

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

IBRANCE 75 mg kõvakapslid
IBRANCE 100 mg kõvakapslid
IBRANCE 125 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

IBRANCE 75 mg kõvakapslid

Üks kõvakapsel sisaldab 75 mg palbotsikliibi.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks kõvakapsel sisaldab 56 mg laktoosi (monohüdraadina).

IBRANCE 100 mg kõvakapslid

Üks kõvakapsel sisaldab 100 mg palbotsikliibi.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks kõvakapsel sisaldab 74 mg laktoosi (monohüdraadina).

IBRANCE 125 mg kõvakapslid

Üks kõvakapsel sisaldab 125 mg palbotsikliibi.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks kõvakapsel sisaldab 93 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapslid.

IBRANCE 75 mg kõvakapslid

Läbipaistmatu kõvakapsel heleoranži kapslikeha (millel on valges trükis „PBC 75”) ja heleoranži kapslikaanega (millel on valges trükis „Pfizer”). Kapsli pikkus on $18,0 \pm 0,3$ mm.

IBRANCE 100 mg kõvakapslid

Läbipaistmatu kõvakapsel heleoranži kapslikeha (millel on valges trükis „PBC 100”) ja karamellpruuni kapslikaanega (millel on valges trükis „Pfizer”). Kapsli pikkus on $19,4 \pm 0,3$ mm.

IBRANCE 125 mg kõvakapslid

Läbipaistmatu kõvakapsel karamellpruuni kapslikeha (millel on valges trükis „PBC 125”) ja karamellpruuni kapslikaanega (millel on valges trükis „Pfizer”). Kapsli pikkus on $21,7 \pm 0,3$ mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

IBRANCE on näidustatud kasutamiseks hormoonretseptor (HR)-positiivse, inimese epidermaalse kasvufaktori retseptor 2 (HER2)-negatiivse, lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise rinnavähi ravis:

- kombinatsioonis aromataasi inhibiitoriga;
- kombinatsioonis fulvestrandiga naistel, kes on varem endokriinravi saanud (vt lõik 5.1).

Menopausieelses või menopausi eas naistel tuleb endokriinravi kombineerida luteiniseeriva hormooni vabastajahormooni agonistiga.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi IBRANCE'iga tohib alustada ja juhendada ainult vähivastaste ravimpreparaatide kasutamiskogemusega arst.

Annustamine

Soovitav annus on 125 mg palbotsikliibi üks kord ööpäevas 21 järjestikusel päeval, millele järgneb 7-päevane ravimivaba periood (raviskeem 3/1). Täistsükli kestus on seega 28 päeva. Ravi IBRANCE'iga tuleb jätkata seni, kuni patsient saab ravimist kliinilist kasu või kuni vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni.

Palbotsikliibiga koosmanustamisel tuleb aromataasi inhibiitorit manustada ravimi omaduste kokkuvõttes esitatud raviskeemi kohaselt. Menopausieelses / menopausi eas naistel tuleb palbotsikliibi ja aromataasi inhibiitori kombinatsioonravi alati kombineerida LHRH agonistiga (vt lõik 4.4).

Palbotsikliibiga koosmanustamisel on fulvestrandi soovitatav annus 500 mg intramuskulaarselt 1., 15., ja 29. päeval ning seejärel üks kord kuus. Palun tutvuge fulvestrandi ravimi omaduste kokkuvõttega. Enne ravi alustamist palbotsikliibi ja fulvestrandi kombinatsiooniga ja kogu ravi kestel tuleb menopausieelses / menopausi eas naisi ravida luteiniseeriva hormooni vabastajahormooni (*Luteinizing Hormone-Releasing Hormone*, LHRH) agonistidega, vastavalt kohalikele kliinilistele tavadele.

Patsiente tuleb juhendada võtma annuseid iga päev ligikaudu samal kellaajal. Kui patsient oksendab või jätab annuse vahele, ei tohi sel päeval lisaannust võtta. Järgmine määratud annus tuleb võtta tavalisel ajal.

Annuste kohandamine

IBRANCE'i annuse kohandamisel tuleb lähtuda individuaalsest ohutusest ja taluvusest.

Mõnede kõrvaltoimete ravimisel võib vajalikuks osutuda ravimi manustamise ajutine katkestamine/edasilükkamine ja/või annuste vähendamine või lõpetamine vastavalt tabelites 1, 2 ja 3 toodud annuse vähendamisskeemidele (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Tabel 1. Soovitavad IBRANCE'i annuse kohandamised kõrvaltoimete korral

Annuse tase	Annus
Soovitav annus	125 mg ööpäevas
Esimene annuse vähendamine	100 mg ööpäevas
Teine annuse vähendamine	75 mg ööpäevas*

*Kui annus tuleb langetada tasemele alla 75 mg ööpäevas, tuleb ravi katkestada.

Täisvereanalüüsi andmeid tuleb jälgida enne ravi algust IBRANCE'iga, iga tsükli alguses ja esimese kahe tsükli 15. päeval, ning vastavalt kliinilisele vajadusele.

Patsientidel, kellel avaldub esimese kuue tsükli jooksul maksimaalselt 1. või 2. astme neutropeenia, tuleb järjestikuste tsüklite puhul täisvereanalüüsi andmeid jälgida iga kolme kuu järel, enne tsükli alustamist ning vastavalt kliinilisele vajadusele.

IBRANCE'iga ravi saamiseks on soovitatavad järgmised näitajad: neutrofiilide absoluutarv (*Absolute Neutrophil Counts*, ANC) $\geq 1000/\text{mm}^3$ ja trombotsüütide arv $\geq 50\,000/\text{mm}^3$.

Tabel 2. IBRANCE'i annuse kohandamine ja määramine – hematoloogilised toksilisused

CTCAE raskusaste	Annuse kohandamine
1. või 2. aste	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
3 ^a . aste	<p><u>Tsükli 1. päev</u> Peatada IBRANCE'i võtmine kuni seisund taandub ≤ 2. astmele ja jälgida 1 nädala jooksul täisvereanalüüsi andmeid. Kui seisund taandub ≤ 2. astmele, alustada järgmist tsüklit <i>sama annusega</i>.</p> <p><u>Esimese kahe tsükli 15. päev</u> Kui 15. päeval on täheldatav 3. aste, jätkata ravi IBRANCE'iga <i>hetkel kehtiva annusega</i> kuni tsükli lõpuni ja korrata 22. päeval täisvereanalüüsi. Kui 22. päeval on täheldatav 4. aste, vt allpool toodud suuniseid 4. astme annuse kohandamise kohta.</p> <p>Pikaajalisel taastumisel (> 1 nädal) 3. astme neutropeeniast või järjestikuste tsüklite 1. päeval täheldatava korduva 3. astme neutropeenia korral tuleb kaaluda annuse vähendamist.</p>
3. aste, ANC ^b (< 1000...500/mm ³) koos palaviku ≥ 38,5 °C ja/või infektsiooniga	Mis tahes ajahetkel Peatada IBRANCE'i võtmine, kuni seisund taandub ≤ 2. astmele. Jätkata järgmise madalama annusega.
4 ^a . aste	Mis tahes ajahetkel Peatada IBRANCE'i võtmine, kuni seisund taandub ≤ 2. astmele. Jätkata järgmise madalama annusega.

Raskusastmete määramisel on lähtutud CTCAE versioonist 4.0.

ANC=neutrofiilide absoluutarv; CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) - kõrvaltoimete terminoloogia ühtsed kriteeriumid; LLN (*Lower Limit of Normal*) – normväärtuse alumine piir.

^a. Tabel rakendub kõigile hematoloogilistele kõrvaltoimetele v.a lümfopeenia (v.a juhul, kui lümfopeenia teket seostatakse kliiniliste episoodidega, nt oportunistlikud infektsioonid).

^b. ANC: 1. aste: ANC < LLN...1500/mm³; 2. aste: ANC 1000...< 1500/mm³; 3. aste: ANC 500...< 1000/mm³; 4. aste: ANC < 500/mm³.

Tabel 3. IBRANCE'i annuse kohandamine ja määramine – mittehematoloogilised toksilisused

CTCAE raskusaste	Annuse kohandamine
1. või 2. aste	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
≥ 3. astme mittehematoloogiline toksilisus (kui püsib vaatamata ravile)	<p>Peatada ravi, kuni sümptomid taanduvad:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≤ 1. astmele; • ≤ 2. astmele (kui seda ei peeta patsiendile ohtlikuks). <p>Jätkata järgmise madalama annusega.</p>

Raskusastmete määramisel on lähtutud CTCAE versioonist 4.0.

CTCAE – kõrvaltoimete terminoloogia ühtsed kriteeriumid.

Ravi IBRANCE'iga tuleb täielikult lõpetada raske interstitsiaalse kopsuhaigusega (*interstitial lung disease, ILD*) / pneumoniidiga patsientidel (vt lõik 4.4).

Patsientide erirühmad

Eakad

Patsientidel vanuses ≥ 65 aastat ei ole IBRANCE'i annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Maksafunktsiooni kahjustus

Kerge või mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega (Child-Pugh klass A ja B) patsientidel ei ole IBRANCE'i annuse kohandamine vajalik. Raske maksafunktsiooni kahjustusega (Child-Pugh klass C)

patsientide puhul on IBRANCE'i soovitatav annus raviskeemi 3/1 korral 75 mg üks kord ööpäevas (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Neerufunktsiooni kahjustus

Kerge, mõõduka või raske neerufunktsiooni kahjustusega (kreatiniini kliirens [*Creatinine Clearance*, CrCl] ≥ 15 ml/min) patsientidel ei ole IBRANCE'i annuse kohandamine vajalik. Hemodialüüsi vajavate patsientide kohta on andmeid piiratud hulgal, mistõttu soovitusi annustamise kohta ei ole selle patsientide populatsiooni puhul võimalik anda (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed

IBRANCE'i ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses < 18 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

IBRANCE on suukaudseks manustamiseks. Ravimit on soovitatav võtta koos toiduga, eelistatult söögi ajal, kuna nii tagatakse palbotsikliibi järjepidev ekspositsioon (vt lõik 5.2). Palbotsikliibi ei tohi võtta koos greipfruudi ega greibimahlaga (vt lõik 4.5).

IBRANCE'i kapslid tuleb tervelt alla neelata (neid ei tohi närida, purustada ega enne allaneelamist avada). Kapsleid, mis on katki, mõranenud või mille terviklikkus on mis tahes muul viisil kahjustatud, ei tohi alla neelata.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Naistepuna sisaldavate preparaatide kasutamine (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Menopausieelses / menopausi eas naised

Palbotsikliibi manustamisel kombinatsioonis aromataasi inhibiitoriga menopausieelses / menopausi eas naistele tuleb munasarjad kirurgiliselt eemaldada või LHRH agonistiga supresseerida aromataasi inhibiitorite toimemehhanismi tõttu. Palbotsikliibi koosmanustamist fulvestrandiga menopausieelses / menopausi eas naistele on ainult uuritud kombinatsioonis LHRH agonistiga.

Kriitiline vistseraalne haigus

Palbotsikliibi efektiivsust ja ohutust pole uuritud kriitilise vistseraalse haigusega patsientidel (vt lõik 5.1).

Hematoloogilised häired

Patsientidel, kellel kujuneb välja 3. või 4. astme neutropeenia, on soovitatav esmaste ravitsüklike jooksul annuseid vahele jätta, vähendada või edasi lükata. Vajalik on vastav jälgimine (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Interstitsiaalne kopsuhaigus / pneumoniit

IBRANCE'iga ravitavatel patsientidel võib tekkida raske, eluohtlik või surmaga lõppevILD ja/või pneumoniit, kui seda kasutada kombinatsioonis endokriinraviga.

Kõigis kliinilistes uuringutes kokku (PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3) esines IBRANCE'iga ravitud patsientidest 1,4%-l mis tahes raskusastmega ja 0,1%-l 3. raskusastmegaILD-d/pneumoniiti;

4. raskusastmega või surmaga lõppenud juhtudest ei teatud. Turuletulekujärgselt on täheldatudILD/pneumoniidi täiendavaid juhtusid, sealhulgas on teatud surmajuhtudest (vt lõik 4.8).

Patsiente tuleb jälgidaILD-le/pneumoniidile viitavate kopsusümptomite suhtes (nt hüpoksia, köha, düspnoe). Uute või süvenenud respiratoorsete sümptomitega patsientidel, kellel onILD/pneumoniidi kahtlus, tuleb ravi IBRANCE'iga kohe katkestada ja patsiendi seisundit hinnata. Ravi IBRANCE'iga tuleb täielikult lõpetada raskeILD või pneumoniidiga patsientidel (vt lõik 4.2).

Infektsioonid

IBRANCE võib ravimi müelosupressiivse toime tõttu muuta patsiendid vastuvõtlikuks infektsioonidele.

Randomiseeritud kliinilistes uuringutes on IBRANCE'iga ravi saanud patsientidel teatud infektsioonidest sagedamini kui vastava võrdlusravirühma patsientidel. 3. ja 4. astme infektsioone esines vastavalt 5,6% ja 0,9% IBRANCE'i mis tahes kombinatsioonravi saanud patsientidel (vt lõik 4.8).

Patsiente tuleb hoolikalt jälgida infektsiooni nähtude ja sümptomite suhtes ning ravida meditsiiniliselt sobival viisil (vt lõik 4.2).

Arstid peavad nõustama patsiente viivitamatult teatama mis tahes palavikuepisoodidest.

Maksafunktsiooni kahjustus

Mõõduka või raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidele tuleb IBRANCE'i manustada ettevaatusega ning vajalik on toksilisuse nähtude hoolikas jälgimine (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Neerufunktsiooni kahjustus

Mõõduka või raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidele tuleb IBRANCE'i manustada ettevaatusega ning vajalik on toksilisuse nähtude hoolikas jälgimine (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Samaaegne ravi CYP3A4 inhibiitorite või indutseerijatega

Tugevad CYP3A4 inhibiitorid võivad põhjustada suurenenud toksilisust (vt lõik 4.5). Palbotsikliibravi ajal tuleb vältida tugevate CYP3A inhibiitorite samaaegset kasutamist. Koosmanustamist võib kaaluda ainult pärast võimaliku kasu ja riskide hoolikat hindamist. Kui koosmanustamine tugeva CYP3A4 inhibiitoriga on mõeldav, vähendage IBRANCE'i annust 75 mg üks kord ööpäevas. Tugeva inhibiitori kasutamise lõpetamisel tuleb IBRANCE'i annust suurendada (pärast inhibiitori 3...5 poolväärtusaja möödumist) enne tugeva CYP3A inhibiitori kasutamise alustamist manustatud annusele (vt lõik 4.5).

CYP3A indutseerijate koosmanustamine võib põhjustada palbotsikliibi ekspositsiooni langust, mis omakorda võib viia ravimi efektiivsuse vähenemiseni. Seetõttu tuleb vältida palbotsikliibi koosmanustamist tugevate CYP3A4 indutseerijatega. Palbotsikliibi koosmanustamisel mõõdukate CYP3A indutseerijatega ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 4.5).

Fertiilses eas naised või nende partnerid

Fertiilses eas naised või fertiilses eas naiste partnerid peavad IBRANCE'iga ravi ajal kasutama üliefektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.6).

Laktoos

See ravimpreparaat sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes kapslis, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Palbotsikliib metaboliseerub peamiselt CYP3A ja sulfotransferaasi (SULT) ensüümi SULT2A1 vahendusel. *In vivo* on palbotsikliib nõrk ajast sõltuv CYP3A inhibiitor.

Teiste ravimite toime palbotsikliibi farmakokineetikale

CYP3A inhibiitorite toime

Itrakonasooli mitme 200 mg annuse koosmanustamisel palbotsikliibi ühe 125 mg annusega suurenes palbotsikliibi üldekspositsioon (AUC_{inf}) ja maksimaalne kontsentratsioon (C_{max}) vastavalt ligikaudu 87% ja 34% võrreldes palbotsikliibi ühekordse 125 mg annuse eraldi manustamisega.

Vältida tuleb kooskasutamist tugevate CYP3A inhibiitoritega, sealhulgas, kuid mitte ainult, järgmistega: klaritromütsiin, indinaviir, itrakonasool, ketokonasool, lopinaviir/ritonaviir, nefasodoon, nelfinaviir, posakonasool, sakvinaaviir, telapreviir, telitromütsiin, vorikonasool ning greipfruit või greibimahl (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Mõõdukate ja nõrkade CYP3A inhibiitorite kasutamisel ei ole annuse kohandamine vajalik.

CYP3A indutseerijate toime

Rifampiini mitme 600 mg annuse koosmanustamisel palbotsikliibi ühe 125 mg annusega vähenes palbotsikliibi AUC_{inf} ja C_{max} vastavalt 85% ja 70% võrreldes palbotsikliibi ühekordse 125 mg annuse eraldi manustamisega.

Vältida tuleb kooskasutamist tugevate CYP3A indutseerijatega, sealhulgas, kuid mitte ainult, järgmistega: karbamasepiin, ensalutamiid, fenütoiin, rifampiin ja naistepuna (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Mõõduka CYP3A indutseerija modafiniili mitme 400 mg annuse koosmanustamisel IBRANCE'i ühe 125 mg annusega vähenes palbotsikliibi AUC_{inf} ja C_{max} vastavalt 32% ja 11% võrreldes IBRANCE'i ühekordse 125 mg annuse eraldi manustamisega. Mõõdukate CYP3A indutseerijate kasutamisel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 4.4).

Happelisust vähendavate ravimite toime

Prootonpumba inhibiitori (PPI) rabeprasooli mitme annuse koosmanustamisel palbotsikliibi ühe 125 mg annusega täiskõhu tingimustes (pärast mõõduka rasvasisaldusega sööki) vähenes palbotsikliibi C_{max} 41%, kuid toime AUC_{inf} -le oli piiratud (vähenes 13%), võrreldes palbotsikliibi ühekordse 125 mg annuse eraldi manustamisega.

PPI rabeprasooli mitme annuse koosmanustamisel palbotsikliibi ühe 125 mg annusega tühja kõhu tingimustes vähenes palbotsikliibi AUC_{inf} ja C_{max} vastavalt 62% ja 80%. Seetõttu on IBRANCE'i soovitatav võtta koos toiduga, eelistatult terve söögikorraga (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Kuna H₂-retseptori antagonistid ja paiksed antatsiidid avaldavad mao happelisusele nõrgemat toimet kui PPI-d, ei ole tõenäoline, et H₂-retseptori antagonistid või paiksed antatsiidid avaldavad palbotsikliibi ekspositsioonile kliiniliselt olulist toimet, kui palbotsikliibi võetakse koos toiduga.

Palbotsikliibi toime teiste ravimite farmakokineetikale

Palbotsikliib on pärast ööpäevast manustamist annuses 125 mg püsikontsentratsiooni tingimustes nõrk ajast sõltuv CYP3A inhibiitor. Palbotsikliibi mitme annuse koosmanustamisel midasolaamiga

suurenes midasolaami AUC_{inf} ja C_{max} vastavalt 61% ja 37% võrreldes midasolaami eraldi manustamisega.

Koosmanustamisel IBRANCE'iga võib vajalikuks osutada kitsa terapeutilise indeksiga tundlike CYP3A substraatide (nt alfentaniil, tsüklosporiin, dihüdroergotamiin, ergotamiin, everoliimus, fentanüül, pimosiid, kinidiin, siroliimus ja takroliimus) annuste vähendamine, kuna IBRANCE võib nende ravimite ekspositsiooni suurendada.

Palbotsikliibi ja letrosooli vahelised ravimite koostoimed

Rinnavähiga patsientidel läbi viidud kliinilise uuringu ravimitevaheliste koostoimete hindamisandmete põhjal palbotsikliibi ja letrosooli koosmanustamisel ravimite koostoimeid ei ilmnenud.

Tamoksifeeni toime palbotsikliibi ekspositsioonile

Ravimitevaheliste koostoimete uuringus tervetelt meessoost osalejatelt kogutud andmed näitasid, et palbotsikliibi ekspositsioonid olid sarnased nii palbotsikliibi üksikannuse koosmanustamisel tamoksifeeni mitme annusega kui ka palbotsikliibi eraldi manustamisel.

Palbotsikliibi ja fulvestrandi vahelised ravimite koostoimed

Rinnavähiga patsientidel läbi viidud kliinilise uuringu andmete põhjal palbotsikliibi ja fulvestrandi koosmanustamisel kliiniliselt olulisi ravimite koostoimeid ei ilmnenud.

Palbotsikliibi ja suukaudsete rasestumisvastaste vahendite vahelised ravimite koostoimed

Palbotsikliibi ja suukaudsete rasestumisvastaste vahendite vahelisi ravimite koostoime uuringuid ei ole läbi viidud (vt lõik 4.6).

In vitro uuringud transporteritega

In vitro andmetel inhibeerib palbotsikliib eeldatavasti soolestiku P-glükoproteiini (*P-Glycoprotein*, P-gp) ja rinnavähi resistentse valgu (*Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP) vahendatud transporti. Seetõttu võib palbotsikliibi manustamine koos ravimitega, mis on P-gp substraadid (nt digoksiin, dabigatraan, kolhitsiin) või BCRP substraadid (nt pravastatiin, rosuvastatiin, sulfasalasiin) suurendada nende ravitoimet ja kõrvaltoimeid.

In vitro andmetel võib palbotsikliib inhibeerida tagasihaarde transporterit OCT1 (*Organic Cationic Transporter 1*, orgaaniline kationide transporter 1) ning seejärel suurendada selle transporteri substraatide ekspositsiooni (nt metformiin).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised / kontratseptsioon meestel ja naistel

Seda ravimit saavad fertiilses eas naised või nende meessoost partnerid peavad ravi kestel ja vähemalt 3 nädalat (naised) või 14 nädalat (mehed) pärast ravi lõpetamist kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid (nt topeltbarjääri meetod) (vt lõik 4.5).

Rasedus

Palbotsikliibi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). IBRANCE'i ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Inimestel ega loomadel ei ole läbi viidud uuringuid hindamaks palbotsikliibi toimet piimaloomele, ravimi sisaldust rinnapiimas või toimet imetatavale lapsele. Ei ole teada, kas palbotsikliib eritub rinnapiima. Palbotsikliibi saavad patsiendid ei tohi imetada.

Fertiilsus

Mittekliinilistes reproduktiivsusuuringutes ei täheldatud ravimi toimet innatsüklile (emased rotid) ega rottide paaritumisele ja fertiilsusele (isas- või emasloomad). Inimeste fertiilsuse kohta aga andmed puuduvad. Mittekliinilistes ohutusuuringutes tuvastatud leiud isasloomade suguorganites (seemnetorukeste degeneratsioon munandites, munandimanuste hüpospermia, spermatoosoidide liikuvuse aeglustumine ja sperma tiheduse vähenemine ning eesnäärme sekretsiooni vähenemine) viitavad võimalusele, et palbotsikliibravi kahjustab isasloomade fertiilsust (vt lõik 5.3). Seetõttu on soovitatav meestel enne IBRANCE'iga ravi alustamist kaaluda sperma säilitamist.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

IBRANCE mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Siiski võib IBRANCE põhjustada väsimust ja patsiendid peavad olema ettevaatlikud autojuhtimisel ja masinate käsitlemisel.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

IBRANCE'i üldine ohutusprofiil tugineb HR-positiivse, HER2-negatiivse kaugelearenenud või metastaatilise rinnavähi randomiseeritud kliinilistes uuringutes osalenud, palbotsikliibi ja endokriinravi kombinatsiooniga (N = 527 kombinatsioonis letrosooliga ja N = 345 kombinatsioonis fulvestrandiga) ravitud 872 patsiendi koondandmetel.

Randomiseeritud kliinilistes uuringutes palbotsikliibi saanud patsientidel kõige sagedamini teatatud ($\geq 20\%$) mis tahes raskusastme kõrvaltoimed olid neutropeenia, infektsioonid, leukopeenia, väsimus, iiveldus, stomatiit, aneemia, diarröa, alopeetsia ja trombotsütopeenia. Palbotsikliibi kõige sagedamini teatatud ($\geq 2\%$) ≥ 3 . astme kõrvaltoimed olid neutropeenia, leukopeenia, infektsioonid, aneemia, aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse suurenemine, väsimus jaalaniini aminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse suurenemine.

Randomiseeritud kliinilistes uuringutes mis tahes ravikombinatsioonis IBRANCE'i saanud patsientidest 38,4%-l tuli kõrvaltoimete tõttu annust vähendada või kohandada.

Randomiseeritud kliinilistes uuringutes mis tahes ravikombinatsioonis IBRANCE'i saanud patsientidest 5,2%-l tuli kõrvaltoimete tõttu ravi lõplikult ära jätta.

Kõrvaltoimete koondtabel

Tabelis 4 on toodud kolmes randomiseeritud uuringus esinenud kõrvaltoimete koondandmed. Palbotsikliibravi mediaanne aeg kõikide koondandmete kohaselt oli lõpliku üldise elulemuse (*overall survival*, OS) analüüsi ajal 14,8 kuud.

Tabelis 5 antakse ülevaade kolme randomiseeritud uuringu koondandmete alusel täheldatud kõrvalekalletest laborianalüüsides tulemustes.

Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klasside ja esinemissageduse kategooriate kaupa. Esinemissageduste kategooriad on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) ja aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 4. Kõrvaltoimed kolme randomiseeritud uuringu koondandmete kohaselt (N = 872)

Organsüsteemi klass Esinemissagedus Eelistemin^a	Kõik raskusastmed n (%)	3. aste n (%)	4. aste n (%)
Infektsioonid ja infestatsioonid			
<i>Väga sage</i> Infektsioonid ^b	516 (59,2)	49 (5,6)	8 (0,9)
Vere ja lümfisüsteemi häired			
<i>Väga sage</i> Neutropeenia ^c	716 (82,1)	500 (57,3)	97 (11,1)
Leukopeenia ^d	424 (48,6)	254 (29,1)	7 (0,8)
Aneemia ^e	258 (29,6)	45 (5,2)	2 (0,2)
Trombotsütopeenia ^f	194 (22,2)	16 (1,8)	4 (0,5)
<i>Sage</i> Febriilne neutropeenia	12 (1,4)	10 (1,1)	2 (0,2)
Ainevahetus- ja toitumishäired			
<i>Väga sage</i> Söögiisu langus	152 (17,4)	8 (0,9)	0 (0,0)
Närvisüsteemi häired			
<i>Sage</i> Maitsetundlikkuse häired	79 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Silma kahjustused			
<i>Sage</i> Hägune nägemine	48 (5,5)	1 (0,1)	0 (0,0)
Pisaravoolu suurenemine	59 (6,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Silma kuivus	36 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			
<i>Sage</i> Ninaverejooks	77 (8,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
ILD/pneumoniit ^{*,i}	12 (1,4)	1 (0,1)	0 (0,0)
Seedetrakti häired			
<i>Väga sage</i> Stomatiit ^g	264 (30,3)	8 (0,9)	0 (0,0)
Iiveldus	314 (36,0)	5 (0,6)	0 (0,0)
Kõhulahtisus	238 (27,3)	9 (1,0)	0 (0,0)
Oksendamine	165 (18,9)	6 (0,7)	0 (0,0)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			
<i>Väga sage</i> Lööve ^h	158 (18,1)	7 (0,8)	0 (0,0)
Alopeetsia	234 (26,8)	N/A	N/A
Kuiv nahk	93 (10,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Aeg ajalt</i> Naha erütematoosne luupus [*]	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			
<i>Väga sage</i> Väsimus	362 (41,5)	23 (2,6)	2 (0,2)
Asteenia	118 (13,5)	14 (1,6)	1 (0,1)
Palavik	115 (13,2)	1 (0,1)	0 (0,0)
Uuringud			
<i>Väga sage</i> Suurenenud ALAT	92 (10,6)	18 (2,1)	1 (0,1%)
Suurenenud ASAT	99 (11,4)	25 (2,9)	0 (0,0%)

ALAT =alaniini aminotransferaas; ASAT = aspartaadi aminotransferaas; ILD = interstitsiaalne kopsuhaigus; N/n = patsientide arv; N/A = pole kohaldatav.

* Turuletulekujärgselt tuvastatud kõrvaltoime.

- a. Eelisterminid on loetletud MedDRA versiooni 17.1 kohaselt.
- b. Infektsioonid hõlmab kõiki organsüsteemi klassi „Infektsioonid ja infestatsioonid” kuuluvaid eelistermineid.
- c. Neutropeenia hõlmab järgmiseid eelistermineid: neutropeenia, neutrofiilide arvu vähenemine.
- d. Leukopeenia hõlmab järgmiseid eelistermineid: leukopeenia, vere valgeliblede arvu vähenemine.
- e. Aneemia hõlmab järgmiseid eelistermineid: aneemia, hemoglobiini (taseme) langus e, hematokriti langus.
- f. Trombotsütopeenia hõlmab järgmiseid eelistermineid: trombotsütopeenia, trombotsüütide arvu vähenemine.
- g. Stomatiit hõlmab järgmiseid eelistermineid: aftoosne stomatiit, keiliit, glossiit, glossodüünia, suuhaavandid, limaskestade põletik, valu suus, orofarüngaalsed vaevused, orofarüngaalne valu, stomatiit.
- h. Lööve hõlmab järgmiseid eelistermineid: lööve, makulopapulaarne lööve, sügelev lööve, erütematoosne lööve, papulaarne lööve, dermatiit, akneformne dermatiit, toksiline nahalööve.
- i. ILD/pneumoniit hõlmab mis tahes teatatud eelistermineid, mis kuuluvad MedDRA interstitsiaalse kopsuhaiguse (kitsas tähenduses) standarditud päringusse.

Tabel 5. Kolme randomiseeritud uuringu koondandmete alusel täheldatud kõrvalekalded laborianalüüside tulemustes (N = 872)

Kõrvalekalded laborianalüüside tulemustes	IBRANCE koos letrosooli või fulvestrandiga			Võrdlusravirühmad*		
	Kõik raskusastmed (%)	3. aste (%)	4. aste (%)	Kõik raskusastmed (%)	3. aste (%)	4. aste (%)
Leukotsüütide hulga vähenemine	97,4	41,8	1,0	26,2	0,2	0,2
Neutrofiilide hulga vähenemine	95,6	57,5	11,7	17,0	0,9	0,6
Aneemia	80,1	5,6	N/A	42,1	2,3	N/A
Trombotsüütide hulga vähenemine	65,2	1,8	0,5	13,2	0,2	0,0
Suurenenud ASAT	55,5	3,9	0,0	43,3	2,1	0,0
Suurenenud ALAT	46,1	2,5	0,1	33,2	0,4	0,0

ASAT = aspartaadi aminotransferaas; ALAT =alaniini aminotransferaas; N = patsientide arv; N/A = pole kohaldatav

Märkus. Laborianalüüside tulemuste kõrvalekalde raskusastet hinnatakse *National Cancer Institute* (NCI) kriteeriumide CTCAE versiooni 4.0 kohaselt.

* letrosool või fulvestrant

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kokku teatati mis tahes raskusastme neutropeeniast IBRANCE’iga ravi saanute hulgast 716 patsiendil (82,1%) (sõltumata ravikombinatsioonist), 3. astme neutropeeniast teatati 500 patsiendil (57,3%) ja 4. astme neutropeeniast 97 patsiendil (11,1%) (vt tabel 4).

Mediaanne aeg mis tahes raskusastme neutropeenia esimese episoodini oli kolme randomiseeritud kliinilise uuringu lõikes 15 päeva (12...700 päeva) ja \geq 3. astme neutropeenia mediaanne kestus oli 7 päeva.

Febriilsest neutropeeniast teatati 0,9% patsientidest, kes said IBRANCE’i kombinatsioonis fulvestrandiga ja 1,7% patsientidest, kes said palbotsikliibi kombinatsioonis letrosooliga.

Febriilsest neutropeeniast teatati 2% kogu kliinilise programmi raames IBRANCE’i saanud patsientidest.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Palbotsikliibi üleannustamisel võib tekkida nii seedetrakti toksilisus (nt iiveldus, oksendamine) kui ka hematoloogiline toksilisus (nt neutropeenia); mõlemal juhul on näidustatud üldtoetav ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, proteiini kinaasi inhibiitorid, ATCKood: L01XE33.

Toimemehhanism

Palbotsikliib on tsükliinsõltuvate kinaaside (*Cyclin-Dependent Kinases*, CDK) 4 ja 6 pöörduva toimega äärmiselt selektiivne inhibiitor. Tsükliin D1 ja CDK4/6 on mitmetes raku jagunemiseni viivatest signaalradades allpool.

Farmakodünaamilised toimed

Palbotsikliib inhibeerib CDK4/6 ja piirab seega raku jagunemist, blokeerides raku progresseerumist rakutsükli faasist G1 faasi S. Palbotsikliibi testimisel molekulaarselt kirjeldatud rinnavähi rakuliinide paneelis tuvastati ravimi kõrge aktiivsus luminaalsete rinnavähkide, eriti ER-positiivsete rinnavähkide vastu. Rakuliinides näidati, et retinoblastoomi (Rb) kadu oli seotud palbotsikliibi aktiivsuse kaoga. Siiski ei ole värskeste tuumoriproovidega jätku-uuringus RB1 ekspressiooni ja tuumorvastuse vahelist seost täheldatud. Sarnaselt ei ole täheldatud seost, kui uuriti vastust palbotsikliibile patsiendi tuumorist saadud ksenograafi *in vivo* mudelitel (PDX mudelid). Saadaolevad kliinilised andmed on esitatud kliinilise efektiivsuse ja ohutuse lõigus (vt lõik 5.1).

Südame elektrofüsioloogia

Palbotsikliibi toimet südame löögisageduse järgi korrigeeritud QT intervallile (QTc) hinnati 77 kaugelearenenud rinnavähiga patsiendil; selleks jälgiti ajaliselt vastavaid EKG muutusi võrreldes ravieelsete näitajatega ja vastavaid farmakokineetika andmeid. Palbotsikliib ei pikendanud soovitatava ööpäevase annuse 125 mg juures (raviskeem 3/1) korrigeeritud QT intervalli kliiniliselt olulisel määral.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Randomiseeritud III faasi uuring PALOMA-2: IBRANCE kombinatsioonis letrosooliga

Palbotsikliibi/letrosooli kombinatsioonravi ja platseebo/letrosooli efektiivsust võrreldi rahvusvahelises randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga paralleelrühmadega mitmekeskuselises uuringus, kus osalesid ER-positiivse, HER2-negatiivse lokaalselt kaugelearenenud rinnavähiga naised, kes ei olnud vastuvõtlikud resektsioonile või ravikavatsusega kiiritusravile või metastaatilise rinnavähiga naised, keda ei olnud varem kaugelearenenud haiguse vastu süsteemselt ravitud.

Kokku randomiseeriti 666 menopausijärgses eas naist suhtes 2:1 palbotsikliibi/letrosooli ravirühma või platseebo/letrosooli ravirühma ning stratifitseeriti/jaotati haiguskolde asukoha (vistseraalne vs. mittevistseraalne), (neo)adjuvantravile järgneva ja haiguse taastekkele eelneva tuumorivaba intervalli (*de novo* metastaatiline vs. ≤ 12 kuud vs. > 12 kuud) ning eelnevate vähkkasvaja vastaste

(neo)adjuvantsete ravitüüpide (eelnev hormoonravi vs. eelneva hormoonravi puudumine) järgi. Kaugelearenenud sümptomaatilise vistseraalse ulatusega patsiendid, kellel esines lühiajaline eluohtliku tüsistuse risk (k.a raskekujuline kontrollimata efusioon [pleura-, perikardiaalne, peritoneaalne], pulmonaalne lümfangiit, ning üle 50%-line maksahaaratus), ei olnud uuringusse värbamiseks sobilikud.

Patsiendid said määratud ravi kuni haiguse objektiivse progresseerumise, haigusseisundi sümptomaatilise halvenemise, vastuvõetamatu toksilise toime, surma või nõusoleku tagasivõtmiseni, mis iganes toimus esimesena. Üleminek ühest ravirühmast teise oli keelatud.

Palbotsikliibi/letrosooli ja platseebo/letrosooli ravirühmade patsiendid olid ravieelse demograafiliste andmete ja prognostiliste tegurite osas hästi sobivad. Uuringusse registreeritud patsientide vanuse mediaan oli 62 aastat (vahemikus 28...89 aastat). Enne kaugelearenenud rinnavähi diagnoosi oli 48,3% patsientidest saanud kemoterapiat ja 56,3% hormoonidevastast ravi (neo)adjuvantsetes tingimustes; 37,2% patsientidest oli eelneva, (neo)adjuvantsetes tingimustes teostatava süsteemse ravi kogemusega. Suuremal osal patsientidest (97,4%) oli ravieelne metastaatiline haigus, 23,6% patsientidest oli ainult luukude hõlmav haigus ja 49,2% patsientidest oli vistseraalne haigus.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus (*Progression-Free Survival, PFS*), mille hindamisel lähtus uuringuarst soliidtuumorite ravivastuse hindamiskriteeriumide (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST*) versioonist 1.1. Teiseste tulemusnäitajate hulka kuulusid objektiivne ravivastus (*Objective Response, OR*), kliinilise paranemise määr (*Clinical Benefit Response, CBR*), üldine elulemus (*Overall Survival, OS*), ohutus ja muutused elukvaliteedis (*Quality of Life, QoL*).

Andmete kogumise lõppkuupäeva 26. veebruar 2016 seisuga saavutas uuring eesmärgi esmase tulemusnäitaja (PFS) parandamise osas. Täheldatud riskitiheduste suhe (*Hazard Ratio, HR*) oli 0,576 (95% usaldusvahemik [*Confidence Interval, CI*]: 0,46; 0,72) palbotsikliibi/letrosooli kasuks; stratifitseeritud logaritmilise astaktesti (*log-rank test*) ühepoolne p-väärtus oli < 0,000001. Esmaste ja teiseste tulemusnäitajate uuendatud analüüs tehti pärast täiendavat 15-kuulist järelkontrolli (andmete kogumise lõppkuupäev 31. mai 2017). Kokku täheldati 405 PFS-i juhtu, vastavalt 245 juhtu (55,2%) palbotsikliibi/letrosooli ravirühmas ja 160 juhtu (72,1%) võrdlusravirühmas.

Tabelis 6 on esitatud efektiivsuse andmed uuringu PALOMA-2 esialgse ja uuendatud analüüsi põhjal, mida hindasid uuringuarst ja sõltumatu ülevaataja.

Tabel 6. Uuringu PALOMA-2 (ravikavatsuslik [intent-to-treat, ITT] populatsioon) efektiivsuse tulemused, mis põhinevad esmase ja uuendatud analüüsi andmetel lõppkuupäeva seisuga

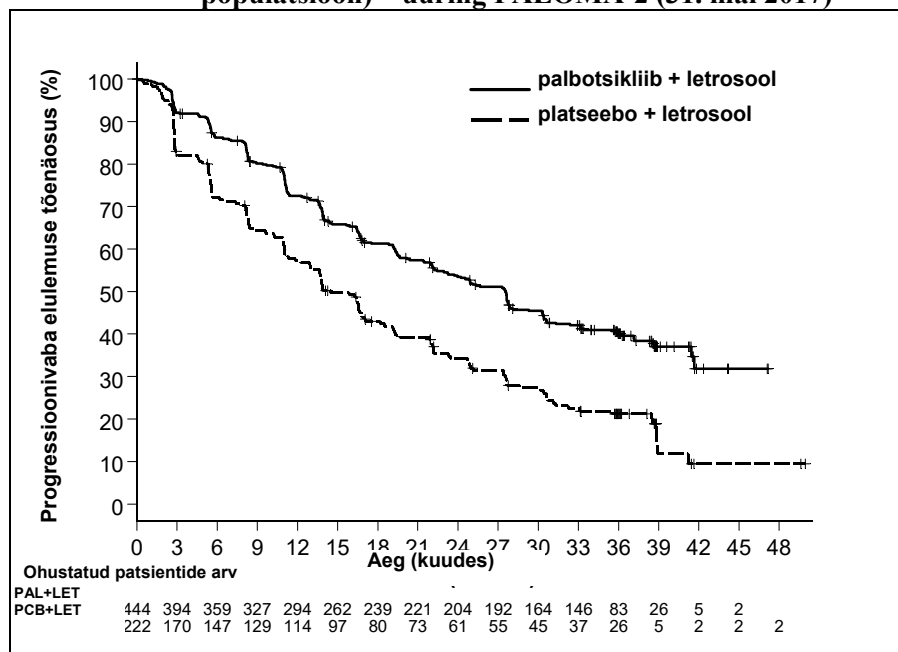
	Esmane analüüs (lõppkuupäevaga 26. veebruar 2016)		Uuendatud analüüs (lõppkuupäevaga 31. mai 2017)	
	IBRANCE koos letrosooliga (N = 444)	Platseebo koos letrosooliga (N = 222)	IBRANCE koos letrosooliga (N = 444)	Platseebo koos letrosooliga (N = 222)
Progressioonivaba elulemus, uurija hinnang				
Sündmuste arv (%)	194 (43,7%)	137 (61,7%)	245 (55,2)	160 (72,1)
PFS-i mediaan [kuud (95% CI)]	24,8 (22,1; NE)	14,5 (12,9; 17,1)	27,6 (22,4; 30,3)	14,5 (12,3; 17,1)
Riskitiheduste suhe [(95% CI) ja p-väärtus]	0,576 (0,463; 0,718), p < 0,000001		0,563 (0,461; 0,687), p < 0,000001	
Progressioonivaba elulemus, sõltumatu hinnang				
Sündmuste arv (%)	152 (34,2%)	96 (43,2%)	193 (43,5)	118 (53,2)
PFS-i mediaan [kuud (95% CI)]	30,5 (27,4; NE)	19,3 (16,4; 30,6)	35,7 (27,7; 38,9)	19,5 (16,6; 26,6)
Riskitiheduste suhe (95% CI) ja ühepoolne p-väärtus	0,653 (0,505; 0,844), p = 0,000532		0,611 (0,485; 0,769), p = 0,000012	
OR* [% (95% CI)]	46,4 (41,7; 51,2)	38,3 (31,9; 45,0)	47,5 (42,8; 52,3)	38,7 (32,3; 45,5)
OR* (mõõdetav haigus) [% (95% CI)]	60,7 (55,2; 65,9)	49,1 (41,4; 56,9)	62,4 (57,0; 67,6)	49,7 (42,0; 57,4)
CBR* [% (95% CI)]	85,8 (82,2; 88,9)	71,2 (64,7; 77,0)	85,6 (82,0; 88,7)	71,2 (64,7; 77,0)

N = patsientide arv; CI = usaldusvahemik; NE = ei ole võimalik hinnata; OR = objektiivne ravivastus; CBR = kliinilise paranemise määr; PFS = progressioonivaba elulemus.

* Teiseste tulemusnäitajate tulemused põhinevad kriteeriumide RECIST versiooni 1.1 kohaselt kinnitatud ja kinnitamata ravivastustel.

Joonisel 1 on esitatud uuendatud andmetel (lõppkuupäev 31. mai 2017) põhinevad PFS-i Kaplani-Meieri kõverad.

Joonis 1. Kaplani-Meieri progressioonivaba elulemuse kõver (uurija hinnang, ITT populatsioon) – uuring PALOMA-2 (31. mai 2017)



PAL = palbotsikliib; LET = letrosool; PCB = platseebo.

Ravitoime uuringusisese järjepidevuse uurimiseks viidi läbi seeria eelmääratletud alarühma PFS-i analüüse, kus tugineti prognostilistele teguritele ja ravieelsetele näitajatele. Haiguse progresseerumise

riski ja surmaohu vähenemist täheldati palbotsikliibi/letrosooli kasuks kõigis ravirühma patsientide individuaalsetes alarühmades, mille määratlemisel lähtuti esmases ja uuendatud analüüsis stratifitseerimisteguritest ja ravieelsetest näitajatest.

Andmete kogumise lõppkuupäeva 31. mai 2017 alusel täheldati riski vähenemist jätkuvalt järgmistes alarühmades: (1) kas vistseraalsete metastaasidega (HR 0,62 [95% CI: 0,47; 0,81], progressioonivaba elulemuse mediaan ([mPFS] 19,3 vs. 12,3 kuud) või vistseraalsete metastaasideta patsiendid (HR 0,50 [95% CI: 0,37; 0,67], mPFS 35,9 kuud vs. 17,0 kuud) ja (2) kas ainult luukude hõlmava haigusega (HR 0,41 [95% CI: 0,26; 0,63], mPFS 36,2 vs. 11,2 kuud) või mitte ainult luukude hõlmava haigusega patsiendid (HR 0,62 [95% CI: 0,50; 0,78], mPFS 24,2 kuud vs. 14,5 kuud). Sarnaselt täheldati haiguse progresseerumise riski ja surmaohu vähenemist palbotsikliibi/letrosooli ravirühmas 512-l patsiendil, kelle kasvaja immunohistokeemia (HR 0,543 [95% CI: 0,433; 0,681], mPFS 27,4 kuud vs. 13,7 kuud) näitas positiivset Rb valgu ekspressiooni. 51-l patsiendil, kelle kasvaja immunohistokeemiline uuring oli negatiivne Rb valgu ekspressioonile, ei olnud erinevus ravirühmades statistiliselt oluline (HR 0,868 [95% CI: 0,424; 1,777], mPFS 23,2 vs. 18,5 kuud) vastavalt palbotsikliib + letrosool ning platseebo + letrosool ravimirühmades.

Lisa tõhususe näitajad (OR ja aeg esimese tuumorvastuseni [*time to response*, TTR]), mida hinnati patsientide alarühmades vistseraalse või mittevistseraalse haigusega (põhinevad andmete kogumise lõppkuupäeva 31. mai 2017 uuendatud andmetel), on toodud tabelis 7.

Tabel 7. Uuringu PALOMA-2 efektiivsuse tulemused vistseraalse või mittevistseraalse haigusega patsientidel (ITT populatsioon, andmete kogumise lõppkuupäev 31. mai 2017)

	Vistseraalne haigus		Mittevistseraalne haigus	
	IBRANCE koos letrosooliga (N = 214)	Platseebo koos letrosooliga (N = 110)	IBRANCE koos letrosooliga (N = 230)	Platseebo koos letrosooliga (N = 112)
OR [% (95% CI)]	59,8 (52,9; 66,4)	46,4 (36,8; 56,1)	36,1 (29,9; 42,7)	31,3 (22,8; 40,7)
TTR, mediaan [kuud (vahemik)]	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 = patsientide arv; CI = usaldusvahemik; OR = objektiivne ravivastus põhineb kriteeriumide RECIST versiooni 1.1 kohaselt kinnitatud ja kinnitamata ravivastustel; TTR = aeg esimese tuumorvastuseni

Uuendatud analüüsi tegemise ajal oli mediaanne aeg randomiseerimisest kuni teise järgnenud vähivastase ravini 38,8 kuud palbotsikliib + letrosool ning 28,8 kuud platseebo + letrosool ravirühmas HR 0,73 (95% CI: 0,58; 0,91).

Randomiseeritud III faasi uuring PALOMA-3: IBRANCE kombinatsioonis fulvestrandiga

Palbotsikliibi/fulvestrandi kombinatsioonravi ja platseebo/fulvestrandi efektiivsust võrreldi rahvusvahelises randomiseeritud topeltpimedas paralleelrühmadega mitmekeskuselises uuringus, kus osalesid HR-positiivse, HER2-negatiivse lokaalselt kaugelearenenud rinnavähiga naised, kes ei olnud vastuvõtlikud reseksioonile või ravikavatsusega kiiritusravile või metastaatilise rinnavähiga naised, kelle haigus progresseerus pärast eelnevat endokriinravi (neo)adjuvantravi tingimustes või metastaasidena. Menopaus ei olnud arvestatav tegur.

Kokku randomiseeriti 521 menopausieelses / menopausi eas naist, kelle haigus oli progresseerunud adjuvantse endokriinravi ajal või 12 kuu möödumisel ravi lõpust või eelneva, kaugelearenenud haigusele suunatud endokriinravi jooksul või 1 kuu möödumisel ravi lõpust, suhtes 2:1 palbotsikliibi/fulvestrandi või platseebo/fulvestrandi rühma ja stratifitseeriti järgmiste näitajate põhjal: dokumenteeritud tundlikkus eelneva hormoonravi suhtes, menopausi seisund uuringusse registreerumisel (menopausieelne või menopausis vs. menopausijärgne) ning vistseraalsete metastaaside esinemine. Menopausieelses / menopausi eas naised said LHRH agonist gosereliini. Kaugelearenenud / metastaatilise sümptomaatilise vistseraalse ulatusega patsiendid, kellel esines

lühiajaline eluohtliku tüsistuse risk (k.a raskekujuline kontrollimata efusioon [pleura-, perikardiaalne, peritoneaalne], pulmonaalne lümfangiit, ning üle 50%-line maksahaaratus), ei olnud uuringusse värbamiseks sobilikud.

Patsiendid said määratud ravi kuni haiguse objektiivse progresseerumise, haigusseisundi sümptomaatilise halvenemise, vastuvõetamatu toksilise toime, surma või nõusoleku tagasivõtmiseni, mis iganes toimus esimesena. Üleminek ühest ravirühmast teise oli keelatud.

Palbotsikliibi/fulvestrandi ja platseebo/fulvestrandi ravirühmade patsiendid olid ravieelse demograafiliste näitajate ja prognostiliste tegurite osas hästi sobivad. Uuringusse registreerunud patsientide mediaanvanus oli 57 aastat (vahemikus 29...88). Igas ravirühmas oli enamik patsientidest valgenahalised, menopausijärgses eas ja neil oli dokumenteeritud tundlikkus eelnevale hormoonravile. Ligikaudu 20% patsientidest olid menopausieelses või menopausi eas. Kõik patsiendid olid eelnevalt saanud süsteemset ravi ja enamik iga ravirühma patsientidest oli eelnevalt saanud esmadiagnoositud haiguse raviks kemoterapiat. Rohkem kui pooltel (62%) oli ECOG PS 0, 60% patsientidest olid vistseraalsed metastaasid ja 60% oli eelnevalt saanud esmadiagnoositud haiguse raviks rohkem kui ühe kuuri hormoonravi.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli uuringuarsti hinnatud PFS; hindamisel lähtuti RECIST versioonist 1.1. Toetavad PFS-analüüsid tuginesid sõltumatul kesksel radioloogilisel ülevaatusel. Teiseste tulemusnäitajate hulka kuulusid OR, CBR, OS ning ohutus ja liittulemusnäitajana haigusseisundi halvenemiseni kulunud aeg (*Time To Deterioration* – TTD).

Uuring saavutas esmase tulemusnäitaja, milleks oli uurija hinnatud PFSi pikenedamine vaheanalüüside ajal, mis viidi läbi 82% plaanilistest PFSi juhtudest; tulemused ületasid eelmääratletud Haybittle-Peto efektiivsuspiiri ($\alpha = 0,00135$), näidates statistiliselt oluliselt pikenenud PFSi ja kliiniliselt olulist ravitoimet. Uusimad efektiivsusandmed on toodud tabelis 8.

Pärast 45 kuu pikkust mediaanset jälgimisaega tehti 310 sündmuse (60% randomiseeritud patsientidest) põhjal lõplik OS-i analüüs. Palbotsikliibi pluss fulvestrandi rühmas täheldati platseebo pluss fulvestrandiga võrreldes 6,9-kuulist mediaanse OS-i erinevust. See tulemus ei ole eelnevalt määratletud olulisuse piirväärtuse (0,0235, ühepoolne) järgi statistiliselt oluline. Platseebo pluss fulvestrandi rühmas said 15,5% randomiseeritud patsientidest progresseerumise järgselt ravina palbotsikliibi ja muid CDK inhibiitoreid.

Uuringu PALOMA-3 uuringuarsti hinnatud PFS-i ja lõpliku OS-i andmed on esitatud tabelis 8. Asjassepuutuvad Kaplani-Meieri kõverad on esitatud vastavalt joonistel 2 ja 3.

Tabel 8. Efektiivsuse tulemused – uuring PALOMA-3 (uurija hinnang, ITT populatsioon)

	Uuendatud analüüs (lõppkuupäevaga 23. oktoober 2015)	
	IBRANCE koos fulvestrandiga (N = 347)	Platseebo koos fulvestrandiga (N = 174)
Progressioonivaba elulemus		
Sündmuste arv (%)	200 (57,6)	133 (76,4)
Mediaan [kuud (95% CI)]	11,2 (9,5; 12,9)	4,6 (3,5; 5,6)
Riskitiheduste suhe (95% CI) ja p-väärtus	0,497 (0,398; 0,620), p < 0,000001	
Teised tulemusnäitajad		
OR [% (95% CI)]	26,2 (21,7; 31,2)	13,8 (9,0; 19,8)
OR (mõõdetav haigus) [% (95% CI)]	33,7 (28,1; 39,7)	17,4 (11,5; 24,8)
CBR [% (95% CI)]	68,0 (62,8; 72,9)	39,7 (32,3; 47,3)
Lõplik üldine elulemus (OS) (andmete kogumise lõppkuupäeva 13. aprill 2018 seisuga)		
Sündmuste arv (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Mediaan [kuud (95% CI)]	34,9 (28,8; 40,0)	28,0 (23,6; 34,6)

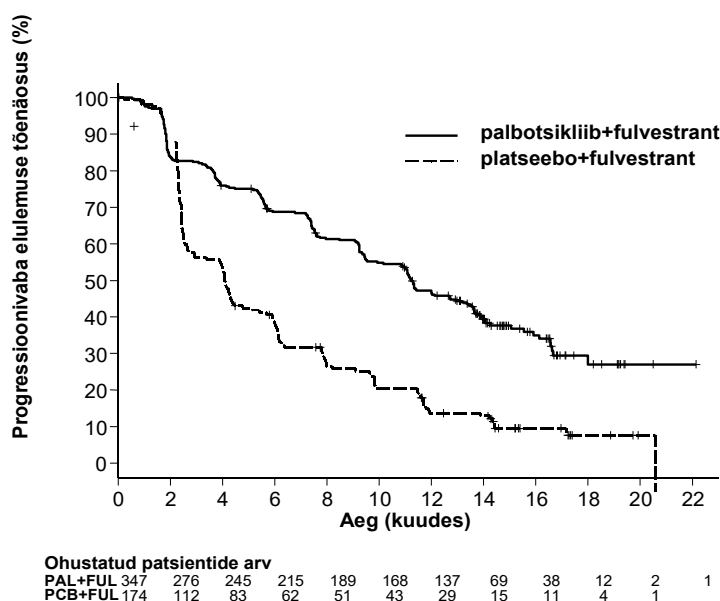
	Uuendatud analüüs (lõppkuupäevaga 23. oktoober 2015)	
	IBRANCE koos fulvestrandiga (N = 347)	Platseebo koos fulvestrandiga (N = 174)
Riskitiheduste suhe (95% CI) ja p-väärtus [†]	0,814 (0,644; 1,029) p=0,0429 ^{†*}	

CBR = kliinilise paranemise määr; CI = usaldusvahemik; N = patsientide arv; OR = objektiivne ravivastus. Teiste tulemusnäitajate tulemused põhinevad kriteeriumide RECIST versiooni 1.1 kohaselt kinnitatud ja kinnitamata ravivastustel.

* Ei ole kliiniliselt oluline.

[†] Ühepoolne p-väärtus logaritmilisest astaktestist, mis on randomiseerimise järgi stratifitseeritud vistseraalsete metastaaside ja tundlikkuse alusel eelnevale endokriinravile.

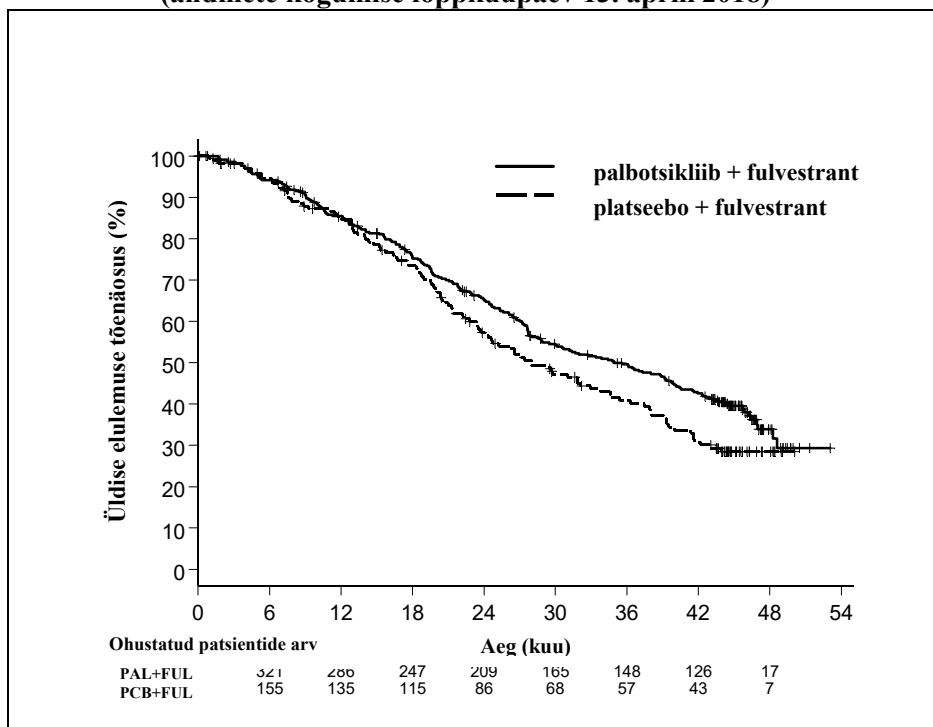
Joonis 2. Kaplani-Meieri progressioonivaba elulemuse kõver (uurijai hinnang, ITT populatsioon) – uuring PALOMA-3 (andmete kogumise lõppkuupäev 23. oktoober 2015)



FUL = fulvestrant, PAL = palbotsikliib, PCB = platseebo

Haiguse progresseerumise riski ja surmaohu vähenemist täheldati kõigis palbotsikliibi/fulvestrandi ravirühma patsientide individuaalsetes alarühmades, mille määratlemisel lähtuti stratifitseerimisteguritest ja ravieelsetest näitajatest. Seda täheldati menopausieelses ja menopausi eas naistel (HR 0,46 [95% CI: 0,28...0,75]), menopausijärgses eas naistel (HR 0,52 [95% CI: 0,40...0,66]), vistseraalsete metastaasidega patsientidel (HR 0,50 [95% CI: 0,38...0,65]) ja vistseraalsete metastaasideta patsientidel (HR 0,48 [95% CI: 0,33...0,71]). Kasu täheldati ka sõltumata metastaasiravi eelnevate raviskeemide arvust nii 0 (HR 0,59 [95% CI: 0,37...0,93]), 1 (HR 0,46 [95% CI: 0,32...0,64]), 2 (HR 0,48 [95% CI: 0,30...0,76]) kui ka ≥ 3 raviskeemi puhul (HR 0,59 [95% CI: 0,28...1,22]).

Joonis 3. Kaplani-Meieri üldise elulemuse kõver (ITT populatsioon) – uuring PALOMA-3 (andmete kogumise lõppkuupäev 13. aprill 2018)



FUL = fulvestrant; PAL = palbotsikliib; PCB = platseebo.

Lisa tõhususe näitajad (OR ja TTR), mida hinnati vistseraalse või mittevistseraalse haigusega patsientide alarühmades, on toodud tabelis 9.

Tabel 9. Uuringu PALOMA-3 efektiivsuse tulemused vistseraalse või mittevistseraalse haigusega (ITT populatsioon)

	Vistseraalne haigus		Mittevistseraalne haigus	
	IBRANCE koos fulvestrandiga (N=206)	Platseebo koos fulvestrandiga (N=105)	IBRANCE koos fulvestrandiga (N=141)	Platseebo koos fulvestrandiga (N=69)
OR [% , (95% CI)]	35,0 (28,5; 41,9)	13,3 (7,5; 21,4)	13,5 (8,3; 20,2)	14,5 (7,2; 25,0)
TTR, mediaan [kuud (vahemik)]	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 = patsientide arv; CI = usaldusvahemik; OR = objektiivne ravivastus põhineb kriteeriumide RECIST versiooni 1.1 kohaselt kinnitatud ja kinnitamata ravivastustel; TTR = aeg esimese tuumorvastuseni

Patsientide teatatud sümptomeid hinnati Euroopa Uuringute ja Vähiravi Organisatsiooni (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC*) elukvaliteedi küsimustiku QLQ-C30 ja selle rinnavähi mooduli EORTC QLQ-BR23 põhjal. Kokku 335 patsienti palbotsikliibi/fulvestrandi ravirühmast ja 166 patsienti fulvestrandi monoterapia rühmast täitsid küsimustiku enne ravi algust ja vähemalt ühel ravialgsel visiidil.

Haigusseisundi halvenemiseni kulunud aeg eelmääratleti kui aeg ravi algusest valu sümptomiskooride esmakordse suurenemiseni ≥ 10 punkti võrra ravieelsetest näitajatest. Palbotsikliibi lisamine fulvestrandile leevendas sümptomeid, pikendades valusümptomite süvenemiseni kulunud aega märkimisväärselt võrreldes platseebo/fulvestrandi kombinatsiooniga (mediaan 8,0 kuud vs. 2,8 kuud, HR = 0,64 [95% CI 0,49; 0,85]; $p < 0,001$).

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama IBRANCE'iga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta rinnakartsinoomi ravis (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Palbotsikliibi farmakokineetikat kirjeldati soliidtuumoriga, sh kaugelearenenud rinnavähiga patsientidel ja tervetel vabatahtlikel.

Imendumine

Palbotsikliibi keskmine C_{max} saavutatakse üldjuhul 6...12 tunni (T_{max}) möödumisel suukaudsest manustamisest. Palbotsikliibi keskmine absoluutne biosaadavus pärast 125 mg suukaudset annust on 46%. Annusevahemikus 25...225 mg suurenevad AUC ja C_{max} üldjuhul proportsionaalselt annusega. Püskonsentratsioon saavutati 8 päeva jooksul pärast korduvat manustamist sagedusega üks kord ööpäevas. Korduval manustamisel sagedusega üks kord ööpäevas on palbotsikliibi akumulatsioonimäär mediaan 2,4 (vahemikus 1,5...4,2).

Toidu mõju

Tühja kõhuga oli ligikaudu 13% populatsioonist palbotsikliibi imendumine väga aeglane ja ekspositsioon väga madal. Söömine suurendas palbotsikliibi ekspositsiooni selles populatsioonis väikeses alarühmas, kuid see ei mõjutanud palbotsikliibi ekspositsiooni ülejäänud populatsioonis kliiniliselt olulisel määral. Võrreldes öise paastumise järgselt manustatud palbotsikliibiga suurenes palbotsikliibi AUC_{inf} ja C_{max} pärast suure rasvasisaldusega toidukorda vastavalt 21% ja 38%, pärast vähese rasvasisaldusega toidukorda vastavalt 12% ja 27% ning pärast mõõduka rasvasisaldusega toidukorda vastavalt 13% ja 24%. Toitu anti kõigil kolmel juhul 1 tund enne ja 2 tundi pärast palbotsikliibi manustamist. Lisaks muule vähendas söömine märkimisväärselt palbotsikliibi inter- ja intraindividuaalset varieeruvust. Nendest tulemustest lähtuvalt tuleb palbotsikliibi võtta koos toiduga (vt lõik 4.2).

Jaotumine

In vitro seondus palbotsikliib inimese plasmavalkudega ~85% ulatuses, sõltumata kontsentratsioonist. Palbotsikliibi keskmine seondumata fraktsioon (f_u) inimese plasmas suurenes *in vivo* neerufunktsiooni kahjustuse raskusastme tõustes astmeliselt. Inimese plasmas *in vivo* sisalduva palbotsikliibi keskmise f_u ja neerufunktsiooni kahjustuse raskusastme vahelise seose osas ei täheldatud selget suundumust. Palbotsikliibi omastamine inimese hepatotsüütide poolt *in vitro* toimus peamiselt läbi passiivse difusiooni. Palbotsikliib ei ole OATP1B1 ega OATP1B3 substraat.

Biotransformatsioon

In vitro ja *in vivo* uuringud on näidanud, et inimestel metaboliseerub palbotsikliib valdavalt maksas. Pärast [^{14}C]palbotsikliibi ühekordse 125 mg annuse suukaudset manustamist inimestele olid palbotsikliibi suurimad peamised metaboliseerumisteed oksüdeerumine ja sulfoneerumine; vähemtähtsad kõrvalteed olid atsüülimine ja glükuroniseerimine. Palbotsikliib oli peamine tsirkuleeriv ravimist pärinev aine plasmas.

Suurem osa preparaadist eritus metaboliitidena. Väljaheites oli olulisim ravimiga seotud koostisaine palbotsikliibi sulfamiinhappe konjugaat, mis moodustas 25,8% manustatud annusest. *In vitro* uuringud inimese hepatotsüütide, maksa tsütosoolsete ja S9 fraktsioonide ning rekombinantsete sulfotransferaasi (*Sulfotransferase*, *SULT*) ensüümidega näitasid, et palbotsikliibi metabolism toimub peamiselt *CY3A* ja *SULT2A1* vahendusel.

Eritumine

Kaugelearenenud rinnavähiga patsientidel oli palbotsikliibi geomeetriline keskmine näiv kliirens pärast suukaudset manustamist 63 l/h ja plasma eritumise keskmine poolväärtusaeg 28,8 tundi. Kuuel tervel meessoost uuringus osalejale, kellele anti ühekordne suukaudne annus [^{14}C]palbotsikliibi, eritus 92% (mediaan) kogu manustatud radioaktiivsest annusest 15 päeva jooksul, peamine eritumistee oli

väljaheide (74% annusest) ning 17% eritus uriiniga. Väljaheite ja uriiniga eritus muutumatul kujul vastavalt 2% ja 7% manustatud palbotsikliibi annusest.

In vitro ei ole kliiniliselt olulistes annustes manustatud palbotsikliib CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 ja 2D6 inhibiitor ega CYP1A2, 2B6, 2C8 ja 3A4 indutseerija.

In vitro hinnangute põhjal võib kliiniliselt olulistes annustes manustatud palbotsikliib vähesel määral inhibeerida orgaaniliste aniooni transporterite (*Organic Anion Transporter*, OAT)1, OAT3, orgaaniliste katiooni transporterite (*Organic Cation Transporter*, OCT)2, orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidide (*Organic Anion Transporting Polypeptide*, OATP)1B1, OATP1B3 ja sapisoolade väljavoolupumba (*Bile Salt Export Pump*, BSEP) toimet.

Patsientide erirühmad

Vanus, sugu ja kehakaal

183 vähihaigel patsiendil läbi viidud populatsiooni farmakokineetika uuringus (50 meessoost ja 133 naissoost patsienti vanusevahemikus 22...89 aastat ja kehakaalu vahemikus 38...123 kg) ei mõjutanud sugu palbotsikliibi ekspositsiooni ning vanusel ja kehakaalul oli palbotsikliibi ekspositsioonile kliiniliselt ebaoluline toime.

Lapsed

Patsientidel vanuses < 18 aastat ei ole palbotsikliibi farmakokineetikat hinnatud.

Maksafunktsiooni kahjustus

Erineva raskusastmega maksafunktsiooni kahjustusega uuritavatega läbi viidud farmakokineetika uuringus saadud andmed osutavad sellele, et seundumata palbotsikliibi ekspositsioon (seundumata AUC_{inf}) vähenes kerge maksafunktsiooni kahjustusega (Child-Pugh klass A) uuritavatel normaalse maksafunktsiooniga uuritavatega võrreldes 17% ning suurenes mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega (Child-Pugh klass B) uuritavatel ja raske maksafunktsiooni kahjustusega (Child-Pugh klass C) uuritavatel vastavalt 34% ja 77%. Normaalse maksafunktsiooniga uuritavatega võrreldes oli maksimaalne seundumata palbotsikliibi ekspositsioon (seundumata C_{max}) kerge, mõõduka ja raske maksafunktsiooni kahjustuse korral vastavalt 7%, 38% ja 72% suurem. Lisaks, tuginedes populatsiooni farmakokineetika analüüsile, mis hõlmas kaugelearenenud vähiga 183 patsienti, kellest 40 olid *National Cancer Institute* (NCI) klassifikatsiooni alusel kerge maksafunktsiooni kahjustusega (üldbilirubiin ≤ normi ülemine piir (ULN) ja aspartaadi aminotransferaas (ASAT) > ULN või üldbilirubiin > 1,0...1,5 × ULN ja mis tahes ASAT), ei mõjutanud kerge maksafunktsiooni kahjustus palbotsikliibi farmakokineetikat.

Neerufunktsiooni kahjustus

Erineva raskusastmega neerufunktsiooni kahjustusega uuritavatega läbi viidud farmakokineetika uuringus saadud andmed osutavad sellele, et palbotsikliibi koguekspositsioon (AUC_{inf}) suurenes kerge neerufunktsiooni kahjustusega (60 ml/min ≤ CrCl < 90 ml/min), mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega (30 ml/min ≤ CrCl < 60 ml/min) ja raske neerufunktsiooni kahjustusega (CrCl < 30 ml/min) uuritavatel normaalse neerufunktsiooniga (CrCl ≥ 90 ml/min) uuritavatega võrreldes vastavalt 39%, 42% ja 31%. Normaalse neerufunktsiooniga uuritavatega võrreldes oli maksimaalne palbotsikliibi ekspositsioon (C_{max}) kerge, mõõduka ja raske neerufunktsiooni kahjustuse korral vastavalt 17%, 12% ja 15% suurem. Lisaks, tuginedes populatsiooni farmakokineetika analüüsile, mis hõlmas kaugelearenenud vähiga 183 patsienti, kellest 73 olid kerge neerufunktsiooni kahjustusega ja 29 mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega, ei mõjutanud kerge ja mõõduka neerufunktsiooni kahjustus palbotsikliibi farmakokineetikat. Hemodialüüsi vajavatel patsientidel ei ole palbotsikliibi farmakokineetikat uuritud.

Rahvus

Tervete vabatahtlikega läbi viidud farmakokineetika uuringus olid palbotsikliibi parameetrite AUC_{inf} ja C_{max} väärtused pärast ühekordse annuse suukaudset manustamist jaapanlastest uuringus osalejatel mitteaasiatidest uuringus osalejatega võrreldes vastavalt 30% ja 35% kõrgemad. Seda tulemust ei saadud siiski järjekindlalt edasistes rinnavähiga jaapanlastest või asiaatidest patsientidega läbi viidud

uuringutes pärast mitme annuse manustamist. Asiaatidest ja mitteasiaatidest uuritavate populatsioonides kogutud kumulatiivsete farmakokineetika, ohutuse ja efektiivsuse andmete alusel ei ole asiaatidest patsientide puhul annuse kohandamise kaalumise vajalik.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Esmased leiud sihtorganites, mis on potentsiaalselt inimestega seotud, hõlmasid 39 nädalat kestnud, rottide ja koertega läbi viidud uuringutes täheldatud hemato-lümfopoeetilisi toimeid ning mõju isasloomade reproduktsiooniorganitele. Ainult rottidel läbi viidud ≥ 15 nädalat kestnud uuringutes täheldatud toimet glükoosi ainevahetusele seostati kõhunäärme leidudega ning teiseste toimetega silmadele, hammastele, neerudele ja rasvkoele; muutusi luukoes täheldati ainult rottidel pärast 27 nädalat kestnud annustamist. Neid süsteemse toksilisuse ilminguid täheldati üldjuhul kliiniliselt olulistel, AUC-l põhinevatel ekspositsioonidel. Lisaks sellele tuvastati telemeetriga hinnatud koertel inimeste kliinilisest ekspositsioonist ≥ 4 -kordsetel, C_{max} -il põhinevatel annustel kardiovaskulaarseid toimeid (korrigeeritud QT [QTc] intervalli pikenedamine, südame löögisageduse aeglustumine, RR-intervalli pikenedamine ja süstoolse vererõhu tõus). Pärast 12-nädalast ravimivaba perioodi glükoosi homöostaasi, pankrease, silmade, neerude ja luukoe kahjustuste pöördumist kinnitada ei saanud; samas täheldati hemato-lümfopoeetilise toime ning isasloomade reproduktsiooniorganitele, silmadele ja rasvkoele avaldunud mõju osalist või täielikku pöördumist.

Kartsinogeensus

Palbotsikliibi kartsinogeensusust hinnati 6-kuulises uuringus transgeensetel hiirtel ja 2-aastases uuringus rottidel. Transgeensetel hiirtel ei tuvastatud palbotsikliibi kasutamisel kartsinogeensusust kuni annuseni 60 mg/kg ööpäevas (täheldatavat toimet mitteavaldav tase [*no observed effect level*, NOEL] oli ligikaudu 11 korda suurem kui AUC-l põhinev inimese kliiniline annus). Palbotsikliibiga seotud kasvajakasvatuste leidude hulka rottidel kuulus kesknärvisüsteemi mikroglia rakkude kasvajakasvatuste esinemissageduse suurenemine isastel rottidel annusega 30 mg/kg ööpäevas. Emastel rottidel ei täheldatud kasvajakasvatuste muutusi ühegi annusega kuni 200 mg/kg ööpäevas. Palbotsikliibiga seotud kartsinogeensususe NOEL oli isas- ja emasloomadel vastavalt 10 mg/kg ööpäevas (ligikaudu 2 korda suurem kui AUC-l põhinev inimese kliiniline annus) ja 200 mg/kg ööpäevas (ligikaudu 4 korda suurem kui AUC-l põhinev inimese kliiniline annus). Isastel rottidel täheldatud kasvajakasvatuste leidude asjakohasus inimesele ei ole teada.

Genotoksilisus

Bakteriaalse pöördmutatsiooni testi (Amesi test) andmeil ei olnud palbotsikliib mutageenne ega indutseerinud struktuursete kromosoomi aberratsioone *in vitro* inimese lümfotsüütide kromosoomi aberratsiooni uurimises.

Annustes ≥ 100 mg/kg ööpäevas indutseeris palbotsikliib aneugeense mehhanismi vahendusel hiina hamstri munasarjarakkude mikrotoomasid *in vitro* ja isaste rottide luuüdi. Aneugeensususe täheldatava toime mitteavaldavale tasemele (*No Observed Effect Level*, NOEL) vastav ekspositsioon loomadel oli ligikaudu 7 korda suurem kui AUC-l põhinev inimese kliiniline annus.

Fertiilsuse kahjustus

Palbotsikliib ei avaldanud toimet emaste rottide paaritumisele ega fertiilsusele annustes kuni 300 mg/kg ööpäevas (ligikaudu 3 korda suurem kui AUC-l põhinev inimese kliiniline annus) ning korduv toksilisuse uuringutes ei täheldatud kõrvaltoimeid emasloomade reproduktiivkudedele annustes kuni 300 mg/kg ööpäevas (rottidel) ega 3 mg/kg ööpäevas (koertel) (vastavalt ligikaudu 5 ja 3 korda suuremad annused kui AUC-l põhinev inimese kliiniline annus).

Rottidel ja koertel tuvastatud mittekliiniliste leidude põhjal arvatakse, et palbotsikliib võib kahjustada meeste reproduktiivsust ja fertiilsust. Munandites, munandimanustes, eesnäärmes ja seemnepõiekestes tuvastatud, palbotsikliibiga seotud leiud olid muu hulgas suguelundi kaalulangus, atroofia või degeneratsioon, hüpospermia, rakujäädid tuubulites, spermatoosoidide liikuvuse aeglustumine ja

väiksem tihedus ning vähenenud sekretsioon. Neid leide täheldati rottidel ja/või koertel vastavalt ≥ 9 -kordsetes või subterapeutilistes annustes võrreldes AUC-l põhineva inimese kliinilise annusega. Meessuguorganitele avaldunud kahjuliku toime osalist pöördumist täheldati rottidel pärast 4-nädalast ravivaba perioodi ja koertel pärast 12-nädalast ravivaba perioodi. Vaatamata neile leidudele meessuguorganites puudus ravimil toime isaste rottide paaritumisele või fertiilsusele prognoositavatel kontsentratsioonidel, mis on 13 korda suuremad kui AUC-l põhinev inimese kliiniline annus.

Arengutoksilisus

Palbotsikliib on rakutsükli reguleerimises osalevate tsükliinisõltuvate kinaaside 4 ja 6 pöörduv inhibiitor. Seetõttu võib see raseduse ajal kasutamisel kahjustada loodet. Tiinetel loomadel oli palbotsikliib lootetoksiline. Rottidel täheldati annustel ≥ 100 mg/kg ööpäevas skeleti arenguhäirete (ribi teke seitsmenda kaelalüli juurde) sagenemist. Emasloomale toksilistes annustes 300 mg/kg ööpäevas (3 korda suurem kui AUC-l põhinev inimese kliiniline annus) täheldati rottidel loote kehakaalu langust. Samuti sagenesid skeleti arenguhäired, sh emasloomale toksilistes annustes 20 mg/kg ööpäevas (4 korda suurem kui AUC-l põhinev inimese kliiniline annus) küülikutel täheldatud väikeste varbalülide teke esijäsemel. Loote tegelikku ekspositsiooni ja ravimi platsentabarjääri ületamist ei ole uuritud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

Mikrokristalliline tselluloos
Laktoosmonohüdraat
Naatriumtärklisglükolaat, tüüp A
Veevaba kolloidne ränidioksiid
Magneesiumstearaat

Kapsli kest

Želatiin
Punane raudoksiid (E172)
Kollane raudoksiid (E172)
Titaandioksiid (E171)

Trükivärv

Šellak
Titaandioksiid (E171)
Ammooniumhüdroksoid (28%-line lahus)
Propüleenglükool
Simetikoon

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PCTFE/PVC-Al blisterribad 7 kapsliga (üks kapsel igas pesas). Iga pakend sisaldab 21 kõvakapslit (3 blisterriba igas pakendis) või 63 kõvakapslit (9 blisterriba igas pakendis).

PP sulguriga HDPE pudelid 21 kõvakapsliga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

8. MÜÜGILOA NUMBRID

IBRANCE 75 mg kõvakapslid

EU/1/16/1147/001

EU/1/16/1147/002

EU/1/16/1147/007

IBRANCE 100 mg kõvakapslid

EU/1/16/1147/003

EU/1/16/1147/004

EU/1/16/1147/008

IBRANCE 125 mg kõvakapslid

EU/1/16/1147/005

EU/1/16/1147/006

EU/1/16/1147/009

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 09. november 2016

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

IBRANCE 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid
IBRANCE 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
IBRANCE 125 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

IBRANCE 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 75 mg palbotsikliibi.

IBRANCE 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg palbotsikliibi.

IBRANCE 125 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 125 mg palbotsikliibi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

IBRANCE 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Ümmargused, 10,3 mm, helelillad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükis „Pfizer“ ja teisel küljel „PBC 75”.

IBRANCE 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Ovaalsed, 15,0 x 8,0 mm, rohelised õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükis „Pfizer“ ja teisel küljel „PBC 100”.

IBRANCE 125 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Ovaalsed, 16,2 x 8,6 mm, helelillad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükis „Pfizer“ ja teisel küljel „PBC 125”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

IBRANCE on näidustatud kasutamiseks hormoonretseptor (HR)-positiivse, inimese epidermaalse kasvufaktori retseptor 2 (HER2)-negatiivse, lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise rinnavähi ravis:

- kombinatsioonis aromataasi inhibiitoriga;
- kombinatsioonis fulvestrandiga naistel, kes on varem endokriinravi saanud (vt lõik 5.1).

Menopausieelses või menopausi eas naistel tuleb endokriinravi kombineerida luteiniseeriva hormooni vabastajahormooni agonistiga.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi IBRANCE'iga tohib alustada ja juhendada ainult vähivastaste ravimpreparaatide kasutamiskogemusega arst.

Annustamine

Soovitatav annus on 125 mg palbotsikliibi üks kord ööpäevas 21 järjestikusel päeval, millele järgneb 7-päevane ravimivaba periood (raviskeem 3/1). Täistsükli kestus on seega 28 päeva. Ravi IBRANCE'iga tuleb jätkata seni, kuni patsient saab ravimist kliinilist kasu või kuni vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni.

Palbotsikliibiga koosmanustamisel tuleb aromataasi inhibiitorit manustada ravimi omaduste kokkuvõttes esitatud raviskeemi kohaselt. Menopausieelses / menopausi eas naistel tuleb palbotsikliibi ja aromataasi inhibiitori kombinatsioonravi alati kombineerida LHRH agonistiga (vt lõik 4.4).

Palbotsikliibiga koosmanustamisel on fulvestrandi soovitatav annus 500 mg intramuskulaarselt 1., 15., ja 29. päeval ning seejärel üks kord kuus. Palun tutvuge fulvestrandi ravimi omaduste kokkuvõttega. Enne ravi alustamist palbotsikliibi ja fulvestrandi kombinatsiooniga ja kogu ravi kestel tuleb menopausieelses / menopausi eas naisi ravida luteiniseeriva hormooni vabastajahormooni (*Luteinizing Hormone-Releasing Hormone*, LHRH) agonistidega, vastavalt kohalikele kliinilistele tavadele.

Patsiente tuleb juhendada võtma annuseid iga päev ligikaudu samal kellaajal. Kui patsient oksendab või jätab annuse vahele, ei tohi sel päeval lisaannust võtta. Järgmine määratud annus tuleb võtta tavalisel ajal.

Annuste kohandamine

IBRANCE'i annuse kohandamisel tuleb lähtuda individuaalsest ohutusest ja taluvusest.

Mõnede kõrvaltoimete ravimisel võib vajalikuks osutuda ravimi manustamise ajutine katkestamine/edasilükkamine ja/või annuste vähendamine või lõpetamine vastavalt tabelites 1, 2 ja 3 toodud annuse vähendamisskeemidele (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Tabel 1. Soovitatavad IBRANCE'i annuse kohandamised kõrvaltoimete korral

Annuse tase	Annus
Soovitatav annus	125 mg ööpäevas
Esimene annuse vähendamine	100 mg ööpäevas
Teine annuse vähendamine	75 mg ööpäevas*

*Kui annus tuleb langetada tasemele alla 75 mg ööpäevas, tuleb ravi katkestada.

Täisvereanalüüsi andmeid tuleb jälgida enne ravi algust IBRANCE'iga, iga tsükli alguses ja esimese kahe tsükli 15. päeval, ning vastavalt kliinilisele vajadusele.

Patsientidel, kellel avaldub esimese kuue tsükli jooksul maksimaalselt 1. või 2. astme neutropeenia, tuleb järjestikuste tsüklite puhul täisvereanalüüsi andmeid jälgida iga kolme kuu järel, enne tsükli alustamist ning vastavalt kliinilisele vajadusele.

IBRANCE'iga ravi saamiseks on soovitatavad järgmised näitajad: neutrofiilide absoluutarv (*Absolute Neutrophil Counts*, ANC) $\geq 1000/\text{mm}^3$ ja trombotsüütide arv $\geq 50\,000/\text{mm}^3$.

Tabel 2. IBRANCE'i annuse kohandamine ja määramine – hematoloogilised toksilisused

CTCAE raskusaste	Annuse kohandamine
1. või 2. aste	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
3 ^a . aste	<p><u>Tsükli 1. päev</u> Peatada IBRANCE'i võtmine kuni seisund taandub ≤ 2. astmele ja jälgida 1 nädala jooksul täisvereanalüüsi andmeid. Kui seisund taandub ≤ 2. astmele, alustada järgmist tsüklit <i>sama annusega</i>.</p> <p><u>Esimese kahe tsükli 15. päev</u> Kui 15. päeval on täheldatav 3. aste, jätkata ravi IBRANCE'iga <i>hetkel kehtiva annusega</i> kuni tsükli lõpuni ja korrata 22. päeval täisvereanalüüsi. Kui 22. päeval on täheldatav 4. aste, vt allpool toodud suuniseid 4. astme annuse kohandamise kohta.</p> <p>Pikaajalisel taastumisel (> 1 nädal) 3. astme neutropeeniast või järjestikuste tsüklite 1. päeval täheldatava korduva 3. astme neutropeenia korral tuleb kaaluda annuse vähendamist.</p>
3. aste, ANC ^b (< 1000...500/mm ³) koos palaviku ≥ 38,5 °C ja/või infektsiooniga	Mis tahes ajahetkel Peatada IBRANCE'i võtmine, kuni seisund taandub ≤ 2. astmele. Jätkata järgmise madalama annusega.
4 ^a . aste	Mis tahes ajahetkel Peatada IBRANCE'i võtmine, kuni seisund taandub ≤ 2. astmele. Jätkata järgmise madalama annusega.

Raskusastmete määramisel on lähtutud CTCAE versioonist 4.0.

ANC=neutrofiilide absoluutarv; CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) – kõrvaltoimete terminoloogia ühtsed kriteeriumid; LLN (*Lower Limit of Normal*) – normväärtuse alumine piir.

^a. Tabel rakendub kõigile hematoloogilistele kõrvaltoimetele v.a lümfopeenia (v.a juhul, kui lümfopeenia teket seostatakse kliiniliste episoodidega, nt oportunistlikud infektsioonid).

^b. ANC: 1. aste: ANC < LLN...1500/mm³; 2. aste: ANC 1000...< 1500/mm³; 3. aste: ANC 500...< 1000/mm³; 4. aste: ANC < 500/mm³.

Tabel 3. IBRANCE'i annuse kohandamine ja määramine – mittehematoloogilised toksilisused

CTCAE raskusaste	Annuse kohandamine
1. või 2. aste	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
≥ 3. astme mittehematoloogiline toksilisus (kui püsib vaatamata ravile)	<p>Peatada ravi, kuni sümptomid taanduvad:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≤ 1. astmele; • ≤ 2. astmele (kui seda ei peeta patsiendile ohtlikuks). <p>Jätkata järgmise madalama annusega.</p>

Raskusastmete määramisel on lähtutud CTCAE versioonist 4.0.

CTCAE – kõrvaltoimete terminoloogia ühtsed kriteeriumid.

Ravi IBRANCE'iga tuleb täielikult lõpetada raske interstitsiaalse kopsuhaigusega (*interstitial lung disease, ILD*) / pneumoniidiga patsientidel (vt lõik 4.4).

Patsientide erirühmad

Eakad

Patsientidel vanuses ≥ 65 aastat ei ole IBRANCE'i annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Maksafunktsiooni kahjustus

Kerge või mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega (Child-Pugh klass A ja B) patsientidel ei ole IBRANCE'i annuse kohandamine vajalik. Raske maksafunktsiooni kahjustusega (Child-Pugh klass C)

patsientide puhul on IBRANCE'i soovitatav annus raviskeemi 3/1 korral 75 mg üks kord ööpäevas (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Neerufunktsiooni kahjustus

Kerge, mõõduka või raske neerufunktsiooni kahjustusega (kreatiniini kliirens [*Creatinine Clearance*, CrCl] ≥ 15 ml/min) patsientidel ei ole IBRANCE'i annuse kohandamine vajalik. Hemodialüüsi vajavate patsientide kohta on andmeid piiratud hulgal, mistõttu soovitusi annustamise kohta ei ole selle patsientide populatsiooni puhul võimalik anda (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed

IBRANCE'i ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses < 18 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

IBRANCE on suukaudseks manustamiseks. Tablette võib võtta koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2). Palbotsikliibi ei tohi võtta koos greipfruudi ega greibimahlaga (vt lõik 4.5).

IBRANCE'i tabletid tuleb tervelt alla neelata (neid ei tohi närida, purustada ega enne allaneelamist poolitada). Tablette, mis on katki, möranenud või mille terviklikkus on mis tahes muul viisil kahjustatud, ei tohi alla neelata.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes.

Naistepuna sisaldavate preparaatide kasutamine (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Menopausieelses / menopausi eas naised

Palbotsikliibi manustamisel kombinatsioonis aromataasi inhibiitoriga menopausieelses / menopausi eas naistele tuleb munasarjad kirurgiliselt eemaldada või LHRH agonistiga supresseerida aromataasi inhibiitorite toimemehhanismi tõttu. Palbotsikliibi koosmanustamist fulvestrandiga menopausieelses / menopausi eas naistele on ainult uuritud kombinatsioonis LHRH agonistiga.

Kriitiline vistseraalne haigus

Palbotsikliibi efektiivsust ja ohutust pole uuritud kriitilise vistseraalse haigusega patsientidel (vt lõik 5.1).

Hematoloogilised häired

Patsientidel, kellel kujuneb välja 3. või 4. astme neutropeenia, on soovitatav esmaste ravitsükliite jooksul annuseid vahele jätta, vähendada või edasi lükata. Vajalik on vastav jälgimine (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Interstitsiaalne kopsuhaigus / pneumoniit

IBRANCE'iga ravitavatel patsientidel võib tekkida raske, eluohtlik või surmaga lõppevILD ja/või pneumoniit, kui seda kasutada kombinatsioonis endokriinraviga.

Kõigis kliinilistes uuringutes kokku (PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3) esines IBRANCE'iga ravitud patsientidest 1,4%-l mis tahes raskusastmega ja 0,1%-l 3. raskusastmegaILD-d/pneumoniiti; 4. raskusastmega või surmaga lõppenud juhtudest ei teatatud. Turuletulekujärgselt on täheldatudILD/pneumoniidi täiendavaid juhtusid, sealhulgas on teatatud surmajuhtudest (vt lõik 4.8).

Patsiente tuleb jälgidaILD-le/pneumoniidile viitavate kopsusümptomite suhtes (nt hüpoksia, köha, düspnoe). Uute või süvenenud respiratoorsete sümptomitega patsientidel, kellel onILD/pneumoniidi kahtlus, tuleb ravi IBRANCE'iga kohe katkestada ja patsiendi seisundit hinnata. Ravi IBRANCE'iga tuleb täielikult lõpetada raskeILD või pneumoniidiga patsientidel (vt lõik 4.2).

Infektsioonid

IBRANCE võib ravimi müelosupressiivse toime tõttu muuta patsiendid vastuvõtlikuks infektsioonidele.

Randomiseeritud kliinilistes uuringutes on IBRANCE'iga ravi saanud patsientidel teatatud infektsioonidest sagedamini kui vastava võrdlusravirühma patsientidel. 3. ja 4. astme infektsioone esines vastavalt 5,6% ja 0,9% IBRANCE'i mis tahes kombinatsioonravi saanud patsientidel (vt lõik 4.8).

Patsiente tuleb hoolikalt jälgida infektsiooni nähtude ja sümptomite suhtes ning ravida meditsiiniliselt sobival viisil (vt lõik 4.2).

Arstid peavad nõustama patsiente viivitamatult teatama mis tahes palavikuepisoodidest.

Maksafunktsiooni kahjustus

Mõõduka või raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidele tuleb IBRANCE'i manustada ettevaatusega ning vajalik on toksilisuse nähtude hoolikas jälgimine (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Neerufunktsiooni kahjustus

Mõõduka või raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidele tuleb IBRANCE'i manustada ettevaatusega ning vajalik on toksilisuse nähtude hoolikas jälgimine (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Samaaegne ravi CYP3A4 inhibiitorite või indutseerijatega

Tugevad CYP3A4 inhibiitorid võivad põhjustada suurenenud toksilisust (vt lõik 4.5). Palbotsikliibravi ajal tuleb vältida tugevate CYP3A inhibiitorite samaaegset kasutamist. Koosmanustamist võib kaaluda ainult pärast võimaliku kasu ja riskide hoolikat hindamist. Kui koosmanustamine tugeva CYP3A4 inhibiitoriga on möödapääsmatu, vähendage IBRANCE'i annust 75 mg üks kord ööpäevas. Tugeva inhibiitori kasutamise lõpetamisel tuleb IBRANCE'i annust suurendada (pärast inhibiitori 3...5 poolväärtusaja möödumist) enne tugeva CYP3A inhibiitori kasutamise alustamist manustatud annusele (vt lõik 4.5).

CYP3A indutseerijate koosmanustamine võib põhjustada palbotsikliibi ekspositsiooni langust, mis omakorda võib viia ravimi efektiivsuse vähenemiseni. Seetõttu tuleb vältida palbotsikliibi koosmanustamist tugevate CYP3A4 indutseerijatega. Palbotsikliibi koosmanustamisel mõõdukate CYP3A indutseerijatega ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 4.5).

Fertiilses eas naised või nende partnerid

Fertiilses eas naised või fertiilses eas naiste partnerid peavad IBRANCE'iga ravi ajal kasutama üliefektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.6).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Palbotsikliib metaboliseerub peamiselt CYP3A ja sulfotransferaasi (SULT) ensüümi SULT2A1 vahendusel. *In vivo* on palbotsikliib nõrk ajast sõltuv CYP3A inhibiitor.

Teiste ravimite toime palbotsikliibi farmakokineetikale

CYP3A inhibiitorite toime

Itrakonasooli mitme 200 mg annuse koosmanustamisel palbotsikliibi ühe 125 mg annusega suurenes palbotsikliibi üldekspositsioon (AUC_{inf}) ja maksimaalne kontsentratsioon (C_{max}) vastavalt ligikaudu 87% ja 34% võrreldes palbotsikliibi ühekordse 125 mg annuse eraldi manustamisega.

Vältida tuleb kooskasutamist tugevate CYP3A inhibiitoritega, sealhulgas, kuid mitte ainult, järgmistega: klaritromütsiin, indinaviir, itrakonasool, ketokonasool, lopinaviir/ritonaviir, nefasodoon, nelfinaviir, posakonasool, sakvinaaviir, telapreviir, telitromütsiin, vorikonasool ning greipfruu või greibimahl (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Mõõdukate ja nõrkade CYP3A inhibiitorite kasutamisel ei ole annuse kohandamine vajalik.

CYP3A indutseerijate toime

Rifampiini mitme 600 mg annuse koosmanustamisel palbotsikliibi ühe 125 mg annusega vähenes palbotsikliibi AUC_{inf} ja C_{max} vastavalt 85% ja 70% võrreldes palbotsikliibi ühekordse 125 mg annuse eraldi manustamisega.

Vältida tuleb kooskasutamist tugevate CYP3A indutseerijatega, sealhulgas, kuid mitte ainult, järgmistega: karbamasepiin, ensalutamiid, fenütoin, rifampiin ja naistepuna (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Mõõduka CYP3A indutseerija modafiniili mitme 400 mg annuse koosmanustamisel IBRANCE'i ühe 125 mg annusega vähenes palbotsikliibi AUC_{inf} ja C_{max} vastavalt 32% ja 11% võrreldes IBRANCE'i ühekordse 125 mg annuse eraldi manustamisega. Mõõdukate CYP3A indutseerijate kasutamisel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 4.4).

Happelisust vähendavate ravimite toime

Prootonpumba inhibiitori (PPI) rabeprasooli mitme annuse koosmanustamine IBRANCE'i ühe 125 mg tabletiga tühja kõhu tingimustes ei avaldanud palbotsikliibi imendumise kiirusele ega ulatusele mingit toimet võrreldes IBRANCE'i ühe 125 mg tableti eraldi manustamisega.

Kuna H₂-retseptori antagonistid ja paiksed antatsiidid avaldavad mao happelisusele nõrgemat toimet kui PPI-d, ei ole tõenäoline, et H₂-retseptori antagonistid või paiksed antatsiidid avaldavad palbotsikliibi ekspositsioonile kliiniliselt olulist toimet.

Palbotsikliibi toime teiste ravimite farmakokineetikale

Palbotsikliib on pärast ööpäevast manustamist annuses 125 mg püsikontsentratsiooni tingimustes nõrk ajast sõltuv CYP3A inhibiitor. Palbotsikliibi mitme annuse koosmanustamisel midasolaamiga suurenes midasolaami AUC_{inf} ja C_{max} vastavalt 61% ja 37% võrreldes midasolaami eraldi manustamisega.

Koosmanustamisel IBRANCE'iga võib vajalikuks osutada kitsa terapeutilise indeksiga tundlike CYP3A substraatide (nt alfentaniil, tsüklosporiin, dihidroergotamiin, ergotamiin, everoliimus, fentanüül, pimosiid, kinidiin, siroliimus ja takroliimus) annuste vähendamine, kuna IBRANCE võib nende ravimite ekspositsiooni suurendada.

Palbotsikliibi ja letrosooli vahelised ravimite koostoimed

Rinnavähiga patsientidel läbi viidud kliinilise uuringu ravimitevaheliste koostoimete hindamisandmete põhjal palbotsikliibi ja letrosooli koosmanustamisel ravimite koostoimeid ei ilmnenud.

Tamoksifeeni toime palbotsikliibi ekspositsioonile

Ravimitevaheliste koostoimete uuringus tervetelt meessoost osalejatelt kogutud andmed näitasid, et

palbotsikliibi ekspositsioonid olid sarnased nii palbotsikliibi üksikannuse koosmanustamisel tamoksifeeni mitme annusega kui ka palbotsikliibi eraldi manustamisel.

Palbotsikliibi ja fulvestrandi vahelised ravimite koostoimed

Rinnavähiga patsientidel läbi viidud kliinilise uuringu andmete põhjal palbotsikliibi ja fulvestrandi koosmanustamisel kliiniliselt olulisi ravimite koostoimeid ei ilmnenud.

Palbotsikliibi ja suukaudsete rasestumisvastaste vahendite vahelised ravimite koostoimed

Palbotsikliibi ja suukaudsete rasestumisvastaste vahendite vahelisi ravimite koostoime uuringuid ei ole läbi viidud (vt lõik 4.6).

In vitro uuringud transporteritega

In vitro andmetel inhibeerib palbotsikliib eeldatavasti soolestiku P-glükoproteiini (*P-Glycoprotein*, P-gp) ja rinnavähi resistentse valgu (*Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP) vahendatud transporti. Seetõttu võib palbotsikliibi manustamine koos ravimitega, mis on P-gp substraadid (nt digoksiin, dabigatraan, kolhitsiin) või BCRP substraadid (nt pravastatiin, rosuvastatiin, sulfasalasiin) suurendada nende ravitoimet ja kõrvaltoimeid.

In vitro andmetel võib palbotsikliib inhibeerida tagasihaarde transporterit OCT1 (*Organic Cationic Transporter 1*, orgaaniline katioonide transporter 1) ning seejärel suurendada selle transporteri substraatide ekspositsiooni (nt metformiin).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised / kontratseptsioon meestel ja naistel

Seda ravimit saavad fertiilses eas naised või nende meessoost partnerid peavad ravi kestel ja vähemalt 3 nädalat (naised) või 14 nädalat (mehed) pärast ravi lõpetamist kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid (nt topeltbarjääri meetod) (vt lõik 4.5).

Rasedus

Palbotsikliibi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). IBRANCE'i ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Inimestel ega loomadel ei ole läbi viidud uuringuid hindamaks palbotsikliibi toimet piimaloomele, ravimi sisaldust rinnapiimas või toimet imetatavale lapsele. Ei ole teada, kas palbotsikliib eritub rinnapiima. Palbotsikliibi saavad patsiendid ei tohi imetada.

Fertiilsus

Mittekliinilistes reproduktiivsusuuringutes ei täheldatud ravimi toimet innatsüklile (emased rotid) ega rottide paaritumisele ja fertiilsusele (isas- või emasloomad). Inimeste fertiilsuse kohta aga andmed puuduvad. Mittekliinilistes ohutusuuringutes tuvastatud leiud isasloomade suguorganites (seemnetorukeste degeneratsioon munandites, munandimanuste hüpospermia, spermatoosoidide liikuvuse aeglustumine ja sperma tiheduse vähenemine ning eesnäärme sekretsiooni vähenemine) viitavad võimalusele, et palbotsikliibravi kahjustab isasloomade fertiilsust (vt lõik 5.3). Seetõttu on soovitatav meestel enne IBRANCE'iga ravi alustamist kaaluda sperma säilitamist.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

IBRANCE mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Siiski võib IBRANCE põhjustada väsimust ja patsiendid peavad olema ettevaatlikud autojuhtimisel ja masinate käsitlemisel.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

IBRANCE'i üldine ohutusprofiil tugineb HR-positiivse, HER2-negatiivse kaugelearenenud või metastaatilise rinnavähi randomiseeritud kliinilistes uuringutes osalenud, palbotsikliibi ja endokriinravi kombinatsiooniga (N = 527 kombinatsioonis letrosooliga ja N = 345 kombinatsioonis fulvestrandiga) ravitud 872 patsiendi koondandmetel.

Randomiseeritud kliinilistes uuringutes palbotsikliibi saanud patsientidel kõige sagedamini teatatud ($\geq 20\%$) mis tahes raskusastme kõrvaltoimed olid neutropeenia, infektsioonid, leukopeenia, väsimus, iiveldus, stomatiit, aneemia, diarröa, alopeetsia ja trombotsütopeenia. Palbotsikliibi kõige sagedamini teatatud ($\geq 2\%$) ≥ 3 . astme kõrvaltoimed olid neutropeenia, leukopeenia, infektsioonid, aneemia, aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse suurenemine, väsimus jaalaniini aminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse suurenemine.

Randomiseeritud kliinilistes uuringutes mis tahes ravikombinatsioonis IBRANCE'i saanud patsientidest 38,4%-l tuli kõrvaltoimete tõttu annust vähendada või kohandada.

Randomiseeritud kliinilistes uuringutes mis tahes ravikombinatsioonis IBRANCE'i saanud patsientidest 5,2%-l tuli kõrvaltoimete tõttu ravi lõplikult ära jätta.

Kõrvaltoimete koondtabel

Tabelis 4 on toodud kolmes randomiseeritud uuringus esinenud kõrvaltoimete koondandmed. Palbotsikliibravi mediaanne aeg kõikide koondandmete kohaselt oli lõpliku üldise elulemuse (*overall survival*, OS) analüüsi ajal 14,8 kuud.

Tabelis 5 antakse ülevaade kolme randomiseeritud uuringu koondandmete alusel täheldatud kõrvalekalletest laborianalüüsides tulemustes.

Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klasside ja esinemissageduse kategooriate kaupa. Esinemissageduste kategooriad on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) ja aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 4. Kõrvaltoimed kolme randomiseeritud uuringu koondandmete kohaselt (N = 872)

Organsüsteemi klass Esinemissagedus Eelistermin ^a	Kõik raskusastmed n (%)	3. aste n (%)	4. aste n (%)
Infektsioonid ja infestatsioonid <i>Väga sage</i> Infektsioonid ^b	516 (59,2)	49 (5,6)	8 (0,9)
Vere ja lümfisüsteemi häired <i>Väga sage</i> Neutropeenia ^c Leukopeenia ^d Aneemia ^e Trombotsütopeenia ^f	716 (82,1) 424 (48,6) 258 (29,6) 194 (22,2)	500 (57,3) 254 (29,1) 45 (5,2) 16 (1,8)	97 (11,1) 7 (0,8) 2 (0,2) 4 (0,5)
<i>Sage</i> Febriilne neutropeenia	12 (1,4)	10 (1,1)	2 (0,2)

Tabel 4. Kõrvaltoimed kolme randomiseeritud uuringu koondandmete kohaselt (N = 872)

Organsüsteemi klass Esinemissagedus Eelistermin^a	Kõik raskusastmed n (%)	3. aste n (%)	4. aste n (%)
Ainevahetus- ja toitumishäired <i>Väga sage</i> Söögiisu langus	152 (17,4)	8 (0,9)	0 (0,0)
Närvisüsteemi häired <i>Sage</i> Maitsetundlikkuse häired	79 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Silma kahjustused <i>Sage</i> Hägune nägemine Pisaravoolu suurenemine Silma kuivus	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)
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired <i>Sage</i> Ninaverejooks ILD/pneumoniit ^{*, i}	77 (8,8) 12 (1,4)	0 (0,0) 1 (0,1)	0 (0,0) 0 (0,0)
Seedetrakti häired <i>Väga sage</i> Stomatiit ^g Iiveldus Kõhulahtisus Oksendamine	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)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused <i>Väga sage</i> Lööve ^h Alopeetsia Kuiv nahk <i>Aeg ajalt</i> Naha erütematoosne luupus [*]	158 (18,1) 234 (26,8) 93 (10,7) 1 (0,1)	7 (0,8) N/A 0 (0,0) 0 (0,0)	0 (0,0) N/A 0 (0,0) 0 (0,0)
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid <i>Väga sage</i> Väsimus Asteenia Palavik	362 (41,5) 118 (13,5) 115 (13,2)	23 (2,6) 14 (1,6) 1 (0,1)	2 (0,2) 1 (0,1) 0 (0,0)
Uuringud <i>Väga sage</i> Suurenenud ALAT Suurenenud ASAT	92 (10,6) 99 (11,4)	18 (2,1) 25 (2,9)	1 (0,1%) 0 (0,0%)

ALAT =alaniini aminotransferaas; ASAT = aspartaadi aminotransferaas; ILD = interstitsiaalne kopsuhaigus; N/n = patsientide arv; N/A = pole kohaldatav.

* Turuletulekujärgselt tuvastatud kõrvaltoime.

a. Eelisterminid on loetletud MedDRA versiooni 17.1 kohaselt.

b. Infektsioonid hõlmab kõiki organsüsteemi klassi „Infektsioonid ja infestatsioonid” kuuluvaid eelistermineid.

c. Neutropeenia hõlmab järgmiseid eelistermineid: neutropeenia, neutrofiilide arvu vähenemine.

d. Leukopeenia hõlmab järgmiseid eelistermineid: leukopeenia, vere valgeliblede arvu vähenemine.

e. Aneemia hõlmab järgmiseid eelistermineid: aneemia, hemoglobiini (taseme) langus e, hematokriti langus.

f. Trombotsütopeenia hõlmab järgmiseid eelistermineid: trombotsütopeenia, trombotsüütide arvu vähenemine.

g. Stomatiit hõlmab järgmiseid eelistermineid: aftoosne stomatiit, keeliit, glossiit, glossodüünia, suuhaavandid, limaskestade põletik, valu suus, orofarüngaalsed vaevused, orofarüngaalne valu, stomatiit.

h. Lööve hõlmab järgmiseid eelistermineid: lööve, makulopapulaarne lööve, sügelev lööve, erütematoosne lööve, papulaarne lööve, dermatiit, akneformne dermatiit, toksiline nahalööve.

i. ILD/pneumoniit hõlmab mis tahes teatatud eelistermineid, mis kuuluvad MedDRA interstitsiaalse kopsuhaiguse (kitsas tähenduses) standarditud päringusse.

Tabel 5. Kolme randomiseeritud uuringu koondandmete alusel täheldatud kõrvalekalded laborianalüüside tulemustes (N = 872)

Kõrvalekalded laborianalüüside tulemustes	IBRANCE koos letrosooli või fulvestrandiga			Võrdlusravirühmad*		
	Kõik raskusastmed (%)	3. aste (%)	4. aste (%)	Kõik raskusastmed (%)	3. aste (%)	4. aste (%)
Leukotsüütide hulga vähenemine	97,4	41,8	1,0	26,2	0,2	0,2
Neutrofiilide hulga vähenemine	95,6	57,5	11,7	17,0	0,9	0,6
Aneemia	80,1	5,6	N/A	42,1	2,3	N/A
Trombotsüütide hulga vähenemine	65,2	1,8	0,5	13,2	0,2	0,0
Suurenenud ASAT	55,5	3,9	0,0	43,3	2,1	0,0
Suurenenud ALAT	46,1	2,5	0,1	33,2	0,4	0,0

ASAT = aspartaadi aminotransferaas; ALAT =alaniini aminotransferaas; N = patsientide arv; N/A = pole kohaldatav

Märkus. Laborianalüüside tulemuste kõrvalekalde raskusastet hinnatakse *National Cancer Institute* (NCI) kriteeriumide CTCAE versiooni 4.0 kohaselt.

* letrosool või fulvestrant

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kokku teatati mis tahes raskusastme neutropeeniast IBRANCE'iga ravi saanute hulgast 716 patsiendil (82,1%) (sõltumata ravikombinatsioonist), 3. astme neutropeeniast teatati 500 patsiendil (57,3%) ja 4. astme neutropeeniast 97 patsiendil (11,1%) (vt tabel 4).

Mediaanne aeg mis tahes raskusastme neutropeenia esimese episoodini oli kolme randomiseeritud kliinilise uuringu lõikes 15 päeva (12...700 päeva) ja \geq 3. astme neutropeenia mediaanne kestus oli 7 päeva.

Febriilsest neutropeeniast teatati 0,9% patsientidest, kes said IBRANCE'i kombinatsioonis fulvestrandiga ja 1,7% patsientidest, kes said palbotsikliibi kombinatsioonis letrosooliga.

Febriilsest neutropeeniast teatati 2% kogu kliinilise programmi raames IBRANCE'i saanud patsientidest.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Palbotsikliibi üleannustamisel võib tekkida nii seedetrakti toksilisus (nt iiveldus, oksendamine) kui ka hematoloogiline toksilisus (nt neutropeenia); mõlemal juhul on näidustatud üldtoetav ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, proteiini kinaasi inhibiitorid, ATCKood: L01XE33.

Toimemehhanism

Palbotsikliib on tsükliinsõltuvate kinaaside (*Cyclin-Dependent Kinases*, CDK) 4 ja 6 pöörduva toimega äärmiselt selektiivne inhibiitor. Tsükliin D1 ja CDK4/6 on mitmetes raku jagunemiseni viivatest signaalradades allpool.

Farmakodünaamilised toimed

Palbotsikliib inhibeerib CDK4/6 ja piirab seega raku jagunemist, blokeerides raku progresseerumist rakutsükli faasist G1 faasi S. Palbotsikliibi testimisel molekulaarselt kirjeldatud rinnavähi rakuliinide paneelis tuvastati ravimi kõrge aktiivsus luminaalsete rinnavähkide, eriti ER-positiivsete rinnavähkide vastu. Rakuliinides näidati, et retinoblastoomi (Rb) kadu oli seotud palbotsikliibi aktiivuse kaoga. Siiski ei ole värskeste tuumoriproovidega jätku-uuringus RB1 ekspressiooni ja tuumorvastuse vahelist seost täheldatud. Sarnaselt ei ole täheldatud seost, kui uuriti vastust palbotsikliibile patsiendi tuumorist saadud ksenograafi *in vivo* mudelitel (PDX mudelid). Saadaolevad kliinilised andmed on esitatud kliinilise efektiivuse ja ohutuse lõigus (vt lõik 5.1).

Südame elektrofüsioloogia

Palbotsikliibi toimet südame löögisageduse järgi korrigeeritud QT intervallile (QTc) hinnati 77 kaugelearenenud rinnavähiga patsiendil; selleks jälgiti ajaliselt vastavaid EKG muutusi võrreldes ravieelsete näitajatega ja vastavaid farmakokineetika andmeid. Palbotsikliib ei pikendanud soovitatava ööpäevase annuse 125 mg juures (raviskeem 3/1) korrigeeritud QT intervalli kliiniliselt olulisel määral.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Randomiseeritud III faasi uuring PALOMA-2: IBRANCE kombinatsioonis letrosooliga

Palbotsikliibi/letrosooli kombinatsioonravi ja platseebo/letrosooli efektiivsust võrreldi rahvusvahelises randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga paralleelrühmadega mitmekeskuselises uuringus, kus osalesid ER-positiivse, HER2-negatiivse lokaalselt kaugelearenenud rinnavähiga naised, kes ei olnud vastuvõtlikud reseksioonile või ravikavatsusega kiiritusravile või metastaatilise rinnavähiga naised, keda ei olnud varem kaugelearenenud haiguse vastu süsteemselt ravitud.

Kokku randomiseeriti 666 menopausijärgses eas naist suhtes 2:1 palbotsikliibi/letrosooli ravirühma või platseebo/letrosooli ravirühma ning stratifitseeriti/jaotati haiguskolde asukoha (vistseraalne vs. mittevistseraalne), (neo)adjuvantravile järgneva ja haiguse taastekkele eelneva tuumorivaba intervalli (*de novo* metastaatiline vs. ≤ 12 kuud vs. > 12 kuud) ning eelnevate vähkkasvaja vastaste (neo)adjuvantsete ravitüüpide (eelnev hormoonravi vs. eelneva hormoonravi puudumine) järgi. Kaugelearenenud sümptomaatilise vistseraalse ulatusega patsiendid, kellel esines lühiajaline eluohtliku tüsistuse risk (k.a raskekujuline kontrollimata efusioon [pleura-, perikardialne, peritoneaalne], pulmonaalne lümfangiit, ning üle 50%-line maksahaaratus), ei olnud uuringusse värbamiseks sobilikud.

Patsiendid said määratud ravi kuni haiguse objektiivse progresseerumise, haigusseisundi sümptomaatilise halvenemise, vastuvõetamatu toksilise toime, surma või nõusoleku tagasivõtmiseni, mis iganes toimus esimesena. Üleminek ühest ravirühmast teise oli keelatud.

Palbotsikliibi/letrosooli ja platseebo/letrosooli ravirühmade patsiendid olid ravieelse demograafiliste andmete ja prognostiliste tegurite osas hästi sobivad. Uuringusse registreeritud patsientide vanuse mediaan oli 62 aastat (vahemikus 28...89 aastat). Enne kaugelearenenud rinnavähi diagnoosi oli 48,3% patsientidest saanud kemoterapiat ja 56,3% hormoonidevastast ravi (neo)adjuvantsetes tingimustes; 37,2% patsientidest oli eelneva, (neo)adjuvantsetes tingimustes teostatava süsteemse ravi kogemuseta. Suuremal osal patsientidest (97,4%) oli ravieelne metastaatiline haigus, 23,6% patsientidest oli ainult luukude hõlmav haigus ja 49,2% patsientidest oli vistseraalne haigus.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus (*Progression-Free Survival, PFS*), mille hindamisel lähtus uuringuarst soliidtuumorite ravivastuse hindamiskriteeriumide (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST*) versioonist 1.1. Teiseste tulemusnäitajate hulka kuulusid objektiivne ravivastus (*Objective Response, OR*), kliinilise paranemise määr (*Clinical Benefit Response, CBR*), üldine elulemus (*Overall Survival, OS*), ohutus ja muutused elukvaliteedis (*Quality of Life, QoL*).

Andmete kogumise lõppkuupäeva 26. veebruar 2016 seisuga saavutas uuring eesmärgi esmase tulemusnäitaja (PFS) parandamise osas. Täheldatud riskitiheduste suhe (*Hazard Ratio, HR*) oli 0,576 (95% usaldusvahemik [*Confidence Interval, CI*]: 0,46; 0,72) palbotsikliibi/letrosooli kasuks; stratifitseeritud logaritmilise astaktesti (*log-rank test*) ühepoolne p-väärtus oli < 0,000001. Esmaste ja teiseste tulemusnäitajate uuendatud analüüs tehti pärast täiendavat 15-kuulist järelkontrolli (andmete kogumise lõppkuupäev 31. mai 2017). Kokku täheldati 405 PFS-i juhtu, vastavalt 245 juhtu (55,2%) palbotsikliibi/letrosooli ravirühmas ja 160 juhtu (72,1%) võrdlusravirühmas.

Tabelis 6 on esitatud efektiivsuse andmed uuringu PALOMA-2 esialgse ja uuendatud analüüsi põhjal, mida hindasid uuringuarst ja sõltumatu ülevaataja.

Tabel 6. Uuringu PALOMA-2 (ravikavatsuslik [intent-to-treat, ITT] populatsioon) efektiivsuse tulemused, mis põhinevad esmase ja uuendatud analüüsi andmetel lõppkuupäeva seisuga

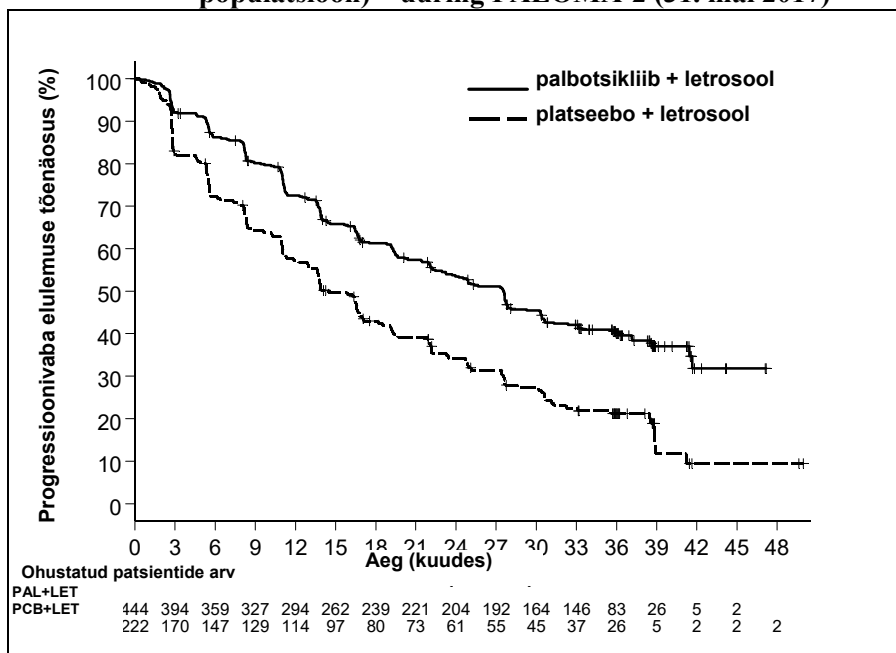
	Esmane analüüs (lõppkuupäevaga 26. veebruar 2016)		Uuendatud analüüs (lõppkuupäevaga 31. mai 2017)	
	IBRANCE koos letrosooliga (N = 444)	Platseebo koos letrosooliga (N = 222)	IBRANCE koos letrosooliga (N = 444)	Platseebo koos letrosooliga (N = 222)
Progressioonivaba elulemus, uurija hinnang				
Sündmuste arv (%)	194 (43,7%)	137 (61,7%)	245 (55,2)	160 (72,1)
PFS-i mediaan [kuud (95% CI)]	24,8 (22,1; NE)	14,5 (12,9; 17,1)	27,6 (22,4; 30,3)	14,5 (12,3; 17,1)
Riskitiheduste suhe [(95% CI) ja p-väärtus]	0,576 (0,463; 0,718), p < 0,000001		0,563 (0,461; 0,687), p < 0,000001	
Progressioonivaba elulemus, sõltumatu hinnang				
Sündmuste arv (%)	152 (34,2%)	96 (43,2%)	193 (43,5)	118 (53,2)
PFS-i mediaan [kuud (95% CI)]	30,5 (27,4; NE)	19,3 (16,4; 30,6)	35,7 (27,7; 38,9)	19,5 (16,6; 26,6)
Riskitiheduste suhe (95% CI) ja ühepoolne p-väärtus	0,653 (0,505; 0,844), p = 0,000532		0,611 (0,485; 0,769), p = 0,000012	
OR* [% (95% CI)]	46,4 (41,7; 51,2)	38,3 (31,9; 45,0)	47,5 (42,8; 52,3)	38,7 (32,3; 45,5)
OR* (möödetav haigus) [% (95% CI)]	60,7 (55,2; 65,9)	49,1 (41,4; 56,9)	62,4 (57,0; 67,6)	49,7 (42,0; 57,4)
CBR* [% (95% CI)]	85,8 (82,2; 88,9)	71,2 (64,7; 77,0)	85,6 (82,0; 88,7)	71,2 (64,7; 77,0)

N = patsientide arv; CI = usaldusvahemik; NE = ei ole võimalik hinnata; OR = objektiivne ravivastus; CBR = kliinilise paranemise määr; PFS = progressioonivaba elulemus.

* Teiseste tulemusnäitajate tulemused põhinevad kriteeriumide RECIST versiooni 1.1 kohaselt kinnitatud ja kinnitamata ravivastustel.

Joonisel 1 on esitatud uuendatud andmetel (lõppkuupäev 31. mai 2017) põhinevad PFS-i Kaplani-Meieri kõverad.

Joonis 1. Kaplani-Meieri progressioonivaba elulemuse kõver (uurija hinnang, ITT populatsioon) – uuring PALOMA-2 (31. mai 2017)



PAL = palbociclib; LET = letrozool; PCB = platseebo.

Ravitoime uuringusisese järjepidevuse uurimiseks viidi läbi seeria eelmääratletud alarühma PFS-i analüüse, kus tugineti prognostilistele teguritele ja ravieelsetele näitajatele. Haiguse progresseerumise riski ja surmaohu vähenemist täheldati palbocicliibi/letrosooli kasuks kõigis ravirühma patsientide individuaalsetes alarühmades, mille määratlemisel lähtuti esmases ja uuendatud analüüsis stratifitseerimisteguritest ja ravieelsetest näitajatest.

Andmete kogumise lõppkuupäeva 31. mai 2017 alusel täheldati riski vähenemist jätkuvalt järgmistes alarühmades: (1) kas vistseraalsete metastaasidega (HR 0,62 [95% CI: 0,47; 0,81], progressioonivaba elulemuse mediaan ([mPFS] 19,3 vs. 12,3 kuud) või vistseraalsete metastaasideta patsiendid (HR 0,50 [95% CI: 0,37; 0,67], mPFS 35,9 kuud vs. 17,0 kuud) ja (2) kas ainult luukude hõlmava haigusega (HR 0,41 [95% CI: 0,26; 0,63], mPFS 36,2 vs. 11,2 kuud) või mitte ainult luukude hõlmava haigusega patsiendid (HR 0,62 [95% CI: 0,50; 0,78], mPFS 24,2 kuud vs. 14,5 kuud). Sarnaselt täheldati haiguse progresseerumise riski ja surmaohu vähenemist palbocicliibi/letrosooli ravirühmas 512-l patsiendil, kelle kasvaja immunohistoemia (HR 0,543 [95% CI: 0,433; 0,681], mPFS 27,4 kuud vs. 13,7 kuud) näitas positiivset Rb valgu ekspressiooni. 51-l patsiendil, kelle kasvaja immunohistoemiline uuring oli negatiivne Rb valgu ekspressioonile, ei olnud erinevus ravirühmades statistiliselt oluline (HR 0,868 [95% CI: 0,424; 1,777], mPFS 23,2 vs. 18,5 kuud) vastavalt palbociclib + letrozool ning platseebo + letrozool ravimirühmades.

Lisa tõhususe näitajad (OR ja aeg esimese tuumorvastuseni [time to response, TTR]), mida hinnati patsientide alarühmades vistseraalse või mittevistseraalse haigusega (põhinevad andmete kogumise lõppkuupäeva 31. mai 2017 uuendatud andmetel), on toodud tabelis 7.

Tabel 7. Uuringu PALOMA-2 efektiivsuse tulemused vistseraalse või mittevistseraalse haigusega patsientidel (ITT populatsioon, andmete kogumise lõppkuupäev 31. mai 2017)

	Vistseraalne haigus		Mittevistseraalne haigus	
	IBRANCE koos letrosooliga (N = 214)	Platseebo koos letrosooliga (N = 110)	IBRANCE koos letrosooliga (N = 230)	Platseebo koos letrosooliga (N = 112)
OR [% (95% CI)]	59,8 (52,9; 66,4)	46,4 (36,8; 56,1)	36,1 (29,9; 42,7)	31,3 (22,8; 40,7)
TTR, mediaan [kuud (vahemik)]	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 = patsientide arv; CI = usaldusvahemik; OR = objektiivne ravivastus põhineb kriteeriumide RECIST versiooni 1.1 kohaselt kinnitatud ja kinnitamata ravivastustel; TTR = aeg esimese tuumorvastuseni

Uuendatud analüüsi tegemise ajal oli mediaanne aeg randomiseerimisest kuni teise järgnenud vähivastase ravini 38,8 kuud palbotsikliibi + letrosool ning 28,8 kuud platseebo + letrosool ravirühmas HR 0,73 (95% CI: 0,58; 0,91).

Randomiseeritud III faasi uuring PALOMA-3: IBRANCE kombinatsioonis fulvestrandiga

Palbotsikliibi/fulvestrandi kombinatsioonravi ja platseebo/fulvestrandi efektiivsust võrreldi rahvusvahelises randomiseeritud topeltpimedas paralleelrühmadega mitmekeskuselises uuringus, kus osalesid HR-positiivse, HER2-negatiivse lokaalselt kaugelearenenud rinnavähiga naised, kes ei olnud vastuvõtlikud reseksioonile või ravikavatsusega kiiritusravile või metastaatilise rinnavähiga naised, kelle haigus progresseerus pärast eelnevat endokriinravi (neo)adjuvantravi tingimustes või metastaasidena. Menopaus ei olnud arvestatav tegur.

Kokku randomiseeriti 521 menopausieelses / menopausi eas naist, kelle haigus oli progresseerunud adjuvantse endokriinravi ajal või 12 kuu möödumisel ravi lõpust või eelneva, kaugelearenenud haigusele suunatud endokriinravi jooksul või 1 kuu möödumisel ravi lõpust, suhtes 2:1 palbotsikliibi/fulvestrandi või platseebo/fulvestrandi rühma ja stratifitseeriti järgmiste näitajate põhjal: dokumenteeritud tundlikkus eelneva hormoonravi suhtes, menopausi seisund uuringusse registreerumisel (menopausieelne või menopausis vs. menopausijärgne) ning vistseraalsete metastaaside esinemine. Menopausieelses / menopausi eas naised said LHRH agonist gosereliini. Kaugelearenenud / metastaatilise sümptomaatilise vistseraalse ulatusega patsiendid, kellel esines lühiajaline eluohtliku tüsistuse risk (k.a raskekujuline kontrollimata efusioon [pleura-, perikardiaalne, peritoneaalne], pulmonaalne lümfangiit, ning üle 50%-line maksahaaratus), ei olnud uuringusse värbamiseks sobilikud.

Patsiendid said määratud ravi kuni haiguse objektiivse progresseerumise, haiguseisundi sümptomaatilise halvenemise, vastuvõetamatu toksilise toime, surma või nõusoleku tagasivõtmiseni, mis iganes toimus esimesena. Üleminek ühest ravirühmast teise oli keelatud.

Palbotsikliibi/fulvestrandi ja platseebo/fulvestrandi ravirühmade patsiendid olid ravieelse demograafiliste näitajate ja prognostiliste tegurite osas hästi sobivad. Uuringusse registreerunud patsientide mediaanvanus oli 57 aastat (vahemikus 29...88). Igas ravirühmas oli enamik patsientidest valgenahalised, menopausijärgses eas ja neil oli dokumenteeritud tundlikkus eelnevale hormoonravile. Ligikaudu 20% patsientidest olid menopausieelses või menopausi eas. Kõik patsiendid olid eelnevalt saanud süsteemset ravi ja enamik iga ravirühma patsientidest oli eelnevalt saanud esmadiagnoositud haiguse raviks kemoteraapiat. Rohkem kui poolel (62%) oli ECOG PS 0, 60% patsientidest olid vistseraalsed metastaasid ja 60% oli eelnevalt saanud esmadiagnoositud haiguse raviks rohkem kui ühe kuuri hormoonravi.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli uuringuarsti hinnatud PFS; hindamisel lähtuti RECIST versioonist 1.1. Toetavad PFS-analüüsid tuginesid sõltumatul kesksel radioloogilisel ülevaatusel.

Teiseste tulemusnäitajate hulka kuulusid OR, CBR, OS ning ohutus ja liittulemusnäitajana haigusseisundi halvenemiseni kulunud aeg (*Time To Deterioration* – TTD).

Uuring saavutas esmase tulemusnäitaja, milleks oli uurija hinnatud PFSi pikenemine vaheanalüüside ajal, mis viidi läbi 82% plaanilistest PFSi juhtudest; tulemused ületasid eelmääratletud Haybittle-Peto efektiivsuspiiri ($\alpha = 0,00135$), näidates statistiliselt oluliselt pikenenud PFSi ja kliiniliselt olulist ravitoimet. Uusimad efektiivsusandmed on toodud tabelis 8.

Pärast 45 kuu pikkust mediaanset jälgimisaega tehti 310 sündmuse (60% randomiseeritud patsientidest) põhjal lõplik OS-i analüüs. Palbotsikliibi pluss fulvestrandi rühmas täheldati platseebo pluss fulvestrandiga võrreldes 6,9-kuulist mediaanse OS-i erinevust. See tulemus ei ole eelnevalt määratletud olulisuse piirväärtuse (0,0235, ühepoolne) järgi statistiliselt oluline. Platseebo pluss fulvestrandi rühmas said 15,5% randomiseeritud patsientidest progresseerumise järgselt ravina palbotsikliibi ja muid CDK inhibiitoreid.

Uuringus PALOMA-3 uuringuarsti hinnatud PFS-i ja lõpliku OS-i andmed on esitatud tabelis 8. Asjassepuutuvad Kaplani-Meieri kõverad on esitatud vastavalt joonistel 2 ja 3.

Tabel 8. Efektiivsuse tulemused – uuring PALOMA-3 (uurija hinnang, ITT populatsioon)

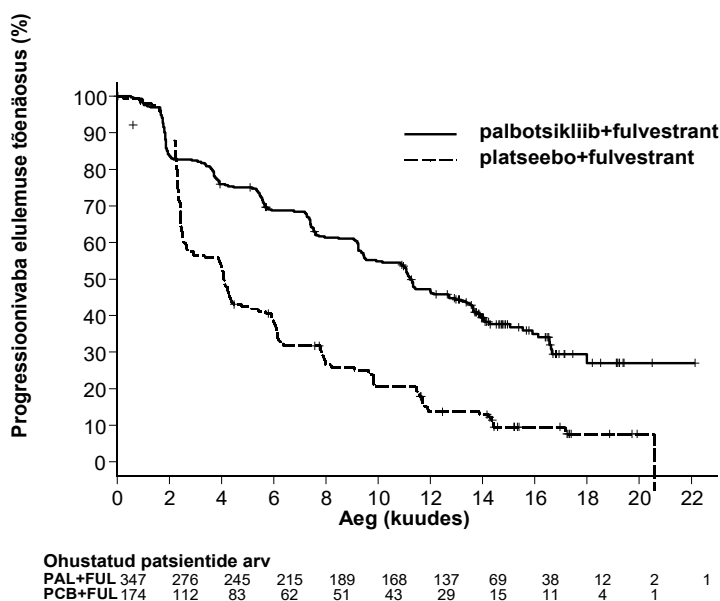
	Uuendatud analüüs (lõppkuupäevaga 23. oktoober 2015)	
	IBRANCE koos fulvestrandiga (N = 347)	Platseebo koos fulvestrandiga (N = 174)
Progressioonivaba elulemus		
Sündmuste arv (%)	200 (57,6)	133 (76,4)
Mediaan [kuud (95% CI)]	11,2 (9,5; 12,9)	4,6 (3,5; 5,6)
Riskitiheduste suhe (95% CI) ja p-väärtus	0,497 (0,398; 0,620), p< 0,000001	
Teised tulemusnäitajad		
OR [% (95% CI)]	26,2 (21,7; 31,2)	13,8 (9,0; 19,8)
OR (mõõdetav haigus) [% (95% CI)]	33,7 (28,1;39,7)	17,4 (11,5; 24,8)
CBR [% (95% CI)]	68,0 (62,8; 72,9)	39,7 (32,3; 47,3)
Lõplik üldine elulemus (OS) (andmete kogumise lõppkuupäeva 13. aprill 2018 seisuga)		
Sündmuste arv (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Mediaan [kuud (95% CI)]	34,9 (28,8; 40,0)	28,0 (23,6; 34,6)
Riskitiheduste suhe (95% CI) ja p-väärtus [†]	0,814 (0,644; 1,029) p=0,0429 ^{†*}	

CBR = kliinilise paranemise määr; CI = usaldusvahemik; N = patsientide arv; OR = objektiivne ravivastus. Teiseste tulemusnäitajate tulemused põhinevad kriteeriumide RECIST versiooni 1.1 kohaselt kinnitatud ja kinnitamata ravivastustel.

* Ei ole kliiniliselt oluline.

[†] Ühepoolne p-väärtus logaritmilisest astaktestist, mis on randomiseerimise järgi stratifitseeritud vistseraalsete metastaaside ja tundlikkuse alusel eelnevale endokriinravile.

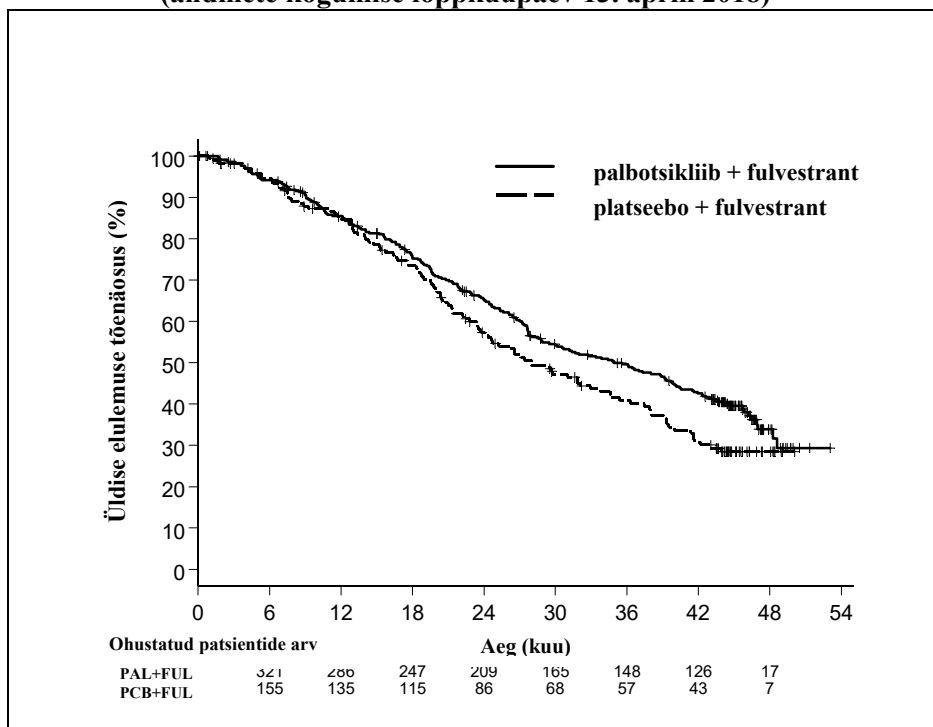
Joonis 2. Kaplani-Meieri progressioonivaba elulemuse kõver (uurijai hinnang, ITT populatsioon) – uuring PALOMA-3 (andmete kogumise lõppkuupäev 23. oktoober 2015)



FUL = fulvestrant, PAL = palbotsikliib, PCB = platseebo

Haiguse progresseerumise riski ja surmaohu vähenemist täheldati kõigis palbotsikliibi/fulvestrandi ravirühma patsientide individuaalsetes alarühmades, mille määratlemisel lähtuti stratifitseerimisteguritest ja ravielsetest näitajatest. Seda täheldati menopausieelses ja menopausi eas naistel (HR 0,46 [95% CI: 0,28...0,75]), menopausijärgses eas naistel (HR 0,52 [95% CI: 0,40...0,66]), vistseraalsete metastaasidega patsientidel (HR 0,50 [95% CI: 0,38...0,65]) ja vistseraalsete metastaasideta patsientidel (HR 0,48 [95% CI: 0,33...0,71]). Kasu täheldati ka sõltumata metastaasiravi eelnevate raviskeemide arvust nii 0 (HR 0,59 [95% CI: 0,37...0,93]), 1 (HR 0,46 [95% CI: 0,32...0,64]), 2 (HR 0,48 [95% CI: 0,30...0,76]) kui ka ≥ 3 raviskeemi puhul (HR 0,59 [95% CI: 0,28...1,22]).

Joonis 3. Kaplani-Meieri üldise elulemuse kõver (ITT populatsioon) – uuring PALOMA-3 (andmete kogumise lõppkuupäev 13. aprill 2018)



FUL = fulvestrant; PAL = palbotsikliib; PCB = platseebo.

Lisa tõhususe näitajad (OR ja TTR), mida hinnati vistseraalse või mittevistseraalse haigusega patsientide alarühmades, on toodud tabelis 9.

Tabel 9. Uuringu PALOMA-3 efektiivsuse tulemused vistseraalse või mittevistseraalse haigusega (ITT populatsioon)

	Vistseraalne haigus		Mittevistseraalne haigus	
	IBRANCE koos fulvestrandiga (N=206)	Platseebo koos fulvestrandiga (N=105)	IBRANCE koos fulvestrandiga (N=141)	Platseebo koos fulvestrandiga (N=69)
OR [% , (95% CI)]	35,0 (28,5; 41,9)	13,3 (7,5; 21,4)	13,5 (8,3; 20,2)	14,5 (7,2; 25,0)
TTR, mediaan [kuud (vahemik)]	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 = patsientide arv; CI = usaldusvahemik; OR = objektiivne ravivastus põhineb kriteeriumide RECIST versiooni 1.1 kohaselt kinnitatud ja kinnitamata ravivastustel; TTR = aeg esimese tuumorvastuseni

Patsientide teatatud sümptomeid hinnati Euroopa Uuringute ja Vähiravi Organisatsiooni (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*, EORTC) elukvaliteedi küsimustiku QLQ-C30 ja selle rinnavähi mooduli EORTC QLQ-BR23 põhjal. Kokku 335 patsienti palbotsikliibi/fulvestrandi ravirühmast ja 166 patsienti fulvestrandi monoterapia rühmast täitsid küsimustiku enne ravi algust ja vähemalt ühel ravialgsel visiidil.

Haigusseisundi halvenemiseni kulunud aeg eelmääratleti kui aeg ravi algusest valu sümptomiskooride esmakordse suurenemiseni ≥ 10 punkti võrra ravieelsetest näitajatest. Palbotsikliibi lisamine fulvestrandile leevendas sümptomeid, pikendades valusümptomite süvenemiseni kulunud aega märkimisväärselt võrreldes platseebo/fulvestrandi kombinatsiooniga (mediaan 8,0 kuud vs. 2,8 kuud, HR = 0,64 [95% CI 0,49; 0,85]; $p < 0,001$).

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama IBRANCE'iga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta rinnakartsinoomi ravis (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Palbotsikliibi farmakokineetikat kirjeldati soliidtuumoriga, sh kaugelearenenud rinnavähiga patsientidel ja tervetel vabatahtlikel.

Imendumine

Palbotsikliibi C_{max} saavutatakse üldjuhul 4...12 tunni (aeg maksimaalse kontsentratsiooni saavutamiseni [T_{max}]) möödumisel IBRANCE'i tablettide suukaudsest manustamisest. Palbotsikliibi keskmine absoluutne biosaadavus pärast 125 mg suukaudset annust on 46%. Annusevahemikus 25...225 mg suurenevad AUC ja C_{max} üldjuhul proportsionaalselt annusega. Püsi kontsentratsioon saavutati 8 päeva jooksul pärast korduvat manustamist sagedusega üks kord ööpäevas. Korduval manustamisel sagedusega üks kord ööpäevas on palbotsikliibi akumulatsioonimäära mediaan 2,4 (vahemikus 1,5...4,2).

Toidu mõju

Kui IBRANCE'i tablette manustati koos suure rasvasisalduse ja suure kalorsusega toiduga (ligikaudu 800...1000 kalorit, millest 150, 250 ja 500...600 kalorit moodustasid vastavalt valgud, süsivesikud ja rasvad), suurenesid palbotsikliibi AUC_{inf} ja C_{max} vastavalt 22% ja 26% ja kui IBRANCE'i tablette manustati koos mõõduka rasvasisalduse ja standardse kalorsusega toiduga (ligikaudu 500...700 kalorit, millest 75...105, 250...350 ja 175...245 kalorit moodustasid vastavalt valgud, süsivesikud ja rasvad), suurenesid palbotsikliibi AUC_{inf} ja C_{max} vastavalt 9% ja 10% võrreldes öise paastumise järgselt manustatud IBRANCE'i tablettidega. Nendest tulemustest lähtuvalt võib palbotsikliibi võtta koos toiduga või ilma.

Jaotumine

In vitro seondus palbotsikliib inimese plasmavalkudega ~85% ulatuses, sõltumata kontsentratsioonist. Palbotsikliibi keskmine seondumata fraktsioon (f_u) inimese plasmas suurenes *in vivo* neerufunktsiooni kahjustuse raskusastme tõustes astmeliselt. Inimese plasmas *in vivo* sisalduva palbotsikliibi keskmise f_u ja neerufunktsiooni kahjustuse raskusastme vahelise seose osas ei täheldatud selget suundumust. Palbotsikliibi omastamine inimese hepatotsüütide poolt *in vitro* toimus peamiselt läbi passiivse difusiooni. Palbotsikliib ei ole OATP1B1 ega OATP1B3 substraat.

Biotransformatsioon

In vitro ja *in vivo* uuringud on näidanud, et inimestel metaboliseerub palbotsikliib valdavalt maksas. Pärast [^{14}C]palbotsikliibi ühekordse 125 mg annuse suukaudset manustamist inimestele olid palbotsikliibi suurimad peamised metaboliseerumisteed oksüdeerumine ja sulfoneerumine; vähemtähtsad kõrvalteed olid atsüülimine ja glükuroniseerimine. Palbotsikliib oli peamine tsirkuleeriv ravimist pärinev aine plasmas.

Suurem osa preparaadist eritus metaboliitidena. Väljaheites oli olulisim ravimiga seotud koostisaine palbotsikliibi sulfamiinhappe konjugaat, mis moodustas 25,8% manustatud annusest. *In vitro* uuringud inimese hepatotsüütide, maksa tsütosoolsete ja S9 fraktsioonide ning rekombinantsete sulfotransferaasi (*Sulfotransferase*, *SULT*) ensüümidega näitasid, et palbotsikliibi metabolism toimub peamiselt *CYO3A* ja *SULT2A1* vahendusel.

Eritumine

Kaugelearenenud rinnavähiga patsientidel oli palbotsikliibi geomeetriline keskmine näiv kliirens pärast suukaudset manustamist 63 l/h ja plasma eritumise keskmine poolväärtusaeg 28,8 tundi. Kuuel tervel meessoost uuringus osalejal, kellele anti ühekordne suukaudne annus [^{14}C]palbotsikliibi, eritus 92% (mediaan) kogu manustatud radioaktiivsest annusest 15 päeva jooksul, peamine eritumistee oli väljaheide (74% annusest) ning 17% eritus uriiniga. Väljaheite ja uriiniga eritus muutumatul kujul vastavalt 2% ja 7% manustatud palbotsikliibi annusest.

In vitro ei ole kliiniliselt olulistes annustes manustatud palbotsikliib CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 ja 2D6 inhibiitor ega CYP1A2, 2B6, 2C8 ja 3A4 indutseerija.

In vitro hinnangute põhjal võib kliiniliselt olulistes annustes manustatud palbotsikliib vähesel määral inhibeerida orgaaniliste aniooni transporterite (*Organic Anion Transporter*, OAT)1, OAT3, orgaaniliste katiooni transporterite (*Organic Cation Transporter*, OCT)2, orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidide (*Organic Anion Transporting Polypeptide*, OATP)1B1, OATP1B3 ja sapisoolade väljavoolupumba (*Bile Salt Export Pump*, BSEP) toimet.

Patsientide erirühmad

Vanus, sugu ja kehakaal

183 vähihaigel patsiendil läbi viidud populatsiooni farmakokineetika uuringus (50 meessoost ja 133 naissoost patsienti vanusevahemikus 22...89 aastat ja kehakaalu vahemikus 38...123 kg) ei mõjutanud sugu palbotsikliibi ekspositsiooni ning vanusel ja kehakaalul oli palbotsikliibi ekspositsioonile kliiniliselt ebaoluline toime.

Lapsed

Patsientidel vanuses < 18 aastat ei ole palbotsikliibi farmakokineetikat hinnatud.

Maksafunktsiooni kahjustus

Erineva raskusastmega maksafunktsiooni kahjustusega uuritavatega läbi viidud farmakokineetika uuringus saadud andmed osutavad sellele, et seundumata palbotsikliibi ekspositsioon (seundumata AUC_{inf}) vähenes kerge maksafunktsiooni kahjustusega (Child-Pugh klass A) uuritavatel normaalse maksafunktsiooniga uuritavatega võrreldes 17% ning suurenes mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega (Child-Pugh klass B) uuritavatel ja raske maksafunktsiooni kahjustusega (Child-Pugh klass C) uuritavatel vastavalt 34% ja 77%. Normaalse maksafunktsiooniga uuritavatega võrreldes oli maksimaalne seundumata palbotsikliibi ekspositsioon (seundumata C_{max}) kerge, mõõduka ja raske maksafunktsiooni kahjustuse korral vastavalt 7%, 38% ja 72% suurem. Lisaks, tuginedes populatsiooni farmakokineetika analüüsile, mis hõlmas kaugelearenenud vähiga 183 patsienti, kellest 40 olid *National Cancer Institute* (NCI) klassifikatsiooni alusel kerge maksafunktsiooni kahjustusega (üldbilirubiin ≤ normi ülemine piir (ULN) ja aspartaadi aminotransferaas (ASAT) > ULN või üldbilirubiin > 1,0...1,5 × ULN ja mis tahes ASAT), ei mõjutanud kerge maksafunktsiooni kahjustus palbotsikliibi farmakokineetikat.

Neerufunktsiooni kahjustus

Erineva raskusastmega neerufunktsiooni kahjustusega uuritavatega läbi viidud farmakokineetika uuringus saadud andmed osutavad sellele, et palbotsikliibi koguekspositsioon (AUC_{inf}) suurenes kerge neerufunktsiooni kahjustusega (60 ml/min ≤ CrCl < 90 ml/min), mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega (30 ml/min ≤ CrCl < 60 ml/min) ja raske neerufunktsiooni kahjustusega (CrCl < 30 ml/min) uuritavatel normaalse neerufunktsiooniga (CrCl ≥ 90 ml/min) uuritavatega võrreldes vastavalt 39%, 42% ja 31%. Normaalse neerufunktsiooniga uuritavatega võrreldes oli maksimaalne palbotsikliibi ekspositsioon (C_{max}) kerge, mõõduka ja raske neerufunktsiooni kahjustuse korral vastavalt 17%, 12% ja 15% suurem. Lisaks, tuginedes populatsiooni farmakokineetika analüüsile, mis hõlmas kaugelearenenud vähiga 183 patsienti, kellest 73 olid kerge neerufunktsiooni kahjustusega ja 29 mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega, ei mõjutanud kerge ja mõõdukas neerufunktsiooni kahjustus palbotsikliibi farmakokineetikat. Hemodialüüsi vajavatel patsientidel ei ole palbotsikliibi farmakokineetikat uuritud.

Rahvus

Tervete vabatahtlikega läbi viidud farmakokineetika uuringus olid palbotsikliibi parameetrite AUC_{inf} ja C_{max} väärtused pärast ühekordse annuse suukaudset manustamist jaapanlastest uuringus osalejatel mitteaasiatidest uuringus osalejatega võrreldes vastavalt 30% ja 35% kõrgemad. Seda tulemust ei saadud siiski järjekindlalt edasistes rinnavähiga jaapanlastest või asiaatidest patsientidega läbi viidud uuringutes pärast mitme annuse manustamist. Asiaatidest ja mitteaasiatidest uuritavate

populatsioonides kogutud kumulatiivsete farmakokineetika, ohutuse ja efektiivsuse andmete alusel ei ole asiatiidest patsientide puhul annuse kohandamise kaalumise vajalik.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Esmased leiud sihtorganites, mis on potentsiaalselt inimestega seotud, hõlmasid 39 nädalat kestnud, rottide ja koertega läbi viidud uuringutes täheldatud hemato-lümfopoeetilisi toimeid ning mõju isasloomade reproduktsiooniorganitele. Ainult rottidel läbi viidud ≥ 15 nädalat kestnud uuringutes täheldatud toimet glükoosi ainevahetusele seostati kõhunäärme leidudega ning teisest toimetega silmadele, hammastele, neerudele ja rasvkoele; muutusi luukoes täheldati ainult rottidel pärast 27 nädalat kestnud annustamist. Neid süsteemse toksilisuse ilminguid täheldati üldjuhul kliiniliselt olulistel, AUC-l põhinevatel ekspositsioonidel. Lisaks sellele tuvastati telemeetriga hinnatud koertel inimeste kliinilisest ekspositsioonist ≥ 4 -kordsetel, C_{max} -il põhinevatel annustel kardiovaskulaarseid toimeid (korrigeeritud QT [QTc] intervalli pikenedamine, südame löögisageduse aeglustumine, RR-intervalli pikenedamine ja süstoolse vererõhu tõus). Pärast 12-nädalast ravimivaba perioodi glükoosi homöostaasi, pankrease, silmade, neerude ja luukoe kahjustuste pöörduvust kinnitada ei saanud; samas täheldati hemato-lümfopoeetilise toime ning isasloomade reproduktsiooniorganitele, silmadele ja rasvkoele avaldunud mõju osalist või täielikku pöörduvust.

Kartsinogeensus

Palbotsikliibi kartsinogeensusust hinnati 6-kuulises uuringus transgeensetel hiirtel ja 2-aastases uuringus rottidel. Transgeensetel hiirtel ei tuvastatud palbotsikliibi kasutamisel kartsinogeensusust kuni annuseni 60 mg/kg ööpäevas (täheldatavat toimet mitteavaldav tase [*no observed effect level*, NOEL] oli ligikaudu 11 korda suurem kui AUC-l põhinev inimese kliiniline annus). Palbotsikliibiga seotud kasvajakasvatuste leidude hulka rottidel kuulus kesknärvisüsteemi mikroglia rakkude kasvajakasvatuste esinemissageduse suurenemine isastel rottidel annusega 30 mg/kg ööpäevas. Emastel rottidel ei täheldatud kasvajakasvatuste muutusi ühegi annusega kuni 200 mg/kg ööpäevas. Palbotsikliibiga seotud kartsinogeensususe NOEL oli isas- ja emasloomadel vastavalt 10 mg/kg ööpäevas (ligikaudu 2 korda suurem kui AUC-l põhinev inimese kliiniline annus) ja 200 mg/kg ööpäevas (ligikaudu 4 korda suurem kui AUC-l põhinev inimese kliiniline annus). Isastel rottidel täheldatud kasvajakasvatuste leidude asjakohasus inimesele ei ole teada.

Genotoksilisus

Bakteriaalse pöördmutatsiooni testi (Amesi test) andmeil ei olnud palbotsikliib mutageenne ega indutseerinud struktuurseid kromosoomi aberratsioone *in vitro* inimese lümfotsüütide kromosoomi aberratsiooni uuringus.

Annustes ≥ 100 mg/kg ööpäevas indutseeris palbotsikliibi aneugeense mehhanismi vahendusel hiina hamstri munasarjakasvatuste mikrotoomasid *in vitro* ja isaste rottide luuüdi. Aneugeensususe täheldatava toime mitteavaldavale tasemele (*No Observed Effect Level*, NOEL) vastav ekspositsioon loomadel oli ligikaudu 7 korda suurem kui AUC-l põhinev inimese kliiniline annus.

Fertiilsuse kahjustus

Palbotsikliib ei avaldanud toimet emaste rottide paaritumisele ega fertiilsusele annustes kuni 300 mg/kg ööpäevas (ligikaudu 3 korda suurem kui AUC-l põhinev inimese kliiniline annus) ning korduv toksilisuse uuringutes ei täheldatud kõrvaltoimeid emasloomade reproduktiivkudedele annustes kuni 300 mg/kg ööpäevas (rottidel) ega 3 mg/kg ööpäevas (koertel) (vastavalt ligikaudu 5 ja 3 korda suuremad annused kui AUC-l põhinev inimese kliiniline annus).

Rottidel ja koertel tuvastatud mittekliiniliste leidude põhjal arvatakse, et palbotsikliib võib kahjustada meeste reproduktiivsust ja fertiilsust. Munandites, munandimanustes, eesnäärmes ja seemnepõiekestes tuvastatud, palbotsikliibiga seotud leiud olid muu hulgas suguelundi kaalulangus, atroofia või degeneratsioon, hüpospermia, rakujäägid tuubulites, spermatoosoidide liikuvuse aeglustumine ja väiksem tihedus ning vähenenud sekretsioon. Neid leide täheldati rottidel ja/või koertel vastavalt

≥ 9-kordsetes või subterapeutilistes annustes võrreldes AUC-l põhineva inimese kliinilise annusega. Meessuguorganitele avaldunud kahjuliku toime osalist pöördumist täheldati rottidel pärast 4-nädalast ravivaba perioodi ja koertel pärast 12-nädalast ravivaba perioodi. Vaatamata neile leidudele meessuguorganites puudus ravimil toime isaste rottide paaritumisele või fertiilsusele prognoositavatel kontsentratsioonidel, mis on 13 korda suuremad kui AUC-l põhinev inimese kliiniline annus.

Arengutoksilisus

Palbotsikliib on rakutsükli reguleerimises osalevate tsükliinisõltuvate kinaaside 4 ja 6 pöörduv inhibiitor. Seetõttu võib see raseduse ajal kasutamisel kahjustada loodet. Tiinetel loomadel oli palbotsikliib lootetoksiline. Rottidel täheldati annustel ≥ 100 mg/kg ööpäevas skeleti arenguhäirete (ribi teke seitsmenda kaelalüli juurde) sagenemist. Emasloomale toksilistes annustes 300 mg/kg ööpäevas (3 korda suurem kui AUC-l põhinev inimese kliiniline annus) täheldati rottidel loote kehakaalu langust. Samuti sagenesid skeleti arenguhäired, sh emasloomale toksilistes annustes 20 mg/kg ööpäevas (4 korda suurem kui AUC-l põhinev inimese kliiniline annus) küülikutel täheldatud väikeste varbalülide teke esijäsemel. Loote tegelikku ekspositsiooni ja ravimi platsentabarjääri ületamist ei ole uuritud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos
Kolloidne ränidioksiid
Krospovidoon
Magneesiumstearaat
Merevaikhape

Õhuke polümeerikate

Hüpromelloos (E464)
Titaandioksiid (E171)
Triatsetiin
Indigokarmiinalumiiniumlakk (E132)
Punane raudoksiid (E172) (ainult 75 mg ja 125 mg tabletid)
Kollane raudoksiid (E172) (ainult 100 mg tabletid)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.
Hoida originaalblisterpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/OPA/Al/PVC/Al blistrilehed, igas 7 õhukese polümeerikattega tabletti (üks õhukese polümeerikattega tablett igas pesas). Ühes pakendis on 21 õhukese polümeerikattega tabletti (3 blistrilehte igas pakendis) või 63 õhukese polümeerikattega tabletti (9 blistrilehte igas pakendis).

PVC/OPA/Al/PVC/Al blistrilehed, igas 7 õhukese polümeerikattega tabletti (üks õhukese polümeerikattega tablett igas pesas), ravimitaskus. Ühes pakendis on 21 õhukese polümeerikattega tabletti (3 ravimitaskut igas pakendis).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

8. MÜÜGILOA NUMBRID

IBRANCE 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/16/1147/010 (21 õhukese polümeerikattega tabletti pakendis)

EU/1/16/1147/011 (63 õhukese polümeerikattega tabletti pakendis)

EU/1/16/1147/016 (21 õhukese polümeerikattega tabletti pakendis)

IBRANCE 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/16/1147/012 (21 õhukese polümeerikattega tabletti pakendis)

EU/1/16/1147/013 (63 õhukese polümeerikattega tabletti pakendis)

EU/1/16/1147/017 (21 õhukese polümeerikattega tabletti pakendis)

IBRANCE 125 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/16/1147/014 (21 õhukese polümeerikattega tabletti pakendis)

EU/1/16/1147/015 (63 õhukese polümeerikattega tabletti pakendis)

EU/1/16/1147/018 (21 õhukese polümeerikattega tabletti pakendis)

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 09. november 2016

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Saksamaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND – 75 MG KAPSLID****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

IBRANCE 75 mg kõvakapslid
palbotsikliib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 75 mg palbotsikliibi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

21 kõvakapslit
63 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/16/1147/001 (21 kõvakapslit)
EU/1/16/1147/007 (63 kõvakapslit)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

ibrance 75 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
75 MG KAPSLID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

IBRANCE 75 mg kõvakapslid
palbotsikliib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Pfizer Europe MA EEIG

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VAHETUL SISEPAKENDIL

PUDELI ETIKETT – 75 MG KAPSLID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

IBRANCE 75 mg kõvakapslid
palbotsikliib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 75 mg palbotsikliibi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

21 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/16/1147/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

ibrance 75 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND – 100 MG KAPSLID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

IBRANCE 100 mg kõvakapslid
palbotsikliib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 100 mg palbotsikliibi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

21 kõvakapslit
63 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/16/1147/003 (21 kõvakapslit)
EU/1/16/1147/008 (63 kõvakapslit)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

ibrance 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
100 MG KAPSLID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

IBRANCE 100 mg kõvakapslid
palbotsikliib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Pfizer Europe MA EEIG

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VAHETUL SISEPAKENDIL

PUDELI ETIKETT – 100 MG KAPSLID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

IBRANCE 100 mg kõvakapslid
palbotsikliib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 100 mg palbotsikliibi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

21 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/16/1147/004

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

ibrance 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöotкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND – 125 MG KAPSLID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

IBRANCE 125 mg kõvakapslid
palbotsikliib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 125 mg palbotsikliibi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

21 kõvakapslit
63 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/16/1147/005 (21 kõvakapslit)
EU/1/16/1147/009 (63 kõvakapslit)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

ibrance 125 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

125 MG KAPSLID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

IBRANCE 125 mg kõvakapslid
palbotsikliib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Pfizer Europe MA EEIG

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VAHETUL SISEPAKENDIL

PUDELI ETIKETT – 125 MG KAPSLID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

IBRANCE 125 mg kõvakapslid
palbotsikliib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 125 mg palbotsikliibi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

21 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/16/1147/006

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

ibrance 125 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND – 75 MG TABLETID, BLISTRITE KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

IBRANCE 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid
palbotsikliib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 75 mg palbotsikliibi.

3. ABIAINED

Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

21 õhukese polümeerikattega tabletti blistrites
63 õhukese polümeerikattega tabletti blistrites

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalblisterpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1147/010 (21 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/16/1147/011 (63 õhukese polümeerikattega tabletti)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

ibrance 75 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
75 MG TABLETID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

IBRANCE 75 mg tabletid
palbotsikliib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Pfizer Europe MA EEIG

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

E, T, K, N, R, L, P

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND – 75 MG TABLETID, BLISTRITEGA RAVIMITASKUTE KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

IBRANCE 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid
palbotsikliib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 75 mg palbotsikliibi.

3. ABIAINED

Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

21 õhukese polümeerikattega tabletti (3 ravimitaskut, igas 7 tabletiga blister)

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalblisterpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1147/016

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

IBRANCE 75 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

SISEPAKEND – RAVIMITASKU 75 MG TABLETTIDEGA

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

IBRANCE 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid
palbotsikliib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 75 mg palbotsikliibi.

3. ABIAINED

Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

7 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

IBRANCE on suukaudseks kasutamiseks. Võtke IBRANCE'i üks kord ööpäevas, iga päev ligikaudu samal ajal koos toiduga või ilma.

Tablett tuleb koos klaasitäie veega tervelt alla neelata. Ärge närige ega purustage tablette. Ärge poolitage tablette enne allaneelamist. Tablette, mis on katki, mõranenud või mille terviklikkus on mis tahes muul viisil kahjustatud, ei tohi alla neelata.

Kui annus jääb vahele või kui te oksendate, võtke järgmine annus ettenähtud ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

Ärge lõpetage IBRANCE'i võtmist, kui teie arst ei ole teile sellekohaseid juhiseid andnud. Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Nädal:	1	2	3
Nädal:	4	IBRANCE'i ei võeta	

Nädala jaoks mõeldud pakendi puhul tehke ring ümber hetkel käimasoleva ravinädala.

Alustage IBRANCE'i võtmist ravimi kättesaamisega samal nädalapäeval.

Võtke IBRANCE'i annus iga päev umbes samal kellaajal.

Märkige üles igapäevase annuse võtmise kellaeg:

—:—

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalblisterpakendis, niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1147/016

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

IBRANCE 75 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
RAVIMITASKU 75 MG TABLETTIDEGA**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

IBRANCE 75 mg tabletid
palbotsikliib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Pfizer Europe MA EEIG

3. KÕLBLIKKUSAEG

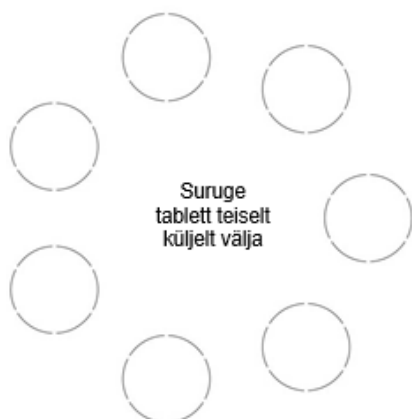
EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

E, T, K, N, R, L, P
Tableti välja võtmiseks suruge



VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND – 100 MG TABLETID, BLISTRITE KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

IBRANCE 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
palbotsikliib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg palbotsikliibi.

3. ABIAINED

Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

21 õhukese polümeerikattega tabletti blistrites
63 õhukese polümeerikattega tabletti blistrites

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalblisterpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1147/012 (21 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/16/1147/013 (63 õhukese polümeerikattega tabletti)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

ibrance 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
100 MG TABLETID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

IBRANCE 100 mg tabletid
palbotsikliib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Pfizer Europe MA EEIG

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

E, T, K, N, R, L, P

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND – 100 MG TABLETID, BLISTRITEGA RAVIMITASKUTE KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

IBRANCE 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
palbotsikliib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg palbotsikliibi.

3. ABIAINED

Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

21 õhukese polümeerikattega tabletti (3 ravimitaskut, igas 7 tabletiga blister)

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalblisterpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1147/017

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

IBRANCE 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

SISEPAKEND – RAVIMITASKU 100 MG TABLETTIDEGA

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

IBRANCE 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
palbotsikliib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg palbotsikliibi.

3. ABIAINED

Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

7 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

IBRANCE on suukaudseks kasutamiseks. Võtke IBRANCE'i üks kord ööpäevas, iga päev ligikaudu samal ajal koos toiduga või ilma.

Tablett tuleb koos klaasitäie veega tervelt alla neelata. Ärge närige ega purustage tablette. Ärge poolitage tablette enne allaneelamist. Tablette, mis on katki, mõranenud või mille terviklikkus on mis tahes muul viisil kahjustatud, ei tohi alla neelata.

Kui annus jääb vahele või kui te oksendate, võtke järgmine annus ettenähtud ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

Ärge lõpetage IBRANCE'i võtmist, kui teie arst ei ole teile sellekohaseid juhiseid andnud. Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Nädal:	1	2	3
Nädal:	4	IBRANCE'i ei võeta	

Nädala jaoks mõeldud pakendi
puhul tehke ring ümber hetkel
käimasoleva ravinädala.

Alustage IBRANCE'i võtmist ravimi
kättesaamisega samal nädalapäeval.

Võtke IBRANCE'i annus iga päev
umbes samal kellaajal.

Märkige üles
igapäevase annuse
võtmise kellaag:

—:—

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalblisterpakendis, niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1147/017

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

IBRANCE 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
RAVIMITASKU 100 MG TABLETTIDEGA**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

IBRANCE 100 mg tabletid
palbotsikliib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Pfizer Europe MA EEIG

3. KÕLBLIKKUSAEG

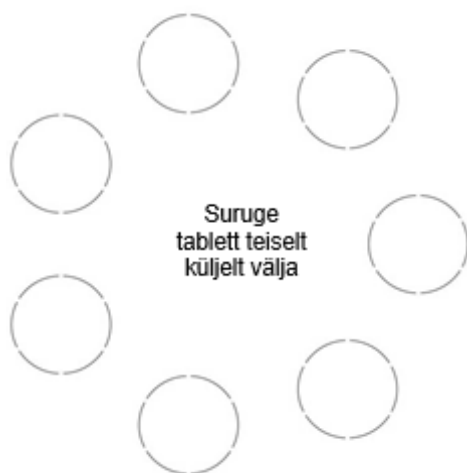
EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

E, T, K, N, R, L, P
Tableti välja võtmiseks suruge



VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND – 125 MG TABLETID, BLISTRITE KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

IBRANCE 125 mg õhukese polümeerikattega tabletid
palbotsikliib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 125 mg palbotsikliibi.

3. ABIAINED

Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

21 õhukese polümeerikattega tabletti blisterites
63 õhukese polümeerikattega tabletti blisterites

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalblisterpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1147/014 (21 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/16/1147/015 (63 õhukese polümeerikattega tabletti)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

ibrance 125 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
125 MG TABLETID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

IBRANCE 125 mg tabletid
palbotsikliib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Pfizer Europe MA EEIG

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

E, T, K, N, R, L, P

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND – 125 MG TABLETID, BLISTRITEGA RAVIMITASKUTE KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

IBRANCE 125 mg õhukese polümeerikattega tabletid
palbotsikliib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 125 mg palbotsikliibi.

3. ABIAINED

Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

21 õhukese polümeerikattega tabletti (3 ravimitaskut, igas 7 tabletiga blister)

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalblisterpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1147/018

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

IBRANCE 125 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

SISEPAKEND – RAVIMITASKU 125 MG TABLETTIDEGA

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

IBRANCE 125 mg õhukese polümeerikattega tabletid
palbotsikliib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 125 mg palbotsikliibi.

3. ABIAINED

Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

7 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

IBRANCE on suukaudseks kasutamiseks. Võtke IBRANCE'i üks kord ööpäevas, iga päev ligikaudu samal ajal koos toiduga või ilma.

Tablett tuleb koos klaasitäie veega tervelt alla neelata. Ärge närige ega purustage tablette. Ärge poolitage tablette enne allaneelamist. Tablette, mis on katki, mõranenud või mille terviklikkus on mis tahes muul viisil kahjustatud, ei tohi alla neelata.

Kui annus jääb vahele või kui te oksendate, võtke järgmine annus ettenähtud ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

Ärge lõpetage IBRANCE'i võtmist, kui teie arst ei ole teile sellekohaseid juhiseid andnud. Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Nädal:	1	2	3
Nädal:	4	IBRANCE'i ei võeta	

Nädala jaoks mõeldud pakendi puhul tehke ring ümber hetkel käimasoleva ravinädala.

Alustage IBRANCE'i võtmist ravimi kättesaamisega samal nädalapäeval.

Võtke IBRANCE'i annus iga päev umbes samal kellaajal.

Märkige üles igapäevase annuse võtmise kellaeg:

—:—

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalblisterpakendis, niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1147/018

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

IBRANCE 125 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
RAVIMITASKU 125 MG TABLETTIDEGA**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

IBRANCE 125 mg tabletid
palbotsikliib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Pfizer Europe MA EEIG

3. KÕLBLIKKUSAEG

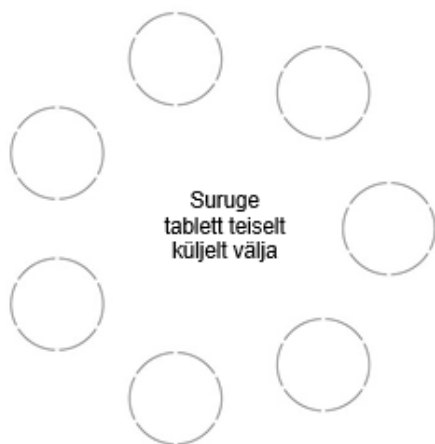
EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

E, T, K, N, R, L, P
Tableti välja võtmiseks suruge



B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

IBRANCE 75 mg kõvakapslid
IBRANCE 100 mg kõvakapslid
IBRANCE 125 mg kõvakapslid
palbotsikliib

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on IBRANCE ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne IBRANCE'i võtmist
3. Kuidas IBRANCE'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas IBRANCE'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on IBRANCE ja milleks seda kasutatakse

IBRANCE on vähivastane ravim, milles sisalduv toimeaine on palbotsikliib.

Palbotsikliib toimib blokeerides valke nimetusega tsükliinisõltuvad kinaasid 4 ja 6, mis reguleerivad rakkude kasvu ja jagunemist. Nende valkude blokeerimine võib aeglustada vähirakkude kasvu ja pidurdada vähkkasvaja progresseerumist.

IBRANCE'i abil ravitakse patsientidel teatud tüüpi rinnavähke (hormoonretseptor-positiivne, inimese epidermaalse kasvufaktori retseptor 2-negatiivne), mis on levinud väljapoole esialgse tuumori piire ja/või muudesse organitesse. Seda manustatakse koos aromataasi inhibiitorite või fulvestrandiga, mida kasutatakse osana vähivastasest hormoonravist.

2. Mida on vaja teada enne IBRANCE'i võtmist

IBRANCE'i ei tohi võtta

- kui olete palbotsikliibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- Ärge võtke IBRANCE'i võtmise ajal naistepuna preparaate (taimsete ravimid, mida kasutatakse kerge depressiooni ja ärevuse ravimiseks).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne IBRANCE'i võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

IBRANCE'i toimel võib väheneda teie vere valgeliblede hulk ja nõrgeneda immuunsüsteem. Seetõttu võib IBRANCE'i võtmise ajal suurenedada infektsioonide tekkerisk.

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui teil tekivad infektsiooni nähud või sümptomid, nagu külmavärinad või palavik.

Ravi ajal analüüsitakse regulaarselt teie verd, et kontrollida IBRANCE'i toimet teie vererakkudele (vere valgelibled, vere punalibled ja vereliistakud).

IBRANCE võib ravi ajal põhjustada rasket või eluohtlikku põletikku kopsus, mis võib lõppeda surmaga. Teatage kohe oma tervishoiutöötajale, kui teil tekib esmakordselt või süveneb mõni alljärgnev sümptom:

- hingamisraskus või hingeldamine;
- kuiv köha;
- valu rinnus.

Lapsed ja noorukid

IBRANCE'i ei tohi kasutada lastel ega noorukitel (alla 18-aastased).

Muud ravimid ja IBRANCE

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. IBRANCE võib mõjutada mõnede ravimite toimet.

IBRANCE'iga kooskasutamisel võivad kõrvaltoimete tekkeriski suurendada eelkõige järgmised ravimid:

- lopinaviir, indinaviir, nelfinaviir, ritonaviir, telapreviir ja sakvinaaviir – kasutatakse HIV infektsiooni ja AIDSi raviks;
- klaritromütsiin ja telitromütsiin – antibiootikumid, mida kasutatakse bakteriaalsete infektsioonide raviks;
- vorikonasool, itrakonasool, ketokonasool ja posakonasool – kasutatakse seeninfektsioonide raviks;
- nefasodoon – kasutatakse depressiooni raviks.

IBRANCE'iga kooskasutamine võib suurendada järgmiste ravimite kõrvaltoimete tekkeriski:

- kinidiin – kasutatakse üldjuhul südame rütmihäirete raviks;
- kolhitsiin – kasutatakse podagra raviks;
- pravastatiin ja rosuvastatiin – kasutatakse kõrge kolesteroolisisalduse raviks;
- sulfasalasiin – kasutatakse reumatoidartriidi raviks;
- alfentaniil – kasutatakse operatsioonidel anesteetikumina; fentanüül – kasutatakse eelprotseduuridel valuvaigistina ja ka anesteetikumina;
- tsüklosporiin, everoliimus, takroliimus ja siroliimus – kasutatakse elundite siirdamisel äratõukereaktsiooni ennetamiseks;
- dihidroergotamiin ja ergotamiin – kasutatakse migreeni raviks;
- pimosiid – kasutatakse skisofreenia ja kroonilise psühhoosi raviks.

Järgmised ravimid võivad IBRANCE'i efektiivsust vähendada:

- karbamasepiin ja fenütoiin – kasutatakse krampihooegade peatamiseks;
- ensalutamiid – kasutatakse eesnäärmevähi raviks;
- rifampiin – kasutatakse tuberkuloosi raviks;
- naistepuna – taimne preparaat, mida kasutatakse kergekujulise depressiooni ja ärevuse raviks.

IBRANCE koos toidu ja joogiga

IBRANCE'i võtmise ajal tuleb vältida greipfruuti ja greibimahla, kuna need võivad suurendada IBRANCE'i kõrvaltoimete tekkeriski.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Raseduse ajal ei tohi IBRANCE'i võtta.

IBRANCE'i kasutamisel tuleb rasestumisest hoiduda.

Kui teie või teie partner võite rasestuda, pidage oma arstiga nõu rasestumisvastaste vahendite osas.

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Seda ravimit saavad fertiilses eas naised või nende meessoost partnerid peavad kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid (nt topeltbarjääri meetod nagu kondoom ja diafragma). Neid meetmeid tuleb kasutada ravi ajal ning naised vähemalt 3 nädalat pärast ravi lõppu ning mehed vähemalt 14 nädalat pärast ravi lõppu.

Imetamine

IBRANCE'i ravi ajal ei tohi imetada. Ei ole teada, kas IBRANCE eritub rinnapiima.

Viljakus

Palbotsikliib võib meestel vähendada viljakust.

Seetõttu on soovitatav meestel enne ravi alustamist IBRANCE'iga kaaluda sperma säilitamist.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Väsimus on IBRANCE'i väga sageli esinev kõrvaltoime. Kui tunnete end ebatavaliselt väsinuna, olge autojuhtimisel ja masinatega töötamisel eriti ettevaatlik.

IBRANCE sisaldab laktoosi ja naatriumi

See ravim sisaldab laktoosi (sisaldub piimas või piimatoodetes). Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes kapslis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas IBRANCE'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

IBRANCE'i soovitatav annus on 125 mg üks kord ööpäevas kolme nädala jooksul, millele järgneb üks nädal, mil te IBRANCE'i ei võta. Teie arst ütleb teile, mitu IBRANCE'i kapslit võtta.

Kui teil tekivad IBRANCE'i kasutamise ajal teatud kõrvaltoimed (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“), võib arst teie annust vähendada või ravi peatada, kas ajutiselt või täielikult. Annust võidakse vähendada kas 75 mg või 100 mg saadaolevale annusele.

Võtke IBRANCE'i üks kord ööpäevas, iga päev ligikaudu samal ajal, eelistatavalt koos toiduga.

Kapsel tuleb koos klaasitäie veega tervelt alla neelata. Ärge närige ega purustage kapsleid. Ärge avage kapsleid.

Kui te võtate IBRANCE'i rohkem kui ette nähtud

Kui olete võtnud IBRANCE'i määratust rohkem, võtke otsekohe ühendust arstiga või pöörduge lähimasse haiglasse. Te võite vajada erakorralist abi.

Võtke karp ja käesolev infoleht kaasa, et arst teaks, mis ravimit te olete võtnud.

Kui te unustate IBRANCE'i võtta

Kui annus jääb vahele või kui te oksendate, võtke järgmine annus ettenähtud ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui kapsel jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate IBRANCE'i võtmise

Ärge lõpetage IBRANCE'i võtmist, kui teie arst ei ole teile sellekohaseid juhiseid andnud.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Võtke viivitamatult ühendust oma arstiga, kui teil tekib ükskõik milline järgmistest sümptomitest:

- palavik, külmavärinad, nõrkus, hingeldamine, veritsus või kergelt tekkivad verevalumid, kuna need võivad olla märgid tõsisest verehaigusest;
- hingamisraskus, kuiv köha või valu rinnus, mis võib olla tunnuseks põletikust kopsus.

IBRANCE'i muude kõrvaltoimete hulka võivad kuuluda järgmised:

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda enam kui ühel inimesel 10-st):

infektsioonid;
vere valgeliblede, vere punaliblede ja vereliistakute arvu vähenemine;
väsimustunne;
söögiisu langus;
suu ja huulte põletik (stomatiit), iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus;
lööve;
juuste väljalangemine;
nõrkus;
palavik;
kõrvalekalded maksafunktsiooni vereanalüüsides;
kuiv nahk.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st):

palavik, millega kaasneb vere valgeliblede arvu vähenemine (febriilne neutropeenia);
hägune nägemine, suurenenud pisaraeritus, silma kuivus;
muutused maitsetajus (düsgeusia);
nina verejooks.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st):

Nahapõletik, mille tagajärjel tekivad punased ketendavad laigud, mis võivad esineda koos liigesevalu ja palavikuga (naha erütematoosne luupus).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas IBRANCE'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudelil või blisterpakendil pärast märget „EXP”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge kasutage seda ravimit, kui märkate pakendil kahjustuse või rikkumise märke.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida IBRANCE sisaldab

- Toimeaine on palbotsikliib. IBRANCE kõvakapslid on saadaval erinevates tugevustes:
- IBRANCE 75 mg kõvakapsel: üks kõvakapsel sisaldab 75 mg palbotsikliibi.
- IBRANCE 100 mg kõvakapsel: üks kõvakapsel sisaldab 100 mg palbotsikliibi.
- IBRANCE 125 mg kõvakapsel: üks kõvakapsel sisaldab 125 mg palbotsikliibi.
- Teised koostisosad on:
Kapsli sisu: mikrokristalliline tselluloos, laktoosmonohüdraat, naatriumtärklisglükolaat tüüp A, veevaba kolloidne ränidioksiid, magneesiumstearaat.
Kapsli kest: želatiin, punane raudoksiid (E172), kollane raudoksiid (E172), titaandioksiid (E171).
Trükivärv: šellak, titaandioksiid (E171), ammooniumhüdrosiid (28%-line lahus), propüleenglükool, simetikoon (vt lõik 2 „IBRANCE sisaldab laktoosi ja naatriumi“).

Kuidas IBRANCE välja näeb ja pakendi sisu

- IBRANCE 75 mg on saadaval läbipaistmatu kõvakapslina, millel on heleoranž kapslikeha (millel on valges trükis „PBC 75”) ja heleoranž kapslikaas (millel on valges trükis „Pfizer”).
- IBRANCE 100 mg on saadaval läbipaistmatu kõvakapslina, millel on heleoranž kapslikeha (millel on valges trükis „PBC 100”) ja karamellpruun kapslikaas (millel on valges trükis „Pfizer”).
- IBRANCE 125 mg on saadaval läbipaistmatu kõvakapslina, millel on karamellpruun kapslikeha (millel on valges trükis „PBC 125”) ja karamellpruun kapslikaas (millel on valges trükis „Pfizer”).

IBRANCE 75 mg, 100 mg ja 125 mg on saadaval blisterpakendites, igas 21 või 63 kõvakapslit ja plastpudelites, igas 21 kõvakapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

Tootja

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

Belgique / België /Belgien

Pfizer S.A. / N.V.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България

Тел.: +359 2 970 4333

Česká republika

Pfizer, spol. s r.o.

Tel.: +420-283-004-111

Danmark

Pfizer ApS

Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH

Tel: +49 (0)30 550055 51000

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal

Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.

Τηλ: +30 210 6785 800

España

Pfizer, S.L.

Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: + 385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland

Tel: 1800 633 363 (toll free)

+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje

Tel. + 370 52 51 4000

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Magyarország

Pfizer Kft.

Tel.: +36-1-488-37-00

Malta

Vivian Corporation Ltd.

Tel: +356 21344610

Nederland

Pfizer BV

Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge

Pfizer AS

Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.

Tel.:+48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.

Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer Romania S.R.L.

Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmaceutске dejavnosti, Ljubljana

Tel.: + 386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel.: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy

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

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Küprose filiaal)
Τηλ+357 22 817690

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Infoleht on viimati uuendatud KK.AAAA.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

IBRANCE 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid IBRANCE 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid IBRANCE 125 mg õhukese polümeerikattega tabletid palbotsikliib

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on IBRANCE ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne IBRANCE'i võtmist
3. Kuidas IBRANCE'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas IBRANCE'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on IBRANCE ja milleks seda kasutatakse

IBRANCE on vähivastane ravim, milles sisalduv toimeaine on palbotsikliib.

Palbotsikliib toimib blokeerides valke nimetusega tsükliinisõltuvad kinaasid 4 ja 6, mis reguleerivad rakkude kasvu ja jagunemist. Nende valkude blokeerimine võib aeglustada vähirakkude kasvu ja pidurdada vähkkasvaja progresseerumist.

IBRANCE'i abil ravitakse patsientidel teatud tüüpi rinnavähke (hormoonretseptor-positiivne, inimese epidermaalse kasvufaktori retseptor 2-negatiivne), mis on levinud väljapoole esialgse tuumori piire ja/või muudesse organitesse. Seda manustatakse koos aromataasi inhibiitorite või fulvestrandiga, mida kasutatakse osana vähivastasest hormoonravist.

2. Mida on vaja teada enne IBRANCE'i võtmist

IBRANCE'i ei tohi võtta

- kui olete palbotsikliibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- Ärge võtke IBRANCE'i võtmise ajal naistepuna preparaate (taimsed ravimid, mida kasutatakse kerge depressiooni ja ärevuse ravimiseks).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne IBRANCE'i võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

IBRANCE'i toimel võib väheneda teie vere valgeliblede hulk ja nõrgeneda immuunsüsteem. Seetõttu võib IBRANCE'i võtmise ajal suurenedada infektsioonide tekkerisk.

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui teil tekivad infektsiooni nähud või sümptomid, nagu külmavärinad või palavik.

Ravi ajal analüüsitakse regulaarselt teie verd, et kontrollida IBRANCE'i toimet teie vererakkudele (vere valgelibled, vere punalibled ja vereliistakud).

IBRANCE võib ravi ajal põhjustada rasket või eluohtlikku põletikku kopsus, mis võib lõppeda surmaga. Teatage kohe oma tervishoiutöötajale, kui teil tekib esmakordselt või süveneb mõni alljärgnev sümptom:

- hingamisraskus või hingeldamine;
- kuiv köha;
- valu rinnus.

Lapsed ja noorukid

IBRANCE'i ei tohi kasutada lastel ega noorukitel (alla 18-aastased).

Muud ravimid ja IBRANCE

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. IBRANCE võib mõjutada mõnede ravimite toimet.

IBRANCE'iga kooskasutamisel võivad kõrvaltoimete tekkeriski suurendada eelkõige järgmised ravimid:

- lopinaviir, indinaviir, nelfinaviir, ritonaviir, telapreviir ja sakvinaaviir – kasutatakse HIV infektsiooni ja AIDSi raviks;
- klaritromütsiin ja telitromütsiin – antibiootikumid, mida kasutatakse bakteriaalsete infektsioonide raviks;
- vorikonasool, itrakonasool, ketokonasool ja posakonasool – kasutatakse seeninfektsioonide raviks;
- nefasodoon – kasutatakse depressiooni raviks.

IBRANCE'iga kooskasutamine võib suurendada järgmiste ravimite kõrvaltoimete tekkeriski:

- kinidiin – kasutatakse üldjuhul südame rütmihäirete raviks;
- kolhitsiin – kasutatakse podagra raviks;
- pravastatiin ja rosuvastatiin – kasutatakse kõrge kolesteroolisisalduse raviks;
- sulfasalasiin – kasutatakse reumatoidartriidi raviks;
- alfentaniil – kasutatakse operatsioonidel anesteetikumina; fentanüül – kasutatakse eelprotseduuridel valuvaigistina ja ka anesteetikumina;
- tsüklosporiin, everoliimus, takroliimus ja siroliimus – kasutatakse elundite siirdamisel äratõukereaktsiooni ennetamiseks;
- dihidroergotamiin ja ergotamiin – kasutatakse migreeni raviks;
- pimosiid – kasutatakse skisofreenia ja kroonilise psühhoosi raviks.

Järgmised ravimid võivad IBRANCE'i efektiivsust vähendada:

- karbamasepiin ja fenütoiin – kasutatakse krampihooegade peatamiseks;
- ensalutamiid – kasutatakse eesnäärmevähi raviks;
- rifampiin – kasutatakse tuberkuloosi raviks;
- naistepuna – taimne preparaat, mida kasutatakse kergekujulise depressiooni ja ärevuse raviks.

IBRANCE koos toidu ja joogiga

IBRANCE'i tablette võib võtta koos toiduga või ilma.

IBRANCE'i võtmise ajal tuleb vältida greipfruuti ja greibimahla, kuna need võivad suurendada IBRANCE'i kõrvaltoimete tekkeriski.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Raseduse ajal ei tohi IBRANCE'i võtta.

IBRANCE'i kasutamisel tuleb rasestumisest hoiduda.

Kui teie või teie partner võite rasestuda, pidage oma arstiga nõu rasestumisvastaste vahendite osas.

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Seda ravimit saavad fertiilses eas naised või nende meessoost partnerid peavad kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid (nt topeltbarjääri meetod nagu kondoom ja diafragma). Neid meetmeid tuleb kasutada ravi ajal ning naised vähemalt 3 nädalat pärast ravi lõppu ning mehed vähemalt 14 nädalat pärast ravi lõppu.

Imetamine

IBRANCE'i ravi ajal ei tohi imetada. Ei ole teada, kas IBRANCE eritub rinnapiima.

Viljakus

Palbotsikliib võib meestel vähendada viljakust.

Seetõttu on soovitatav meestel enne ravi alustamist IBRANCE'iga kaaluda sperma säilitamist.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Väsimus on IBRANCE'i väga sageli esinev kõrvaltoime. Kui tunnete end ebatavaliselt väsinuna, olge autojuhtimisel ja masinatega töötamisel eriti ettevaatlik.

3. Kuidas IBRANCE'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

IBRANCE'i soovitatav annus on 125 mg üks kord ööpäevas kolme nädala jooksul, millele järgneb üks nädal, mil te IBRANCE'i ei võta. Teie arst ütleb teile, mitu IBRANCE'i tabletti võtta.

Kui teil tekivad IBRANCE'i kasutamise ajal teatud kõrvaltoimed (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“), võib arst teie annust vähendada või ravi peatada, kas ajutiselt või täielikult. Annust võidakse vähendada kas 75 mg või 100 mg saadaolevale annusele.

Võtke IBRANCE'i üks kord ööpäevas, iga päev ligikaudu samal ajal koos toiduga või ilma.

Tablett tuleb koos klaasitäie veega tervelt alla neelata. Ärge närige ega purustage tablette. Ärge poolitage tablette enne allaneelamist. Tablette, mis on katki, möranenud või mille terviklikkus on mis tahes muul viisil kahjustatud, ei tohi alla neelata.

Kui te võtate IBRANCE'i rohkem kui ette nähtud

Kui olete võtnud IBRANCE'i määratust rohkem, võtke otsekohe ühendust arstiga või pöörduge lähimasse haiglasse. Te võite vajada erakorralist abi.

Võtke karp ja käesolev infoleht kaasa, et arst teaks, mis ravimit te olete võtnud.

Kui te unustate IBRANCE'i võtta

Kui annus jääb vahele või kui te oksendate, võtke järgmine annus ettenähtud ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate IBRANCE'i võtmise

Ärge lõpetage IBRANCE'i võtmist, kui teie arst ei ole teile sellekohaseid juhiseid andnud.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Võtke viivitamatult ühendust oma arstiga, kui teil tekib ükskõik milline järgmistest sümptomitest:

- palavik, külmavärinad, nõrkus, hingeldamine, veritsus või kergelt tekkivad verevalumid, kuna need võivad olla märgid tõsisest verehaigusest;
- hingamisraskus, kuiv köha või valu rinnus, mis võib olla tunnuseks põletikust kopsus.

IBRANCE'i muude kõrvaltoimete hulka võivad kuuluda järgmised:

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda enam kui ühel inimesel 10-st):

infektsioonid;
vere valgeliblede, vere punaliblede ja vereliistakute arvu vähenemine;
väsimustunne;
söögiisu langus;
suu ja huulte põletik (stomatiit), iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus;
lööve;
juuste väljalangemine;
nõrkus;
palavik;
kõrvalekalded maksafunktsiooni vereanalüüsides;
kuiv nahk.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st):

palavik, millega kaasneb vere valgeliblede arvu vähenemine (febriilne neutropeenia);
hägune nägemine, suurenenud pisaraeritus, silma kuivus;
muutused maitsetajus (düsgeusia);
ninaverejooks.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st):

Nahapõletik, mille tagajärjel tekivad punased ketendavad laigud, mis võivad esineda koos liigesevalu ja palavikuga (naha erütematoosne luupus).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas IBRANCE'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril ja karbil pärast „EXP”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida originaalblisterpakendis, niiskuse eest kaitstult.

Ärge kasutage seda ravimit, kui märkate pakendil kahjustuse või rikkumise märke.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida IBRANCE sisaldab

- Toimeaine on palbotsikliib. IBRANCE õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval erinevates tugevustes:
 - IBRANCE 75 mg õhukese polümeerikattega tablett: üks tablett sisaldab 75 mg palbotsikliibi.
 - IBRANCE 100 mg õhukese polümeerikattega tablett: üks tablett sisaldab 100 mg palbotsikliibi.
 - IBRANCE 125 mg õhukese polümeerikattega tablett: üks tablett sisaldab 125 mg palbotsikliibi.
- Teised koostisosad on:
Tableti sisu: mikrokristalliline tselluloos, kolloidne ränidioksiid, krospovidoon, magneesiumstearaat, merevaikhape.
Õhuke polümeerikate: hüpromelloos (E464), titaandioksiid (E171), triatsetiin, indigokarmiinalumiiniumlakk (E132), punane raudoksiid (E172) (ainult 75 mg ja 125 mg tabletid), kollane raudoksiid (E172) (ainult 100 mg tabletid).

Kuidas IBRANCE välja näeb ja pakendi sisu

- IBRANCE 75 mg tabletid on ümmargused heledillad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on pressitud „Pfizer“ ja teisele küljele „PBC 75”.
- IBRANCE 100 mg tabletid on ovaalsed rohelised õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on pressitud „Pfizer“ ja teisele küljele „PBC 100”.
- IBRANCE 125 mg tabletid on ovaalsed heledillad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on pressitud „Pfizer“ ja teisele küljele „PBC 125”.

IBRANCE 75 mg, 100 mg ja 125 mg on saadaval blistritega pakendites, igas pakendis 21 või 63 tabletti.

IBRANCE 75 mg, 100 mg ja 125 mg on saadaval 7 tabletiga blistrilehes (1 tablett igas pesas), mis on ravimitaskus. Ühes pakendis on 21 tabletti (3 ravimitaskut igas pakendis).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

Tootja

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

Belgique / België / Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς A.E.
Τ☐λ: +30 210 6785 800

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Küprose filiaal)
Τηλ+357 22 817690

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Infoleht on viimati uuendatud KK.AAAA.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.