 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*	

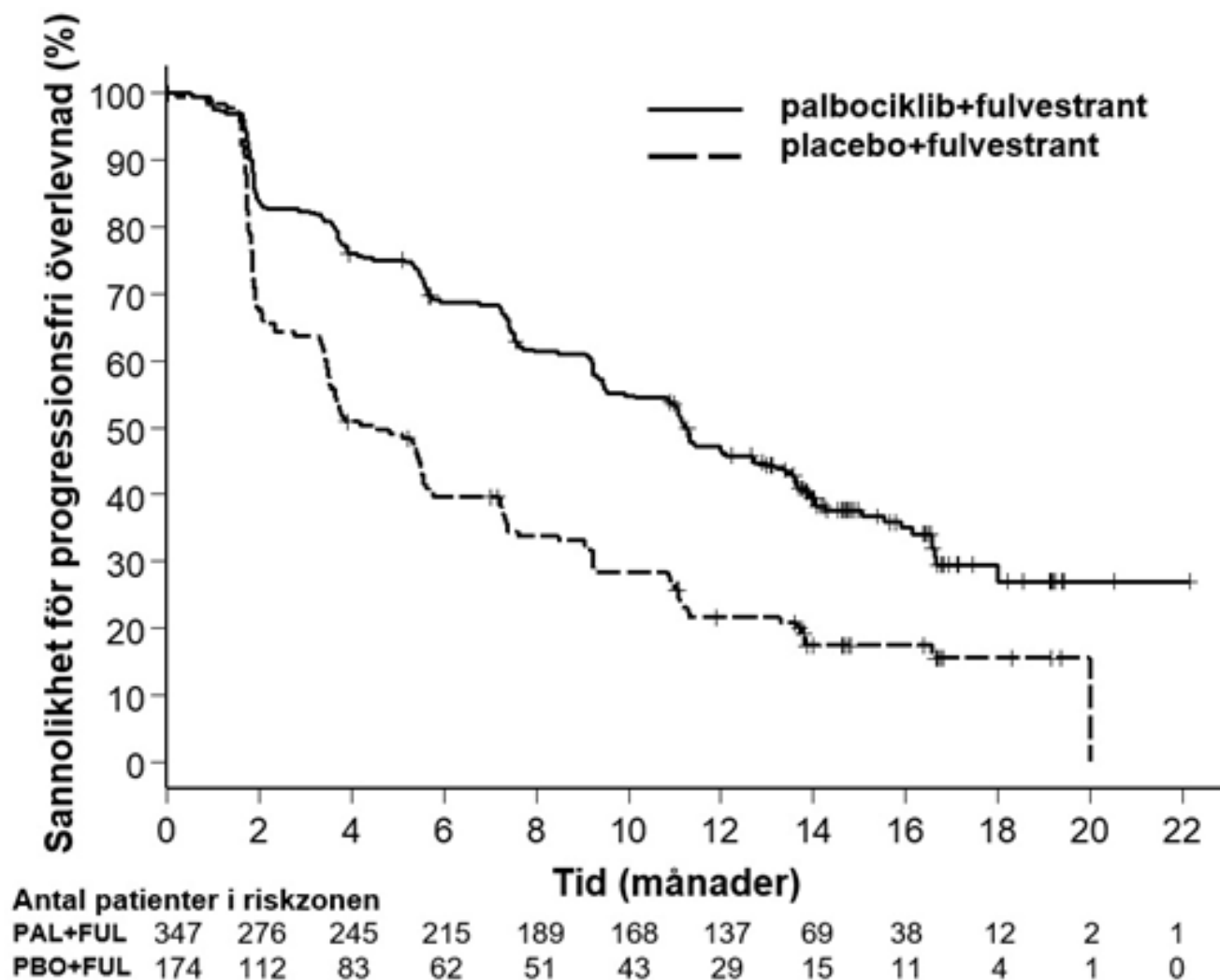
CBR = klinisk nytta, KI = konfidensintervall, n = antal patienter,
ORR = objektiv respons.

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

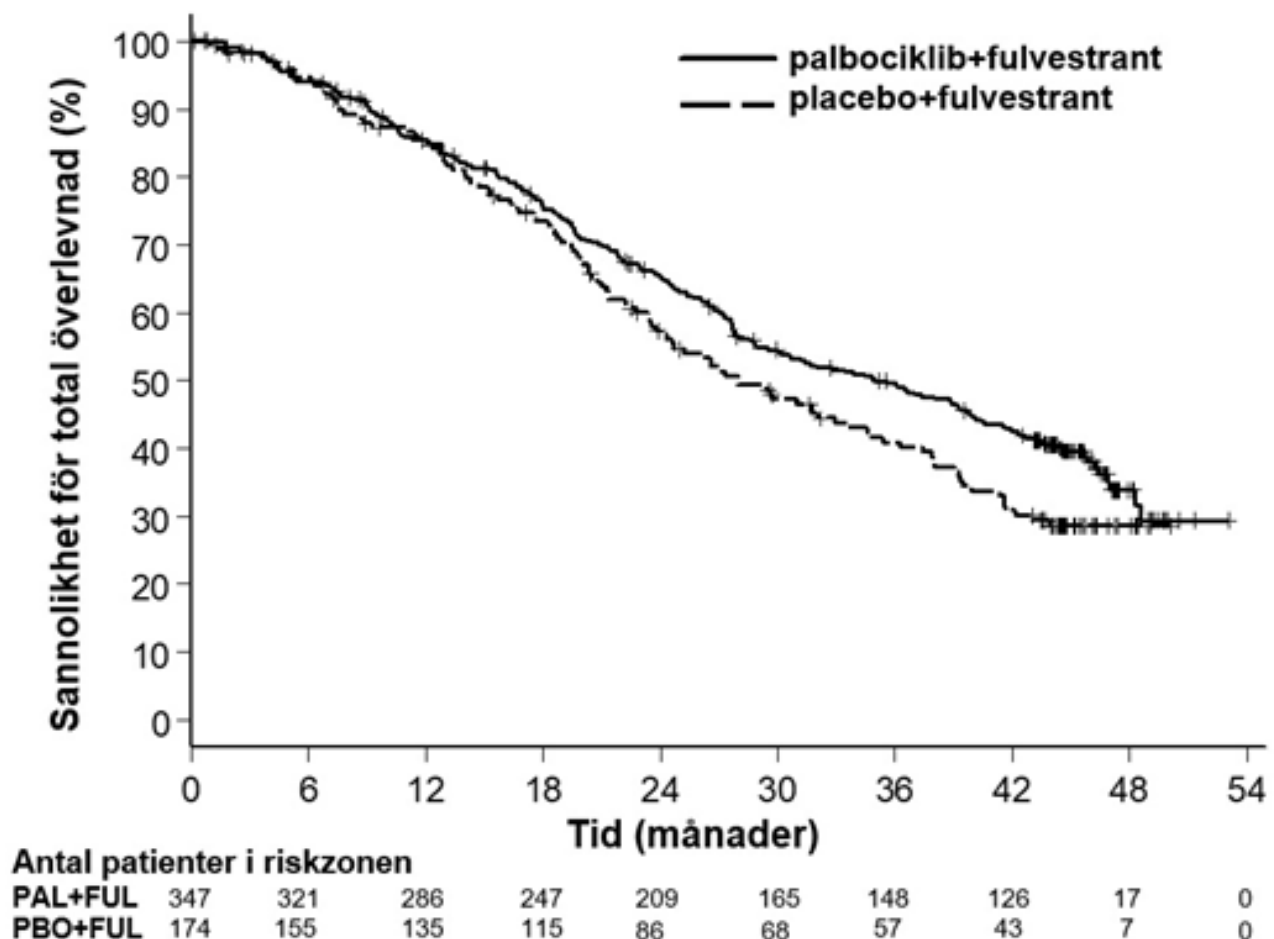


FUL = fulvestrant; PAL = palbociklib; PBO = placebo.

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



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

Ytterligare effektmått (ORR och TTR) bedöms i patientundergrupper med eller utan visceral sjukdom och visas i tabell 10.

Tabell 10. Effektnesultat 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 Dosering).

Farmakokinetik

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. 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

sulfotransferasenzymmer (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 [¹⁴C]palbociklib återfanns i median 92 % av den administrerade radioaktiva dosen på 15 dagar. Den främsta utsöndringsvägen var faeces (74 % av dosen), medan 17 % av dos en återfanns i urinen. Utsöndringen av oförändrat palbociklib i faeces och urin var 2 % respektive 7 % av den administrerade dos en.

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 ($60 \text{ ml/min} \leq CrCl < 90 \text{ ml/min}$), måttligt ($30 \text{ ml/min} \leq CrCl < 60 \text{ ml/min}$) respektive svårt ($< 30 \text{ ml/min}$) nedsatt njurfunktion i förhållande till försökspersoner med normal ($CrCl \geq 90 \text{ ml/min}$) 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.

Prekliniska uppgifter

De viktigaste resultaten avseende målorganen efter en engångsdos och/eller upprepade doser är effekter på hematolymfopoetiska organ samt på reproduktionsorganen hos handjur, som undersökts hos råtta och hund, och effekter på skelett och aktivt växande framtänder endast hos råtta. Dessa systemtoxiska effekter observerades i allmänhet vid kliniskt relevanta exponeringar baserat på AUC. Det fastställdes att effekterna på det hematolymfopoetiska systemet, det manliga reproduktionssystemet och framtänder var delvis till helt reversibla, medan effekten på skelettet inte hade återgått efter en 12-veckorsperiod utan dosering. 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} .

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 mikrogliom 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 upprepade doseringar 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 råtta 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 råtta. Lägre fostervikt sågs vid för moderdjuret toxiska doser på 300 mg/kg/dag hos råtta (3 gånger den kliniska exponeringen hos människa, baserat på AUC) och en ökad incidens av skelettavvikelser som omfattade de yttre falangerna på frambenen sågs vid för moderdjuret toxiska doser om 20 mg/kg/dag hos kanin (4 gånger den kliniska exponeringen hos människa, baserat på AUC). Faktisk fosterexponering och passage genom placenta har inte undersökts.

Innehåll

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.

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)

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Palbociklib

Miljörisk: Användning av palbociklib har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Palbociklib bryts ned i miljön.

Bioackumulering: Palbociklib har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Upon release of effluents from the water treatment plant, based on an aqueous dissipation DT_{50} of 0.5-1.7 days, palbociclib is expected to rapidly dissipate from the water to the sediment, with approximately 23.6 and 54.8% becoming irreversibly bound. Based on sediment DT_{50} values of 62.1 and >100 days, palbociclib has the potential to persist in certain sediment compartments, particularly those consisting of fine textured solids with higher organic carbon content. Total water-sediment system DT_{50} values ranged from 0.6 to 1.5 days.

Physical properties

Molecular formula: $C_{24}H_{29}N_7O_2$

Molecular weight: 447.54 Daltons

Solubility in unbuffered water⁴: 1400 µg/L

pKa for the functional group pyridine nitrogen: 3.9

pKa for the functional group secondary piperazine nitrogen: 7.4

Vapor pressure: $<1 \times 10^{-7}$ mmHg

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \times 10^9 \times (100 - R)) / (365 \times P \times V \times D \times 100) = 1.37 \times 10^{-6} \times A(100 - R)$$

$$\text{PEC} = 2.14 \times 10^{-3} \mu\text{g/L}$$

Where:

A =	15.636075 kg (total sold amount API in Sweden year 2021) ³
R =	0% removal rate (worst case scenario)
P =	number of inhabitants in Sweden = 10×10^6
V (L/day) =	wastewater volume per capita and day = 200 (ECHA default) ¹
D =	factor for waste water dilution by surface water flow = 10 (ECHA default) ¹

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

*Activated sludge microorganisms (guideline OECD 209)*⁵

EC₁₅ (respiration inhibition) = 1400 000 µg/L

EC₅₀ (respiration inhibition) = >1400 000 µg/L

*Green alga (Raphidocelis subcapitata) (guideline OECD 201)*⁶

LOEC 96 h (growth rate, chronic toxicity) = 2900 µg/L

NOEC 96 h (growth rate, chronic toxicity) = 900 µg/L

*Daphnids (Daphnia magna) (guideline OECD 211)*⁷

LOEC 21 days (reproduction, chronic toxicity) = 490 µg/L

NOEC 21 days (reproduction, chronic toxicity) = 270 µg/L

*Fathead Minnow (Pimephales promelas) (guideline OECD 210)*⁸

LOEC 32 days (growth, chronic toxicity) = 250 µg/L

NOEC 32 days (growth, chronic toxicity) = 130 µg/L

*Midge (Chironomus riparius) (guideline OECD 218)*⁹

LOEC 28 days (emergence, chronic toxicity) = 946 000 µg/kg

NOEC 28 days (emergence, chronic toxicity) = 513 000 µg/kg

Based on the lowest NOEC for the species *Pimephales promelas* and using the assessment factor² of 10, the PNEC is calculated to $130 / 10 = 13 \text{ µg/L}$.

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

$\text{PEC/PNEC} = 2.14 \times 10^{-3} / 13 = 1.65 \times 10^{-4}$, i.e. $\text{PEC/PNEC} \leq 0.1$

which justifies the phrase "Use of palbociclib has been considered to result in insignificant environmental risk".

Adsorption (guideline OECD 106)¹¹

Solid	K _d (L/Kg)	K _{oc} (L/Kg)
Activated sludge (Denton)	2506	7586
Activated sludge (Cambridge)	1789	6026

High-organic matter soil (TB-PF)	24 226	575 440
Sandy soil (Speyer 2.1)	1036	134 896
High-organic matter sediment (Brandywine creek)	3548	85 114
Low-organic matter sediment (Choptank River)	6535	1 096 478

Degradation

Biotic degradation

Simulation studies (guideline OECD 308)¹⁰

Length of study: 100 days

High organic sediment system: Brandywine creek

Low organic sediment system: Choptank river

Sediment extraction solvent: THF+0.5% NH₄OH

Supplemental extraction solvents: Water, methanol or hexane

The results from the study are shown in the table below.

Data on day 100	Brandywine creek	Choptank river
<i>Total system</i>		
Half-life (days)	1.5	0.6
Parent (% of radioactivity)	4.1	4.3
	0.5	1.0

Total $^{14}\text{CO}_2$ (% of radioactivity)		
<i>Aerobic Water Layer</i>		
Half-life (days)	1.7	0.5
Parent (% of radioactivity)	ND	ND
<i>Sediment Layer</i>		
Half-life (days)	>100	62.1
Bound (% of radioactivity)	54.8	23.6
Extractables (% of radioactivity)	41.2	52.7
Parent (% of radioactivity)	4.1	4.3

ND = not detected

Bound residue (NER) was determined using challenging extraction conditions in accordance with OECD 308, Annex 2. Therefore, the reported % bound in this regulatory accepted GLP study may be considered not bioavailable.

As no clear pattern of decline of parent substance was observed in the Brandywine Creek sediment extracts, the sediment layer DT_{50} is reported as >100 days, however the amount of parent was <5% of the applied radioactivity at all timepoints tested.

Justification of chosen degradation phrase

The simulation study (OECD 308) shows that the total system DT_{50} is in between 0.6 and 1.5 days. This is well below the $DT_{50} \leq 32$ days criterium for making the assessment that "palbociclib is degraded in the environment".

Bioaccumulation

Partitioning coefficient (guideline OECD 107)¹²

$\text{Log } D_{ow} = 0.228$ at pH 5

$\text{Log } D_{ow} = 1.11$ at pH 7

$\text{Log } D_{ow} = 2.26$ at pH 9

Justification of chosen bioaccumulation phrase

Since $\text{log } D_{ow} < 4$ at pH 7, palbociclib has low potential for bioaccumulation.

References

1. ECHA, European Chemicals Agency. 2016 Guidance on information requirements and chemical safety assessment chapter R16.
2. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment chapter R10.
3. IQVIA KG Consumption 2021 report.
4. Palbociclib Environmental risk assessment. May 2015.
5. Study report BR0847/B: PD-332,991: Activated sludge respiration inhibition test. October 2013.

6. Study report BR0864B: PD-332,991: Determination of toxicity to the green alga *Pseudokirchneriella subcapitata*. January 2014.
7. Study report BR0865B: PD-332,991: Determination of effects on reproduction to *Daphnia magna*. January 2014.
8. Study report BR0837/B: PD-332,991: Determination of effects on the Early Life-Stage of the fathead minnow (*Pimephales promelas*). February 2014.
9. Study report BR0886/B: PD-332,991: Determination of effects in sediment on emergence of the midge, *Chironomus riparius*. April 2014.
10. Study report 260E-290: Palbociclib: Aerobic transformation in aquatic sediment systems. January 2017.
11. Study report 260E-277: Palbociclib: Adsorption/desorption characteristics in representative soils, sediments, and activated sludge solids. June 2014.
12. Study report 260C-170: Determination of the n-octanol/water partition coefficient of palbociclib by the shake flask method. June 2014.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

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.

Förpackningsinformation

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

21 tablett(er) blister, 21844:54, F

63 tablett(er) blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

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

21 tablett(er) blister, 21844:54, F

63 tablett(er) blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

Filmdragerad tablett 125 mg Ovala, 16,2 × 8,6 mm, ljuslila filmdragerade tabletter märkta med "Pfizer" på den ena sidan och

"PBC 125" på den andra.

21 tablett(er) blister, 21844:54, F

63 tablett(er) blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

Följande produkter har även parallelldistribuerade förpackningar:

Filmdragerad tablett 75 mg

Filmdragerad tablett 100 mg

Filmdragerad tablett 125 mg