

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Brical 75 mg filmdragerade tabletter
Brical 100 mg filmdragerade tabletter
Brical 125 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Brical 75 mg filmdragerade tabletter
Varje filmdragerad tablett innehåller 75 mg palbociklib.

Brical 100 mg filmdragerade tabletter
Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg palbociklib.

Brical 125 mg filmdragerade tabletter
Varje filmdragerad tablett innehåller 125 mg palbociklib.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Brical 75 mg filmdragerade tabletter
Runda, 10,3 mm, ljuslila till lila filmdragerade tabletter märkta med "771" på den ena sidan och släta på den andra.

Brical 100 mg filmdragerade tabletter
Ovala, 15,0 × 8,0 mm, ljusgröna till gröna filmdragerade tabletter märkta med "772" på den ena sidan och släta på den andra.

Brical 125 mg filmdragerade tabletter
Ovala, 16,2 × 8,6 mm, ljuslila till lila filmdragerade tabletter märkta med "773" på den ena sidan och släta på den andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Brical 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 administreringssätt

Behandling med Brical 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 Brial 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 Brial 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 Brial 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 Brial 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 Brial.

Tabell 2. Dosjustering av Brial och hantering av hematologiska biverkningar

CTCAE-grad	Dosjustering
Grad 1 eller 2	Ingen dosjustering krävs.

Grad 3 ^a	Dag 1 i cykeln: Gör behandlingsuppehåll med Bricol 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>. Dag 15 i de första 2 cyklerna: Vid grad 3 på dag 15, fortsätt med Bricol 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 Bricol tills återhämtning skett till grad ≤ 2 . Återuppta behandlingen med nästa lägre dos.
Grad 4 ^a	Oavsett tidpunkt: Gör behandlingsuppehåll med Bricol tills återhämtning skett till grad ≤ 2 . Återuppta behandlingen med nästa lägre dos.

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 Bricol 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.

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

Särskilda populationer

Äldre

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

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering av Bricol 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 Bricol 75 mg en gång dagligen enligt schema 3/1 (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering av Bricol krävs för patienter med lätt, måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance $[\text{CrCl}] \geq 15 \text{ ml/min}$). 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

Det finns ingen relevant användning av palbociklib hos en pediatrik population för behandling av bröstcancer. Effekten av palbociklib hos barn och ungdomar < 18 år har inte påvisats. Tillgängliga data beskrivs i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2.

Administreringssätt

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

Brical-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.

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 palbociklib 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 palbociklib när det tas i kombination med endokrin behandling.

I kliniska studier (PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3) hade 1,4 % av de palbociklibbehandlade 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 palbociklib omedelbart avbrytas och patienten undersökas. Brical ska sättas ut permanent hos patienter med allvarlig ILD eller pneumonit (se avsnitt 4.2).

Infektioner

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

Infektioner har rapporterats med högre frekvens hos patienter som behandlades med palbociklib 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 palbociklib 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.

Venös tromboembolism

Händelser med venös tromboembolism har rapporterats hos patienter som behandlas med palbociklib (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas avseende tecken och symtom på djup ventrombos och lungemboli och behandlas på medicinskt lämpligt sätt.

Nedsatt leverfunktion

Palbociklib 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

Palbociklib 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 palbociklib minskas till 75 mg en gång dagligen. Efter utsättning av en stark CYP3A4-hämmare ska dosen av palbociklib ökas (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 Brial (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 palbociklib 125 mg minskade AUC_{inf} och C_{max} för palbociklib med 32 % respektive 11 %, jämfört med då enbart en engångsdos om 125 mg palbociklib administrerades. Ingen dosjustering behövs för måttliga CYP3A-inducerare (se avsnitt 4.4).

Effekt av syrareducerande preparat

Samtidig administrering av flera doser av PPI:n rabeprazol tillsammans med en 125 mg palbociklib-tablett under fasta hade ingen effekt på hastigheten eller omfattningen av upptaget av palbociklib jämfört med då enbart en 125 mg palbociklibtablett 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, pimoqid, kinidin, sirolimus och takrolimus) kan behöva reduceras när de ges samtidigt med palbociklib eftersom palbociklib 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, fluvastatin 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).

Läkemedelsinteraktioner mellan palbociklib och statiner

Samtidig användning av palbociklib och statiner, som är substrat till CYP3A4 och/eller BCRP, kan öka risken för rabdomyolys på grund av ökad statinkoncentration i plasma. Fall av rabdomyolys, inklusive fall med dödlig utgång, har rapporterats efter samtidig administrering av palbociklib och simvastatin eller atorvastatin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

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 4.4).

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av palbociklib hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Palbociklib 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 5.3). Män bör därför överväga spermaförvaring innan behandling med Bricol inleds.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Brical har liten effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Brical 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 Brical 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 palbociklib i randomiserade kliniska studier, oavsett kombination.

Permanent utsättning på grund av en biverkning krävdes hos 5,2 % av patienterna som fick palbociklib 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) och erfarenheter efter marknadsintroduktionen

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 ^e Trombocytopeni ^f <i>Vanliga</i> Febril neutropeni	716 (82,1) 424 (48,6) 258 (29,6) 194 (22,2) 12 (1,4)	500 (57,3) 254 (29,1) 45 (5,2) 16 (1,8) 10 (1,1)	97 (11,1) 7 (0,8) 2 (0,2) 4 (0,5) 2 (0,2)

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)
Blodkärl <i>Vanliga</i> Venös tromboembolism ^j	28 (3,2)	11 (1,3)	7 (0,8)
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)
Hud och subkutan vävnad <i>Mycket vanliga</i> Hudutslag ^h Alopeci Torr hud <i>Vanliga</i> Palmar-plantar erytrodysestesisyndrom <i>Mindre vanliga</i> Kutan lupus erythematosus Erythema multiforme	158 (18,1) 234 (26,8) 93 (10,7) 16 (1,8) 1 (0,1) 1 (0,1)	7 (0,8) Ej tillämpl. 0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0)	0 (0,0) Ej tillämpl. 0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0) 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 och provtagningar <i>Mycket vanliga</i> Förhöjt ALAT Förhöjt ASAT <i>Vanliga</i> Förhöjt blodkreatinin	92 (10,6) 99 (11,4) 57 (6,5)	18 (2,1) 25 (2,9) 3 (0,3)	1 (0,1 %) 0 (0,0 %) 2 (0,2)

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

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)

Laboratorieavvikelser	Palbociklib 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
Förhöjt blodkreatinin	95,5	1,6	0,3	86,8	0,0	0,0
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 palbociklib 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 palbociklib 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 palbociklib i hela det kliniska programmet.

Pediatrik population

Palbociklib, i kombination med kemoterapi, utvärderades hos 79 pediatrika patienter med solida tumörer inklusive r/r Ewings sarkom (EWS) i studie A5481092 (se avsnitt 5.1). Säkerhetsprofilen för palbociklib i denna pediatrika population överensstämde med den kända säkerhetsprofilen hos den vuxna populationen.

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

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

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: L01EF01.

Verkningsmekanism

Palbociklib är en starkt selektiv och reversibel hämmare av cyklinberoende kinas (CDK) 4 och 6. I signalledjan 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, korregerat 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: palbociklib 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

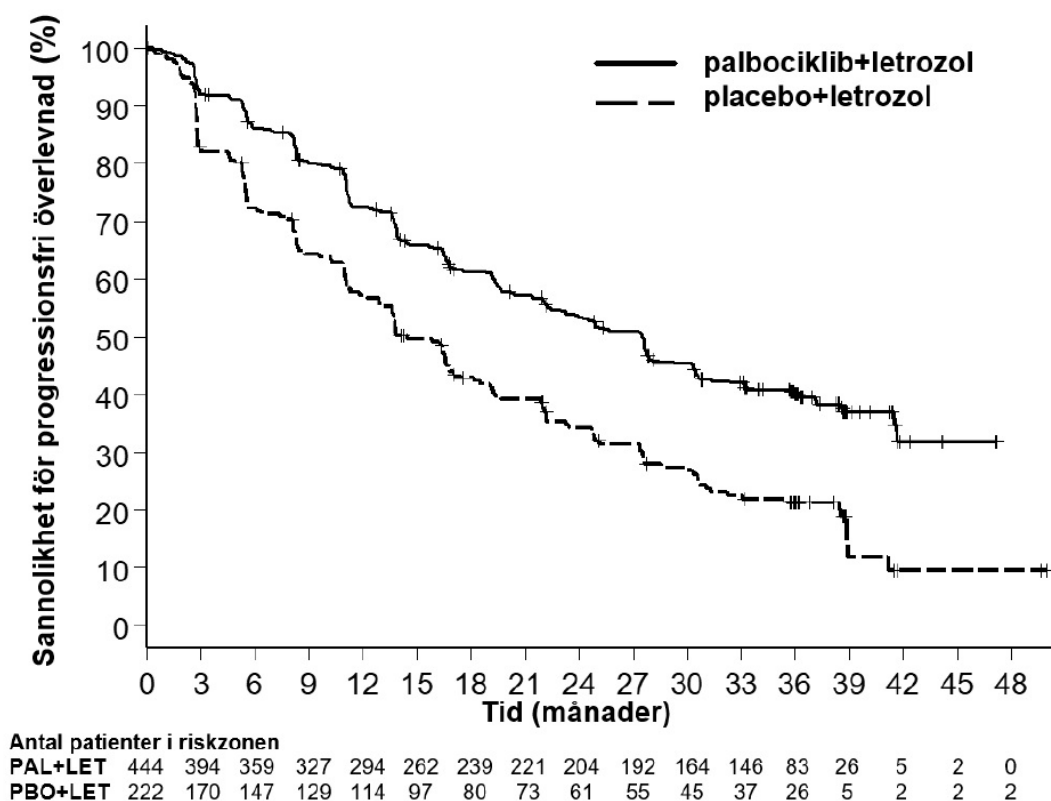
	Primär analys (brytdatum 26 februari 2016)		Uppdaterad analys (brytdatum 31 maj 2017)	
	Palbociklib plus letrozol (n = 444)	Placebo plus letrozol (n = 222)	Palbociklib plus letrozol (n = 444)	Placebo plus letrozol (n = 222)
Progressionsfri överlevnad enligt prövarens bedömning				
Antal händelser (%)	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-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. Effektnesultat 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	
	Palbociklib plus letrozol (n=214)	Placebo plus letrozol (n=110)	Palbociklib 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)

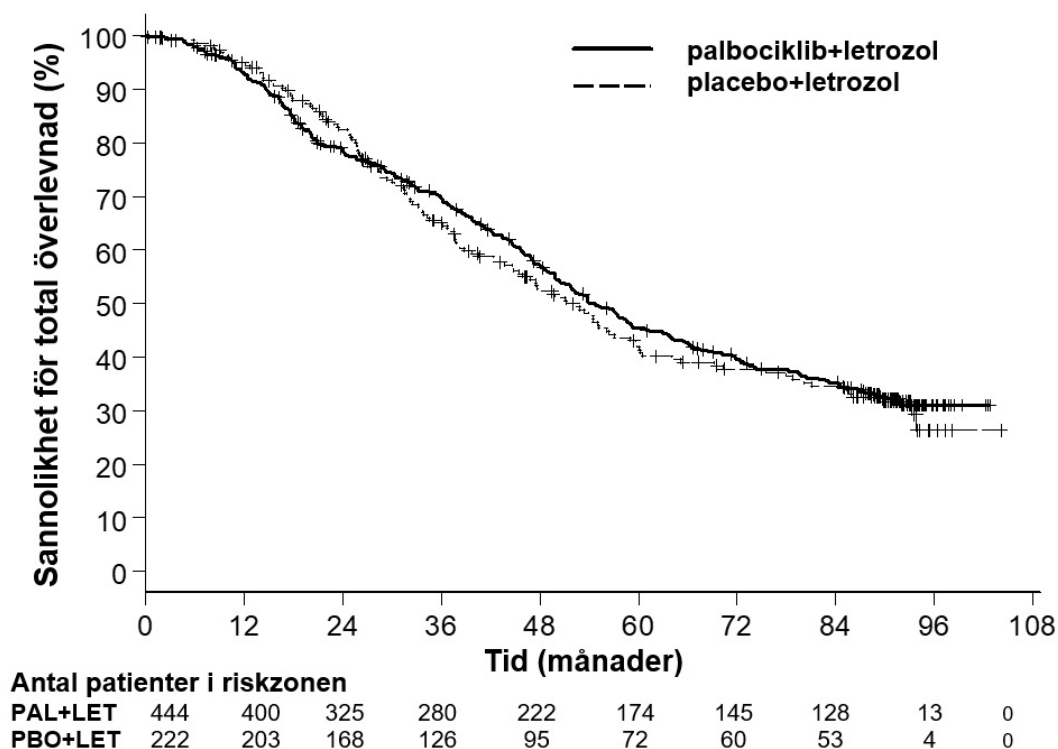
	Palbociklib plus letrozol (n = 444)	Placebo plus letrozol (n = 222)
Antal händelser (%)	273 (61,5)	132 (59,5)
Antal försökspersoner kvar i uppföljningen (%)	112 (25,2)	43 (19,4)
Median-OS (månader [95 % KI])	53,9 (49,8; 60,8)	51,2 (43,7; 58,9)
Risikkvot (95 % KI) och p-värde [†]	0,956 (0,777; 1,177), 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: palbociklib 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 interimsanalysen 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. Effektnesultat – PALOMA-3-studien (prövarens bedömning, intent-to-treat-population)

population)	Uppdaterad analys (brytdatum 23 oktober 2015)	
	Palbociklib 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)
Riskkvot (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)
Riskkvot (95 % KI) och p-värde [†]	0,814 (0,644, 1,029) p=0,0429 ^{†*}	

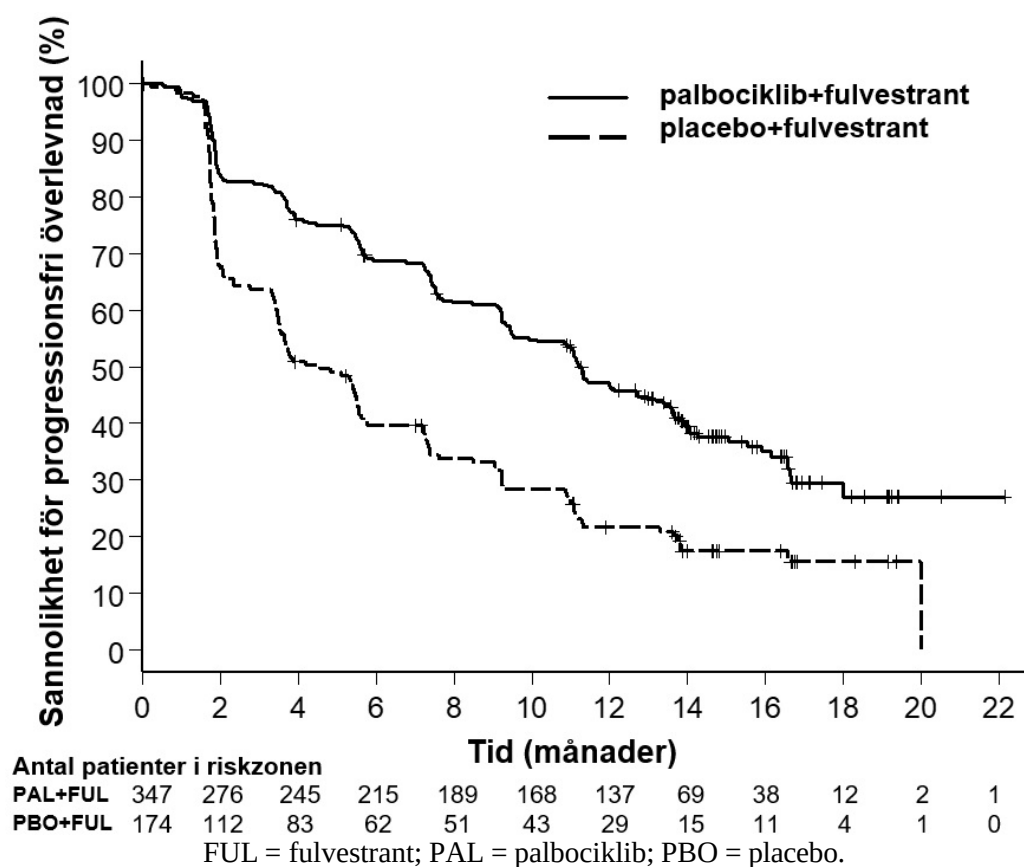
CBR = klinisk nytta, KI = konfidensintervall, n = antal patienter, ORR = objektiv respons.

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

* Ej statistiskt signifikant.

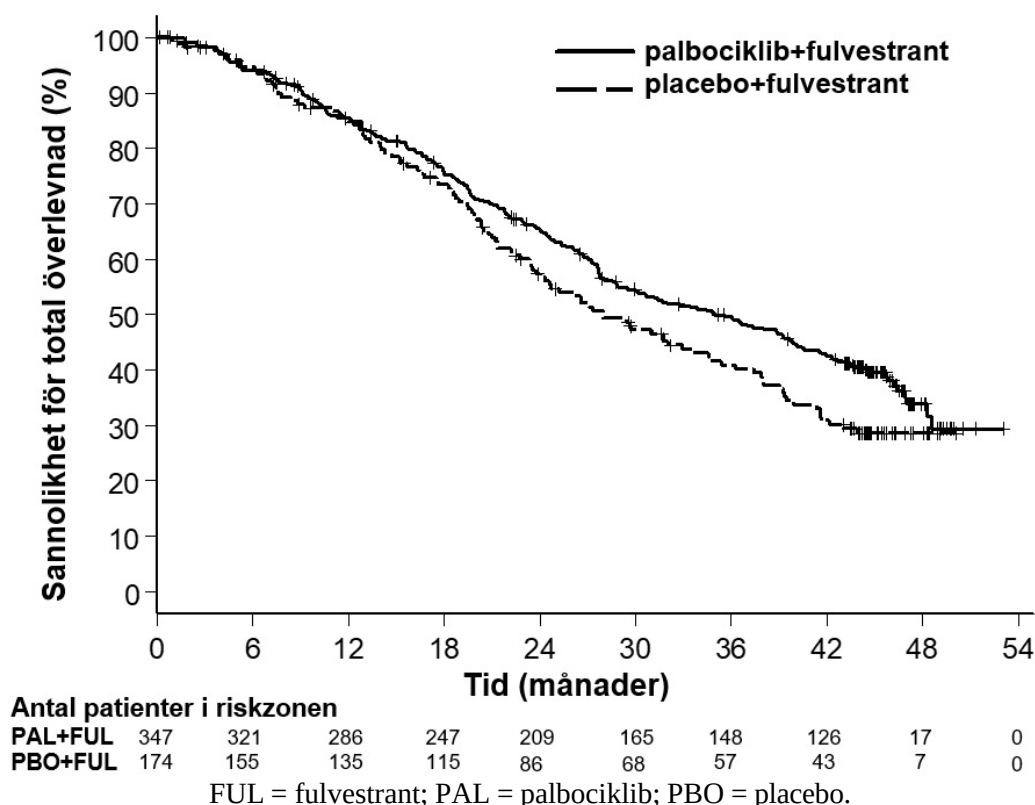
[†] 1-sidigt p-värde från log-rank-testet som stratifierats efter förekomst av visceral metastaser och känslighet för tidigare endokrin behandling per randomisering.

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



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)



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

Tabell 10. Effektnätresultat vid visceral och icke-visceral sjukdom från PALOMA-3-studien (intent-to-treat-population)

	Visceral sjukdom		Icke-visceral sjukdom	
	Palbociklib plus fulvestrant (n=206)	Placebo plus fulvestrant (n=105)	Palbociklib 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]; $p < 0,001$).

Pediatrisk population

I en öppen, randomiserad fas 2-del av studie A5481092 jämfördes effekten av kombinationen palbociklib med irinotekan (IRN) och temozolomid (TMZ) med enbart IRN och TMZ vid behandling av barn (2 till < 18 år) och unga vuxna (18 till 20 år) med r/r EWS, för vilka ingen standardbehandling finns tillgänglig.

Den förspecificerade interimanalysen genomfördes baserat på 33 händelser med händelsefri överlevnad (EFS) (61,1 % av 54 deltagare). Observerad HR för palbociklib + IRN + TMZ jämfört med enbart IRN + TMZ var 2,03 (95 % KI: 0,902-4,572; stratifierat 1-sidigt p-värde = 0,9621).

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för referensläkemedlet innehållande palbociklib 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 palbociklib 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 palbociklib 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 palbociklib 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 palbociklib 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 sulfotransferasenzym (SULT) visade att CYP3A och SULT2A1 främst är involverade i nedbrytningen av palbociklib.

Eliminering

Det geometriska medelvärde 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 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

Exponeringen för palbociklib hos barn, ungdomar och unga vuxna med r/r solida tumörer var likartad i de olika åldersgrupperna (≤ 6 år, > 6 till < 12 år, ≥ 12 till < 18 år och ≥ 18 år) i dosintervallet 55-95 mg/m² (BSA-normaliserad palbociklibdosering) administrerat oralt en gång dagligen dag 1 till 14 följt av 7 dagars uppehåll. Exponeringen för palbociklib vid steady state vid dosen 75 mg/m² en gång dagligen i den pediatrika populationen liknade den som observerades hos vuxna deltagare vid den godkända dosen på 125 mg en gång dagligen (administrerat dag 1 till dag 21 följt av 7 dagars uppehåll).

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 ml/min $\leq$ CrCl < 90 ml/min), måttligt (30 ml/min $\leq$ CrCl < 60 ml/min) respektive svårt (< 30 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 efter en engångsdos och/eller upprepade doser är effekter på hematolymfopoetiska organ samt på reproduktionsorganen hos handjur, som undersökts hos råttor och hund, och effekter på skelett och aktivt växande framtänder endast hos råttor. 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 $\geq 100 \text{ mg/kg/dag}$. 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 råtta 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 råtta 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 råtta 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.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Krospovidon
Magnesiumstearat
Glukonolakton
Glutaminsyra

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

30 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

OPA/Al/PVC/Al blister. Varje kartong innehåller 21 filmdragerade tabletter eller 63 filmdragerade tabletter.

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

Adalvo Limited
Malta Life Science Park, Building 1, Level 4
Sir Temi Zammit Buildings,
San Gwann, SGN 3000, Malta

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

75 mg: 68658
100 mg: 68659
125 mg: 68660

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2026-04-28

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-02-28