

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

IBRANCE 75 mg tvrde kapsule
IBRANCE 100 mg tvrde kapsule
IBRANCE 125 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

IBRANCE 75 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži 75 mg palbocikliba.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna tvrda kapsula sadrži 56 mg laktoze (u obliku hidrata).

IBRANCE 100 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži 100 mg palbocikliba.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna tvrda kapsula sadrži 74 mg laktoze (u obliku hidrata).

IBRANCE 125 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži 125 mg palbocikliba.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna tvrda kapsula sadrži 93 mg laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula.

IBRANCE 75 mg tvrde kapsule

Neprozirna, tvrda kapsula sa svijetlo narančastim tijelom (s otisnutim „PBC 75“ u bijeloj boji) te sa svijetlo narančastom kapičicom (otisnuto „Pfizer“ u bijeloj boji). Duljina kapsule je $18,0 \pm 0,3$ mm.

IBRANCE 100 mg tvrde kapsule

Neprozirna, tvrda kapsula sa svijetlo narančastim tijelom (s otisnutim „PBC 100“ u bijeloj boji) te sa kapičicom karamel boje (otisnuto „Pfizer“ u bijeloj boji). Duljina kapsule je $19,4 \pm 0,3$ mm.

IBRANCE 125 mg tvrde kapsule

Neprozirna, tvrda kapsula s tijelom karamel boje (s otisnutim „PBC 125“ u bijeloj boji) te sa kapičicom karamel boje (otisnuto „Pfizer“ u bijeloj boji). Duljina kapsule je $21,7 \pm 0,3$ mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

IBRANCE je indiciran za liječenje lokalno uznapredovalog ili metastatskog raka dojke pozitivnog na hormonski receptor (HR), negativnog na receptor humanog epidermalnog faktora rasta 2 (HER2):

- u kombinaciji s inhibitorom aromataze
- u kombinaciji s fulvestrantom u žena koje su primile prethodnu endokrinu terapiju (vidjeti dio 5.1)

U žena u pre- i perimenopauzi endokrinu terapiju je potrebno kombinirati s agonistom hormona koji oslobađa luteinizirajući hormon (LHRH).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom IBRANCE treba započeti i nadzirati liječnik iskusan u primjeni lijekova protiv raka.

Doziranje

Preporučena doza je 125 mg palbocikliba jednom dnevno tijekom 21 uzastopnog dana nakon čega slijedi 7 dana bez terapije (raspored 3/1) kako bi se dovršio potpuni ciklus od 28 dana. Liječenje lijekom IBRANCE treba nastaviti sve dok bolesnica ostvaruje kliničku korist od terapije ili dok se ne pojavi neprihvatljiva toksičnost.

Prilikom istodobne primjene s palbociklibom, inhibitor aromataze potrebno je primjenjivati prema rasporedu doziranja navedenom u njegovom sažetku opisa svojstava lijeka. Liječenje žena u pre/perimenopauzi kombinacijom palbocikliba i inhibitora aromataze uvijek se mora kombinirati sa LHRH agonistom (vidjeti dio 4.4).

Kad se primjenjuje istodobno s palbociklibom, preporučena doza fulvestranta je 500 mg primijenjenog intramuskularno 1., 15., 29. dana i nakon toga jednom mjesečno. Proučiti sažetak opisa svojstava lijeka za fulvestrant.

Prije početka liječenja kombinacijom palbocikliba i fulvestranta, i tijekom njegovog trajanja, žene u pre/perimenopauzi je potrebno liječiti LHRH agonistima u skladu s lokalnom kliničkom praksom.

Bolesnice treba potaknuti da uzimaju svoju dozu u približno isto vrijeme svaki dan. Ako bolesnica povraća ili propusti dozu, dodatna doza ne smije se uzeti isti dan. Sljedeću propisanu dozu treba uzeti u uobičajeno vrijeme.

Prilagodbe doze

Promjena doze lijeka IBRANCE preporučuje se na temelju pojedinačne sigurnosti i podnošljivosti.

Liječenje nekih nuspojava može zahtijevati privremene prekide/odgode doze i/ili smanjenja doze ili trajni prekid prema rasporedima smanjenja doze koji su dani u Tablicama 1, 2 i 3 (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Tablica 1. Preporučena promjena doze lijeka IBRANCE kod nuspojava

Razina doze	Doza
Preporučena doza	125 mg/dan
Prvo smanjenje doze	100 mg/dan
Drugo smanjenje doze	75 mg/dan*

*Ako je potrebno daljnje smanjenje doze ispod 75 mg/dan, prekinite liječenje.

Kompletnu krvnu sliku treba nadzirati prije početka terapije lijekom IBRANCE i na početku svakog ciklusa, kao i 15. dana prva dva ciklusa, te prema kliničkoj potrebi.

U bolesnika koji u prvih 6 ciklusa razviju neutropeniju najviše 1. ili 2. stupnja, treba pratiti kompletnu krvnu sliku za sljedeće cikluse svaka 3 mjeseca, prije početka ciklusa te prema kliničkoj potrebi.

Za primanje lijeka IBRANCE preporučuje se apsolutni broj neutrofila (ABN) $\geq 1000/\text{mm}^3$ i broj trombocita $\geq 50\ 000/\text{mm}^3$.

Tablica 2. Promjena doze lijeka IBRANCE i postupci kod liječenja hematološke toksičnosti

CTCAE stupanj	Promjene doze
Stupanj 1 ili 2	Nije potrebna prilagodba doze.
Stupanj 3 ^a	<p><u>1. dan ciklusa:</u> Prekinuti liječenje lijekom IBRANCE sve do oporavka na stupanj ≤ 2 i ponoviti kompletnu krvnu sliku unutar tjedan dana. Kad se oporavi na stupanj ≤ 2, započnite sa sljedećim ciklusom u <i>istoj dozi</i>.</p> <p><u>15. dan prva dva ciklusa:</u> Ako se 15. dana ustanovi stupanj 3, nastaviti liječenje lijekom IBRANCE pri <i>trenutnoj dozi</i> kako biste dovršili ciklus i ponoviti kompletnu krvnu sliku 22. dana. Ako se 22. dana ustanovi stupanj 4, vidjeti niže navedene smjernice o promjeni doze za stupanj 4.</p> <p>Razmotriti smanjenje doze u slučajevima produljenog (> 1 tjedan) oporavka od neutropenije stupnja 3 ili ponovne neutropenije stupnja 3 1. dana narednih ciklusa.</p>
Stupanj 3 ABN ^b (< 1000 do $500/\text{mm}^3$) + vrućica $\geq 38,5\ ^\circ\text{C}$ i/ili infekcija	U bilo kojem trenutku: Prekinuti liječenje lijekom IBRANCE sve do oporavka na stupanj ≤ 2 . Nastavite pri sljedećoj nižoj dozi.
Stupanj 4 ^a	U bilo kojem trenutku: Prekinuti liječenje lijekom IBRANCE sve do oporavka na stupanj ≤ 2 . Nastavite pri sljedećoj nižoj dozi.

Stupnjevanje prema CTCAE 4.0.

ABN=apsolutni broj neutrofila;

CTCAE=Zajednička terminologija za nuspojave (engl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE); DGN=donja granica normale

^a Tablica vrijedi za sve hematološke nuspojave osim za limfopeniju (osim ako nije povezana s kliničkim događajima, primjerice s oportunističkim infekcijama).

^b ABN: stupanj 1: $\text{ABN} < \text{DGN} - 1500/\text{mm}^3$; stupanj 2: $\text{ABN} 1000 - < 1500/\text{mm}^3$; stupanj 3: $\text{ABN} 500 - < 1000/\text{mm}^3$; stupanj 4: $\text{ABN} < 500/\text{mm}^3$.

Tablica 3. Promjena doze lijeka IBRANCE i postupci kod nehematološke toksičnosti

CTCAE stupanj	Promjene doze
Stupanj 1 ili 2	Nije potrebna prilagodba doze.
Nehematološka toksičnost stupnja ≥ 3 (ako potraje unatoč liječenju)	Prekinuti dok se simptomi ne povuku na: <ul style="list-style-type: none"> • stupanj ≤ 1; • stupanj ≤ 2 (ako se ne smatra sigurnosnim rizikom za bolesnicu) Nastaviti pri sljedećoj nižoj dozi.

Stupnjevanje prema CTCAE 4.0.

CTCAE=Zajednička terminologija za nuspojave.

Primjenu lijeka IBRANCE trajno prekinite u bolesnika s teškom intersticijskom bolesti pluća (IBP)/pneumonitisom (vidjeti dio 4.4).

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze lijeka IBRANCE u bolesnica u dobi ≥ 65 godina (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje jetre

Nije potrebna prilagodba doze lijeka IBRANCE u bolesnica s blagim ili umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadiji A i B). Za bolesnice s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij C) preporučena doza lijeka IBRANCE je 75 mg jednom dnevno prema rasporedu 3/1 (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje bubrega

Nije potrebna prilagodba doze lijeka IBRANCE u bolesnica s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina $[CrCl] \geq 15$ ml/min). Nema dovoljno podataka u bolesnica kojima je potrebna hemodijaliza kako bi se osiguralo bilo kakve preporuke za prilagodbu doze u ovoj populaciji bolesnika (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka IBRANCE u djece i adolescenata u dobi < 18 godina nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

IBRANCE je namijenjen za peroralnu primjenu. Treba ga uzimati s hranom, po mogućnosti uz obrok kako bi se osigurala konzistentna izloženost palbociklibu (vidjeti dio 5.2). Palbociklib se ne smije uzimati s grejpom niti sokom od grejpa (vidjeti dio 4.5).

Kapsule lijeka IBRANCE treba progutati cijele (ne smiju se žvakati, lomiti ili otvarati prije gutanja). Nijedna kapsula se ne smije progutati ako je slomljena, napuknuta ili oštećena na neki drugi način.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Uporaba lijekova koji sadrže gospinu travu (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Žene u pre/perimenopauzi

Ablacija jajnika ili supresija LHRH agonistom je neophodna kada se ženama u pre/perimenopauzi primjenjuje IBRANCE u kombinaciji s inhibitorom aromataze, zbog njihovog mehanizma djelovanja. Palbociklib u kombinaciji s fulvestrantom u pre/perimenopauzalnih žena je ispitivan samo u kombinaciji s LHRH agonistom.

Teška visceralna bolest

Djelotvornost i sigurnost palbocikliba nisu ispitane u bolesnica s teškom visceralnom bolesti (vidjeti dio 5.1).

Hematološki poremećaji

Prekid doziranja, smanjenje doze ili odgoda početka ciklusa liječenja preporučuje se u bolesnica koje razviju neutropeniju stupnja 3 ili 4. Mora se provoditi odgovarajući režim praćenja (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Intersticijska bolest pluća/pneumonitis

Teška, po život opasna ili smrtonosna intersticijska bolest pluća (IBP) i/ili pneumonitis mogu se pojaviti u bolesnika liječenih lijekom IBRANCE kad se primjenjuje u kombinaciji s endokrinom terapijom.

U kliničkim je ispitivanjima (PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3) 1,4% bolesnika liječenih lijekom IBRANCE imalo IBP/pneumonitis bilo kojeg stupnja; 0,1% bolesnika imali su bolest stupnja 3, a slučajevi stupnja 4 kao ni slučajevi smrtnog ishoda nisu prijavljeni. Dodatni slučajevi IBP-a/pneumonitisa opaženi su nakon stavljanja lijeka u promet te su prijavljeni i smrtni ishodi (vidjeti dio 4.8).

Potrebno je pratiti bolesnike zbog moguće pojave plućnih simptoma koji ukazuju na IBP/pneumonitis (npr. hipoksija, kašalj, dispneja). U bolesnika s novim ili pogoršanim respiratornim simptomima, u kojih se sumnja na pojavu IBP-a/pneumonitisa, odmah prekinite primjenu lijeka IBRANCE i procijenite bolesnika. Trajno prekinite primjenu lijeka IBRANCE u bolesnika s teškim IBP-om ili pneumonitisom (vidjeti dio 4.2).

Infekcije

S obzirom da IBRANCE ima mijelosupresivna svojstva, može bolesnice učiniti sklonima infekcijama.

Veća je stopa infekcija prijavljena u bolesnica liječenih lijekom IBRANCE u randomiziranim kliničkim ispitivanjima u usporedbi s bolesnicama liječenim u određenoj skupini s usporednim lijekom. Infekcije stupnja 3 i 4 dogodile su se u 5,6 % odnosno u 0,9 % bolesnica liječenih lijekom IBRANCE u bilo kojoj kombinaciji (vidjeti dio 4.8).

Bolesnice treba pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma infekcije i liječiti na medicinski prikladan način (vidjeti dio 4.2).

Liječnici moraju informirati bolesnice da odmah prijave bilo kakve epizode vrućice.

Oštećenje jetre

Primijenite IBRANCE s oprezom u bolesnica s umjerenim ili teškim oštećenjem jetre uz pažljivo praćenje znakova toksičnosti (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Oštećenje bubrega

Primijenite IBRANCE s oprezom u bolesnica s umjerenim ili teškim oštećenjem bubrega uz pažljivo praćenje znakova toksičnosti (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Istodobno liječenje inhibitorima ili induktorima CYP3A4

Snažni inhibitori CYP3A4 mogu uzrokovati povećanu toksičnost (vidjeti dio 4.5).

Izbjegavajte istodobnu primjenu snažnih inhibitora CYP3A tijekom liječenja palbociklibom.

Istodobna primjena smije se uzeti u obzir samo nakon pažljive procjene mogućih koristi i rizika. Ako je istodobna primjena sa snažnim inhibitorima CYP3A neizbježna, smanjite dozu lijeka IBRANCE na 75 mg jednom dnevno. Kad se prekine primjena snažnog inhibitora, povećajte dozu lijeka IBRANCE

(nakon perioda koji iznosi 3 – 5 poluvijekova inhibitora) na dozu koja je korištena prije početka liječenja snažnim inhibitora CYP3A (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena induktora CYP3A može uzrokovati smanjenu izloženost palbociklibu te posljedično i rizik za nedostatak djelotvornosti. Stoga istodobnu primjenu palbocikliba sa snažnim induktorima CYP3A4 treba izbjegavati. Nisu potrebne prilagodbe doze za istodobnu primjenu palbocikliba s umjerenim induktorima CYP3A (vidjeti dio 4.5).

Žene u reproduktivnoj dobi ili njihovi partneri

Žene u reproduktivnoj dobi ili partneri žena u reproduktivnoj dobi moraju koristiti visoko učinkovitu metodu kontracepcije dok uzimaju IBRANCE (vidjeti dio 4.6).

Laktoza

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnice s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjele uzimati ovaj lijek.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po kapsuli tj zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Palbociklib se prvenstveno metabolizira putem CYP3A i sulfotransferaze (SULT) enzima SULT2A1. *In vivo* je palbociklib slab, i o vremenu ovisni inhibitor CYP3.

Učinci drugih lijekova na farmakokinetiku palbocikliba

Učinak inhibitora CYP3A

Istodobna primjena višestrukih doza itrakonazola od 200 mg s pojedinačnom dozom palbocikliba od 125 mg povećala je ukupnu izloženost palbociklibu (AUC_{inf}) i vršnu koncentraciju (C_{max}) palbocikliba za približno 87%, odnosno 34% u odnosu na pojedinačnu dozu palbocikliba od 125 mg primijenjenu samu.

Istodobna primjena snažnih inhibitora CYP3A uključujući, ali ne ograničavajući se na: klaritromicin, indinavir, itrakonazol, ketokonazol, lopinavir/ritonavir, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, sakvinavir, telaprevir, telitromicin i vorikonazol te grejp i sok od grejpa je potrebno izbjegavati (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Nisu potrebne prilagodbe doze za blage i umjerene inhibitore CYP3A.

Učinak induktora CYP3A

Istodobna primjena višestrukih doza itrakonazola od 600 mg s pojedinačnom dozom palbocikliba od 125 mg smanjila je AUC_{inf} i C_{max} palbocikliba za približno 85%, odnosno 70% u odnosu na pojedinačnu dozu palbocikliba od 125 mg primijenjenu samu.

Istodobnu primjenu snažnih induktora CYP3A uključujući, ali ne ograničavajući se na: karbamazepin, enzalutamid, fenitoin, rifampicin i gospinu travu je potrebno izbjegavati (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Istodobna primjena višestrukih doza modafinila od 400 mg, umjerenog induktora CYP3A, s pojedinačnom dozom lijeka IBRANCE od 125 mg smanjila je AUC_{inf} i C_{max} palbocikliba za 32%, odnosno 11% u usporedbi s pojedinačnom dozom lijeka IBRANCE od 125 mg primijenjenog samog. Nisu potrebne prilagodbe doze za umjerene CYP3A induktore (vidjeti dio 4.4).

Učinak lijekova koji smanjuju kiselinu

U uvjetima sitosti (unos obroka s umjerenim sadržajem masti), istodobna primjena višestrukih doza inhibitora protonske pumpe (IPP) rabeprazola s pojedinačnom dozom od 125 mg lijeka IBRANCE smanjila je C_{max} palbocikliba za 41%, ali je imala ograničeni utjecaj na AUC_{inf} (pad od 13%) u usporedbi s pojedinačnom dozom od 125 mg lijeka IBRANCE primijenjenog samog.

U uvjetima natašte, istodobna primjena višestrukih doza inhibitora protonske pumpe (IPP) rabeprazola s pojedinačnom dozom od 125 mg lijeka IBRANCE smanjila je AUC_{inf} odnosno C_{max} palbocikliba za 62% i 80%. Stoga je lijek IBRANCE potrebno uzimati s hranom, po mogućnosti uz obrok (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

S obzirom na smanjeni učinak na želučani pH antagonista H₂-receptora i lokalnih antacida u usporedbi s inhibitorima protonske pumpe, ne očekuje se klinički značajan učinak antagonista H₂-receptora ili lokalnih antacida na izloženost palbociklibu kada se palbociklib uzima s hranom.

Učinci palbocikliba na farmakokinetiku ostalih lijekova

Palbociklib je slabi, o vremenu ovisan inhibitor CYP3A nakon dnevne doze od 125 mg u stanju dinamičke ravnoteže. Istodobna primjena višestrukih doza palbocikliba s midazolamom povećala je vrijednosti AUC_{inf} i C_{max} midazolama za 61%, odnosno 37% u usporedbi s primjenom samog midazolama.

Doza osjetljivih supstrata CYP3A s uskim terapijskim indeksom (primjerice, alfentanil, ciklosporin, dihidroergotamin, ergotamin, everolimus, fentanil, pimoqid, kinidin, sirolimus i takrolimus) možda će se trebati smanjiti kada se primjenjuju istodobno s lijekom IBRANCE, jer IBRANCE može povećati njihovu izloženost.

Interakcije između lijekova palbocikliba i letrozola

Podaci iz procjene interakcije između lijekova koja je dio kliničkog ispitivanja u bolesnica s rakom dojke pokazali su da nema interakcija između palbocikliba i letrozola kada se dva lijeka primjenjuju istodobno.

Učinak tamoksifena na izlaganje palbociklibu

Podaci iz ispitivanja interakcija između lijekova u muških, zdravih ispitanika ukazuju da su izlaganja palbociklibu bila usporediva kada se pojedinačna doza palbocikliba istodobno primijenila s višestrukim dozama tamoksifena i kada se palbociklib davao sam.

Interakcije između lijekova palbocikliba i fulvestranta

Podaci iz kliničkog ispitivanja u bolesnica s rakom dojke pokazali su da nema klinički značajnih interakcija između palbocikliba i fulvestranta kada se dva lijeka primjenjuju istodobno.

Interakcije između palbocikliba i oralnih kontraceptiva

Ispitivanja interakcija između palbocikliba i oralnih kontraceptiva nisu provedena (vidjeti dio 4.6).

In vitro ispitivanja s transporterima

Na temelju *in vitro* podataka, predviđa se da će palbociklib inhibirati crijevni P-glikoprotein (P-gp) te transport posredovan proteinom rezistencije raka dojke (BCRP). Stoga, primjena palbocikliba s lijekovima koji su supstrati P-gp-a (primjerice, digoksin, dabigatran, kolhicin) ili BCRP-a (primjerice, pravastatin, rosuvastatin, sulfasalazin) može povećati njihov terapijski učinak i nuspojave.

Na temelju *in vitro* podataka, palbociklib može inhibirati unos organskog kationskog transportera OCT1 i potom može povećati izloženost lijekovima supstratima ovog transportera (primjerice metformina).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi/kontracepcija

Žene u reproduktivnoj dobi koje primaju ovaj lijek ili njihovi muški partneri, moraju koristiti odgovarajuće metode kontracepcije (primjerice, dvostruka mehanička kontracepcija) tijekom liječenja i najkraće tijekom 3 tjedna nakon dovršetka terapije za žene, odnosno 14 tjedana za muškarce (vidjeti dio 4.5).

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni palbocikliba u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Ne preporučuje se koristiti lijek IBRANCE tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Nisu provedena ispitivanja u ljudi ili na životinjama kako bi se procijenio učinak palbocikliba na stvaranje mlijeka, njegovu prisutnost u mlijeku ili njegove učinke na dojeno dijete. Nije poznato izlučuje li se palbociklib u majčino mlijeko. Bolesnice koje primaju palbociklib ne smiju dojiti.

Plodnost

Nije bilo učinaka na ciklus estrusa (ženke štakora) ili parenje i plodnost u štakora (ženki ili mužjaka) u nekliničkim ispitivanjima reprodukcije. Međutim, nisu dobiveni klinički podaci o plodnosti u ljudi. Na temelju nalaza muških reproduktivnih organa (degeneracija seminifernih tubula u testisima, epididimalna hipospermija, manja pokretljivost spermija i gustoća te smanjeno izlučivanje prostate) u nekliničkim sigurnosnim ispitivanjima, muška plodnost može biti ugrožena liječenjem palbociklibom (vidjeti dio 5.3).

Stoga, muškarci moraju uzeti u obzir pohranjivanje sperme prije početka terapije lijekom IBRANCE.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

IBRANCE ima mali utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, lijek IBRANCE može uzrokovati umor i bolesnice moraju biti oprezne kada upravljaju vozilima ili rade na strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Ukupni sigurnosni profil lijeka IBRANCE temelji se na objedinjenim podacima od 872 bolesnice s HR pozitivnim, HER2 negativnim, uznapredovalim ili metastatskim rakom dojke koje su primale palbociklib u kombinaciji s endokrinom terapijom (N=527 u kombinaciji s letrozolom i N=345 u kombinaciji s fulvestrantom) u randomiziranim kliničkim ispitivanjima.

Najčešće ($\geq 20\%$) nuspojave bilo kojeg stupnja prijavljene u bolesnica koje su primale palbociklib u randomiziranim kliničkim ispitivanjima bile su neutropenija, infekcije, leukopenija, umor, mučnina, stomatitis, anemija, proljev, alopecija i trombocitopenija. Najčešće ($\geq 2\%$) nuspojave stupnja ≥ 3

palbocikliba bile su neutropenija, leukopenija, infekcije, anemija, povišena aspartat aminotransferaza (AST), umor i povišena alanin aminotransferaza (ALT).

Smanjenje ili promjene doze zbog bilo koje nuspojave dogodile su se u 38,4 % bolesnica koje su primale IBRANCE u randomiziranim kliničkim ispitivanjima neovisno o kombinaciji.

Trajni prekid zbog bilo koje nuspojave dogodio se u 5,2 % bolesnica koje su primale IBRANCE u randomiziranim kliničkim ispitivanjima neovisno o kombinaciji.

Tablični popis nuspojava

U Tablici 4 prikazane su nuspojave iz objedinjenih podataka prikupljenih iz 3 randomizirana ispitivanja. Medijan trajanja liječenja palbociklibom za objedinjene podatke u vrijeme konačne analize ukupnog preživljenja iznosio je 14,8 mjeseci.

U Tablici 5 prikazana su odstupanja u laboratorijskim nalazima zabilježene u objedinjenim podacima prikupljenim iz 3 randomizirana ispitivanja.

Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i kategoriji učestalosti. Kategorije učestalosti definirane su kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$) i manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$). Unutar svake kategorije učestalosti nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 4. Nuspojave na temelju objedinjenih podataka iz 3 randomizirana ispitivanja (N=872)

Klasifikacija organskih sustava Učestalost Preporučeni pojam^a	Svi stupnjevi n (%)	Stupanj 3 n (%)	Stupanj 4 n (%)
Infekcije i infestacije <i>Vrlo često</i> Infekcije ^b	516 (59,2)	49 (5,6)	8 (0,9)
Poremećaji krvi i limfnog sustava <i>Vrlo često</i> Neutropenija ^c Leukopenija ^d Anemija ^e Trombocitopenija ^f <i>Često</i> Febrilna neutropenija	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)
Poremećaji metabolizma i prehrane <i>Vrlo često</i> Smanjeni apetit	152 (17,4)	8 (0,9)	0 (0,0)
Poremećaji živčanog sustava <i>Često</i> Disgeuzija	79 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Poremećaji oka <i>Često</i> Zamućeni vid Pojačano suzenje Suhe oči	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)
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja <i>Često</i> Epistaksa IBP/pneumonitis ^{*i}	77 (8,8) 12 (1,4)	0 (0,0) 1 (0,1)	0 (0,0) 0 (0,0)
Poremećaji probavnog sustava <i>Vrlo često</i> Stomatitis ^g	264 (30,3)	8 (0,9)	0 (0,0)

Tablica 4. Nuspojave na temelju objedinjenih podataka iz 3 randomizirana ispitivanja (N=872)

Klasifikacija organskih sustava Učestalost Preporučeni pojam^a	Svi stupnjevi n (%)	Stupanj 3 n (%)	Stupanj 4 n (%)
Mučnina	314 (36,0)	5 (0,6)	0 (0,0)
Proljevanje	238 (27,3)	9 (1,0)	0 (0,0)
Povraćanje	165 (18,9)	6 (0,7)	0 (0,0)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			
<i>Vrlo često</i>			
Osip ^h	158 (18,1)	7 (0,8)	0 (0,0)
Alopecija	234 (26,8)	N/P	N/P
Suha koža	93 (10,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Manje često</i>			
Kožni eritemski lupus [*]	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			
<i>Vrlo često</i>			
Umor	362 (41,5)	23 (2,6)	2 (0,2)
Astenija	118 (13,5)	14 (1,6)	1 (0,1)
Pireksija	115 (13,2)	1 (0,1)	0 (0,0)
Pretrage			
<i>Vrlo često</i>			
Povišen ALT	92 (10,6)	18 (2,1)	1 (0,1)
Povišen AST	99 (11,4)	25 (2,9)	0 (0,0)

ALT=alanin aminotransferaza; AST=aspartat aminotransferaza; IBP=intersticijska bolest pluća;

N/n=broj bolesnika; N/P=nije primjenjivo.

* Nuspojava utvrđena nakon stavljanja lijeka u promet.

- Preporučeni pojmovi (PT; engl. *Preferred Terms*) navedeni su u skladu s MedDRA 17.1.
- Infekcije uključuju sve preporučene pojmove koji su dio Infekcija i infestacija u sklopu klasifikacije organskih sustava.
- Neutropenija uključuje sljedeće preporučene pojmove: Neutropenija, smanjen broj neutrofila.
- Leukopenija uključuje sljedeće preporučene pojmove: Leukopenija, smanjen broj leukocita.
- Anemija uključuje sljedeće preporučene pojmove: Anemija, smanjen hemoglobin, smanjeni hematokrit.
- Trombocitopenija uključuje sljedeće preporučene pojmove: Trombocitopenija, smanjen broj trombocita.
- Stomatitis uključuje sljedeće preporučene pojmove: Aftozni stomatitis, heilitis, glositis, glosodinija, ulceracije usta, upala sluznice, bol u ustima, orofaringealna nelagoda, orofaringealna bol, stomatitis.
- Osip uključuje sljedeće preporučene pojmove: Osip, makulopapularni osip, pruritični osip, eritematozni osip, papularni osip, dermatitis, akneiformni dermatitis, toksična erupcija kože.
- IBP/pneumonitis uključuje sve prijavljene preporučene pojmove koji su obuhvaćeni Standardiziranim MedDRA (engl. *Standardized MedDRA Query*) upitom za intersticijsku bolest pluća (uži pojmovi).

Tablica 5. Odstupanja u laboratorijskim nalazima zabilježena u objedinjenim podacima prikupljenima iz 3 randomizirana ispitivanja (N=872)

Odstupanja u laboratorijskim nalazima	IBRANCE u kombinaciji s letrozolom ili fulvestrantom			Skupine koje su primale usporedni lijek[*]		
	Svi stupnjevi %	Stupanj 3 %	Stupanj 4 %	Svi stupnjevi %	Stupanj 3 %	Stupanj 4 %
Smanjen broj leukocita	97,4	41,8	1,0	26,2	0,2	0,2
Smanjen broj neutrofila	95,6	57,5	11,7	17,0	0,9	0,6
Anemija	80,1	5,6	N/P	42,1	2,3	N/P
Smanjen broj trombocita	65,2	1,8	0,5	13,2	0,2	0,0
Povišen AST	55,5	3,9	0,0	43,3	2,1	0,0
Povišen ALT	46,1	2,5	0,1	33,2	0,4	0,0

AST - aspartat aminotransferaza; ALT - alanin aminotransferaza; N - broj bolesnika; N/P - nije primjenjivo.

Napomena: laboratorijski rezultati stupnjevani su prema stupnjevima težine Zajedničkih terminoloških kriterija za nuspojave Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE)*), verziji 4.0.

* letrozol ili fulvestrant

Opis odabranih nuspojava

Ukupno gledano, neutropenija bilo kojeg stupnja prijavljena je u 716 (82,1%) bolesnica koje su primale IBRANCE neovisno o kombinaciji, s tim da je neutropenija stupnja 3 prijavljena u 500 (57,3 %) bolesnica te neutropenija stupnja 4 prijavljena u 97 (11,1 %) bolesnica (vidjeti Tablicu 4.).

Medijan vremena do prve epizode bilo kojeg stupnja neutropenije iznosio je 15 dana (12 – 700 dana) i medijan trajanja stupnja ≥ 3 neutropenije iznosio je 7 dana u 3 randomizirana klinička ispitivanja.

Febrilna neutropenija prijavljena je u 0,9% bolesnica koje su primale IBRANCE u kombinaciji s fulvestrantom te u 1,7% bolesnica koje su primale palbociklib u kombinaciji s letrozolom.

Febrilna neutropenija je prijavljena u otprilike 2% bolesnica izloženih lijeku IBRANCE u sklopu ukupnog kliničkog programa.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) Internetska stranica: www.halmed.hr ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja palbociklibom mogu se javiti i gastrointestinalna (primjerice mučnina, povraćanje) i hematološka toksičnost (primjerice neutropenija) te se mora osigurati opća suportivna skrb.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, inhibitori protein kinaze, ATK oznaka: L01XE33.

Mehanizam djelovanja

Paklociklib je visoko selektivan, reverzibilni inhibitor o ciklinu ovisnih kinaza (engl. *cyclin-dependent kinases*, CDK) 4 i 6. Ciklin D1 i CDK4/6 silazni su tok višestrukog signalnog puta koji uzrokuje staničnu proliferaciju.

Farmakodinamički učinci

Putem inhibicije CDK4/6 palbociklib je smanjio staničnu proliferaciju blokadom progresije stanice iz G1 u S fazu staničnog ciklusa. Testiranje palbocikliba u panelu molekularno profiliranih linija stanica raka dojke otkrilo je visoku djelotvornost protiv luminalnog raka dojke, posebice kod ER-pozitivnog raka dojke. Kod testiranja stanične linije, gubitak retinoblastoma (Rb) se povezivao sa gubljenjem aktivnosti palbocikliba. Međutim, u daljnjem ispitivanju sa svježim tumorskim uzorcima, nije primijećena povezanost između ekspresije RB1 i tumorskog odgovora. Slično tome, nije primijećena nikakva veza pri proučavanju odgovora na palbociklib u *in vivo* modelima s ksenograftovima

dobivenim od bolesnica (engl. *patient-derived xenografts*, PDX modeli). Dostupni klinički podaci se nalaze u dijelu o kliničkoj djelotvornosti i sigurnosti (vidjeti dio 5.1).

Srčana elektrofiziologija

Učinak palbocikliba na QT interval korigiran za srčanu frekvenciju (QTc) procijenjen je na temelju vremenski uparenog (engl. *time-matched*) EKG-a kojim je procjenjivana promjena od početne vrijednosti i odgovarajućih farmakokinetičkih podataka u 77 bolesnica s uznapredovalim rakom dojke. Palbociklib nije produljio QTc interval ni do kakve klinički značajne mjere pri preporučenoj dozi od 125 mg na dan (raspored 3/1).

Klinička djelotvornost i sigurnost

Faza 3 randomiziranog ispitivanja PALOMA-2: IBRANCE u kombinaciji s letrozolom

Djelotvornost palbocikliba u kombinaciji s letrozolom naspram letrozola i placeba procijenjena je u međunarodnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom multicentričnom ispitivanju paralelnih skupina u žena s ER-pozitivnim, HER2-negativnim lokalno uznapredovalim rakom dojke koji nije bio pogodan za resekciju ili radioterapiju u svrhu postizanja izlječenja, ili s metastatskim rakom dojke, a koje nisu primile prethodno sistemsko liječenje za svoju uznapredovalu bolest.

Ukupno 666 žena u postmenopauzi je bilo randomizirano u omjeru 2:1 u skupinu palbociklib i letrozol ili u skupinu placebo i letrozol, i bile su stratificirane po sijelu bolesti (visceralne u odnosu na nevisceralne), intervalu bez bolesti od kraja (neo) adjuvantnog liječenja do ponovne pojave bolesti (de novo metastatski naspram ≤ 12 mjeseci naspram > 12 mjeseci), i po tipu prethodne (neo) adjuvantne antineoplastične terapije (prethodna hormonska terapija naspram one bez prethodne hormonske terapije).

Bolesnice s uznapredovalom simptomatskom, visceralno raširenom bolešću koje su bile životno ugrožene komplikacijama u kratkom roku (uključujući bolesnice s opsežnim nekontroliranim izljevima (plućnim, perikardijalnim, peritonealnim), pulmonarnim limfangitisom i preko 50% zahvaćenom jetrom), nisu bile pogodne za uključivanje u ispitivanje.

Bolesnice su nastavile primati dodijeljeno liječenje do objektivne progresije bolesti, simptomatskog pogoršanja, neprihvatljive toksičnosti, smrti ili povlačenja pristanka, što god se dogodilo prvo. Prelazak iz jedne skupine za liječenje u drugu nije bio dozvoljen.

Bolesnice su bile dobro uparene prema početnim vrijednostima demografskih i prognostičkih karakteristika između skupine koja je primala palbociklib i letrozol i skupine koja je primala placebo i letrozol. Medijan dobi bolesnica uključenih u ovo ispitivanje bio je 62 godine (raspon 28–89), 48,3% bolesnica je primalo kemoterapiju, a 56,3% je primalo hormonsku terapiju u sklopu (neo)adjuvantnog liječenja prije dijagnoze uznapredovalog raka dojke, dok 37,2% bolesnica prethodno nije primilo nikakvu sistemsku terapiju u sklopu (neo)adjuvantnog liječenja. Većina bolesnica (97,4%) je imala metastatsku bolest pri početnim vrijednostima, 23,6% bolesnica je imalo samo metastaze na kostima, a 49,2% bolesnica je imalo visceralne metastaze.

Primarna mjera ishoda ispitivanja bilo je preživljenje bez progresije bolesti (PFS; engl. *Progression Free Survival*) procijenjeno u skladu s Kriterijima procjene odgovora kod solidnih tumora (RECIST; engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) v1.1. prema procjeni ispitivača. Sekundarne mjere ishoda djelotvornosti uključivale su objektivni odgovor (OR; engl. *Objective Response*), odgovor kliničke koristi (CBR; engl. *Clinical Benefit Response*), sigurnost i promjenu u kvaliteti života (QoL; engl. *Quality of Life*).

Na zaključni datum prikupljanja podataka, 26. veljače 2016. ispitivanje je ispunilo svoj primarni cilj u poboljšavanju PFS-a. Uočeni omjer hazarda (HR; engl. *Hazard Ratio*) iznosio je 0,576 (95% CI:

0,463 – 0,718) u prilog palbocikliba i letrozola, s p-vrijednošću 1-stranog stratificiranog log-rank testa od $< 0,000001$. Ažurirana analiza primarnih i sekundarnih mjera ishoda provedena je nakon dodatnih 15 mjeseci praćenja (zaključni datum prikupljanja podataka bio je 31. svibnja 2017.). Opaženo je ukupno 405 PFS događaja; 245 događaja (55,2%) u skupini koja je primala palbociklib i letrozol, odnosno 160 događaja (72,1%) u skupini koja je primala usporedni lijek.

Tablica 6 prikazuje rezultate djelotvornosti temeljene na primarnoj i ažuriranoj analizi iz ispitivanja PALOMA-2 te procjeni ispitivača i neovisnoj procjeni podataka.

Tablica 6. PALOMA-2 (populacija predviđena za liječenje) - rezultati djelotvornosti temeljeni na primarnim i ažuriranim zaključnim datumima prikupljanja podataka

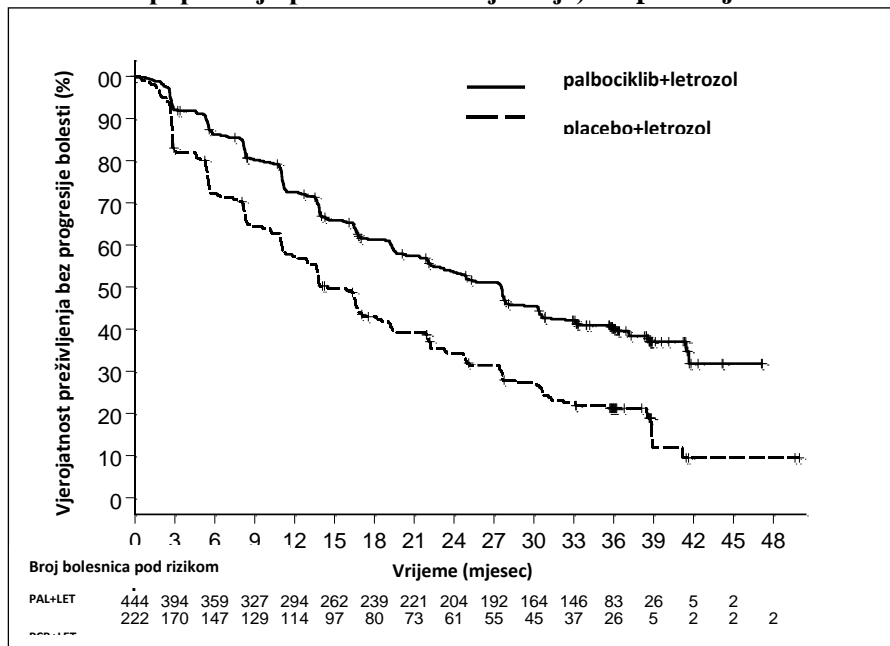
	Primarna analiza (Zaključni datum je 26. veljače 2016.)		Ažurirana analiza (Zaključni datum je 31. svibnja 2017.)	
	IBRANCE i letrozol (N=444)	Placebo i letrozol (N=222)	IBRANCE i letrozol (N=444)	Placebo i letrozol (N=222)
Preživljenje bez progresije bolesti prema procjeni ispitivača				
Broj događaja (%)	194 (43,7)	137 (61,7)	245 (55,2)	160 (72,1)
Medijan PFS-a [mjeseci (95% CI)]	24,8 (22,1; NP)	14,5 (12,9; 17,1)	27,6 (22,4; 30,3)	14,5 (12,3; 17,1)
Omjer hazarda [(95% CI) i p-vrijednost]	0,576 (0,463; 0,718), $p < 0,000001$		0,563 (0,461; 0,687), $p < 0,000001$	
Preživljenje bez progresije bolesti prema neovisnoj procjeni				
Broj događaja (%)	152 (34,2)	96 (43,2)	193 (43,5)	118 (53,2)
Medijan PFS-a [mjeseci (95% CI)]	30,5 (27,4; NP)	19,3 (16,4; 30,6)	35,7 (27,7; 38,9)	19,5 (16,6; 26,6)
Omjer hazarda (95% CI) i jednostrana p-vrijednost	0,653 (0,505; 0,844), $p = 0,000532$		0,611 (0,485; 0,769), $p = 0,000012$	
OR* [% (95% CI)]	46,4 (41,7; 51,2)	38,3 (31,9; 45,0)	47,5 (42,8; 52,3)	38,7 (32,3; 45,5)
OR* mjerljiva bolest [% (95% CI)]	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% CI)]	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=broj bolesnika; CI=interval pouzdanosti; NP=nije procjenjivo; OR=objektivni odgovor; CBR=odgovor kliničke koristi; PFS=preživljenje bez progresije bolesti

* Rezultati sekundarnih mjera ishoda temelje se na potvrđenim i nepotvrđenim odgovorima u skladu s kriterijima RECIST 1.1.

Kaplan-Meierove krivulje preživljenja bez progresije bolesti temeljene na ažuriranom zaključnom datumu prikupljanja podataka od 31. svibnja 2017. prikazane su u nastavku na slici 1.

Slika 1. Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bez progresije bolesti (procjena ispitivača, populacija predviđena za liječenje) – ispitivanje PALOMA-2 (31. svibnja 2017.)



PAL=palbociklib; LET=letrozol; PCB=placebo

Serijski prethodno određene podskupine PFS analiza provedena je na temelju prognostičkih čimbenika i početnih karakteristika kako bi se ispitalo internu konzistenciju terapijskog učinka. Smanjenje rizika od progresije bolesti ili smrti u korist skupine koja je primala palbociklib i letrozol uočeno je u svih pojedinačnih skupina bolesnika definiranih faktorima stratifikacije i početnim karakteristikama u primarnoj i ažuriranoj analizi.

Na temelju zaključnog datuma prikupljanja podataka od 31. svibnja 2017. navedeno smanjenje rizika nastavilo se opažati u sljedećim podskupinama: (1) u bolesnika s visceralnim metastazama (HR od 0,62 [95% CI: 0,47; 0,81], medijan preživljenja bez progresije bolesti [mPFS] 19,3 mjeseca naspram 12,3 mjeseca) ili bez visceralnih metastaza (HR od 0,50 [95% CI: 0,37; 0,67], mPFS 35,9 mjeseci naspram 17,0 mjeseci) i (2) u bolesnika samo s koštanim metastazama (HR od 0,41 [95% CI: 0,26; 0,63], mPFS 36,2 mjeseca naspram 11,2 mjeseca) ili bolesnika s metastazama koje nisu samo u kostima (HR od 0,62 [95% CI: 0,50; 0,78], mPFS 24,2 mjeseca naspram 14,5 mjeseci). Slično tome, smanjenje rizika od progresije bolesti ili smrti u skupini koja je primala palbociklib i letrozol primijećeno je u 512 bolesnika čiji je tumor imunohistokemijskim testiranjem (IHC) bio pozitivan na Rb protein (HR od 0,543 [95% CI: 0,433; 0,681], mPFS 27,4 mjeseca naspram 13,7 mjeseci). U 51 bolesnice IHC negativne na ekspresiju Rb razlika između terapijskih skupina nije bila statistički značajna (HR od 0,868 [95% CI: 0,424; 1,777], mPFS 23,2 mjeseca naspram 18,5 mjeseci) za skupinu koja je primala palbociklib i letrozol u odnosu na skupinu koja je primala placebo i letrozol.

Dodatne mjere djelotvornosti (OR i vrijeme do odgovora [engl. *time to response*, TTR]) ocijenjene u podskupinama bolesnika sa ili bez visceralne bolesti te temeljene na ažuriranom zaključnom datumu prikupljanja podataka od 31. svibnja 2017. prikazane su u Tablici 7.

Tablica 7. Rezultati djelotvornosti u bolesnica s visceralnom i bez visceralne bolesti iz ispitivanja PALOMA–2 (populacija predviđena za liječenje; zaključni datum prikupljanja podataka od 31. svibnja 2017.)

	Visceralna bolest		Bez visceralne bolesti	
	IBRANCE i letrozol (N=214)	Placebo i letrozol (N=110)	IBRANCE i letrozol (N=230)	Placebo i letrozol (N=112)
OR [% (95% CI)]	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, medijan [mjeseci (raspon)]	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=broj bolesnika; CI=interval pouzdanosti; OR=objektivni odgovor temeljen na potvrđenim i nepotvrđenim odgovorima u skladu s kriterijima RECIST 1.1; TTR=vrijeme do prvog tumorskog odgovora.

U vrijeme ažuriranih analiza, medijan vremena od randomizacije do druge sljedeće terapije je bio 38,8 mjeseci u skupini na kombinaciji palbociklib i letrozol te 28,8 mjeseci u skupini na kombinaciji placebo i letrozol, HR 0,73 (95% CI: 0,58; 0,91).

Randomizirano ispitivanje faze 3 PALOMA-3: IBRANCE u kombinaciji s fulvestrantom

Djelotvornost palbocikliba u kombinaciji s fulvestrantom u odnosu na fulvestrant i placebo procijenjena je u međunarodnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, multicentričnom ispitivanju paralelnih skupina provedenom na ženama s HR-pozitivnim, HER2-negativnim lokalno uznapredovalim rakom dojke koji nije pogodan za resekciju ili radioterapiju u svrhu postizanja izlječenja, ili s metastatskim rakom dojke neovisno o njihovom menopauzalnom statusu, čija je bolest napredovala nakon prethodne endokrine terapije tijekom neo(adjuvantnog) ili metastatskog liječenja.

Ukupno 521 pre/peri i postmenopauzalna žena čija je bolest napredovala tijekom ili unutar 12 mjeseci od dovršetka adjuvantne endokrine terapije, ili tijekom ili unutar 1 mjesec od prethodne endokrine terapije za uznapredovalu bolest, bile su randomizirane u omjeru 2:1 na palbociklib i fulvestrant ili placebo i fulvestrant i stratificirane dokazanom osjetljivošću na prethodnu hormonsku terapiju, menopauzalni status pri ulasku u ispitivanje (pre/peri naspram postmenopauzalnih) i prisutnost visceralnih metastaza. Pre/perimenopauzalne žene primale su LHRH agonist goserelin.

Bolesnice s uznapredovalom/metastatskom, simptomatskom visceralno raširenom bolešću koje su bile životno ugrožene komplikacijama u kratkom roku (uključujući bolesnice sa velikim nekontroliranim izljevima (plućnim, perikardijalnim, peritonealnim), pulmonarnim limfangitisom i preko 50% zahvaćenom jetrom), nisu bile pogodne za uključivanje u ispitivanje.

Bolesnice su nastavile primati dodijeljeno liječenje do objektivne progresije bolesti, simptomatskog pogoršavanja, neprihvatljive toksičnosti, smrti ili povlačenja pristanka, što god se dogodilo prvo. Prelazak iz jedne skupine za liječenje u drugu nije dozvoljen.

Bolesnice su bile dobro uparene prema početnim vrijednostima demografskih i prognostičkih karakteristika između skupine koja je primala palbociklib fulvestrant i skupine koja je primala placebo fulvestrant. Medijan dobi bolesnica uključenih u ovo ispitivanje bio je 57 godina (raspon 29 – 88). U svakoj skupini liječenja većina bolesnica bile su bjelkinje, imale su dokazanu osjetljivost na prethodnu hormonsku terapiju i bile su u postmenopauzi. Približno 20% bolesnica bile su u pre/perimenopauzi. Sve bolesnice koje su prethodno primile sistemsku terapiju i većina bolesnica u svakoj skupini liječenja primile su prethodni režim kemoterapije za svoje primarne dijagnoze. Više od polovice (62%) imalo je ECOG PS od 0, 60 % njih je imalo visceralne metastaze, a 60% je primilo više od jednog prethodnog hormonalnog režima za svoju primarnu dijagnozu.

Primarna mjera ishoda ispitivanja bio je PFS procijenjen od strane ispitivača u skladu s RECIST 1.1. Suportivne analize PFS-a temeljile su se na neovisnoj središnjoj radiološkoj procjeni. Sekundarne

mjere ishoda uključivale su OR, CBR (odgovor kliničke koristi), ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS), sigurnost i vrijeme do pogoršanja ishoda boli (engl. *time-to-deterioration*, TTD).

Ispitivanje je ispunilo svoju primarnu mjeru ishoda - produljenje PFS-a procijenjeno od strane ispitivača - pri interim analizama provedenim na 82% planiranih PFS događaja; rezultati su se križali s prethodno specificiranom granicom djelotvornosti Haybittle-Peto ($\alpha=0,00135$), dokazujući statistički značajno produljenje u PFS-u i klinički značajan učinak liječenja. Novije ažuriranje podataka o djelotvornosti zabilježeno je u Tablici 8.

Nakon medijana praćenja koji je iznosio 45 mjeseci provedena je konačna analiza OS-a na temelju 310 događaja (60 % randomiziranih bolesnika). Zabilježena je razlika od 6,9 mjeseci u medijanu OS-a između skupine liječene palbociklibom i fulvestrantom te skupine liječene placebom i fulvestrantom. Ovaj rezultat nije bio statistički značajan pri prethodno određenoj razini značajnosti od 0,0235 (jednostrano). U skupini liječenoj placebom i fulvestrantom 15,5 % randomiziranih bolesnika primilo je palbociklib i druge inhibitore CDK-a kao naknadno liječenje nakon progresije.

Rezultati PFS-a prema procjeni ispitivača i konačni podaci OS-a dobiveni iz ispitivanja PALOMA-3 prikazani su u Tablici 8. Relevantne Kaplan-Meierove krivulje prikazane su na slici 2, odnosno slici 3.

Tablica 8. Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja PALOMA-3 (procjena ispitivača, populacija predviđena za liječenje)

	Ažurirana analiza (Presjek podataka 23. listopada 2015.)	
	IBRANCE i fulvestrant (N=347)	Placebo i fulvestrant (N=174)
Preživljenje bez progresije bolesti (PFS)		
Broj događaja (%)	200 (57,6)	133 (76,4)
Medijan [mjeseci] (95 % CI)	11,2 (9,5; 12,9)	4,6 (3,5; 5,6)
Omjer hazarda (95 % CI) i p-vrijednost	0,497 (0,398; 0,620), $p<0,000001$	
Sekundarne mjere ishoda djelotvornosti		
OR [%] (95 % CI)	26,2 (21,7; 31,2)	13,8 (9,0; 19,8)
OR (mjerljiva bolest) [%] (95 % CI)	33,7 (28,1; 39,7)	17,4 (11,5; 24,8)
CBR [%] (95 % CI)	68,0 (62,8; 72,9)	39,7 (32,3; 47,3)
Konačno ukupno preživljenje (OS) (zaključni datum prikupljanja podataka od 13. travnja 2018.)		
Broj događaja (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Medijan [mjeseci] (95 % CI)	34,9 (28,8; 40,0)	28,0 (23,6; 34,6)
Omjer hazarda (95 % CI) i p-vrijednost [†]	0,814 (0,644; 1,029) $p=0,0429^{†*}$	

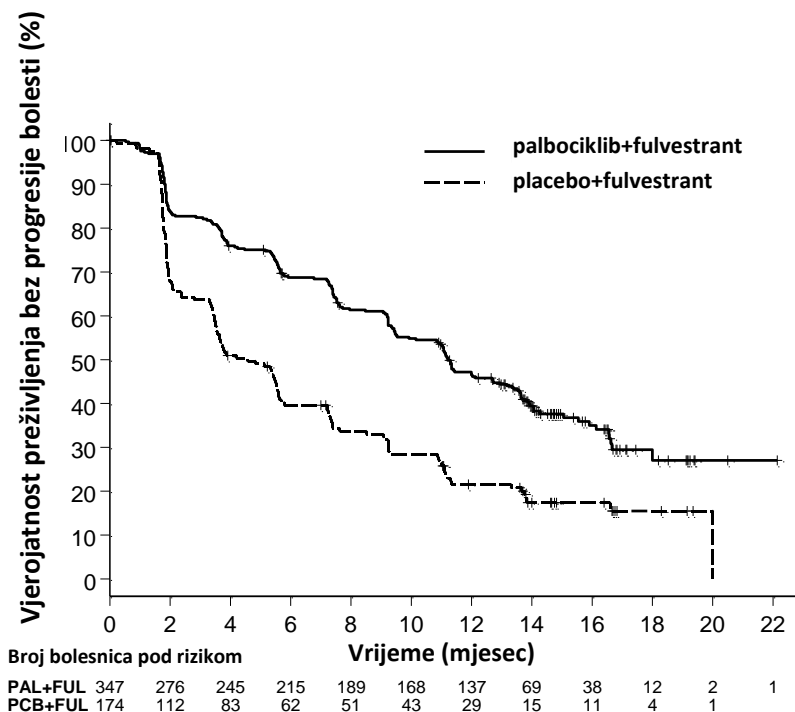
CBR=odgovor kliničke koristi; CI=interval pouzdanosti; N=broj bolesnika; OR=objektivni odgovor.

Rezultati sekundarne mjere ishoda temelje se na potvrđenim i nepotvrđenim odgovorima u skladu s kriterijima RECIST 1.1.

* Nije statistički značajno.

[†] p-vrijednost jednostranog log-rang testa stratificiranog prema prisutnosti visceralnih metastaza i osjetljivosti na prethodnu endokrinu terapiju po randomizaciji.

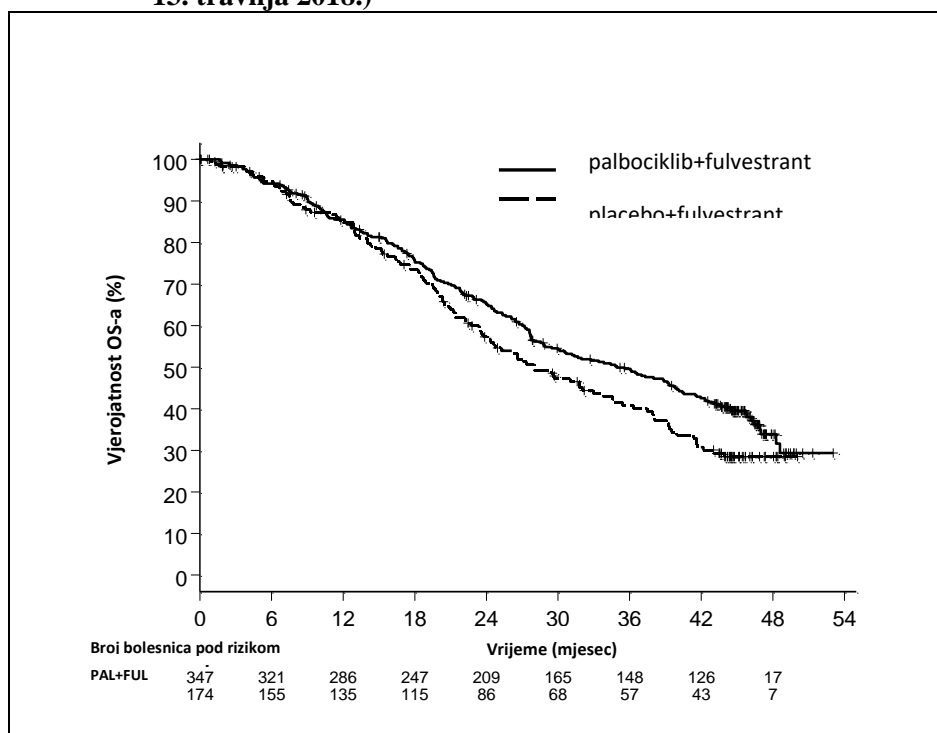
Slika 2. Kaplan-Meierova krivulja preživljenja (procjena ispitivača, populacija predviđena za liječenje) – ispitivanje - PALOMA-3 (zaključni datum prikupljanja podataka od 23. listopada 2015.)



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

Smanjenje rizika od progresije bolesti ili smrti u skupini koja je primala palbociklib i fulvestrant uočeno je u svih pojedinačnih skupina bolesnica definiranih faktorima stratifikacije i početnim karakteristikama. To je bilo očito za žene u pre/perimenopauzi (HR od 0,46 [95 % CI: 0,28 – 0,75]), i žene u postmenopauzi (HR od 0,52 [95 % CI: 0,40 – 0,66]) i bolesnice s visceralnim mjestom metastatske bolesti (HR od 0,50 [95 % CI: 0,38 – 0,65]), i bez visceralnog sijela metastatske bolesti (HR od 0,48 [95 % CI: 0,33 – 0,71]). Korist je također uočena neovisno o linijama prethodne terapije u metastatskom okruženju gdje je 0 (HR od 0,59 [95 % CI: 0,37 – 0,93]), 1 (HR od 0,46 [95 % CI: 0,32 – 0,64]), 2 (HR od 0,48 [95 % CI: 0,30 – 0,76]), ili ≥ 3 linije (HR od 0,59 [95 % CI: 0,28 – 1,22]).

Slika 3. Kaplan-Meierova krivulja ukupnog preživljenja (populacija predviđena za liječenje) - ispitivanje PALOMA-3 (zaključni datum prikupljanja podataka od 13. travnja 2018.)



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

Dodatne mjere djelotvornosti (OR i TTR) primijećene u podskupinama bolesnica sa ili bez visceralne bolesti prikazane su u Tablici 9.

Tablica 9. Rezultati djelotvornosti u bolesnica s visceralnom i bez visceralne bolesti iz PALOMA-3 ispitivanja (populacija predviđena za liječenje)

	Visceralna bolest		Bez visceralne bolesti	
	IBRANCE i fulvestrant (N=206)	Placebo i fulvestrant (N=105)	IBRANCE i fulvestrant (N=141)	Placebo i fulvestrant (N=69)
OR [%; (95% CI)]	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, medijan [mjeseci (raspon)]	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=broj bolesnika; CI=interval pouzdanosti; OR=objektivni odgovor temeljen na potvrđenim i nepotvrđenim odgovorima u skladu s kriterijima RECIST 1.1.; TTR=vrijeme do prvog tumorskog odgovora

Simptomi koje su prijavile bolesnice procijenjeni su primjenom upitnika o kvaliteti (QLQ; engl. *Quality of Life Questionnaire*)-C30 Europske organizacije za istraživanje i liječenje karcinoma (EORTC; engl. *European Organisation for Research and Treatment*) i njegovog Modula za karcinom dojke (EORTC QLQ-BR23). Ukupno 335 bolesnica u skupini koja je primala palbociklib i fulvestrant te 166 bolesnica u skupini koja je primala samo fulvestrant popunila je upitnik na početku i prilikom barem jedne posjete nakon početka.

Vrijeme do pogoršanja bilo je prethodno specificirano kao vrijeme između početne vrijednosti i prve pojave porasta od ≥ 10 točaka od početne vrijednosti u ljestvicama simptoma boli. Dodavanje palbocikliba fulvestrantu rezultiralo je u koristi povezanoj sa simptomima značajno odgađajući

vrijeme do pogoršanja simptoma boli u usporedbi s placebom i fulvestrantom (medijan 8,0 mjeseci naspram 2,8 mjeseci) HR = 0,642 [95 % CI 0,487, 0,846]; p < 0,001).

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka IBRANCE u svim podskupinama pedijatrijske populacije liječene zbog raka dojke (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika palbocikliba bila je procijenjena u bolesnika sa solidnim tumorima uključujući uznapredovali rak dojke u zdravih dobrovoljaca.

Apsorpcija

Prosječni C_{max} palbocikliba općenito je opažen između 6 i 12 sati nakon peroralne primjene. Srednja vrijednost apsolutne bioraspoloživosti palbocikliba nakon peroralne doze od 125 mg je 46%. U rasponu doziranja od 25 mg do 225 mg, površina ispod krivulje (AUC) i C_{max} rastu proporcionalno s dozom općenito. Stanje dinamičke ravnoteže postignuto je unutar 8 dana nakon ponovljenog doziranja jednom dnevno. S ponovljenom primjenom jednom dnevno, palbociklib se nakuplja s medijanom omjera akumulacije od 2,4 (raspon 1,5-4,2).

Učinak hrane

Apsorpcija palbocikliba i izloženosti bili su vrlo niski kod približno 13% populacije u uvjetima natašte. Unos hrane povećao je izloženost palbocikliba u ovoj maloj podskupini populacije, ali nije promijenio izloženost palbocikliba u ostatku populacije do klinički značajne mjere. U usporedbi s palbociklibom u uvjetima natašte preko noći, AUC_{inf} i C_{max} palbocikliba porastao je za 21% odnosno za 38% kada se daje s masnom hranom, za 12% odnosno za 27% kada se daje s hranom s niskim udjelom masti i za 13% odnosno 24% kada se daje hrana s umjerenim sadržajem masti sat vremena prije i 2 sata nakon doziranja palbocikliba. Pored toga, unos hrane značajno je smanjio varijabilnost između ispitanika i unutar samih ispitanika kod izloženosti palbociklibu. Na temelju tih rezultata palbociklib se mora uzeti s hranom (vidjeti dio 4.2).

Distribucija

Vežanje palbocikliba na proteine ljudske plazme *in vitro* iznosilo je ~85%, bez ovisnosti o koncentraciji. Srednja vrijednost nevezane frakcije (f_u) palbocikliba u ljudskoj plazmi *in vivo* postepeno se povećavala kako se funkcija jetre pogoršavala. Nije postojao očit trend u srednjoj vrijednosti f_u palbocikliba u ljudskoj plazmi *in vivo* kako se funkcija bubrega pogoršavala. *In vitro*, unos palbocikliba u ljudske hepatocite događa se većinom putem pasivne difuzije. Palbociklib nije supstrat OATP1B1 ili OATP1B3.

Biotransformacija

In vitro i *in vivo* ispitivanja ukazuju da palbociklib podliježe opsežnom jetrenom metabolizmu u ljudi. Nakon peroralne primjene pojedinačne doze od 125 mg [^{14}C]palbocikliba ljudima, glavne primarne metaboličke putanje za palbociklib uključivale su oksidaciju i sulfonaciju s acetilacijom i glukoronidacijom kao doprinosom minornim putanjama. Palbociklib je bio glavni entitet dobiven iz cirkulirajućeg lijeka u plazmi.

Većina materijala izlučena je kao metaboliti. U fecesu, konjugat sulfamične kiseline palbocikliba bila je glavna komponenta povezana s lijekom i čini 25,8% primijenjene doze. *In vitro* ispitivanja s ljudskim hepatocitima, frakcijama S9 i jetrenog citosola te rekombinantnim enzimima sulfotransferaze (SULT) pokazala su da su CYP3A i SULT2A1 uglavnom uključeni u metabolizam palbocikliba.

Eliminacija

Srednja vrijednost providnog, geometrijskog peroralnog klirensa (CL/F) palbocikliba iznosila je 63 l/sat, a srednja vrijednost poluživota u plazmi iznosila je 28,8 sati u bolesnica s uznapredovalim rakom dojke. U 6 zdravih muških ispitanika koji su primili pojedinačnu peroralnu dozu [¹⁴C]palbocikliba, medijan od 92% ukupne primijenjene radioaktivne doze povraćeno je u 15 dana; feces (74% doze) je bio glavni put izlučivanja sa 17% doze povraćene u urinu. Izlučivanje nepromijenjenog palbocikliba u fecesu i urinu iznosilo je 2%, odnosno 7% primijenjene doze.

In vitro, palbociklib nije inhibitor CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 i 2D6 i nije induktor CYP1A2, 2B6, 2C8 te 3A4 pri klinički značajnim koncentracijama.

In vitro procjene ukazuju da palbociklib ima niski potencijal inhibicije aktivnosti transportera organskog aniona (OAT)1, OAT3, transportera organskog kationa (OCT)2, polipeptida koji prenosi organski anion (OATP)1B1, OATP1B3 i pumpe za izbacivanje žučnih soli (BSEP) pri klinički značajnim koncentracijama.

Posebne populacije

Dob, spol i tjelesna težina

Na temelju analize farmakokinetičke populacije u 183 bolesnika s rakom (50 muških i 133 ženskih bolesnika, u rasponu dobi od 22 do 89 godina i pri rasponu tjelesne težine od 38 do 123 kg), spol nije imao utjecaja na izlaganje palbociklibu te dob i tjelesna težina nisu imali klinički važan učinak na izlaganje palbociklibu.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika palbocikliba nije procijenjena u bolesnika u dobi < 18 godina.

Oštećenje jetre

Podaci dobiveni farmakokinetičkim ispitivanjem provedenim na ispitanicima s različitim stupnjevima funkcije jetre pokazuju da se izloženost nevezanom palbociklibu (nevezani AUC_{inf}) smanjila za 17% u ispitanika s blagim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij A) te povećala za 34% odnosno 77%, u ispitanika s umjerenim (Child Pugh stadij B) i teškim (Child-Pugh stadij C) oštećenjem jetre, u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom jetre. Vršna izloženost nevezanom palbociklibu (nevezani C_{max}) povećala se za 7%, 38% odnosno 72% u slučaju blagog, umjerenog i teškog oštećenja jetre, u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom jetre. Nadalje, na temelju populacijske farmakokinetičke analize koja je uključivala 183 bolesnika s uznapredovalim rakom, gdje je 40 bolesnika imalo blago oštećenje jetre na temelju klasifikacije Nacionalnog instituta za rak (ukupni bilirubin ≤ gornja granica normale (GGN) i aspartat aminotransferaza (AST) > GGN ili ukupni bilirubin > 1,0 do 1,5 × GGN i bilo koja vrijednost AST-a), blago oštećenje jetre nije imalo učinka na farmakokinetiku palbocikliba.

Oštećenje bubrega

Podaci dobiveni farmakokinetičkim ispitivanjem provedenim na ispitanicima s različitim stupnjevima funkcije bubrega pokazuju da se ukupna izloženost palbociklibu (AUC_{inf}) povećala za 39%, 42% odnosno 31% kod ispitanika s blagim (60 ml/min ≤ CrCl <90 ml/min), umjerenim (30 ml/min ≤ CrCl <60 ml/min) i teškim (CrCl <30 ml/min) oštećenjem bubrega, u usporedbi s ispitanicima s normalnom (CrCl ≥90 ml/min) funkcijom bubrega. Vršna izloženost palbociklibu (C_{max}) povećala se za 17%, 12% odnosno 15% u slučaju blagog, umjerenog i teškog oštećenja bubrega, u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom bubrega. Nadalje, na temelju populacijskefarmakokinetičke analize koja je uključivala 183 bolesnika s uznapredovalim rakom gdje je 73 bolesnika imalo blago oštećenje bubrega i 29 bolesnika umjerenom oštećenje bubrega, blago i umjerenom oštećenje bubrega nije imalo učinka na farmakokinetiku palbocikliba. Farmakokinetika palbocikliba nije ispitivana u bolesnika kojima je potrebna hemodijaliza.

Etnička pripadnost

U farmakokinetičkom ispitivanju na zdravim dobrovoljcima vrijednosti AUC_{inf} i C_{max} palbocikliba bile su 30% odnosno 35% više u japanskih ispitanika u usporedbi s azijskim ispitanicima nakon jednokratne peroralne doze. Međutim, ovaj nalaz se nije ponovio na dosljedan način u naknadnim ispitivanjima provedenim na japanskim ili azijskim bolesnicima s rakom dojke nakon višekratnog doziranja. Na temelju analize ukupnih podataka o farmakokinetici, sigurnosti primjenete djelotvornosti za sve azijske i neazijske populacije, smatra se da nije potrebna prilagodba doze za bolesnice azijske rase.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nalazi primarnog ciljnog organa potencijalne važnosti za ljude uključivali su učinke na hematolimpopoetičke i muške reproduktivne organe u štakora i pasa u ispitivanjima koja su trajala do 39 tjedana. Učinci na metabolizam glukoze bili su povezani s nalazima na gušterači te sekundarnim učincima na oko, zube, bubrege te masno tkivo u ispitivanjima u trajanju od ≥ 15 tjedana samo u štakora, a promjene na kostima su uočene samo u štakora nakon 27 tjedana doziranja. Te sustavne toksičnosti općenito se uočavaju pri kliničkim značajnim izloženostima na temelju AUC. Pored toga, kardiovaskularni učinci (ispravljeno produljenje QT intervala [QTc], smanjena brzina srčanih otkucaja te povećani interval RR i sistoličkog krvnog tlaka) bili su telemetrijski zabilježeni kod pasa pri dozi ≥ 4 puta većoj od izlaganja ljudi u kliničkim uvjetima na temelju C_{max} . Reverzibilnost učinaka na homeostazu glukoze, gušteraču, oko, bubrege i kost nije utvrđen nakon razdoblja od 12 tjedana nedoziranja; dok je bio uočen djelomični do puni povratak učinaka na hematolimpopoetske i muške reproduktivne sustave, zube i masno tkivo.

Kancerogenost

Kancerogenost palbocikliba procjenjivala se u 6-mjesečnom ispitivanju na transgeničnim miševima i 2-godišnjem ispitivanju na štakorima. Palbociklib se nije pokazao kao kancerogen u transgeničnih miševa u dozama do 60 mg/kg/dan (razina pri kojoj nije uočen učinak koja je približno 11 puta veća od izloženosti ljudi u kliničkim uvjetima na temelju AUC). Neoplastični nalaz u štakora povezan s palbociklibom uključivao je povećanu incidenciju tumora stanica mikroglije u središnjem živčanom sustavu mužjaka pri dozi od 30 mg/kg/dan; nije bilo neoplastičnih nalaza u ženki štakora pri bilo kojoj dozi do 200 mg/kg/dan. Razina pri kojoj nisu uočeni kancerogeni učinci povezani s palbociklibom iznosila je 10 mg/kg/dan (približno 2 puta veća od izloženosti ljudi u kliničkim uvjetima na temelju AUC) i 200 mg/kg/dan (približno 4 puta veća od izloženosti ljudi u kliničkim uvjetima na temelju AUC) u mužjaka, odnosno ženki. Nije poznata važnost neoplastičnog nalaza mužjaka štakora za ljude.

Genotoksičnost

Palbociklib nije bio mutagen u testu bakterijski reverzne mutacije (Ames) i nije inducirao strukturalne kromosomske aberacije u *in vitro* testu aberacije kromosoma ljudskih limfocita.

Palbociklib je inducirao mikrojezgre putem aneugeničnog mehanizma u stanicama jajnika kineskog hrčka *in vitro* i u koštanoj srži mužjaka štakora pri dozama od ≥ 100 mg/kg/dan. Izloženost životinja pri razini pri kojoj nije uočen učinak za aneugeničnost bila je približno 7 puta veća od izloženosti ljudi u kliničkim uvjetima na temelju AUC.

Oštećenje plodnosti

Palbociklib nije utjecao na parenje ili plodnost u ženki štakora pri bilo kojoj dozi ispitanoj do 300 mg/kg/dan (približno 3 puta većoj izloženosti od kliničkog izlaganja ljudi na temelju AUC) i bez nuspojava uočenih kod ženskih reproduktivnih tkiva u ispitivanjima toksičnosti ponovljene doze do

300 mg/kg/dan kod štakora i 3 mg/kg/dan u pasa (približno 5 odnosno 3 puta veće od izlaganja ljudi u kliničkom okruženju na temelju AUC).

Smatra se da palbociklib ima potencijal oštetiti reproduktivnu funkciju i plodnost u muškaraca na temelju nekliničkih nalaza u štakora i pasa. Nalazi povezani s palbociklibom u testisima, epididimisu, prostati i sjemenoj vrećici uključivali su smanjenu težinu organa, atrofiju ili degeneraciju, hipospermiju, intratubularni stanični otpad, slabiju pokretljivost spermija i gustoću te smanjeno izlučivanje. Ti su nalazi uočeni kod štakora i/ili pasa pri izlaganjima ≥ 9 puta većim od onih u usporedbi s izlaganjem ljudi u kliničkim uvjetima na temelju AUC. Djelomična reverzibilnost učinaka na muški reproduktivni organ uočena je u štakora i pasa nakon razdoblja od 4 tjedna odnosno 12 tjedana nedoziranja. Usprkos nalazima na tim muškim reproduktivnim organima, nije bilo učinaka na parenje ili plodnost kod muških štakora pri projiciranom izlaganju 13 puta većem od kliničkog izlaganja ljudi na temelju AUC.

Razvojna toksičnost

Palbociklib je reverzibilni inhibitor o ciklinu ovisne kinaze 4 i 6, a obje su uključene u reguliranje staničnog ciklusa. Stoga može predstavljati rizik od oštećenja fetusa ako se koristi tijekom trudnoće. Palbociklib se pokazao fetotoksičnim kod gravidnih životinja. Povećana incidencija promjena u kosturu (povećana incidencija prisutnosti rebra u sedmom cervikalnom kralješku) pri ≥ 100 mg/kg/dan uočena je kod štakora. Uočeno je smanjenje tjelesne težine pri toksičnim dozama za majku od 300 mg/kg/dan u štakora (3 puta veća doza od izlaganja ljudi u kliničkim uvjetima na temelju AUC) te pojačane incidencije promjena u kosturu, uključujući male falange u prednjem udru pri dozi toksičnoj za majku od 20 mg/kg/dan u kunića (4 puta veće doze od izloženosti ljudi u kliničkim uvjetima na temelju AUC). Aktualno izlaganje fetusa i prijenos kroz placentu nisu proučavani.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

Mikrokristalična celuloza
Laktoza hidrat
Natrijev škroboglikolat, vrsta A
Koloidni silicijev dioksid, bezvodni
Magnezijev stearat

Ovojnica kapsule

Želatina
Crveni željezov oksid (E172)
Žuti željezov oksid (E172)
Titanijev dioksid (E171)

Tinta za označivanje

Šelak
Titanijev dioksid (E171)
Amonijev hidroksid (28%-tna otopina)
Propilenglikol
Simetikon

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/PCTFE/PVC/Al blister koji sadrži 7 tvrdih kapsula (jedna kapsula po svakom polju blistera). Svaka kutija sadrži 21 tvrdu kapsulu (3 blistera po pakiranju) ili 63 tvrde kapsule (9 blistera po pakiranju).

HDPE bočice sa zatvaračem od polipropilena koje sadrže 21 tvrdu kapsulu.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

IBRANCE 75 mg tvrde kapsule

EU/1/16/1147/001

EU/1/16/1147/002

EU/1/16/1147/007

IBRANCE 100 mg tvrde kapsule

EU/1/16/1147/003

EU/1/16/1147/004

EU/1/16/1147/008

IBRANCE 125 mg tvrde kapsule

EU/1/16/1147/005

EU/1/16/1147/006

EU/1/16/1147/009

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 09. studenog 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA: 05/2021.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.