

1. IME ZDRAVILA

IBRANCE 75 mg trde kapsule
IBRANCE 100 mg trde kapsule
IBRANCE 125 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

IBRANCE 75 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje 75 mg palbocikliba.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena trda kapsula vsebuje 56 mg laktoze (v obliki monohidrata).

IBRANCE 100 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje 100 mg palbocikliba.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena trda kapsula vsebuje 74 mg laktoze (v obliki monohidrata).

IBRANCE 125 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje 125 mg palbocikliba.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena trda kapsula vsebuje 93 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

IBRANCE 75 mg trde kapsule

Neprozorna, trda kapsula s svetlo oranžnim telesom (z belo natisnjeno oznako "PBC 75") in svetlo oranžnim pokrovčkom (z belo natisnjeno oznako "Pfizer"). Kapsula je dolga $18,0 \pm 0,3$ mm.

IBRANCE 100 mg trde kapsule

Neprozorna, trda kapsula s svetlo oranžnim telesom (z belo natisnjeno oznako "PBC 100") in karamelnim pokrovčkom (z belo natisnjeno oznako "Pfizer"). Kapsula je dolga $19,4 \pm 0,3$ mm.

IBRANCE 125 mg trde kapsule

Neprozorna, trda kapsula s karamelnim telesom (z belo natisnjeno oznako "PBC 125") in karamelnim pokrovčkom (z belo natisnjeno oznako "Pfizer"). Kapsula je dolga $21,7 \pm 0,3$ mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo IBRANCE je indicirano za zdravljenje lokalno napredovalega ali metastatskega na hormonske receptorje (HR – Hormone Receptors) pozitivnega in na receptorje humanega epidermalnega ravnega faktorja 2 (HER2 – Human Epidermal growth factor Receptor 2) negativnega raka dojke:

- v kombinaciji z zaviralcem aromataze,
- v kombinaciji s fulvestrantom pri ženskah, ki so prejele predhodno endokrino zdravljenje (glejte poglavje 5.1).

Pri ženskah v pred- in perimenopavzi je treba endokrino zdravljenje kombinirati z agonistom gonadoliberina (LHRH – Luteinizing Hormone–Releasing Hormone).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom IBRANCE mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje rakavih bolezni.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek palbocikliba je 125 mg enkrat na dan 21 zaporednih dni, čemur sledi 7 dni brez zdravljenja (shema 3/1) tako, da celotni cikel traja 28 dni. Zdravljenje z zdravilom IBRANCE je treba nadaljevati, dokler ima bolnik od zdravljenja klinično korist ali dokler se ne pojavi nesprejemljiva toksičnost.

Pri sočasnem dajanju s palbociklibom je treba zaviralec aromataze dajati v skladu s shemo odmerjanja, ki je navedena v Povzetku glavnih značilnosti zdravila. Zdravljenje žensk v pred- in perimenopavzi s kombinacijo palbocikliba in zaviralca aromataze je treba vedno kombinirati z agonistom LHRH (glejte poglavje 4.4).

Pri sočasnem dajanju s palbociklibom je priporočeni odmerek fulvestranta 500 mg intramuskularno 1., 15. in 29. dan ter nato enkrat na mesec. Prosimo, glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za fulvestrant. Pred začetkom zdravljenja s kombinacijo palbocikliba in fulvestranta in skozi celotno trajanje tega zdravljenja je treba ženske v pred-/perimenopavzi zdraviti z agonisti LHRH, skladno z lokalno klinično prakso.

Bolnike je treba spodbujati, da vzamejo svoj odmerek vsak dan ob približno istem času. Če bolnik bruha ali pozabi vzeti odmerek, na ta dan ne sme vzeti dodatnega odmerka. Naslednji predpisani odmerek mora vzeti ob običajnem času.

Prilagajanja odmerkov

Odmerek zdravila IBRANCE je priporočljivo prilagoditi glede na posameznikovo varnost in prenašanje.

Obvladovanje nekaterih neželenih učinkov lahko zahteva začasno prekinitvev/odložitev odmerkov in/ali zmanjšanje odmerkov ali trajno prekinitvev zdravljenja skladno s shemami zmanjševanja odmerkov, navedenimi v preglednicah 1, 2 in 3 (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Preglednica 1. Priporočene prilagoditve odmerkov zdravila IBRANCE zaradi neželenih učinkov

Raven odmerka	Odmerek
priporočeni odmerek	125 mg/dan
prvo zmanjšanje odmerka	100 mg/dan
drugo zmanjšanje odmerka	75 mg/dan*

*Če je potrebno nadaljnje zmanjšanje odmerka pod 75 mg/dan, zdravljenje prekinite.

Celotno krvno sliko je treba spremljati pred začetkom zdravljenja z zdravilom IBRANCE in na začetku vsakega cikla, kot tudi na 15. dan prvih 2 ciklov ter kot je klinično indicirano.

Pri bolnikih, pri katerih se v prvih 6 ciklih razvije nevtropenija stopnje največ 1 ali 2, je treba celotno krvno sliko v naslednjih ciklih spremljati vsake 3 mesece, pred začetkom cikla ter kot je klinično indicirano.

Za prejemanje zdravila IBRANCE je priporočeno absolutno število nevtrofilcev (ANC – Absolute Neutrophil Counts) $\geq 1.000/\text{mm}^3$ in število trombocitov $\geq 50.000/\text{mm}^3$.

Preglednica 2. Prilagajanje in uravnavanje odmerkov zdravila IBRANCE – hematološka toksičnost

Stopnja po CTCAE	Prilagoditve odmerka
stopnja 1 ali 2	Prilagajanje odmerka ni potrebno.
stopnja 3 ^a	<p><u>1. dan cikla:</u> Prekinite zdravljenje z zdravilom IBRANCE do izboljšanja na stopnjo ≤ 2 in v 1 tednu ponovite spremljanje celotne krvne slike. Ko pride do izboljšanja na stopnjo ≤ 2, začnite naslednji cikel z <i>enakim odmerkom</i>.</p> <p><u>15. dan prvih 2 ciklov:</u> V primeru nevtropenije stopnje 3 na 15. dan nadaljujte zdravljenje s <i>trenutnim odmerkom</i> zdravila IBRANCE, da zaključite cikel, in na 22. dan ponovno preglejte celotno krvno sliko. V primeru nevtropenije stopnje 4 na 22. dan glejte spodnje smernice za prilagajanje odmerka pri stopnji 4.</p> <p>V primerih dolgotrajnega (> 1 teden) okrevanja od nevtropenije stopnje 3 ali ponovljene nevtropenije stopnje 3, v naslednjih ciklih razmislite o zmanjšanju odmerka na 1. dan cikla.</p>
ANC stopnje 3 ^b (< 1.000 do $500/\text{mm}^3$) + vročina $\geq 38,5$ °C in/ali okužba	<p>Kadarkoli: Prekinite zdravljenje z zdravilom IBRANCE do izboljšanja na stopnjo ≤ 2. Nadaljujte z naslednjim manjšim odmerkom.</p>
stopnja 4 ^a	<p>Kadarkoli: Prekinite zdravljenje z zdravilom IBRANCE do izboljšanja na stopnjo ≤ 2. Nadaljujte z naslednjim manjšim odmerkom.</p>

Stopnje po CTCAE 4.0.

ANC = absolutno število nevtrofilcev; CTCAE = merila NCI za poenoteno terminologijo neželenih dogodkov (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events); SMN = spodnja meja normalne vrednosti

- Preglednica velja za vse hematološke neželene učinke, z izjemo limfopenije (razen če je povezana s kliničnimi dogodki, npr. oportunističnimi okužbami).
- ANC: stopnja 1: ANC $< \text{SMN} - 1.500/\text{mm}^3$; stopnja 2: ANC $1.000 - < 1.500/\text{mm}^3$; stopnja 3: ANC $500 - < 1.000/\text{mm}^3$; stopnja 4: ANC $< 500/\text{mm}^3$.

Preglednica 3. Prilagajanje in uravnavanje odmerkov zdravila IBRANCE – nehematološka toksičnost

Stopnja CTCAE	Prilagoditve odmerka
stopnja 1 ali 2	Prilagajanje odmerka ni potrebno.
nehematološka toksičnost stopnje ≥ 3 (če vztraja kljub medicinski oskrbi)	<p>Prekinite zdravljenje, dokler simptomi ne izzvenijo do:</p> <ul style="list-style-type: none"> stopnje ≤ 1; stopnje ≤ 2 (če ne predstavlja varnostnega tveganja za bolnika). <p>Nadaljujte z naslednjim manjšim odmerkom.</p>

Stopnje po CTCAE 4.0.

CTCAE = merila NCI za poenoteno terminologijo neželenih dogodkov (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events).

Pri bolnikih s hudo intersticijsko boleznijo pljuč (ILD – Interstitial Lung Disease)/pnevmonitisom je treba zdravljenje z zdravilom IBRANCE trajno prekiniti (glejte poglavje 4.4).

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Pri bolnikih, starih ≥ 65 let, prilagajanje odmerka zdravila IBRANCE ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter (razreda A in B po klasifikaciji Child-Pugh) prilagajanje odmerka zdravila IBRANCE ni potrebno. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po klasifikaciji Child-Pugh) je priporočeni odmerek zdravila IBRANCE 75 mg enkrat na dan po shemi 3/1 (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina [CrCl – Creatinine Clearance] ≥ 15 ml/min) prilagajanje odmerka zdravila IBRANCE ni potrebno. Pri bolnikih, ki potrebujejo hemodializo, ni na voljo dovolj podatkov za kakršnakoli priporočila glede prilagajanja odmerka pri tej skupini bolnikov (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila IBRANCE pri otrocih in mladostnikih, starih < 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo IBRANCE je za peroralno uporabo. Jemati ga je treba s hrano, priporočljivo z obrokom, da zagotovimo konsistentno izpostavljenost palbociklibu (glejte poglavje 5.2). Palbocikliba ne smemo jemati z grenivko ali grenivkinim sokom (glejte poglavje 4.5).

Kapsule zdravila IBRANCE je treba pogoltniti cele (pred zaužitjem jih ne smemo žvečiti, zdrobiti ali odpreti). Če je kapsula zlomljena, zdrobljena ali kakorkoli drugače poškodovana, se je ne sme zaužiti.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Uporaba pripravkov s šentjanževko (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ženske v pred- in perimenopavzi

Kadar zdravilo IBRANCE uporabljamo v kombinaciji z zaviralcem aromataze pri ženskah v pred- oziroma perimenopavzi, je zaradi mehanizma delovanja zaviralca aromataze obvezna ovarijska ablacija ali supresija z agonistom LHRH. Pri ženskah v pred- in perimenopavzi so sočasno jemanje palbocikliba in fulvestranta preučevali le v kombinaciji z agonistom LHRH.

Kritična visceralna bolezen

Varnosti in učinkovitosti palbocikliba pri bolnikih s kritično visceralno boleznijo niso preučevali (glejte poglavje 5.1).

Hematološke bolezni

Pri bolnikih, pri katerih se razvije nevtropenija stopnje 3 ali 4, je priporočljiva prekinitvev odmerjanja,

zmanjšanje odmerka ali odložitve začetka ciklov zdravljenja, bolnike pa je treba ustrezno spremljati (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Intersticijska bolezen pljuč/pnevmonitis

Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom IBRANCE, se lahko pojavita huda, življenjsko ogrožajoča ali smrtnaILD in/ali pnevmonitis, kadar zdravilo jemljejo v kombinaciji z endokrinim zdravljenjem.

V kliničnih študijah (PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3) je imeloILD/pnevmonitis katerikoli stopnje 1,4 % bolnikov, ki so se zdravili z zdravilom IBRANCE,ILD/pnevmonitis stopnje 3 je imelo 0,1 % bolnikov, o stopnji 4 ali smrtnih primerih pa niso poročali. V obdobju trženja zdravila so opazili dodatne primereILD/pnevmonitisa, pri čemer so poročali tudi o smrtnih primerih (glejte poglavje 4.8).

Bolnike je treba spremljati glede pljučnih simptomov, ki kažejo naILD/pnevmonitis (npr. hipoksija, kašelj, dispneja). Pri bolnikih, pri katerih se pojavijo novi respiratorni simptomi ali se respiratorni simptomi poslabšajo in obstaja sum na pojavILD/pnevmonitisa, je treba takoj prekiniti zdravljenje z zdravilom IBRANCE in oceniti bolnika. Pri bolnikih s hudoILD ali pnevmonitisom je treba zdravljenje z zdravilom IBRANCE trajno prekiniti (glejte poglavje 4.2).

Okužbe

Ker ima zdravilo IBRANCE mielosupresivne lastnosti, lahko pri bolnikih poveča nagnjenost k okužbam.

V randomiziranih kliničnih študijah so pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom IBRANCE, pogosteje poročali o okužbah v primerjavi z bolniki, zdravljenimi v ustrezni primerjalni skupini. Okužbe stopnje 3 oz. 4 so se pojavile pri 5,6 % oziroma 0,9 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom IBRANCE v katerikoli kombinaciji (glejte poglavje 4.8).

Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov okužbe ter jih ustrezno zdraviti (glejte poglavje 4.2).

Zdravniki morajo bolnikom naročiti, naj takoj poročajo o vseh pojavih vročine.

Okvara jeter

Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter je treba zdravilo IBRANCE uporabljati previdno in skrbno spremljati znake toksičnosti (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro ledvic je treba zdravilo IBRANCE uporabljati previdno in skrbno spremljati znake toksičnosti (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Sočasno zdravljenje z zaviralci ali induktorji CYP3A4

Močni zaviralci CYP3A4 lahko povečajo toksičnost (glejte poglavje 4.5). Med zdravljenjem s palbociklibom se je treba izogibati sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A. Sočasna uporaba pride v poštev šele po skrbni oceni morebitnih koristi in tveganj. Če se sočasni uporabi z močnim zaviralcem CYP3A4 ni mogoče izogniti, zmanjšajte odmerek zdravila IBRANCE na 75 mg enkrat na dan. Po ukinitvi močnega zaviralca je treba odmerek zdravila IBRANCE (po 3-5 razpolovnih časih zaviralca) povečati na odmerek, ki ste ga uporabljali pred uvedbo močnega zaviralca CYP3A (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba induktorjev CYP3A lahko zmanjša izpostavljenost palbociklibu in posledično ogrozi učinkovitost zdravila. Sočasni uporabi palbocikliba z močnimi induktorji CYP3A4 se je zato treba

izogibati. Pri sočasni uporabi palbocikliba z zmernimi induktorji CYP3A prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 4.5).

Ženske v rodni dobi ali njihovi partnerji

Ženske v rodni dobi ali njihovi moški partnerji morajo med jemanjem zdravila IBRANCE uporabljati visoko učinkovito kontracepcijsko metodo (glejte poglavje 4.6).

Laktoza

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze-galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na kapsulo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Palbociklib se v glavnem presnavlja preko CYP3A in encima iz skupine sulfotransferaz (SULT – Sulfotransferase) SULT2A1. *In vivo* je palbociklib šibek, časovno odvisen zaviralec CYP3A.

Učinki drugih zdravil na farmakokinetiko palbocikliba

Učinek zaviralcev CYP3A

Sočasna uporaba večkratnih odmerkov 200 mg itrakonazola skupaj z enkratnim odmerkom 125 mg palbocikliba je povečala skupno izpostavljenost palbociklibu (AUC_{inf}) in največjo koncentracijo (C_{max}) za približno 87 % oziroma 34 % v primerjavi s samostojno uporabo enkratnega odmerka 125 mg palbocikliba.

Sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A, med drugim klaritromicina, indinavirja, itrakonazola, ketokonazola, lopinavirja/ritonavirja, nefazodona, nelfinavirja, posakonazola, sakvinavirja, telaprevirja, telitromicina, vorikonazola in grenivke ali grenivkinega soka, se je treba izogibati (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Pri blagih in zmernih zaviralcih CYP3A prilagajanje odmerkov ni potrebno.

Učinek induktorjev CYP3A

Sočasna uporaba večkratnih odmerkov 600 mg rifampicina skupaj z enkratnim odmerkom 125 mg palbocikliba je zmanjšala AUC_{inf} in C_{max} palbocikliba za 85 % oziroma 70 % v primerjavi s samostojno uporabo enkratnega odmerka 125 mg palbocikliba.

Sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A, med drugim karbamazepina, enzalutamida, fenitoina, rifampicina in šentjanževke, se je treba izogibati (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Sočasna uporaba večkratnih dnevnih odmerkov 400 mg modafinila, zmernega induktorja CYP3A, skupaj z enkratnim odmerkom 125 mg zdravila IBRANCE je zmanjšala AUC_{inf} in C_{max} palbocikliba za 32 % oziroma 11 % v primerjavi s samostojno uporabo enkratnega odmerka 125 mg palbocikliba. Pri zmernih induktorjih CYP3A prilagajanje odmerkov ni potrebno (glejte poglavje 4.4).

Učinek zdravil za zmanjševanje kisline

Na poln želodec (vnos obroka z zmerno vsebnostjo maščob) je sočasna uporaba večkratnih odmerkov zaviralca protonske črpalke (PPI – Proton Pump Inhibitor), rabeprazola, skupaj z enkratnim odmerkom 125 mg zdravila IBRANCE zmanjšala C_{max} palbocikliba za 41 %, vendar je imela omejen učinek na AUC_{inf} (13 % zmanjšanje) v primerjavi s samostojno uporabo enkratnega odmerka 125 mg zdravila IBRANCE.

Na tešče je sočasna uporaba večkratnih odmerkov PPI, rabeprazola, skupaj z enkratnim odmerkom 125 mg zdravila IBRANCE zmanjšala AUC_{inf} in C_{max} palbocikliba za 62 % oziroma 80 %. Zdravilo IBRANCE je zato treba jemati s hrano, priporočljivo z obrokom (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Ob upoštevanju zmanjšane učinka antagonistov receptorjev H2 in lokalnih antacidov na želodčni pH v primerjavi z zaviralci protonske črpalke ni pričakovati nobenega klinično pomembnega učinka antagonistov receptorjev H2 ali lokalnih antacidov na izpostavljenost palbociklibu, če palbociklib zaužijemo s hrano.

Učinki palbocikliba na farmakokinetiko drugih zdravil

Po dnevnem odmerjanju 125 mg je palbociklib v stanju dinamičnega ravnovesja šibek, časovno-odvisen zaviralec CYP3A. Sočasna uporaba večkratnih odmerkov palbocikliba z midazolamom je povečala vrednosti AUC_{inf} midazolama za 61 % in C_{max} za 37 % v primerjavi s samostojno uporabo midazolama.

Pri sočasni uporabi z zdravilom IBRANCE bo morda treba zmanjšati odmerek občutljivih substratov CYP3A z ozkim terapevtskim indeksom (npr. alfentanil, ciklosporin, dihidroergotamin, ergotamin, everolimus, fentanil, pimozid, kinidin, sirolimus in takrolimus), saj zdravilo IBRANCE lahko poveča izpostavljenost tem zdravilom.

Medsebojna delovanja med palbociklibom in letrozolom

Podatki iz dela klinične študije z oceno medsebojnih delovanj vrste zdravilo-zdravilo (DDI – Drug-Drug Interactions) pri bolnikih z rakom dojk so pokazali, da med sočasno uporabo palbocikliba in letrozola ni bilo nobenega medsebojnega delovanja med tema zdraviloma.

Učinek tamoksifena na izpostavljenost palbociklibu

Podatki iz študije DDI pri zdravih moških preskušancih so pokazali primerljive izpostavljenosti palbociklibu pri sočasni uporabi enkratnega odmerka palbocikliba skupaj z večkratnimi odmerki tamoksifena, v primerjavi s samostojno uporabo palbocikliba.

Medsebojna delovanja med palbociklibom in fulvestrantom

Podatki iz klinične študije pri bolnikih z rakom dojk so pokazali, da med sočasno uporabo palbocikliba in fulvestranta ni bilo nobenega klinično pomembnega medsebojnega delovanja med tema zdraviloma.

Medsebojna delovanja med palbociklibom in peroralnimi kontraceptivi

Študij medsebojnega delovanja med palbociklibom in peroralnimi kontraceptivi niso izvedli (glejte poglavje 4.6).

Študije *in vitro* s prenašalci

Podatki *in vitro* kažejo, da palbociklib lahko zavira prenos, posredovan s P-glikoproteinom (P-gp) v prebavilih in beljakovino odpornosti pri raku dojk (BCRP – Breast Cancer Resistance Protein). Uporaba palbocikliba z zdravili, ki so substrati P-gp (npr. digoksin, dabigatran, kolhicin) ali BCRP (npr. pravastatin, rosuvastatin, sulfasalazin), zato lahko poveča njihov terapevtski učinek in neželene učinke.

Podatki *in vitro* kažejo, da palbociklib lahko zavira privzemni prenašalec organskih kationov OCT1 in nato lahko poveča izpostavljenost zdravilom, ki so substrati tega prenašalca (npr. metformin).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Ženske v rodni dobi, ki prejemajo to zdravilo, ali njihovi moški partnerji morajo med zdravljenjem in vsaj 3 tedne (ženske) oziroma 14 tednov (moški) po koncu zdravljenja uporabljati ustrezne kontracepcijske metode (npr. dvojna mehanska kontracepcija) (glejte poglavje 4.5).

Nosečnost

Podatkov o uporabi palbocikliba pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Zdravila IBRANCE ne uporabljajte pri nosečnicah in ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije.

Dojenje

Študij pri ljudeh ali živalih za oceno učinka palbocikliba na nastajanje mleka, njegovo prisotnost v materinem mleku ali njegovih učinkov na dojenega otroka niso izvedli. Ni znano, ali se palbociklib izloča v materino mleko. Bolnice, ki prejemajo palbociklib, ne smejo dojiti.

Plodnost

Predklinične študije sposobnosti razmnoževanja na podganah niso pokazale nobenih učinkov na cikel estrusa (pri samicah podgan) ali parjenje in plodnost (pri samcih ali samicah). Vendar niso pridobili nobenih kliničnih podatkov o plodnosti pri ljudeh. Ugotovitve glede moških reprodukcijskih organov (degeneracija semenskih kanalov v modih, hipospermija epididimisa, manjša gibljivost in gostota semenčic ter zmanjšano izločanje prostate) v predkliničnih študijah varnosti kažejo, da zdravljenje s palbociklibom lahko ogrozi plodnost pri moških (glejte poglavje 5.3). Pred začetkom zdravljenja z zdravilom IBRANCE naj moški zato razmislijo o hrambi sperme.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo IBRANCE ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Zdravilo IBRANCE lahko povzroči utrujenost, zato morajo biti bolniki pri vožnji in upravljanju strojev previdni.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Celoten varnostni profil zdravila IBRANCE temelji na združenih podatkih 872 bolnikov, ki so prejeli palbociklib v kombinaciji z endokrinim zdravljenjem (n = 527 v kombinaciji z letrozolom in n = 345 v kombinaciji s fulvestrantom) v randomiziranih kliničnih študijah HR-pozitivnega, HER2-negativnega napredovalega ali metastatskega raka dojke.

Najpogostejši ($\geq 20\%$) neželeni učinki katerekoli stopnje, o katerih so poročali v randomiziranih kliničnih študijah pri bolnikih, ki so prejeli palbociklib, so bili nevtropenija, okužbe, levkopenija, utrujenost, navzea, stomatitis, anemija, diareja, alopecija in trombocitopenija. Najpogostejši ($\geq 2\%$) neželeni učinki palbocikliba stopnje ≥ 3 so bili nevtropenija, levkopenija, okužbe, anemija, zvečane vrednosti aspartat-aminotransferaze (AST), utrujenost in zvečane vrednosti alanin-aminotransferaze (ALT).

V randomiziranih kliničnih študijah je do zmanjšanja ali prilagajanja odmerka zaradi kateregakoli neželenega učinka prišlo pri 38,4 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo IBRANCE, ne glede na kombinacijo.

V randomiziranih kliničnih študijah je do trajne prekinitve zdravljenja zaradi neželenega učinka prišlo pri 5,2 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo IBRANCE, ne glede na kombinacijo.

Preglednica neželenih učinkov

Preglednica 4 navaja neželene učinke iz združene zbirke podatkov 3 randomiziranih študij. Mediani čas trajanja zdravljenja s palbociklibom za združene podatke v času končne analize celokupnega preživetja (OS – Overall Survival) je bil 14,8 mesecev.

Preglednica 5 navaja laboratorijske nenormalnosti, opažene v združeni zbirki podatkov 3 randomiziranih študij.

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnosti neželenih učinkov so opredeljene na naslednji način: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) in občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$). Znotraj posamezne skupine pogostnosti so neželeni učinki predstavljeni po padajoči resnosti.

Preglednica 4. Neželeni učinki, ki temeljijo na združeni zbirki podatkov iz 3 randomiziranih študij (n = 872)

Organski sistem Pogostnost Priporočeni izraz^a (PT)	Vse stopnje n (%)	Stopnja 3 n (%)	Stopnja 4 n (%)
Infekcijske in parazitske bolezni <i>zelo pogosti</i> okužbe ^b	516 (59,2)	49 (5,6)	8 (0,9)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema <i>zelo pogosti</i> nevtropenija ^c levkopenija ^d anemija ^e trombocitopenija ^f <i>pogosti</i> febrilna nevtropenija	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)
Presnovne in prehranske motnje <i>zelo pogosti</i> pomanjkanje teka	152 (17,4)	8 (0,9)	0 (0,0)
Bolezni živčevja <i>pogosti</i> disgevizija	79 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Očesne bolezni <i>pogosti</i> zamegljen vid močnejše solzenje 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)
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora <i>pogosti</i> epistaksa ILD/pnevmonitis ^{*, i}	77 (8,8) 12 (1,4)	0 (0,0) 1 (0,1)	0 (0,0) 0 (0,0)
Bolezni prebavil <i>zelo pogosti</i> stomatitis ^g navzea diareja bruhanje	264 (30,3) 314 (36,0) 238 (27,3) 165 (18,9)	8 (0,9) 5 (0,6) 9 (1,0) 6 (0,7)	0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0)
Bolezni kože in podkožja <i>zelo pogosti</i> izpuščaj ^h alopecija suha koža <i>občasni</i> kožni eritematozni lupus [*]	158 (18,1) 234 (26,8) 93 (10,7) 1 (0,1)	7 (0,8) N/V 0 (0,0) 0 (0,0)	0 (0,0) N/V 0 (0,0) 0 (0,0)

Preglednica 4. Neželeni učinki, ki temeljijo na združeni zbirki podatkov iz 3 randomiziranih študij (n = 872)

Organski sistem Pogostnost Priporočeni izraz^a (PT)	Vse stopnje n (%)	Stopnja 3 n (%)	Stopnja 4 n (%)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije <i>zelo pogosti</i>			
utrujenost	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)
Preiskave <i>zelo pogosti</i>			
povečane vrednosti ALT	92 (10,6)	18 (2,1)	1 (0,1)
povečane vrednosti AST	99 (11,4)	25 (2,9)	0 (0,0)

ALT = alanin-aminotransferaza; AST = aspartat-aminotransferaza; ILD = intersticijska bolezen pljuč; n = število bolnikov; N/V = ni na voljo

* Neželeni učinek, ugotovljen v obdobju trženja zdravila.

- Priporočeni izrazi (PT – Preferred Terms) so navedeni v skladu z MedDRA 17.1.
- Okužbe vključujejo vse PT, ki so del organskega sistema “Infekcijske in parazitske bolezni”.
- Nevtropenija vključuje naslednje PT: nevtropenija, zmanjšanje števila nevtrofilcev.
- Levkopenija vključuje naslednje PT: levkopenija, zmanjšanje števila belih krvnih celic.
- Anemija vključuje naslednje PT: anemija, zmanjšanje vrednosti hemoglobina, zmanjšanje vrednosti hematokrita.
- Trombocitopenija vključuje naslednje PT: trombocitopenija, zmanjšanje števila trombocitov.
- Stomatitis vključuje naslednje PT: aftozni stomatitis, heilitis, glositis, glosodinija, razjede v ustih, vnetje sluznice, bolečine v ustih, nelagodje v ustih in žrelu, bolečine v ustih in žrelu, stomatitis.
- Izpuščaj vključuje naslednje PT: izpuščaj, makulopapulozni izpuščaj, pruritični izpuščaj, eritemski izpuščaj, papulozni izpuščaj, dermatitis, akneiformni dermatitis, toksični kožni izpuščaj.
- ILD/pnevmonitis vključuje vse PT, o katerih so poročali in ki so del standardizirane MedDRA poizvedbe za intersticijsko bolezen pljuč (ozko iskanje).

Preglednica 5. Laboratorijske nenormalnosti, opažene v združeni zbirki podatkov 3 randomiziranih študij (n = 872)

Laboratorijske nenormalnosti	Zdravilo IBRANCE in letrozol ali fulvestrant			Primerjalne skupine*		
	Vse stopnje %	Stopnja 3 %	Stopnja 4 %	Vse stopnje %	Stopnja 3 %	Stopnja 4 %
zmanjšanje števila BKC	97,4	41,8	1,0	26,2	0,2	0,2
zmanjšanje števila nevtrofilcev	95,6	57,5	11,7	17,0	0,9	0,6
anemija	80,1	5,6	N/V	42,1	2,3	N/V
zmanjšanje števila trombocitov	65,2	1,8	0,5	13,2	0,2	0,0
povečane vrednosti AST	55,5	3,9	0,0	43,3	2,1	0,0
povečane vrednosti ALT	46,1	2,5	0,1	33,2	0,4	0,0

BKC = bele krvne celice; AST = aspartat-aminotransferaza; ALT = alanin-aminotransferaza; n = število bolnikov; N/V = ni na voljo.

Opomba: Laboratorijski rezultati so razvrščeni glede na stopnjo resnosti v skladu z merili NCI za poenoteno terminologijo neželenih dogodkov (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), različica 4.0.

* letrozol ali fulvestrant

Opis izbranih neželenih učinkov

Na splošno so o nevtropeniji katerekoli stopnje poročali pri 716 (82,1 %) bolnikih, ki so prejeli zdravilo IBRANCE, ne glede na kombinacijo; od tega so o nevtropeniji stopnje 3 poročali pri 500 (57,3 %) bolnikih in o nevtropeniji stopnje 4 pri 97 (11,1 %) bolnikih (glejte preglednico 4).

V 3 randomiziranih kliničnih študijah je bil mediani čas do prve epizode nevtropenije katerekoli stopnje 15 dni (12-700 dni), mediano trajanje nevtropenije stopnje ≥ 3 pa je bilo 7 dni.

O febrilni nevtropeniji so poročali pri 0,9 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo IBRANCE v kombinaciji s fulvestrantom, in pri 1,7 % bolnikov, ki so prejeli palbociklib v kombinaciji z letrozolom.

V celotnem kliničnem programu so o febrilni nevtropeniji poročali pri približno 2 % bolnikov, ki so bili izpostavljeni zdravilu IBRANCE.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerjanja palbocikliba se lahko pojavita gastrointestinalna (npr. navzea, bruhanje) in hematološka (npr. nevtropenija) toksičnost in zagotoviti je treba splošno podporno oskrbo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe, zaviralci proteinske kinaze; oznaka ATC: L01XE33.

Mehanizem delovanja

Palbociklib je visoko selektiven, reverzibilen zaviralec od ciklina odvisnih kinaz (CDK – Cyclin-Dependent Kinase) 4 in 6. Ciklin D1 in CDK4/6 delujejo navzdol po številnih signalnih poteh, ki povzročajo proliferacijo celic.

Farmakodinamični učinki

Z zaviranjem CDK4/6 je palbociklib zmanjšal proliferacijo celic tako, da je blokiral napredovanje celice iz faze G1 v fazo S celičnega cikla. Preskušanje palbocikliba v naboru molekularno profiliranih celičnih linij raka dojke je pokazalo visoko aktivnost proti luminalnim tipom raka dojke, zlasti raku dojke, pozitivnem na estrogenske receptorje (ER). V preskušanih celičnih linijah so izgubo retinoblastoma (Rb) povezali z izgubo aktivnosti palbocikliba. Vendar pa v nadaljevalni študiji s svežimi vzorci tumorja niso opazili povezave med ekspresijo RB1 in odzivom tumorja. Podobno niso opazili povezave ob preučevanju odziva na palbociklib v modelih *in vivo*, v katerih so uporabili heterologen presadek, pridobljen od bolnikov (modeli PDX). Razpoložljivi klinični podatki so prikazani v poglavju o klinični učinkovitosti in varnosti (glejte poglavje 5.1).

Elektrofiziologija srca

Učinek palbocikliba na srčni utrip korigiran interval QT (QTc) so ovrednotili s pomočjo ocene

sprememb od izhodišča v časovno usklajenih elektrokardiogramih (EKG) in ustreznih farmakokinetičnih podatkov pri 77 bolnikih z napredovalim rakom dojk. Ob priporočenem odmerku 125 mg na dan (shema 3/1) palbociklib ni podaljšal intervala QTc v klinično pomembnem obsegu.

Klinična učinkovitost in varnost

Randomizirana študija 3. faze PALOMA-2: zdravilo IBRANCE v kombinaciji z letrozolom

Učinkovitost palbocikliba v kombinaciji z letrozolom v primerjavi z letrozolom in placebom so ocenjevali v mednarodni, randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani multicentrični študiji z vzporednima skupinama, opravljeni pri ženskah z ER-pozitivnim, HER2-negativnim lokalno napredovalim rakom dojk, ki ga ni moč zdraviti kirurško ali z obsevanjem, ali metastatskim rakom dojk, ki predhodno niso prejele nobenega sistemskega zdravljenja za svojo napredovalo bolezen.

Skupno 666 žensk v postmenopavzi so randomizirali v razmerju 2:1 v skupino s palbociklibom in letrozolom ali v skupino s placebom in letrozolom in jih stratificirali glede na mesto bolezni (visceralna v primerjavi z nevisceralno), interval brez bolezni od konca (neo)adjuvantnega zdravljenja do ponovitve bolezni (metastatska bolezen *de novo* v primerjavi z ≤ 12 meseci v primerjavi z > 12 meseci) in glede na vrsto predhodnega (neo)adjuvantnega zdravljenja raka (predhodno hormonsko zdravljenje v primerjavi z odsotnostjo predhodnega hormonskega zdravljenja). Bolnice z napredovalim simptomatskim, visceralno razširjenim rakom, pri katerih je obstajalo kratkoročno tveganje za življenjsko ogrožajoče zaplete (vključno z bolnicami z masivnimi neobvladanimi izlivi [plevralni, perikardni ali peritonealni], pljučnim limfangiitisom in več kot 50 % prizadetostjo jeter), niso bile primerne za vključitev v študijo.

Bolnice so prejemale dodeljeno zdravljenje do objektivnega napredovanja bolezni, poslabšanja simptomov, nesprejemljive toksičnosti, smrti ali preklica soglasja, karkoli je nastopilo prej. Prehajanje med zdravljenima skupinama ni bilo dovoljeno.

Bolnice skupine s palbociklibom in letrozolom in skupine s placebom in letrozolom so bile precej enakovredne glede izhodiščnih demografskih podatkov in prognostičnih značilnosti. Mediana starost bolnic, vključenih v to študijo, je bila 62 let (razpon 28-89 let). Pred diagnozo napredovelega raka dojk je 48,3 % bolnic prejelo kemoterapijo, 56,3 % bolnic pa protihormonsko zdravljenje v okviru (neo)adjuvantnega zdravljenja, medtem ko 37,2 % bolnic ni prejelo nobenega sistemskega zdravljenja v okviru (neo)adjuvantnega zdravljenja. Ob izhodišču je imela večina bolnic (97,4 %) metastatsko bolezen; 23,6 % bolnic je imelo bolezen samo v kosteh in 49,2 % jih je imelo visceralno bolezen.

Primarni opazovani dogodek študije je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS – Progression-Free Survival), ki ga je raziskovalec ocenjeval v skladu z merili RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours), različica 1.1. Sekundarni opazovani dogodki učinkovitosti so vključevali objektivni odziv (OR – Objective Response), odziv klinične koristi (CBR – Clinical Benefit Response), varnost in spremembo v kakovosti življenja (QoL – Quality of Life).

Na datum zaključka zajema podatkov, 26. februarja 2016, je študija dosegla svoj primarni cilj izboljšanja PFS. Opaženo razmerje ogroženosti (HR – Hazard Ratio) je bilo 0,576 (95 % IZ: 0,46; 0,72) v korist palbociklibu in letrozolu, pri čemer je bila 1-stranska vrednost p stratificiranega log-rang testa $< 0,000001$. Po dodatnih 15 mesecih spremljanja (datum zaključka zajema podatkov: 31. maj 2017) so izvedli posodobljeno analizo primarnega in sekundarnih opazovanih dogodkov. Opazili so skupno 405 dogodkov PFS; 245 dogodkov (55,2 %) v skupini s palbociklibom in letrozolom ter 160 (72,1 %) v primerjalni skupini.

Preglednica 6 prikazuje rezultate učinkovitosti na podlagi ocene raziskovalca in neodvisnega pregleda, ki temeljijo na primarni in posodobljeni analizi iz študije PALOMA-2.

Preglednica 6. PALOMA-2 (populacija z namenom zdravljenja (Intent-To-Treat [ITT] population)) – Rezultati učinkovitosti, ki temeljijo na primarnem in posodobljenem datumu zaključka zajema podatkov

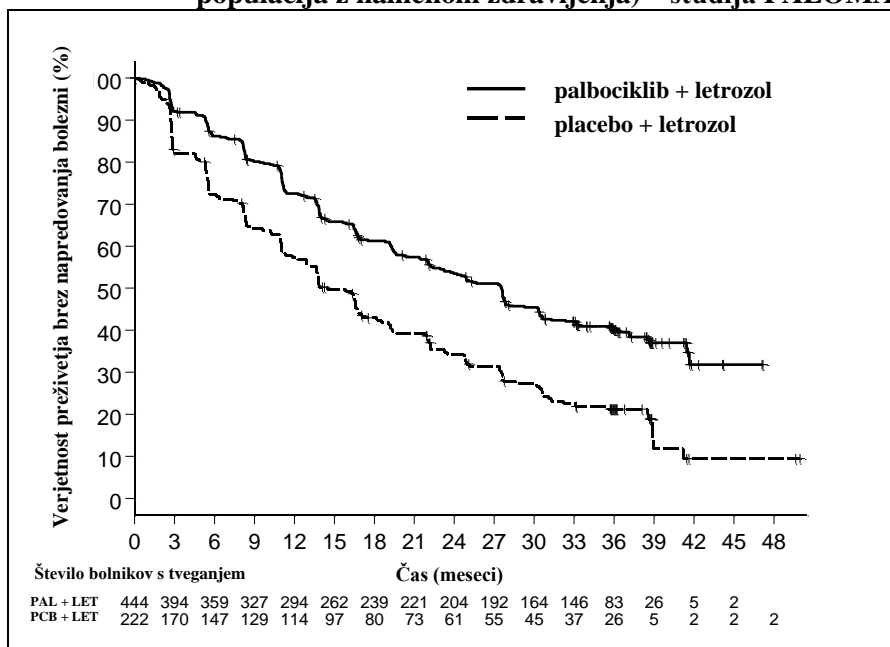
	Primarna analiza (datum zaključka 26. februar 2016)		Posodobljena analiza (datum zaključka 31. maj 2017)	
	Zdravilo IBRANCE in letrozol (n = 444)	Placebo in letrozol (n = 222)	Zdravilo IBRANCE in letrozol (n = 444)	Placebo in letrozol (n = 222)
Preživetje brez napredovanja bolezni po oceni raziskovalca				
število dogodkov (%)	194 (43,7)	137 (61,7)	245 (55,2)	160 (72,1)
mediano PFS [meseци (95 % IZ)]	24,8 (22,1; NE)	14,5 (12,9; 17,1)	27,6 (22,4; 30,3)	14,5 (12,3; 17,1)
razmerje ogroženosti [(95 % IZ) in vrednost p]	0,576 (0,463; 0,718), p < 0,000001		0,563 (0,461; 0,687), p < 0,000001	
Preživetje brez napredovanja bolezni po neodvisni oceni				
število dogodkov (%)	152 (34,2)	96 (43,2)	193 (43,5)	118 (53,2)
mediano PFS [meseци (95 % IZ)]	30,5 (27,4; NE)	19,3 (16,4; 30,6)	35,7 (27,7; 38,9)	19,5 (16,6; 26,6)
razmerje ogroženosti (95 % IZ) in 1-stranska vrednost p	0,653 (0,505; 0,844), p = 0,000532		0,611 (0,485; 0,769), p = 0,000012	
OR* [% (95 % IZ)]	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* merljiva bolezen [% (95 % IZ)]	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 % IZ)]	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 = število bolnic; IZ = interval zaupanja; NE = ni mogoče oceniti; OR = objektivni odziv; CBR = odziv klinične koristi; PFS = preživetje brez napredovanja bolezni.

* Rezultati sekundarnih opazovanih dogodkov temeljijo na potrjenih in nepotrjenih odzivih v skladu z merili RECIST 1.1.

Na spodnji sliki 1 so prikazane Kaplan-Meierjeve krivulje za PFS, ki temeljijo na posodobljenem datumu zaključka zajema podatkov, 31. maju 2017.

Slika 1. Kaplan-Meierjev graf preživetja brez napredovanja bolezni (ocena raziskovalca, populacija z namenom zdravljenja) – študija PALOMA-2 (31. maj 2017)



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

Na osnovi prognostičnih dejavnikov in izhodiščnih značilnosti so opravili vrsto analiz PFS predhodno določenih podskupin za preučitev notranje konsistentnosti učinka zdravljenja. V primarni in posodobljeni analizi so v korist skupini s palbociklibom in letrozolom pri vsaki posamezni podskupini bolnic, opredeljeni glede na stratifikacijske dejavnike in izhodiščne značilnosti, opazili zmanjšanje tveganja za napredovanje bolezni ali smrt.

Na datum zaključka zajema podatkov 31. maja 2017 so to zmanjšanje tveganja še naprej opazili pri naslednjih podskupinah: (1) pri bolnicah z visceralnimi metastazami (HR 0,62 [95 % IZ: 0,47; 0,81], mediano preživetje brez napredovanja bolezni [mPFS] 19,3 meseca v primerjavi z 12,3 meseca) ali brez visceralnih metastaz (HR 0,50 [95 % IZ: 0,37; 0,67], mPFS 35,9 meseca v primerjavi s 17,0 meseca) in (2) pri bolnicah z boleznijo samo v kosteh (HR 0,41 [95 % IZ: 0,26; 0,63], mPFS 36,2 meseca v primerjavi z 11,2 meseca) ali brez bolezni samo v kosteh (HR 0,62 [95 % IZ: 0,50; 0,78], mPFS 24,2 meseca v primerjavi s 14,5 meseca). Podobno so zmanjšanje tveganja za napredovanje bolezni ali smrt v skupini s palbociklibom in letrozolom opazili pri 512 bolnicah, pri katerih so za tumor imunohistokemijsko (IHC) potrdili ekspresijo beljakovine Rb (HR 0,543 [95 % IZ: 0,433; 0,681], mPFS 27,4 meseca v primerjavi s 13,7 meseca). Pri 51 bolnicah, pri katerih je bil IHC za ekspresijo beljakovine Rb negativen, razlika med zdravljenima skupinama, od katerih je ena prejela palbociklib in letrozol v primerjavi z drugo skupino, ki je prejela placebo in letrozol, ni bila statistično pomembna (HR 0,868 [95 % IZ: 0,424; 1,777], mPFS 23,2 meseca v primerjavi z 18,5 meseca).

Dodatna merila učinkovitosti (OR in čas do odziva [TTR – Time To Response]) so ocenili pri podskupinah bolnic z visceralno boleznijo ali brez nje, rezultati, ki temeljijo na posodobljenem datumu zaključka zajema podatkov, 31. maju 2017, pa so prikazani v preglednici 7.

Preglednica 7. Rezultati učinkovitosti iz študije PALOMA-2 pri bolnicah z visceralno in nevisceralno boleznijo (populacija z namenom zdravljenja; datum zaključka zajema podatkov 31. maj 2017)

	Visceralna bolezen		Nevisceralna bolezen	
	Zdravilo IBRANCE in letrozol (n = 214)	Placebo in letrozol (n = 110)	Zdravilo IBRANCE in letrozol (n = 230)	Placebo in letrozol (n = 112)
OR [% (95 % IZ)]	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, mediana [meseci (razpon)]	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 = število bolnic; IZ = interval zaupanja; OR = objektivni odziv na podlagi potrjenih in nepotrjenih odzivov v skladu z merili RECIST 1.1; TTR = čas do prvega odziva tumorja.

Ob času posodobljenih analiz je bil mediani čas od randomizacije do drugega naknadnega zdravljenja 38,8 meseca v skupini s palbociklibom in letrozolom in 28,8 meseca v skupini s placebom in letrozolom, HR 0,73 (95 % IZ: 0,58; 0,91).

Randomizirana študija 3. faze PALOMA-3: zdravilo IBRANCE v kombinaciji s fulvestrantom

Učinkovitost palbocikliba v kombinaciji s fulvestrantom v primerjavi s fulvestrantom in placebom so ocenjevali v mednarodni, randomizirani, dvojno slepi, multicentrični študiji z vzporednima skupinama, opravljenem pri ženskah s HR-pozitivnim, HER2-negativnim lokalno napredovalim rakom dojke, ki ga ni moč zdraviti kirurško ali z obsevanjem, ali metastatskim rakom dojke ne glede na njihov menopavzalni status, pri katerih je bolezen napredovala po predhodnem endokrinem zdravljenju v okviru (neo)adjuvantnega zdravljenja ali zdravljenja metastatske bolezni.

Skupno 521 žensk v pred-, peri- in postmenopavzi, ki so napredovale v 12 mesecih od zaključka adjuvantnega endokrinega zdravljenja ali v 1 mesecu po predhodnem endokrinem zdravljenju napredovale bolezni, so randomizirali v razmerju 2:1 v skupino s palbociklibom in fulvestrantom ali v skupino s placebom in fulvestrantom ter jih stratificirali glede na dokumentirano občutljivost na predhodno hormonsko zdravljenje, menopavzalni status ob vključitvi v študijo (pred-/peri- v primerjavi s postmenopavzalnim) in prisotnost visceralnih metastaz. Ženske v pred-/perimenopavzi so prejemale goserelin, agonist LHRH. Bolnice z napredovalim/metastatskim, simptomatskim, visceralno razširjenim rakom, pri katerih je obstajalo kratkoročno tveganje za življenjsko ogrožajoče zaplete (vključno z bolnicami z masivnimi neobvladanimi izlivi [pleuralni, perikardni ali peritonealni], pljučnim limfangiitisom in več kot 50 % prizadetostjo jeter), niso bile primerne za vključitev v študijo.

Bolnice so prejemale dodeljeno zdravljenje do objektivnega napredovanja bolezni, poslabšanja simptomov, nesprejemljive toksičnosti, smrti ali preklica soglasja, karkoli je nastopilo prej. Prehajanje med zdravljenima skupinama ni bilo dovoljeno.

Bolnice skupine s palbociklibom in fulvestrantom in skupine s placebom in fulvestrantom so bile precej enakovredne glede izhodiščnih demografskih podatkov in prognostičnih značilnosti. Mediana starost bolnic, vključenih v to študijo, je bila 57 let (razpon 29, 88). V obeh zdravljenih skupinah je bila večina bolnic belopolnih, imele so dokumentirano občutljivost na predhodno hormonsko zdravljenje in so bile v postmenopavzalnem obdobju. Približno 20 % bolnic je bilo v pred-/perimenopavzi. Vse bolnice so prejele predhodno sistemsko zdravljenje in večina bolnic v vsaki zdravljeni skupini je prejela predhodno kemoterapijo za svojo primarno diagnozo. Več kot polovica (62 %) je imela stanje zmogljivosti (PS – Performance Status) po lestvici ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0, 60 % jih je imelo visceralne metastaze in 60 % jih je predhodno prejelo več kot 1 shemo hormonskega zdravljenja za svojo primarno diagnozo.

Primarni opazovani dogodek študije je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS), ki ga je raziskovalec ocenjeval v skladu z merili RECIST 1.1. Podporne analize PFS so temeljile na neodvisnem osrednjem radiološkem pregledu. Sekundarni opazovani dogodki so vključevali OR, CBR, OS, varnost in opazovani dogodek čas do poslabšanja (TTD – Time To Deterioration) bolečine.

Študija je dosegla svoj primarni cilj izboljšanja PFS, ocenjenega s strani raziskovalca ob vmesni analizi, opravljeni za 82 % načrtovanih dogodkov PFS; rezultati so presegli vnaprej določeno mejo učinkovitosti Haybittle-Peto ($\alpha = 0,00135$), kar dokazuje statistično pomembno podaljšanje PFS in klinično pomemben učinek zdravljenja. Preglednica 8 navaja posodobljene podatke o učinkovitosti.

Po medianem času spremljanja 45 mesecev so opravili končno analizo OS na podlagi 310 dogodkov (60 % randomiziranih bolnikov). V skupini s palbociklibom in fulvestrantom so v primerjavi s skupino s placebom in fulvestrantom opazili 6,9-mesečno razliko v medianem OS; ta rezultat pri vnaprej določeni stopnji pomembnosti 0,0235 (1-stranska) ni bil statistično pomemben. V skupini s placebom in fulvestrantom je 15,5 % randomiziranih bolnikov prejelo palbociklib in druge zaviralce CDK kot nadaljnje zdravljenje po napredovanju bolezni.

Rezultati PFS po oceni raziskovalca in končni podatki o OS iz študije PALOMA-3 so predstavljeni v preglednici 8. Ustrezni Kaplan-Meierjevi grafi so predstavljeni na sliki 2 oziroma 3.

Preglednica 8. Rezultati učinkovitosti – študija PALOMA-3 (ocena raziskovalca, populacija z namenom zdravljenja)

	Posodobljena analiza (datum zaključka 23. oktober 2015)	
	Zdravilo IBRANCE in fulvestrant (n = 347)	Placebo in fulvestrant (n = 174)
Preživetje brez napredovanja bolezni (PFS)		
število dogodkov (%)	200 (57,6)	133 (76,4)
mediana [meseci (95 % IZ)]	11,2 (9,5; 12,9)	4,6 (3,5; 5,6)
razmerje ogroženosti (95 % IZ) in vrednost p	0,497 (0,398; 0,620), p < 0,000001	
Sekundarni opazovani dogodki učinkovitosti		
OR [% (95 % IZ)]	26,2 (21,7; 31,2)	13,8 (9,0; 19,8)
OR (merljiva bolezen) [% (95 % IZ)]	33,7 (28,1; 39,7)	17,4 (11,5; 24,8)
CBR [% (95 % IZ)]	68,0 (62,8; 72,9)	39,7 (32,3; 47,3)
Končno celokupno preživetje (OS) (datum zaključka 13. april 2018)		
število dogodkov (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
mediana [meseci (95 % IZ)]	34,9 (28,8; 40,0)	28,0 (23,6; 34,6)
razmerje ogroženosti (95 % IZ) in vrednost p [†]	0,814 (0,644; 1,029) p = 0,0429 ^{†*}	

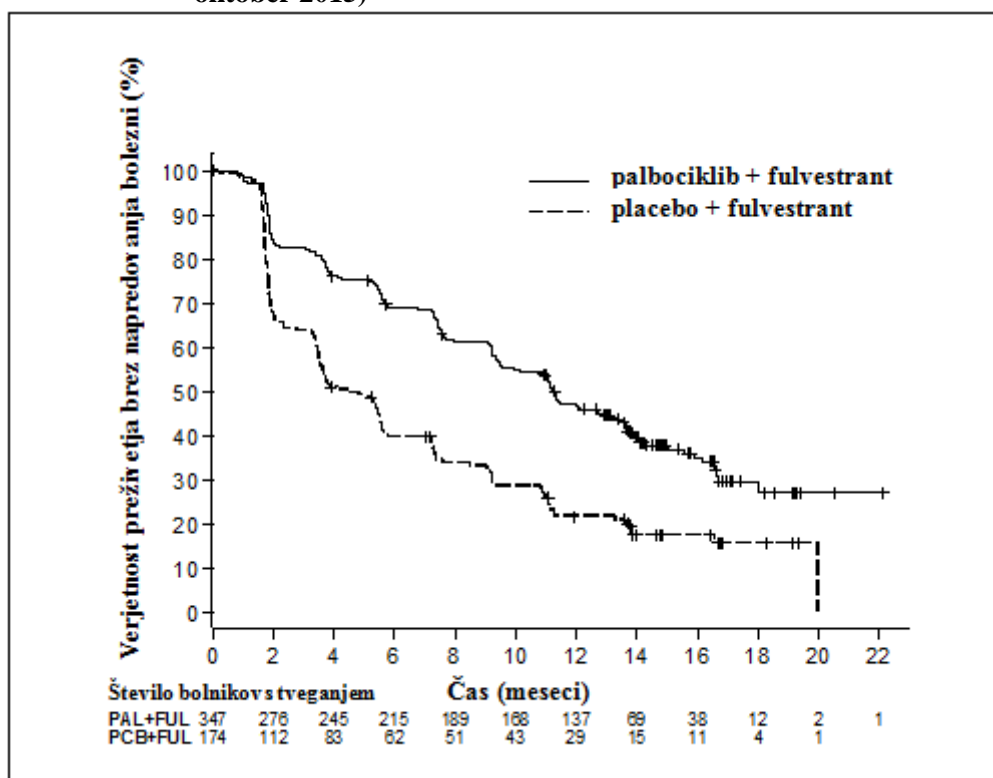
CBR = odziv klinične koristi; IZ = interval zaupanja; n = število bolnic; OR = objektivni odziv.

Rezultati sekundarnih opazovanih dogodkov temeljijo na potrjenih in nepotrjenih odzivih v skladu z merili RECIST 1.1.

* Ni statistično pomembno.

† 1-stranska vrednost p log-rang testa, ki so ga stratificirali glede na prisotnost visceralnih metastaz in občutljivost na predhodno endokrino zdravljenje v skladu z randomizacijo.

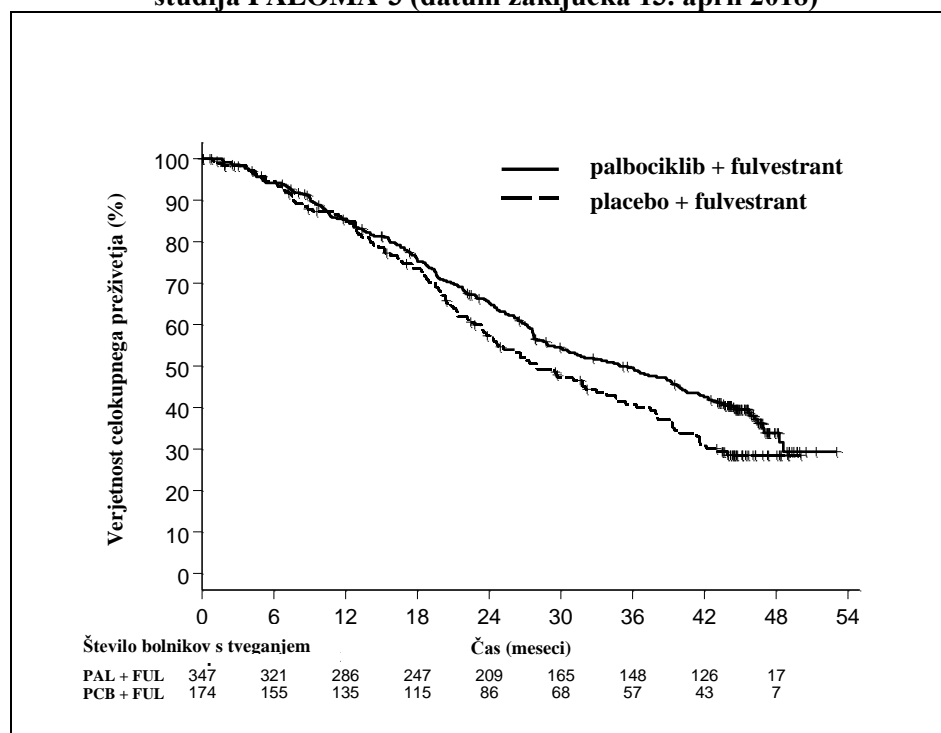
Slika 2. Kaplan-Meierjev graf preživetja brez napredovanja bolezni (ocena raziskovalca, populacija z namenom zdravljenja) – študija PALOMA-3 (datum zaključka 23. oktober 2015)



FUL = fulvestrant; PAL = palbociklib; PCB = placebo

V skupini s palbociklibom in fulvestrantom so pri vsaki posamezni podskupini bolnic, opredeljeni glede na stratifikacijske dejavnike in izhodiščne značilnosti, opazili zmanjšanje tveganja za napredovanje bolezni ali smrt. To so opazili pri ženskah v pred-/perimenopavzi (HR 0,46 [95 % IZ: 0,28; 0,75]) in ženskah v postmenopavzi (HR 0,52 [95 % IZ: 0,40; 0,66]) ter pri bolnicah z metastatsko boleznijo na visceralnem mestu (HR 0,50 [95 % IZ: 0,38; 0,65]) in metastatsko boleznijo na nevisceralnem mestu (HR 0,48 [95 % IZ: 0,33; 0,71]). Opazili so tudi korist, ne glede na število linij predhodnega zdravljenja v okviru zdravljenja metastatske bolezni, bodisi 0 (HR 0,59 [95 % IZ: 0,37; 0,93]), 1 (HR 0,46 [95 % IZ: 0,32; 0,64]), 2 (HR 0,48 [95 % IZ: 0,30; 0,76]) ali ≥ 3 linije (HR 0,59 [95 % IZ: 0,28; 1,22]).

Slika 3. Kaplan-Meierjev graf celokupnega preživetja (populacija z namenom zdravljenja) – študija PALOMA-3 (datum zaključka 13. april 2018)



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

Dodatna merila učinkovitosti (OR in TTR) so ocenili pri podskupinah bolnic z visceralno boleznijo ali brez nje, rezultati pa so prikazani v preglednici 9.

Preglednica 9. Rezultati učinkovitosti iz študije PALOMA-3 za visceralno in nevisceralno bolezen (populacija z namenom zdravljenja)

	Visceralna bolezen		Nevisceralna bolezen	
	Zdravilo IBRANCE in fulvestrant (n = 206)	Placebo in fulvestrant (n = 105)	Zdravilo IBRANCE in fulvestrant (n = 141)	Placebo in fulvestrant (n = 69)
OR [% (95% IZ)]	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, mediana [meseci (razpon)]	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 = število bolnic; IZ = interval zaupanja; OR = objektivni odziv na podlagi potrjenih in nepotrjenih odzivov v skladu z merili RECIST 1.1; TTR = čas do prvega odziva tumorja.

Simptome, o katerih so poročale bolnice, so ocenili z uporabo vprašalnika o kakovosti življenja (QLQ)-C30 Evropske organizacije za raziskave in zdravljenje raka (EORTC – European Organisation for Research and Treatment of Cancer) in njegovega modula za raka dojk (EORTC QLQ-BR23).

Vprašalnik je ob izhodišču in vsaj 1 obisku po izhodišču izpolnilo skupno 335 bolnic iz skupine s palbociklibom in fulvestrantom in 166 bolnic iz skupine s samim fulvestrantom.

Čas do poslabšanja so vnaprej opredelili kot čas od izhodišča do prvega pojava povečanja rezultata simptomov bolečine za ≥ 10 točk od izhodiščne vrednosti. V primerjavi s placebom in fulvestrantom je dodajanje palbocikliba fulvestrantu povzročilo izboljšanje simptomov tako, da je pomembno podaljšalo čas do poslabšanja simptomov bolečine (mediana 8,0 mesecev v primerjavi z 2,8 meseci, HR 0,64 [95 % IZ: 0,49; 0,85]; $p < 0,001$).

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom IBRANCE za vse podskupine pediatrične populacije pri zdravljenju karcinoma dojk (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko palbocikliba so ugotavljali pri bolnikih s čvrstimi tumorji, vključno z napredujočim rakom dojk, ter pri zdravih prostovoljcih.

Absorpcija

Povprečno vrednost C_{max} palbocikliba so na splošno opažali med 6 do 12 urami po peroralnem dajanju. Povprečna absolutna biološka uporabnost palbocikliba po peroralnem odmerku 125 mg je 46 %. Pri razponu odmerjanja od 25 mg do 225 mg vrednosti površine pod krivuljo (AUC) in C_{max} na splošno naraščata sorazmerno z odmerkom. Stanje dinamičnega ravnovesja so dosegli v 8 dneh po ponavljajočem se odmerjanju enkrat na dan. Pri ponavljajočem se odmerjanju enkrat na dan se palbociklib akumulira z medianim akumulacijskim razmerjem 2,4 (razpon 1,5-4,2).

Učinek hrane

Na tešče sta bili absorpcija palbocikliba in izpostavljenost palbociklibu zelo majhni pri približno 13 % populacije. Vnos hrane je pri tem majhnem delu populacije povečal izpostavljenost palbociklibu, vendar pa izpostavljenosti palbociklibu ni klinično pomembno spremenil pri preostali populaciji. V primerjavi s palbociklibom, danim na tešče preko noči, sta se AUC_{inf} in C_{max} palbocikliba povečali za 21 % in 38 %, ko so ga dali s hrano z veliko vsebnostjo maščob, za 12 % in 27 %, ko so ga dali s hrano z majhno vsebnostjo maščob, ter za 13 % in 24 %, ko so 1 uro pred in 2 uri po odmerjanju palbocikliba dali hrano z zmerno vsebnostjo maščob. Poleg tega je vnos hrane pomembno zmanjšal interindividualno in intraindividualno variabilnost izpostavljenosti palbociklibu. Ti rezultati kažejo, da je treba palbociklib jemati s hrano (glejte poglavje 4.2).

Porazdelitev

In vitro vezava palbocikliba na humane plazemske beljakovine je bila približno 85 %, neodvisno od koncentracije zdravila. Srednja vrednost nevezane frakcije (f_u) palbocikliba v človeški plazmi *in vivo* se je postopoma povečevala s slabšanjem delovanja jeter. Očitnega trenda gibanja srednje vrednosti f_u palbocikliba v človeški plazmi *in vivo*, povezanega s slabšanjem delovanja ledvic, niso opazili. Privzem palbocikliba v humane hepatocite se je *in vitro* zgodil predvsem preko pasivne difuzije. Palbociklib ni substrat OATP1B1 in OATP1B3.

Biotransformacija

Študije *in vitro* in *in vivo* kažejo, da je palbociklib pri ljudeh podvržen obsežni jetrni presnovi. Po peroralnem dajanju enkratnega odmerka 125 mg [^{14}C] palbocikliba ljudem so glavne primarne presnovne poti za palbociklib vključevale oksidacijo in sulfonacijo, acilacija in glukoronidacija pa sta prispevali kot manj pomembni poti. Palbociklib je bil v plazmi poglavitna spojina, ki izhaja iz zdravila.

Učinkovina se je večinoma izločila v obliki presnovkov. V blatu je bil konjugat palbocikliba s sulfamidno kislino pomembna z zdravilom povezana komponenta, in je znašal 25,8 % danega odmerka. Študije *in vitro* na humanih hepatocitih, jetrnih citosolskih in S9 frakcijah in rekombinantnih encimih iz skupine sulfotransferaz (SULT) so pokazale, da sta v presnovo palbocikliba vključena predvsem encima CYP3A in SULT2A1.

Izločanje

Pri bolnikih z napredovalim rakom dojke je bil geometrični srednji navidezni peroralni očistek (CL/F) palbocikliba 63 l/h, srednji razpolovni čas izločanja iz plazme pa je bil 28,8 ur. Pri 6 zdravih moških preskušancih, ki so prejeli enkratno peroralni odmerek [¹⁴C] palbocikliba, se je povprečno 92 % celotnega danega radioaktivnega odmerka izločilo v 15 dneh; glavna pot izločanja je bila z blatom (74 % odmerka), medtem ko se je z urinom izločilo 17 % odmerka. V blato in urin se je v obliki nespremenjenega palbocikliba izločilo 2 % oziroma 7 % danega odmerka.

In vitro, palbociklib v klinično pomembnih koncentracijah ni zaviralec CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 in 2D6, kot tudi ni induktor CYP1A2, 2B6, 2C8 in 3A4.

In vitro vrednotenja kažejo, da ima palbociklib v klinično pomembnih koncentracijah majhen potencial za zaviranje aktivnosti prenašalca organskih anionov (OAT)1, OAT3, prenašalca organskih kationov (OCT)2, polipeptidnega prenašalca organskih anionov (OATP)1B1, OATP1B3 in črpalke žolčnih soli (BSEP – Bile Salt Export Pump).

Posebne skupine bolnikov

Starost, spol in telesna masa

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize podatkov 183 bolnikov z rakom (50 moških in 133 ženskih bolnic, starih od 22 do 89 let in s telesno maso od 38 do 123 kg) spol ni imel nobenega učinka na izpostavljenost palbociklibu, starost in telesna masa pa nista imela klinično pomembnega učinka na izpostavljenost palbociklibu.

Pediatrična populacija

Farmakokinetike palbocikliba niso ovrednotili pri bolnikih, starih < 18 let.

Okvara jeter

Podatki iz farmakokinetične študije pri preskušancih z različnimi stopnjami delovanja jeter kažejo, da se je izpostavljenost nevezanemu palbociklibu (nevezana AUC_{inf}) zmanjšala za 17 % pri preskušancih z blago (razred A po klasifikaciji Child-Pugh) okvaro jeter ter povečala za 34 % pri preskušancih z zmerno (razred B po klasifikaciji Child-Pugh) in za 77 % pri preskušancih s hudo (razred C po klasifikaciji Child-Pugh) okvaro jeter v primerjavi s preskušanci z normalnim delovanjem jeter. Največja izpostavljenost nevezanemu palbociklibu (nevezana C_{max}) se je povečala za 7 % pri blagi, 38 % pri zmerni in 72 % pri hudi okvari jeter v primerjavi s preskušanci z normalnim delovanjem jeter. Poleg tega, na podlagi populacijske farmakokinetične analize podatkov 183 bolnikov z napredovalim rakom, od katerih je 40 bolnikov imelo blago okvaro jeter po merilih Nacionalnega inštituta za rakava obolenja (NCI – National Cancer Institute) (skupni bilirubin ≤ zgornja meja normalnih vrednosti [ZMN] in vrednost aspartat-aminotransferaze [AST] > ZMN, ali skupni bilirubin > 1,0 do 1,5 × ZMN in katerakoli vrednost AST), blaga okvara jeter ni imela nobenega učinka na farmakokinetiko palbocikliba.

Okvara ledvic

Podatki iz farmakokinetične študije pri preskušancih z različnimi stopnjami delovanja ledvic kažejo, da se je skupna izpostavljenost palbociklibu (AUC_{inf}) povečala za 39 % pri blagi (60 ml/min ≤ CrCl < 90 ml/min), 42 % pri zmerni (30 ml/min ≤ CrCl < 60 ml/min) in 31 % pri hudi (CrCl < 30 ml/min) okvari ledvic v primerjavi s preskušanci z normalnim (CrCl ≥ 90 ml/min) delovanjem ledvic. Največja izpostavljenost palbociklibu (C_{max}) se je povečala za 17 % pri blagi, 12 % pri zmerni in 15 % pri hudi okvari ledvic v primerjavi s preskušanci z normalnim delovanjem ledvic. Poleg tega, na podlagi populacijske farmakokinetične analize podatkov 183 bolnikov z napredovalim rakom, od katerih je 73

bolnikov imelo blago okvaro ledvic, 29 bolnikov pa je imelo zmerno okvaro ledvic, blaga ali zmerna okvara ledvic ni imela nobenega učinka na farmakokinetiko palbocikliba. Farmakokinetike palbocikliba niso preučevali pri bolnikih, ki so potrebovali hemodializo.

Etnična pripadnost

V farmakokinetični študiji pri zdravih prostovoljcih so bile vrednosti AUC_{inf} in C_{max} palbocikliba pri japonskih preskušancih po enkratnem peroralnem odmerku 30 % oziroma 35 % večje v primerjavi z neazijskimi preskušanci. Vendar pa v kasnejših študijah pri japonskih ali azijskih bolnikih z rakom dojke te ugotovitve po večkratnem odmerjanju niso dosledno ponovili. Na podlagi analize združenih podatkov o farmakokinetiki, varnosti in učinkovitosti pri azijski in neazijski populaciji prilagajanje odmerka na podlagi azijske rasne pripadnosti ni potrebno.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah na podganah in psih, ki so trajale do 39 tednov, so ugotovitve glede primarnih ciljnih organov, ki so potencialno relevantne za ljudi, vključevale učinke na hematolimfopoetske in moške reprodukcijske organe. V študijah samo na podganah, ki so trajale ≥ 15 tednov, so bili učinki na presnovo glukoze povezani z ugotovitvami glede trebušne slinavke in sekundarnimi učinki na oči, zobe, ledvice in maščobno tkivo, po 27 tednih odmerjanja samo pri podganah pa so opazili spremembe v kosteh. Te sistemske toksičnosti so na splošno opazili pri klinično pomembnih izpostavljenostih na osnovi vrednosti AUC. Poleg tega so na telemetrično obravnavanih psih pri ≥ 4 -kratniku klinične izpostavljenosti pri ljudeh na podlagi C_{max} , ugotovili srčno-žilne učinke (podaljšanje QTc, upočasnen srčni utrip ter podaljšan interval RR in povišan sistolični krvni tlak). Po 12-tedenskem obdobju brez odmerjanja niso ugotovili reverzibilnosti učinkov na homeostazo glukoze, trebušno slinavko, oči, ledvice in kosti, vendar pa so opazili delni ali popolni preobrat učinkov na hematolimfopoetske in moške reprodukcijske organe, zobe in maščobno tkivo.

Kancerogenost

Kancerogenost palbocikliba so ocenjevali v 6-mesečni študiji na transgenih miših in v 2-letni študiji na podganah. Palbociklib pri transgenih miših v odmerkih do 60 mg/kg/dan ni bil kancerogen (raven brez opaznega učinka [NOEL – No Observed Effect Level] je bila približno 11-kratnik klinične izpostavljenosti pri ljudeh na osnovi vrednosti AUC). S palbociklibom povezan pojav neoplastičnih sprememb pri podganah je vključeval povečano incidenco tumorjev mikroglialnih celic v osrednjem živčevju pri samcih pri odmerku 30 mg/kg/dan; pri samicah podgan neoplastičnih sprememb niso ugotovili pri nobenem odmerku do 200 mg/kg/dan. Vrednost NOEL za s palbociklibom povezane kancerogene učinke je bila pri samcih 10 mg/kg/dan (približno 2-kratnik klinične izpostavljenosti pri ljudeh na osnovi vrednosti AUC), pri samicah pa 200 mg/kg/dan (približno 4-kratnik klinične izpostavljenosti pri ljudeh na osnovi vrednosti AUC). Pomen pojava neoplastičnih sprememb pri samcih podgan za človeka ni znan.

Genotoksičnost

Palbociklib ni deloval mutageno pri preskusu reverzne mutacije pri bakterijah (Amesov test) in ni sprožil strukturnih kromosomskih aberacij pri *in vitro* preskusu kromosomskih aberacij na humanih limfocitih.

Pri odmerkih ≥ 100 mg/kg/dan je palbociklib izzval nastajanje mikrojedrer preko anevgenega mehanizma v ovarijskih celicah kitajskega hrčka *in vitro* in v kostnem mozgu samcev podgan. Izpostavljenost živali pri vrednosti koncentracije brez opaznega učinka za anevgenost je bila približno 7-krat večja od klinične izpostavljenosti pri ljudeh na osnovi vrednosti AUC.

Zmanjšanje plodnosti

Palbociklib ni vplival na parjenje ali plodnost samic podgan pri nobenem testiranem odmerku do 300 mg/kg/dan (približno 3-kratnik klinične izpostavljenosti pri ljudeh na osnovi vrednosti AUC) prav tako v študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov do 300 mg/kg/dan pri podganah in 3 mg/kg/dan

pri psih (približno 5- oziroma 3-kratnik klinične izpostavljenosti pri ljudeh na osnovi vrednosti AUC) niso opazili nobenih neželenih učinkov na reproduktivna tkiva samic.

Na podlagi predkliničnih ugotovitev pri podganah in psih velja, da palbociklib potencialno lahko okvari sposobnost razmnoževanja in plodnost pri moških. S palbociklibom povezani učinki na moda, epididimis, prostato in semenjaka so vključevali zmanjšano maso organov, atrofijo ali degeneracijo, hipospermijo, intratubularni celični drobir, manjšo gibljivost in gostoto semenčic ter zmanjšano izločanje. Te učinke so opazili pri podganah in psih pri izpostavljenostih, ki so bile pri podganah za ≥ 9 -krat večje od klinične izpostavljenosti pri ljudeh na osnovi vrednosti AUC, in pri psih pri izpostavljenostih, manjših od terapevtskih. Pri podganah in psih so po 4- oziroma 12-tedenskem obdobju brez odmerjanja opazili delno reverzibilnost učinkov na reprodukcijske organe samcev. Kljub tem ugotovitvam glede reprodukcijskih organov samcev, ni bilo nobenih učinkov na parjenje ali plodnost pri samcih podgan pri načrtovanih ravneh izpostavljenosti, ki so ustrezale 13-kratniku klinične izpostavljenosti pri ljudeh na osnovi vrednosti AUC.

Razvojna toksičnost

Palbociklib je reverzibilni zaviralec od ciklina odvisnih kinaz 4 in 6, ki sodelujeta pri regulaciji celičnega cikla. Pri uporabi med nosečnostjo zato lahko obstaja tveganje za poškodbo ploda. Palbociklib je bil fetotoksičen pri bregjih živalih. Pri podganah so pri odmerku ≥ 100 mg/kg/dan opazili povečano incidenco skeletnih sprememb (povečana incidenca prisotnosti rebra na sedmem vratnem vretencu). Pri podganah so pri odmerku 300 mg/kg/dan (3-kratnik klinične izpostavljenosti pri ljudeh na osnovi vrednosti AUC), ki je bil toksičen za samico mater, opazili zmanjšanje telesne mase ploda, pri zajcih pa so pri odmerku 20 mg/kg/dan (4-kratnik klinične izpostavljenosti pri ljudeh na osnovi vrednosti AUC), ki je bil toksičen za samico mater, opazili povečano incidenco skeletnih sprememb, vključno z majhnimi falangami sprednjih okončin. Dejanske izpostavljenosti ploda in prehajanja skozi placento niso ugotavljali.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

vsebina kapsule

mikrokristalna celuloza
laktoza monohidrat
natrijev karboksimetilškrob tip A
koloidni brezvodni silicijev dioksid
magnezijev stearat

ovojnica kapsule

želatina
rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)
titanov dioksid (E171)

črnilo za napis na kapsuli

šelak
titanov dioksid (E171)
amonijev hidroksid (28 % raztopina)
propilenglikol
simetikon

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz PVC/PCTFE/PVC/Al, ki vsebuje 7 trdih kapsul (po 1 kapsula v posameznem žepku). Ena škatla vsebuje 21 trdih kapsul (pakiranje s 3 pretisnimi omoti) ali 63 trdih kapsul (pakiranje z 9 pretisnimi omoti).

Plastenka iz HDPE z zaporko iz polipropilena, ki vsebuje 21 trdih kapsul.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

IBRANCE 75 mg trde kapsule

EU/1/16/1147/001

EU/1/16/1147/002

EU/1/16/1147/007

IBRANCE 100 mg trde kapsule

EU/1/16/1147/003

EU/1/16/1147/004

EU/1/16/1147/008

IBRANCE 125 mg trde kapsule

EU/1/16/1147/005

EU/1/16/1147/006

EU/1/16/1147/009

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 9. november 2016
Datum zadnjega podaljšanja: 16. julij 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

16. julij 2021

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

IBRANCE 75 mg filmsko obložene tablete
IBRANCE 100 mg filmsko obložene tablete
IBRANCE 125 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

IBRANCE 75 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 75 mg palbocikliba.

IBRANCE 100 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg palbocikliba.

IBRANCE 125 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 125 mg palbocikliba.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

IBRANCE 75 mg filmsko obložene tablete

Okrogle, svetlo vijolične filmsko obložene tablete velikosti 10,3 mm z vtisnjeno oznako "Pfizer" na eni strani in "PBC 75" na drugi strani.

IBRANCE 100 mg filmsko obložene tablete

Ovalne, zelene filmsko obložene tablete velikosti 15,0 × 8,0 mm z vtisnjeno oznako "Pfizer" na eni strani in "PBC 100" na drugi strani.

IBRANCE 125 mg filmsko obložene tablete

Ovalne, svetlo vijolične filmsko obložene tablete velikosti 16,2 × 8,6 mm z vtisnjeno oznako "Pfizer" na eni strani in "PBC 125" na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo IBRANCE je indicirano za zdravljenje lokalno napredovalega ali metastatskega na hormonske receptorje (HR – Hormone Receptors) pozitivnega in na receptorje humanega epidermalnega ravnega faktorja 2 (HER2 – Human Epidermal growth factor Receptor 2) negativnega raka dojke:

- v kombinaciji z zaviralcem aromataze,
- v kombinaciji s fulvestrantom pri ženskah, ki so prejele predhodno endokrino zdravljenje (glejte poglavje 5.1).

Pri ženskah v pred- in perimenopavzi je treba endokrino zdravljenje kombinirati z agonistom gonadoliberina (LHRH – Luteinizing Hormone-Releasing Hormone).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom IBRANCE mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje rakavih bolezni.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek palbocikliba je 125 mg enkrat na dan 21 zaporednih dni, čemur sledi 7 dni brez zdravljenja (shema 3/1) tako, da celotni cikel traja 28 dni. Zdravljenje z zdravilom IBRANCE je treba nadaljevati, dokler ima bolnik od zdravljenja klinično korist ali dokler se ne pojavi nesprejemljiva toksičnost.

Pri sočasnem dajanju s palbociklibom je treba zaviralec aromataze dajati v skladu s shemo odmerjanja, ki je navedena v Povzetku glavnih značilnosti zdravila. Zdravljenje žensk v pred- in perimenopavzi s kombinacijo palbocikliba in zaviralca aromataze je treba vedno kombinirati z agonistom LHRH (glejte poglavje 4.4).

Pri sočasnem dajanju s palbociklibom je priporočeni odmerek fulvestranta 500 mg intramuskularno 1., 15. in 29. dan ter nato enkrat na mesec. Prosimo, glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za fulvestrant. Pred začetkom zdravljenja s kombinacijo palbocikliba in fulvestranta in skozi celotno trajanje tega zdravljenja je treba ženske v pred-/perimenopavzi zdraviti z agonisti LHRH, skladno z lokalno klinično prakso.

Bolnike je treba spodbujati, da vzamejo svoj odmerek vsak dan ob približno istem času. Če bolnik bruha ali pozabi vzeti odmerek, na ta dan ne sme vzeti dodatnega odmerka. Naslednji predpisani odmerek mora vzeti ob običajnem času.

Prilagajanja odmerkov

Odmerek zdravila IBRANCE je priporočljivo prilagoditi glede na posameznikovo varnost in prenašanje.

Obvladovanje nekaterih neželenih učinkov lahko zahteva začasno prekinitev/odložitev odmerkov in/ali zmanjšanje odmerkov ali trajno prekinitev zdravljenja skladno s shemami zmanjševanja odmerkov, navedenimi v preglednicah 1, 2 in 3 (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Preglednica 1. Priporočene prilagoditve odmerkov zdravila IBRANCE zaradi neželenih učinkov

Raven odmerka	Odmerek
priporočeni odmerek	125 mg/dan
prvo zmanjšanje odmerka	100 mg/dan
drugo zmanjšanje odmerka	75 mg/dan*

*Če je potrebno nadaljnje zmanjšanje odmerka pod 75 mg/dan, zdravljenje prekinite.

Celotno krvno sliko je treba spremljati pred začetkom zdravljenja z zdravilom IBRANCE in na začetku vsakega cikla, kot tudi na 15. dan prvih 2 ciklov ter kot je klinično indicirano.

Pri bolnikih, pri katerih se v prvih 6 ciklih razvije nevtropenija stopnje največ 1 ali 2, je treba celotno krvno sliko v naslednjih ciklih spremljati vsake 3 mesece, pred začetkom cikla ter kot je klinično indicirano.

Za prejetje zdravila IBRANCE je priporočeno absolutno število nevtrofilcev (ANC – Absolute Neutrophil Counts) $\geq 1.000/\text{mm}^3$ in število trombocitov $\geq 50.000/\text{mm}^3$.

Preglednica 2. Prilagajanje in uravnavanje odmerkov zdravila IBRANCE – hematološka toksičnost

Stopnja po CTCAE	Prilagoditve odmerka
stopnja 1 ali 2	Prilagajanje odmerka ni potrebno.
stopnja 3 ^a	<p><u>1. dan cikla:</u> Prekinite zdravljenje z zdravilom IBRANCE do izboljšanja na stopnjo ≤ 2 in v 1 tednu ponovite spremljanje celotne krvne slike. Ko pride do izboljšanja na stopnjo ≤ 2, začnite naslednji cikel z <i>enakim odmerkom</i>.</p> <p><u>15. dan prvih 2 ciklov:</u> V primeru nevtropenije stopnje 3 na 15. dan nadaljujte zdravljenje s <i>trenutnim odmerkom</i> zdravila IBRANCE, da zaključite cikel, in na 22. dan ponovno preglejte celotno krvno sliko. V primeru nevtropenije stopnje 4 na 22. dan glejte spodnje smernice za prilagajanje odmerka pri stopnji 4.</p> <p>V primerih dolgotrajnega (> 1 teden) okrevanja od nevtropenije stopnje 3 ali ponovljene nevtropenije stopnje 3, v naslednjih ciklih razmislite o zmanjšanju odmerka na 1. dan cikla.</p>
ANC stopnje 3 ^b (< 1.000 do $500/\text{mm}^3$) + vročina $\geq 38,5$ °C in/ali okužba	<p>Kadarkoli: Prekinite zdravljenje z zdravilom IBRANCE do izboljšanja na stopnjo ≤ 2. Nadaljujte z naslednjim manjšim odmerkom.</p>
stopnja 4 ^a	<p>Kadarkoli: Prekinite zdravljenje z zdravilom IBRANCE do izboljšanja na stopnjo ≤ 2. Nadaljujte z naslednjim manjšim odmerkom.</p>

Stopnje po CTCAE 4.0.

ANC = absolutno število nevtrofilcev; CTCAE = merila NCI za poenoteno terminologijo neželenih dogodkov (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events); SMN = spodnja meja normalne vrednosti

- a. Preglednica velja za vse hematološke neželene učinke, z izjemo limfopenije (razen če je povezana s kliničnimi dogodki, npr. oportunističnimi okužbami).
- b. ANC: stopnja 1: ANC $< \text{SMN} - 1.500/\text{mm}^3$; stopnja 2: ANC $1.000 - < 1.500/\text{mm}^3$; stopnja 3: ANC $500 - < 1.000/\text{mm}^3$; stopnja 4: ANC $< 500/\text{mm}^3$.

Preglednica 3. Prilagajanje in uravnavanje odmerkov zdravila IBRANCE – nehematološka toksičnost

Stopnja CTCAE	Prilagoditve odmerka
stopnja 1 ali 2	Prilagajanje odmerka ni potrebno.
nehematološka toksičnost stopnje ≥ 3 (če vztraja kljub medicinski oskrbi)	<p>Prekinite zdravljenje, dokler simptomi ne izzvenijo do:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stopnje ≤ 1; • stopnje ≤ 2 (če ne predstavlja varnostnega tveganja za bolnika). <p>Nadaljujte z naslednjim manjšim odmerkom.</p>

Stopnje po CTCAE 4.0.

CTCAE = merila NCI za poenoteno terminologijo neželenih dogodkov (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events).

Pri bolnikih s hudo intersticijsko boleznijo pljuč (ILD – Interstitial Lung Disease)/pnevmonitisom je treba zdravljenje z zdravilom IBRANCE trajno prekiniti (glejte poglavje 4.4).

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Pri bolnikih, starih ≥ 65 let, prilagajanje odmerka zdravila IBRANCE ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter (razreda A in B po klasifikaciji Child-Pugh) prilagajanje odmerka zdravila IBRANCE ni potrebno. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po klasifikaciji Child-Pugh) je priporočeni odmerek zdravila IBRANCE 75 mg enkrat na dan po shemi 3/1 (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina [CrCl – Creatinine Clearance] ≥ 15 ml/min) prilagajanje odmerka zdravila IBRANCE ni potrebno. Pri bolnikih, ki potrebujejo hemodializo, ni na voljo dovolj podatkov za kakršnakoli priporočila glede prilagajanja odmerka pri tej skupini bolnikov (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila IBRANCE pri otrocih in mladostnikih, starih < 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo IBRANCE je za peroralno uporabo. Tablete se lahko jemlje s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2). Palbocikliba ne smemo jemati z grenivko ali grenivkinim sokom (glejte poglavje 4.5).

Tablete zdravila IBRANCE je treba pogoltniti cele (pred zaužitjem jih ne smemo žvečiti, zdrobiti ali prepoloviti). Če je tableta zlomljena, zdrobljena ali kakorkoli drugače poškodovana, se je ne sme zaužiti.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Uporaba pripravkov s šentjanževko (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ženske v pred- in perimenopavzi

Kadar zdravilo IBRANCE uporabljamo v kombinaciji z zaviralcem aromataze pri ženskah v pred- oziroma perimenopavzi, je zaradi mehanizma delovanja zaviralca aromataze obvezna ovarijska ablacija ali supresija z agonistom LHRH. Pri ženskah v pred- in perimenopavzi so sočasno jemanje palbocikliba in fulvestranta preučevali le v kombinaciji z agonistom LHRH.

Kritična visceralna bolezen

Varnosti in učinkovitosti palbocikliba pri bolnikih s kritično visceralno boleznijo niso preučevali (glejte poglavje 5.1).

Hematološke bolezni

Pri bolnikih, pri katerih se razvije nevtropenija stopnje 3 ali 4, je priporočljiva prekinitve odmerjanja, zmanjšanje odmerka ali odložitev začetka ciklov zdravljenja, bolnike pa je treba ustrezno spremljati (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Intersticijska bolezen pljuč/pnevmonitis

Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom IBRANCE, se lahko pojavita huda, življenjsko ogrožajoča ali smrtna ILD in/ali pnevmonitis, kadar zdravilo jemljejo v kombinaciji z endokrinim zdravljenjem.

V kliničnih študijah (PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3) je imelo ILD/pnevmonitis katerekoli stopnje 1,4 % bolnikov, ki so se zdravili z zdravilom IBRANCE, ILD/pnevmonitis stopnje 3 je imelo 0,1 % bolnikov, o stopnji 4 ali smrtnih primerih pa niso poročali. V obdobju trženja zdravila so opazili dodatne primere ILD/pnevmonitisa, pri čemer so poročali tudi o smrtnih primerih (glejte poglavje 4.8).

Bolnike je treba spremljati glede pljučnih simptomov, ki kažejo na ILD/pnevmonitis (npr. hipoksija, kašelj, dispneja). Pri bolnikih, pri katerih se pojavijo novi respiratorni simptomi ali se respiratorni simptomi poslabšajo in obstaja sum na pojav ILD/pnevmonitisa, je treba takoj prekiniti zdravljenje z zdravilom IBRANCE in oceniti bolnika. Pri bolnikih s hudo ILD ali pnevmonitisom je treba zdravljenje z zdravilom IBRANCE trajno prekiniti (glejte poglavje 4.2).

Okužbe

Ker ima zdravilo IBRANCE mielosupresivne lastnosti, lahko pri bolnikih poveča nagnjenost k okužbam.

V randomiziranih kliničnih študijah so pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom IBRANCE, pogosteje poročali o okužbah v primerjavi z bolniki, zdravljenimi v ustrezni primerjalni skupini. Okužbe stopnje 3 oz. 4 so se pojavile pri 5,6 % oziroma 0,9 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom IBRANCE v katerikoli kombinaciji (glejte poglavje 4.8).

Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov okužbe ter jih ustrezno zdraviti (glejte poglavje 4.2).

Zdravniki morajo bolnikom naročiti, naj takoj poročajo o vseh pojavih vročine.

Okvara jeter

Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter je treba zdravilo IBRANCE uporabljati previdno in skrbno spremljati znake toksičnosti (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro ledvic je treba zdravilo IBRANCE uporabljati previdno in skrbno spremljati znake toksičnosti (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Sočasno zdravljenje z zaviralci ali induktorji CYP3A4

Močni zaviralci CYP3A4 lahko povečajo toksičnost (glejte poglavje 4.5). Med zdravljenjem s palbociklibom se je treba izogibati sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A. Sočasna uporaba pride v poštev šele po skrbni oceni morebitnih koristi in tveganj. Če se sočasni uporabi z močnim zaviralcem CYP3A4 ni mogoče izogniti, zmanjšajte odmerek zdravila IBRANCE na 75 mg enkrat na dan. Po ukinitvi močnega zaviralca je treba odmerek zdravila IBRANCE (po 3-5 razpolovnih časih zaviralca) povečati na odmerek, ki ste ga uporabljali pred uvedbo močnega zaviralca CYP3A (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba induktorjev CYP3A lahko zmanjša izpostavljenost palbociklibu in posledično ogrozi učinkovitost zdravila. Sočasni uporabi palbocikliba z močnimi induktorji CYP3A4 se je zato treba izogibati. Pri sočasni uporabi palbocikliba z zmernimi induktorji CYP3A prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 4.5).

Ženske v rodni dobi ali njihovi partnerji

Ženske v rodni dobi ali njihovi moški partnerji morajo med jemanjem zdravila IBRANCE uporabljati visoko učinkovito kontracepcijsko metodo (glejte poglavje 4.6).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Palbociklib se v glavnem presnavlja preko CYP3A in encima iz skupine sulfotransferaz (SULT – Sulfotransferase) SULT2A1. *In vivo* je palbociklib šibek, časovno odvisen zaviralec CYP3A.

Učinki drugih zdravil na farmakokinetiko palbocikliba

Učinek zaviralcev CYP3A

Sočasna uporaba večkratnih odmerkov 200 mg itrakonazola skupaj z enkratnim odmerkom 125 mg palbocikliba je povečala skupno izpostavljenost palbociklibu (AUC_{inf}) in največjo koncentracijo (C_{max}) za približno 87 % oziroma 34 % v primerjavi s samostojno uporabo enkratnega odmerka 125 mg palbocikliba.

Sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A, med drugim klaritromicina, indinavirja, itrakonazola, ketokonazola, lopinavirja/ritonavirja, nefazodona, nelfinavirja, posakonazola, sakvinavirja, telaprevirja, telitromicina, vorikonazola in grenivke ali grenivkinega soka, se je treba izogibati (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Pri blagih in zmernih zaviralcih CYP3A prilagajanje odmerkov ni potrebno.

Učinek induktorjev CYP3A

Sočasna uporaba večkratnih odmerkov 600 mg rifampicina skupaj z enkratnim odmerkom 125 mg palbocikliba je zmanjšala AUC_{inf} in C_{max} palbocikliba za 85 % oziroma 70 % v primerjavi s samostojno uporabo enkratnega odmerka 125 mg palbocikliba.

Sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A, med drugim karbamazepina, enzalutamida, fenitoina, rifampicina in šentjanževke, se je treba izogibati (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Sočasna uporaba večkratnih dnevnih odmerkov 400 mg modafinila, zmernega induktorja CYP3A, skupaj z enkratnim odmerkom 125 mg zdravila IBRANCE je zmanjšala AUC_{inf} in C_{max} palbocikliba za 32 % oziroma 11 % v primerjavi s samostojno uporabo enkratnega odmerka 125 mg palbocikliba. Pri zmernih induktorjih CYP3A prilagajanje odmerkov ni potrebno (glejte poglavje 4.4).

Učinek zdravil za zmanjševanje kisline

Sočasna uporaba večkratnih odmerkov zaviralca protonske črpalke (PPI – Proton Pump Inhibitor), rabeprazola, skupaj z enkratnim odmerkom 125 mg tablete zdravila IBRANCE na tešče ni imela učinka na stopnjo in obseg absorpcije palbocikliba v primerjavi s samostojno uporabo enkratnega odmerka 125 mg tablete zdravila IBRANCE.

Ob upoštevanju zmanjšane učinka antagonistov receptorjev H₂ in lokalnih antacidov na želodčni pH v primerjavi z zaviralci protonske črpalke ni pričakovati nobenega klinično pomembnega učinka antagonistov receptorjev H₂ ali lokalnih antacidov na izpostavljenost palbociklibu.

Učinki palbocikliba na farmakokinetiko drugih zdravil

Po dnevnem odmerjanju 125 mg je palbociklib v stanju dinamičnega ravnovesja šibek, časovno-odvisen zaviralec CYP3A. Sočasna uporaba večkratnih odmerkov palbocikliba z midazolamom je povečala vrednosti AUC_{inf} midazolama za 61 % in C_{max} za 37 % v primerjavi s samostojno uporabo midazolama.

Pri sočasni uporabi z zdravilom IBRANCE bo morda treba zmanjšati odmerek občutljivih substratov CYP3A z ozkim terapevtskim indeksom (npr. alfentanil, ciklosporin, dihidroergotamin, ergotamin, everolimus, fentanil, pimoqid, kinidin, sirolimus in takrolimus), saj zdravilo IBRANCE lahko poveča izpostavljenost tem zdravilom.

Medsebojna delovanja med palbociklibom in letrozolom

Podatki iz dela klinične študije z oceno medsebojnih delovanj vrste zdravilo-zdravilo (DDI – Drug-Drug Interactions) pri bolnikih z rakom dojke so pokazali, da med sočasno uporabo palbocikliba in letrozola ni bilo nobenega medsebojnega delovanja med tema zdraviloma.

Učinek tamoksifena na izpostavljenost palbociklibu

Podatki iz študije DDI pri zdravih moških preskušancih so pokazali primerljive izpostavljenosti palbociklibu pri sočasni uporabi enkratnega odmerka palbocikliba skupaj z večkratnimi odmerki tamoksifena, v primerjavi s samostojno uporabo palbocikliba.

Medsebojna delovanja med palbociklibom in fulvestrantom

Podatki iz klinične študije pri bolnikih z rakom dojke so pokazali, da med sočasno uporabo palbocikliba in fulvestranta ni bilo nobenega klinično pomembnega medsebojnega delovanja med tema zdraviloma.

Medsebojna delovanja med palbociklibom in peroralnimi kontraceptivi

Študij medsebojnega delovanja med palbociklibom in peroralnimi kontraceptivi niso izvedli (glejte poglavje 4.6).

Študije *in vitro* s prenašalci

Podatki *in vitro* kažejo, da palbociklib lahko zavira prenos, posredovan s P-glikoproteinom (P-gp) v prebavilih in beljakovino odpornosti pri raku dojke (BCRP – Breast Cancer Resistance Protein). Uporaba palbocikliba z zdravili, ki so substrati P-gp (npr. digoksin, dabigatran, kolhicin) ali BCRP (npr. pravastatin, rosuvastatin, sulfasalazin), zato lahko poveča njihov terapevtski učinek in neželene učinke.

Podatki *in vitro* kažejo, da palbociklib lahko zavira privzemni prenašalec organskih kationov OCT1 in nato lahko poveča izpostavljenost zdravilom, ki so substrati tega prenašalca (npr. metformin).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Ženske v rodni dobi, ki prejemajo to zdravilo, ali njihovi moški partnerji morajo med zdravljenjem in vsaj 3 tedne (ženske) oziroma 14 tednov (moški) po koncu zdravljenja uporabljati ustrezne kontracepcijske metode (npr. dvojna mehanska kontracepcija) (glejte poglavje 4.5).

Nosečnost

Podatkov o uporabi palbocikliba pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Zdravila IBRANCE ne uporabljajte pri nosečnicah in ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije.

Dojenje

Študij pri ljudeh ali živalih za oceno učinka palbocikliba na nastajanje mleka, njegovo prisotnost v materinem mleku ali njegovih učinkov na dojenega otroka niso izvedli. Ni znano, ali se palbociklib izloča v materino mleko. Bolnice, ki prejemajo palbociklib, ne smejo dojiti.

Plodnost

Predklinične študije sposobnosti razmnoževanja na podganah niso pokazale nobenih učinkov na cikel estrusa (pri samicah podgan) ali parjenje in plodnost (pri samcih ali samicah). Vendar niso pridobili

nobenih kliničnih podatkov o plodnosti pri ljudeh. Ugotovitve glede moških reprodukcijskih organov (degeneracija semenskih kanalov v modih, hipospermija epididimisa, manjša gibljivost in gostota semenčic ter zmanjšano izločanje prostate) v predkliničnih študijah varnosti kažejo, da zdravljenje s palbociklibom lahko ogrozi plodnost pri moških (glejte poglavje 5.3). Pred začetkom zdravljenja z zdravilom IBRANCE naj moški zato razmislijo o hrambi sperme.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo IBRANCE ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Zdravilo IBRANCE lahko povzroči utrujenost, zato morajo biti bolniki pri vožnji in upravljanju strojev previdni.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Celoten varnostni profil zdravila IBRANCE temelji na združenih podatkih 872 bolnikov, ki so prejeli palbociklib v kombinaciji z endokrinim zdravljenjem (n = 527 v kombinaciji z letrozolom in n = 345 v kombinaciji s fulvestrantom) v randomiziranih kliničnih študijah HR-pozitivnega, HER2-negativnega napredovalega ali metastatskega raka dojke.

Najpogostejši ($\geq 20\%$) neželeni učinki katerekoli stopnje, o katerih so poročali v randomiziranih kliničnih študijah pri bolnikih, ki so prejeli palbociklib, so bili nevtropenija, okužbe, levkopenija, utrujenost, navzea, stomatitis, anemija, diareja, alopecija in trombocitopenija. Najpogostejši ($\geq 2\%$) neželeni učinki palbocikliba stopnje ≥ 3 so bili nevtropenija, levkopenija, okužbe, anemija, zvečane vrednosti aspartat-aminotransferaze (AST), utrujenost in zvečane vrednosti alanin-aminotransferaze (ALT).

V randomiziranih kliničnih študijah je do zmanjšanja ali prilagajanja odmerka zaradi kateregakoli neželenega učinka prišlo pri 38,4 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo IBRANCE, ne glede na kombinacijo.

V randomiziranih kliničnih študijah je do trajne prekinitve zdravljenja zaradi neželenega učinka prišlo pri 5,2 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo IBRANCE, ne glede na kombinacijo.

Preglednica neželenih učinkov

Preglednica 4 navaja neželene učinke iz združene zbirke podatkov 3 randomiziranih študij. Mediani čas trajanja zdravljenja s palbociklibom za združene podatke v času končne analize celokupnega preživetja (OS – Overall Survival) je bil 14,8 mesecev.

Preglednica 5 navaja laboratorijske nenormalnosti, opažene v združeni zbirki podatkov 3 randomiziranih študij.

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnosti neželenih učinkov so opredeljene na naslednji način: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) in občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$). Znotraj posamezne skupine pogostnosti so neželeni učinki predstavljeni po padajoči resnosti.

Preglednica 4. Neželeni učinki, ki temeljijo na združeni zbirki podatkov iz 3 randomiziranih študij (n = 872)

Organski sistem Pogostnost Priporočeni izraz ^a (PT)	Vse stopnje n (%)	Stopnja 3 n (%)	Stopnja 4 n (%)
Infekcijske in parazitske bolezni <i>zelo pogosti</i> okužbe ^b	516 (59,2)	49 (5,6)	8 (0,9)

Preglednica 4. Neželeni učinki, ki temeljijo na združeni zbirki podatkov iz 3 randomiziranih študij (n = 872)

Organski sistem Pogostnost Priporočeni izraz^a (PT)	Vse stopnje n (%)	Stopnja 3 n (%)	Stopnja 4 n (%)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			
<i>zelo pogosti</i>			
nevtropenija ^c	716 (82,1)	500 (57,3)	97 (11,1)
levkopenija ^d	424 (48,6)	254 (29,1)	7 (0,8)
anemija ^e	258 (29,6)	45 (5,2)	2 (0,2)
trombocitopenija ^f	194 (22,2)	16 (1,8)	4 (0,5)
<i>pogosti</i>			
febrilna nevtropenija	12 (1,4)	10 (1,1)	2 (0,2)
Presnovne in prehranske motnje			
<i>zelo pogosti</i>			
pomanjkanje teka	152 (17,4)	8 (0,9)	0 (0,0)
Bolezni živčevja			
<i>pogosti</i>			
disgevizija	79 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Očesne bolezni			
<i>pogosti</i>			
zamegljen vid	48 (5,5)	1 (0,1)	0 (0,0)
močnejše solzenje	59 (6,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
suhe oči	36 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			
<i>pogosti</i>			
epistaksa	77 (8,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
ILD/pnevmonitis ^{*, i}	12 (1,4)	1 (0,1)	0 (0,0)
Bolezni prebavil			
<i>zelo pogosti</i>			
stomatitis ^g	264 (30,3)	8 (0,9)	0 (0,0)
navzea	314 (36,0)	5 (0,6)	0 (0,0)
diareja	238 (27,3)	9 (1,0)	0 (0,0)
bruhanje	165 (18,9)	6 (0,7)	0 (0,0)
Bolezni kože in podkožja			
<i>zelo pogosti</i>			
izpuščaj ^h	158 (18,1)	7 (0,8)	0 (0,0)
alopecija	234 (26,8)	N/V	N/V
suha koža	93 (10,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>občasni</i>			
kožni eritematozni lupus [*]	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			
<i>zelo pogosti</i>			
utrujenost	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)
Preiskave			
<i>zelo pogosti</i>			
povečane vrednosti ALT	92 (10,6)	18 (2,1)	1 (0,1)
povečane vrednosti AST	99 (11,4)	25 (2,9)	0 (0,0)

ALT = alanin-aminotransferaza; AST = aspartat-aminotransferaza; ILD = intersticijska bolezen pljuč;

n = število bolnikov; N/V = ni na voljo

* Neželeni učinek, ugotovljen v obdobju trženja zdravila.

a. Priporočeni izrazi (PT – Preferred Terms) so navedeni v skladu z MedDRA 17.1.

b. Okužbe vključujejo vse PT, ki so del organskega sistema “Infekcijske in parazitske bolezni”.

c. Nevtropenija vključuje naslednje PT: nevtropenija, zmanjšanje števila nevtrofilcev.

d. Levkopenija vključuje naslednje PT: levkopenija, zmanjšanje števila belih krvnih celic.

e. Anemija vključuje naslednje PT: anemija, zmanjšanje vrednosti hemoglobina, zmanjšanje vrednosti hematokrita.

f. Trombocitopenija vključuje naslednje PT: trombocitopenija, zmanjšanje števila trombocitov.

g. Stomatitis vključuje naslednje PT: aftozni stomatitis, heilitis, glositis, glosodinija, razjede v ustih, vnetje

Preglednica 4. Neželeni učinki, ki temeljijo na združenih zbirki podatkov iz 3 randomiziranih študij (n = 872)

Organski sistem Pogostnost Priporočeni izraz ^a (PT)	Vse stopnje n (%)	Stopnja 3 n (%)	Stopnja 4 n (%)
--	----------------------	--------------------	--------------------

- sluznice, bolečine v ustih, nelagodje v ustih in žrelu, bolečine v ustih in žrelu, stomatitis.
- h. Izpuščaj vključuje naslednje PT: izpuščaj, makulopapulozni izpuščaj, pruritični izpuščaj, eritemski izpuščaj, papulozni izpuščaj, dermatitis, akneiformni dermatitis, toksični kožni izpuščaj.
- i. ILD/pnevmonitis vključuje vse PT, o katerih so poročali in ki so del standardizirane MedDRA poizvedbe za intersticijsko bolezen pljuč (ozko iskanje).

Preglednica 5. Laboratorijske nenormalnosti, opažene v združenih zbirki podatkov 3 randomiziranih študij (n = 872)

Laboratorijske nenormalnosti	Zdravilo IBRANCE in letrozol ali fulvestrant			Primerjalne skupine*		
	Vse stopnje %	Stopnja 3 %	Stopnja 4 %	Vse stopnje %	Stopnja 3 %	Stopnja 4 %
zmanjšanje števila BKC	97,4	41,8	1,0	26,2	0,2	0,2
zmanjšanje števila nevtrofilcev	95,6	57,5	11,7	17,0	0,9	0,6
anemija	80,1	5,6	N/V	42,1	2,3	N/V
zmanjšanje števila trombocitov	65,2	1,8	0,5	13,2	0,2	0,0
povečane vrednosti AST	55,5	3,9	0,0	43,3	2,1	0,0
povečane vrednosti ALT	46,1	2,5	0,1	33,2	0,4	0,0

BKC = bele krvne celice; AST = aspartat-aminotransferaza; ALT = alanin-aminotransferaza; n = število bolnikov; N/V = ni na voljo.

Opomba: Laboratorijski rezultati so razvrščeni glede na stopnjo resnosti v skladu z merili NCI za poenoteno terminologijo neželenih dogodkov (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), različica 4.0.

* letrozol ali fulvestrant

Opis izbranih neželenih učinkov

Na splošno so o nevtropeniji katerekoli stopnje poročali pri 716 (82,1 %) bolnikih, ki so prejeli zdravilo IBRANCE, ne glede na kombinacijo; od tega so o nevtropeniji stopnje 3 poročali pri 500 (57,3 %) bolnikih in o nevtropeniji stopnje 4 pri 97 (11,1 %) bolnikih (glejte preglednico 4).

V 3 randomiziranih kliničnih študijah je bil mediani čas do prve epizode nevtropenije katerekoli stopnje 15 dni (12-700 dni), mediano trajanje nevtropenije stopnje ≥ 3 pa je bilo 7 dni.

O febrilni nevtropeniji so poročali pri 0,9 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo IBRANCE v kombinaciji s fulvestrantom, in pri 1,7 % bolnikov, ki so prejeli palbociklib v kombinaciji z letrozolom.

V celotnem kliničnem programu so o febrilni nevtropeniji poročali pri približno 2 % bolnikov, ki so bili izpostavljeni zdravilu IBRANCE.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerjanja palbocikliba se lahko pojavita gastrointestinalna (npr. navzea, bruhanje) in hematološka (npr. nevtropenija) toksičnost in zagotoviti je treba splošno podporno oskrbo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe, zaviralci proteinske kinaze; oznaka ATC: L01XE33.

Mehanizem delovanja

Palbociklib je visoko selektiven, reverzibilen zaviralec od ciklina odvisnih kinaz (CDK – Cyclin-Dependent Kinase) 4 in 6. Ciklin D1 in CDK4/6 delujejo navzdol po številnih signalnih poteh, ki povzročajo proliferacijo celic.

Farmakodinamični učinki

Z zaviranjem CDK4/6 je palbociklib zmanjšal proliferacijo celic tako, da je blokiral napredovanje celice iz faze G1 v fazo S celičnega cikla. Preskušanje palbocikliba v naboru molekularno profiliranih celičnih linij raka dojk je pokazalo visoko aktivnost proti luminalnim tipom raka dojk, zlasti raku dojk, pozitivnem na estrogenske receptorje (ER). V preskušanih celičnih linijah so izgubo retinoblastoma (Rb) povezali z izgubo aktivnosti palbocikliba. Vendar pa v nadaljevalni študiji s svežimi vzorci tumorja niso opazili povezave med ekspresijo RB1 in odzivom tumorja. Podobno niso opazili povezave ob preučevanju odziva na palbociklib v modelih *in vivo*, v katerih so uporabili heterologen presadek, pridobljen od bolnikov (modeli PDX). Razpoložljivi klinični podatki so prikazani v poglavju o klinični učinkovitosti in varnosti (glejte poglavje 5.1).

Elektrofiziologija srca

Učinek palbocikliba na srčni utrip korigiran interval QT (QTc) so ovrednotili s pomočjo ocene sprememb od izhodišča v časovno usklajenih elektrokardiogramih (EKG) in ustreznih farmakokinetičnih podatkov pri 77 bolnikih z napredovalim rakom dojk. Ob priporočenem odmerku 125 mg na dan (shema 3/1) palbociklib ni podaljšal intervala QTc v klinično pomembnem obsegu.

Klinična učinkovitost in varnost

Randomizirana študija 3. faze PALOMA-2: zdravilo IBRANCE v kombinaciji z letrozolom

Učinkovitost palbocikliba v kombinaciji z letrozolom v primerjavi z letrozolom in placebom so ocenjevali v mednarodni, randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani multicentrični študiji z vzporednima skupinama, opravljeni pri ženskah z ER-pozitivnim, HER2-negativnim lokalno napredujočim rakom dojke, ki ga ni moč zdraviti kirurško ali z obsevanjem, ali metastatskim rakom dojke, ki predhodno niso prejele nobenega sistemskega zdravljenja za svojo napredujočo bolezen.

Skupno 666 žensk v postmenopavzi so randomizirali v razmerju 2:1 v skupino s palbociklibom in letrozolom ali v skupino s placebom in letrozolom in jih stratificirali glede na mesto bolezni (visceralna v primerjavi z nevisceralno), interval brez bolezni od konca (neo)adjuvantnega zdravljenja do ponovitve bolezni (metastatska bolezen *de novo* v primerjavi z ≤ 12 meseci v primerjavi z > 12 meseci) in glede na vrsto predhodnega (neo)adjuvantnega zdravljenja raka (predhodno hormonsko zdravljenje v primerjavi z odsotnostjo predhodnega hormonskega zdravljenja). Bolnice z napredujočim simptomatskim, visceralno razširjenim rakom, pri katerih je obstajalo kratkoročno tveganje za življenjsko ogrožajoče zaplete (vključno z bolnicami z masivnimi neobvladanimi izlivmi [plevralni, perikardni ali peritonealni], pljučnim limfangiitisom in več kot 50 % prizadetostjo jeter), niso bile primerne za vključitev v študijo.

Bolnice so prejemale dodeljeno zdravljenje do objektivnega napredovanja bolezni, poslabšanja simptomov, nesprejemljive toksičnosti, smrti ali preklica soglasja, karkoli je nastopilo prej. Prehajanje med zdravljenima skupinama ni bilo dovoljeno.

Bolnice skupine s palbociklibom in letrozolom in skupine s placebom in letrozolom so bile precej enakovredne glede izhodiščnih demografskih podatkov in prognostičnih značilnosti. Mediana starost bolnic, vključenih v to študijo, je bila 62 let (razpon 28-89 let). Pred diagnozo napredujočega raka dojke je 48,3 % bolnic prejelo kemoterapijo, 56,3 % bolnic pa protihormonsko zdravljenje v okviru (neo)adjuvantnega zdravljenja, medtem ko 37,2 % bolnic ni prejelo nobenega sistemskega zdravljenja v okviru (neo)adjuvantnega zdravljenja. Ob izhodišču je imela večina bolnic (97,4 %) metastatsko bolezen; 23,6 % bolnic je imelo bolezen samo v kosteh in 49,2 % jih je imelo visceralno bolezen.

Primarni opazovani dogodek študije je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS – Progression-Free Survival), ki ga je raziskovalec ocenjeval v skladu z merili RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours), različica 1.1. Sekundarni opazovani dogodki učinkovitosti so vključevali objektivni odziv (OR – Objective Response), odziv klinične koristi (CBR – Clinical Benefit Response), varnost in spremembo v kakovosti življenja (QoL – Quality of Life).

Na datum zaključka zajema podatkov, 26. februarja 2016, je študija dosegla svoj primarni cilj izboljšanja PFS. Opaženo razmerje ogroženosti (HR – Hazard Ratio) je bilo 0,576 (95 % IZ: 0,46; 0,72) v korist palbociklibu in letrozolu, pri čemer je bila 1-stranska vrednost p stratificiranega log-rang testa $< 0,000001$. Po dodatnih 15 mesecih spremljanja (datum zaključka zajema podatkov: 31. maj 2017) so izvedli posodobljeno analizo primarnega in sekundarnih opazovanih dogodkov. Opazili so skupno 405 dogodkov PFS; 245 dogodkov (55,2 %) v skupini s palbociklibom in letrozolom ter 160 (72,1 %) v primerjalni skupini.

Preglednica 6 prikazuje rezultate učinkovitosti na podlagi ocene raziskovalca in neodvisnega pregleda, ki temeljijo na primarni in posodobljeni analizi iz študije PALOMA-2.

Preglednica 6. PALOMA-2 (populacija z namenom zdravljenja (Intent-To-Treat [ITT] population)) – Rezultati učinkovitosti, ki temeljijo na primarnem in posodobljenem datumu zaključka zajema podatkov

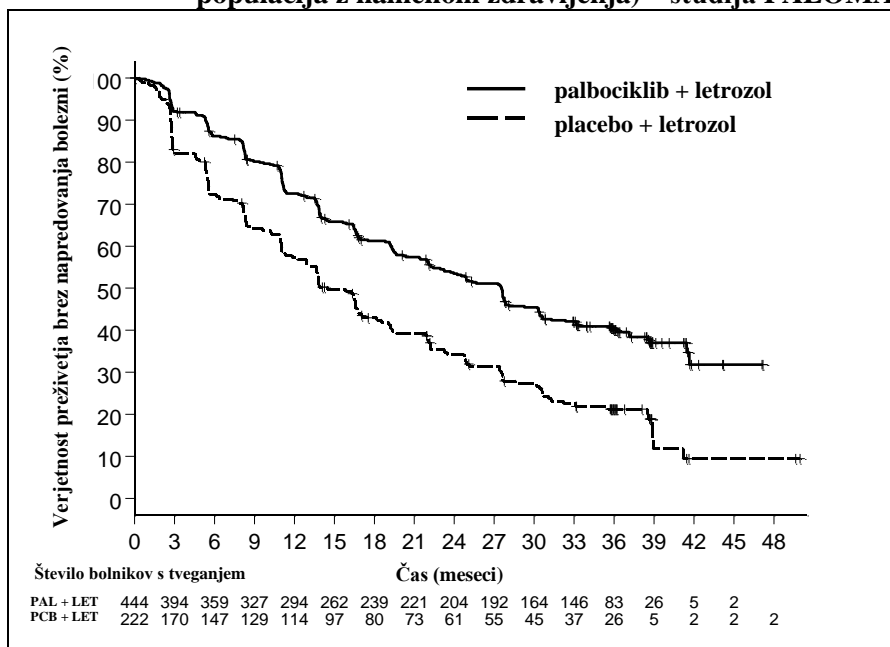
	Primarna analiza (datum zaključka 26. februar 2016)		Posodobljena analiza (datum zaključka 31. maj 2017)	
	Zdravilo IBRANCE in letrozol (n = 444)	Placebo in letrozol (n = 222)	Zdravilo IBRANCE in letrozol (n = 444)	Placebo in letrozol (n = 222)
Preživetje brez napredovanja bolezni po oceni raziskovalca				
število dogodkov (%)	194 (43,7)	137 (61,7)	245 (55,2)	160 (72,1)
mediano PFS [meseци (95 % IZ)]	24,8 (22,1; NE)	14,5 (12,9; 17,1)	27,6 (22,4; 30,3)	14,5 (12,3; 17,1)
razmerje ogroženosti [(95 % IZ) in vrednost p]	0,576 (0,463; 0,718), p < 0,000001		0,563 (0,461; 0,687), p < 0,000001	
Preživetje brez napredovanja bolezni po neodvisni oceni				
število dogodkov (%)	152 (34,2)	96 (43,2)	193 (43,5)	118 (53,2)
mediano PFS [meseци (95 % IZ)]	30,5 (27,4; NE)	19,3 (16,4; 30,6)	35,7 (27,7; 38,9)	19,5 (16,6; 26,6)
razmerje ogroženosti (95 % IZ) in 1-stranska vrednost p	0,653 (0,505; 0,844), p = 0,000532		0,611 (0,485; 0,769), p = 0,000012	
OR* [% (95 % IZ)]	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* merljiva bolezen [% (95 % IZ)]	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 % IZ)]	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 = število bolnic; IZ = interval zaupanja; NE = ni mogoče oceniti; OR = objektivni odziv; CBR = odziv klinične koristi; PFS = preživetje brez napredovanja bolezni.

* Rezultati sekundarnih opazovanih dogodkov temeljijo na potrjenih in nepotrjenih odzivih v skladu z merili RECIST 1.1.

Na spodnji sliki 1 so prikazane Kaplan-Meierjeve krivulje za PFS, ki temeljijo na posodobljenem datumu zaključka zajema podatkov, 31. maju 2017.

Slika 1. Kaplan-Meierjev graf preživetja brez napredovanja bolezni (ocena raziskovalca, populacija z namenom zdravljenja) – študija PALOMA-2 (31. maj 2017)



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

Na osnovi prognostičnih dejavnikov in izhodiščnih značilnosti so opravili vrsto analiz PFS predhodno določenih podskupin za preučitev notranje konsistentnosti učinka zdravljenja. V primarni in posodobljeni analizi so v korist skupini s palbociklibom in letrozolom pri vsaki posamezni podskupini bolnic, opredeljeni glede na stratifikacijske dejavnike in izhodiščne značilnosti, opazili zmanjšanje tveganja za napredovanje bolezni ali smrt.

Na datum zaključka zajema podatkov 31. maja 2017 so to zmanjšanje tveganja še naprej opazili pri naslednjih podskupinah: (1) pri bolnicah z visceralnimi metastazami (HR 0,62 [95 % IZ: 0,47; 0,81], mediano preživetje brez napredovanja bolezni [mPFS] 19,3 meseca v primerjavi z 12,3 meseca) ali brez visceralnih metastaz (HR 0,50 [95 % IZ: 0,37; 0,67], mPFS 35,9 meseca v primerjavi s 17,0 meseca) in (2) pri bolnicah z boleznijo samo v kosteh (HR 0,41 [95 % IZ: 0,26; 0,63], mPFS 36,2 meseca v primerjavi z 11,2 meseca) ali brez bolezni samo v kosteh (HR 0,62 [95 % IZ: 0,50; 0,78], mPFS 24,2 meseca v primerjavi s 14,5 meseca). Podobno so zmanjšanje tveganja za napredovanje bolezni ali smrt v skupini s palbociklibom in letrozolom opazili pri 512 bolnicah, pri katerih so za tumor imunohistokemijsko (IHC) potrdili ekspresijo beljakovine Rb (HR 0,543 [95 % IZ: 0,433; 0,681], mPFS 27,4 meseca v primerjavi s 13,7 meseca). Pri 51 bolnicah, pri katerih je bil IHC za ekspresijo beljakovine Rb negativen, razlika med zdravljenima skupinama, od katerih je ena prejela palbociklib in letrozol v primerjavi z drugo skupino, ki je prejela placebo in letrozol, ni bila statistično pomembna (HR 0,868 [95 % IZ: 0,424; 1,777], mPFS 23,2 meseca v primerjavi z 18,5 meseca).

Dodatna merila učinkovitosti (OR in čas do odziva [TTR – Time To Response]) so ocenili pri podskupinah bolnic z visceralno boleznijo ali brez nje, rezultati, ki temeljijo na posodobljenem datumu zaključka zajema podatkov, 31. maju 2017, pa so prikazani v preglednici 7.

Preglednica 7. Rezultati učinkovitosti iz študije PALOMA-2 pri bolnicah z visceralno in nevisceralno boleznijo (populacija z namenom zdravljenja; datum zaključka zajema podatkov 31. maj 2017)

	Visceralna bolezen		Nevisceralna bolezen	
	Zdravilo IBRANCE in letrozol (n = 214)	Placebo in letrozol (n = 110)	Zdravilo IBRANCE in letrozol (n = 230)	Placebo in letrozol (n = 112)
OR [% (95 % IZ)]	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, mediana [meseci (razpon)]	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 = število bolnic; IZ = interval zaupanja; OR = objektivni odziv na podlagi potrjenih in nepotrjenih odzivov v skladu z merili RECIST 1.1; TTR = čas do prvega odziva tumorja.

Ob času posodobljenih analiz je bil mediani čas od randomizacije do drugega naknadnega zdravljenja 38,8 meseca v skupini s palbociklibom in letrozolom in 28,8 meseca v skupini s placebom in letrozolom, HR 0,73 (95 % IZ: 0,58; 0,91).

Randomizirana študija 3. faze PALOMA-3: zdravilo IBRANCE v kombinaciji s fulvestrantom

Učinkovitost palbocikliba v kombinaciji s fulvestrantom v primerjavi s fulvestrantom in placebom so ocenjevali v mednarodni, randomizirani, dvojno slepi, multicentrični študiji z vzporednima skupinama, opravljenem pri ženskah s HR-pozitivnim, HER2-negativnim lokalno napredovalim rakom dojke, ki ga ni moč zdraviti kirurško ali z obsevanjem, ali metastatskim rakom dojke ne glede na njihov menopavzalni status, pri katerih je bolezen napredovala po predhodnem endokrinem zdravljenju v okviru (neo)adjuvantnega zdravljenja ali zdravljenja metastatske bolezni.

Skupno 521 žensk v pred-, peri- in postmenopavzi, ki so napredovale v 12 mesecih od zaključka adjuvantnega endokrinega zdravljenja ali v 1 mesecu po predhodnem endokrinem zdravljenju napredovale bolezni, so randomizirali v razmerju 2:1 v skupino s palbociklibom in fulvestrantom ali v skupino s placebom in fulvestrantom ter jih stratificirali glede na dokumentirano občutljivost na predhodno hormonsko zdravljenje, menopavzalni status ob vključitvi v študijo (pred-/peri- v primerjavi s postmenopavzalnim) in prisotnost visceralnih metastaz. Ženske v pred-/perimenopavzi so prejemale goserelin, agonist LHRH. Bolnice z napredovalim/metastatskim, simptomatskim, visceralno razširjenim rakom, pri katerih je obstajalo kratkoročno tveganje za življenjsko ogrožajoče zaplete (vključno z bolnicami z masivnimi neobvladanimi izlivi [plevralni, perikardni ali peritonealni], pljučnim limfangiitisom in več kot 50 % prizadetostjo jeter), niso bile primerne za vključitev v študijo.

Bolnice so prejemale dodeljeno zdravljenje do objektivnega napredovanja bolezni, poslabšanja simptomov, nesprejemljive toksičnosti, smrti ali preklica soglasja, karkoli je nastopilo prej. Prehajanje med zdravljenima skupinama ni bilo dovoljeno.

Bolnice skupine s palbociklibom in fulvestrantom in skupine s placebom in fulvestrantom so bile precej enakovredne glede izhodiščnih demografskih podatkov in prognostičnih značilnosti. Mediana starost bolnic, vključenih v to študijo, je bila 57 let (razpon 29, 88). V obeh zdravljenih skupinah je bila večina bolnic belopolnih, imele so dokumentirano občutljivost na predhodno hormonsko zdravljenje in so bile v postmenopavzalnem obdobju. Približno 20 % bolnic je bilo v pred-/perimenopavzi. Vse bolnice so prejele predhodno sistemsko zdravljenje in večina bolnic v vsaki zdravljeni skupini je prejela predhodno kemoterapijo za svojo primarno diagnozo. Več kot polovica (62 %) je imela stanje zmogljivosti (PS – Performance Status) po lestvici ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0, 60 % jih je imelo visceralne metastaze in 60 % jih je predhodno prejelo več kot 1 shemo hormonskega zdravljenja za svojo primarno diagnozo.

Primarni opazovani dogodek študije je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS), ki ga je raziskovalec ocenjeval v skladu z merili RECIST 1.1. Podporne analize PFS so temeljile na neodvisnem osrednjem radiološkem pregledu. Sekundarni opazovani dogodki so vključevali OR, CBR, OS, varnost in opazovani dogodek čas do poslabšanja (TTD – Time To Deterioration) bolečine.

Študija je dosegla svoj primarni cilj izboljšanja PFS, ocenjenega s strani raziskovalca ob vmesni analizi, opravljeni za 82 % načrtovanih dogodkov PFS; rezultati so presegli vnaprej določeno mejo učinkovitosti Haybittle-Peto ($\alpha = 0,00135$), kar dokazuje statistično pomembno podaljšanje PFS in klinično pomemben učinek zdravljenja. Preglednica 8 navaja posodobljene podatke o učinkovitosti.

Po medianem času spremljanja 45 mesecev so opravili končno analizo OS na podlagi 310 dogodkov (60 % randomiziranih bolnikov). V skupini s palbociklibom in fulvestrantom so v primerjavi s skupino s placebom in fulvestrantom opazili 6,9-mesečno razliko v medianem OS; ta rezultat pri vnaprej določeni stopnji pomembnosti 0,0235 (1-stranska) ni bil statistično pomemben. V skupini s placebom in fulvestrantom je 15,5 % randomiziranih bolnikov prejelo palbociklib in druge zaviralce CDK kot nadaljnje zdravljenje po napredovanju bolezni.

Rezultati PFS po oceni raziskovalca in končni podatki o OS iz študije PALOMA-3 so predstavljeni v preglednici 8. Ustrezni Kaplan-Meierjevi grafi so predstavljeni na sliki 2 oziroma 3.

Preglednica 8. Rezultati učinkovitosti – študija PALOMA-3 (ocena raziskovalca, populacija z namenom zdravljenja)

	Posodobljena analiza (datum zaključka 23. oktober 2015)	
	Zdravilo IBRANCE in fulvestrant (n = 347)	Placebo in fulvestrant (n = 174)
Preživetje brez napredovanja bolezni (PFS)		
število dogodkov (%)	200 (57,6)	133 (76,4)
mediana [meseci (95 % IZ)]	11,2 (9,5; 12,9)	4,6 (3,5; 5,6)
razmerje ogroženosti (95 % IZ) in vrednost p	0,497 (0,398; 0,620), p < 0,000001	
Sekundarni opazovani dogodki učinkovitosti		
OR [% (95 % IZ)]	26,2 (21,7; 31,2)	13,8 (9,0; 19,8)
OR (merljiva bolezen) [% (95 % IZ)]	33,7 (28,1; 39,7)	17,4 (11,5; 24,8)
CBR [% (95 % IZ)]	68,0 (62,8; 72,9)	39,7 (32,3; 47,3)
Končno celokupno preživetje (OS) (datum zaključka 13. april 2018)		
število dogodkov (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
mediana [meseci (95 % IZ)]	34,9 (28,8; 40,0)	28,0 (23,6; 34,6)
razmerje ogroženosti (95 % IZ) in vrednost p [†]	0,814 (0,644; 1,029) p = 0,0429 ^{†*}	

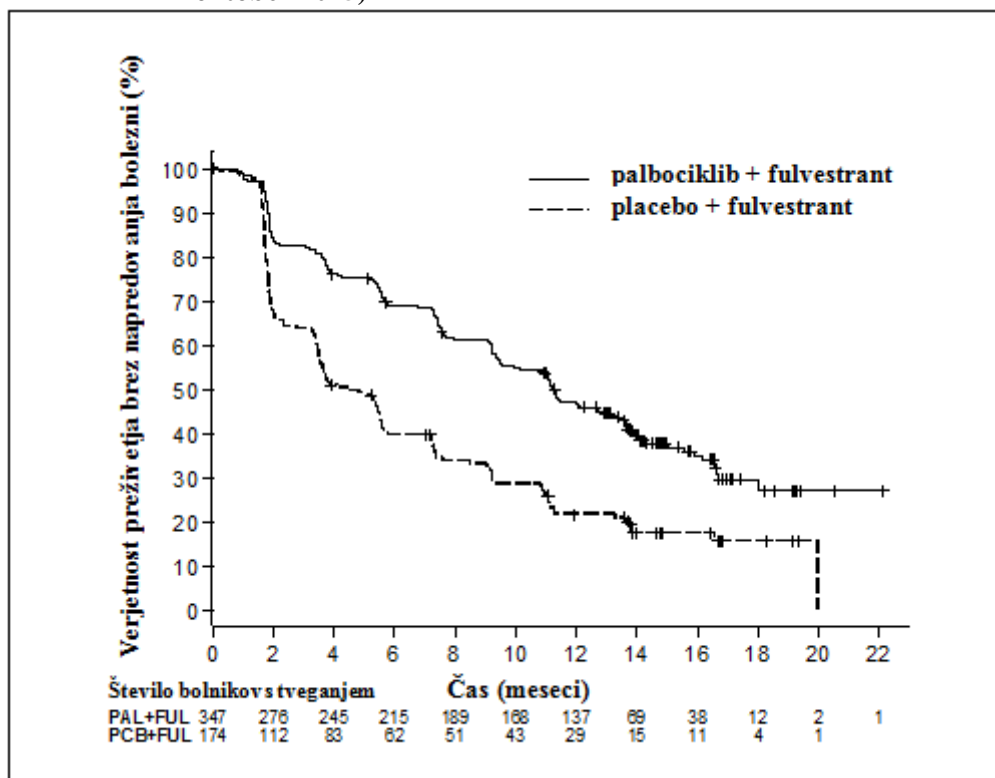
CBR = odziv klinične koristi; IZ = interval zaupanja; n = število bolnic; OR = objektivni odziv.

Rezultati sekundarnih opazovanih dogodkov temeljijo na potrjenih in nepotrjenih odzivih v skladu z merili RECIST 1.1.

* Ni statistično pomembno.

† 1-stranska vrednost p log-rang testa, ki so ga stratificirali glede na prisotnost visceralnih metastaz in občutljivost na predhodno endokrino zdravljenje v skladu z randomizacijo.

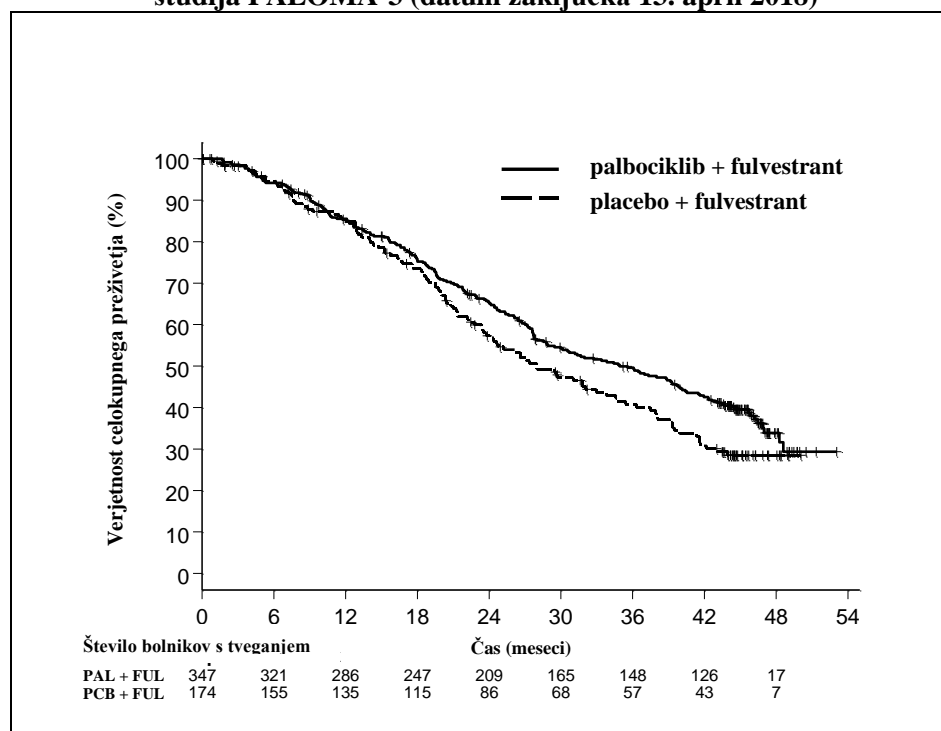
Slika 2. Kaplan-Meierjev graf preživetja brez napredovanja bolezni (ocena raziskovalca, populacija z namenom zdravljenja) – študija PALOMA-3 (datum zaključka 23. oktober 2015)



FUL = fulvestrant; PAL = palbociklib; PCB = placebo

V skupini s palbociklibom in fulvestrantom so pri vsaki posamezni podskupini bolnic, opredeljeni glede na stratifikacijske dejavnike in izhodiščne značilnosti, opazili zmanjšanje tveganja za napredovanje bolezni ali smrt. To so opazili pri ženskah v pred-/perimenopavzi (HR 0,46 [95 % IZ: 0,28; 0,75]) in ženskah v postmenopavzi (HR 0,52 [95 % IZ: 0,40; 0,66]) ter pri bolnicah z metastatsko boleznijo na visceralnem mestu (HR 0,50 [95 % IZ: 0,38; 0,65]) in metastatsko boleznijo na nevisceralnem mestu (HR 0,48 [95 % IZ: 0,33; 0,71]). Opazili so tudi korist, ne glede na število linij predhodnega zdravljenja v okviru zdravljenja metastatske bolezni, bodisi 0 (HR 0,59 [95 % IZ: 0,37; 0,93]), 1 (HR 0,46 [95 % IZ: 0,32; 0,64]), 2 (HR 0,48 [95 % IZ: 0,30; 0,76]) ali ≥ 3 linije (HR 0,59 [95 % IZ: 0,28; 1,22]).

Slika 3. Kaplan-Meierjev graf celokupnega preživetja (populacija z namenom zdravljenja) – študija PALOMA-3 (datum zaključka 13. april 2018)



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

Dodatna merila učinkovitosti (OR in TTR) so ocenili pri podskupinah bolnic z visceralno boleznijo ali brez nje, rezultati pa so prikazani v preglednici 9.

Preglednica 9. Rezultati učinkovitosti iz študije PALOMA-3 za visceralno in nevisceralno bolezen (populacija z namenom zdravljenja)

	Visceralna bolezen		Nevisceralna bolezen	
	Zdravilo IBRANCE in fulvestrant (n = 206)	Placebo in fulvestrant (n = 105)	Zdravilo IBRANCE in fulvestrant (n = 141)	Placebo in fulvestrant (n = 69)
OR [% (95% IZ)]	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, mediana [mesece (razpon)]	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 = število bolnic; IZ = interval zaupanja; OR = objektivni odziv na podlagi potrjenih in nepotrjenih odzivov v skladu z merili RECIST 1.1; TTR = čas do prvega odziva tumorja.

Simptome, o katerih so poročale bolnice, so ocenili z uporabo vprašalnika o kakovosti življenja (QLQ)-C30 Evropske organizacije za raziskave in zdravljenje raka (EORTC – European Organisation for Research and Treatment of Cancer) in njegovega modula za raka dojk (EORTC QLQ-BR23).

Vprašalnik je ob izhodišču in vsaj 1 obisku po izhodišču izpolnilo skupno 335 bolnic iz skupine s palbociklibom in fulvestrantom in 166 bolnic iz skupine s samim fulvestrantom.

Čas do poslabšanja so vnaprej opredelili kot čas od izhodišča do prvega pojava povečanja rezultata simptomov bolečine za ≥ 10 točk od izhodiščne vrednosti. V primerjavi s placebom in fulvestrantom je dodajanje palbocikliba fulvestrantu povzročilo izboljšanje simptomov tako, da je pomembno podaljšalo čas do poslabšanja simptomov bolečine (mediana 8,0 mesecev v primerjavi z 2,8 meseci, HR 0,64 [95 % IZ: 0,49; 0,85]; $p < 0,001$).

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom IBRANCE za vse podskupine pediatrične populacije pri zdravljenju karcinoma dojk (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko palbocikliba so ugotavljali pri bolnikih s čvrstimi tumorji, vključno z napredujočim rakom dojk, ter pri zdravih prostovoljcih.

Absorpcija

Vrednost C_{max} palbocikliba so na splošno opažali med 4 do 12 urami (čas za doseg največje koncentracije [t_{max}]) po peroralnem dajanju tablet zdravila IBRANCE. Povprečna absolutna biološka uporabnost palbocikliba po peroralnem odmerku 125 mg je 46 %. Pri razponu odmerjanja od 25 mg do 225 mg vrednosti površine pod krivuljo (AUC) in C_{max} na splošno naraščata sorazmerno z odmerkom. Stanje dinamičnega ravnovesja so dosegli v 8 dneh po ponavljajočem se odmerjanju enkrat na dan. Pri ponavljajočem se odmerjanju enkrat na dan se palbociklib akumulira z medianim akumulacijskim razmerjem 2,4 (razpon 1,5-4,2).

Učinek hrane

V primerjavi s tabletami zdravila IBRANCE, danimi na tešče preko noči, sta se naslednji vrednosti za palbociklib povečali: AUC_{inf} za 22 % in C_{max} za 26 %, ko so tablete zdravila IBRANCE dali skupaj z obrokom z veliko vsebnostjo maščob in visoko kalorično vrednostjo (približno od 800 do 1.000 kalorij, od tega 150 kalorij iz beljakovin, 250 kalorij iz ogljikovih hidratov in od 500 do 600 kalorij iz maščob), ter AUC_{inf} za 9 % in C_{max} za 10 %, ko so tablete zdravila IBRANCE dali skupaj z obrokom z zmerno vsebnostjo maščob in običajno kalorično vrednostjo (približno od 500 do 700 kalorij, od tega od 75 do 105 kalorij iz beljakovin, od 250 do 350 kalorij iz ogljikovih hidratov in od 175 do 245 kalorij iz maščob). Glede na te rezultate lahko tablete palbocikliba dajemo skupaj s hrano ali brez nje.

Porazdelitev

In vitro vezava palbocikliba na humane plazemske beljakovine je bila približno 85 %, neodvisno od koncentracije zdravila. Srednja vrednost nevezane frakcije (f_u) palbocikliba v človeški plazmi *in vivo* se je postopoma povečevala s slabšanjem delovanja jeter. Očitnega trenda gibanja srednje vrednosti f_u palbocikliba v človeški plazmi *in vivo*, povezanega s slabšanjem delovanja ledvic, niso opazili. Privzem palbocikliba v humane hepatocite se je *in vitro* zgodil predvsem preko pasivne difuzije. Palbociklib ni substrat OATP1B1 in OATP1B3.

Biotransformacija

Študije *in vitro* in *in vivo* kažejo, da je palbociklib pri ljudeh podvržen obsežni jetrni presnovi. Po peroralnem dajanju enkratnega odmerka 125 mg [^{14}C] palbocikliba ljudem so glavne primarne presnovne poti za palbociklib vključevale oksidacijo in sulfonacijo, acilacija in glukuronidacija pa sta prispevali kot manj pomembni poti. Palbociklib je bil v plazmi poglavitna spojina, ki izhaja iz zdravila.

Učinkovina se je večinoma izločila v obliki presnovkov. V blatu je bil konjugat palbocikliba s sulfamidno kislino pomembna z zdravilom povezana komponenta, in je znašal 25,8 % danega odmerka. Študije *in vitro* na humanih hepatocitih, jetrnih citosolskih in S9 frakcijah in rekombinantnih encimih iz skupine sulfotransferaz (SULT) so pokazale, da sta v presnovo palbocikliba vključena predvsem encima CYP3A in SULT2A1.

Izločanje

Pri bolnikih z napredovalim rakom dojke je bil geometrični srednji navidezni peroralni očistek (CL/F) palbocikliba 63 l/h, srednji razpolovni čas izločanja iz plazme pa je bil 28,8 ur. Pri 6 zdravih moških preskušancih, ki so prejeli enkratno peroralni odmerek [¹⁴C] palbocikliba, se je povprečno 92 % celotnega danega radioaktivnega odmerka izločilo v 15 dneh; glavna pot izločanja je bila z blatom (74 % odmerka), medtem ko se je z urinom izločilo 17 % odmerka. V blato in urin se je v obliki nespremenjenega palbocikliba izločilo 2 % oziroma 7 % danega odmerka.

In vitro, palbociklib v klinično pomembnih koncentracijah ni zaviralec CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 in 2D6, kot tudi ni induktor CYP1A2, 2B6, 2C8 in 3A4.

In vitro vrednotenja kažejo, da ima palbociklib v klinično pomembnih koncentracijah majhen potencial za zaviranje aktivnosti prenašalca organskih anionov (OAT)1, OAT3, prenašalca organskih kationov (OCT)2, polipeptidnega prenašalca organskih anionov (OATP)1B1, OATP1B3 in črpalke žolčnih soli (BSEP – Bile Salt Export Pump).

Posebne skupine bolnikov

Starost, spol in telesna masa

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize podatkov 183 bolnikov z rakom (50 moških in 133 ženskih bolnic, starih od 22 do 89 let in s telesno maso od 38 do 123 kg) spol ni imel nobenega učinka na izpostavljenost palbociklibu, starost in telesna masa pa nista imela klinično pomembnega učinka na izpostavljenost palbociklibu.

Pediatrična populacija

Farmakokinetike palbocikliba niso ovrednotili pri bolnikih, starih < 18 let.

Okvara jeter

Podatki iz farmakokinetične študije pri preskušancih z različnimi stopnjami delovanja jeter kažejo, da se je izpostavljenost nevezanemu palbociklibu (nevezana AUC_{inf}) zmanjšala za 17 % pri preskušancih z blago (razred A po klasifikaciji Child-Pugh) okvaro jeter ter povečala za 34 % pri preskušancih z zmerno (razred B po klasifikaciji Child-Pugh) in za 77 % pri preskušancih s hudo (razred C po klasifikaciji Child-Pugh) okvaro jeter v primerjavi s preskušanci z normalnim delovanjem jeter. Največja izpostavljenost nevezanemu palbociklibu (nevezana C_{max}) se je povečala za 7 % pri blagi, 38 % pri zmerni in 72 % pri hudi okvari jeter v primerjavi s preskušanci z normalnim delovanjem jeter. Poleg tega, na podlagi populacijske farmakokinetične analize podatkov 183 bolnikov z napredovalim rakom, od katerih je 40 bolnikov imelo blago okvaro jeter po merilih Nacionalnega inštituta za rakava obolenja (NCI – National Cancer Institute) (skupni bilirubin ≤ zgornja meja normalnih vrednosti [ZMN] in vrednost aspartat-aminotransferaze [AST] > ZMN, ali skupni bilirubin > 1,0 do 1,5 × ZMN in katerakoli vrednost AST), blaga okvara jeter ni imela nobenega učinka na farmakokinetiko palbocikliba.

Okvara ledvic

Podatki iz farmakokinetične študije pri preskušancih z različnimi stopnjami delovanja ledvic kažejo, da se je skupna izpostavljenost palbociklibu (AUC_{inf}) povečala za 39 % pri blagi (60 ml/min ≤ CrCl < 90 ml/min), 42 % pri zmerni (30 ml/min ≤ CrCl < 60 ml/min) in 31 % pri hudi (CrCl < 30 ml/min) okvari ledvic v primerjavi s preskušanci z normalnim (CrCl ≥ 90 ml/min) delovanjem ledvic. Največja izpostavljenost palbociklibu (C_{max}) se je povečala za 17 % pri blagi, 12 % pri zmerni in 15 % pri hudi okvari ledvic v primerjavi s preskušanci z normalnim delovanjem ledvic. Poleg tega, na podlagi populacijske farmakokinetične analize podatkov 183 bolnikov z napredovalim rakom, od katerih je 73

bolnikov imelo blago okvaro ledvic, 29 bolnikov pa je imelo zmerno okvaro ledvic, blaga ali zmerna okvara ledvic ni imela nobenega učinka na farmakokinetiko palbocikliba. Farmakokinetike palbocikliba niso preučevali pri bolnikih, ki so potrebovali hemodializo.

Etnična pripadnost

V farmakokinetični študiji pri zdravih prostovoljcih so bile vrednosti AUC_{inf} in C_{max} palbocikliba pri japonskih preskušancih po enkratnem peroralnem odmerku 30 % oziroma 35 % večje v primerjavi z neazijskimi preskušanci. Vendar pa v kasnejših študijah pri japonskih ali azijskih bolnikih z rakom dojke te ugotovitve po večkratnem odmerjanju niso dosledno ponovili. Na podlagi analize združenih podatkov o farmakokinetiki, varnosti in učinkovitosti pri azijski in neazijski populaciji prilagajanje odmerka na podlagi azijske rasne pripadnosti ni potrebno.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah na podganah in psih, ki so trajale do 39 tednov, so ugotovitve glede primarnih ciljnih organov, ki so potencialno relevantne za ljudi, vključevale učinke na hematolimfopoetske in moške reprodukcijske organe. V študijah samo na podganah, ki so trajale ≥ 15 tednov, so bili učinki na presnovo glukoze povezani z ugotovitvami glede trebušne slinavke in sekundarnimi učinki na oči, zobe, ledvice in maščobno tkivo, po 27 tednih odmerjanja samo pri podganah pa so opazili spremembe v kosteh. Te sistemske toksičnosti so na splošno opazili pri klinično pomembnih izpostavljenostih na osnovi vrednosti AUC. Poleg tega so na telemetrično obravnavanih psih pri ≥ 4 -kratniku klinične izpostavljenosti pri ljudeh na podlagi C_{max} , ugotovili srčno-žilne učinke (podaljšanje QTc, upočasnen srčni utrip ter podaljšan interval RR in povišan sistolični krvni tlak). Po 12-tedenskem obdobju brez odmerjanja niso ugotovili reverzibilnosti učinkov na homeostazo glukoze, trebušno slinavko, oči, ledvice in kosti, vendar pa so opazili delni ali popolni preobrat učinkov na hematolimfopoetske in moške reprodukcijske organe, zobe in maščobno tkivo.

Kancerogenost

Kancerogenost palbocikliba so ocenjevali v 6-mesečni študiji na transgenih miših in v 2-letni študiji na podganah. Palbociklib pri transgenih miših v odmerkih do 60 mg/kg/dan ni bil kancerogen (raven brez opaznega učinka [NOEL – No Observed Effect Level] je bila približno 11-kratnik klinične izpostavljenosti pri ljudeh na osnovi vrednosti AUC). S palbociklibom povezan pojav neoplastičnih sprememb pri podganah je vključeval povečano incidenco tumorjev mikroglialnih celic v osrednjem živčevju pri samcih pri odmerku 30 mg/kg/dan; pri samicah podgan neoplastičnih sprememb niso ugotovili pri nobenem odmerku do 200 mg/kg/dan. Vrednost NOEL za s palbociklibom povezane kancerogene učinke je bila pri samcih 10 mg/kg/dan (približno 2-kratnik klinične izpostavljenosti pri ljudeh na osnovi vrednosti AUC), pri samicah pa 200 mg/kg/dan (približno 4-kratnik klinične izpostavljenosti pri ljudeh na osnovi vrednosti AUC). Pomen pojava neoplastičnih sprememb pri samcih podgan za človeka ni znan.

Genotoksičnost

Palbociklib ni deloval mutageno pri preskusu reverzne mutacije pri bakterijah (Amesov test) in ni sprožil strukturnih kromosomskih aberacij pri *in vitro* preskusu kromosomskih aberacij na humanih limfocitih.

Pri odmerkih ≥ 100 mg/kg/dan je palbociklib izzval nastajanje mikrojedrer preko anevgenega mehanizma v ovarijskih celicah kitajskega hrčka *in vitro* in v kostnem mozgu samcev podgan. Izpostavljenost živali pri vrednosti koncentracije brez opaznega učinka za anevgenost je bila približno 7-krat večja od klinične izpostavljenosti pri ljudeh na osnovi vrednosti AUC.

Zmanjšanje plodnosti

Palbociklib ni vplival na parjenje ali plodnost samic podgan pri nobenem testiranem odmerku do 300 mg/kg/dan (približno 3-kratnik klinične izpostavljenosti pri ljudeh na osnovi vrednosti AUC) prav tako v študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov do 300 mg/kg/dan pri podganah in 3 mg/kg/dan

pri psih (približno 5- oziroma 3-kratnik klinične izpostavljenosti pri ljudeh na osnovi vrednosti AUC) niso opazili nobenih neželenih učinkov na reproduktivna tkiva samic.

Na podlagi predkliničnih ugotovitev pri podganah in psih velja, da palbociklib potencialno lahko okvari sposobnost razmnoževanja in plodnost pri moških. S palbociklibom povezani učinki na moda, epididimis, prostato in semenjaka so vključevali zmanjšano maso organov, atrofijo ali degeneracijo, hipospermijo, intratubularni celični drobir, manjšo gibljivost in gostoto semenčic ter zmanjšano izločanje. Te učinke so opazili pri podganah in psih pri izpostavljenostih, ki so bile pri podganah za ≥ 9 -krat večje od klinične izpostavljenosti pri ljudeh na osnovi vrednosti AUC, in pri psih pri izpostavljenostih, manjših od terapevtskih. Pri podganah in psih so po 4- oziroma 12-tedenskem obdobju brez odmerjanja opazili delno reverzibilnost učinkov na reprodukcijske organe samcev. Kljub tem ugotovitvam glede reprodukcijskih organov samcev, ni bilo nobenih učinkov na parjenje ali plodnost pri samcih podgan pri načrtovanih ravneh izpostavljenosti, ki so ustrezale 13-kratniku klinične izpostavljenosti pri ljudeh na osnovi vrednosti AUC.

Razvojnja toksičnost

Palbociklib je reverzibilni zaviralec od ciklina odvisnih kinaz 4 in 6, ki sodelujeta pri regulaciji celičnega cikla. Pri uporabi med nosečnostjo zato lahko obstaja tveganje za poškodbo ploda. Palbociklib je bil fetotoksičen pri bregjih živalih. Pri podganah so pri odmerku ≥ 100 mg/kg/dan opazili povečano incidenco skeletnih sprememb (povečana incidenca prisotnosti rebra na sedmem vratnem vretencu). Pri podganah so pri odmerku 300 mg/kg/dan (3-kratnik klinične izpostavljenosti pri ljudeh na osnovi vrednosti AUC), ki je bil toksičen za samico mater, opazili zmanjšanje telesne mase ploda, pri zajcih pa so pri odmerku 20 mg/kg/dan (4-kratnik klinične izpostavljenosti pri ljudeh na osnovi vrednosti AUC), ki je bil toksičen za samico mater, opazili povečano incidenco skeletnih sprememb, vključno z majhnimi falangami sprednjih okončin. Dejanske izpostavljenosti ploda in prehajanja skozi placento niso ugotavljali.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

jedro tablete

mikrokristalna celuloza
koloidni silicijev dioksid
krospovidon
magnezijev stearat
jantarna kislina

filmska obloga

hipromeloza (E464)
titanov dioksid (E171)
triacetin
indigotin (E132)
rdeči železov oksid (E172) (samo 75 mg in 125 mg tablete)
rumeni železov oksid (E172) (samo 100 mg tablete)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.
Shranjujte v originalnem pretisnem omotu za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz PVC/OPA/Al/PVC/Al, ki vsebuje 7 filmsko obloženih tablet (po 1 filmsko obložena tableta v posameznem žepku). Ena škatla vsebuje 21 filmsko obloženih tablet (škatla s 3 pretisnimi omoti) ali 63 filmsko obloženih tablet (škatla z 9 pretisnimi omoti).

Pretisni omot iz PVC/OPA/Al/PVC/Al, ki vsebuje 7 filmsko obloženih tablet (po 1 filmsko obložena tableta v posameznem žepku) v zgibanki. Ena škatla vsebuje 21 filmsko obloženih tablet (škatla s 3 zgibankami).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

IBRANCE 75 mg filmsko obložene tablete

EU/1/16/1147/010 (21 filmsko obloženih tablet v škatli)

EU/1/16/1147/011 (63 filmsko obloženih tablet v škatli)

EU/1/16/1147/016 (21 filmsko obloženih tablet v škatli)

IBRANCE 100 mg filmsko obložene tablete

EU/1/16/1147/012 (21 filmsko obloženih tablet v škatli)

EU/1/16/1147/013 (63 filmsko obloženih tablet v škatli)

EU/1/16/1147/017 (21 filmsko obloženih tablet v škatli)

IBRANCE 125 mg filmsko obložene tablete

EU/1/16/1147/014 (21 filmsko obloženih tablet v škatli)

EU/1/16/1147/015 (63 filmsko obloženih tablet v škatli)

EU/1/16/1147/018 (21 filmsko obloženih tablet v škatli)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 9. november 2016

Datum zadnjega podaljšanja: 16. julij 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

16. julij 2021

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.