

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

IBRANCE 75 mg cietās kapsulas
IBRANCE 100 mg cietās kapsulas
IBRANCE 125 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

IBRANCE 75 mg cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur 75 mg palbocikliba (*palbociclib*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra cietā kapsula satur 56 mg laktozes (monohidrāta veidā).

IBRANCE 100 mg cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur 100 mg palbocikliba (*palbociclib*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra cietā kapsula satur 74 mg laktozes (monohidrāta veidā).

IBRANCE 125 mg cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur 125 mg palbocikliba (*palbociclib*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra cietā kapsula satur 93 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula.

IBRANCE 75 mg cietās kapsulas

Necaurspīdīga cietā kapsula ar gaiši oranžu pamatni (uzdrukāts teksts "PBC 75" baltā krāsā) un gaiši oranžu vāciņu (uzdrukāts teksts "Pfizer" baltā krāsā). Kapsulas garums ir $18,0 \pm 0,3$ mm.

IBRANCE 100 mg cietās kapsulas

Necaurspīdīga cietā kapsula ar gaiši oranžu pamatni (uzdrukāts teksts "PBC 100" baltā krāsā) un dzeltenīgi brūnas krāsas vāciņu (uzdrukāts teksts "Pfizer" baltā krāsā). Kapsulas garums ir $19,4 \pm 0,3$ mm.

IBRANCE 125 mg cietās kapsulas

Necaurspīdīga cietā kapsula ar dzeltenīgi brūnas krāsas pamatni (uzdrukāts teksts "PBC 125" baltā krāsā) un dzeltenīgi brūnas krāsas vāciņu (uzdrukāts teksts "Pfizer" baltā krāsā). Kapsulas garums ir $21,7 \pm 0,3$ mm.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

IBRANCE ir indicēts, lai ārstētu hormonu receptora (HR) pozitīvu, cilvēka epidermas augšanas faktora receptora 2 (HER2) negatīvu lokāli progresējošu vai metastātisku krūts vēzi:

- kombinācijā ar aromatāzes inhibitoru;
- kombinācijā ar fulvestrantu sievietēm, kuras iepriekš saņēmušas endokrīnu terapiju (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Sievietēm pirms menopauzes vai perimenopauzes laikā endokrīnā terapija jāapvieno ar luteinizējošo hormonu atbrīvojošā hormona (LHRH) agonistu lietošanu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu ar IBRANCE drīkst uzsākt un uzraudzīt ārsts ar pieredzi pretvēža zāļu lietošanā.

Devas

Ieteicamā deva ir 125 mg palbocikliba vienu reizi dienā 21 dienu pēc kārtas, pēc tam seko 7 dienu ārstēšanas pārtraukums (terapijas shēma 3/1), kas kopā veido pilnu 28 dienu ciklu. Ārstēšana ar IBRANCE jāturpina, kamēr pacientei(-am) novēro klīnisku ieguvumu no terapijas vai kamēr rodas nepieņemama toksicitāte.

Lietojot vienlaicīgi ar palbociklibu, aromatāzes inhibitoru jālieto saskaņā ar devu grafiku, kas norādīts zāļu aprakstā. Sievietēm pirms menopauzes vai perimenopauzes laikā palbocikliba lietošana vienlaicīgi ar aromatāzes inhibitoru vienmēr jāapvieno ar LHRH agonistu lietošanu (skatīt 4.4.apakšpunktu).

Lietojot vienlaicīgi ar palbociklibu, fulvestranta ieteicamā deva ir 500 mg, ko ievada intramuskulāri 1., 15., 29. dienā un pēc tam vienu reizi mēnesī. Lūdzam skatīt fulvestranta zāļu aprakstu. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar palbociklibu un fulvestrantu un visā ārstēšanas gaitā, sievietēm pirms menopauzes/perimenopauzes laikā ir jālieto LHRH agonisti saskaņā ar vietējo klīnisko praksi.

Pacientiem jāiesaka devu lietot aptuveni vienā laikā katru dienu. Ja pacientam ir vemšana vai viņš izlaiž devu, papildu devu nedrīkst lietot tajā pašā dienā. Nākamā izrakstītā deva jālieto parastajā laikā.

Devu pielāgošana

IBRANCE devas pielāgošana ir ieteicama, pamatojoties uz individuālo drošumu un panesamību.

Lai ārstētu noteiktas blakusparādības, var būt nepieciešams īslaicīgi pārtraukt/aizkavēt devas lietošanu un/vai samazināt devu, vai pilnībā pārtraukt lietošanu saskaņā ar devas samazināšanas grafiku 1., 2. un 3. tabulā (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

1. tabula. Ieteicamās IBRANCE devas pielāgošana blakusparādību gadījumā

Devas līmenis	Deva
Ieteicamā deva	125 mg dienā
Pirmā devas samazināšana	100 mg dienā
Otrā devas samazināšana	75 mg dienā*

* Ja nepieciešama turpmāka devas samazināšana, kas būtu mazāka par 75 mg dienā, ārstēšana ir jāpārtrauc.

Pilna asinsaina jākontrolē pirms IBRANCE terapijas uzsākšanas un katra cikla sākumā, kā arī pirmo 2 ciklu 15. dienā un ja klīniski indicēts.

Pacientiem, kuriem pirmo sešu ciklu laikā rodas 1. vai 2. pakāpes (ne augstāka) neitropēnija, ir jāveic pilna asinsainas analīze pirms katra nākamā cikla sākšanas, cikla laikā ik pēc 3 mēnešiem un klīnisku indikāciju gadījumā.

Lai saņemtu palbociklibu, ieteicamajam absolūtajam neitrofilo leukocītu skaitam (ANS) jābūt $\geq 1000/\text{mm}^3$ un trombocītu skaitam jābūt $\geq 50000/\text{mm}^3$.

2. tabula. IBRANCE devas pielāgošana un kontrole – hematoloģiskā toksicitāte

CTCAE pakāpe	Devas pielāgošana
1. vai 2. pakāpe	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
3. pakāpe ^a	<p><u>Cikla 1. diena:</u> Nelietot IBRANCE, kamēr pacients atveseļojas līdz $\leq 2.$ pakāpei, un atkārtot pilnas asinsainas analīzi 1 nedēļas laikā. Kad pacients atveseļojas līdz 2. vai zemākai pakāpei, sākt nākamo ciklu, lietojot <i>tādu pašu devu</i>.</p> <p><u>Pirmo 2 ciklu 15. diena:</u> Ja 15. dienā ir 3. pakāpe, turpināt lietot IBRANCE <i>pašreizējā devā</i>, lai pabeigtu ciklu, un atkārtot pilnas asinsainas izmeklējumu 22. dienā. Ja 22. dienā ir 4. pakāpe, skatīt tālāk sniegtās norādes par devas pielāgošanu pacientiem ar 4. pakāpi.</p> <p>Apsvērt devas samazināšanu, ja atveseļošanās no 3. pakāpes neitropēnijas ieilgst (> 1 nedēļu) vai 3. pakāpes neitropēnija atkārtojas nākamo ciklu 1. dienā.</p>
3. pakāpes ANS ^b (no < 1000 līdz $500/\text{mm}^3$) + drudzis $\geq 38,5$ °C un/vai infekcija	<p>Jebkurā laikā: Nelietot IBRANCE, līdz pacients atveseļojas līdz 2. vai zemākai pakāpei. Atsākt, lietojot nākamo zemāko devu.</p>
4. pakāpe ^a	<p>Jebkurā laikā: Nelietot IBRANCE, līdz pacients atveseļojas līdz 2. vai zemākai pakāpei. Atsākt, lietojot nākamo zemāko devu.</p>

Pakāpes noteiktas atbilstoši CTCAE 4.0.

ANS=*absolute neutrophil counts* (absolūtais neitrofilo leukocītu skaits); CTCAE=*Common Terminology Criteria for Adverse Events* (vispārējie blakusparādību terminoloģijas kritēriji); NZR=normas zemākā robeža.

^a Tabula attiecas uz visām hematoloģiska rakstura nevēlamām blakusparādībām, izņemot limfopēniju (ja vien tā nav saistīta ar klīniskiem notikumiem, piemēram, oportūnistiskām infekcijām).

^b ANS: 1. pakāpe: ANS $< \text{NZR} - 1500/\text{mm}^3$; 2. pakāpe: ANS $1000 - < 1500/\text{mm}^3$; 3. pakāpe: ANS $500 - < 1000/\text{mm}^3$; 4. pakāpe: ANS $< 500/\text{mm}^3$.

3. tabula. IBRANCE devas pielāgošana un kontrole – nehematoloģiskā toksicitāte

CTCAE pakāpe	Devas pielāgošana
1. vai 2. pakāpe	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
3. vai lielākas pakāpes nehematoloģiskā toksicitāte (ja saglabājas, neskatoties uz ārstēšanu)	<p>Nelietot, kamēr simptomi nesamazinās līdz:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. vai zemākai pakāpei; • 2. vai zemākai pakāpei (ja netiek uzskatīts par drošības risku pacientam). <p>Atsākt, lietojot ar nākamo zemāko devu.</p>

Pakāpes noteiktas atbilstoši CTCAE 4.0.

CTCAE=*Common Terminology Criteria for Adverse Events* (vispārējie blakusparādību terminoloģijas kritēriji).

IBRANCE lietošana ir pilnībā jāpārtrauc pacientiem ar intersticiālo plaušu slimību (IPS)/pneimonītu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Pacientiem no 65 gadu vecuma IBRANCE deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

IBRANCE devas pielāgošana nav nepieciešama pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* A un B klase). Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* C klase) ieteicamā IBRANCE deva ir 75 mg vienu reizi dienā ar terapijas shēmu 3/1 (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrens [CrCl] ir ≥ 15 ml/min) devas pielāgošana nav nepieciešama. Dati par pacientiem, kuriem nepieciešama hemodialīze, nav pietiekami, lai sniegtu ieteikumus par devas pielāgošanu šai pacientu grupai (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

IBRANCE drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, nav pierādīti. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

IBRANCE paredzēts iekšķīgai lietošanai. Zāles jālieto kopā ar uzturu, vēlams maltītes laikā, lai nodrošinātu vienmērīgu palbocikliba iedarbību (skatīt 5.2. apakšpunktu). Palbociklibu nedrīkst lietot kopā ar greipfrūtiem vai greipfrūtu sulu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

IBRANCE kapsulas jānorij veselas (pirms norīšanas tās nedrīkst sakošļāt, sasmalcināt vai atvērt). Kapsulu nedrīkst norīt, ja tā ir pārlauzta, saplaisājusī vai citādi bojāta.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*) saturošu līdzekļu lietošana (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Sievietes pirms menopauzes/perimenopauzes laikā

Ja sievietēm pirms menopauzes/perimenopauzes laikā lieto palbociklibu kombinācijā ar aromatāzes inhibitoru, obligāti ir nepieciešama olnīcu ablācija vai nomākšana ar LHRH agonistu aromatāzes inhibitoru darbības mehānisma dēļ. Sievietēm pirms menopauzes/perimenopauzes laikā palbocikliba kombinācijā ar fulvestrānu ir pētīts tikai kombinācijā ar LHRH agonistu.

Kritiska viscerālā slimība

Palbocikliba efektivitāte un drošums nav pētīti pacientiem ar kritisku viscerālu slimību (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Hematoloģiskie traucējumi

Pacientiem, kuriem rodas 3. vai 4. pakāpes neitropēnija, ir ieteicams pārtraukt zāļu lietošanu vai arī samazināt vai atlikt devu, sākot ārstēšanas ciklus. Jāveic atbilstoša kontrole (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Intersticiāla plaušu slimība/pneimonīts

Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar IBRANCE vienlaicīgi ar endokrīnu terapiju, var rasties smaga, dzīvībai bīstama vai letāla IPS un/vai pneimonīts.

Klīniskajos pētījumos (PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3) 1,4% pacientu, kuri tika ārstēti ar IBRANCE, radās jebkuras pakāpes IPS/pneimonīts, 0,1% bija 3. pakāpe un netika ziņots par 4. pakāpi vai letāliem gadījumiem. Papildu IPS/pneimonīta gadījumi tika novēroti pēcreģistrācijas periodā, un tika ziņots par letāliem iznākumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacienti jākontrolē, vai nerodas plaušu simptomi, kas liecina par IPS/pneimonītu (piemēram, hipoksija, klepus, aizdusa). Ja pacientiem parādās jauni elpceļu simptomi vai pasliktinās esošie, un ir aizdomas par IPS/pneimonīta rašanos, nekavējoties jāpārtrauc IBRANCE lietošana un jāizvērtē pacients. IBRANCE lietošana ir pilnībā jāpārtrauc pacientiem ar smagu IPS vai pneimonītu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Infekcijas

Tā kā IBRANCE piemīt mielosupresīvas īpašības, zāles pacientiem var veicināt infekciju rašanos.

Biežāk par infekcijām tika ziņots pacientiem, kuri randomizētos klīniskajos pētījumos tika ārstēti ar IBRANCE, salīdzinot ar pacientiem, kuri tika ārstēti attiecīgā salīdzinājuma grupā. 3. un 4. pakāpes infekcijas tika novērotas attiecīgi 5,6% un 0,9% pacientu, kuri tika ārstēti ar IBRANCE jebkādā kombinācijā (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacienti jānovēro, vai nerodas infekcijas pazīmes un simptomi, kā arī medicīniski atbilstoši jāārstē (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ārstiem ir jāinformē pacienti, lai viņi nekavējoties ziņo par jebkuru drudža gadījumu.

Aknu darbības traucējumi

IBRANCE jālieto piesardzīgi pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem, rūpīgi kontrolējot, vai nerodas toksicitātes pazīmes (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

IBRANCE jālieto piesardzīgi pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem, rūpīgi kontrolējot, vai nerodas toksicitātes pazīmes (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Vienlaicīga ārstēšana ar CYP3A4 inhibitoriem vai induktoriem

Spēcīgi CYP3A4 inhibitori var izraisīt pastiprinātu toksicitāti (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ārstējoties ar palbociklibu, jāizvairās no vienlaicīgas spēcīgu CYP3A inhibitoru lietošanas.

Vienlaicīga lietošana jāapsver tikai pēc rūpīgas iespējamo ieguvumu un risku izvērtēšanas. Ja nav iespējams izvairīties no vienlaicīgas spēcīgu CYP3A inhibitoru lietošanas, samaziniet IBRANCE devu līdz 75 mg vienu reizi dienā. Kad spēcīgo inhibitoru lietošana tiek pārtraukta, IBRANCE deva ir jāpalielina (pēc 3–5 inhibitora pusperiodiem) līdz devai, kādu lietoja pirms spēcīgo CYP3A inhibitoru lietošanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Vienlaicīga CYP3A induktoru lietošana var samazināt palbocikliba iedarbību un tā rezultātā arī efektivitāti. Tādēļ ir jāizvairās no palbocikliba un spēcīgu CYP3A4 induktoru vienlaicīgas lietošanas. Palbociklibu lietojot vienlaicīgi ar vidēji spēcīgiem CYP3A induktoriem, nav nepieciešama devas pielāgošana (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Sievietes reproduktīvā vecumā vai viņu partneri

Sievietēm reproduktīvā vecumā vai vīriešiem, kuri ir šādu sieviešu partneri, IBRANCE lietošanas laikā ir jālieto ļoti efektīva kontracepcijas metode (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Laktoze

Šīs zāles satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Nātrijs

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā kapsulā – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Palbociklibu primāri metabolizē CYP3A un sulfotransferāzes (SULT) enzīms SULT2A1. *In vivo* palbociklibis ir vājš, no laika atkarīgs CYP3A inhibitors.

Citu zāļu ietekme uz palbocikliba farmakokinētiku

CYP3A inhibitoru ietekme

Lietojot vairākas 200 mg devas itrakonazola vienlaicīgi ar vienu 125 mg palbocikliba devu, palbocikliba kopējā iedarbība (AUC_{inf}) un maksimālā koncentrācija (C_{max}) palielinājās attiecīgi par aptuveni 87% un 34%, salīdzinot ar vienu 125 mg palbocikliba devu, kas lietota atsevišķi.

Jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas ar spēcīgiem CYP3A inhibitoriem, tajā skaitā (bet ne tikai) klaritromicīnu, indinavīru, itrakonazolu, ketokonazolu, lopinavīru/ritonavīru, nefazodonu, nelfinavīru, posakonazolu, sahinavīru, telaprevīru, telitromicīnu, vorikonazolu un greipfrūtiem vai greipfrūtu sulu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Lietojot vājus un vidēji spēcīgus CYP3A inhibitorus, devas pielāgošana nav nepieciešama.

CYP3A induktoru ietekme

Lietojot vairākas 600 mg rifampicīna devas vienlaicīgi ar vienu 125 mg palbocikliba devu, palbocikliba AUC_{inf} un C_{max} samazinājās attiecīgi par 85% un 70%, salīdzinot ar vienu 125 mg palbocikliba devu, kas lietota atsevišķi.

Jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas ar spēcīgiem CYP3A induktoriem, tajā skaitā (bet ne tikai) karbamazepīnu, enzalutamīdu, fenitoīnu, rifampicīnu un divšķautņu asinszāli (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Lietojot vairākas 400 mg modafinila devas (vidēji spēcīgs CYP3A induktors) vienlaicīgi ar vienu 125 mg IBRANCE devu, palbocikliba AUC_{inf} un C_{max} samazinājās attiecīgi par 32% un 11%, salīdzinot ar vienu 125 mg IBRANCE devu, kas lietota atsevišķi. Lietojot vidēji spēcīgus CYP3A induktorus, devas piemērošana nav nepieciešama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Skābi mazinošu līdzekļu ietekme

Pēc ēšanas (mēreni treknas maltītes uzņemšanas) vienlaicīgi lietojot vairākas devas protonu sūkņa inhibitora (PSI) rabeprazola ar vienu 125 mg IBRANCE devu, palbocikliba C_{max} samazinājās par 41%, bet ietekme uz AUC_{inf} bija ierobežota (13% samazināšanās), salīdzinot ar vienu 125 mg IBRANCE devu, kas lietota atsevišķi.

Tukšā dūšā lietojot vairākas devas PSI rabeprazola vienlaicīgi ar vienu 125 mg IBRANCE devu, palbocikliba AUC_{inf} un C_{max} samazinājās attiecīgi par 62% un 80%. Tādēļ IBRANCE jālieto kopā ar uzturu, vēlams maltītes laikā (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Nemot vērā H2 receptoru antagonistu un lokālo antacīdu samazināto ietekmi uz kuņģa pH līmeni salīdzinājumā ar PSI, nav sagaidāma H2 receptoru antagonistu vai lokālo antacīdu klīniski nozīmīga ietekme uz palbociklība iedarbību, ja palbociklību lieto kopā ar uzturu.

Palbociklība ietekme uz citu zāļu farmakokinētiku

Palbociklībs ir vājš, no laika atkarīgs CYP3A inhibitors, lietojot katru dienu 125 mg devu līdzsvara koncentrācijas stāvoklī. Lietojot vairākas palbociklība devas vienlaicīgi ar midazolāmu, midazolāma AUC_{inf} un C_{max} vērtības palielinājās attiecīgi par 61% un 37%, salīdzinot ar midazolāma lietošanu atsevišķi.

Iespējams, jāsamazina deva jutīgiem CYP3A substrātiem ar šauru terapeitisko indeksu (piemēram, alfentanilam, ciklosporīnam, dihidroergotamīnam, ergotamīnam, everolimam, fentanilam, pimožīdam, hinidīnam, sirolimam un takrolimam), ja tie tiek lietoti vienlaicīgi ar IBRANCE, jo IBRANCE var pastiprināt to iedarbību.

Palbociklība un letrozola savstarpējā mijiedarbība

Klīniskā pētījuma zāļu savstarpējas mijiedarbības izvērtēšanas daļā iegūtie dati par pacientiem ar krūts vēzi liecināja, ka nepastāv palbociklība un letrozola savstarpēja mijiedarbība, lietojot abas zāles vienlaicīgi.

Tamoksifēna ietekme uz palbociklība iedarbību

Zāļu savstarpējas mijiedarbības pētījumā iegūtie dati par veselīgiem vīriešiem liecināja, ka palbociklība iedarbība bija līdzīga, ja vienu palbociklība devu lietoja vienlaicīgi ar vairākām tamoksifēna devām un ja palbociklību lietoja atsevišķi.

Palbociklība un fulvestranta savstarpējā mijiedarbība

Klīniskā pētījumā iegūtie dati par pacientiem ar krūts vēzi liecināja, ka nepastāv palbociklība un fulvestranta klīniski nozīmīga savstarpēja mijiedarbība, ja abas zāles lieto vienlaicīgi.

Palbociklība un perorālo kontracepcijas līdzekļu savstarpējā mijiedarbība

Palbociklība un perorālo kontracepcijas līdzekļu zāļu savstarpējās mijiedarbības pētījumi nav veikti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

In vitro pētījumi ar transportvielām

Pamatojoties uz *in vitro* datiem, ir prognozējams, ka palbociklībs inhibēs intestinālā P-glikoproteīna (P-gp) un krūts vēža rezistences proteīna (BCRP) mediēto transportu. Tādēļ, lietojot palbociklību kopā ar zālēm, kas ir P-gp substrāti (piemēram, digoksīns, dabigatrans, kolhicīns) vai BCRP (piemēram, pravastatīns, rosuvastatīns, sulfasalazīns), var pastiprināties to terapeitiskā iedarbība un blakusparādības.

Pamatojoties uz *in vitro* datiem, palbociklībs var inhibēt uzņemšanas transportvielas organisko katjonu transportvielu OCT1 un pēc tam var pastiprināt šīs transportvielas zāļu substrātu (piemēram, metformīns) iedarbību.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras saņem šīs zāles, vai vīriešiem, kuri ir šo sieviešu partneri, ir jālieto atbilstošas kontracepcijas metodes (piemēram, dubultās barjermetodes kontracepcija) terapijas

laikā un vismaz 3 nedēļas (sievietēm) vai 14 nedēļas (vīriešiem) pēc terapijas beigām (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Grūtniecība

Dati par palbociklība lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Pētījumos ar dzīvniekiem ir konstatēta reproduktīvā toksicitāte (skatīt 5.3. apakšpunktu). IBRANCE grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus, lietot nav ieteicams.

Barošana ar krūti

Pētījumi cilvēkiem vai dzīvniekiem, lai izvērtētu palbociklība ietekmi uz piena veidošanos, zāļu klātbūtni pienā vai zāļu ietekmi uz bērniem, kuri tiek baroti ar krūti, nav veikti. Nav zināms, vai palbociklība izdalās cilvēka pienā. Pacientes, kuras saņem palbociklību, nedrīkst barot bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Neklīniskajos reproduktivitātes pētījumos nenovēroja ietekmi uz dzimumtieksmes ciklu (žurku mājtītēm) vai žurku pārošanos un fertilitāti (tēviņiem vai mājtītēm). Tomēr klīniskie dati par fertilitāti cilvēkiem nav iegūti. Pamatojoties uz neklīniskajos drošuma pētījumos iegūtām atradnēm vīrišķajos reproduktīvajos orgānos (sēklvadu kanāliņu deģenerācija sēkliniekos, sēklinieku piedēkļa hipospermija, pazemināts spermatozoīdu kustīgums un blīvums un samazināta prostatas sekrēta izdalīšanās), ārstēšana ar palbociklību var negatīvi ietekmēt vīriešu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tādēļ pirms terapijas uzsākšanas ar IBRANCE vīrieši var apsvērt spermas konservēšanas iespēju.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

IBRANCE maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr palbociklība var izraisīt nogurumu, tāpēc pacientiem jāievēro piesardzība, vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

IBRANCE vispārējais drošuma profils pamatojas uz apkopotiem datiem, kas iegūti no 872 pacientiem, kuri saņēma palbociklību kombinācijā ar endokrīno terapiju (N = 527 kombinācijā ar letrozolu un N = 345 kombinācijā ar fulvestrantu) HR pozitīva, HER2 negatīva progresējoša vai metastātiska krūts vēža randomizētos klīniskajos pētījumos.

Visbiežāk novērotās ($\geq 20\%$) jebkādas pakāpes nevēlamās blakusparādības, par kurām tika ziņots randomizētos klīniskajos pētījumos, pacientiem, kuri saņēma palbociklību, bija neitropēnija, infekcijas, leukopēnija, nogurums, slikta dūša, stomatīts, anēmija, caureja, alopēcija un trombocitopēnija. Visbiežākās ($\geq 2\%$) palbociklība 3. vai augstākas pakāpes nevēlamās blakusparādības bija neitropēnija, leukopēnija, infekcijas, anēmija, paaugstināts aspartātaminotransferāzes (ASAT) līmenis asinīs, nogurums un paaugstināts alanīnaminotransferāzes (ALAT) līmenis asinīs.

Nevēlamo blakusparādību dēļ deva bija jāsamazina vai jāpielāgo 38,4% pacientu, kuri saņēma IBRANCE randomizētos klīniskajos pētījumos neatkarīgi no kombinācijas.

Nevēlamo blakusparādību dēļ zāļu lietošana bija pilnīgi jāpārtrauc 5,2% pacientu, kuri saņēma IBRANCE randomizētos klīniskajos pētījumos neatkarīgi no kombinācijas.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

4. tabulā ir apkopoti dati par 3 randomizētos pētījumos ziņotām nevēlamām blakusparādībām. Palbociklība terapijas ilguma mediāna no apkopotajiem datiem galīgās kopējās dzīvildzes (*overall survival* – OS) analīzes laikā bija 14,8 mēneši.

5. tabulā ir apkopoti dati par 3 randomizētos pētījumos novērotām novirzēm laboratoriskos rādītājos.

Nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un biežuma kategorijām. Biežuma kategorijas ir noteiktas šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$) un retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$). Katrā biežuma grupā blakusparādības norādītas smaguma samazināšanās secībā.

4. tabula. Nevēlamās blakusparādības, pamatojoties uz 3 randomizēto pētījumu apkopotajiem datiem (N = 872)

Orgānu sistēmu klase Biežums Vēlamais termins ^a (VT)	Visas pakāpes n (%)	3. pakāpe n (%)	4. pakāpe n (%)
Infekcijas un infestācijas <i>Ļoti bieži</i> Infekcijas ^b	516 (59,2)	49 (5,6)	8 (0,9)
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi <i>Ļoti bieži</i> Neitropēnija ^c Leikopēnija ^d Anēmija ^e Trombocitopēnija ^f <i>Bieži</i> Febrila neitropēnija	716 (82,1) 424 (48,6) 258 (29,6) 194 (22,2) 12 (1,4)	500 (57,3) 254 (29,1) 45 (5,2) 16 (1,8) 10 (1,1)	97 (11,1) 7 (0,8) 2 (0,2) 4 (0,5) 2 (0,2)
Vielmaiņas un uztures traucējumi <i>Ļoti bieži</i> Samazināta ēstgriba	152 (17,4)	8 (0,9)	0 (0,0)
Nervu sistēmas traucējumi <i>Bieži</i> Disgeizija	79 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Acu bojājumi <i>Bieži</i> Neskaidra redze Pastiprināta asarošana Acu sausums	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)
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības <i>Bieži</i> Asiņošana no deguna IPS/pneimonijs ^{*1}	77 (8,8) 12 (1,4)	0 (0,0) 1 (0,1)	0 (0,0) 0 (0,0)
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi <i>Ļoti bieži</i> Stomatīts ^g Slikta dūša Caureja Vemšana	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)
Ādas un zemādas audu bojājumi <i>Ļoti bieži</i> Izsitumi ^h Alopēcija Sausa āda <i>Retāk</i> Ādas sarkanā vilkēde [*]	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)
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā <i>Ļoti bieži</i>			

Orgānu sistēmu klase Biežums Vēlamais termins^a (VT)	Visas pakāpes n (%)	3. pakāpe n (%)	4. pakāpe n (%)
Nogurums	362 (41,5)	23 (2,6)	2 (0,2)
Astēnija	118 (13,5)	14 (1,6)	1 (0,1)
Drudzis	115 (13,2)	1 (0,1)	0 (0,0)
Izmeklējumi <i>Ļoti bieži</i>			
Paaugstināts ALAT līmenis	92 (10,6)	18 (2,1)	1 (0,1)
Paaugstināts ASAT līmenis	99 (11,4)	25 (2,9)	0 (0,0)

ALAT = alanīnaminotransferāze; ASAT = aspartātaminotransferāze; IPS = intersticiāla plaušu slimība; N/n=pacientu skaits; N/A = nav attiecināms.

* Nevēlamās blakusparādības, kas identificētas pēcreģistrācijas periodā.

^a VT ir uzskaitīti saskaņā ar MedDRA 17.1.

^b Infekcijas ietver visus VT, kas ir daļa no orgānu sistēmas klasifikācijas "Infekcijas un infestācijas".

^c Neitropēnija ietver šādus VT: neitropēnija, samazināts neitrofilo leikocītu skaits.

^d Leikopēnija ietver šādus VT: leikopēnija, samazināts leikocītu skaits.

^e Anēmija ietver šādus VT: anēmija, pazemināts hemoglobīna līmenis, pazemināts hematokrīta līmenis.

^f Trombocitopēnija ietver šādus VT: trombocitopēnija, samazināts trombocītu skaits.

^g Stomatīts ietver šādus VT: čūlains stomatīts, heilīts, glosīts, sāpīga mēle, čūlas mutes dobumā, gļotādas iekaisums, sāpes mutē, orofaringāli traucējumi, orofaringālās sāpes, stomatīts.

^h Izsitumi ietver šādus VT: izsitumi, makulopapulozi izsitumi, niezoši izsitumi, eritematozi izsitumi, papulozi izsitumi, dermatīts, aknes veida dermatīts, toksiski izsitumi uz ādas.

ⁱ IPS/pneimonijs ietver jebkuru ziņoto VT, kas ir iekļauts standartizētajā MedDRA vaicājumā par intersticiālo plaušu slimību (šaurais vaicājums).

5. tabula. Dati par 3 randomizētos pētījumos novērotām novirzēm laboratoriskos rādītājos (N=872)

Novirzes laboratoriskos rādītājos	IBRANCE kombinācijā ar letrozolu vai fulvestrantu			Salīdzinājuma grupas*		
	Visas pakāpes %	3. pakāpe %	4. pakāpe %	Visas pakāpes %	3. pakāpe %	4. pakāpe %
Samazināts leikocītu (WBC) skaits	97,4	41,8	1,0	26,2	0,2	0,2
Samazināts neitrofilo leikocītu skaits	95,6	57,5	11,7	17,0	0,9	0,6
Anēmija	80,1	5,6	N/A	42,1	2,3	N/A
Samazināts trombocītu skaits	65,2	1,8	0,5	13,2	0,2	0,0
Paaugstināts ASAT līmenis	55,5	3,9	0,0	43,3	2,1	0,0
Paaugstināts ALAT līmenis	46,1	2,5	0,1	33,2	0,4	0,0

WBC=white blood cells (leikocīti); ASAT=aspartātaminotransferāze; ALAT=alanīnaminotransferāze; N=pacientu skaits; N/A=nav attiecināms.

Piezīme: Laboratorijas rezultāti klasificēti atbilstoši NVI CTCAE versijas 4.0 smaguma pakāpēm.

* Letrozols vai fulvestrants.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Kopumā par jebkuras pakāpes neitropēniju ziņots 716 (82,1%) pacientiem, kuri saņēma IBRANCE neatkarīgi no kombinācijas; par 3. pakāpes neitropēniju ziņots 500 (57,3%) pacientiem un par 4. pakāpes neitropēniju ziņots 97 (11,1%) pacientiem (skatīt 4. tabulu).

Laika mediāna līdz jebkādas pakāpes neitropēnijas pirmajai epizodei bija 15 dienas (12–700 dienas), un 3. vai augstākas pakāpes neitropēnijas ilguma mediāna bija 7 dienas 3 randomizētos klīniskajos pētījumos.

Par febrilu neitropēniju ziņots 0,9% pacientu, kuri saņēma palbociklibu kombinācijā ar fulvestrantu, un 1,7% pacientu, kuri saņēma palbociklibu kombinācijā ar letrozolu.

Par febrilu neitropēniju ziņots aptuveni 2% pacientu, kuri lietoja IBRANCE visas klīniskās programmas ietvaros.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Palbocikliba pārdozēšanas gadījumā var rasties gan kuņģa un zarnu trakta (piemēram, slikta dūša, vemšana), gan hematoloģiskā (piemēram, neitropēnija) toksicitāte, un jānodrošina vispārēja atbalstoša aprūpe.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, proteīnkināzes inhibitori, ATĶ kods: L01XE33.

Darbības mehānisms

Palbociklibis ir augsti selektīvs, atgriezenisks, no ciklīna atkarīgu kināžu (CDK) 4 un 6 inhibitors. Ciklīns D1 un CDK4/6 ir iesaistīti vairākos signālceļos, kas izraisa šūnu proliferāciju.

Farmakodinamiskā iedarbība

Inhibējot CDK4/6, palbociklibis samazināja šūnu proliferāciju, bloķējot šūnas attīstību no G1 līdz šūnas cikla S fāzei. Palbociklibu testējot molekulāri profilētu krūts vēža šūnu līniju panelī, tika konstatēta augsta aktivitāte pret luminālo krūts vēzi, īpaši ER pozitīvu krūts vēzi. Pārbaudītajās šūnu līnijās retinoblastomas (Rb) zaudēšana bija saistīta ar mazāku jutību pret palbociklibu. Tomēr papildu pētījumā ar svaigiem audzēju paraugiem netika novērota saistība starp RB1 ekspresiju un audzēja atbildes reakciju. Līdzīgi netika novērota saistība, pētot reakciju uz palbociklibu *in vivo* ar pacienta atvasinātiem ksenotransplantātiem (PDX modeļi). Pieejamie klīniskie dati aprakstīti klīnisko pētījumu sadaļā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Sirds elektrofizioloģija

Palbocikliba ietekme uz QT intervālu, kas koriģēts pēc sirdsdarbības (QTc) intervāla, tika vērtēta, izmantojot laika-saskaņoto elektrokardiogrammu (EKG), analizējot rādījumu izmaiņu no sākumstāvokļa un attiecīgos farmakokinētikas datus 77 pacientiem ar krūts vēzi. Palbociklibis nepaildināja QTc nekādā klīniski nozīmīgā pakāpē, lietojot ieteicamo devu 125 mg vienu reizi dienā (terapijas shēma 3/1).

Klīniskā efektivitāte un drošums

Randomizēts 3. fāzes pētījums PALOMA-2: IBRANCE kombinācijā ar letrozolu

Palbocikliba efektivitāte kombinācijā ar letrozolu salīdzinājumā ar letrozola efektivitāti kombinācijā ar placebo tika noteikta starptautiskā, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā paralēlo grupu daudzcentru pētījumā sievietēm ar ER pozitīvu, HER2 negatīvu lokāli progresējošu krūts vēzi, kuru

nav iespējams izoperēt vai ārstēt ar staru terapiju, vai metastātisku krūts vēzi, un šīs sievietes iepriekš nebija saņēmušas sistēmisku terapiju progresējošai slimībai.

Kopā 666 pēcmenopauzes vecuma sievietes tika randomizētas attiecībā 2:1 palbocikliba un letrozola grupā vai placebo un letrozola grupā un tika stratificētas pēc slimības lokalizācijas (iekšējos orgānos vai ārpus iekšējiem orgāniem), pēc intervāla bez slimības, sākot no (neo)adjuvanta terapijas beigām līdz slimības recidīvam (*de novo* metastātisks salīdzinājumā ar ≤ 12 mēneši, salīdzinājumā ar > 12 mēneši), un pēc sākotnējās (neo)adjuvanta pretvēža terapijas veida (sākotnēja hormonu terapija vai bez sākotnējas hormonu terapijas). Pacientes ar progresējošu, simptomātisku viscerālu slimības izplatīšanos, kurām īstermiņā bija dzīvībai bīstamu komplikāciju rašanās risks (ieskaitot pacientes ar plašiem nekontrolētiem izsvīdumiem [pleirā, perikardā, peritoneālā telpā], pulmonāro limfangītu, un, ja slimība skārusi vairāk nekā 50% aknu), nebija piemērotas iekļaušanai pētījumā.

Pacientes turpināja saņemt nozīmēto ārstēšanu līdz objektīvai slimības progresēšanai, simptomu pasliktināšanās, nepieņemamai toksicitātei, nāvei vai piekrišanas atsaukšanai, atkarībā no tā, kas notika pirmais. Pāriešana no vienas terapijas grupas uz citu grupu nebija atļauta.

Palbocikliba un letrozola grupā pacienšu sākotnējie demogrāfiskie un prognostiskie rādītāji bija ļoti līdzīgi placebo un letrozola grupai. Pētījumā iesaistīto pacienšu vecuma mediāna bija 62 gadi (diapazons 28 - 89), 48,3% pacienšu bija saņēmušas ķīmijterapiju, bet 56,3% pacienšu bija saņēmušas prethormonu terapiju (neo)adjuvanta terapijas veidā pirms progresējoša krūts vēža diagnosticēšanas, bet 37,2% pacienšu iepriekš nebija saņēmušas sistēmisku terapiju (neo)adjuvanta terapijas veidā. Vairumam pacienšu (97,4%) bija metastātiska slimība sākotnējā stāvoklī, 23,6% pacienšu slimība bija tikai kaulos, bet 49,2% pacienšu bija viscerāla slimība.

Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (*PFS- Progression-free survival*), ko pētnieks novērtēja saskaņā ar atbildes reakcijas izvērtēšanas kritērijiem norobežotiem audzējiem (RECIST) v1.1. Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji bija objektīvā atbildes reakcija (*OR- Objective Response*), klīniskā ieguvuma atbildes reakcija (*CBR- Clinical Benefit response*), drošums un izmaiņas dzīves kvalitātē (*QoL- Quality of Life*).

Datu apkopošanas datumā 2016. gada 26. februārī pētījumā tika sasniegts primārais mērķis – uzlabot PFS. Novērotā riska attiecība (*RA*) bija 0,576 (95% ticamības intervāls [TI]: 0,46; 0,72) par labu palbocikliba un letrozola grupai, kur stratificētā *log-rank* testa vienpusēja *p* vērtība bija $< 0,000001$. Primāro un sekundāro mērķa kritēriju atjauninātā analīze tika veikta pēc papildu 15 mēnešu novērošanas (datu apkopošanas datums: 2017. gada 31. maijs). Kopumā tika novēroti 405 PFS notikumi: 245 notikumi (55,2%) palbocikliba un letrozola grupā un attiecīgi 160 (72,1%) salīdzinošajā grupā.

6. tabulā ir norādīti efektivitātes rezultāti, pamatojoties uz sākotnējo un atjaunināto analīzi PALOMA-2 pētījumā, kā to novērtējis pētnieks un kā noteikts neatkarīgajā pārskatā.

6. tabula. PALOMA-2 (terapijai paredzēto pacientu [ITT] populācija) – efektivitātes rezultāti, kas pamatojas uz sākotnējās un atjauninātās apkopošanas datumiem

	Sākotnējā analīze (apkopošanas datums 2016. gada 26. februāris)		Atjauninātā analīze (apkopošanas datums 2017. gada 31. maijs)	
	IBRANCE un letrozols (N = 444)	Placebo un letrozols (N = 222)	IBRANCE un letrozols (N = 444)	Placebo un letrozols (N = 222)
Dzīvildzes bez slimības progresēšanas – pētnieka novērtējums				
Gadījumu skaits (%)	194 (43,7)	137 (61,7)	245 (55,2)	160 (72,1)
PFS mediāna [mēneši (95% TI)]	24,8 (22,1; NN)	14,5 (12,9; 17,1)	27,6 (22,4; 30,3)	14,5 (12,3; 17,1)
Riska attiecība [(95% TI) un <i>p</i> - vērtība]	0,576 (0,463; 0,718), <i>p</i> < 0,000001		0,563 (0,461; 0,687), <i>p</i> < 0,000001	

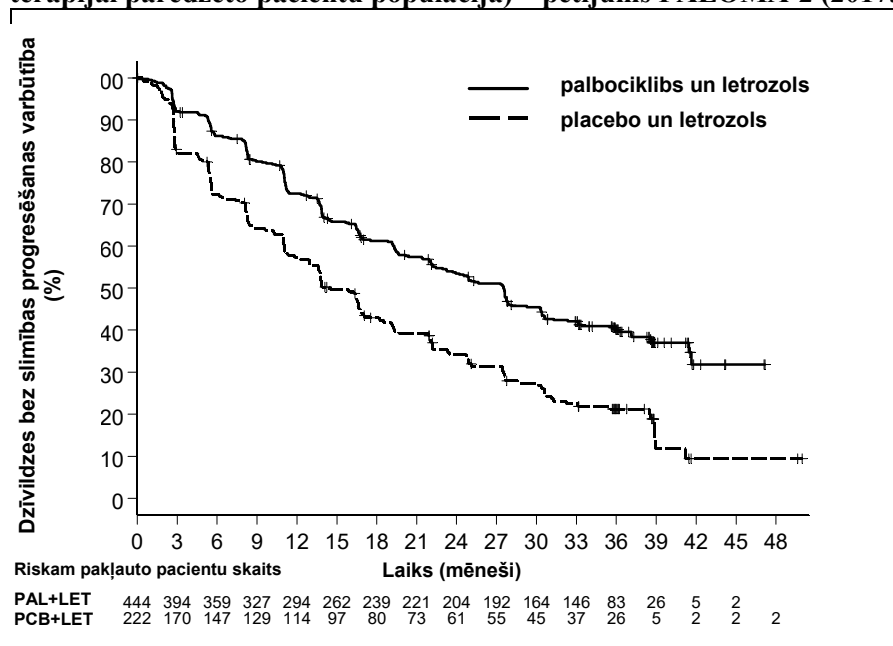
	Sākotnējā analīze (apkopošanas datums 2016. gada 26. februāris)		Atjauninātā analīze (apkopošanas datums 2017. gada 31. maijs)	
	IBRANCE un letrozols (N = 444)	Placebo un letrozols (N = 222)	IBRANCE un letrozols (N = 444)	Placebo un letrozols (N = 222)
Dzīvildzes bez slimības progresēšanas – neatkarīgs novērtējums				
Gadījumu skaits (%)	152 (34,2)	96 (43,2)	193 (43,5)	118 (53,2)
PFS mediāna [mēneši (95% TI)]	30,5 (27,4; NN)	19,3 (16,4; 30,6)	35,7 (27,7; 38,9)	19,5 (16,6; 26,6)
Riska attiecība (95% TI) un 1- pusēja p-vērtība	0,653 (0,505; 0,844), p=0,000532		0,611 (0,485; 0,769), p=0,00012	
OR* [% (95% TI)]	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* novērtējama slimība [% (95% TI)]	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% TI)]	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=pacientu skaits; T=ticamības intervāls; NN=nav nosakāms; OR=objektīva atbildes reakcija; CBR=klīniskā ieguvuma atbildes reakcija; PFS=dzīvildze bez slimības progresēšanas.

*Sekundāro mērķa kritēriju rezultāti noteikti, ņemot vērā apstiprinātas un neapstiprinātas atbildes reakcijas atbilstoši *RECIST* 1.1.

PFS Kaplāna-Meijera līknes, pamatojoties uz sekundāro apkopošanas datumu (2017. gada 31. maijā), ir norādītas 1. attēlā tālāk.

1. attēls. Dzīvildzes bez slimības progresēšanas Kaplāna-Meijera līkne (pētnieka novērtējums, terapijai paredzēto pacientu populācija) – pētījums PALOMA-2 (2017. gada 31. maijs)



PAL=palbociklis; LET=letrozols; PCB=placebo.

Pamatojoties uz prognostiskajiem faktoriem un sākotnējā stāvokļa rādītājiem, tika veiktas vairākas iepriekš norādīto apakšgrupu PFS analīzes, lai izpētītu ārstēšanas iedarbības iekšējo konsekvenci. Visās individuālajās pacienšu apakšgrupās, kas noteiktas pēc stratifikācijas faktoriem un sākotnējā stāvokļa rādītājiem sākotnējā un atjauninātajā analīzē, tika novērota palbocikļa un letrozola grupai labvēlīgāka slimības progresēšanas vai nāves riska samazināšanās.

Pamatojoties uz 2017. gada 31. maija datu apkopošanas datumu, šo riska samazināšanos varēja novērot šādās apakšgrupās: (1) pacientiem ar metastāzēm iekšējos orgānos (risks attiecība (RA): 0,62 [95 % TI; 0,47; 0,81], dzīvildzes bez slimības progresēšanas mediāna [mPFS]: 19,3 mēneši un

12,3 mēneši) vai bez metastāzēm iekšējos orgānos (RA: 0,50 [95% TI: 0,37; 0,67]; mPFS 35,9 mēneši un 17,0 mēneši) un (2) pacientiem ar slimību tikai kaulos (RA: 0,41 [95% TI: 0,26; 0,63]; mPFS 36,2 mēneši un 11,2 mēneši) vai bez slimības tikai kaulos (RA: 0,62 [95% TI: 0,50; 0,78]; mPFS: 24,2 mēneši un 14,5 mēneši). Līdzīgi slimības progresēšanas vai nāves riska samazināšanas palbocikliba un letrozola grupā novēroja 512 pacientiem, kuru audzējiem noteikta pozitīva Rb olbaltumvielas ekspresija ar imūnhistoķīmiju (IHC) (RA 0,543 [95% TI: 0,433; 0,681], mPFS 27,4 mēneši, salīdzinot ar 13,7 mēnešiem). 51 pacientam, kuru audzējiem noteikta negatīva Rb olbaltumvielas ekspresija ar IHC, atšķirība starp terapijas grupām nebija statistiski nozīmīga (RA 0,868 [95% TI: 0,424; 1,777], mPFS 23,2 salīdzinot ar 18,5 mēnešiem) attiecīgi palbocikliba un letrozola grupā, salīdzinot ar placebo un letrozola grupu.

Papildu efektivitātes rādītāji (OR un laiks līdz atbildes reakcijai [*time to response* – TTR]), kas izvērtēti apakšgrupu pacientiem ar viscerālu slimību vai bez viscerālas slimības, pamatojoties uz apkopošanas datumu 2017. gada 31. maijā, norādīti 7. tabulā.

7. tabula. Efektivitātes rezultāti PALOMA-2 pētījumā (terapijai paredzēto pacientu populācija: apkopošanas datums 2017. gada 31. maijs) pacientiem ar viscerālu slimību un bez viscerālas slimības

	Viscerāla slimība		Bez viscerālas slimības	
	IBRANCE un letrozols (N=214)	Placebo un letrozols (N=110)	IBRANCE un letrozols (N=230)	Placebo un letrozols (N=112)
OR [% (95% TI)]	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, mediāna [mēneši (diapazons)]	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=pacientu skaits; TI=ticamības intervāls; OR=objektīva atbildes reakcija, ņemot vērā apstiprinātas un neapstiprinātas atbildes reakcijas atbilstoši *RECIST* 1.1.; TTR=laiks līdz pirmajai audzēja atbildes reakcijai.

Atjauninātās analīzes laikā laika mediāna no randomizācijas līdz otrajai terapijai bija 38,8 mēneši palbociklibu + letrozola grupā un 28,8 mēneši placebo + letrozola grupā, RAR 0,73 (95% TI: 0,58; 0,91).

Randomizēts 3. fāzes pētījums PALOMA-3: IBRANCE kombinācijā ar fulvestrantu

Palbocikliba efektivitāte kombinācijā ar fulvestrantu salīdzinājumā ar fulvestranta efektivitāti kombinācijā ar placebo tika noteikta starptautiskā, randomizētā, dubultmaskētā, paralēlu grupu daudzcentru pētījumā sievietēm ar HR pozitīvu, HER2 negatīvu lokāli progresējošu krūts vēzi, kuru nav iespējams izoperēt vai ārstēt ar staru terapiju, vai metastātisku krūts vēzi, neatkarīgi no menopauzes statusa, un šīm sievietēm slimība progresēja pēc sākotnējās endokrīnas terapijas (neo)adjuvantas vai metastātiskas slimības terapijas veidā.

Kopā 521 sieviete pirms menopauzes, perimenopauzes un pēcmenopauzes vecumā, kurai slimība progresēja endokrīnās terapijas laikā vai 12 mēnešu laikā pēc tās, vai iepriekšējas endokrīnas terapijas laikā progresējošai slimībai, vai 1 mēneša laikā pēc tās, tika randomizēta attiecībā 2:1, lai saņemtu palbociklibu un fulvestrantu vai placebo un fulvestrantu, un šīs sievietes tika stratificētas pēc dokumentētās jutības pret iepriekšēju hormonu terapiju, pēc menopauzes statusa, sākot dalību pētījumā (pirms/perimenopauzes vai pēcmenopauzes periods), un metastāžu klātbūtnes iekšējos orgānos. Pirms/perimenopauzes vecuma sievietes saņēma LHRH agonistu goserelīnu. Pacientes ar progresējošu/metastātisku, simptomātisku viscerālu slimības izplatīšanos, kurām īstermiņā bija dzīvībai bīstamu komplikāciju rašanās risks (ieskaitot pacientes ar plašiem nekontrolētiem izsvīdumiem [pleirā, perikardā, peritoneālā telpā], pulmonālo limfāngītu, un, ja slimība skārusi vairāk nekā 50% aknu), nebija piemērotas iekļaušanai pētījumā.

Pacienti turpināja saņemt nozīmēto ārstēšanu līdz objektīvai slimības progresēšanai, simptomu pasliktināšanās, nepieņemamai toksicitātei, nāvei vai piekrišanas atsaukšanai, atkarībā no tā, kas notika pirmais. Pāriešana no vienas terapijas grupas uz citu grupu nebija atļauta.

Palbocikliba un fulvestranta grupā pacienšu sākuma demogrāfijas dati un prognožu rādītāji bija ļoti līdzīgi placebo un fulvestranta grupai. Pētījumā iesaistīto pacienšu vecuma mediāna bija 57 gadi (diapazons 29; 88). Katrā terapijas grupā lielākā daļa pacienšu bija baltās rases pārstāves, viņām bija dokumentēta jutība pret iepriekšēju hormonu terapiju, kā arī viņas bija pēcmenopauzes vecumā. Aptuveni 20% pacienšu bija pirms/perimenopauzes vecumā. Visas pacientes bija saņēmušas iepriekšēju sistēmisku terapiju, un lielākā daļa pacienšu katrā terapijas grupā bija iepriekš saņēmušas ķīmijterapijas shēmu primārajai diagnozei. Vairāk nekā pusei pacienšu (62%) ECOG PS bija 0; 60% pacienšu bija metastāzes iekšējos orgānos; 60% pacienšu iepriekš bija saņēmušas vairāk nekā 1 hormonu terapijas shēmu primārajai diagnozei.

Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija pētnieka noteikta dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS), ko novērtēja saskaņā ar RECIST 1.1. PFS papildanalīzes pamatojās uz neatkarīgu radiologu centrālās komisijas pārskatu. Sekundārie mērķa kritēriji bija OR, CBR, OS, drošums un laiks līdz sāpju mērķa kritērija pasliktināšanās brīdim (*TTD- Time to deterioration*).

Pētījuma primārais mērķa kritērijs – pētnieka noteiktās PFS pagarināšanās – tika sasniegts starpposma analīzē, kas tika veikta analizējot 82% no plānotajiem PFS notikumiem; rezultāti pārsniedza iepriekš noteikto *Haybittle-Peto* efektivitātes robežvērtību ($\alpha=0,00135$), uzrādot statistiski nozīmīgu PFS pagarināšanos un klīniski nozīmīgu ārstēšanas iedarbību. Pilnīgāks efektivitātes datu atjauninājums ir norādīts 8. tabulā.

Pēc mediānā novērošanas laika, kas bija 45 mēneši, tika veikta galīgā OS analīze, kas pamatojās uz 310 notikumiem (60% no randomizētajiem pacientiem). Palbocikliba un fulvestranta grupā, salīdzinot ar placebo un fulvestranta grupu, novēroja OS mediānas atšķirību 6,9 mēneši, bet šis rezultāts nebija statistiski nozīmīgs iepriekš noteiktajā nozīmības līmenī, kas vienāds ar 0,0235 (vienpusējā robeža). Placebo un fulvestranta grupā 15,5% randomizēto pacientu saņēma palbociklibu un citus CDK inhibitorus kā turpmākās terapijas pēc slimības progresēšanas.

Pētnieka novērtētās PFS un galīgās OS rezultāti pētījumā PALOMA-3 ir norādīti 8. tabulā. Atbilstošās Kaplāna-Meijera līknes ir norādītas attiecīgi 2. un 3. attēlā.

8. tabula. Efektivitātes rezultāti pētījumā PALOMA-3 (pētnieka novērtējums; terapijai paredzēto pacientu populācija)

	Atjauninātā analīze (Datu apkopošanas datums 2015. gada 23. oktobris)	
	IBRANCE un fulvestrants (N=347)	Placebo un fulvestrants (N=174)
Dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS)		
Gadījumu skaits (%)	200 (57,6)	133 (76,4)
Mediāna [mēneši (95%TI)]	11,2 (9,5; 12,9)	4,6 (3,5; 5,6)
Riska attiecība (95% TI) un p-vērtība	0,497 (0,398; 0,620), p < 0,000001	
Sekundārie efektivitātes mērķu kritēriji		
OR [% (95% TI)]	26,2 (21,7; 31,2)	13,8 (9,0; 19,8)
OR (novērtējama slimība) [% (95% TI)]	33,7 (28,1; 39,7)	17,4 (11,5; 24,8)
CBR [% (95% TI)]	68,0 (62,8; 72,9)	39,7 (32,3; 47,3)
Galīgā kopējā dzīvildze (OS) (dati apkopotī 2018. gada 13. aprīlī)		
Gadījumu skaits (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Mediāna [mēneši (95% TI)]	34,9 (28,8; 40,0)	28,0 (23,6; 34,6)

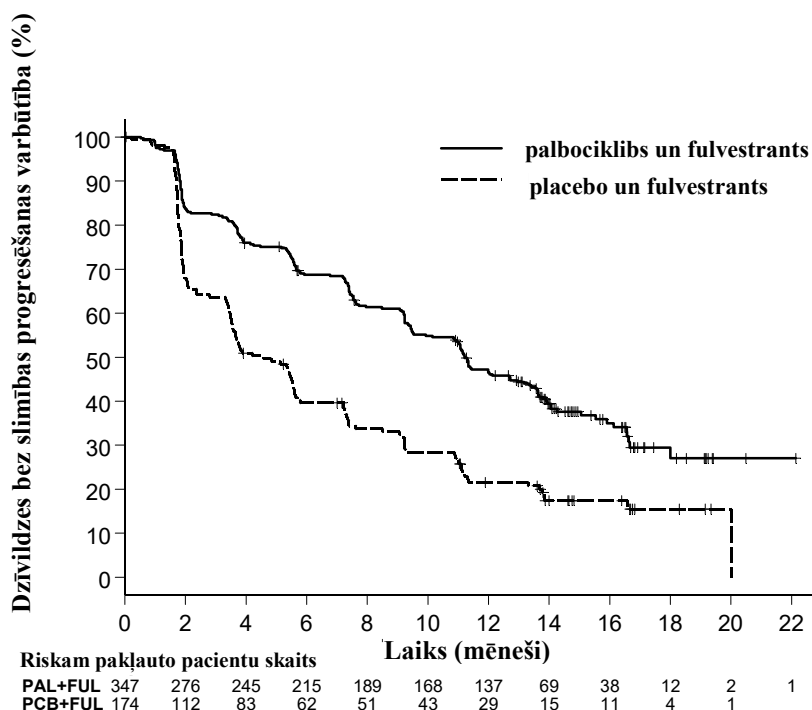
	Atjauninātā analīze (Datu apkopošanas datums 2015. gada 23. oktobris)	
	IBRANCE un fulvestrants (N=347)	Placebo un fulvestrants (N=174)
Riska attiecība (95% TI) un p-vērtība [†]	0,814 (0,644; 1,029) p=0,0429 ^{†*}	

CBR=klīnisko ieguvumu reakcija; TI=ticamības intervāls; N=pacientu skaits; OR=objektīva atbildes reakcija. Sekundārā mērķa kritērija rezultāti noteikti, ņemot vērā apstiprinātas un neapstiprinātas atbildes reakcijas atbilstoši RECIST 1.1.

* Nav statistiski nozīmīgs.

[†] Vienpusēja p-vērtība *log-rank* testā, kas stratificēts pēc iekšējo orgānu metastāžu esamības un jutības uz iepriekšēju endokrīno terapiju katrai randomizācijas grupai.

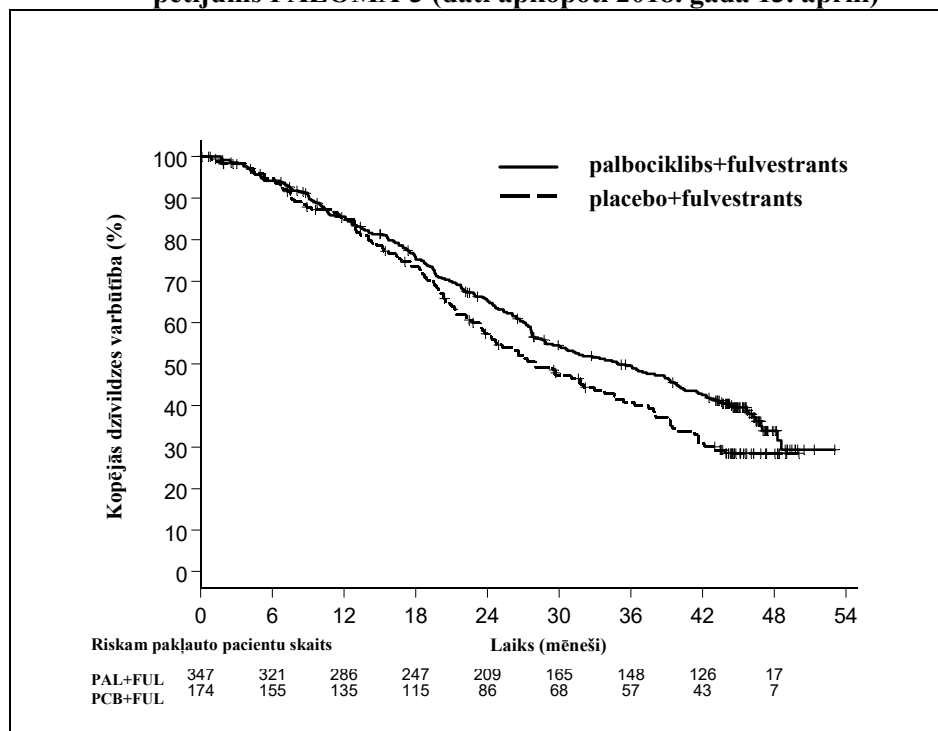
2. attēls. Dzīvildzes bez slimības progresēšanas Kaplāna-Meijera līkne (pētnieka novērtējums; terapijai paredzēto pacientu populācija) – PALOMA-3 (dati apkopoti 2015. gada 23. oktobrī).



FUL=fulvestrants; PAL=palbociklībs; PCB=placebo.

Visās individuālajās pacienšu apakšgrupās, kas noteiktas pēc stratifikācijas faktoriem un sākotnējā stāvokļa rādītājiem, tika novērota slimības progresēšanas vai nāves riska samazināšanās palbociklība un fulvestranta grupā. Tas tika novērots sievietēm pirms/perimenopauzes vecumā (RA: 0,46 [95% TI: 0,28; 0,75]) un pēcmenopauzes vecumā (RA: 0,52 [95% TI: 0,40; 0,66]), kā arī pacientiem ar metastātisku slimību iekšējos orgānos (RA: 0,50 [95% TI: 0,38; 0,65]) un metastātisku slimību, kas nav iekšējos orgānos (RA: 0,48 [95% TI: 0,33; 0,71]). Ieguvumi tika arī novēroti neatkarīgi no iepriekšējo terapiju kursa skaita metastātiskas slimības gadījumā: 0 (RA: 0,59 [95% TI: 0,37; 0,93]), 1 (RA: 0,46 [95% TI: 0,32; 0,64]), 2 (RA: 0,48 [95% TI: 0,30; 0,76]) vai ≥ 3 kursi (RA: 0,59 [95% TI: 0,28; 1,22]).

3. attēls. Kopējās dzīvildzes Kaplāna-Meijera likne (terapijai paredzēto pacientu populācija) – pētījums PALOMA-3 (dati apkopoti 2018. gada 13. aprīlī)



FUL=fulvestrants; PAL=palbociklībs; PCB=placebo.

Papildu efektivitātes rādītāji (OR un TTR), kas tika novērtēti pacientu apakšgrupās ar viscerālu slimību un bez tās, ir norādīti 9. tabulā.

9. tabula. Efektivitātes rezultāti PALOMA-3 pētījumā (terapijai paredzēto pacientu [ITT] populācija) ar viscerālu slimību un bez viscerālas slimības

	Viscerāla slimība		Bez viscerālas slimības	
	IBRANCE un fulvestrants (N=206)	Placebo un fulvestrants (N=105)	IBRANCE un fulvestrants (N=141)	Placebo un fulvestrants (N=69)
OR [% , (95% TI)]	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, Mediāna [mēneši (diapazons)]	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=pacientu skaits; TI=ticamības intervāls; OR= objektīva atbildes reakcija, ņemot vērā, apstiprinātas un neapstiprinātas atbildes reakcijas atbilstoši RECIST 1.1.; TTR=laiks līdz pirmajai audzēja atbildes reakcijai.

Pacientu ziņotie simptomi tika izvērtēti, izmantojot Eiropas Vēža izpētes un ārstēšanas organizācijas (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer – EORTC*) izstrādāto dzīves kvalitātes anketu (QLQ)-C30 un tās krūts vēža moduli (EORTC QLQ-BR23). Kopā 335 pacienti palbociklība un fulvestranta grupā un 166 pacienti fulvestranta monoterapijas grupā aizpildīja anketu sākotnējā vizītē un vismaz vienā vizītē pēc sākotnējās vizītes.

Laiks līdz pasliktināšanās brīdim tika iepriekš noteikts kā laiks no sākotnējā stāvokļa līdz pirmajam gadījumam, kad sāpju simptoma novērtējuma punktu skaits paaugstinās par ≥ 10 punktiem, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli. Palbociklību pievienojot fulvestrantam, mazinājās simptomi, būtiski pagarinot laiku līdz sāpju simptoma pasliktināšanās brīdim, salīdzinājumā ar placebo un fulvestranta kombināciju (mediāna 8,0 mēneši, salīdzinot ar 2,8 mēnešiem; RA = 0,64 [95% TI: 0,49; 0,85]; $p < 0,001$).

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus IBRANCE visās pediatrikās populācijas apakšgrupās krūts vēža ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Palbocikliba farmakokinētika (FK) tika aprakstīta pacientiem ar norobežotiem audzējiem, tajā skaitā ar progresējošu krūts vēzi, un veseliem brīvprātīgajiem.

Uzsūkšanās

Palbocikliba vidējā C_{max} parasti tiek novērota 6–12 stundas pēc iekšķīgas lietošanas. Palbocikliba vidējā absolūtā biopieejamība pēc 125 mg devas iekšķīgas lietošanas ir 46%. Devas diapazonā 25–225 mg zemlīknes laukums (AUC) un C_{max} vērtība palielinās proporcionāli devas lielumam kopumā. Līdzsvara stāvoklis tika sasniegts 8 dienu laikā pēc atkārtoti lietotas devas vienu reizi dienā. Atkārtoti lietojot vienu devu dienā, palbocikliba uzkrāšanas rādītāja mediāna ir 2,4 (diapazons 1,5–4,2).

Uztura ietekme

Palbocikliba uzsūkšanās un iedarbība bija ļoti zema tukšā dūšā aptuveni 13% pacientu. Uzturs palielināja palbocikliba iedarbību šajā nelielajā pacientu apakšgrupā, bet klīniski nozīmīgi nemainīja palbocikliba iedarbību citiem pacientiem. Salīdzinot ar palbocikliba lietošanu tukšā dūšā pēc naktsmiera, palbocikliba AUC_{inf} un C_{max} (lietojot palbociklibu kopā ar ēdienu 1 stundu pirms vai 2 stundas pēc palbocikliba devas lietošanas) palielinājās par 21% un 38%, ja zāles lietoja kopā ar augsta tauku satura uzturu, par 12% un 27%, ja zāles lietoja kopā ar zema tauku satura uzturu, un par 13% un 24%, ja zāles lietoja kopā ar vidēja tauku satura uzturu. Turklāt, uzņemot uzturu, būtiski samazinājās palbocikliba iedarbības atšķirības starp pacientiem vai katram pacientam individuāli. Pamatojoties uz šiem rezultātiem, palbociklibi jālieto kopā ar uzturu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Izkliede

Neatkarīgi no koncentrācijas ~85% palbocikliba *in vitro* saistījās ar cilvēka plazmas proteīniem. Vidējā nesaistītā palbocikliba frakcija (f_u) cilvēka plazmā *in vivo* palielinājās, pasliktinoties aknu darbībai. Acīmredzama vidējās palbocikliba f_u cilvēka plazmā *in vivo* tendence, pasliktinoties nieru darbībai, netika novērota. Pētījumos *in vitro* palbocikliba iekļūšana cilvēka hepatocītos notika galvenokārt pasīvās difūzijas ceļā. Palbociklibi nav OATP1B1 vai OATP1B3 substrāti.

Biotransformācija

In vitro un *in vivo* pētījumi liecina, ka palbociklibi tiek plaši metabolizēti cilvēka aknās. Pēc vienas [^{14}C]palbocikliba 125 mg devas iekšķīgas lietošanas galvenie primārie palbocikliba metabolisma ceļi ir oksidēšana un sulfonēšana, kur acilēšana un glikuronidācija līdzdarbojas kā mazāk nozīmīgi ceļi. Palbociklibi bija galvenais cirkulējošais no zālēm atvasinātais elements plazmā.

Lielākā daļa vielas tika izvadīta metabolītu veidā. Fēcēs palbocikliba sulfamīna skābes konjugāts ir galvenā zāļu viela, kas veido 25,8% no lietotās devas. *In vitro* pētījumi ar cilvēka hepatocītiem, aknu citosola un S9 frakcijām, kā arī rekombinantiem sulfotransferāzes (SULT) enzīmiem liecina, ka galvenokārt palbocikliba metabolismā ir iesaistīts CYP3A un SULT2A1.

Eliminācija

Palbocikliba ģeometriskais vidējais šķietamais perorālais klīrenss (CL/F) bija 63 l/h, un vidējais eliminācijas pusperiods plazmā bija 28,8 stundas pacientiem ar progresējošu krūts vēzi. 6 veseliem vīriešiem saņemot vienu iekšķīgu [^{14}C]palbocikliba devu, mediāni 92% no kopējās ievadītās radioaktīvi iezīmētās devas tika izvadīti pēc 15 dienām; izkārnījumi (74% devas) bija galvenais izvadīšanas veids, bet 17% no devas tik izvadīti ar urīnu. Palbocikliba ekskrecija neizmainītā veidā fēcēs un urīnā bija attiecīgi 2% un 7% no ievadītās devas.

In vitro palbociklībs nav CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 un 2D6 inhibitors un nav CYP1A2, 2B6, 2C8 un 3A4 induktors klīniski nozīmīgās koncentrācijās.

In vitro novērtējums liecina, ka palbociklībam ir zems organisko anjonu transportvielas (OAT)1, OAT3, organisko katjonu transportvielas (OCT)2, organisko anjonu transportpolipeptīdu (OATP)1B1, OATP1B3, kā arī žultsskābju sāļu eksporta sūkņa (BSEP) aktivitātes inhibīcijas potenciāls klīniski nozīmīgās koncentrācijās.

Īpašas pacientu grupas

Vecums, dzimums un ķermeņa masa

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi 183 pacientiem ar vēzi (50 vīrieši un 133 sievietes vecuma robežās no 22 līdz 89 gadiem ar ķermeņa masu no 38 līdz 123 kg), dzimums neietekmēja palbociklība iedarbību, kā arī vecumam un ķermeņa masai nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz palbociklība iedarbību.

Pediātriskā populācija

Pacientiem, kuri nav sasnieguši 18 gadu vecumu, palbociklība farmakokinētika nav pētīta.

Aknu darbības traucējumi

Saskaņā ar farmakokinētikas pētījuma datiem pētāmajām personām ar atšķirīgām aknu darbības traucējumu pakāpēm tika novērots, ka nesaistīta palbociklība iedarbība (nesaistīta AUC_{inf}) par 17% palielinājās pētāmajām personām ar viegliem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* A klase) un attiecīgi par 34% un 77% palielinājās pētāmajām personām ar vidēji smagiem (*Child-Pugh* B klase) un smagiem (*Child-Pugh* C klase) aknu darbības traucējumiem, salīdzinot ar pētāmajām personām, kurām ir normāla aknu darbība. Nesaistīta palbociklība maksimālā iedarbība (nesaistīta C_{max}) palielinājās attiecīgi par 7%, 38% un 72% pētāmajām personām ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem, salīdzinot ar pētāmajām personām, kurām ir normāla aknu darbība. Turklāt, pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, kurā iekļāva 183 pacientus ar progresējošu vēzi, no kuriem 40 pacientiem bija viegli aknu darbības traucējumi atbilstoši Nacionālā vēža institūta (NVI) klasifikācijai (kopējais bilirubīns \leq normas augšējā robeža (NAR) un aspartāminotransferāze (ASAT) $>$ NAR vai kopējais bilirubīns no $> 1,0$ līdz $1,5 \times$ NAR un jebkāda ASAT), viegli aknu darbības traucējumi neietekmēja palbociklība farmakokinētiku.

Nieru darbības traucējumi

Saskaņā ar farmakokinētikas pētījuma datiem pētāmajām personām ar atšķirīgām nieru darbības traucējumu pakāpēm tika novērots, ka kopējā palbociklība iedarbība (AUC_{inf}) palielinājās attiecīgi par 39%, 42% un 31% pētāmajām personām ar viegliem ($60 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 90 \text{ ml/min}$), vidēji smagiem ($30 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$) un smagiem ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) nieru darbības traucējumiem, salīdzinot ar pētāmajām personām, kurām ir normāla nieru darbība ($\text{CrCl} \geq 90 \text{ ml/min}$). Palbociklība maksimālā iedarbība (C_{max}) palielinājās attiecīgi par 17%, 12% un 15% pētāmajām personām ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem, salīdzinot ar pētāmajām personām, kurām ir normāla nieru darbība. Turklāt, pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, kurā iekļāva 183 pacientus ar progresējušu vēzi, no kuriem 73 pacientiem bija viegli nieru darbības traucējumi un 29 pacientiem bija vidēji smagi nieru darbības traucējumi, viegli un vidēji smagi nieru darbības traucējumi neietekmēja palbociklība farmakokinētiku. Palbociklība farmakokinētika nav pētīta pacientiem, kuriem nepieciešama hemodialīze.

Etniskā piederība

Farmakokinētikas pētījumā veselīgiem brīvprātīgajiem, lietojot vienu devu palbociklība iekšķīgi, AUC_{inf} un C_{max} vērtība bija attiecīgi par 30% un 35% lielāka japāņu izcelsmes pētāmajām personām salīdzinājumā ar pētāmajām personām, kuras nav aziātu izcelsmes. Tomēr šādi rezultāti netika konsekventi iegūti citos pētījumos ar japāņu vai aziātu izcelsmes krūts vēža pacientiem, kuri lietoja vairākas devas. Pamatojoties uz aziātu un neaziātu populācijas kumulatīvās farmakokinētikas, drošuma un efektivitātes datu analīzes rezultātiem, tiek uzskatīts, ka aziātu rases pacientiem deva nav jāpielāgo.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Līdz 39 nedēļas ilgus pētījumos ar žurkām un suņiem cilvēkam iespējami nozīmīgās atradnes primāros mērķa orgānos ietvēra ietekmi uz asinsrades un limfātisko sistēmu un vīrišķajiem reproduktīvajiem orgāniem. Ietekme uz glikozes metabolismu bija saistīta ar atradnēm aizkuņģa dziedzerī un sekundāru ietekmi uz acīm, zobiem, nierēm un taukaudiem 15 nedēļu ilgus vai ilgākos pētījumos tikai ar žurkām, un izmaiņas kaulos tika novērotas tikai žurkām pēc 27 nedēļu ilgās zāļu lietošanas. Šīs sistēmiskās toksicitātes parasti tika novērotas, lietojot klīniski nozīmīgas devas, pamatojoties uz AUC. Turklāt ietekme uz kardiovaskulāro sistēmu (koriģētā QT intervāla [QTc] pagarināšanās, palēnināta sirdsdarbība un palielināts RR intervāls un paaugstināts sistoliskais asinsspiediens) tika identificēta suņiem ar telemetrijas metodi, lietojot ≥ 4 reizes lielāku klīnisko devu nekā cilvēkiem, pamatojoties uz C_{max} . 12 nedēļas nelietojot zāles, ietekmes uz glikozes homeostāzi, aizkuņģa dziedzeri, acīm, nierēm un kauliem atgriezeniskums netika konstatēts, tomēr tika novērots daļējs līdz pilnīgs ietekmes atgriezeniskums uz asinsrades un limfātisko sistēmu un vīrišķo reproduktīvo sistēmu, zobiem un taukaudiem.

Kancerogenitāte

Palbociklība kancerogenitāte tika pētīta 6 mēnešus ilgā pētījumā ar transgēniskām pelēm un 2 gadus ilgā pētījumā ar žurkām. Palbociklība kancerogenitātes rezultāti bija negatīvi transgēniskām pelēm devā līdz 60 mg/kg dienā (līmenis, kurā nav novērota iedarbība – *No Observed Effect Level* (NOEL) – aptuveni 11 reizes pārsniedza klīnisko iedarbību cilvēkiem, aprēķinot pēc AUC). Ar palbociklību saistīto ļaundabīgo audzēju atrades žurkām ietvēra palielinātu mikrogliaļu šūnu audzēju sastopamību centrālajā nervu sistēmā tēviņiem, kas saņēma devu 30 mg/kg dienā, savukārt žurku mātītēm ļaundabīgo audzēju veidošanos nenovēroja nevienā devā līdz 200 mg/kg dienā. Kancerogēnas iedarbības NOEL, kas saistīta ar palbociklību, bija attiecīgi tēviņiem un mātītēm 10 mg/kg dienā (aptuveni 2 reizes pārsniedzot klīnisko iedarbību cilvēkiem, aprēķinot pēc AUC) un 200 mg/kg dienā (aptuveni 4 reizes pārsniedzot klīnisko iedarbību cilvēkiem, aprēķinot pēc AUC). Ļaundabīgo audzēju atražu nozīmīgums žurku tēviņiem nav zināms.

Genotoksicitāte

Palbociklībs nebija mutagēns baktēriju reversās mutācijas (Eimsa) testā, un tas neierosināja strukturālas hromosomu aberācijas *in vitro* cilvēka limfocītu hromosomu aberācijas testā.

Palbociklībs inducēja mikrokodolus, izmantojot aneigēnisku mehānismu, Ķīnas kāmjū olnīcu šūnās *in vitro* un žurku tēviņu kaulu smadzenēs, lietojot devu ≥ 100 mg/kg/dienā. Dzīvniekiem līmenis, kad aneigenitātes iedarbība netiek novērota, bija aptuveni 7 reizes augstāks par klīnisko devu cilvēkam, pamatojoties uz AUC.

Fertilitātes traucējumi

Palbociklībs neietekmēja pārošanos vai fertilitāti žurku mātītēm, testējot jebkuru devu līdz 300 mg/kg/dienā (aptuveni 3 reizes pārsniedzot klīnisko devu cilvēkam, pamatojoties uz AUC), kā arī atkārtotu devu toksicitātes pētījumos netika novērotas nevēlamas blakusparādības mātīšu reproduktīvajos audos, lietojot līdz 300 mg/kg/dienā žurkām un 3 mg/kg/dienā suņiem (attiecīgi aptuveni 5 un 3 reizes pārsniedzot klīnisko devu cilvēkam, pamatojoties uz AUC).

Pamatojoties uz neklīniskajām atradēm žurkām un suņiem, tiek uzskatīts, ka palbociklībs var traucēt reproduktīvo funkciju un fertilitāti vīriešiem. Ar palbociklību saistītas atradnes sēkliniekos, sēklinieka piedēklī, priekšdziedzerī un sēklas pūslīšos ietvēra orgāna masas samazināšanos, atrofiju vai deģenerāciju, hipospermiju, intratubulāro šūnu atliekas, pazeminātu spermatozoīdu kustīgumu un blīvumu un samazinātu sekrēta izdalīšanos. Šīs atrades tika novērotas žurkām un/vai suņiem, lietojot attiecīgi 9 vai vairāk reizes lielāku vai subterapeitiska līmeņa devu, salīdzinot ar klīnisko devu cilvēkam, pamatojoties uz AUC. Daļēji ietekmes uz vīrišķajiem reproduktīvajiem orgāniem atgriezeniskumu novēroja žurkām un suņiem, attiecīgi 4 un 12 nedēļas nelietojot zāles. Neskatoties uz

šīm atradēm saistībā ar vīrišķajiem reproduktīvajiem orgāniem, žurku tēviņiem netika novērota ietekme uz pārošanos un fertilitāti, lietojot 13 reizes lielāku devu nekā klīnisko devu cilvēkiem, pamatojoties uz AUC.

Attīstības toksicitāte

Palbociklībs ir atgriezenisks, no ciklīna atkarīgo, šūnas ciklu regulējošo kināžu 4 un 6 inhibitors. Tādēļ, lietojot grūtniecības laikā, pastāv kaitējuma auglim risks. Palbociklībs bija fetotoksisks grūšņiem dzīvniekiem. Lietojot ≥ 100 mg/kg/dienā, žurkām novēroja skeleta anomāliju (ribas pie septītā kakla skriemeļa) sastopamības palielināšanos. Lietojot žurku mātiņai toksisku devu 300 mg/kg/dienā (3 reizes pārsniedza klīnisko devu cilvēkam, pamatojoties uz AUC), novēroja samazinātas augļa ķermeņa masas sastopamības palielināšanos un skeleta anomāliju, tajā skaitā mazas falangas priekšējās ekstremitātēs, sastopamības palielināšanos, lietojot trušu mātiņai toksisku devu 20 mg/kg/dienā (4 reizes pārsniedza klīnisko devu cilvēkam, pamatojoties uz AUC). Faktiskā ietekme uz augli un nodošana caur placentu nav pētīta.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

Mikrokristāliskā celuloze
Laktozes monohidrāts
A tipa nātrija cietes glikolāts
Koloīdālais bezūdens silīcija dioksīds
Magnija stearāts

Kapsulas apvalks

Želatīns
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Titāna dioksīds (E171)

Drukšanas tinte

Šellaka
Titāna dioksīds (E171)
Amonija hidroksīds (28% šķīdums)
Propilēnglikols
Simetikons

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/PHTFE/PVH/Al blisteris, kas satur 7 cietās kapsulas (pa vienai kapsulai katrā nodalījumā). Katrā kartona kastītē ir 21 cietā kapsula (3 blisteri iepakojumā) vai 63 cietās kapsulas (9 blisteri iepakojumā).

ABPE pudelīte ar PP vāciņu. Pudelītē ir 21 cietā kapsula.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

IBRANCE 75 mg cietās kapsulas

EU/1/16/1147/001

EU/1/16/1147/002

EU/1/16/1147/007

IBRANCE 100 mg cietās kapsulas

EU/1/16/1147/003

EU/1/16/1147/004

EU/1/16/1147/008

IBRANCE 125 mg cietās kapsulas

EU/1/16/1147/005

EU/1/16/1147/006

EU/1/16/1147/009

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2016. gada 9. novembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

IBRANCE 75 mg apvalkotās tabletes
IBRANCE 100 mg apvalkotās tabletes
IBRANCE 125 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

IBRANCE 75 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 75 mg palbocikliba (*palbociclib*).

IBRANCE 100 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg palbocikliba (*palbociclib*).

IBRANCE 125 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 125 mg palbocikliba (*palbociclib*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

IBRANCE 75 mg apvalkotās tabletes

Apaļa, 10,3 mm, gaiši violeta apvalkotā tablete ar iegravētu uzrakstu “Pfizer” vienā pusē un “PBC 75” otrā pusē.

IBRANCE 100 mg apvalkotās tabletes

Ovāla, 15,0 x 8,0 mm, zaļa apvalkotā tablete ar iegravētu uzrakstu “Pfizer” vienā pusē un “PBC 100” otrā pusē.

IBRANCE 125 mg apvalkotās tabletes

Ovāla, 16,2 x 8,6 mm, gaiši violeta apvalkotā tablete ar iegravētu uzrakstu “Pfizer” vienā pusē un “PBC 125” otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

IBRANCE ir indicēts, lai ārstētu hormonu receptora (HR) pozitīvu, cilvēka epidermas augšanas faktora receptora 2 (HER2) negatīvu lokāli progresējošu vai metastātisku krūts vēzi:

- kombinācijā ar aromatāzes inhibitoru;
- kombinācijā ar fulvestrantu sievietēm, kuras iepriekš saņēmušas endokrīnu terapiju (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Sievietēm pirms menopauzes vai perimenopauzes laikā endokrīnā terapija jāapvieno ar luteinizējošo hormonu atbrīvojošā hormona (LHRH) agonistu lietošanu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu ar IBRANCE drīkst uzsākt un uzraudzīt ārsts ar pieredzi pretvēža zāļu lietošanā.

Devas

Ieteicamā deva ir 125 mg palbocikliba vienu reizi dienā 21 dienu pēc kārtas, pēc tam seko 7 dienu ārstēšanas pārtraukums (terapijas shēma 3/1), kas kopā veido pilnu 28 dienu ciklu. Ārstēšana ar IBRANCE jāturpina, kamēr pacientei(-am) novēro klīnisku ieguvumu no terapijas vai kamēr rodas nepieņemama toksicitāte.

Lietojot vienlaicīgi ar palbociklibu, aromatāzes inhibitori jālieto saskaņā ar devu grafiku, kas norādīts zāļu aprakstā. Sievietēm pirms menopauzes vai perimenopauzes laikā palbocikliba lietošana vienlaicīgi ar aromatāzes inhibitoru vienmēr jāapvieno ar LHRH agonistu lietošanu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietojot vienlaicīgi ar palbociklibu, fulvestranta ieteicamā deva ir 500 mg, ko ievada intramuskulāri 1., 15., 29. dienā un pēc tam vienu reizi mēnesī. Lūdzam skatīt fulvestranta zāļu aprakstu. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar palbociklibu un fulvestrantu un visā ārstēšanas gaitā sievietēm pirms menopauzes/perimenopauzes laikā ir jālieto LHRH agonisti saskaņā ar vietējo klīnisko praksi.

Pacientiem jāiesaka devu lietot aptuveni vienā laikā katru dienu. Ja pacientam ir vemšana vai viņš izlaiž devu, papildu devu nedrīkst lietot tajā pašā dienā. Nākamā izrakstītā deva jālieto parastajā laikā.

Devu pielāgošana

IBRANCE devas pielāgošana ir ieteicama, pamatojoties uz individuālo drošumu un panesamību.

Lai ārstētu noteiktas blakusparādības, var būt nepieciešams īslaicīgi pārtraukt/aizkavēt devas lietošanu un/vai samazināt devu vai pilnībā pārtraukt lietošanu saskaņā ar devas samazināšanas grafiku 1., 2. un 3. tabulā (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

1. tabula. Ieteicamās IBRANCE devas pielāgošana blakusparādību gadījumā

Devas līmenis	Deva
Ieteicamā deva	125 mg dienā
Pirmā devas samazināšana	100 mg dienā
Otrā devas samazināšana	75 mg dienā*

* Ja nepieciešama turpmāka devas samazināšana, kas būtu mazāka par 75 mg dienā, ārstēšana ir jāpārtrauc.

Pilna asinsaina jākontrolē pirms IBRANCE terapijas uzsākšanas un katra cikla sākumā, kā arī pirmo 2 ciklu 15. dienā un ja klīniski indicēts.

Pacientiem, kuriem pirmo sešu ciklu laikā rodas 1. vai 2. pakāpes (ne augstāka) neitropēnija, ir jāveic pilna asinsainas analīze pirms katra nākamā cikla sākšanas, cikla laikā ik pēc 3 mēnešiem un klīnisku indikāciju gadījumā.

Lai saņemtu palbociklibu, ieteicamajam absolūtajam neitrofilo leikocītu skaitam (ANC) jābūt $\geq 1000/\text{mm}^3$ un trombocītu skaitam jābūt $\geq 50000/\text{mm}^3$.

2. tabula. IBRANCE devas pielāgošana un kontrole – hematoloģiskā toksicitāte

CTCAE pakāpe	Devas pielāgošana
1. vai 2. pakāpe	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
3. pakāpe ^a	<p><u>Cikla 1. diena:</u> Nelietot IBRANCE, kamēr pacients atveseļojas līdz ≤ 2. pakāpei, un atkārtot pilnas asinsainas analīzi 1 nedēļas laikā. Kad pacients atveseļojas līdz 2. vai zemākai pakāpei, sākt nākamo ciklu, lietojot <i>tādu pašu devu</i>.</p> <p><u>Pirmo 2 ciklu 15. diena:</u> Ja 15. dienā ir 3. pakāpe, turpināt lietot IBRANCE <i>pašreizējā devā</i>, lai pabeigtu ciklu, un atkārtot pilnas asinsainas izmeklējumu 22. dienā. Ja 22. dienā ir 4. pakāpe, skatīt tālāk sniegtās norādes par devas pielāgošanu pacientiem ar 4. pakāpi.</p> <p>Apsvērt devas samazināšanu, ja atveseļošanās no 3. pakāpes neitropēnijas ieilgst (> 1 nedēļu) vai 3. pakāpes neitropēnija atkārtojas nākamo ciklu 1. dienā.</p>
3. pakāpes ANS ^b (no < 1000 līdz 500/mm ³) + drudzis ≥ 38,5 °C un/vai infekcija	<p>Jebkurā laikā: Nelietot IBRANCE, līdz pacients atveseļojas līdz 2. vai zemākai pakāpei. Atsākt, lietojot nākamo zemāko devu.</p>
4. pakāpe ^a	<p>Jebkurā laikā: Nelietot IBRANCE, līdz pacients atveseļojas līdz 2. vai zemākai pakāpei. Atsākt, lietojot nākamo zemāko devu.</p>

Pakāpes noteiktas atbilstoši CTCAE 4.0.

ANS=*absolute neutrophil counts* (absolūtais neitrofilo leikocītu skaits); CTCAE=*Common Terminology Criteria for Adverse Events* (vispārējie blakusparādību terminoloģijas kritēriji); NZR=normas zemākā robeža.

^a Tabula attiecas uz visām hematoloģiska rakstura nevēlamām blakusparādībām, izņemot limfopēniju (ja vien tā nav saistīta ar klīniskiem notikumiem, piemēram, oportūnistiskām infekcijām).

^b ANS: 1. pakāpe: ANS < NZR – 1500/mm³; 2. pakāpe: ANS 1000 – < 1500/mm³; 3. pakāpe: ANS 500 – < 1000/mm³; 4. pakāpe: ANS < 500/mm³.

3. tabula. IBRANCE devas pielāgošana un kontrole – nehematoloģiskā toksicitāte

CTCAE pakāpe	Devas pielāgošana
1. vai 2. pakāpe	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
3. vai lielākas pakāpes nehematoloģiskā toksicitāte (ja saglabājas, neskatoties uz ārstēšanu)	<p>Nelietot, kamēr simptomi nesamazinās līdz:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. vai zemākai pakāpei; • 2. vai zemākai pakāpei (ja netiek uzskatīts par drošības risku pacientam). <p>Atsākt, lietojot ar nākamo zemāko devu.</p>

Pakāpes noteiktas atbilstoši CTCAE 4.0.

CTCAE=*Common Terminology Criteria for Adverse Events* (vispārējie blakusparādību terminoloģijas kritēriji).

IBRANCE lietošana ir pilnībā jāpārtrauc pacientiem ar intersticiālo plaušu slimību (IPS)/pneimonītu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Pacientiem no 65 gadu vecuma IBRANCE deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

IBRANCE devas pielāgošana nav nepieciešama pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* A un B klase). Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* C klase) ieteicamā IBRANCE deva ir 75 mg vienu reizi dienā ar terapijas shēmu 3/1 (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss [CrCl] ir ≥ 15 ml/min) devas pielāgošana nav nepieciešama. Dati par pacientiem, kuriem nepieciešama hemodialīze, nav pietiekami, lai sniegtu ieteikumus par devas pielāgošanu šai pacientu grupai (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

IBRANCE drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, nav pierādīti. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

IBRANCE paredzēts iekšķīgai lietošanai. Tabletes var lietot kopā ar uzturu vai bez tā (skatīt 5.2. apakšpunktu). Palbociklibu nedrīkst lietot kopā ar greipfrūtiem vai greipfrūtu sulu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

IBRANCE tabletes jānorij veselas (pirms norīšanas tās nedrīkst sakošļāt, sasmalcināt vai sadalīt). Tableti nedrīkst norīt, ja tā ir pārlauzta, saplaisājusī vai citādi bojāta.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*) saturošu līdzekļu lietošana (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Sievietes pirms menopauzes/perimenopauzes laikā

Ja sievietēm pirms menopauzes/perimenopauzes laikā lieto palbociklibu kombinācijā ar aromatāzes inhibitoru, obligāti ir nepieciešama olnīcu ablācija vai nomākšana ar LHRH agonistu aromatāzes inhibitoru darbības mehānisma dēļ. Sievietēm pirms menopauzes/perimenopauzes laikā palbocikliba kombinācijā ar fulvestrānu ir pētīts tikai kombinācijā ar LHRH agonistu.

Kritiska viscerālā slimība

Palbocikliba efektivitāte un drošums nav pētīti pacientiem ar kritisku viscerālu slimību (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Hematoloģiskie traucējumi

Pacientiem, kuriem rodas 3. vai 4. pakāpes neitropēnija, ir ieteicams pārtraukt zāļu lietošanu vai arī samazināt vai atlikt devu, sākot ārstēšanas ciklus. Jāveic atbilstoša kontrole (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Intersticiāla plaušu slimība/pneimonīts

Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar IBRANCE vienlaicīgi ar endokrīnu terapiju, var rasties smaga, dzīvībai bīstama vai letāla IPS un/vai pneimonīts.

Klīniskajos pētījumos (PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3) 1,4% pacientu, kuri tika ārstēti ar IBRANCE, radās jebkuras pakāpes IPS/pneimonīts, 0,1% bija 3. pakāpe un netika ziņots par 4. pakāpi vai letāliem gadījumiem. Papildu IPS/pneimonīta gadījumi tika novēroti pēcreģistrācijas periodā, un tika ziņots par letāliem iznākumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacienti jākontrolē, vai nerodas plaušu simptomi, kas liecina par IPS/pneimonītu (piemēram, hipoksija, klepus, aizdusa). Ja pacientiem parādās jauni elpceļu simptomi vai pasliktinās esošie, un ir aizdomas par IPS/pneimonīta rašanos, nekavējoties jāpārtrauc IBRANCE lietošana un jāizvērtē pacients. IBRANCE lietošana ir pilnībā jāpārtrauc pacientiem ar smagu IPS vai pneimonītu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Infekcijas

Tā kā IBRANCE piemīt mielosupresīvas īpašības, zāles pacientiem var veicināt infekciju rašanos.

Biežāk par infekcijām tika ziņots pacientiem, kuri randomizētos klīniskajos pētījumos tika ārstēti ar IBRANCE, salīdzinot ar pacientiem, kuri tika ārstēti attiecīgā salīdzinājuma grupā. 3. un 4. pakāpes infekcijas tika novērotas attiecīgi 5,6% un 0,9% pacientu, kuri tika ārstēti ar IBRANCE jebkāda kombinācijā (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacienti jānovēro, vai nerodas infekcijas pazīmes un simptomi, kā arī medicīniski atbilstoši jāārstē (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ārstiem ir jāinformē pacienti, lai viņi nekavējoties ziņo par jebkuru drudža gadījumu.

Aknu darbības traucējumi

IBRANCE jālieto piesardzīgi pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem, rūpīgi kontrolējot, vai nerodas toksicitātes pazīmes (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

IBRANCE jālieto piesardzīgi pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem, rūpīgi kontrolējot, vai nerodas toksicitātes pazīmes (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Vienlaicīga ārstēšana ar CYP3A4 inhibitoriem vai induktoriem

Spēcīgi CYP3A4 inhibitori var izraisīt pastiprinātu toksicitāti (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ārstējoties ar palbociklibu, jāizvairās no vienlaicīgas spēcīgu CYP3A inhibitoru lietošanas.

Vienlaicīga lietošana jāapsver tikai pēc rūpīgas iespējamo ieguvumu un risku izvērtēšanas. Ja nav iespējams izvairīties no vienlaicīgas spēcīgu CYP3A inhibitoru lietošanas, samaziniet IBRANCE devu līdz 75 mg vienu reizi dienā. Kad spēcīgo inhibitoru lietošana tiek pārtraukta, IBRANCE deva ir jāpalielina (pēc 3–5 inhibitora pusperiodiem) līdz devai, kādu lietoja pirms spēcīgo CYP3A inhibitoru lietošanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Vienlaicīga CYP3A induktoru lietošana var samazināt palbocikliba iedarbību un tā rezultātā arī efektivitāti. Tādēļ ir jāizvairās no palbocikliba un spēcīgu CYP3A4 induktoru vienlaicīgas lietošanas. Palbociklibu lietojot vienlaicīgi ar vidēji spēcīgiem CYP3A induktoriem, nav nepieciešama devas pielāgošana (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Sievietes reproduktīvā vecumā vai viņu partneri

Sievietēm reproduktīvā vecumā vai vīriešiem, kuri ir šādu sieviešu partneri, IBRANCE lietošanas laikā ir jālieto ļoti efektīva kontracepcijas metode (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Palbociklibu primāri metabolizē CYP3A un sulfotransferāzes (SULT) enzīms SULT2A1. *In vivo* palbociklibis ir vājš, no laika atkarīgs CYP3A inhibitors.

Citu zāļu ietekme uz palbocikliba farmakokinētiku

CYP3A inhibitoru ietekme

Lietojot vairākas 200 mg devas itrakonazola vienlaicīgi ar vienu 125 mg palbocikliba devu, palbocikliba kopējā iedarbība (AUC_{inf}) un maksimālā koncentrācija (C_{max}) palielinājās attiecīgi par aptuveni 87% un 34%, salīdzinot ar vienu 125 mg palbocikliba devu, kas lietota atsevišķi.

Jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas ar spēcīgiem CYP3A inhibitoriem, tajā skaitā (bet ne tikai) klaritromicīnu, indinavīru, itrakonazolu, ketokonazolu, lopinavīru/ritonavīru, nefazodonu, nelfinavīru, posakonazolu, sahinavīru, telaprevīru, telitromicīnu, vorikonazolu un greipfrūtiem vai greipfrūtu sulu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Lietojot vājus un vidēji spēcīgus CYP3A inhibitorus, devas pielāgošana nav nepieciešama.

CYP3A induktoru ietekme

Lietojot vairākas 600 mg rifampicīna devas vienlaicīgi ar vienu 125 mg palbocikliba devu, palbocikliba AUC_{inf} un C_{max} samazinājās attiecīgi par 85% un 70%, salīdzinot ar vienu 125 mg palbocikliba devu, kas lietota atsevišķi.

Jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas ar spēcīgiem CYP3A induktoriem, tajā skaitā (bet ne tikai) karbamazepīnu, enzalutamīdu, fenitoīnu, rifampicīnu un divšķautņu asinszāli (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Lietojot vairākas 400 mg modafinila devas (vidēji spēcīgs CYP3A induktors) vienlaicīgi ar vienu 125 mg IBRANCE devu, palbocikliba AUC_{inf} un C_{max} samazinājās attiecīgi par 32% un 11%, salīdzinot ar vienu 125 mg IBRANCE devu, kas lietota atsevišķi. Lietojot vidēji spēcīgus CYP3A induktorus, devas piemērošana nav nepieciešama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Skābi mazinošu līdzekļu ietekme

Tukšā dūšā lietojot vairākas PSI rabeprazola devas kopā ar vienu 125 mg IBRANCE tableti, nemainījās palbocikliba uzsūkšanās ātrums vai apjoms, salīdzinot ar vienas 125 mg IBRANCE tabletes lietošanu vienu pašu.

Ņemot vērā H2 receptoru antagonistu un lokālo antacīdu samazināto ietekmi uz kuņģa pH līmeni salīdzinājumā ar PSI, nav sagaidāma H2 receptoru antagonistu vai lokālo antacīdu klīniski nozīmīga ietekme uz palbocikliba iedarbību.

Palbocikliba ietekme uz citu zāļu farmakokinētiku

Palbociklibis ir vājš, no laika atkarīgs CYP3A inhibitors, lietojot katru dienu 125 mg devu līdzsvara koncentrācijas stāvoklī. Lietojot vairākas palbocikliba devas vienlaicīgi ar midazolāmu, midazolāma AUC_{inf} un C_{max} vērtības palielinājās attiecīgi par 61% un 37%, salīdzinot ar midazolāma lietošanu atsevišķi.

Iespējams, jāsamazina deva jutīgiem CYP3A substrātiem ar šauru terapeitisko indeksu (piemēram, alfentanilam, ciklosporīnam, dihidroergotamīnam, ergotamīnam, everolimam, fentanilam, pimožīdam, hinidīnam, sirolimam un takrolimam), ja tie tiek lietoti vienlaicīgi ar IBRANCE, jo IBRANCE var pastiprināt to iedarbību.

Palbocikliba un letrozola savstarpējā mijiedarbība

Klīniskā pētījuma zāļu savstarpējas mijiedarbības izvērtēšanas daļā iegūtie dati par pacientiem ar krūts vēzi liecināja, ka nepastāv palbocikliba un letrozola savstarpēja mijiedarbība, lietojot abas zāles vienlaicīgi.

Tamoksifēna ietekme uz palbocikliba iedarbību

Zāļu savstarpējas mijiedarbības pētījumā iegūtie dati par veselīgiem vīriešiem liecināja, ka palbocikliba iedarbība bija līdzīga, ja vienu palbocikliba devu lietoja vienlaicīgi ar vairākām tamoksifēna devām un ja palbociklibu lietoja atsevišķi.

Palbocikliba un fulvestranta savstarpējā mijiedarbība

Klīniskajā pētījumā iegūtie dati par pacientiem ar krūts vēzi liecināja, ka nepastāv palbocikliba un fulvestranta klīniski nozīmīga savstarpēja mijiedarbība, ja abas zāles lieto vienlaicīgi.

Palbocikliba un perorālo kontracepcijas līdzekļu savstarpējā mijiedarbība

Palbocikliba un perorālo kontracepcijas līdzekļu zāļu savstarpējās mijiedarbības pētījumi nav veikti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

In vitro pētījumi ar transportvielām

Pamatojoties uz *in vitro* datiem, ir prognozējams, ka palbociklibis inhibēs intestinālā P-glikoproteīna (P-gp) un krūts vēža rezistences proteīna (BCRP) mediēto transportu. Tādēļ, lietojot palbociklibu kopā ar zālēm, kas ir P-gp substrāti (piemēram, digoksīns, dabigatrāns, kolhicīns) vai BCRP (piemēram, pravastatīns, rosuvastatīns, sulfasalazīns), var pastiprināties to terapeitiskā iedarbība un blakusparādības.

Pamatojoties uz *in vitro* datiem, palbociklibis var inhibēt uzņemšanas transportvielas organisko katjonu transportvielu OCT1 un pēc tam var pastiprināt šīs transportvielas zāļu substrātu (piemēram, metformīna) iedarbību.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras saņem šīs zāles, vai vīriešiem, kuri ir šo sieviešu partneri, ir jālieto atbilstošas kontracepcijas metodes (piemēram, dubultās barjermetodes kontracepcija) terapijas laikā un vismaz 3 nedēļas (sievietēm) vai 14 nedēļas (vīriešiem) pēc terapijas beigām (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Grūtniecība

Dati par palbocikliba lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Pētījumos ar dzīvniekiem ir konstatēta reproduktīvā toksicitāte (skatīt 5.3. apakšpunktu). IBRANCE grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus, lietot nav ieteicams.

Barošana ar krūti

Pētījumi cilvēkiem vai dzīvniekiem, lai izvērtētu palbocikliba ietekmi uz piena veidošanos, zāļu klātbūtni pienā vai zāļu ietekmi uz bērniem, kuri tiek baroti ar krūti, nav veikti. Nav zināms, vai palbociklibis izdalās cilvēka pienā. Pacientes, kuras saņem palbociklibu, nedrīkst barot bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Neklīniskajos reprodūktivitātes pētījumos nenovēroja ietekmi uz dzimumtieksmes ciklu (žurku mātītēm) vai žurku pārošanos un fertilitāti (tēviņiem vai mātītēm). Tomēr klīniskie dati par fertilitāti cilvēkiem nav iegūti. Pamatojoties uz neklīniskajos drošuma pētījumos iegūtām atradnēm vīrišķajos reprodūktīvajos orgānos (sēklvadu kanāliņu deģenerācija sēkliniekos, sēklinieku piedēkļa hipospermija, pazemināts spermatozoīdu kustīgums un blīvums un samazināta prostatas sekrēta izdalīšanās), ārstēšana ar palbociklibu var negatīvi ietekmēt vīriešu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tādēļ pirms terapijas uzsākšanas ar IBRANCE vīrieši var apsvērt spermas konservēšanas iespēju.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

IBRANCE maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr palbociklibis var izraisīt nogurumu, tāpēc pacientiem jāievēro piesardzība, vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

IBRANCE vispārējais drošuma profils pamatojas uz apkopotiem datiem, kas iegūti no 872 pacientiem, kuri saņēma palbociklibu kombinācijā ar endokrīno terapiju (N=527 kombinācijā ar letrozolu un N=345 kombinācijā ar fulvestrantu) HR pozitīva, HER2 negatīva progresējoša vai metastātiska krūts vēža randomizētos klīniskajos pētījumos.

Visbiežāk novērotās ($\geq 20\%$) jebkādas pakāpes nevēlamās blakusparādības, par kurām tika ziņots randomizētos klīniskajos pētījumos, pacientiem, kuri saņēma palbociklibu, bija neitropēnija, infekcijas, leukopēnija, nogurums, slikta dūša, stomatīts, anēmija, caureja, alopēcija un trombocitopēnija. Visbiežākās ($\geq 2\%$) palbocikliba 3. vai augstākas pakāpes nevēlamās blakusparādības bija neitropēnija, leukopēnija, infekcijas, anēmija, paaugstināts aspartātaaminotransferāzes (ASAT) līmenis asinīs, nogurums un paaugstināts alanīnaminotransferāzes (ALAT) līmenis asinīs.

Nevēlamo blakusparādību dēļ deva bija jāsamazina vai jāpielāgo 38,4% pacientu, kuri saņēma IBRANCE randomizētos klīniskajos pētījumos neatkarīgi no kombinācijas.

Nevēlamo blakusparādību dēļ zāļu lietošana bija pilnīgi jāpārtrauc 5,2% pacientu, kuri saņēma IBRANCE randomizētos klīniskajos pētījumos neatkarīgi no kombinācijas.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

4. tabulā ir apkopoti dati par 3 randomizētos pētījumos ziņotām nevēlamām blakusparādībām. Palbocikliba terapijas ilguma mediāna no apkopotajiem datiem galīgās OS analīzes laikā bija 14,8 mēneši.

5. tabulā ir apkopoti dati par 3 randomizētos pētījumos novērotām novirzēm laboratoriskos rādītājos.

Nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un biežuma kategorijām. Biežuma kategorijas ir noteiktas šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$) un retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$). Katrā biežuma grupā blakusparādības norādītas smaguma samazināšanās secībā.

4. tabula. Nevēlamās blakusparādības, pamatojoties uz 3 randomizēto pētījumu apkopotajiem datiem (N=872)

Orgānu sistēmu klase Biežums Vēlamais termins ^a (VT)	Visas pakāpes n (%)	3. pakāpe n (%)	4. pakāpe n (%)
Infekcijas un infestācijas <i>Ļoti bieži</i> Infekcijas ^b	516 (59,2)	49 (5,6)	8 (0,9)
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi <i>Ļoti bieži</i> Neitropēnija ^c Leikopēnija ^d Anēmija ^e Trombocitopēnija ^f <i>Bieži</i> Febrila neitropēnija	716 (82,1) 424 (48,6) 258 (29,6) 194 (22,2) 12 (1,4)	500 (57,3) 254 (29,1) 45 (5,2) 16 (1,8) 10 (1,1)	97 (11,1) 7 (0,8) 2 (0,2) 4 (0,5) 2 (0,2)
Vielmaiņas un uztures traucējumi <i>Ļoti bieži</i> Samazināta ēstgriba	152 (17,4)	8 (0,9)	0 (0,0)
Nervu sistēmas traucējumi <i>Bieži</i> Disgeizija	79 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Acu bojājumi <i>Bieži</i> Neskaidra redze Pastiprināta asarošana Acu sausums	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)
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības <i>Bieži</i> Asiņošana no deguna IPS/pneimonijs ^{*i}	77 (8,8) 12 (1,4)	0 (0,0) 1 (0,1)	0 (0,0) 0 (0,0)
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi <i>Ļoti bieži</i> Stomatīts ^g Slikta dūša Caureja Vemšana	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)
Ādas un zemādas audu bojājumi <i>Ļoti bieži</i> Izsitumi ^h Alopēcija Sausa āda <i>Retāk</i> Ādas sarkanā vilkēde [*]	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)
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā <i>Ļoti bieži</i> Nogurums Astēnija Drudzis	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)
Izmeklējumi <i>Ļoti bieži</i> Paaugstināts ALAT līmenis Paaugstināts ASAT līmenis	92 (10,6) 99 (11,4)	18 (2,1) 25 (2,9)	1 (0,1) 0 (0,0)

ALAT=alanīnaminotransferāze; ASAT=aspartātaminotransferāze; IPS=intersticiāla plaušu slimība;

N/n=pacientu skaits; N/A = nav attiecināms.

* Nevēlamās blakusparādības, kas identificētas pēcreģistrācijas periodā.

^a VT ir uzskaitīti saskaņā ar MedDRA 17.1.

^b Infekcijas ietver visus VT, kas ir daļa no orgānu sistēmas klasifikācijas "Infekcijas un infestācijas".

^c Neitropēnija ietver šādus VT: neitropēnija, samazināts neitrofilo leukocītu skaits.

- ^d Leikopēnija ietver šādus VT: leikopēnija, samazināts leikocītu skaits.
- ^e Anēmija ietver šādus VT: anēmija, pazemināts hemoglobīna līmenis, pazemināts hematokrīta līmenis.
- ^f Trombocitopēnija ietver šādus VT: trombocitopēnija, samazināts trombocītu skaits.
- ^g Stomatīts ietver šādus VT: čūlains stomatīts, heilīts, glosīts, sāpīga mēle, čūlas mutes dobumā, gļotādas iekaisums, sāpes mutē, orofaringāli traucējumi, orofaringālas sāpes, stomatīts.
- ^h Izsitumi ietver šādus VT: izsitumi, makulopapulozi izsitumi, niezoši izsitumi, eritematozi izsitumi, papulozi izsitumi, dermatīts, aknes veida dermatīts, toksiski izsitumi uz ādas.
- ⁱ IPS/pneimonijs ietver jebkuru ziņoto VT, kas ir iekļauts standartizētajā MedDRA vaicājumā par intersticiālo plaušu slimību (šaurais vaicājums).

5. tabula. Dati par 3 randomizētos pētījumos novērotām novirzēm laboratoriskos rādītājos (N=872)

Novirzes laboratoriskos rādītājos	IBRANCE kombinācijā ar letrozolu vai fulvestrantu			Salīdzinājuma grupas*		
	Visas pakāpes %	3. pakāpe %	4. pakāpe %	Visas pakāpes %	3. pakāpe %	4. pakāpe %
Samazināts leikocītu (<i>WBC</i>) skaits	97,4	41,8	1,0	26,2	0,2	0,2
Samazināts neitrofilo leikocītu skaits	95,6	57,5	11,7	17,0	0,9	0,6
Anēmija	80,1	5,6	N/A	42,1	2,3	N/A
Samazināts trombocītu skaits	65,2	1,8	0,5	13,2	0,2	0,0
Paaugstināts ASAT līmenis	55,5	3,9	0,0	43,3	2,1	0,0
Paaugstināts ALAT līmenis	46,1	2,5	0,1	33,2	0,4	0,0

WBC=white blood cells (leikocīti); ASAT=aspartāminotransferāze; ALAT=alanīnaminotransferāze; N=pacientu skaits; N/A=nav attiecināms.

Piezīme: Laboratorijas rezultāti klasificēti atbilstoši NVI *CTCAE* versijas 4.0 smaguma pakāpēm.

* Letrozols vai fulvestrants.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Kopumā par jebkuras pakāpes neitropēniju ziņots 716 (82,1%) pacientiem, kuri saņēma IBRANCE neatkarīgi no kombinācijas; par 3. pakāpes neitropēniju ziņots 500 (57,3%) pacientiem un par 4. pakāpes neitropēniju ziņots 97 (11,1%) pacientiem (skatīt 4. tabulu).

Laika mediāna līdz jebkādas pakāpes neitropēnijas pirmajai epizodei bija 15 dienas (12–700 dienas), un 3. vai augstākas pakāpes neitropēnijas ilguma mediāna bija 7 dienas 3 randomizētos klīniskajos pētījumos.

Par febrilu neitropēniju ziņots 0,9% pacientu, kuri saņēma palbociklibu kombinācijā ar fulvestrantu, un 1,7% pacientu, kuri saņēma palbociklibu kombinācijā ar letrozolu.

Par febrilu neitropēniju ziņots aptuveni 2% pacientu, kuri lietoja IBRANCE visas klīniskās programmas ietvaros.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Palbociklība pārdozēšanas gadījumā var rasties gan kuņģa un zarnu trakta (piemēram, slikta dūša, vemšana), gan hematoloģiskā (piemēram, neutropēnija) toksicitāte, un jānodrošina vispārēja atbalstoša aprūpe.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, proteīnkināzes inhibitori, ATĶ kods: L01XE33.

Darbības mehānisms

Palbociklībs ir augsti selektīvs, atgriezenisks, no ciklīna atkarīgu kināžu (CDK) 4 un 6 inhibitors. Ciklīns D1 un CDK4/6 ir iesaistīti vairākos signālceļos, kas izraisa šūnu proliferāciju.

Farmakodinamiskā iedarbība

Inhibējot CDK4/6, palbociklībs samazināja šūnu proliferāciju, bloķējot šūnas attīstību no G1 līdz šūnas cikla S fāzei. Palbociklību testējot molekulāri profilētu krūts vēža šūnu līniju panelī, tika konstatēta augsta aktivitāte pret luminālo krūts vēzi, īpaši ER pozitīvu krūts vēzi. Pārbaudītajās šūnu līnijās retinoblastomas (Rb) zaudēšana bija saistīta ar mazāku jutību pret palbociklību. Tomēr papildu pētījumā ar svaigiem audzēju paraugiem netika novērota saistība starp RB1 ekspresiju un audzēja atbildes reakciju. Līdzīgi netika novērota saistība, pētot reakciju uz palbociklību *in vivo* ar pacienta atvasinātiem ksenotransplantātiem (PDX modeļi). Pieejamie klīniskie dati aprakstīti klīnisko pētījumu sadaļā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Sirds elektrofizioloģija

Palbociklība ietekme uz QT intervālu, kas koriģēts pēc sirds darbības (QTc) intervāla, tika vērtēta, izmantojot laika-saskaņoto elektrokardiogrammu (EKG), analizējot rādījumu izmaiņu no sākumstāvokļa un attiecīgos farmakokinētikas datus 77 pacientiem ar krūts vēzi. Palbociklībs nepaildināja QTc nekādā klīniski nozīmīgā pakāpē, lietojot ieteicamo devu 125 mg vienu reizi dienā (terapijas shēma 3/1).

Klīniskā efektivitāte un drošums

Randomizēts 3. fāzes pētījums PALOMA-2: IBRANCE kombinācijā ar letrozolu

Palbociklība efektivitāte kombinācijā ar letrozolu salīdzinājumā ar letrozola efektivitāti kombinācijā ar placebo tika noteikta starptautiskā, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā paralēlo grupu daudzcentru pētījumā sievietēm ar ER pozitīvu, HER2 negatīvu lokāli progresējošu krūts vēzi, kuru nav iespējams izoperēt vai ārstēt ar staru terapiju, vai metastātisku krūts vēzi, un šīs sievietes iepriekš nebija saņēmušas sistēmisku terapiju progresējošai slimībai.

Kopā 666 pēcmenopauzes vecuma sievietes tika randomizētas attiecībā 2:1 palbociklība un letrozola grupā vai placebo un letrozola grupā un tika stratificētas pēc slimības lokalizācijas (iekšējos orgānos vai ārpus iekšējiem orgāniem), pēc intervāla bez slimības, sākot no (neo)adjuvanta terapijas beigām līdz slimības recidīvam (*de novo* metastātisks salīdzinājumā ar ≤ 12 mēneši, salīdzinājumā ar > 12 mēneši), un pēc sākotnējās (neo)adjuvanta pretvēža terapijas veida (sākotnēja hormonu terapija vai bez sākotnējas hormonu terapijas). Pacientes ar progresējošu, simptomātisku viscerālu slimības izplatīšanos, kurām īstermiņā bija dzīvībai bīstamu komplikāciju rašanās risks (ieskaitot pacientes ar plašiem nekontrolētiem izsvīdumiem [pleirā, perikardā, peritoneālā telpā], pulmonāro limfangītu, un, ja slimība skārusi vairāk nekā 50% aknu), nebija piemērotas iekļaušanai pētījumā.

Pacientes turpināja saņemt nozīmēto ārstēšanu līdz objektīvai slimības progresēšanai, simptomu pasliktināšanās, nepieņemamai toksicitātei, nāvei vai piekrišanas atsaukšanai, atkarībā no tā, kas notika pirmais. Pāriešana no vienas terapijas grupas uz citu grupu nebija atļauta.

Palbocikliba un letrozola grupā pacienšu sākotnējie demogrāfiskie un prognostiskie rādītāji bija ļoti līdzīgi placebo un letrozola grupai. Pētījumā iesaistīto pacienšu vecuma mediāna bija 62 gadi (diapazons 28 - 89), 48,3% pacienšu bija saņēmušas ķīmijterapiju, bet 56,3% pacienšu bija saņēmušas prethormonu terapiju (neo)adjuvanta terapijas veidā pirms progresējoša krūts vēža diagnosticēšanas, bet 37,2% pacienšu iepriekš nebija saņēmušas sistēmisku terapiju (neo)adjuvanta terapijas veidā. Vairumam pacienšu (97,4%) bija metastātiska slimība sākotnējā stāvoklī, 23,6% pacienšu slimība bija tikai kaulos, bet 49,2% pacienšu bija viscerāla slimība.

Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (*PFS- Progression-free survival*), ko pētnieks novērtēja saskaņā ar atbildes reakcijas izvērtēšanas kritērijiem norobežotiem audzējiem (RECIST) v1.1. Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji bija objektīvā atbildes reakcija (*OR - Objective Response*), klīniskā ieguvuma atbildes reakcija (*CBR- Clinical Benefit response*), drošums un izmaiņas dzīves kvalitātē (*QoL - Quality of Life*).

Datu apkopošanas datumā 2016. gada 26. februārī pētījumā tika sasniegts primārais mērķis – uzlabot PFS. Novērotā riska attiecība (*RA*) bija 0,576 (95% ticamības intervāls [TI]: 0,46; 0,72) par labu palbocikliba un letrozola grupai, kur stratificētā *log-rank* testa vienas pusēja p vērtība bija < 0,000001. Primāro un sekundāro mērķa kritēriju atjauninātā analīze tika veikta pēc papildu 15 mēnešu novērošanas (datu apkopošanas datums: 2017. gada 31. maijs). Kopumā tika novēroti 405 PFS notikumi: 245 notikumi (55,2%) palbocikliba un letrozola grupā un attiecīgi 160 (72,1%) salīdzinošajā grupā.

6. tabulā ir norādīti efektivitātes rezultāti, pamatojoties uz sākotnējo un atjaunināto analīzi PALOMA-2 pētījumā, kā to novērtējis pētnieks un kā noteikts neatkarīgajā pārskatā.

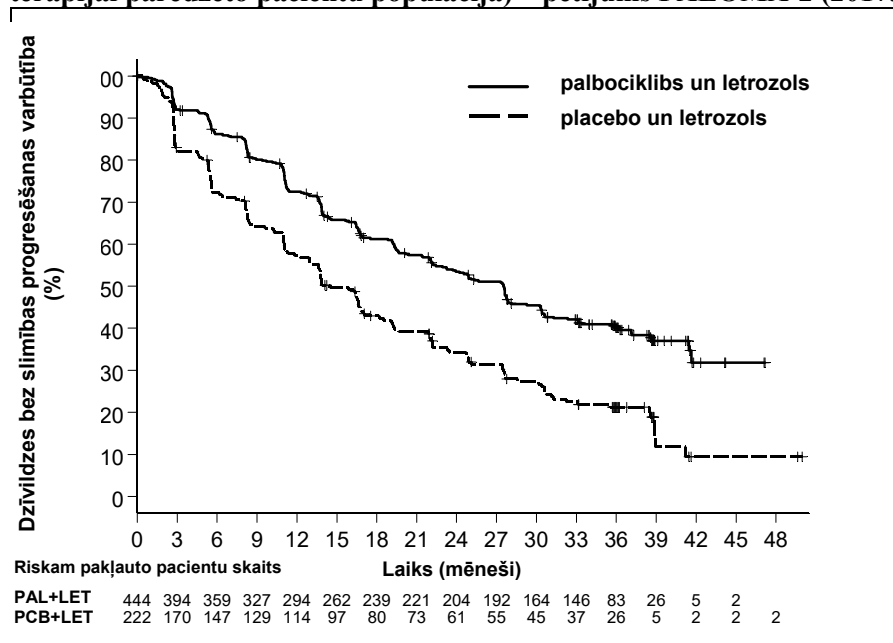
6. tabula. PALOMA-2 (terapijai paredzēto pacientu [ITT] populācija) – efektivitātes rezultāti, kas pamatojas uz sākotnējās un atjauninātās apkopošanas datumiem

	Sākotnējā analīze (apkopošanas datums 2016. gada 26. februāris)		Atjauninātā analīze (apkopošanas datums 2017. gada 31. maijs)	
	IBRANCE un letrozols (N = 444)	Placebo un letrozols (N = 222)	IBRANCE un letrozols (N = 444)	Placebo un letrozols (N = 222)
Dzīvildzes bez slimības progresēšanas – pētnieka novērtējums				
Gadījumu skaits (%)	194 (43,7)	137 (61,7)	245 (55,2)	160 (72,1)
PFS mediāna [mēneši (95% TI)]	24,8 (22,1; NN)	14,5 (12,9; 17,1)	27,6 (22,4; 30,3)	14,5 (12,3; 17,1)
Riska attiecība [(95% TI) un p-vērtība]	0,576 (0,463; 0,718), p < 0,000001		0,563 (0,461; 0,687), p < 0,000001	
Dzīvildzes bez slimības progresēšanas – neatkarīgs novērtējums				
Gadījumu skaits (%)	152 (34,2)	96 (43,2)	193 (43,5)	118 (53,2)
PFS mediāna [mēneši (95% TI)]	30,5 (27,4; NN)	19,3 (16,4; 30,6)	35,7 (27,7; 38,9)	19,5 (16,6; 26,6)
Riska attiecība (95% TI) un 1-pusēja p-vērtība	0,653 (0,505; 0,844), p=0,000532		0,611 (0,485; 0,769), p=0,000012	
OR* [% (95% TI)]	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* novērtējama slimība [% (95% TI)]	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% TI)]	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=pacientu skaits; TI=ticamības intervāls; NN=nav nosakāms; OR=objektīva atbildes reakcija; CBR=klīniskā ieguvuma atbildes reakcija; PFS=dzīvildze bez slimības progresēšanas. *Sekundāro mērķa kritēriju rezultāti noteikti, ņemot vērā apstiprinātas un neapstiprinātas atbildes reakcijas atbilstoši *RECIST* 1.1.

PFS Kaplāna-Meijera līknes, pamatojoties uz sekundāro apkopošanas datumu (2017. gada 31. maijā), ir norādītas 1. attēlā tālāk.

1. attēls. Dzīvildzes bez slimības progresēšanas Kaplāna-Meijera līkne (pētnieka novērtējums, terapijai paredzēto pacientu populācija) – pētījums PALOMA-2 (2017. gada 31. maijs)



PAL=palbociklis; LET=letrozols; PCB=placebo.

Pamatojoties uz prognostiskajiem faktoriem un sākotnējā stāvokļa rādītājiem, tika veiktas vairākas iepriekš norādīto apakšgrupu PFS analīzes, lai izpētītu ārstēšanas iedarbības iekšējo konsekvenci. Visās individuālajās pacienšu apakšgrupās, kas noteiktas pēc stratifikācijas faktoriem un sākotnējā stāvokļa rādītājiem sākotnējā un atjauninātajā analīzē, tika novērota palbocikļa un letrozola grupai labvēlīgāka slimības progresēšanas vai nāves riska samazināšanās.

Pamatojoties uz 2017. gada 31. maija datu apkopošanas datumu, šo riska samazināšanos varēja novērot šādās apakšgrupās: (1) pacientiem ar metastāzēm iekšējos orgānos (riska attiecība (RA): 0,62 [95 % TI: 0,47; 0,81], dzīvildzes bez slimības progresēšanas mediāna [mPFS]: 19,3 mēneši un 12,3 mēneši) vai bez metastāzēm iekšējos orgānos (RA: 0,50 [95% TI: 0,37; 0,67]; mPFS 35,9 mēneši un 17,0 mēneši) un (2) pacientiem ar slimību tikai kaulos (RA: 0,41 [95% TI: 0,26; 0,63]; mPFS 36,2 mēneši un 11,2 mēneši) vai bez slimības tikai kaulos (RA: 0,62 [95% TI: 0,50; 0,78]; mPFS: 24,2 mēneši un 14,5 mēneši). Līdzīgi slimības progresēšanas vai nāves riska samazināšanos palbocikļa un letrozola grupā novēroja 512 pacientiem, kuru audzējiem noteikta pozitīva Rb olbaltumvielas ekspresija ar imūnhistoķīmiju (IHC) (RA 0,543 [95% TI: 0,433; 0,681], mPFS 27,4 mēneši, salīdzinot ar 13,7 mēnešiem). 51 pacientam, kuru audzējiem noteikta negatīva Rb olbaltumvielas ekspresija ar IHC, atšķirība starp terapijas grupām nebija statistiski nozīmīga (RA 0,868 [95% TI: 0,424; 1,777], mPFS 23,2 salīdzinot ar 18,5 mēnešiem) attiecīgi palbocikļa un letrozola grupā, salīdzinot ar placebo un letrozola grupu.

Papildu efektivitātes rādītāji (OR un laiks līdz atbildes reakcijai [*time to response* – TTR]), kas izvērtēti apakšgrupu pacientiem ar viscerālu slimību vai bez viscerālas slimības, pamatojoties uz apkopošanas datumu 2017. gada 31. maijā, norādīti 7. tabulā.

7. tabula. Efektivitātes rezultāti PALOMA-2 pētījumā (terapijai paredzēto pacientu populācija: apkopošanas datums 2017. gada 31. maijs) pacientiem ar viscerālu slimību un bez viscerālas slimības

	Viscerāla slimība		Bez viscerālas slimības	
	IBRANCE un letrozols (N=214)	Placebo un letrozols (N=110)	IBRANCE un letrozols (N=230)	Placebo un letrozols (N=112)
OR [% (95% TI)]	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, mediāna [mēneši (diapazons)]	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=pacientu skaits; TI=ticamības intervāls; OR=objektīva atbildes reakcija, ņemot vērā apstiprinātas un neapstiprinātas atbildes reakcijas atbilstoši RECIST 1.1.; TTR=laiks līdz pirmajai audzēja atbildes reakcijai.

Atjauninātās analīzes laikā laika mediāna no randomizācijas līdz otrajai terapijai bija 38,8 mēneši palbociklibu + letrozola grupā un 28,8 mēneši placebo + letrozola grupā, RAR 0,73 (95% TI: 0,58; 0,91).

Randomizēts 3. fāzes pētījums PALOMA-3: IBRANCE kombinācijā ar fulvestrantu

Palbocikliba efektivitāte kombinācijā ar fulvestrantu salīdzinājumā ar fulvestranta efektivitāti kombinācijā ar placebo tika noteikta starptautiskā, randomizētā, dubultmaskētā, paralēlu grupu daudzcentru pētījumā sievietēm ar HR pozitīvu, HER2 negatīvu lokāli progresējošu krūts vēzi, kuru nav iespējams izoperēt vai ārstēt ar staru terapiju, vai metastātisku krūts vēzi, neatkarīgi no menopauzes statusa, un šīm sievietēm slimība progresēja pēc sākotnējās endokrīnas terapijas (neo)adjuvantas vai metastātiskas slimības terapijas veidā.

Kopā 521 sieviete pirms menopauzes, perimenopauzes un pēcmenopauzes vecumā, kurai slimība progresēja endokrīnās terapijas laikā vai 12 mēnešu laikā pēc tās, vai iepriekšējās endokrīnas terapijas laikā progresējošai slimībai, vai 1 mēneša laikā pēc tās, tika randomizēta attiecībā 2:1, lai saņemtu palbociklibu un fulvestrantu vai placebo un fulvestrantu, un šīs sievietes tika stratificētas pēc dokumentētās jutības pret iepriekšēju hormonu terapiju, pēc menopauzes statusa, sākot dalību pētījumā (pirms/perimenopauzes vai pēcmenopauzes periods), un metastāžu klātbūtnes iekšējos orgānos. Pirms/perimenopauzes vecuma sievietes saņēma LHRH agonistu goserelīnu. Pacientes ar progresējošu/metastātisku, simptomātisku viscerālu slimības izplatīšanos, kurām īstermiņā bija dzīvībai bīstamu komplikāciju rašanās risks (ieskaitot pacientes ar plašiem nekontrolētiem izvīdumiem [pleirā, perikardā, peritoneālā telpā], pulmonālo limfangītu, un, ja slimība skārusi vairāk nekā 50% aknu), nebija piemērotas iekļaušanai pētījumā.

Pacienti turpināja saņemt nozīmēto ārstēšanu līdz objektīvai slimības progresēšanai, simptomu pasliktināšanās, nepieņemamai toksicitātei, nāvei vai piekrišanas atsaukšanai, atkarībā no tā, kas notika pirmais. Pāriešana no vienas terapijas grupas uz citu grupu nebija atļauta.

Palbocikliba un fulvestranta grupā pacienšu sākuma demogrāfijas dati un prognožu rādītāji bija ļoti līdzīgi placebo un fulvestranta grupai. Pētījumā iesaistīto pacienšu vecuma mediāna bija 57 gadi (diapazons 29; 88). Katrā terapijas grupā lielākā daļa pacienšu bija baltās rases pārstāves, viņām bija dokumentēta jutība pret iepriekšēju hormonu terapiju, kā arī viņas bija pēcmenopauzes vecumā. Aptuveni 20% pacienšu bija pirms/perimenopauzes vecumā. Visas pacientes bija saņēmušas iepriekšēju sistēmisku terapiju, un lielākā daļa pacienšu katrā terapijas grupā bija iepriekš saņēmušas ķīmijterapijas shēmu primārajai diagnozei. Vairāk nekā pusei pacienšu (62%) ECOG PS bija 0; 60% pacienšu bija metastāzes iekšējos orgānos; 60% pacienšu iepriekš bija saņēmušas vairāk nekā 1 hormonu terapijas shēmu primārajai diagnozei.

Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija pētnieka noteikta dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS), ko novērtēja saskaņā ar RECIST 1.1. PFS papildanalīzes pamatojās uz neatkarīgu radiologu centrālās komisijas pārskatu. Sekundārie mērķa kritēriji bija OR, CBR, OS, drošums un laiks līdz sāpju mērķa kritērija pasliktināšanās brīdim (TTD - Time to deterioration).

Pētījuma primārais mērķa kritērijs – pētnieka noteiktās PFS pagarināšanās – tika sasniegts starpposma analīzē, kas tika veikta analizējot 82% no plānotajiem PFS notikumiem; rezultāti pārsniedza iepriekš noteikto *Haybittle-Peto* efektivitātes robežvērtību ($\alpha=0,00135$), uzrādot statistiski nozīmīgu PFS pagarināšanos un klīniski nozīmīgu ārstēšanas iedarbību.

Pilnīgāks efektivitātes datu atjauninājums ir norādīts 8. tabulā.

Pēc mediānā novērošanas laika, kas bija 45 mēneši, tika veikta galīgā OS analīze, kas pamatojās uz 310 notikumiem (60% no randomizētajiem pacientiem). Palbocikliba un fulvestranta grupā, salīdzinot ar placebo un fulvestranta grupu, novēroja OS mediānas atšķirību 6,9 mēneši, bet šis rezultāts nebija statistiski nozīmīgs iepriekš noteiktajā nozīmības līmenī, kas vienāds ar 0,0235 (vienpusējā robeža). Placebo un fulvestranta grupā 15,5% randomizēto pacientu saņēma palbociklibu un citus CDK inhibitorus kā turpmākās terapijas pēc slimības progresēšanas.

Pētnieka novērtētās PFS un galīgās OS rezultāti pētījumā PALOMA-3 ir norādīti 8. tabulā. Atbilstošās Kaplāna-Meijera līknes ir norādītas attiecīgi 2. un 3. attēlā.

8. tabula. Efektivitātes rezultāti pētījumā PALOMA-3 (pētnieka novērtējums; terapijai paredzēto pacientu populācija)

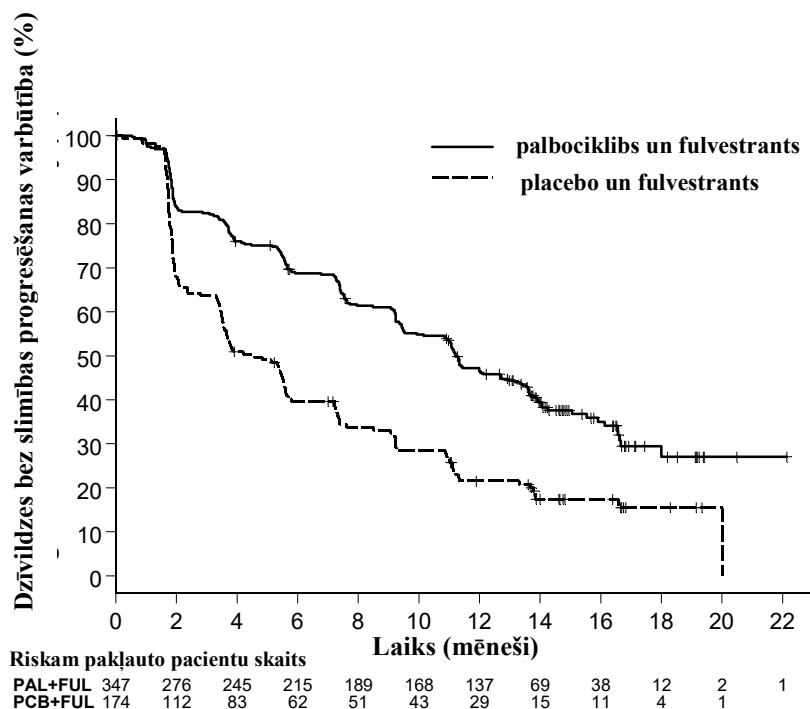
	Atjauninātā analīze (Datu apkopošanas datums 2015. gada 23. oktobris)	
	IBRANCE un fulvestrants (N=347)	Placebo un fulvestrants (N=174)
Dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS)		
Gadījumu skaits (%)	200 (57,6)	133 (76,4)
Mediāna [mēneši] (95% TI)	11,2 (9,5; 12,9)	4,6 (3,5; 5,6)
Riska attiecība (95% TI) un p-vērtība	0,497 (0,398; 0,620), $p < 0,000001$	
Sekundārie efektivitātes mērķu kritēriji		
OR [% (95% TI)]	26,2 (21,7; 31,2)	13,8 (9,0; 19,8)
OR (novērtējama slimība) [% (95% TI)]	33,7 (28,1; 39,7)	17,4 (11,5; 24,8)
CBR [% (95% TI)]	68,0 (62,8; 72,9)	39,7 (32,3; 47,3)
Galīgā kopējā dzīvildze (OS) (dati apkopoti 2018. gada 13. aprīlī)		
Gadījumu skaits (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Mediāna [mēneši] (95% TI)]	34,9 (28,8; 40,0)	28,0 (23,6; 34,6)
Riska attiecība (95% TI) un p-vērtība [†]	0,814 (0,644; 1,029) $p=0,0429^{†*}$	

CBR=klīnisko ieguvumu reakcija; TI=ticamības intervāls; N=pacientu skaits; OR=objektīva atbildes reakcija. Sekundārā mērķa kritērija rezultāti noteikti, ņemot vērā apstiprinātas un neapstiprinātas atbildes reakcijas atbilstoši *RECIST* 1.1.

* Nav statistiski nozīmīgs.

[†] Vienpusēja p vērtība *log-rank* testā, kas stratificēts pēc iekšējo orgānu metastāžu esamības un jutības uz iepriekšēju endokrīno terapiju katrai randomizācijas grupai.

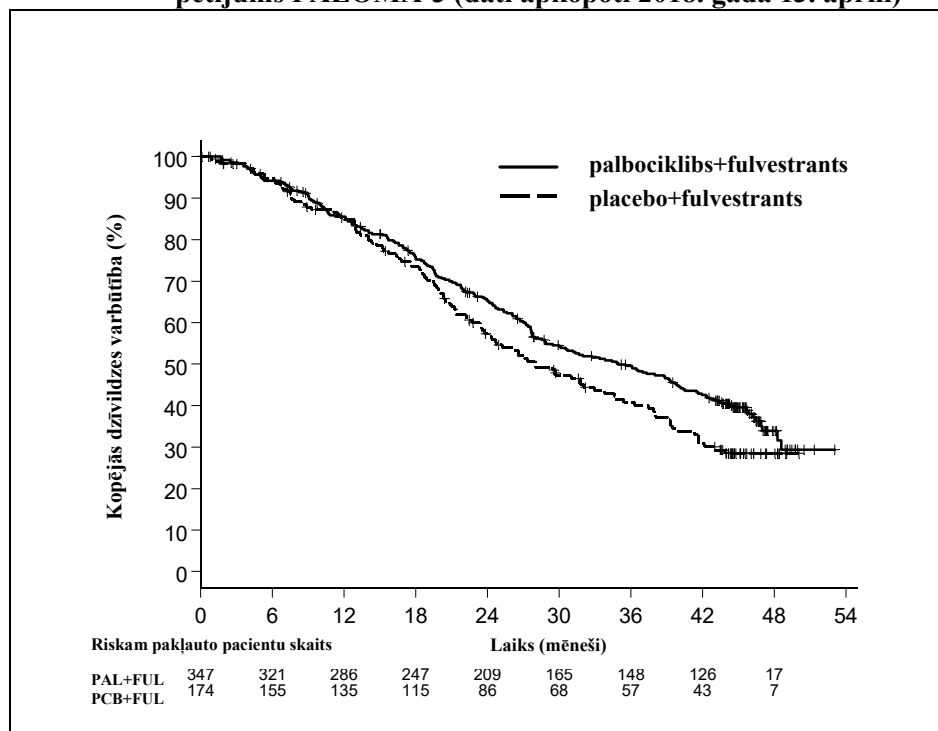
2. attēls. Dzīvildzes bez slimības progresēšanas Kaplāna-Meijera līkne (pētnieka novērtējums; terapijai paredzēto pacientu populācija) – PALOMA-3 (dati apkopoti 2015. gada 23. oktobrī).



FUL=fulvestrants; PAL=palbociklībs; PCB=placebo.

Visās individuālajās pacienšu apakšgrupās, kas noteiktas pēc stratifikācijas faktoriem un sākotnējā stāvokļa rādītājiem, tika novērota slimības progresēšanas vai nāves riska samazināšanās palbociklība un fulvestranta grupā. Tas tika novērots sievietēm pirms/perimenopauzes vecumā (RA: 0,46 [95% TI: 0,28; 0,75]) un pēcmenopauzes vecumā (RA: 0,52 [95% TI: 0,40; 0,66]), kā arī pacientiem ar metastātisku slimību iekšējos orgānos (RA: 0,50 [95% TI: 0,38; 0,65]) un metastātisku slimību, kas nav iekšējos orgānos (RA: 0,48 [95% TI: 0,33; 0,71]). Ieguvumi tika arī novēroti neatkarīgi no iepriekšējo terapiju kursu skaita metastātiskas slimības gadījumā: 0 (RA: 0,59 [95% TI: 0,37; 0,93]), 1 (RA: 0,46 [95% TI: 0,32; 0,64]), 2 (RA: 0,48 [95% TI: 0,30; 0,76]) vai ≥ 3 kursi (RA: 0,59 [95% TI: 0,28; 1,22]).

3. attēls. Kopējās dzīvildzes Kaplāna-Meijera likne (terapijai paredzēto pacientu populācija) – pētījums PALOMA-3 (dati apkopoti 2018. gada 13. aprīlī)



FUL=fulvestrants; PAL=palbociklis; PCB=placebo.

Papildu efektivitātes rādītāji (OR un TTR), kas tika novērtēti pacientu apakšgrupās ar viscerālu slimību un bez tās, ir norādīti 9. tabulā.

9. tabula. Efektivitātes rezultāti PALOMA-3 pētījumā (terapijai paredzēto pacientu [ITT] populācija) ar viscerālu slimību un bez viscerālas slimības

	Viscerāla slimība		Bez viscerālas slimības	
	IBRANCE un fulvestrants (N=206)	Placebo un fulvestrants (N=105)	IBRANCE un fulvestrants (N=141)	Placebo un fulvestrants (N=69)
OR [% , (95% TI)]	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, Mediāna [mēneši (diapazons)]	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=pacientu skaits; TI=ticamības intervāls; OR= objektīva atbildes reakcija, ņemot vērā apstiprinātas un neapstiprinātas atbildes reakcijas atbilstoši RECIST 1.1.; TTR=laiks līdz pirmajai audzēja atbildes reakcijai.

Pacientu ziņotie simptomi tika izvērtēti, izmantojot Eiropas Vēža izpētes un ārstēšanas organizācijas (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer – EORTC*) izstrādāto dzīves kvalitātes anketu (QLQ)-C30 un tās krūts vēža moduli (EORTC QLQ-BR23). Kopā 335 pacienti palbocikliba un fulvestranta grupā un 166 pacienti fulvestranta monoterapijas grupā aizpildīja anketu sākotnējā vizītē un vismaz vienā vizītē pēc sākotnējās vizītes.

Laiks līdz pasliktināšanās brīdim tika iepriekš noteikts kā laiks no sākotnējā stāvokļa līdz pirmajam gadījumam, kad sāpju simptoma novērtējuma punktu skaits paaugstinās par ≥ 10 punktiem, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli. Palbociklibu pievienojot fulvestrantam, mazinājās simptomi, būtiski pagarinot laiku līdz sāpju simptoma pasliktināšanās brīdim, salīdzinājumā ar placebo un fulvestranta kombināciju (mediāna 8,0 mēneši, salīdzinot ar 2,8 mēnešiem; RA = 0,64 [95% TI 0,49; 0,85]; $p < 0,001$).

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus IBRANCE visās pediatrikās populācijās apakšgrupās krūts vēža ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Palbocikliba farmakokinētika (FK) tika aprakstīta pacientiem ar norobežotiem audzējiem, tajā skaitā ar progresējošu krūts vēzi, un veseliem brīvprātīgajiem.

Uzsūkšanās

Palbocikliba C_{max} parasti tiek novērota 4–12 stundas (laiks līdz maksimālajai koncentrācijai [T_{max}]) pēc iekšķīgas IBRANCE tablešu lietošanas. Palbocikliba vidējā absolūtā biopieejamība pēc 125 mg devas iekšķīgas lietošanas ir 46%. Devas diapazonā 25–225 mg zemlīknes laukums (AUC) un C_{max} vērtība palielinās proporcionāli devas lielumam kopumā. Līdzsvara stāvoklis tika sasniegts 8 dienu laikā pēc atkārtoti lietotas devas vienu reizi dienā. Atkārtoti lietojot vienu devu dienā, palbocikliba uzkrāšanas rādītāja mediāna ir 2,4 (diapazons 1,5–4,2).

Uztura ietekme

Palbocikliba AUC_{inf} un C_{max} palielinājās attiecīgi par 22% un 26%, lietojot IBRANCE tabletes kopā ar augstu tauku satura un lielu kaloriju daudzuma saturošu uzturu (aptuveni 800 līdz 1000 kalorijas ar 150, 250 un 500 līdz 600 kalorijām attiecīgi no proteīna, ogļhidrātiem un taukiem), un attiecīgi par 9% un 10%, kad IBRANCE tabletes lietoja kopā ar mērenu tauku satura un standarta kaloriju daudzuma saturošu uzturu (aptuveni 500 līdz 700 kalorijas ar 75 līdz 105, 250 līdz 350 un 175 līdz 245 kalorijām attiecīgi no proteīna, ogļhidrātiem un taukiem), salīdzinot ar IBRANCE tabletēm, kas lietotas tukšā dūšā pēc naktsmiera. Pamatojoties uz šiem rezultātiem, palbocikliba tabletes var lietot kopā ar uzturu vai bez tā.

Izkliede

Neatkarīgi no koncentrācijas ~85% palbocikliba *in vitro* saistījās ar cilvēka plazmas proteīniem. Vidējā nesaistītā palbocikliba frakcija (f_u) cilvēka plazmā *in vivo* palielinājās, pasliktinoties aknu darbībai. Acīmredzama vidējās palbocikliba f_u cilvēka plazmā *in vivo* tendence, pasliktinoties nieru darbībai, netika novērota. Pētījumos *in vitro* palbocikliba iekļūšana cilvēka hepatocītos notika galvenokārt pasīvās difūzijas ceļā. Palbocikliba nav OATP1B1 vai OATP1B3 substrāts.

Biotransformācija

In vitro un *in vivo* pētījumi liecina, ka palbocikliba tiek plaši metabolizēts cilvēka aknās. Pēc vienas [^{14}C]palbocikliba 125 mg devas iekšķīgas lietošanas galvenie primārie palbocikliba metabolisma ceļi ir oksidēšanās un sulfonēšana, kur acilēšana un glikuronidācija līdzdarbojas kā mazāk nozīmīgi ceļi. Palbocikliba bija galvenais cirkulējošais no zālēm atvasinātais elements plazmā.

Lielākā daļa vielas tika izvadīta metabolītu veidā. Fēcēs palbocikliba sulfamīna skābes konjugāts ir galvenā zāļu viela, kas veido 25,8% no lietotās devas. *In vitro* pētījumi ar cilvēka hepatocītiem, aknu citosola un S9 frakcijām, kā arī rekombinantiem sulfotransferāzes (SULT) enzīmiem liecina, ka galvenokārt palbocikliba metabolismā ir iesaistīts CYP3A un SULT2A1.

Eliminācija

Palbocikliba ģeometriskais vidējais šķietamais perorālais klīrenss (CL/F) bija 63 l/h, un vidējais eliminācijas pusperiods plazmā bija 28,8 stundas pacientiem ar progresējošu krūts vēzi. 6 veseliem vīriešiem saņemot vienu iekšķīgu [^{14}C]palbocikliba devu, mediāni 92% no kopējās ievadītās radioaktīvi iezīmētās devas tika izvadīti pēc 15 dienām; izkārnījumi (74% devas) bija galvenais izvadīšanas veids, bet 17% no devas tik izvadīti ar urīnu. Palbocikliba ekskrecija neizmainītā veidā fēcēs un urīnā bija attiecīgi 2% un 7% no ievadītās devas.

In vitro palbociklībs nav CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 un 2D6 inhibitors un nav CYP1A2, 2B6, 2C8 un 3A4 induktors klīniski nozīmīgās koncentrācijās.

In vitro novērtējums liecina, ka palbociklībam ir zems organisko anjonu transportvielas (OAT)1, OAT3, organisko katjonu transportvielas (OCT)2, organisko anjonu transportpolipeptīdu (OATP)1B1, OATP1B3, kā arī žultsskābju sāļu eksporta sūkņa (BSEP) aktivitātes inhibīcijas potenciāls klīniski nozīmīgās koncentrācijās.

Īpašas pacientu grupas

Vecums, dzimums un ķermeņa masa

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi 183 pacientiem ar vēzi (50 vīrieši un 133 sievietes vecuma robežās no 22 līdz 89 gadiem ar ķermeņa masu no 38 līdz 123 kg), dzimums neietekmēja palbociklība iedarbību, kā arī vecumam un ķermeņa masai nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz palbociklība iedarbību.

Pediatriskā populācija

Pacientiem, kuri nav sasnieguši 18 gadu vecumu, palbociklība farmakokinētika nav pētīta.

Aknu darbības traucējumi

Saskaņā ar farmakokinētikas pētījuma datiem pētāmajām personām ar atšķirīgām aknu darbības traucējumu pakāpēm tika novērots, ka nesaistīta palbociklība iedarbība (nesaistīta AUC_{inf}) par 17% palielinājās pētāmajām personām ar viegliem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* A klase) un attiecīgi par 34% un 77% palielinājās pacientiem ar vidēji smagiem (*Child-Pugh* B klase) un smagiem (*Child-Pugh* C klase) aknu darbības traucējumiem, salīdzinot ar pētāmajām personām, kurām ir normāla aknu darbība. Nesaistītā palbociklība maksimālā iedarbība (nesaistīta C_{max}) palielinājās attiecīgi par 7%, 38% un 72% pētāmajām personām ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem, salīdzinot ar pētāmajām personām, kurām ir normāla aknu darbība. Turklāt, pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, kurā iekļāva 183 pacientus ar progresējošu vēzi, no kuriem 40 pacientiem bija viegli aknu darbības traucējumi atbilstoši Nacionālā vēža institūta (NVI) klasifikācijai (kopējais bilirubīns \leq normas augšējā robeža (NAR) un aspartātaaminotransferāze (ASAT) $>$ NAR vai kopējais bilirubīns no $> 1,0$ līdz $1,5 \times$ NAR un jebkāda ASAT), viegli aknu darbības traucējumi neietekmēja palbociklība farmakokinētiku.

Nieru darbības traucējumi

Saskaņā ar farmakokinētikas pētījuma datiem pētāmajām personām ar atšķirīgām nieru darbības traucējumu pakāpēm tika novērots, ka kopējā palbociklība iedarbība (AUC_{inf}) palielinājās attiecīgi par 39%, 42% un 31% pētāmajām personām ar viegliem ($60 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 90 \text{ ml/min}$), vidēji smagiem ($30 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$) un smagiem ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) nieru darbības traucējumiem, salīdzinot ar pētāmajām personām, kurām ir normāla nieru darbība ($\text{CrCl} \geq 90 \text{ ml/min}$). Palbociklība maksimālā iedarbība (C_{max}) palielinājās attiecīgi par 17%, 12% un 15% pētāmajām personām ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem, salīdzinot ar pētāmajām personām, kurām ir normāla nieru darbība. Turklāt, pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, kurā iekļāva 183 pacientus ar progresējušu vēzi, no kuriem 73 pacientiem bija viegli nieru darbības traucējumi un 29 pacientiem bija vidēji smagi nieru darbības traucējumi, viegli un vidēji smagi nieru darbības traucējumi neietekmēja palbociklība farmakokinētiku. Palbociklība farmakokinētika nav pētīta pacientiem, kuriem nepieciešama hemodialīze.

Etniskā piederība

Farmakokinētikas pētījumā veselīgiem brīvprātīgajiem, lietojot vienu devu palbociklība iekšķīgi, AUC_{inf} un C_{max} vērtība bija attiecīgi par 30% un 35% lielāka japāņu izcelsmes pētāmajām personām salīdzinājumā ar pētāmajām personām, kuras nav aziātu izcelsmes. Tomēr šādi rezultāti netika konsekventi iegūti citos pētījumos ar japāņu vai aziātu izcelsmes krūts vēža pacientiem, kuri lietoja vairākas devas. Pamatojoties uz aziātu un neaziātu populācijas kumulatīvās farmakokinētikas, drošuma un efektivitātes datu analīzes rezultātiem, tiek uzskatīts, ka aziātu rases pacientiem deva nav jāpielāgo.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Līdz 39 nedēļas ilgus pētījumos ar žurkām un suņiem cilvēkam iespējami nozīmīgās atradnes primāros mērķa orgānos ietvēra ietekmi uz asinsrades un limfātisko sistēmu un vīrišķajiem reproduktīvajiem orgāniem. Ietekme uz glikozes metabolismu bija saistīta ar atradnēm aizkuņģa dziedzerī un sekundāru ietekmi uz acīm, zobiem, nierēm un taukaudiem 15 nedēļas vai ilgākos pētījumos tikai ar žurkām, un izmaiņas kaulos tika novērotas tikai žurkām pēc 27 nedēļu ilgās zāļu lietošanas. Šīs sistēmiskās toksicitātes parasti tika novērotas, lietojot klīniski nozīmīgas devas, pamatojoties uz AUC. Turklāt ietekme uz kardiovaskulāro sistēmu (korigētā QT intervāla [QTc] pagarināšanās, palēnināta sirdsdarbība un palielināts RR intervāls un paaugstināts sistoliskais asinsspiediens) tika identificēta suņiem ar telemetrijas metodi, lietojot ≥ 4 reizes lielāku klīnisko devu nekā cilvēkiem, pamatojoties uz C_{max} . 12 nedēļas nelietojot zāles, ietekmes uz glikozes homeostāzi, aizkuņģa dziedzeri, acīm, nierēm un kauliem atgriezeniskums netika konstatēts, tomēr tika novērots daļējs līdz pilnīgs ietekmes atgriezeniskums uz asinsrades un limfātisko sistēmu un vīrišķo reproduktīvo sistēmu, zobiem un taukaudiem.

Kancerogenitāte

Palbocikliba kancerogenitāte tika pētīta 6 mēnešus ilgā pētījumā ar transgēniskām pelēm un 2 gadus ilgā pētījumā ar žurkām. Palbocikliba kancerogenitātes rezultāti bija negatīvi transgēniskām pelēm devā līdz 60 mg/kg dienā (līmenis, kurā nav novērota iedarbība – *No Observed Effect Level* (NOEL) – aptuveni 11 reizes pārsniedza klīnisko iedarbību cilvēkiem, aprēķinot pēc AUC). Ar palbociklibu saistīto ļaundabīgo audzēju atrades žurkām ietvēra palielinātu mikrogliaļu šūnu audzēju sastopamību centrālajā nervu sistēmā tēviņiem, kas saņēma devu 30 mg/kg dienā, savukārt žurku mātītēm ļaundabīgo audzēju veidošanos nenovēroja nevienā devā līdz 200 mg/kg dienā. Kancerogēnas iedarbības NOEL, kas saistīta ar palbociklibu, bija attiecīgi tēviņiem un mātītēm 10 mg/kg dienā (aptuveni 2 reizes pārsniedzot klīnisko iedarbību cilvēkiem, aprēķinot pēc AUC) un 200 mg/kg dienā (aptuveni 4 reizes pārsniedzot klīnisko iedarbību cilvēkiem, aprēķinot pēc AUC). Ļaundabīgo audzēju atražu nozīmīgums žurku tēviņiem nav zināms.

Genotoksicitāte

Palbociklibis nebija mutagēns baktēriju reversās mutācijas (Eimsa) testā, un tas neierosināja strukturālas hromosomu aberācijas *in vitro* cilvēka limfocītu hromosomu aberācijas testā.

Palbociklibis inducēja mikrokodolus, izmantojot aneigēnisku mehānismu, Ķīnas kāmjū olnīcu šūnās *in vitro* un žurku tēviņu kaulu smadzenēs, lietojot devu ≥ 100 mg/kg/dienā. Dzīvniekiem līmenis, kad aneigenitātes iedarbība netiek novērota, bija aptuveni 7 reizes augstāks par klīnisko devu cilvēkam, pamatojoties uz AUC.

Fertilitātes traucējumi

Palbociklibis neietekmēja pārošanos vai fertilitāti žurku mātītēm, testējot jebkuru devu līdz 300 mg/kg/dienā (aptuveni 3 reizes pārsniedzot klīnisko devu cilvēkam, pamatojoties uz AUC), kā arī atkārtotu devu toksicitātes pētījumos netika novērotas nevēlamas blakusparādības mātīšu reproduktīvajos audos, lietojot līdz 300 mg/kg/dienā žurkām un 3 mg/kg/dienā suņiem (attiecīgi aptuveni 5 un 3 reizes pārsniedzot klīnisko devu cilvēkam, pamatojoties uz AUC).

Pamatojoties uz neklīniskajām atradēm žurkām un suņiem, tiek uzskatīts, ka palbociklibis var traucēt reproduktīvo funkciju un fertilitāti vīriešiem. Ar palbociklibu saistītas atradnes sēkliniekos, sēklinieka piedēklī, priekšdziedzerī un sēklas pūslīšos ietvēra orgāna masas samazināšanos, atrofiju vai deģenerāciju, hipospermiju, intratubulāro šūnu atliekas, pazeminātu spermatozoīdu kustīgumu un blīvumu un samazinātu sekrēta izdalīšanos. Šīs atrades tika novērotas žurkām un/vai suņiem, lietojot attiecīgi 9 vai vairāk reizes lielāku vai subterapeitiska līmeņa devu, salīdzinot ar klīnisko devu cilvēkam, pamatojoties uz AUC. Daļēji ietekmes uz vīrišķajiem reproduktīvajiem orgāniem atgriezeniskumu novēroja žurkām un suņiem, attiecīgi 4 un 12 nedēļas nelietojot zāles. Neskatoties uz

šīm atradēm saistībā ar vīrišķajiem reproduktīvajiem orgāniem, žurku tēviņiem netika novērota ietekme uz pārošanos un fertilitāti, lietojot 13 reizes lielāku devu nekā klīnisko devu cilvēkiem, pamatojoties uz AUC.

Attīstības toksicitāte

Palbociklībs ir atgriezenisks, no ciklīna atkarīgo, šūnas ciklu regulējošo kināžu 4 un 6 inhibitors. Tādēļ, lietojot grūtniecības laikā, pastāv kaitējuma auglim risks. Palbociklībs bija fetotoksisks grūšņiem dzīvniekiem. Lietojot ≥ 100 mg/kg/dienā, žurkām novēroja skeleta anomāliju (ribas pie septītā kakla skriemeļa) sastopamības palielināšanos. Lietojot žurku mātiņai toksisku devu 300 mg/kg/dienā (3 reizes pārsniedza klīnisko devu cilvēkam, pamatojoties uz AUC), novēroja samazinātas augļa ķermeņa masas sastopamības palielināšanos, un skeleta anomāliju, tajā skaitā mazas falangas priekšējās ekstremitātēs, sastopamības palielināšanos, lietojot trušu mātiņai toksisku devu 20 mg/kg/dienā (4 reizes pārsniedza klīnisko devu cilvēkam, pamatojoties uz AUC). Faktiskā ietekme uz augli un nodošana caur placentu nav pētīta.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze
Koloīdālais silīcija dioksīds
Krospovidons
Magnija stearāts
Dzintarskābe

Tabletes apvalks

Hipromeloze (E464)
Titāna dioksīds (E171)
Triacetīns
Indīgokarmīna alumīnija laka (E132)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172) (tikai 75 mg un 125 mg tabletes)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172) (tikai 100 mg tabletes)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra. Uzglabāt oriģinālajā blisteru iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/OPA/Al/PVH/Al blistera plāksnīte, kas satur 7 apvalkotās tabletes (1 apvalkotā tablete katrā nodalījumā). Katrā kastītē ir 21 apvalkotā tablete (3 blistera plāksnītes kastītē) vai 63 apvalkotās tabletes (9 blistera plāksnītes kastītē).

PVH/OPA/Al/PVH/Al blistera plāksnīte, kas satur 7 apvalkotās tabletes (1 apvalkotā tablete katrā nodalījumā) maciņā. Katrā kastītē ir 21 apvalkotā tablete (3 maciņi kastītē).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

IBRANCE 75 mg apvalkotās tabletes

EU/1/16/1147/010 (21 apvalkotā tablete kastītē)
EU/1/16/1147/011 (63 apvalkotās tabletes kastītē)
EU/1/16/1147/016 (21 apvalkotā tablete kastītē)

IBRANCE 100 mg apvalkotās tabletes

EU/1/16/1147/012 (21 apvalkotā tablete kastītē)
EU/1/16/1147/013 (63 apvalkotās tabletes kastītē)
EU/1/16/1147/017 (21 apvalkotā tablete kastītē)

IBRANCE 125 mg apvalkotās tabletes

EU/1/16/1147/014 (21 apvalkotā tablete kastītē)
EU/1/16/1147/015 (63 apvalkotās tabletes kastītē)
EU/1/16/1147/018 (21 apvalkotā tablete kastītē)

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2016. gada 9. novembris
Pēdējās pārreģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Vācija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS KARTONA IEPAKOJUMS – 75 MG KAPSULAS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

IBRANCE 75 mg cietās kapsulas
palbociclib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 75 mg palbocikliba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

21 cietā kapsula
63 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1147/001 (21 cietā kapsula)
EU/1/16/1147/007 (63 cietās kapsulas)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

IBRANCE 75 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
75 MG KAPSULAS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

IBRANCE 75 mg cietās kapsulas
palbociclib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Pfizer Europe MA EEIG

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELĪTES MARĶĒJUMS – 75 MG KAPSULAS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

IBRANCE 75 mg cietās kapsulas
palbociclib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 75 mg palbocikliba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

21 cietā kapsula

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1147/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

IBRANCE 75 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS KARTONA IEPAKOJUMS – 100 MG KAPSULAS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

IBRANCE 100 mg cietās kapsulas
palbociclib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 100 mg palbocikliba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

21 cietā kapsula
63 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1147/003 (21 cietā kapsula)
EU/1/16/1147/008 (63 cietās kapsulas)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

IBRANCE 100 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

100 MG KAPSULAS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

IBRANCE 100 mg cietās kapsulas
palbociclib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Pfizer Europe MA EEIG

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

MARKĒJUMS UZ PUDELĪTES – 100 MG KAPSULAS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

IBRANCE 100 mg cietās kapsulas
palbociclib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 100 mg palbocikliba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

21 cietā kapsula

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1147/004

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

IBRANCE 100 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS KARTONA IEPAKOJUMS – 125 MG KAPSULAS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

IBRANCE 125 mg cietās kapsulas
palbociclib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 125 mg palbocikliba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

21 cietā kapsula
63 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1147/005 (21 cietā kapsula)
EU/1/16/1147/009 (63 cietās kapsulas)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

IBRANCE 125 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

125 MG KAPSULAS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

IBRANCE 125 mg cietās kapsulas
palbociclib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Pfizer Europe MA EEIG

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

MARKĒJUMS UZ PUDELĪTES – 125 MG KAPSULAS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

IBRANCE 125 mg cietās kapsulas
palbociclib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 125 mg palbocikliba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

21 cietā kapsula

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1147/006

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

IBRANCE 125 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS KARTONA IEPAKOJUMS – 75 MG TABLEŠU KASTĪTE BLISTERIEM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

IBRANCE 75 mg apvalkotās tabletes
palbociclib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 75 mg palbocikliba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

21 apvalkotā tablete blisteros
63 apvalkotās tabletes blisteros

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālajā blisteru iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1147/010 (21 apvalkotā tablete)
EU/1/16/1147/011 (63 apvalkotās tabletes)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

IBRANCE 75 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
75 MG TABLETES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

IBRANCE 75 mg tabletes
palbociclib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Pfizer Europe MA EEIG

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

P., O., T., C., Pk., S., Sv.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS KARTONA IEPAKOJUMS – 75 MG TABLEŠU KASTĪTE AR BLISTERIEM MACIŅĀ

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

IBRANCE 75 mg apvalkotās tabletes
palbociclib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 75 mg palbocikliba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

21 apvalkotā tablete (3 maciņi, katrā blisteris ar 7 tabletēm)

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālajā blisteru iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1147/016

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

IBRANCE 75 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ IEKŠĒJĀ IEPAKOJUMA

IEKŠĒJĀ KARTONA KASTĪTE – 75 MG TABLEŠU MACIŅŠ

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

IBRANCE 75 mg apvalkotās tabletes
palbociclib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 75 mg palbocikliba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

7 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

IBRANCE ir paredzētas iekšķīgai lietošanai. Lietojiet IBRANCE vienu reizi dienā aptuveni vienā un tajā pašā laikā kopā ar uzturu vai bez tā.

Norijiet tableti veselu, uzdzerot glāzi ūdens. Tabletes nekošļājiet un nesasmalciniet. Pirms norīšanas tabletes nedrīkst sadalīt. Tableti nedrīkst lietot, ja tā ir salauzta, ieplaisājusi vai kā citādi bojāta.

Ja esat izlaidis devu vai Jums ir bijusi vemšana, lietojiet nākamo devu paredzētajā laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirstās tabletes.

Nepārtrauciet IBRANCE lietošanu, kamēr ārsts Jums to nenorāda. Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

Nedēļa: 1 2 3

Nedēļa: 4 Nelietot IBRANCE

Šim nedēļas iepakojumam:

apvelciet apli ap Jūsu pašreizējo ārstēšanas nedēļu.

Sāciet lietot IBRANCE tajā nedēļas dienā, kad saņemat zāles.

Lietojiet IBRANCE devu katru dienu aptuveni **vienā un tajā pašā laikā**.

Ierakstiet savu ikdienas devas lietošanas laiku:

—:—

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālajā blisteru iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1147/016

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

IBRANCE 75 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

75 MG TABLEŠU MACIŅŠ

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

IBRANCE 75 mg tabletes
palbociclib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Pfizer Europe MA EEIG

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

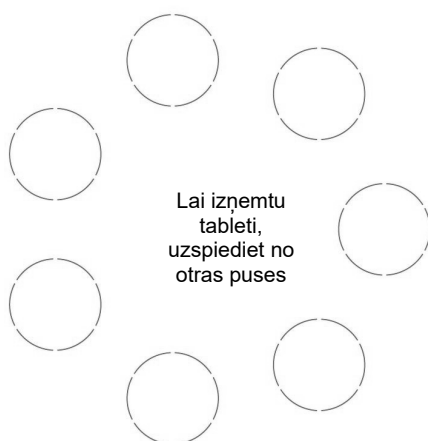
EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

P., O., T., C., Pk., S., Sv.
Uzspiediet, lai izņemtu tableti



INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS KARTONA IEPAKOJUMS – 100 MG TABLEŠU KASTĪTE BLISTERIEM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

IBRANCE 100 mg apvalkotās tabletes
palbociclib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg palbocikliba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

21 apvalkotā tablete blisteros
63 apvalkotās tabletes blisteros

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālajā blisteru iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1147/012 (21 apvalkotā tablete)
EU/1/16/1147/013 (63 apvalkotās tabletes)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

IBRANCE 100 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

100 MG TABLETES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

IBRANCE 100 mg tabletes
palbociclib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Pfizer Europe MA EEIG

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

P., O., T., C., Pk., S., Sv.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS KARTONA IEPAKOJUMS – 100 MG TABLEŠU KASTĪTE AR BLISTERIEM MACIŅĀ

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

IBRANCE 100 mg apvalkotās tabletes
palbociclib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg palbocikliba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

21 apvalkotā tablete (3 maciņi, katrā blisteris ar 7 tabletēm)

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālajā blisteru iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1147/017

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

IBRANCE 100 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ IEKŠĒJĀ IEPAKOJUMA

IEKŠĒJĀ KARTONA KASTĪTE – 100 MG TABLEŠU MACIŅŠ

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

IBRANCE 100 mg apvalkotās tabletes
palbociclib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg palbocikliba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

7 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

IBRANCE ir paredzētas iekšķīgai lietošanai. Lietojiet IBRANCE vienu reizi dienā aptuveni vienā un tajā pašā laikā kopā ar uzturu vai bez tā.

Norijiet tableti veselu, uzdzerot glāzi ūdens. Tabletes nekošļājiet un nesasmalciniet. Pirms norīšanas tabletes nedrīkst sadalīt. Tableti nedrīkst lietot, ja tā ir salauzta, ieplaisājusi vai kā citādi bojāta.

Ja esat izlaidis devu vai Jums ir bijusi vemšana, lietojiet nākamo devu paredzētajā laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirstās tabletes.

Nepārtrauciet IBRANCE lietošanu, kamēr ārsts Jums to nenorāda. Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

Nedēļa: 1 2 3

Nedēļa: 4 Nelietot IBRANCE

Šim nedēļas iepakojumam:

apvelciet apli ap Jūsu pašreizējo ārstēšanas nedēļu.

Sāciet lietot IBRANCE tajā nedēļas dienā, kad saņemat zāles.

Lietojiet IBRANCE devu katru dienu aptuveni **vienā un tajā pašā laikā**.

Ierakstiet savu ikdienas devas lietošanas laiku:

—:—

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālajā blisteru iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1147/017

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

IBRANCE 100 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

100 MG TABLEŠU MACIŅŠ

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

IBRANCE 100 mg tabletes
palbociclib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Pfizer Europe MA EEIG

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

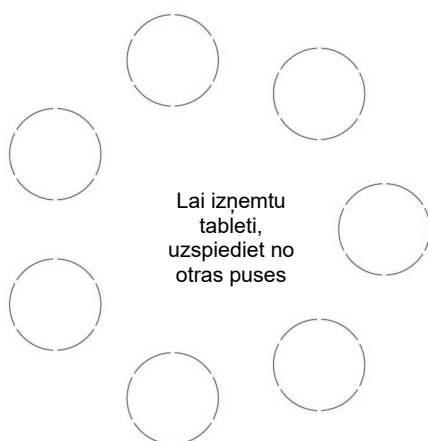
EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

P., O., T., C., Pk., S., Sv.
Uzspiediet, lai izņemtu tableti



INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS KARTONA IEPAKOJUMS – 125 MG TABLEŠU KASTĪTE BLISTERIEM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

IBRANCE 125 mg apvalkotās tabletes
palbociclib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 125 mg palbocikliba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

21 apvalkotā tablete blisteros
63 apvalkotās tabletes blisteros

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālajā blisteru iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1147/014 (21 apvalkotā tablete)
EU/1/16/1147/015 (63 apvalkotās tabletes)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

IBRANCE 125 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

125 MG TABLETES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

IBRANCE 125 mg tabletes
palbociclib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Pfizer Europe MA EEIG

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

P., O., T., C., Pk., S., Sv.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS KARTONA IEPAKOJUMS – 125 MG TABLEŠU KASTĪTE AR BLISTERIEM MACIŅĀ

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

IBRANCE 125 mg apvalkotās tabletes
palbociclib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 125 mg palbocikliba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

21 apvalkotā tablete (3 maciņi, katrā blisteris ar 7 tabletēm)

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālajā blisteru iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1147/018

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

IBRANCE 125 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ IEKŠĒJĀ IEPAKOJUMA

IEKŠĒJĀ KARTONA KASTĪTE – 125 MG TABLEŠU MACIŅŠ

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

IBRANCE 125 mg apvalkotās tabletes
palbociclib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 125 mg palbocikliba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

7 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

IBRANCE ir paredzētas iekšķīgai lietošanai. Lietojiet IBRANCE vienu reizi dienā aptuveni vienā un tajā pašā laikā kopā ar uzturu vai bez tā.

Norijiet tableti veselu, uzdzerot glāzi ūdens. Tabletes nekošļājiet un nesasmalciniet. Pirms norīšanas tabletes nedrīkst sadalīt. Tableti nedrīkst lietot, ja tā ir salauzta, ieplaisājusi vai kā citādi bojāta.

Ja esat izlaidis devu vai Jums ir bijusi vemšana, lietojiet nākamo devu paredzētajā laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirstās tabletes.

Nepārtrauciet IBRANCE lietošanu, kamēr ārsts Jums to nenorāda. Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

Nedēļa: 1 2 3

Nedēļa: 4 Nelietot IBRANCE

Šim nedēļas iepakojumam:

apvelciet apli ap Jūsu pašreizējo ārstēšanas nedēļu.

Sāciet lietot IBRANCE tajā nedēļas dienā, kad saņemat zāles.

Lietojiet IBRANCE devu katru dienu aptuveni **vienā un tajā pašā laikā**.

Ierakstiet savu ikdienas devas lietošanas laiku:

—:—

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālajā blisteru iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1147/018

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

IBRANCE 125 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

125 MG TABLEŠU MACIŅŠ

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

IBRANCE 125 mg tabletes
palbociclib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Pfizer Europe MA EEIG

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

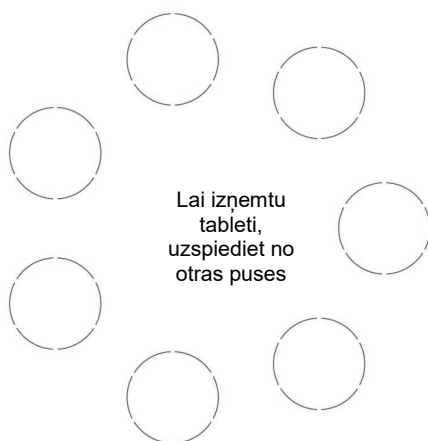
EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

P., O., T., C., Pk., S., Sv.
Uzspiediet, lai izņemtu tableti



B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

IBRANCE 75 mg cietās kapsulas
IBRANCE 100 mg cietās kapsulas
IBRANCE 125 mg cietās kapsulas
palbociclib

Pirms šo zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir IBRANCE un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms IBRANCE lietošanas
3. Kā lietot IBRANCE
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt IBRANCE
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir IBRANCE un kādam nolūkam tās lieto

IBRANCE ir pretvēža zāles, kas satur aktīvo vielu palbociclibu.

Palbociclibis darbojas, bloķējot olbaltumvielas, ko sauc par no ciklīniem atkarīgām kināzēm 4 un 6, kas regulē šūnu augšanu un dalīšanos. Bloķējot šīs olbaltumvielas, var palēnināt vēža šūnu augšanu un kavēt vēža progresēšanu.

IBRANCE lieto, lai ārstētu pacientus ar noteikta tipa krūts vēzi (hormonu receptoru pozitīvs, cilvēka epidermas augšanas faktora receptora 2 negatīvs), kas ir izplatījies ārpus sākotnējā audzēja un/vai uz citiem orgāniem. To lieto kopā ar aromatāzes inhibitoriem vai fulvestrantu, kas tiek izmantoti kā hormonālā pretvēža terapija.

2. Kas Jums jāzina pirms IBRANCE lietošanas

Nelietojiet IBRANCE šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret palbociclibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- nelietojiet divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*) saturošus augu izcelsmes līdzekļus, kurus lieto vieglas depresijas un trauksmes ārstēšanai, IBRANCE lietošanas laikā.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms IBRANCE lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

IBRANCE var samazināt balto asins šūnu skaitu un vājināt Jūsu imūno sistēmu. Tādēļ, kamēr lietojat IBRANCE, Jums var būt augstāks infekcijas risks.

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja novērojat infekcijas pazīmes vai simptomus, piemēram, drebuļus vai drudzi.

Ārstēšanas laikā Jums regulāri veiks asins analīzes, lai pārbaudītu, vai IBRANCE ietekmē Jūsu asins šūnu (balto asins šūnu, sarkano asins šūnu un trombocītu) skaitu.

IBRANCE lietošana var izraisīt smagu vai dzīvībai bīstamu plaušu infekciju, kas var izraisīt nāvi. Ja Jums parādās jauni vai pasliktinās tālāk norādītie simptomi, nekavējoties paziņojiet veselības aprūpes sniedzējam:

- apgrūtināta elpošana vai elpas trūkums;
- sauss klepus;
- sāpes krūškurvī.

Bērni un pusaudži

IBRANCE nedrīkst lietot bērniem vai pusaudžiem (vecumā līdz 18 gadiem).

Citas zāles un IBRANCE

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. IBRANCE var ietekmēt dažu citu zāļu darbību.

Lietojot IBRANCE, īpaši tālāk minētā zāles var paaugstināt blakusparādību rašanās risku.

- Lopinavīrs, indinavīrs, nelfinavīrs, ritonavīrs, telaprevīrs un sahinavīrs, ko lieto HIV infekcijas/AIDS ārstēšanai.
- Klaritromicīns un telitromicīns – antibiotiskie līdzekļi, ko lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai.
- Vorikonazols, itrakonazols, ketokonazols un posakonazols, ko lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai.
- Nefazodons, ko lieto depresijas ārstēšanai.

Tālāk minētās zāles var paaugstināt blakusparādību rašanās risku, ja tiek lietotas kopā ar IBRANCE.

- Hinidīns, ko parasti lieto, lai ārstētu sirds ritma traucējumus.
- Kolhicīns, ko lieto podagras ārstēšanai.
- Pravastatīns, rosuvastatīns, ko lieto paaugstināta holesterīna līmeņa ārstēšanai.
- Sulfasalazīns, ko lieto reimatoīdā artrīta ārstēšanai.
- Alfentanils, ko lieto anestēzijai ķirurģijā; fentanils, ko lieto pirms procedūras kā pretsāpju līdzekli, kā arī kā anestēzijas līdzekli.
- Ciklosporīns, everolīms, takrolīms, sirolīms, ko lieto orgānu transplantācijā atgrūšanas profilaksei.
- Dihidroergotamīns un ergotamīns, ko lieto migrēnas ārstēšanai.
- Pimozīds, ko lieto šizofrēnijas un hroniskas psihozes ārstēšanai.

Tālāk minētās zāles var samazināt IBRANCE efektivitāti.

- Karbamazepīns un fenitoīns, ko lieto, lai pārtrauktu krampju lēkmes vai krampjus.
- Enzalutamīds, ko lieto prostatas vēža ārstēšanai.
- Rifampicīns, ko lieto tuberkulozes (TB) ārstēšanai.
- Divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*) saturoši līdzekļi, augu izcelsmes zāles, ko lieto vieglas depresijas un trauksmes ārstēšanai.

IBRANCE kopā ar uzturu un dzērienu

IBRANCE lietošanas laikā izvairieties no greipfrūtu un greipfrūtu sulas lietošanas, jo tas var pastiprināt IBRANCE blakusparādības.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Jūs nedrīkstat lietot IBRANCE grūtniecības laikā.

Jums jāizvairās no grūtniecības iestāšanās, kamēr lietojat IBRANCE.

Konsultējieties ar ārstu par kontracepciju, ja pastāv iespēja, ka Jums vai Jūsu partnerei var iestāties grūtniecība.

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras saņem šīs zāles, vai vīriešiem, kuri ir šo sieviešu partneri, ir jālieto atbilstošas kontracepcijas metodes (piemēram, dubultās barjermetodes kontracepciju) terapijas laikā un vismaz 3 nedēļas (sievietēm) vai 14 nedēļas (vīriešiem) pēc terapijas beigām.

Barošana ar krūti

Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti, kamēr lietojat IBRANCE. Nav zināms, vai IBRANCE izdalās cilvēka pienā.

Fertilitāte

Palbociklībs var samazināt fertilitāti vīriešiem.

Tādēļ vīriešiem pirms IBRANCE lietošanas jāapsver spermas konservēšanas iespēja.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nogurums ir ļoti bieža IBRANCE blakusparādība. Ja jūtaties neparasti noguris, ievērojiet īpašu piesardzību, vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus.

IBRANCE satur laktozi un nātriju

Šīs zāles satur laktozi (atrodama pienā vai piena produktos). Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā kapsulā – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot IBRANCE

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

IBRANCE ieteicamā deva ir 125 mg vienu reizi dienā 3 nedēļas, pēc tam seko 1 nedēļa bez IBRANCE lietošanas. Ārsts Jums pateiks, cik daudz IBRANCE kapsulu jālieto.

Ja Jums rodas noteiktas blakusparādības, kamēr lietojat IBRANCE (skatīt 4. punktu “Iespējamās blakusparādības”), ārsts var samazināt Jūsu lietoto devu vai arī īslaicīgi vai pilnībā pārtrauks ārstēšanu. Deva var tikt samazināta līdz kādam no citiem pieejamajiem stiprumiem: 100 mg vai 75 mg.

IBRANCE jālieto vienu reizi dienā aptuveni vienā un tajā pašā laikā kopā ar uzturu, vēlams ēdienreizes laikā.

Kapsula ir jānorij vesela, uzderot glāzi ūdens. Kapsulas nedrīkst košļāt vai smalcināt. Kapsulu nedrīkst atvērt.

Ja esat lietojis IBRANCE vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis pārāk daudz IBRANCE, nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai dodieties uz slimnīcu. Var būt nepieciešama neatliekama ārstēšana.

Ņemiet līdzi zāļu iepakojumu un šo lietošanas instrukciju, lai ārsts zinātu, kādas zāles esat lietojis.

Ja esat aizmirsis lietot IBRANCE

Ja esat izlaidis devu vai Jums ir bijusi vemšana, lietojiet nākamo devu paredzētajā laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirstās kapsulas.

Ja pārtraucat lietot IBRANCE

Nepārtrauciet lietot IBRANCE, kamēr ārsts Jums to nenorāda.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja Jums ir kāds no šiem simptomiem:

- drudzis, drebuļi, nespēks, elpas trūkums, asiņošana vai viegli parādās zilumi, kas var liecināt par smagiem asins traucējumiem;
- apgrūtināta elpošana, sauss klepus vai sāpes krūškurvī, kas var liecināt par plaušu iekaisumu.

IBRANCE var izraisīt arī tālāk minētās blakusparādības.

Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

infekcijas;
samazināts balto asins šūnu, sarkano asins šūnu un trombocītu skaits;
nogurums;
samazināta ēstgriba;
mutes un lūpu iekaisums (stomatīts), slikta dūša, vemšana, caureja;
izsitumi;
matu izkrišana;
vājums;
drudzis;
izmaiņas aknu rādītājos asinīs;
sausā āda.

Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

drudzis ar balto asins šūnu skaita samazināšanos (febrilā neitropēnija);
neskaidra redze, pastiprināta asarošana, sausas acis;
garšas izmaiņas (disgeizija);
deguna asiņošana.

Retākas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

Ādas iekaisums, kas izraisa sarkanus zvīņainus plankumus un, iespējams, rodas kopā ar sāpēm locītavās un drudzi (ādas sarkanā vilkēde [ĀSV]).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktainformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt IBRANCE

Uzglabājiet šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietojiet šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudeles vai blistera folijas un kartona iepakojuma pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka iepakojums ir bojāts vai ir bijis atvērts.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko IBRANCE satur

- Aktīvā viela ir palbociklībs. IBRANCE cietās kapsulas ir pieejamas dažādos stiprumos:
 - IBRANCE 75 mg cietās kapsulas: katra kapsula satur 75 mg palbociklība.
 - IBRANCE 100 mg cietās kapsulas: katra kapsula satur 100 mg palbociklība.
 - IBRANCE 125 mg cietās kapsulas: katra kapsula satur 125 mg palbociklība.
- Citas sastāvdaļas:
Kapsulas saturs: mikrokristāliskā celuloze, laktozes monohidrāts, A tipa nātrija cietes glikolāts, koloidālais bezūdens silīcija dioksīds, magnija stearāts.
Kapsulas apvalks: želatīns, sarkanais dzelzs oksīds (E172), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), titāna dioksīds (E171). Drukas tinte: šellaka, titāna dioksīds (E171), amonija hidroksīds (28% šķīdums), propilēnglikols, simetikons (skatīt 2. punktu "IBRANCE satur laktozi un nātriju").

IBRANCE ārējais izskats un iepakojums

- IBRANCE 75 mg tiek piegādātas kā necaurspīdīgas cietās kapsulas ar gaiši oranžu pamatni (uzdrukāts teksts "PBC 75" baltā krāsā) un gaiši oranžu vāciņu (uzdrukāts teksts "Pfizer" baltā krāsā).
- IBRANCE 100 mg tiek piegādātas kā necaurspīdīgas cietās kapsulas ar gaiši oranžu pamatni (uzdrukāts teksts "PBC 100" baltā krāsā) un dzeltenīgi-brūnas krāsas vāciņu (uzdrukāts teksts "Pfizer" baltā krāsā).
- IBRANCE 125 mg tiek piegādātas kā necaurspīdīgas cietās kapsulas ar dzeltenīgi-brūnas krāsas pamatni (uzdrukāts teksts "PBC 125" baltā krāsā) un dzeltenīgi-brūnas krāsas vāciņu (uzdrukāts teksts "Pfizer" baltā krāsā).

IBRANCE 75 mg, 100 mg un 125 mg ir pieejamas blisteru iepakojumos pa 21 vai 63 cietajām kapsulām, kā arī plastmasas pudelēs pa 21 cietai kapsulai.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1

79090 Freiburg
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

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 Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785 800

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

España
Pfizer, S.L.
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 farmaceutске dejavnosti, Ljubljana
Tel.: + 386 (0)1 52 11 400

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

IBRANCE 75 mg apvalkotās tabletes **IBRANCE 100 mg apvalkotās tabletes** **IBRANCE 125 mg apvalkotās tabletes** palbociclib

Pirms šo zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir IBRANCE un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms IBRANCE lietošanas
3. Kā lietot IBRANCE
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt IBRANCE
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir IBRANCE un kādam nolūkam tās lieto

IBRANCE ir pretvēža zāles, kas satur aktīvo vielu palbociklibu.

Palbociklibis darbojas, bloķējot olbaltumvielas, ko sauc par no ciklīniem atkarīgām kināzēm 4 un 6, kas regulē šūnu augšanu un dalīšanos. Bloķējot šīs olbaltumvielas, var palēnināt vēža šūnu augšanu un kavēt vēža progresēšanu.

IBRANCE lieto, lai ārstētu pacientus ar noteikta tipa krūts vēzi (hormonu receptoru pozitīvs, cilvēka epidermas augšanas faktora receptora 2 negatīvs), kas ir izplatījies ārpus sākotnējā audzēja un/vai uz citiem orgāniem. To lieto kopā ar aromatāzes inhibitoriem vai fulvestrantu, kas tiek izmantoti kā hormonālā pretvēža terapija.

2. Kas Jums jāzina pirms IBRANCE lietošanas

Nelietojiet IBRANCE šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret palbociklibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- nelietojiet divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*) saturošus augu izcelsmes līdzekļus, kurus lieto vieglas depresijas un trauksmes ārstēšanai, IBRANCE lietošanas laikā.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms IBRANCE lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

IBRANCE var samazināt balto asins šūnu skaitu un vājināt Jūsu imūno sistēmu. Tādēļ, kamēr lietojat IBRANCE, Jums var būt augstāks infekcijas risks.

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja novērojat infekcijas pazīmes vai simptomus, piemēram, drebuļus vai drudzi.

Ārstēšanas laikā Jums regulāri veiks asins analīzes, lai pārbaudītu, vai IBRANCE ietekmē Jūsu asins šūnu (balto asins šūnu, sarkano asins šūnu un trombocītu) skaitu.

IBRANCE lietošana var izraisīt smagu vai dzīvībai bīstamu plaušu infekciju, kas var izraisīt nāvi. Ja Jums parādās jauni vai pasliktinās tālāk norādītie simptomi, nekavējoties paziņojiet veselības aprūpes sniedzējam:

- apgrūtināta elpošana vai elpas trūkums;
- sauss klepus;
- sāpes krūškurvī.

Bērni un pusaudži

IBRANCE nedrīkst lietot bērniem vai pusaudžiem (vecumā līdz 18 gadiem).

Citas zāles un IBRANCE

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. IBRANCE var ietekmēt dažu citu zāļu darbību.

Lietojot IBRANCE, īpaši tālāk minētā zāles var paaugstināt blakusparādību rašanās risku.

- Lopinavīrs, indinavīrs, nelfinavīrs, ritonavīrs, telaprevīrs un sahinavīrs, ko lieto HIV infekcijas/AIDS ārstēšanai.
- Klaritromicīns un telitromicīns – antibiotiskie līdzekļi, ko lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai.
- Vorikonazols, itrakonazols, ketokonazols un posakonazols, ko lieto sēnišu infekciju ārstēšanai.
- Nefazodons, ko lieto depresijas ārstēšanai.

Tālāk minētās zāles var paaugstināt blakusparādību rašanās risku, ja tiek lietotas kopā ar IBRANCE.

- Hinidīns, ko parasti lieto, lai ārstētu sirds ritma traucējumus.
- Kolhicīns, ko lieto podagras ārstēšanai.
- Pravastatīns, rosuvastatīns, ko lieto paaugstināta holesterīna līmeņa ārstēšanai.
- Sulfasalazīns, ko lieto reimatoīdā artrīta ārstēšanai.
- Alfentanils, ko lieto anestēzijai ķirurģijā; fentanils, ko lieto pirms procedūras kā pretsāpju līdzekli, kā arī kā anestēzijas līdzekli.
- Ciklosporīns, everolīms, takrolīms, sirolīms, ko lieto orgānu transplantācijā atgrūšanas profilaksei.
- Dihidroergotamīns un ergotamīns, ko lieto migrēnas ārstēšanai.
- Pimozīds, ko lieto šizofrēnijas un hroniskas psihozes ārstēšanai.

Tālāk minētās zāles var samazināt IBRANCE efektivitāti.

- Karbamazepīns un fenitoīns, ko lieto, lai pārtrauktu krampju lēkmes vai krampjus.
- Enzalutamīds, ko lieto prostatas vēža ārstēšanai.
- Rifamicīns, ko lieto tuberkulozes (TB) ārstēšanai.
- Divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*) saturoši līdzekļi, augu izcelsmes zāles, ko lieto vieglas depresijas un trauksmes ārstēšanai.

IBRANCE kopā ar uzturu un dzērienu

IBRANCE tabletes var lietot kopā ar uzturu vai bez tā.

IBRANCE lietošanas laikā izvairieties no greipfrūtu un greipfrūtu sulas lietošanas, jo tas var pastiprināt IBRANCE blakusparādības.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Jūs nedrīkstat lietot IBRANCE grūtniecības laikā.

Jums jāizvairās no grūtniecības iestāšanās, kamēr lietojat IBRANCE.

Konsultējieties ar ārstu par kontracepciju, ja pastāv iespēja, ka Jums vai Jūsu partnerei var iestāties grūtniecība.

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras saņem šīs zāles, vai vīriešiem, kuri ir šo sieviešu partneri, ir jālieto atbilstošas kontracepcijas metodes (piemēram, dubultās barjermetodes kontracepciju) terapijas laikā un vismaz 3 nedēļas (sievietēm) vai 14 nedēļas (vīriešiem) pēc terapijas beigām.

Barošana ar krūti

Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti, kamēr lietojat IBRANCE. Nav zināms, vai IBRANCE izdalās cilvēka pienā.

Fertilitāte

Palbociklībs var samazināt fertilitāti vīriešiem.

Tādēļ vīriešiem pirms IBRANCE lietošanas jāapsver spermas konservēšanas iespēja.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nogurums ir ļoti bieža IBRANCE blakusparādība. Ja jūtaties neparasti noguris, ievērojiet īpašu piesardzību, vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus.

3. Kā lietot IBRANCE

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

IBRANCE ieteicamā deva ir 125 mg vienu reizi dienā 3 nedēļas, pēc tam seko 1 nedēļa bez IBRANCE lietošanas. Ārsts Jums pateiks, cik daudz IBRANCE tablešu jālieto.

Ja Jums rodas noteiktas blakusparādības, kamēr lietojat IBRANCE (skatīt 4. punktu "Iespējamās blakusparādības"), ārsts var samazināt Jūsu lietoto devu vai arī īslaicīgi vai pilnībā pārtrauks ārstēšanu. Deva var tikt samazināta līdz kādam no citiem pieejamajiem stiprumiem: 100 mg vai 75 mg.

IBRANCE jālieto vienu reizi dienā aptuveni vienā un tajā pašā laikā kopā ar uzturu vai bez tā.

Tablete ir jānorij vesela, uzdzerot glāzi ūdens. Tabletes nedrīkst košļāt vai smalcināt. Pirms norīšanas tabletes nedrīkst sadalīt. Tableti nedrīkst lietot, ja tā ir salauzta, ieplaisājusi vai kā citādi ir bojāta.

Ja esat lietojis IBRANCE vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis pārāk daudz IBRANCE, nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai dodieties uz slimnīcu. Var būt nepieciešama neatliekama ārstēšana.

Ņemiet līdzi zāļu iepakojumu un šo lietošanas instrukciju, lai ārsts zinātu, kādas zāles esat lietojis.

Ja esat aizmirsis lietot IBRANCE

Ja esat izlaidis devu vai Jums ir bijusi vemšana, lietojiet nākamo devu paredzētajā laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirstās tabletes.

Ja pārtraucat lietot IBRANCE

Nepārtrauciet lietot IBRANCE, kamēr ārsts Jums to nenorāda.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja Jums ir kāds no šiem simptomiem:

- drudzis, drebuļi, nespēks, elpas trūkums, asiņošana vai viegli parādās zilumi, kas var liecināt par smagiem asins traucējumiem;
- apgrūtināta elpošana, sauss klepus vai sāpes krūškurvī, kas var liecināt par plaušu iekaisumu.

IBRANCE var izraisīt arī tālāk minētās blakusparādības.

Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

infekcijas;
samazināts balto asins šūnu, sarkano asins šūnu un trombocītu skaits;
nogurums;
samazināta ēstgriba;
mutes un lūpu iekaisums (stomatīts), slikta dūša, vemšana, caureja;
izsitumi;
matu izkrišana;
vājums;
drudzis;
izmaiņas aknu rādītājos asinīs;
sausā āda.

Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

drudzis ar balto asins šūnu skaita samazināšanos (febrilā neitropēnija);
neskaidra redze, pastiprināta asarošana, sausas acis;
garšas izmaiņas (disgeizija);
deguna asiņošana.

Retākas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

Ādas iekaisums, kas izraisa sarkanus zvīņainus plankumus un, iespējams, rodas kopā ar sāpēm locītavās un drudzi (ādas sarkanā vilkēde [ĀSV]).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt IBRANCE

Uzglabājiet šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietojiet šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera un kartona kastītes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra. Uzglabāt oriģinālajā blisteru iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka iepakojums ir bojāts vai ir bijis atvērts.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko IBRANCE satur

- Aktīvā viela ir palbociklībs. IBRANCE apvalkotās tabletes ir pieejamas dažādos stiprumos:
 - IBRANCE 75 mg apvalkotās tabletes: katra tablete satur 75 mg palbociklība.
 - IBRANCE 100 mg apvalkotās tabletes: katra tablete satur 100 mg palbociklība.
 - IBRANCE 125 mg apvalkotās tabletes: katra tablete satur 125 mg palbociklība.
- Citas sastāvdaļas:
Tabletes kodols: mikrokristāliskā celuloze, koloidālais silīcija dioksīds, krospovidons, magnija stearāts, dzintarskābe.
Tabletes apvalks: hipromeloze (E464), titāna dioksīds (E171), triacetīns, indigokarmīna alumīnija laka (E132), sarkanais dzelzs oksīds (E172) (tikai 75 mg un 125 mg tabletēm), dzeltenais dzelzs oksīds (E172) (tikai 100 mg tabletēm).

IBRANCE ārējais izskats un iepakojums

- IBRANCE 75 mg tabletes tiek piegādātas kā apaļas, gaiši violetas, apvalkotas tabletes ar uzrakstu "Pfizer" vienā pusē un "PBC 75" otrā pusē.
- IBRANCE 100 mg tabletes tiek piegādātas kā ovālas, zaļas, apvalkotas tabletes ar uzrakstu "Pfizer" vienā pusē un "PBC 100" otrā pusē.
- IBRANCE 125 mg tabletes tiek piegādātas kā ovālas, gaiši violetas, apvalkotas tabletes ar uzrakstu "Pfizer" vienā pusē un "PBC 125" otrā pusē.

IBRANCE 75 mg, 100 mg un 125 mg ir pieejamas blisteru iepakojumos pa 21 vai 63 tabletēm kastītē.

IBRANCE 75 mg, 100 mg un 125 mg ir pieejamas blistera plāksnītēs ar 7 tabletēm (1 tablete katrā nodalījumā) maciņā. Katra kastīte satur 21 tableti (3 maciņi kastītē).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

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. (Cyprus Branch)
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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.