

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IBRANCE 75 mg kapsułki twarde
IBRANCE 100 mg kapsułki twarde
IBRANCE 125 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

IBRANCE 75 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 75 mg palbocyklibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda kapsułka twarda zawiera 56 mg laktozy jednowodnej.

IBRANCE 100 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 100 mg palbocyklibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda kapsułka twarda zawiera 74 mg laktozy jednowodnej.

IBRANCE 125 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 125 mg palbocyklibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda kapsułka twarda zawiera 93 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki twarde.

IBRANCE 75 mg kapsułki twarde

Nieprzezroczysta, twarda kapsułka o jasnopomarańczowym korpusie (z białym nadrukiem „PBC 75”) z jasnopomarańczowym wieczkiem (z białym nadrukiem „Pfizer”). Długość kapsułki wynosi 18 mm ± 0,3 mm.

IBRANCE 100 mg kapsułki twarde

Nieprzezroczysta, twarda kapsułka o jasnopomarańczowym korpusie (z białym nadrukiem „PBC 100”) z karmelowym wieczkiem (z białym nadrukiem „Pfizer”). Długość kapsułki wynosi 19,4 mm ± 0,3 mm.

IBRANCE 125 mg kapsułki twarde

Nieprzezroczysta, twarda kapsułka o karmelowym korpusie (z białym nadrukiem „PBC 125”) z karmelowym wieczkiem (z białym nadrukiem „Pfizer”). Długość kapsułki wynosi 21,7 mm ± 0,3 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy IBRANCE jest wskazany w leczeniu HR-dodatniego (receptor hormonalny), HER2-ujemnego (receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2) raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami:

- w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy;
- w skojarzeniu z fulwestrantem u kobiet po uprzedniej hormonoterapii (patrz punkt 5.1).

U kobiet w okresie przed- i okołomenopauzalnym hormonoterapię należy skojarzyć z agonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym IBRANCE powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Dawkowanie

Zalecana dawka palbocyklibu to 125 mg podawane raz na dobę przez 21 kolejnych dni, po których następuje 7 dni przerwy w leczeniu (schemat 3/1), co stanowi pełny cykl 28 dni. Leczenie produktem leczniczym IBRANCE należy kontynuować, dopóki pacjent odnosi korzyści z leczenia lub do wystąpienia nieakceptowalnych objawów toksyczności.

Podczas jednoczesnego stosowania z palbocyklibem, zalecana dawka letrozolu to 2,5 mg podawane doustnie raz na dobę w sposób ciągły w trakcie 28-dniowego cyklu (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego zawierającego letrozol). Leczenie kobiet w okresie przed- i okołomenopauzalnym palbocyklibem w skojarzeniu z letrozolem należy zawsze skojarzyć z agonistą LHRH (patrz punkt 4.4).

Podczas jednoczesnego stosowania z palbocyklibem, zalecana dawka fulwestrantu to 500 mg podawane domięśniowo w dniach 1., 15. oraz 29., a następnie raz na miesiąc (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego zawierającego fulwestrant). Pacjentki w okresie przed- i okołomenopauzalnym przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego palbocyklibem i fulwestrantem oraz w jego trakcie powinny być leczone agonistami LHRH zgodnie z miejscową praktyką kliniczną.

Pacjentom należy zalecić przyjmowanie dawki produktu leczniczego każdego dnia o tej samej porze. Jeśli wystąpią wymioty lub pacjent zapomni przyjąć dawkę produktu leczniczego, nie powinien w tym samym dniu przyjmować dodatkowej dawki. Kolejną przepisaną dawkę produktu leczniczego należy przyjąć o zwykłej porze.

Dostosowanie dawki

Modyfikacja dawki produktu leczniczego IBRANCE jest zalecana w oparciu o indywidualny profil bezpieczeństwa i tolerancji.

Ograniczenie niektórych działań niepożądanych może wymagać tymczasowego przerwania lub opóźnienia przyjęcia dawki i (lub) zmniejszenia dawki albo całkowitego zaprzestania stosowania produktu leczniczego, jak zostało to przedstawione na schematach zmniejszania dawki zamieszczonych w tabelach 1, 2 i 3 (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Tabela 1. Zalecane dostosowanie dawki produktu IBRANCE ze względu na działania niepożądane

| Poziom dawki | Dawka |
|-----------------------------|-------------|
| Zalecana dawka | 125 mg/dobę |
| Pierwsze zmniejszenie dawki | 100 mg/dobę |
| Drugie zmniejszenie dawki | 75 mg/dobę* |

* Jeśli konieczne jest dalsze zmniejszenie dawki poniżej 75 mg/dobę, należy przerwać leczenie.

Pełną morfologię krwi należy wykonać przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym IBRANCE i na początku każdego cyklu terapii, jak również w dniu 14. pierwszych 2 cykli oraz według wskazań klinicznych.

Zaleca się, aby produkt leczniczy IBRANCE podawać pacjentom, u których bezwzględna liczba neutrofilów (ANC) wynosi $\geq 1000/\text{mm}^3$, a liczba płytek krwi $\geq 50\ 000/\text{mm}^3$.

Tabela 2. Dostosowanie dawki produktu IBRANCE – toksyczność hematologiczna

| Stopień CTCAE | Modyfikacje dawki |
|---|---|
| Stopień 1 lub 2 | Modyfikacja dawki nie jest wymagana. |
| Stopień 3 ^a | <u>Dzień 1. cyklu</u> Wstrzymać podawanie IBRANCE, powtórzyć pełną morfologię krwi w ciągu 1 tygodnia. Po uzyskaniu poprawy stanu zdrowia do stopnia ≤ 2 . rozpocząć kolejny cykl według <i>tego samego schematu dawkowania</i> . <u>Dzień 14. pierwszych 2 cykli</u> Należy kontynuować podawanie IBRANCE w aktualnie przyjmowanej dawce do zakończenia cyklu. Powtórzyć pełną morfologię krwi w dniu 21. W przypadku powolnego (>1 tygodnia) ustępowania objawów neutropenii stopnia 3. lub neutropenii stopnia 3. nawracającej w kolejnych cyklach, należy rozważyć zmniejszenie dawki. |
| Stopień 3 ANC ^b (<1000 do 500/mm ³) + gorączka $\geq 38,5^\circ\text{C}$ i (lub) zakażenie | Wstrzymać podawanie IBRANCE do złagodzenia objawów do stopnia ≤ 2 . Wznowić przyjmowanie produktu w kolejnej mniejszej dawce. |
| Stopień 4 ^a | Wstrzymać podawanie IBRANCE do złagodzenia objawów do stopnia ≤ 2 . Wznowić przyjmowanie produktu w kolejnej mniejszej dawce. |

Stopnie według CTCAE wersja 4.0.

ANC = absolute neutrophil counts (całkowita liczba neutrofilów); CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (Kryteria opisujące działania niepożądane); DGN = dolna granica normy

^a Tabela odnosi się do wszystkich hematologicznych działań niepożądanych z wyjątkiem limfopenii (o ile nie wiąże się ze zdarzeniami klinicznymi, np. zakażeniami oportunistycznymi).

^b ANC: stopień 1: ANC < DGN - 1500/mm³; stopień 2: ANC 1000 - <1500/mm³; stopień 3: ANC 500 - <1000/mm³; stopień 4: ANC <500/mm³.

Tabela 3. Dostosowanie dawki produktu IBRANCE – toksyczność niehematologiczna

| Stopień CTCAE | Modyfikacje dawki |
|--|---|
| Stopień 1 lub 2 | Modyfikacja dawki nie jest wymagana. |
| Toksyczność niehematologiczna stopnia ≥ 3 . (jeśli utrzymuje się pomimo leczenia) | Wstrzymać do czasu złagodzenia objawów do: <ul style="list-style-type: none"> • stopnia ≤ 1.; • stopnia ≤ 2. (o ile nie uznano za zagrożenie bezpieczeństwa pacjenta) Wznowić przyjmowanie produktu w kolejnej mniejszej dawce. |

Stopnie według CTCAE wersja 4.0.

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (Kryteria opisujące działania niepożądane)

Szczególne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowywania dawki produktu leczniczego IBRANCE u pacjentów w wieku ≥ 65 lat (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowywania dawki produktu leczniczego IBRANCE u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina całkowita $\leq 1 \times$ górna granica normy [GGN] i aminotransferaza asparaginianowa [AspAT] $> 1 \times$ GGN lub bilirubina całkowita $> 1-1,5 \times$ GGN i dowolna wartość AspAT). Nie ma wystarczających danych dotyczących pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina całkowita $> 1,5 \times$ GGN i dowolna wartość AspAT), aby wydać jakiegokolwiek zalecenia dotyczące dostosowywania dawki. Pacjentom z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby produkt leczniczy IBRANCE należy podawać po dokładnym rozważeniu potencjalnych korzyści i zagrożeń pod ścisłą obserwacją w kierunku objawów toksyczności (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawki produktu leczniczego IBRANCE u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny [CrCl] ≥ 30 ml/min). Nie ma wystarczających danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CrCl < 30 ml/min) lub wymagających hemodializ, aby wydać jakiegokolwiek zalecenia dotyczące dostosowywania dawki. Pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek produkt leczniczy IBRANCE należy podawać po dokładnym rozważeniu potencjalnych korzyści i zagrożeń pod ścisłą obserwacją w kierunku objawów toksyczności (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego IBRANCE u dzieci i młodzieży w wieku ≤ 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy IBRANCE należy stosować doustnie. Należy przyjmować go z jedzeniem, najlepiej podczas posiłku, aby zapewnić stałą ekspozycję na palbocyklib (patrz punkt 5.2). Palbocyklibu nie należy przyjmować z grejpfrutami lub sokiem grejpfrutowym (patrz punkt 4.5).

Kapsułki produktu leczniczego IBRANCE należy połykać w całości (przed połknięciem nie wolno ich żuć, kruszyć ani otwierać). Kapsułki nie należy przyjąć, jeśli jest pęknięta lub została w jakikolwiek inny sposób uszkodzona.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Stosowanie produktów zawierających ziele dziurawca zwyczajnego (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Kobiety w wieku przed- i okołomenopauzalnym

Ze względu na mechanizm działania inhibitorów aromatazy, u kobiet w wieku przed- i okołomenopauzalnym, którym produkt leczniczy IBRANCE podawany jest w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy, obowiązkowa jest ablacja lub zahamowanie czynności jajników z zastosowaniem agonisty LHRH. Skojarzone stosowanie palbocyklibu z fulwestrantem u kobiet w wieku przed- i okołomenopauzalnym było badane tylko w skojarzeniu z agonistami LHRH.

Krytyczna choroba z przerzutami do narządów trzewnych

Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności palbocyklibu u pacjentów z krytyczną chorobą z przerzutami do narządów trzewnych (patrz punkt 5.1).

Zaburzenia hematologiczne

U pacjentów, u których wystąpiły objawy neutropenii w stopniu 3 lub 4, zalecane jest przerwanie leczenia lub zmniejszenie dawki, bądź też opóźnienie rozpoczęcia cykli leczenia. Pacjentów należy odpowiednio monitorować (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Zakażenia

Ponieważ produkt leczniczy IBRANCE wykazuje właściwości mielosupresyjne, może powodować u pacjentów większą skłonność do zakażeń.

W randomizowanych badaniach klinicznych zakażenia zgłaszano częściej u pacjentów leczonych produktem IBRANCE, niż u pacjentów leczonych w odpowiedniej grupie kontrolnej. Zakażenia w stopniu ciężkości 3 oraz 4 występowały odpowiednio u 4,5% oraz 0,7% pacjentów leczonych produktem IBRANCE w dowolnej kombinacji produktów leczniczych (patrz punkt 4.8).

Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia objawów zakażeń i odpowiednio leczyć (patrz punkt 4.2).

Lekarze powinni poinformować pacjentów, aby niezwłocznie zgłaszali wszelkie epizody gorączki.

Zaburzenia czynności wątroby

Ze względu na brak danych, produkt leczniczy IBRANCE należy stosować ostrożnie u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Ze względu na brak danych, produkt leczniczy IBRANCE należy stosować ostrożnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów lub induktorów CYP3A4

Silne inhibitory CYP3A4 mogą prowadzić do nasilenia objawów toksyczności (patrz punkt 4.5). Podczas leczenia palbocyklibem należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A. Jednoczesne stosowanie należy rozważyć dopiero po starannej ocenie potencjalnych korzyści i ryzyka. Jeżeli stosowanie z silnym inhibitorem CYP3A4 jest nieuniknione, należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego IBRANCE do 75 mg raz na dobę. Po przerwaniu podawania silnego inhibitora należy zwiększyć dawkę produktu leczniczego IBRANCE (po 3–5 okresach półtrwania inhibitora) do dawki stosowanej przed rozpoczęciem leczenia silnym inhibitorem CYP3A (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie induktorów CYP3A może prowadzić do zmniejszenia ekspozycji na palbocyklib, a w konsekwencji do braku skuteczności. W związku z tym należy unikać jednoczesnego stosowania palbocyklibu z silnymi induktorami CYP3A4. Nie ma potrzeby dostosowywania dawki w przypadku jednoczesnego podawania palbocyklibu z umiarkowanymi induktorami CYP3A (patrz punkt 4.5).

Kobiety w wieku rozrodczym lub ich partnerzy

Podczas stosowania produktu leczniczego IBRANCE kobiety w wieku rozrodczym lub ich partnerzy muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji (patrz punkt 4.6).

Laktoza

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Palbocyklib jest metabolizowany głównie przez CYP3A i enzym sulfotransferazę SULT2A1. *In vivo* palbocyklib jest słabym, zależnym od czasu inhibitorem CYP3A.

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę palbocyklibu

Wpływ inhibitorów CYP3A

Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek 200 mg itrakonazolu i pojedynczej dawki 125 mg palbocyklibu spowodowało zwiększenie całkowitej ekspozycji na palbocyklib (AUC_{inf}) i maksymalnego stężenia (C_{max}) odpowiednio o około 87% i 34% w stosunku do podawania pojedynczej dawki 125 mg palbocyklibu w monoterapii.

Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A, w tym między innymi: klarytromycyny, indynawiru, itrakonazolu, ketokonazolu, lopinawiru/rytonawiru, nefazodonu, nelfinawiru, posakonazolu, sakwinawiru, telaprewiru, telitromycyny i worykonazolu, jak również grejpfrutów lub soku grejpfrutowego (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Nie ma konieczności dostosowywania dawki w przypadku łagodnych i umiarkowanych inhibitorów CYP3A.

Wpływ induktorów CYP3A

Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek 600 mg ryfampicyny i pojedynczej dawki 125 mg palbocyklibu spowodowało zmniejszenie AUC_{inf} i C_{max} palbocyklibu odpowiednio o 85% i 70% w stosunku do podawania pojedynczej dawki 125 mg palbocyklibu w monoterapii.

Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP3A, w tym między innymi: karbamazepiny, enzalutamidu, fenytoiny, ryfampicyny i ziela dziurawca zwyczajnego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek dobowych 400 mg modafinilu, umiarkowanego induktora CYP3A, i pojedynczej dawki 125 mg produktu leczniczego IBRANCE spowodowało zmniejszenie AUC_{inf} i C_{max} palbocyklibu odpowiednio o 32% i 11% w stosunku do podawania pojedynczej dawki 125 mg produktu leczniczego IBRANCE w monoterapii. Nie ma potrzeby dostosowywania dawki w przypadku podawania umiarkowanych induktorów CYP3A (patrz punkt 4.4).

Wpływ na leki hamujące wydzielanie kwasu żołądkowego

Po posiłku (o umiarkowanej zawartości tłuszczu) jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek rabeprazolu, inhibitora pompy protonowej, z pojedynczą dawką 125 mg produktu leczniczego IBRANCE spowodowało zmniejszenie C_{max} palbocyklibu o 41%, ale miało ograniczony wpływ na AUC_{inf} (zmniejszenie o 13%) w porównaniu z pojedynczą dawką 125 mg palbocyklibu podawanego w monoterapii.

Jednoczesne podawanie na czczo wielokrotnych dawek rabeprazolu, inhibitora pompy protonowej, z pojedynczą dawką 125 mg produktu leczniczego IBRANCE spowodowało zmniejszenie AUC_{inf} i C_{max} palbocyklibu odpowiednio o 62% i 80%. Z uwagi na to produkt leczniczy IBRANCE należy przyjmować wraz z jedzeniem, najlepiej podczas posiłku (patrz punkty 4.2 i 5.2).

W związku ze zmniejszonym wpływem na pH żołądka antagonistów receptora H₂ i działających miejscowo leków zobojętniających kwas żołądkowy w porównaniu do inhibitorów pompy protonowej nie oczekuje się klinicznie istotnego wpływu antagonistów receptora H₂ lub miejscowo działających leków zobojętniających na ekspozycję palbocyklibu, jeżeli palbocyklib jest przyjmowany wraz z jedzeniem.

Wpływ palbocyklibu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Palbocyklib w dawce 125 mg/dobę w stanie stacjonarnym jest słabym, zależnym od czasu inhibitorem CYP3A. Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek palbocyklibu z midazolamem spowodowało zwiększenie AUC_{inf} oraz C_{max} midazolamu odpowiednio o 61% i 37% w porównaniu do podawania midazolamu w monoterapii.

Może zaistnieć konieczność zmniejszenia dawki wrażliwych na metabolizm substratów CYP3A o wąskim indeksie terapeutycznym (np. alfentanilu, cyklosporyny, dihydroergotaminy, ergotaminy, ewerolimusu, fentanilu, pimozydu, chinidyny, syrolimusu i takrolimusu) w przypadku jednoczesnego podawania z produktem leczniczym IBRANCE, ponieważ IBRANCE może zwiększać ich ekspozycję.

Interakcje farmakologiczne między palbocyklibem i letrozolem

Dane z oceny interakcji farmakologicznych w badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z rakiem piersi wykazały brak interakcji między palbocyklibem i letrozolem w przypadku jednoczesnego podawania tych produktów leczniczych.

Wpływ tamoksyfenu na ekspozycję na palbocyklib

Dane z badania interakcji farmakologicznych prowadzonego z udziałem zdrowych mężczyzn wykazały, że ekspozycje na palbocyklib były podobne w przypadku jednoczesnego podawania pojedynczej dawki palbocyklibu z wielokrotnymi dawkami tamoksyfenu oraz palbocyklibu w monoterapii.

Interakcje farmakologiczne między palbocyklibem i fulwestrantem

Dane z badania klinicznego z udziałem pacjentów z rakiem piersi wykazały brak istotnych klinicznie interakcji między palbocyklibem i fulwestrantem, gdy oba te produkty lecznicze były podawane jednocześnie.

Interakcje farmakologiczne między palbocyklibem i doustnymi środkami antykoncepcyjnymi

Nie przeprowadzono badań interakcji farmakologicznych palbocyklibu z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi (patrz punkt 4.6).

Badania *in vitro* z uwzględnieniem nośników

W oparciu o dane z badań *in vitro* przewiduje się, że palbocyklib hamuje transport regulowany przez jelitową glikoproteinę P (P-gp) i białko oporności raka piersi (BCRP). Z tego względu jednoczesne podawanie palbocyklibu z produktami leczniczymi, które są substratami P-gp (np. digoksyną, dabigatranem, kolchicyną, prawastatyną) lub BCRP (np. rozuwastatyną, sulfasalazyną), może zwiększać ich efekt terapeutyczny i działania niepożądane.

W oparciu o dane z badań *in vitro* palbocyklib może hamować wychwyt nośnika kationu organicznego OCT1, a następnie zwiększać ekspozycję na substraty tego nośnika (np. metforminę).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja

Kobiety w wieku rozrodczym, które przyjmują ten produkt leczniczy lub ich partnerzy płci męskiej powinni stosować odpowiednie metody antykoncepcji (np. podwójne zabezpieczenie) w trakcie leczenia i przez co najmniej 3 tygodnie (kobiety) lub 14 tygodni (mężczyźni) po jego zakończeniu (patrz punkt 4.5).

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania palbocyklibu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Produkt leczniczy IBRANCE nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

Ani u ludzi, ani na zwierzętach nie przeprowadzono badań oceniających wpływ palbocyklibu na wytwarzanie mleka, obecność palbocyklibu w mleku ludzkim i wpływ palbocyklibu na dziecko karmione piersią. Nie wiadomo, czy palbocyklib przenika do mleka ludzkiego. Pacjentki otrzymujące palbocyklib nie powinny karmić piersią.

Płodność

Nie stwierdzono wpływu na cykl rujowy (samice szczurów), ani kopulację i płodność u szczurów (samce lub samice) w nieklinicznych badaniach nad reprodukcją. Nie uzyskano jednak żadnych danych klinicznych dotyczących płodności u ludzi. Wyniki badań dotyczących męskich narządów rozrodczych (zwyrodnienie kanalików nasiennych w jądrach, hipospermia najądrzy, zmniejszona ruchliwość plemników i gęstość nasienia oraz zmniejszone wydzielanie gruczołu krokowego) uzyskane w nieklinicznych badaniach bezpieczeństwa wykazały, że stosowanie palbocyklibu może negatywnie wpływać na płodność u mężczyzn (patrz punkt 5.3). W związku z tym przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym IBRANCE mężczyźni powinni rozważyć przechowywanie nasienia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy IBRANCE wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Produkt leczniczy IBRANCE może jednak powodować zmęczenie i w związku z tym pacjenci powinni zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu leczniczego IBRANCE został ustalony na podstawie danych zebranych od 872 pacjentów z HR-dodatnim, HER2-ujemnym zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami, którzy otrzymywali palbocyklib w skojarzeniu z hormonoterapią (N=527 w połączeniu z letrozolem i N=345 w połączeniu z fulwestrantem) w randomizowanych badaniach klinicznych.

Najczęściej występującymi ($\geq 20\%$) działaniami niepożądanymi o dowolnym stopniu ciężkości zgłaszanymi u pacjentów otrzymujących palbocyklib w randomizowanych badaniach klinicznych były: neutropenia, zakażenia, leukopenia, zmęczenie, nudności, zapalenie jamy ustnej, niedokrwistość, łysienie i biegunka. Najczęściej występującymi ($\geq 2\%$) działaniami niepożądanymi palbocyklibu w stopniu ciężkości ≥ 3 były: neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, zmęczenie i zakażenia.

Dawkę zmniejszono lub zmodyfikowano z powodu jakiegokolwiek działania niepożądanego u 34,4% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy IBRANCE w randomizowanych badaniach klinicznych, niezależnie od kombinacji produktów leczniczych.

Stosowanie produktu leczniczego trwale przerwano z powodu wystąpienia jakiegokolwiek działania niepożądanego u 4,1% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy IBRANCE w randomizowanych badaniach klinicznych, niezależnie od kombinacji produktów leczniczych.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 4 przedstawiono działania niepożądane zebrane na podstawie danych pacjentów biorących udział w 3 randomizowanych badaniach klinicznych. Mediana czasu trwania leczenia palbocyklibem na podstawie danych wynosiła 12,7 miesiąca.

Działania niepożądane podano według klasyfikacji układów i narządów oraz kategorii częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) i niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$).

Tabela 4. Działania niepożądane zebrane z 3 randomizowanych badaniach klinicznych (N=872)

| Klasyfikacja układów i narządów Częstość Preferowany termin^a | Wszystkie stopnie n (%) | Stopień 3 n (%) | Stopień 4 n (%) |
|--|--------------------------------|------------------------|------------------------|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | | | |
| <i>Bardzo często</i> | | | |
| Zakażenia ^b | 477 (54,7) | 39 (4,5) | 6 (0,7) |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | | | |
| <i>Bardzo często</i> | | | |
| Neutropenia ^c | 703 (80,6) | 482 (55,3) | 88 (10,1) |
| Leukopenia ^d | 394 (45,2) | 228 (26,1) | 5 (0,6) |
| Niedokrwistość ^e | 241 (27,6) | 38 (4,4) | 2 (0,2) |
| Małopłytkowość ^f | 166 (19,0) | 14 (1,6) | 3 (0,3) |
| <i>Często</i> | | | |
| Neutropenia z gorączką | 14 (1,6) | 10 (1,1) | 1 (0,1) |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | | | |
| <i>Bardzo często</i> | | | |
| Zmniejszenie apetytu | 138 (15,8) | 7 (0,8) | 0 (0,0) |
| Zaburzenia układu nerwowego | | | |
| <i>Często</i> | | | |
| Zaburzenia smaku | 74 (8,5) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Zaburzenia oka | | | |
| <i>Często</i> | | | |
| Niewyraźne widzenie | 38 (4,4) | 1 (0,1) | 0 (0,0) |
| Zwiększone łzawienie | 50 (5,7) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Zespół suchego oka | 31 (3,6) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | | | |
| <i>Często</i> | | | |
| Krwawienie z nosa | 73 (8,4) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Zaburzenia żołądka i jelit | | | |
| <i>Bardzo często</i> | | | |
| Zapalenie jamy ustnej ^g | 252 (28,9) | 6 (0,7) | 0 (0,0) |
| Nudności | 298 (34,2) | 3 (0,3) | 0 (0,0) |
| Biegunka | 214 (24,5) | 9 (1,0) | 0 (0,0) |
| Wymioty | 149 (17,1) | 4 (0,5) | 0 (0,0) |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | | | |
| <i>Bardzo często</i> | | | |

| Klasyfikacja układów i narządów Częstość Preferowany termin^a | Wszystkie stopnie n (%) | Stopień 3 n (%) | Stopień 4 n (%) |
|--|--------------------------------|------------------------|------------------------|
| Wysypka ^h | 144 (16,5) | 6 (0,7) | 0 (0,0) |
| Łysienie | 226 (25,9) | Nie dotyczy | Nie dotyczy |
| <i>Często</i> | | | |
| Suchość skóry | 82 (9,4) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | | | |
| <i>Bardzo często</i> | | | |
| Zmęczenie | 342 (39,2) | 20 (2,3) | 2 (0,2) |
| <i>Często</i> | | | |
| Astenia | 112 (12,8) | 12 (1,4) | 0 (0,0) |
| Gorączka | 108 (12,4) | 1 (0,1) | 0 (0,0) |
| Badania diagnostyczne | | | |
| <i>Często</i> | | | |
| Zwiększenie aktywności AlAT | 70 (8,0%) | 15 (1,7) | 1 (0,1%) |
| Zwiększenie aktywności AspAT | 75 (8,6%) | 22 (2,5) | 0 (0%) |

AlAT = aminotransferaza alaninowa; AspAT = aminotransferaza asparaginianowa; N/n = liczba pacjentów

^a Preferowane terminy zostały wymienione zgodnie z klasyfikacją MedDRA 17.1.

^b Zakażenia obejmują wszystkie preferowane terminy uwzględnione w Zakażeniach i zarażeniach pasożytniczych zgodnie z Klasyfikacją układów i narządów.

^c Neutropenia obejmuje następujące preferowane terminy: neutropenia, zmniejszenie liczby neurofilów.

^d Leukopenia obejmuje następujące preferowane terminy: leukopenia, zmniejszenie liczby leukocytów.

^e Niedokrwistość obejmuje następujące preferowane terminy: niedokrwistość, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie hematokrytu.

^f Małopłytkowość obejmuje następujące preferowane terminy: małopłytkowość, zmniejszenie liczby płytek krwi.

^g Zapalenie jamy ustnej obejmuje następujące preferowane terminy: aftowe zapalenie jamy ustnej, zapalenie warg, zapalenie języka, glossodynia, owrzodzenia jamy ustnej, zapalenie błon śluzowych, ból w jamie ustnej, dyskomfort jamy ustnej i gardła, ból jamy ustnej i gardła, zapalenie jamy ustnej.

^h Wysypka obejmuje następujące preferowane terminy: wysypka, wysypka grudkowo-plamista, swędząca wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka grudkowa, zapalenie skóry, wysypka trądzikopodobna, toksyczne wykwity skórne.

Opis wybranych działań niepożądanych

Ogółem, neutropenię dowolnego stopnia stwierdzono u 703 (80,6%) pacjentów otrzymujących produkt leczniczy IBRANCE, niezależnie od kombinacji produktów leczniczych. Neutropenię stopnia 3. odnotowano u 482 (55,3%) pacjentów, natomiast neutropenię stopnia 4. odnotowano u 88 (10,1%) pacjentów (patrz tabela 4).

Mediana czasu do wystąpienia pierwszego epizodu neutropenii dowolnego stopnia wynosiła 15 dni (13, 317), a mediana czasu trwania neutropenii stopnia ≥ 3 . wynosiła 7 dni we wszystkich 3 randomizowanych badaniach klinicznych.

Neutropenię z gorączką odnotowano u 0,9% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy IBRANCE w skojarzeniu z fulwestrantem oraz u 2,1% pacjentów otrzymujących palbocyklikb w skojarzeniu z letrozolem.

Neutropenię z gorączką odnotowano u około 2% pacjentów poddanych działaniu produktu leczniczego IBRANCE, biorąc pod uwagę cały program badań klinicznych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać

wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania palbocyklibu mogą wystąpić zarówno objawy toksyczności ze strony przewodu pokarmowego (np. nudności, wymioty), jak i toksyczność hematologiczna (np. neutropenia). Należy wówczas zastosować u pacjenta ogólne leczenie wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: L01XE33.

Mechanizm działania

Palbocyklib jest wysoce selektywnym, odwracalnym inhibitorem kinaz zależnych od cyklin (CDK) 4 i 6. Cyklina D1 i CDK4/6 są aktywowane poprzez różnorodne szlaki sygnałowe, co w konsekwencji prowadzi do proliferacji komórek.

Działanie farmakodynamiczne

Poprzez hamowanie aktywności CDK4/6, palbocyklib zmniejsza proliferację komórek, blokując przejście cyklu komórkowego z fazy G1 do fazy S. Wyniki testów palbocyklibu w panelu molekularnie profilowanych linii komórkowych raka piersi wykazały wysoką aktywność wobec luminalnych nowotworów piersi, a zwłaszcza nowotworów piersi ER-dodatnich. W badanych liniach komórkowych utrata funkcji białka retinoblastomy (Rb) była związana z mniejszą aktywnością palbocyklibu. Dostępne dane kliniczne zostały umieszczone w punkcie dotyczącym skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania (patrz punkt 5.1). Analizy mechanistyczne wykazały, że skojarzenie palbocyklibu z antyestrogenami, wspiera ponowną aktywację Rb poprzez hamowanie fosforylacji Rb, co z kolei powoduje ograniczenie aktywności czynników transkrypcyjnych E2F i zahamowanie wzrostu. Badania *in vivo* z wykorzystaniem ksenograftu ER-dodatniego nowotworu piersi (HBCx-34) pobranego od pacjentów wykazały, że skojarzenie palbocyklibu i letrozolu dodatkowo wydłuża hamowanie fosforylacji Rb, przekazywanie sygnałów i wzrost nowotworu zależny od dawki. Trwają badania dotyczące wpływu ekspresji Rb na aktywność palbocyklibu w świeżych próbkach guza.

Elektrofizjologia serca

Wpływ palbocyklibu na odstęp QT skorygowany dla częstości rytmu serca (QTc) został oceniony na podstawie zmian na wykresie EKG od wartości początkowej oraz danych farmakokinetycznych zebranych od 77 pacjentów z rakiem piersi. Górna granica jednostronnego przedziału ufności 95% CI dla zwiększenia QTc od wartości początkowej we wszystkich punktach czasowych przy stężeniach w stanie stacjonarnym po podaniu zalecanej dawki 125 mg (schemat 3/1) była mniejsza niż 8 ms. W związku z tym, podczas podawania zalecanej dawki, nie obserwowano znaczącego wpływu palbocyklibu na odstęp QT.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Randomizowane badanie kliniczne III fazy PALOMA-2: IBRANCE w skojarzeniu z letrozolem

Skuteczność palbocyklibu w skojarzeniu z letrozolem w porównaniu do letrozolu w skojarzeniu z placebo oceniano w międzynarodowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo, wielośrodkowym badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w grupach

równoległych z udziałem kobiet z ER-dodatnim, HER2-ujemnym miejscowo zaawansowanym rakiem piersi niepodlegającym resekcji lub radioterapii z intencją wyleczenia albo rakiem piersi z przerzutami, które nie były wcześniej poddawane systemowemu leczeniu przeciwnowotworowemu z powodu choroby zaawansowanej.

Łącznie 666 kobiet w okresie pomenopauzalnym zostało losowo przydzielonych w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej palbocyklid w skojarzeniu z letrozolem lub do grupy otrzymującej placebo w skojarzeniu z letrozolem i poddanych stratyfikacji w zależności od miejsca występowania choroby (nowotwór z przerzutami do narządów trzewnych w porównaniu do nowotworu bez przerzutów do narządów trzewnych), okresu wolnego od choroby od zakończenia terapii (neo)adjuwantowej do nawrotu choroby (*de novo* z przerzutami w porównaniu do ≤ 12 miesięcy w porównaniu do > 12 miesięcy) oraz w zależności od rodzaju wcześniej stosowanych (neo)adjuwantowych terapii przeciwnowotworowych (stosowana wcześniej hormonoterapia w porównaniu do niestosowanej wcześniej hormonoterapii). Pacjentki z zaawansowanym, objawowym rozsiewem do narządów trzewnych, które były narażone na wystąpienie w krótkim czasie powikłań zagrażających życiu (w tym pacjentki z rozległymi, niekontrolowanymi wysiękami [opłucnowym, osierdziowym, otrzewnowym], zapaleniem naczyń chłonnych płucnych i z ponad 50% zajęciem wątroby) nie zostały włączone do badania.

Pacjentki przez cały czas były poddawane ustaleniemu leczeniu aż do wystąpienia obiektywnej progresji choroby, nasilenia objawów choroby, niedopuszczalnej toksyczności, zgonu lub wycofania zgody na udział w badaniu klinicznym, którekolwiek nastąpiło pierwsze. Zamiana między grupami leczenia nie była dozwolona.

Pacjentki z grup leczenia otrzymujących palbocyklid w skojarzeniu z letrozolem oraz placebo w skojarzeniu z letrozolem zostały bardzo dobrze dopasowane pod względem wyjściowych cech demograficznych i prognostycznych. Mediana wieku pacjentek uczestniczących w tym badaniu wynosiła 62 lata (zakres 28; 89); 48,3% pacjentek otrzymywało chemioterapię, 56,3% otrzymywało terapię antyhormonalną w leczeniu (neo)adjuwantowym przed rozpoznaniem u nich zaawansowanego raka piersi, natomiast 37,2 % pacjentek nie otrzymywało wcześniej systemowego leczenia (neo)adjuwantowego. U większości pacjentek (97,4%) stwierdzono przerzuty nowotworowe na początku badania, przy czym u 23,6% pacjentek stwierdzono przerzuty jedynie do kości, natomiast u 49,2% pacjentek wystąpiły przerzuty do narządów trzewnych.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS), oceniany przez badacza według kryteriów oceny odpowiedzi w guzach litych (ang. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) wersja 1.1. Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności uwzględniały obiektywną odpowiedź (OR), odsetek korzyści klinicznych (CBR), bezpieczeństwo oraz zmiany w jakości życia (QoL).

W badaniu zrealizowano podstawowy cel, jakim było wydłużenie PFS. Odnotowany współczynnik hazardu (HR) wyniósł 0,576 (95% przedział ufności [CI]: 0,46; 0,72) na korzyść palbocyklidu w skojarzeniu z letrozolem; jednostronna wartość $p < 0,000001$ w stratyfikowanym teście log-rank. Mediana PFS w przypadku pacjentek z grupy otrzymującej palbocyklid w skojarzeniu z letrozolem wyniosła 24,8 miesiące (95% CI: 22,1; NE) i 14,5 miesiące (95% CI: 12,9; 17,1) w przypadku pacjentek z grupy otrzymującej placebo w skojarzeniu z letrozolem.

Dane dotyczące skuteczności leczenia w badaniu PALOMA-2 przedstawiono w tabeli 5, a krzywe Kaplana-Meiera dla PFS przedstawiono na rysunku 1.

Tabela 5. Wyniki dotyczące skuteczności leczenia w badaniu PALOMA-2 (populacja pacjentek zakwalifikowanych do leczenia, ITT)

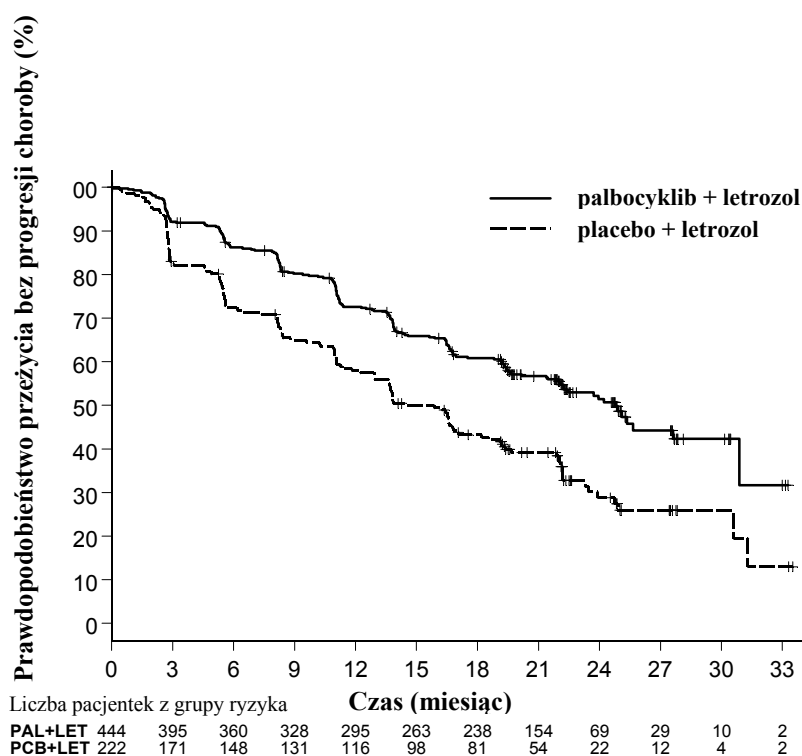
| | Dzień zaprzestania zbierania danych: 26.02.2016 | |
|--|---|-------------------------------|
| | IBRANCE plus letrozol (N=444) | Placebo plus letrozol (N=222) |
| | | |

| Czas przeżycia wolny od progresji choroby | | |
|---|---------------------------------|-------------------|
| Ocena badacza, liczba zdarzeń (%) | 194 (43,7%) | 137 (61,7%) |
| Mediana [miesiące (95% CI)] | 24,8 (22,1; NE) | 14,5 (12,9; 17,1) |
| Współczynnik hazardu (95% CI) i jednostronna wartość p | 0,575 (0,46; 0,72), p<0,000001 | |
| Niezależna ocena radiologiczna, liczba zdarzeń (%) | 152 (34,2%) | 96 (43,2%) |
| Mediana [miesiące (95% CI)] | 30,5 (27,4; NE) | 19,3 (16,4; 30,6) |
| Współczynnik hazardu (95% CI) i jednostronna wartość p | 0,653 (0,505; 0,84), p=0,000532 | |
| Wyniki drugorzędowych punktów końcowych* (ocena badacza) | | |
| OR [% (95% CI)] | 42,1 (37,5; 46,9) | 34,7 (28,4; 41,3) |
| OR (choroba mierzalna) [% (95% CI)] | 55,3 (49,9; 60,7) | 44,4 (36,9; 52,2) |
| DOR (choroba mierzalna) [miesiące (95% CI)] | 22,5 (19,8; 28,0) | 16,8 (15,4; 28,5) |
| CBR [% (95% CI)] | 84,9 (81,2; 88,1) | 70,3 (63,8; 76,2) |

*Odpowiedzi uzyskane dla punktów końcowych na podstawie potwierdzonych odpowiedzi.

N = liczba pacjentek; CI = przedział ufności; NE = nie do oszacowania; OR = obiektywna odpowiedź; CBR = odsetek korzyści klinicznych; DOR = czas trwania odpowiedzi.

Rysunek 1. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające przeżycie bez progresji choroby (ocena badacza, populacja ITT) – badanie PALOMA-2



PAL = palbocyclyb; LET = letrozol; PCB = placebo

W celu sprawdzenia wewnętrznej spójności efektów leczenia przeprowadzono szereg analiz PFS we wcześniej zdefiniowanych, w oparciu o czynniki prognostyczne oraz charakterystykę wyjściową, podgrupach. Zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu na korzyść schematu leczenia opartego na skojarzeniu palbocyclybu z letrozolem obserwowano we wszystkich poszczególnych podgrupach zdefiniowanych za pomocą czynników stratyfikacji i charakterystyki wyjściowej. Było to szczególnie widoczne u pacjentek z przerzutami do narządów trzewnych (HR = 0,67 [95% CI: 0,50; 0,89], mediana przeżycia wolnego od progresji choroby [mPFS] 19,2 miesiąca w porównaniu z 12,9 miesiąca) lub bez przerzutów do narządów trzewnych (HR = 0,48 [95% CI: 0,34; 0,67], mPFS nie osiągnięto (NR) w porównaniu z 16,8 miesiąca) oraz u pacjentek z przerzutami jedynie do kości (HR = 0,36 [95% CI: 0,22; 0,59], mPFS nie osiągnięto w porównaniu z 11,2 miesiąca) lub bez przerzutów jedynie do kości (HR = 0,65 [95% CI: 0,51; 0,84], mPFS 22,2 miesiąca w porównaniu do 14,5 miesiąca). Podobnie, zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu w grupie pacjentek

otrzymujących palbocyklib w skojarzeniu z letrozolem obserwowano u 512 pacjentek z rakiem wykazującym ekspresję białka Rb w badaniu immunohistochemicznym (IHC) (HR = 0,531 [95% CI: 0,42; 0,68], mPFS 24,2 miesiące w porównaniu z 13,7 miesiąca). Zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu na korzyść grupy pacjentek otrzymujących palbocyklib w skojarzeniu z letrozolem nie było istotne statystycznie u 51 pacjentek z guzami niewykazującymi ekspresji białka Rb w badaniu IHC (HR = 0,675 [95% CI: 0,31; 1,48], mPFS NR w porównaniu z 18,5 miesiąca).

Dodatkowe dane dotyczące skuteczności (OR i TTR) ocenione w podgrupie pacjentek z lub bez przerzutów do narządów trzewnych zostały przedstawione w Tabeli 6.

Tabela 6. Wyniki dotyczące skuteczności leczenia w badaniu PALOMA-2 w chorobie z przerzutami lub bez przerzutów do narządów trzewnych (populacja ITT)

| | Choroba z przerzutami do narządów trzewnych | | Choroba bez przerzutów do narządów trzewnych | |
|-----------------------------------|---|-------------------------------|--|-------------------------------|
| | IBRANCE plus letrozol (N=214) | Placebo plus letrozol (N=110) | IBRANCE plus letrozol (N=230) | Placebo plus letrozol (N=112) |
| OR* [% (95% CI)] | 55,1 (48,2; 61,9) | 40,0 (30,8; 49,8) | 30,0 (24,2; 36,4) | 29,5 (21,2; 38,8) |
| TTR*, mediana [miesiące (zakres)] | 4,3 (2,0; 19,5) | 5,3 (2,6; 16,6) | 2,9 (2,1; 19,4) | 5,4 (2,6; 22,2) |

*Odpowiedzi uzyskane dla punktów końcowych na podstawie potwierdzonych odpowiedzi.

N = liczba pacjentek; CI = przedział ufności; OR = obiektywna odpowiedź; TTR = czas do pierwszej odpowiedzi nowotworu.

Randomizowane badanie kliniczne III fazy PALOMA-3: IBRANCE w skojarzeniu z fulwestrantem

Skuteczność palbocyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem w porównaniu do fulwestrantu w skojarzeniu z placebo oceniano w międzynarodowym, randomizowanym, wielośrodkowym badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych z udziałem kobiet z HR-dodatnim, HER2-ujemnym miejscowo zaawansowanym nowotworem piersi nie podlegającym resekcji lub radioterapii z intencją wyleczenia albo rakiem piersi z przerzutami, niezależnie od ich statusu menopauzalnego, u których progresja choroby nastąpiła po wcześniejszej hormonoterapii w ramach leczenia (neo)adjuwantowego lub leczenia choroby z przerzutami.

Ogółem 521 kobiet w okresie przed-, około- i pomenopauzalnym, u których progresja choroby nastąpiła w czasie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia adjuwantowej terapii hormonalnej lub w czasie bądź w ciągu 1 miesiąca od zakończenia wcześniejszej hormonoterapii w zaawansowanym stadium choroby, przydzielono losowo w stosunku 2:1 do grupy pacjentek otrzymujących palbocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem lub do grupy pacjentek otrzymujących placebo w skojarzeniu z fulwestrantem i poddano stratyfikacji w zależności od udokumentowanej wrażliwości na wcześniejszą terapię hormonalną, statusu menopauzalnego na wejściu do badania (okres przed- i okołomenopauzalny w porównaniu do okresu pomenopauzalnego) i obecności przerzutów do narządów trzewnych. Kobiety w wieku przed- i okołomenopauzalnym otrzymywały goserelinę, agonistę LHRH. Pacjentki z zaawansowanym, objawowym masywnym rozsiewem do narządów trzewnych, które były narażone w krótkim czasie na powikłania zagrażające życiu (w tym pacjentki z rozległymi, niekontrolowanymi wysiękami [opłucnowym, osierdziowym, otrzewnowym], zapaleniem naczyń chłonnych płucnych i z ponad 50% zajęciem wątroby) nie zostały włączone do badania.

Pacjentki przez cały czas były poddawane ustalonemu leczeniu aż do wystąpienia obiektywnej progresji choroby, nasilenia objawów choroby, niedopuszczalnej toksyczności, śmierci lub wycofania zgody na udział w badaniu klinicznym, którekolwiek nastąpiło pierwsze. Zmiany między grupami leczenia nie było dozwolone.

Pacjentki z grup otrzymujących palbocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem oraz placebo w skojarzeniu z fulwestrantem zostały bardzo dobrze dopasowane pod względem wyjściowych cech demograficznych i prognostycznych. Mediana wieku pacjentek włączonych do tego badania wynosiła

57 lat (zakres 29; 88). W każdej grupie leczenia większość pacjentek była rasy białej, wykazywała udokumentowaną wrażliwość na wcześniejszą terapię hormonalną i była po menopauzie. Około 20% pacjentek było w wieku przed- lub okołomenopauzalnym. U wszystkich pacjentek zastosowano wcześniejsze leczenie systemowe, a większość pacjentek w każdej grupie leczenia otrzymywała wcześniej chemioterapię z powodu pierwotnej diagnozy. U ponad połowy pacjentek (62%) stan wydolności fizycznej według klasyfikacji ECOG wynosił 0,60% i występowały przerzuty do narządów trzewnych. Wcześniej poddawanych więcej niż 1 schematowi leczenia hormonalnego z powodu pierwotnej diagnozy było 60% pacjentek.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był czas przeżycia bez progresji choroby według oceny badacza oszacowany na podstawie kryteriów RECIST 1.1. Wspomagające analizy PFS były oparte na niezależnej centralnej ocenie radiologicznej. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały OR, CBR, OS, bezpieczeństwo oraz czas do pogorszenia (TTD) nasilenia bólu.

W badaniu zrealizowano pierwszorzędowny punkt końcowy, wydłużenie czasu przeżycia bez progresji choroby ocenianego przez badacza podczas analizy okresowej przeprowadzanej po osiągnięciu 82% planowanych zdarzeń PFS; wyniki przekroczyły określoną wcześniej granicę skuteczności wyznaczoną metodą Haybittle-Peto ($\alpha=0,00135$), wykazując statystycznie istotnie wydłużenie PFS oraz klinicznie istotny wpływ leczenia.

Bardziej szczegółowe informacje na temat danych dotyczących skuteczności przedstawiono w tabeli 7.

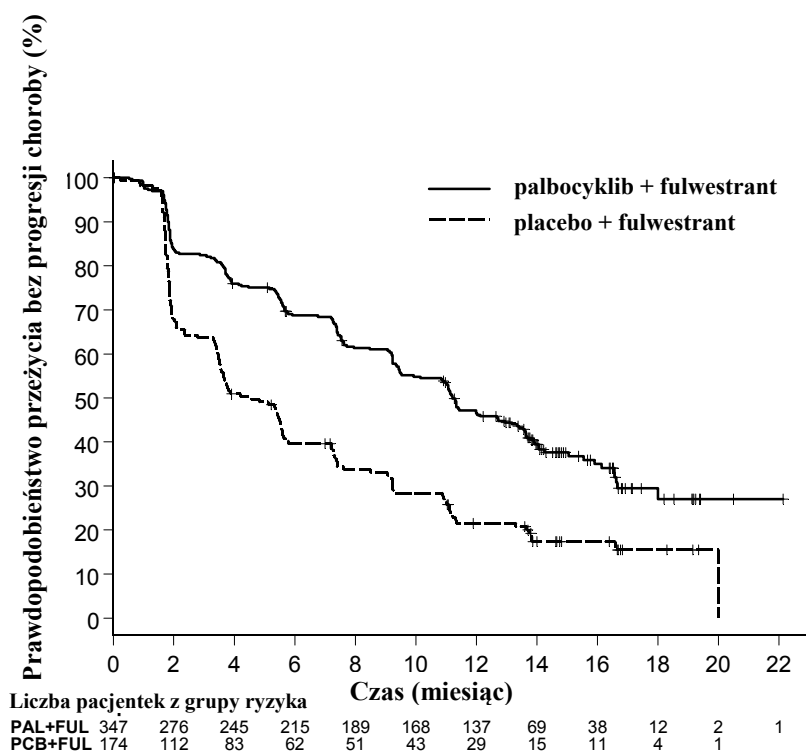
Tabela 7. Wyniki dotyczące skuteczności – PALOMA-3 (ocena badacza, populacja pacjentek ITT)

| | Zaktualizowana analiza (termin odcięcia danych: 23.10.2015) | |
|--|--|---|
| | IBRANCE plus fulwestrant (N=347) | Placebo plus fulwestrant (N=174) |
| Przeżycie bez progresji choroby (PFS) | | |
| Liczba zdarzeń (%) | 200 (57,6) | 133 (76,4) |
| Mediana [miesiące (95% CI)] | 11,2 (9,5; 12,9) | 4,6 (3,5; 5,6) |
| Współczynnik hazardu (95% CI) i wartość p | 0,497 (0,398; 0,620), p<0,000001 | |
| Drugorzędowe punkty końcowe* | | |
| OR [% (95% CI)] | 21,0 (16,9; 25,7) | 8,6 (4,9; 13,8) |
| OR (choroba mierzalna) [% (95% CI)] | 27,3 (22,1; 33,1) | 10,9 (6,2; 17,3) |
| DOR (choroba mierzalna) [miesiące (95% CI)] | 10,4 (8,3; NE) | 9,0 (5,6; NE) |
| CBR [% (95% CI)] | 66,3 (61,0; 71,2) | 39,7 (32,3; 47,3) |

*Odpowiedzi uzyskane dla punktów końcowych na podstawie potwierdzonych odpowiedzi.

N = liczba pacjentek; CI = przedział ufności; NE = nie do oszacowania; OR = obiektywna odpowiedź; CBR = odsetek korzyści klinicznych; DOR = czas trwania odpowiedzi; PFS = przeżycie bez progresji choroby.

Rysunek 2. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające przeżycie bez progresji choroby (ocena badacza, populacja ITT) – badanie PALOMA-3



FUL = fulwestrant; PAL = palbocycylib; PCB = placebo

Zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu w grupie pacjentek otrzymujących palbocycylib w skojarzeniu z fulwestrantem obserwowano we wszystkich poszczególnych podgrupach pacjentek zdefiniowanych za pomocą czynników stratyfikacji i charakterystyki wyjściowej. Taki efekt był wyraźnie zauważalny u kobiet w okresie przed- i okołomenopauzalnym (HR = 0,46 [95% CI: 0,28; 0,75]) i u kobiet w okresie pomenopauzalnym (HR = 0,52 [95% CI: 0,40; 0,66]), i u pacjentek z przerzutami do narządów trzewnych (HR = 0,50 [95% CI: 0,38; 0,65]) oraz u pacjentek bez przerzutów do narządów trzewnych (HR = 0,48 [95% CI: 0,33; 0,71]). Korzyści z leczenia odnotowano również niezależnie od wcześniej stosowanych rzutów leczenia w chorobie nowotworowej z przerzutami: 0 rzutów (HR = 0,59 [95% CI: 0,37; 0,93]), 1 rzut (HR = 0,46 [95% CI: 0,32; 0,64]), 2 rzuty (HR = 0,48 [95% CI: 0,30; 0,76]) lub 3 rzuty i więcej (HR = 0,59 [95% CI: 0,28; 1,22]). Dodatkowe dane dotyczące skuteczności (OR i TTR) ocenione w podgrupie pacjentek z lub bez przerzutów do narządów trzewnych zostały przedstawione w Tabeli 8.

Tabela 8. Wyniki dotyczące skuteczności leczenia w badaniu PALOMA-3 w chorobie z lub bez przerzutów do narządów trzewnych (populacja ITT)

| | Choroba z przerzutami do narządów trzewnych | | Choroba bez przerzutów do narządów trzewnych | |
|-----------------------------------|---|----------------------------------|--|---------------------------------|
| | IBRANCE plus fulwestrant (N=206) | Placebo plus fulwestrant (N=105) | IBRANCE plus fulwestrant (N=141) | Placebo plus fulwestrant (N=69) |
| OR* [%; (95% CI)] | 28,0 (21,7; 34,3) | 6,7 (2,7; 13,3) | 11,3 (6,6; 17,8) | 11,6 (5,1; 21,6) |
| TTR*, Mediana [miesiące (zakres)] | 3,8 (3,5; 14,0) | 3,6 (3,5; 7,4) | 3,7 (1,9; 5,7) | 3,6 (3,4; 3,7) |

*Odpowiedzi uzyskane dla punktów końcowych na podstawie potwierdzonych odpowiedzi.

N = liczba pacjentek; CI = przedział ufności; OR = obiektywna odpowiedź; TTR = czas do pierwszej odpowiedzi nowotworu.

Oceny objawów zgłaszanych przez pacjentki dokonywano na podstawie kwestionariusza jakości życia (QLQ)-C30 Europejskiej Organizacji na rzecz Badań i Leczenia Raka (ang. European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC) i jego modułu dotyczącego raka piersi (EORTC QLQ-BR23). Łącznie 335 pacjentek z grupy przyjmującej palbocyklid w skojarzeniu z fulwestrantem oraz 166 pacjentek przyjmujących fulwestrant w monoterapii wypełniło kwestionariusz przed rozpoczęciem badania i podczas co najmniej jednej wizyty po rozpoczęciu badania.

Czas do pogorszenia nasilenia bólu zdefiniowano jako czas od rozpoczęcia badania do pierwszego pojawienia się ≥ 10 punktowego wzrostu w stosunku do wartości wyjściowej punktacji określającej nasilenie bólu. Dodanie palbocyklidu do fulwestrantu korzystnie wpłynęło na objawy choroby, istotnie opóźniając czas do wystąpienia nasilenia objawów bólowych w porównaniu z grupą otrzymującą placebo i fulwestrant (mediana 8,0 miesiący w porównaniu do 2,8 miesiący; HR = 0,64 [95% CI: 0,49; 0,85]; $p < 0,001$).

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego IBRANCE we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu raka piersi (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę palbocyklidu scharakteryzowano u pacjentów z guzami litymi, w tym z zaawansowanym rakiem piersi, jak również u zdrowych ochotników.

Wchłanianie

Średnie maksymalne stężenie (C_{max}) palbocyklidu obserwuje się na ogół od 6 do 12 godzin po podaniu doustnym. Średnia bezwzględna biodostępność palbocyklidu po podaniu doustnej dawki 125 mg wynosi 46%. Wartości pola pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (AUC) i C_{max} w zakresie dawek od 25 mg do 225 mg na ogół zwiększają się proporcjonalnie do dawki. Po wielokrotnym podaniu raz na dobę stan stacjonarny był osiągnięty w ciągu 8 dni. Po wielokrotnym podaniu raz na dobę mediana wskaźnika kumulacji palbocyklidu wynosi 2,4 (zakres 1,5; 4,2).

Wpływ pokarmu

Absorpcja palbocyklidu i ekspozycja na ten produkt leczniczy były bardzo małe u około 13% populacji po podaniu na czczo. Przyjmowanie wraz z pokarmem zwiększa ekspozycję na palbocyklid u tej niewielkiej części populacji, ale nie zmienia ekspozycji na palbocyklid u pozostałej części populacji w stopniu istotnym klinicznie. W porównaniu do palbocyklidu podawanego na czczo po całonocnym poszczeniu, posiłki wysokotłuszczowe zwiększały wartości AUC_{inf} i C_{max} palbocyklidu odpowiednio o 21% i 38%, niskotłuszczowe o 12% i 27%, natomiast średniotłuszczowe o 13% i 24%, jeśli były spożywane 1 godzinę przed podaniem dawki palbocyklidu i 2 godziny po jej podaniu.

Ponadto spożywanie pokarmów znacznie zmniejszało osobniczą i międzypersonalną zmienność ekspozycji na palbocyklib. Opierając się na tych wynikach, palbocyklib należy przyjmować wraz z pokarmem (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Wiązanie palbocyklibu z białkami osocza ludzkiego *in vitro* wynosiło ~85% i nie zależało od stężenia produktu leczniczego. W warunkach *in vitro* wychwytywanie palbocyklibu przez ludzkie hepatocyty występowało głównie w wyniku biernej dyfuzji. Palbocyklib nie jest substratem OATP1B1 lub OATP1B3.

Metabolizm

Badania *in vitro* i *in vivo* wykazują, że u ludzi palbocyklib w znacznym stopniu jest metabolizowany w wątrobie. Po podaniu doustnym pojedynczej dawki 125 mg palbocyklibu znakowanego ¹⁴C głównymi podstawowymi szlakami metabolicznymi palbocyklibu u ludzi były utlenianie i sulfonowanie, natomiast drobniejszymi szlakami były acylowanie i glukuronidacja. Palbocyklib był głównym krążącym w osoczu metabolitem pochodzącym z produktu leczniczego.

Większość materiału była wydalana w postaci metabolitów. W kale koniugat kwasu sulfaminowego z palbocyklibem stanowił główny składnik pochodzący z produktu leczniczego i odpowiadał 25,8% podanej dawki. W badaniach *in vitro* na ludzkich hepatocytach, frakcjach cytozolowych i S9 z wątroby oraz rekombinowanych sulfotransferazach (SULT) wykazano, że główną rolę w metabolizmie palbocyklibu odgrywają CYP3A i SULT2A1.

Eliminacja

Średnia geometryczna pozornego klirensu po podaniu doustnym (CL/F) palbocyklibu wynosiła 63 l/h, natomiast średni okres półtrwania w fazie eliminacji w osoczu u pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi wynosił 28,8 godziny. Po podaniu doustnym pojedynczej dawki palbocyklibu znakowanego ¹⁴C sześciu zdrowym mężczyznom, 92% (mediana) całkowitej podanej dawki znakowanej radioaktywnie odzyskano w ciągu 15 dni; główną drogą wydalania był kał (74% dawki), 17% dawki zostało wydalone z moczem. Około 2% i 7% podanej dawki palbocyklibu zostało wydalone w kale i mocz, odpowiednio, w postaci niezmięnionej.

Palbocyklib nie jest inhibitorem CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, ani 2D6 w warunkach *in vitro* i nie jest induktorem CYP1A2, 2B6, 2C8 i 3A4 w stężeniach klinicznie istotnych.

W badaniach *in vitro* wykazano, że palbocyklib ma niski potencjał do hamowania aktywności nośnika anionów organicznych (OAT)1, OAT3, nośnika kationów organicznych (OCT)2, polipeptydu transportującego aniony organiczne (OATP)1B1, OATP1B3 oraz pompy eksportującej sole kwasów żółciowych (BSEP) w stężeniach istotnych klinicznie.

Szczególne populacje

Wiek, płeć i masa ciała

Opierając się na analizie właściwości farmakokinetycznych przeprowadzonej u 183 pacjentów z rakiem (50 mężczyzn i 133 kobiet w wieku od 22 do 89 lat i masie ciała w przedziale od 38 do 123 kg) stwierdzono, że płeć nie ma wpływu na ekspozycję na palbocyklib, oraz że wiek i masa ciała nie mają klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na palbocyklib.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetyka palbocyklibu nie została przeanalizowana u pacjentów w wieku ≤18 lat.

Zaburzenia czynności wątroby

Na podstawie analizy farmakokinetyki w populacji, która obejmowała 183 pacjentów z rakiem, przy czym u 40 pacjentów występowały łagodne zaburzenia czynności wątroby (bilirubina całkowita

\leq GGN i AspAT $>$ GGN lub bilirubina całkowita $>1,0-1,5 \times$ GGN i dowolna wartość AspAT), stwierdzono, że łagodne zaburzenia czynności wątroby nie mają wpływu na ekspozycję na palbocyklib. Nie badano farmakokinetyki palbocyklibu u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina całkowita $>1,5 \times$ GGN i dowolna wartość AspAT).

Zaburzenia czynności nerek

Na podstawie analizy farmakokinetyki w populacji, która obejmowała 183 pacjentów z rakiem, przy czym u 73 pacjentów występowały łagodne zaburzenia czynności nerek ($60 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 90 \text{ ml/min}$), a u 29 pacjentów występowały umiarkowane zaburzenia czynności nerek ($30 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$), stwierdzono, że łagodne i umiarkowane zaburzenia czynności nerek nie mają wpływu na ekspozycję na palbocyklib. Nie badano farmakokinetyki palbocyklibu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Pochodzenie etniczne

W badaniu PALOMA-3 wykazano, że średnie geometryczne wartości C_{trough} w stanie stacjonarnym były podobne u pacjentów o pochodzeniu japońskim, azjatyckim (wyłączając pacjentów z Japonii) i pacjentów innego pochodzenia niż azjatyckie z zaawansowanym rakiem piersi, pomimo iż średnie geometryczne wartości AUC_{inf} i C_{max} palbocyklibu były odpowiednio 30% i 35% większe u zdrowych pacjentów o pochodzeniu japońskim niż u zdrowych pacjentów pochodzenia innego niż azjatyckie. Ponadto, po podawaniu palbocyklibu w dawce 125 mg raz na dobę według schematu 3/1 profil bezpieczeństwa palbocyklibu u pacjentów o pochodzeniu japońskim był podobny do profilu pacjentów innego pochodzenia niż japońskie. W związku z tym nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów o pochodzeniu japońskim.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach trwających do 39 tygodni, ustalenia dotyczące głównych narządów docelowych o potencjalnym znaczeniu dla ludzi obejmowały wpływ na układ limfatyczny i krwiotwórczy oraz narządy rozrodcze u samców szczurów i psów. Wpływ na metabolizm glukozy związany był ze zmianami występującymi w trzustce oraz zmianami wtórnymi oczu, zębów, nerek i tkanki tłuszczowej tylko u szczurów, które zostały odnotowane w badaniach trwających ≥ 15 tygodni. Zmiany kostne zaobserwowano tylko u szczurów po 27 tygodniach leczenia. Ogólnoustrojowe działania toksyczne obserwowano na ogół w przypadku ekspozycji istotnych klinicznie, określonych na podstawie AUC. Ponadto wpływ na układ krążenia (wydłużenie odstępu QTc, zmniejszenie czynności serca oraz zwiększenie odstępu RR i ciśnienia skurczowego) zaobserwowano u telemetrycznie monitorowanych psów przy wartościach ≥ 4 razy przewyższających kliniczną ekspozycję u ludzi w oparciu o wartość C_{max} . Po 12-tygodniowym okresie niepodawania leku nie zaobserwowano odwracalności wpływu na homeostazę glukozy, trzustkę, nerki, oczy i kości. Zaobserwowano natomiast częściową i całkowitą odwracalność wpływu leczenia na układ limfatyczny i krwiotwórczy oraz samczy układ rozrodczy, zęby i tkankę tłuszczową.

Działanie rakotwórcze

Nie przeprowadzono badań rakotwórczego działania palbocyklibu.

Genotoksyczność

Palbocyklib nie wykazywał działania mutagennego w teście odwrotnej mutacji u bakterii (test Ames) i nie powodował strukturalnych aberracji chromosomalnych w teście aberracji chromosomów ludzkich limfocytów w warunkach *in vitro*.

Palbocyklib powodował indukcję mikrojąder poprzez działanie aneugeniczne w komórkach jajnika chomika chińskiego w warunkach *in vitro* oraz w szpiku kostnym samców szczurów w dawkach $\geq 100 \text{ mg/kg mc./dobę}$. Stwierdzono, że ekspozycja zwierząt na poziomie, po którym nie obserwuje się działania aneugenicznego, około 7 razy przewyższała kliniczną ekspozycję u ludzi na podstawie AUC.

Upośledzenie płodności

Palbocyklib nie wpływał na kopulację i płodność samic szczurów w żadnej dawce testowanej, do 300 mg/kg mc./dobę (około 3 razy przewyższającej kliniczną ekspozycję u ludzi w oparciu o AUC). Nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych w tkance układu rozrodczego samic w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnych dawek do 300 mg/kg mc./dobę u szczurów i do 3 mg/kg mc./dobę u psów (odpowiednio, około 5 i 3 razy przewyższających kliniczną ekspozycję u ludzi w oparciu o AUC).

Na podstawie wyników badań nieklinicznych przeprowadzonych na szczurach i psach uważa się, że palbocyklib może potencjalnie upośledzać funkcje rozrodcze i płodność u mężczyzn. Stwierdzono, że stosowanie palbocyklibu wpływa na jądra, najądrza, prostatę i pęcherzyk nasienny, powodując między innymi zmniejszenie masy narządów, ich zanik lub degenerację, hipospermię, gromadzenie się resztek komórkowych wewnątrz kanalików, zmniejszenie ruchliwości i gęstości plemników oraz zmniejszenie wydzielania. Takie objawy obserwowano u szczurów i (lub) psów na poziomie subterapeutycznym lub ≥ 7 -krotnie przewyższającym ekspozycję kliniczną u ludzi na podstawie AUC. Częściową odwracalność wpływu na samcze narządy rozrodcze zaobserwowano u szczurów i psów po, odpowiednio, 4- i 12-tygodniowym okresie niepodawania produktu leczniczego. Pomimo odnotowania powyższych działań niepożądanych na samcze narządy rozrodcze nie stwierdzono wpływu tego produktu leczniczego na kopulację lub płodność u samców szczurów przy założonych poziomach ekspozycji, 13 razy przewyższających ekspozycję kliniczną u ludzi na podstawie AUC.

Toksyczność rozwojowa

Palbocyklib jest odwracalnym inhibitorem kinaz zależnych od cyklin 4 i 6, które biorą udział w regulowaniu cyklu komórkowego. Stosowanie palbocyklibu w okresie ciąży może więc stwarzać ryzyko uszkodzenia płodu. Palbocyklib wykazywał działanie fetotoksyczne u ciężarnych zwierząt. W przypadku podawania dawek ≥ 100 mg/kg mc./dobę u szczurów obserwowano zwiększoną częstość występowania zmian szkieletowych (zwiększoną częstość występowania żebra na siódmym kręgu szyjnym). Zmniejszoną masę ciała płodów zaobserwowano u szczurów po podaniu toksycznej dla matki dawki 300 mg/kg mc./dobę (przewyższającej 3-krotnie kliniczną ekspozycję u ludzi na podstawie AUC), natomiast zwiększoną częstość występowania zmian szkieletowych, w tym małych paliczków w kończynie przedniej, zaobserwowano u królików po podaniu toksycznej dla matki dawki 20 mg/kg mc./dobę (przewyższającej 4-krotnie kliniczną ekspozycję u ludzi w oparciu o AUC). Nie badano rzeczywistego narażenia płodu ani przenikania produktu leczniczego przez łożysko.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna
Karboksymetyloskrobia sodowa typ A
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka kapsułki

Żelatyna
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Tytanu dwutlenek (E171)

Tusz do nadruku

Szelak
Tytanu dwutlenek (E171)
Amonu wodorotlenek (roztwór 28%)
Glikol propylenowy
Symetykon

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z PVC/PCTFE/PVC/Aluminium zawierający 7 kapsułek twardych (1 kapsułka w gnieździe).
Każde pudełko zawiera 21 kapsułek twardych (3 blistry w opakowaniu).

Butelka z HDPE z zamknięciem z PP zawierająca 21 kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Wielka Brytania

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1147/001
EU/1/16/1147/002
EU/1/16/1147/003
EU/1/16/1147/004
EU/1/16/1147/005
EU/1/16/1147/006

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Niemcy

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE – KAPSUŁKI 75 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IBRANCE 75 mg kapsułki twarde
palbocyklib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda kapsułka zawiera 75 mg palbocyklibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

21 kapsułek twardej

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1147/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

IBRANCE 75 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

KAPSUŁKI 75 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IBRANCE 75 mg kapsułki twarde
palbocyklib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**ETYKIETA BUTELKI – KAPSUŁKI 75 MG****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

IBRANCE 75 mg kapsułki twarde
palbocyklib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka zawiera 75 mg palbocyklibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

21 kapsułek twardej

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1147/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

IBRANCE 75 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKSTUROWE – KAPSUŁKI 100 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IBRANCE 100 mg kapsułki twarde
palbocyklib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda kapsułka zawiera 100 mg palbocyklibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

21 kapsułek twardej

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1147/003

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

IBRANCE 100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

KAPSUŁKI 100 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IBRANCE 100 mg kapsułki twarde
palbocyklib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA BUTELKI – KAPSUŁKI 100 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IBRANCE 100 mg kapsułki twarde
palbocyklib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka zawiera 100 mg palbocyklibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

21 kapsułek twardej

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1147/004

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

IBRANCE 100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE – KAPSUŁKI 125 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IBRANCE 125 mg kapsułki twarde
palbocyklib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda kapsułka zawiera 125 mg palbocyklibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

21 kapsułek twardej

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1147/005

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

IBRANCE 125 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

KAPSUŁKI 125 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IBRANCE 125 mg kapsułki twarde
palbocyklib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA BUTELKI – KAPSUŁKI 125 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IBRANCE 125 mg kapsułki twarde
palbocyklib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka zawiera 125 mg palbocyklibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

21 kapsułek twardej

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1147/006

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

IBRANCE 125 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

IBRANCE 75 mg kapsułki twarde
IBRANCE 100 mg kapsułki twarde
IBRANCE 125 mg kapsułki twarde
palbocyklib

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek IBRANCE i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku IBRANCE
3. Jak przyjmować lek IBRANCE
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek IBRANCE
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek IBRANCE i w jakim celu się go stosuje

IBRANCE jest lekiem przeciwnowotworowym zawierającym substancję czynną palbocyklib.

Działanie palbocyklibu polega na blokowaniu białek nazywanych kinazami zależnymi od cyklin 4 i 6, które regulują wzrost i podział komórek. Blokowanie tych białek może spowolnić wzrost komórek nowotworowych i opóźnić postęp choroby nowotworowej.

Lek IBRANCE stosuje się w leczeniu kobiet z niektórymi typami raka piersi (hormonozależnymi, bez ekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2), które rozprzestrzeniły się poza ognisko pierwotne i (lub) do innych narządów. Lek ten podawany jest wraz z inhibitorami aromatazy lub fulwestrantem, które są stosowane w hormonoterapii przeciwnowotworowej.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku IBRANCE

Kiedy nie przyjmować leku IBRANCE

- jeśli pacjent ma uczulenie na palbocyklib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- w czasie przyjmowania leku IBRANCE należy unikać stosowania preparatów zawierających ziele dziurawca zwyczajnego.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku IBRANCE należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Lek IBRANCE może zmniejszyć liczbę białych krwinek we krwi i osłabić układ odpornościowy. Dlatego podczas stosowania leku IBRANCE pacjenci mogą być bardziej podatni na zakażenia.

Należy poinformować lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę o wystąpieniu objawów zakażenia, takich jak dreszcze lub gorączka.

Podczas stosowania leku IBRANCE u pacjentów będą przeprowadzane regularne badania krwi, aby sprawdzić, czy lek ten wpływa na komórki krwi (krwinki białe, krwinki czerwone i płytki krwi).

Dzieci i młodzież

Leku IBRANCE nie wolno stosować u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat).

Lek IBRANCE a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. IBRANCE może mieć wpływ na działanie innych leków.

Następujące leki mogą w szczególności zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych podczas przyjmowania leku IBRANCE:

- lopinawir, indynawir, nelfinawir, rytonawir, telaprewir i sakwinawir stosowane w leczeniu zakażenia HIV lub choroby AIDS.
- antybiotyki klarytromycyna i telitromycyna stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych.
- worykonazol, itraconazol, ketokonazol i posakonazol stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych.
- nefazodon stosowany w leczeniu depresji.

Następujące leki mogą zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w przypadku jednoczesnego podawania z lekiem IBRANCE:

- chinidyna stosowana w leczeniu zaburzeń rytmu serca.
- kolchicyna stosowana w leczeniu dny moczanowej.
- prawastatyna i rosuwastatyna stosowane w leczeniu wysokiego stężenia cholesterolu.
- sulfasalazyna stosowana w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów.
- alfentanyl stosowany jako środek znieczulający w chirurgii; fentanyl stosowany przed zabiegami przeciwbólowo oraz również jako środek znieczulający.
- cyklosporyna, ewerolimus, takrolimus i syrolimus stosowane podczas transplantacji narządów w celu zapobiegania odrzucenia przeszczepu.
- dihydroergotamina i ergotamina stosowane w leczeniu migreny.
- pimozyd stosowany w leczeniu schizofrenii i przewlekłej psychozy.

Następujące leki mogą zmniejszać skuteczność leku IBRANCE:

- karbamazepina i fenytoina stosowane do zatrzymywania ataków lub napadów drgawkowych.
- enzalutamid stosowany w leczeniu raka prostaty.
- ryfampicyna stosowana w leczeniu gruźlicy.
- ziele dziurawca zwyczajnego – lek ziołowy stosowany w leczeniu łagodnej depresji i lęku.

Stosowanie leku IBRANCE z jedzeniem i pićciem

Podczas stosowania leku IBRANCE należy unikać spożywania grejpfrutów i soku grejpfrutowego, ponieważ może to nasilić działania niepożądane tego leku (patrz punkt 2 „Kiedy nie przyjmować leku IBRANCE”).

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Nie należy stosować leku IBRANCE u kobiet w ciąży.

Podczas stosowania leku IBRANCE należy unikać zajścia w ciążę.

Jeśli istnieje możliwość, że pacjentka lub partnerka pacjenta może zajść w ciążę, należy omówić z lekarzem sposoby antykoncepcji.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Kobiety w wieku rozrodczym, które przyjmują ten lek, lub ich partnerzy płci męskiej powinni stosować odpowiednie metody antykoncepcji (np. podwójne zabezpieczenie, takie jak prezerwatywa i krążek maciczny). Metody te należy stosować w trakcie leczenia i przez co najmniej 3 tygodnie (kobiety) lub 14 tygodni (mężczyźni) po jej zakończeniu.

Karmienie piersią

Pacjentki otrzymujące lek IBRANCE nie powinny karmić piersią. Nie wiadomo, czy lek IBRANCE przenika do mleka ludzkiego.

Płodność

IBRANCE może zmniejszać płodność u mężczyzn.

Z tego względu przed rozpoczęciem przyjmowania leku IBRANCE mężczyznom zaleca się rozważenie oddania i przechowywania nasienia.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Bardzo często występującym działaniem niepożądanym leku IBRANCE jest zmęczenie. Należy zachować szczególną ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn w przypadku uczucia wyjątkowego zmęczenia.

Lek IBRANCE zawiera laktozę

Lek ten zawiera laktozę (występującą w mleku i produktach mlecznych). Jeśli pacjent został poinformowany przez lekarza, że występuje u niego nietolerancja niektórych cukrów, przed zastosowaniem tego leku powinien skontaktować się z lekarzem.

3. Jak przyjmować lek IBRANCE

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka leku IBRANCE to 125 mg podawane raz dziennie przez 3 tygodnie, po których następuje 1 tydzień przerwy bez przyjmowania leku IBRANCE. Lekarz informuje pacjenta, ile kapsułek leku IBRANCE należy przyjąć.

Jeśli podczas stosowania leku IBRANCE u pacjenta wystąpią niektóre działania niepożądane (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”), lekarz może zmniejszyć dawkę leku, a nawet tymczasowo lub całkowicie przerwać leczenie. Dawka może zostać zmniejszona do innej dostępnej mocy leku: 100 mg lub 75 mg.

Lek IBRANCE należy przyjmować raz dziennie o tej samej porze, wraz z pokarmem, najlepiej podczas posiłku.

Kapsułki należy połykać w całości, popijając szklanką wody. Kapsułek nie wolno żuć lub rozkruszać ani otwierać.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku IBRANCE

W przypadku przyjęcia za dużej dawki leku IBRANCE należy natychmiast zgłosić się do lekarza lub szpitala. Konieczna może okazać się natychmiastowa pomoc medyczna.

Należy zabrać ze sobą tę ulotkę oraz opakowanie leku i pokazać lekarzowi udzielającemu pomocy.

Pominięcie przyjęcia leku IBRANCE

W razie pominięcia dawki leku lub wystąpienia wymiotów, kolejną dawkę leku należy przyjąć zgodnie z ustalonym schematem dawkowania. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej kapsułki.

Przerwanie przyjmowania leku IBRANCE

Nie wolno przerywać przyjmowania leku IBRANCE, chyba że lekarz zaleci inaczej.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W przypadku wystąpienia któregokolwiek z następujących objawów **należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem**: gorączka, dreszcze, osłabienie, duszność, krwawienie lub łatwe powstawanie siniaków mogące być oznaką ciężkich zaburzeń krwi.

Inne działania niepożądane związane z przyjmowaniem leku IBRANCE mogą obejmować:

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

- Zakażenia
- Zmniejszenie liczby białych krwinek, czerwonych krwinek lub płytek krwi
- Uczucie zmęczenia
- Zmniejszenie apetytu
- Zapalenie jamy ustnej i warg, nudności, wymioty, biegunka
- Wysypka
- Wypadanie włosów

Często (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 osoby na 10):

- Gorączka ze zmniejszeniem liczby białych krwinek we krwi (neutropenia z gorączką)
- Niewyraźne widzenie, zwiększone łzawienie, zespół suchego oka
- Nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych
- Zaburzenia smaku
- Krwawienie z nosa
- Suchość skóry
- Oslabienie
- Gorączka

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [Załączniku V](#).

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek IBRANCE

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na butelce lub blistrze i pudełku po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się, że opakowanie jest uszkodzone lub widoczne są ślady otwierania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek IBRANCE

- Substancją czynną leku jest palbocyklib. Lek IBRANCE kapsułki twarde dostępny jest w różnych mocach.
- Lek IBRANCE 75 mg kapsułki twarde: każda kapsułka zawiera 75 mg palbocyklibu.
- Lek IBRANCE 100 mg kapsułki twarde: każda kapsułka zawiera 100 mg palbocyklibu.
- Lek IBRANCE 125 mg kapsułki twarde: każda kapsułka zawiera 125 mg palbocyklibu.
- Pozostałe składniki to:
Zawartość kapsułki: celuloza mikrokrystaliczna, laktoza jednowodna, karboksymetyloskrobia sodowa typ A, krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian. Otoczka kapsułki: żelatyna, żelaza tlenek czerwony (E172), żelaza tlenek żółty (E172), tytanu dwutlenek (E171).
Tusz do nadruku: szelak, tytanu dwutlenek (E171), amonu wodorotlenek (roztwór 28%), glikol propylenowy, symetykon (patrz punkt 2 „Lek IBRANCE zawiera laktozę”).

Jak wygląda lek IBRANCE i co zawiera opakowanie

- Lek IBRANCE 75 mg jest dostępny w postaci nieprzezroczystych, twardych kapsułek o jasnopomarańczowym korpusie (z białym nadrukiem „PBC 75”) z jasnopomarańczowym wieczkiem (z białym nadrukiem „Pfizer”).
- Lek IBRANCE 100 mg jest dostępny w postaci nieprzezroczystych, twardych kapsułek o jasnopomarańczowym korpusie (z białym nadrukiem „PBC 100”) z karmelowym wieczkiem (z białym nadrukiem „Pfizer”).
- Lek IBRANCE 125 mg jest dostępny w postaci nieprzezroczystych, twardych kapsułek o karmelowym korpusie (z białym nadrukiem „PBC 125”) z karmelowym wieczkiem (z białym nadrukiem „Pfizer”).

Lek jest dostępny w blistrach po 21 twardych kapsułek lub plastikowych butelkach zawierających 21 twardych kapsułek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Wielka Brytania

Wytwórca

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

Belgique / België /Belgien
Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

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

Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

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

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

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Malta
V.J. Salomone Pharma Ltd.
Tel. +356 21220174

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

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

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

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

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785 800

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

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

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

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

Portugal
Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda
Tel: +351 21 423 5500

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel.: + 386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel.: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.