

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

IBRANCE 75 mg tvrdé kapsuly
IBRANCE 100 mg tvrdé kapsuly
IBRANCE 125 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

IBRANCE 75 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 75 mg palbociklibu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá tvrdá kapsula obsahuje 56 mg laktózy (ako monohydrát).

IBRANCE 100 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 100 mg palbociklibu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá tvrdá kapsula obsahuje 74 mg laktózy (ako monohydrát).

IBRANCE 125 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 125 mg palbociklibu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá tvrdá kapsula obsahuje 93 mg laktózy (ako monohydrát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

IBRANCE 75 mg tvrdé kapsuly

Nepriehľadná tvrdá kapsula so svetlooranžovým telom (bielym vytlačené „PBC 75“) a svetlooranžovým vrchnákom (bielym vytlačené „Pfizer“). Dĺžka kapsuly je $18,0 \pm 0,3$ mm.

IBRANCE 100 mg tvrdé kapsuly

Nepriehľadná tvrdá kapsula so svetlooranžovým telom (bielym vytlačené „PBC 100“) a karamelovým vrchnákom (bielym vytlačené „Pfizer“). Dĺžka kapsuly je $19,4 \pm 0,3$ mm.

IBRANCE 125 mg tvrdé kapsuly

Nepriehľadná tvrdá kapsula s karamelovým telom (bielym vytlačené „PBC 125“) a karamelovým vrchnákom (bielym vytlačené „Pfizer“). Dĺžka kapsuly je $21,7 \pm 0,3$ mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

IBRANCE je určený na liečbu lokálne pokročilého alebo metastázujúceho karcinómu prsníka pozitívneho na hormonálne receptory (HR) a negatívneho na prítomnosť receptora pre ľudský epidermálny rastový faktor 2 (HER2):

- v kombinácii s inhibítorom aromatáz,
- v kombinácii s fulvestrantom u žien, ktoré predtým podstúpili endokrinnú liečbu (pozri časť 5.1).

U pre- alebo perimenopauzálnych žien sa musí endokrinná liečba kombinovať s agonistom hormónu uvoľňujúceho luteinizačný hormón (luteinizing hormone-releasing hormone, LHRH).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu s IBRANCE musí začať a viesť lekár, ktorý má skúsenosti s podávaním protinádorových liekov.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 125 mg palbociklibu jedenkrát denne počas 21 po sebe nasledujúcich dní, po ktorých nasleduje 7 dní bez liečby (schéma 3/1), aby sa zavřil úplný 28-dňový cyklus. Liečba pomocou IBRANCE by mala pokračovať tak dlho, kým má pacient z liečby klinický prínos alebo kým nedôjde k neprijateľnej toxicite.

Pri súbežnom podávaní s palbociklibom musí byť inhibítor aromatáz podávaný podľa schémy dávkovania uvedenej v súhrne charakteristických vlastností lieku. Liečba pre/perimenopauzálnych žien kombináciou palbociklib plus inhibítor aromatáz sa vždy musí kombinovať s agonistom LHRH (pozri časť 4.4).

Pri súbežnom podávaní s palbociklibom je odporúčaná dávka fulvestrantu 500 mg podávaných intramuskulárne v 1., 15. a 29. deň a potom jedenkrát mesačne. Pozrite si súhrn charakteristických vlastností lieku fulvestrant. Pred začiatkom liečby kombináciou palbociklib plus fulvestrant a počas jej trvania musia byť pre/perimenopauzálny ženy liečené agonistom LHRH podľa lokálnej klinickej praxe.

Pacientov je potrebné poučiť, aby užívali svoju dávku každý deň v približne rovnakom čase. Ak pacient vracia alebo vynechá dávku, v tento deň nesmie užiť dávku navyše. Nasledujúca predpísaná dávka by sa mala užiť vo zvyčajnom čase.

Úpravy dávkovania

Úpravy dávkovania IBRANCE sa odporúčajú podľa individuálnej bezpečnosti a znášanlivosti.

Manažment niektorých nežiaducich reakcií môže vyžadovať dočasné prerušenia/oneskorenia dávok a/alebo zníženia dávok či trvalé ukončenie liečby, ako uvádzajú schémy znižovania dávky v tabuľkách 1, 2 a 3 (pozri časti 4.4 a 4.8).

Tabuľka 1. Odporúčané úpravy dávok IBRANCE s ohľadom na nežiaduce reakcie

Úroveň dávky	Dávka
Odporúčaná dávka	125 mg/deň
Prvé zníženie dávky	100 mg/deň
Druhé zníženie dávky	75 mg/deň*

*Ak je potrebné ďalšie zníženie dávky pod 75 mg/deň, ukončíte liečbu.

Celkový krvný obraz by sa mal sledovať pred začiatkom liečby IBRANCE a na začiatku každého cyklu, ako aj 15. deň prvých 2 cyklov a podľa klinickej indikácie.

U pacientov, u ktorých sa vyskytne v prvých 6 cykloch neutropénia maximálne stupňa 1 alebo 2, sa má sledovať celkový krvný obraz pre nasledujúce cykly každé 3 mesiace, pred začiatkom cyklu a podľa klinickej indikácie.

Pre podanie palbociklibu sa odporúčajú absolútne počty neutrofilov (ANC) $\geq 1\ 000/\text{mm}^3$ a počty krvných doštičiek $\geq 50\ 000/\text{mm}^3$.

Tabuľka 2. Úpravy dávok a manažment liečby IBRANCE – hematologická toxicita

Stupeň podľa CTCAE	Úpravy dávok
Stupeň 1 alebo 2	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Stupeň 3 ^a	<p><u>1. deň cyklu:</u> Prerušite podávanie IBRANCE do zlepšenia na stupeň ≤ 2 a zopakujte vyšetrenie celkového krvného obrazu v priebehu 1 týždňa. Pri zlepšení na stupeň ≤ 2 začnite ďalší cyklus s rovnakou dávkou.</p> <p><u>15. deň prvých 2 cyklov:</u> Pokial' je na 15. deň prítomný stupeň 3, pokračujte v podávaní IBRANCE v súčasnej dávke do konca cyklu a zopakujte celkový krvný obraz na 22. deň. Pokial' je na 22. deň prítomný stupeň 4, pozrite si nižšie uvedené odporúčania pre úpravy dávok pre stupeň 4.</p> <p>Zvážte zníženie dávky v prípadoch predĺženého (> 1 týždeň) zotavovania z neutropénie stupňa 3 alebo recidívy neutropénie stupňa 3 v 1. deň nasledujúcich cyklov.</p>
ANC stupňa 3 ^b ($< 1\ 000$ až $500/\text{mm}^3$) + horúčka $\geq 38,5\ ^\circ\text{C}$ a/alebo infekcia	Kedykoľvek: Prerušite podávanie IBRANCE do zlepšenia na stupeň ≤ 2 . Pokračujte v podávaní nasledujúcou nižšou dávkou.
Stupeň 4 ^a	Kedykoľvek: Prerušite podávanie IBRANCE do zlepšenia na stupeň ≤ 2 . Pokračujte v podávaní nasledujúcou nižšou dávkou.

Stupne podľa CTCAE 4.0

ANC = absolútny počet neutrofilov; CTCAE = Všeobecné kritériá pre terminológiu nežiaducich udalostí;

LLN = dolný limit normy

a. Tabuľka sa vzťahuje na všetky hematologické nežiaduce reakcie okrem lymfopénie (pokial' nie je spojená s klinickými udalosťami, napr. oportúnnymi infekciami).

b. ANC: Stupeň 1: ANC $< \text{LLN} - 1\ 500/\text{mm}^3$; Stupeň 2: ANC $1\ 000 - < 1\ 500/\text{mm}^3$; Stupeň 3: ANC $500 - < 1\ 000/\text{mm}^3$; Stupeň 4: ANC $< 500/\text{mm}^3$.

Tabuľka 3. Úpravy dávok a manažment liečby IBRANCE – nehematologická toxicita

Stupeň podľa CTCAE	Úpravy dávok
Stupeň 1 alebo 2	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Stupeň ≥ 3 nehematologickej toxicity (ak pretrváva napriek medicínskej liečbe)	Prerušite podávanie, kým sa príznaky nezlepšia na: <ul style="list-style-type: none"> • stupeň ≤ 1; • stupeň ≤ 2 (ak sa nepredpokladá bezpečnostné riziko pre pacienta). Pokračujte v podávaní nasledujúcou nižšou dávkou.

Stupne podľa CTCAE 4.0

CTCAE = Všeobecné kritériá pre terminológiu nežiaducich udalostí

Liečba s IBRANCE sa má natrvalo ukončiť u pacientov so závažným intersticiálnym ochorením pľúc (ILD)/pneumonitídou (pozri časť 4.4).

Osobitné skupiny pacientov

Starší

U pacientov vo veku ≥ 65 rokov nie je potrebná žiadna úprava dávkovania IBRANCE (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh triedy A a B) nie je potrebná žiadna úprava dávkovania IBRANCE. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh trieda C) je odporúčané dávkovanie IBRANCE 75 mg jedenkrát denne podľa schémy 3/1 (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek sa nevyžaduje žiadna úprava dávkovania IBRANCE (klírens kreatinínu $[\text{CrCl}] \geq 15$ ml/min). Ohľadom pacientov vyžadujúcich hemodialýzu nie je dostupný dostatok údajov, aby bolo možné poskytnúť akékoľvek odporúčania na úpravu dávkovania v tejto skupine pacientov (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť IBRANCE u detí a mladistvých vo veku < 18 rokov nebola doteraz stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

IBRANCE je na perorálne použitie. Mal by sa užívať s jedlom, najlepšie hlavným jedlom, aby sa zaistila konzistentná expozícia palbociklibu (pozri časť 5.2). Palbociklib sa nesmie užívať s grapefruitom alebo grapefruitovým džúsom (pozri časť 4.5).

Kapsuly IBRANCE sa musia prehĺtať celé (pred prehĺtnutím sa nesmú žuť, drviť alebo otvoriť). Nesmie sa užiť žiadna kapsula, ktorá je zlomená, prasknutá alebo inak porušená.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Podávanie prípravkov obsahujúcich ľubovník bodkovaný (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pre/perimenopauzálne ženy

Pri podávaní palbociklibu v kombinácii s inhibítorom aromatáz u pre/perimenopauzálnych žien je povinná ablácia vaječníkov alebo supresia agonistom LHRH kvôli mechanizmu účinku inhibítorov aromatáz. Palbociklib v kombinácii s fulvestrantom u pre/perimenopauzálnych žien sa študoval len v kombinácii s agonistom LHRH.

Kritické viscerálne postihnutie

Účinnosť a bezpečnosť palbociklibu sa neštudovala u pacientov s kritickým viscerálnym postihnutím (pozri časť 5.1).

Hematologické poruchy

U pacientov, u ktorých sa objaví neutropénia stupňa 3 alebo 4, sa odporúča prerušenie dávkovania, zníženie dávky alebo oneskorenie začiatku liečebného cyklu. Musia byť náležite sledovaní (pozri časti 4.2 a 4.8).

Intersticiálne ochorenie pľúc/pneumonitída

U pacientov liečených IBRANCE v kombinácii s endokrinnou terapiou môže dôjsť k závažnému, život ohrozujúcemu alebo smrteľnémuILD a/alebo pneumonitíde.

V rámci klinických skúšaní (PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3) boli u 1,4 % pacientov liečených s IBRANCE hlásené prípadyILD/pneumonitídy akéhokoľvek stupňa, u 0,1 % 3. stupňa a neboli hlásené žiadne prípady 4. stupňa ani žiadne smrteľné prípady. Ďalšie prípadyILD/pneumonitídy boli pozorované po uvedení lieku na trh, pričom sa hlásili aj úmrtia (pozri časť 4.8).

Pacienti sa majú sledovať, či sa u nich neobjavujú pľúcne príznaky, ktoré by poukazovali naILD/pneumonitídu (napr. hypoxia, kašeľ, dyspnoe). U pacientov, u ktorých sa objavia nové alebo u ktorých sa zhoršia respiračné príznaky a existuje podozrenie, že sa u nich vyvinulaILD/pneumonitída, sa má okamžite prerušiť liečba s IBRANCE a pacient sa má vyšetriť. Liečba s IBRANCE sa má natrvalo ukončiť u pacientov so závažnýmILD alebo s pneumonitídou (pozri časť 4.2).

Infekcie

Keďže IBRANCE má myelosupresívne vlastnosti, môže u pacientov vytvoriť predispozíciu k infekcii.

V randomizovaných klinických skúšaní bola u pacientov liečených IBRANCE v porovnaní s pacientmi liečenými v príslušnom porovnávacom ramene hlásená zvýšená frekvencia infekcií. Infekcie stupňa 3 a 4 sa objavili u 5,6 %, resp. 0,9 % pacientov liečených IBRANCE v akejkolvek kombinácii (pozri časť 4.8).

U pacientov je potrebné sledovať prejavy a príznaky infekcie a liečiť ich, ak to vyžaduje klinický stav (pozri časť 4.2).

Lekár by mal informovať pacientov o tom, aby ihneď hlásili akékoľvek horúčkové stavy.

Porucha funkcie pečene

IBRANCE sa má podávať opatrne pacientom so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene, s dôsledným sledovaním prejavov toxicity (pozri časti 4.2 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

IBRANCE sa má podávať opatrne pacientom so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek, s dôsledným sledovaním prejavov toxicity (pozri časti 4.2 a 5.2).

Súbežná liečba inhibítormi alebo induktormi CYP3A4

Silné inhibítory CYP3A4 môžu viesť k zvýšenej toxicite (pozri časť 4.5). Počas liečby palbociklibom sa treba vyhnúť súbežnému užívaniu silných inhibítorov CYP3A. Súbežné podávanie sa môže zväziť len po dôkladnom zhodnotení možných prínosov a rizík. Ak sa súbežnému podaniu inhibítora CYP3A nedá vyhnúť, znížte dávku IBRANCE na 75 mg jedenkrát denne. Keď sa ukončí podávanie silného inhibítora, má sa zvýšiť dávka IBRANCE (po 3 – 5 polčasoch rozpadu inhibítora) na dávku užívanú pred začiatkom podávania silného inhibítora CYP3A (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie induktorov CYP3A môže viesť k zníženej expozícii palbociklibu a následne k riziku zníženia účinnosti. Preto je potrebné vyhýbať sa súbežnému podávaniu palbociklibu so silnými induktormi CYP3A4. Pri súbežnom podávaní palbociklibu so stredne silnými induktormi CYP3A sa nevyžadujú žiadne úpravy dávkovania (pozri časť 4.5).

Ženy vo fertilnom veku alebo ich partneri

Ženy vo fertilnom veku alebo partneri žien vo fertilnom veku musia počas užívania IBRANCE používať vysokoúčinnú metódu antikoncepcie (pozri časť 4.6).

Laktóza

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol (23 mg) sodíka v jednej kapsule, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Palbociklib sa primárne metabolizuje pomocou CYP3A a sulfotransferázovým (SULT) enzýmom SULT2A1. *In vivo* je palbociklib slabým, od času závislým inhibítorom CYP3A.

Účinky iných liekov na farmakokinetiku palbociklibu

Účinok inhibítorov CYP3A

Súbežné podávanie viacerých 200 mg dávok itrakonazolu s jednou 125 mg dávkou palbociklibu zvýšilo celkovú expozíciu palbociklibu (AUC_{inf}) a maximálnu koncentráciu (C_{max}) o približne 87 %, resp. 34 %, v porovnaní s jednou 125 mg dávkou palbociklibu podanou samostatne.

Treba sa vyhnúť súbežnému užívaniu silných inhibítorov CYP3A vrátane klaritromycínu, indinaviru, itrakonazolu, ketokonazolu, lopinaviru/ritonaviru, nefazodónu, nefinaviru, posakonazolu, sachinaviru, telapreviru, telitromycínu, vorikonazolu a grapefruitu alebo grapefruitovej šťavy, ale nielen nich (pozri časti 4.2 a 4.4).

Pri slabých a stredne silných inhibítoroch CYP3A nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.

Účinok induktorov CYP3A

Súbežné podávanie viacerých 600 mg dávok rifampicínu s jednou 125 mg dávkou palbociklibu znížilo AUC_{inf} a C_{max} palbociklibu o približne 85 %, resp. 70 %, v porovnaní s jednou 125 mg dávkou palbociklibu podanou samostatne.

Treba sa vyhnúť súbežnému používaniu silných induktorov CYP3A vrátane karbamazepínu, enzalutamidu, fenytoínu, rifampicínu a ľubovníka bodkovaného, ale nielen nich (pozri časti 4.3 a 4.4).

Súbežné podávanie viacerých 400 mg dávok modafinilu, stredne silného induktora CYP3A, s jednou 125 mg dávkou IBRANCE znížilo AUC_{inf} a C_{max} palbociklibu o približne 32 %, resp. 11 %, v porovnaní s jednou 125 mg dávkou IBRANCE podanou samostatne. Pri súbežnom podávaní so stredne silnými induktormi CYP3A sa nevyžadujú žiadne úpravy dávkovania (pozri časť 4.4).

Účinok látok redukujúcich kyseliny

Po jedle (príjem stredne mastného jedla) súbežné podanie viacerých dávok inhibítora protónovej pumpy (PPI) rabeprazolu s jednou 125 mg dávkou IBRANCE v porovnaní s jednou 125 mg dávkou IBRANCE podanou samostatne znížilo C_{max} palbociklibu o 41 %, ale malo obmedzený vplyv na AUC_{inf} (pokles o 13 %).

Pri hladovaní znížilo súbežné podanie viacerých dávok PPI rabeprazolu s jednou 125 mg dávkou palbociklibu AUC_{inf} a C_{max} o 62 %, resp. 80 %. Preto by sa mal IBRANCE užívať s jedlom, najlepšie

hlavným jedlom (pozri časti 4.2 a 5.2).

Berúc do úvahy nižší účinok antagonistov H₂-receptora a lokálnych antacid na pH žalúdka v porovnaní s PPI, pri podaní palbociklibu s jedlom sa neočakáva žiadny klinicky významný účinok antagonistov H₂-receptora alebo lokálnych antacid na expozíciu palbociklibu.

Účinok palbociklibu na farmakokinetiku iných liekov

Palbociklib v rovnovážnom stave pri dennom podávaní v dávke 125 mg je slabý, od času závislý inhibítor CYP3A. Súbežné podávanie viacerých dávok palbociklibu s midazolamom v porovnaní s podaním samotného midazolamu zvýšilo hodnoty AUC_{inf} a C_{max} midazolamu o 61 %, resp. 37 %.

Dávku citlivých substrátov CYP3A s úzkym terapeutickým indexom (napr. alfentanil, cyklosporín, dihydroergotamín, ergotamín, everolimus, fentanyl, pimozid, chinidín, sirolimus a takrolimus) môže byť potrebné pri súbežnom podávaní s IBRANCE znížiť, pretože IBRANCE môže zvýšiť ich expozíciu.

Liekové interakcie medzi palbociklibom a letrozolom

Údaje z klinického skúšania, z časti hodnotiacej liekové interakcie u pacientov s karcinómom prsníka, ukázali, že medzi palbociklibom a letrozolom nedochádzalo pri ich súbežnom podávaní k žiadnym liekovým interakciám.

Účinok tamoxifénu na expozíciu palbociklibu

Údaje z klinického skúšania liekových interakcií u zdravých mužských účastníkov ukázali, že expozície palbociklibu boli porovnateľné pri podaní jednej dávky palbociklibu súbežne s viacerými dávkami tamoxifénu a podaní samostatnej dávky palbociklibu.

Liekové interakcie medzi palbociklibom a fulvestrantom

Údaje z klinického skúšania u pacientov s karcinómom prsníka ukázali, že pri súbežnom podávaní týchto 2 liekov nedochádzalo medzi palbociklibom a fulvestrantom k žiadnym klinicky významným liekovým interakciám.

Liekové interakcie medzi palbociklibom a perorálnou antikoncepciou

Neuskutočnili sa žiadne interakčné klinické skúšania palbociklibu s perorálnou antikoncepciou (pozri časť 4.6).

In vitro štúdie s prenášačmi

Na základe údajov *in vitro* sa predpokladá, že palbociklib inhibuje prenos sprostredkovaný črevným P-glykoproteínom (P-gp) a proteínom spôsobujúcim rezistenciu karcinómu prsníka (BCRP). Preto môže podávanie palbociklibu s liekmi, ktoré sú substrátmi P-gp (napr. digoxín, dabigatrán, kolchicín) alebo BCRP (napr. pravastatín, rosuvastatín, sulfasalazín), zvýšiť ich liečebný účinok a nežiaduce reakcie.

Na základe *in vitro* údajov môže palbociklib inhibovať príjmový prenášač organických kationov OCT1 a potom môže zvýšiť expozíciu liekových substrátov tohto prenášača (napr. metformínu).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a u žien

Ženy vo fertilnom veku, ktoré užívajú tento liek, alebo ich partneri mužského pohlavia musia používať adekvátne metódy antikoncepcie (napr. dvojbariérová antikoncepcia) počas liečby a po dokončení liečby u žien aspoň 3 týždne alebo u mužov 14 týždňov (pozri časť 4.5).

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití palbociklibu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). IBRANCE sa neodporúča užívať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu.

Dojčenie

Nevykonal sa žiadne štúdie u ľudí ani zvierat, ktoré by hodnotili účinok palbociklibu na tvorbu mlieka, jeho prítomnosť v materskom mlieku alebo jeho účinky na dojčené dieťa. Nie je známe, či sa palbociklib vylučuje do ľudského mlieka. Pacientky užívajúce palbociklib by nemali dojčiť.

Fertilita

V neklinických reprodukčných štúdiách sa nepreukázali žiadne účinky na estrálny cyklus (samice potkana) ani na párenie či fertilitu u potkanov (samce aj samice). Neboli však získané žiadne údaje ohľadom fertility u ľudí. Na základe nálezov na mužských reprodukčných orgánoch (degenerácia seminiformných tubulov v semenníkoch, epididymálna hypospermia, znížená pohyblivosť a hustota spermií a znížená sekrécia z prostaty) v neklinických štúdiách bezpečnosti môže byť liečbou palbociklibom narušená mužská plodnosť (pozri časť 5.3). Preto by mali muži pred začiatkom liečby IBRANCE zvážiť konzerváciu spermií.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

IBRANCE má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. IBRANCE však môže spôsobovať únavu a pacienti by mali počas vedenia vozidiel a obsluhy strojov dávať pozor.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Celkový bezpečnostný profil IBRANCE je založený na združených údajoch od 872 pacientov, ktorí boli liečení palbociklibom v kombinácii s endokrinnou liečbou (N = 527 v kombinácii s letrozolom a N = 345 v kombinácii s fulvestrantom) v randomizovaných klinických skúšaniach u pacientov s HR-pozitívnym, HER2-negatívnym pokročilým alebo metastázujúcim karcinómom prsníka.

Najčastejšie ($\geq 20\%$) nežiaduce reakcie akéhokoľvek stupňa hlásené u pacientov užívajúcich palbociklib v randomizovaných klinických skúšaniach boli neutropénia, infekcie, leukopénia, únava, nevoľnosť, stomatitída, anémia, hnačka, alopecia a trombocytopenia. Najčastejšie ($\geq 2\%$) nežiaduce reakcie na palbociklib stupňa ≥ 3 boli neutropénia, leukopénia, infekcie, anémia, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (AST), únava a zvýšená hladina alanínaminotransferázy (ALT).

V randomizovaných klinických skúšaniach došlo u 38,4 % pacientov liečených IBRANCE bez ohľadu na kombináciu k zníženiu dávky alebo úprave dávky z dôvodu nežiaducej reakcie na liek.

V randomizovaných klinických skúšaniach došlo u 5,2 % pacientov liečených IBRANCE bez ohľadu na kombináciu k trvalému prerušeniu liečby z dôvodu nežiaducej reakcie na liek.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Tabuľka 4 uvádza nežiaduce reakcie na liek zo združeného súboru údajov z 3 randomizovaných klinických skúšaní. Medián trvania liečby palbociklibom založený na združenom súbore údajov v čase finálnej analýzy celkového prežívania (OS) bol 14,8 mesiacov.

Tabuľka 5 uvádza laboratórne odchýlky pozorované v združených súboroch údajov z 3 randomizovaných klinických skúšaní.

Nežiaduce reakcie sú uvedené v kategóriách podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. Kategórie frekvencií sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) a menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$). Pri každej skupine frekvencie sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 4. Nežiaduce reakcie založené na združenom súbore údajov z 3 randomizovaných klinických skúšaní (N = 872)

Trieda orgánových systémov Frekvencia Preferovaný termín^a (PT)	Všetky stupne n (%)	Stupeň 3 n (%)	Stupeň 4 n (%)
Infekcie a nákazy <i>Veľmi časté</i> Infekcie ^b	516 (59,2)	49 (5,6)	8 (0,9)
Poruchy krvi a lymfatického systému <i>Veľmi časté</i> Neutropénia ^c Leukopénia ^d Anémia ^c Trombocytopenia ^f <i>Časté</i> Febrilná neutropénia	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)
Poruchy metabolizmu a výživy <i>Veľmi časté</i> Znížená chuť do jedla	152 (17,4)	8 (0,9)	0 (0,0)
Poruchy nervového systému <i>Časté</i> Dysgeúzia	79 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Poruchy oka <i>Časté</i> Rozmazané videnie Zvýšené slzenie Suché oko	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)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína <i>Časté</i> Epistaxa ILD/pneumonitída ^{*,i}	77 (8,8) 12 (1,4)	0 (0,0) 1 (0,1)	0 (0,0) 0 (0,0)
Poruchy gastrointestinálneho traktu <i>Veľmi časté</i> Stomatitída ^g Nevoľnosť Hnačka Vracanie	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)
Poruchy kože a podkožného tkaniva <i>Veľmi časté</i> Vyrážka ^h Alopécia Suchá koža <i>Menej časté</i> Kožný lupus erythematosus [*]	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)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania <i>Veľmi časté</i> Únava Asténia Pyrexia	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)
Laboratórne a funkčné vyšetrenia <i>Veľmi časté</i> Zvýšená hladina ALT Zvýšená hladina AST	92 (10,6) 99 (11,4)	18 (2,1) 25 (2,9)	1 (0,1) 0 (0,0)

ALT = alanínaminotransferáza; AST = aspartátaminotransferáza; ILD = intersticiálne ochorenie pľúc; N/n = počet pacientov; N/A = neaplikovateľné

* Nežiaduca reakcia na liek identifikovaná po uvedení lieku na trh.

- a. PT sú uvedené podľa MedDRA 17.1.
- b. Infekcie zahŕňajú všetky preferované termíny, ktoré sú súčasťou triedy orgánových systémov Infekcie a nákazy.
- c. Neutropénia zahŕňa nasledujúce preferované termíny: neutropénia, pokles počtu neutrofilov.
- d. Leukopénia zahŕňa nasledujúce preferované termíny: leukopénia, pokles počtu bielych krviniek.
- e. Anémia zahŕňa nasledujúce preferované termíny: anémia, znížená hladina hemoglobínu, znížený hematokrit.
- f. Trombocytopenia zahŕňa nasledujúce preferované termíny: trombocytopenia, znížený počet krvných doštičiek.
- g. Stomatitída zahŕňa nasledujúce preferované termíny: aftózna stomatitída, chelitída, glositída, glosodýnia, ulcerácia úst, zápal sliznice, bolesť v ústach, neprijemný pocit v orofaryngu, bolesť v orofaryngu, stomatitída.
- h. Vyrážka zahŕňa nasledujúce preferované termíny: vyrážka, makulo-papulárna vyrážka, žihľavka, erytémová vyrážka, papulárna vyrážka, dermatitída, akneiformná dermatitída, toxická kožná vyrážka.
- i. ILD/pneumonitída zahŕňa akékoľvek hlásené preferované termíny, ktoré sú súčasťou štandardizovaného vyhľadávania v MedDRA (SMQ - Standardised MedDRA Query) pre termín Intersticiálne ochorenie pľúc (úzke vyhľadanie).

Tabuľka 5. Laboratórne odchýlky pozorované v združených súboroch údajov z 3 randomizovaných klinických skúšaní (N = 872)

Laboratórne odchýlky	IBRANCE plus letrozol alebo fulvestrant			Porovnávacie ramená *		
	Všetky stupne %	Stupeň 3 %	Stupeň 4 %	Všetky stupne %	Stupeň 3 %	Stupeň 4 %
Znížený počet WBC	97,4	41,8	1,0	26,2	0,2	0,2
Znížený počet neutrofilov	95,6	57,5	11,7	17,0	0,9	0,6
Anémia	80,1	5,6	N/A	42,1	2,3	N/A
Znížený počet trombocytov	65,2	1,8	0,5	13,2	0,2	0,0
Zvýšená hladina AST	55,5	3,9	0,0	43,3	2,1	0,0
Zvýšená hladina ALT	46,1	2,5	0,1	33,2	0,4	0,0

WBC = biele krvinky, *white blood cells*; AST = aspartátaminotransferáza; ALT = alanínaminotransferáza; N = počet pacientov; N/A = neaplikovateľné.

Poznámka: Laboratórne výsledky sú klasifikované podľa stupňa závažnosti NCI CTCAE, verzia 4.0.

* letrozol alebo fulvestrant

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Celkovo bola neutropénia ktoréhokoľvek stupňa hlásená u 716 (82,1 %) pacientov dostávajúcich IBRANCE nezávisle od kombinácie, pričom neutropénia stupňa 3 bola hlásená u 500 (57,3 %) pacientov a neutropénia stupňa 4 bola hlásená u 97 (11,1 %) pacientov (pozri tabuľku 4).

V 3 randomizovaných klinických skúšaní medián času do prvej epizódy neutropénie akéhokoľvek stupňa bol 15 dní (12 – 700 dní) a medián trvania neutropénie stupňa ≥ 3 bol 7 dní.

Febrilná neutropénia bola hlásená u 0,9 % pacientov užívajúcich IBRANCE v kombinácii s fulvestrantom a u 1,7 % pacientov užívajúcich palbociklib v kombinácii s letrozolom.

Febrilná neutropénia bola hlásená u približne 2 % pacientov vystavených IBRANCE v celkovom klinickom programe.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

V prípade predávkovania palbociklibom sa môže vyskytnúť gastrointestinálna (napr. nevoľnosť, vracanie) aj hematologická (napr. neutropénia) toxicita, a môže byť potrebné poskytnúť celkovú podpornú starostlivosť.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antineoplastické látky, inhibítory proteínkinázy, ATC kód: L01XE33.

Mechanizmus účinku

Palbociklib je vysoko selektívny reverzibilný inhibitor cyklín-dependentných kináz (CDK) 4 a 6. Cyklín D1 a CDK4/6 sú súčasťou viacerých signálnych dráh, ktoré vedú k proliferácii buniek.

Farmakodynamické účinky

Prostredníctvom inhibície CDK4/6 palbociklib redukuje bunkovú proliferáciu blokovaním postupu bunky z G1 fázy do S fázy bunkového cyklu. Testovanie palbociklibu na panele molekulárne profilovaných bunkových línií karcinómu prsníka odhalilo vysokú aktivitu proti luminálnemu karcinómu prsníka, najmä ER-pozitívnemu karcinómu prsníka. V testovaných bunkových líniách úbytok retinoblastómu (RB) bol spojený s úbytkom aktivity palbociklibu. V následnom klinickom skúšaní s novými nádorovými vzorkami sa však nepozoroval žiadny vzťah medzi expresiou RB1 a odpoveďou nádoru. Rovnako sa nepozoroval žiadny vzťah pri hodnotení odpovede na palbociklib v *in vivo* modeloch so xenograftmi získanými od pacientov (PDX modely). Dostupné klinické údaje sú uvedené v časti týkajúcej sa klinickej účinnosti a bezpečnosti (pozri časť 5.1).

Elektrofyziológia srdca

Účinok palbociklibu na QT interval korigovaný s ohľadom na interval srdcovej frekvencie (QTc) bol hodnotený s použitím časovo priradeného elektrokardiogramu (EKG) hodnotiaceho zmenu oproti počiatočnej hodnote a príslušné farmakokinetické údaje u 77 pacientov s pokročilým karcinómom prsníka. Palbociklib nepredlžoval nijak klinicky relevantne QTc pri podávaní odporúčanej dávky 125 mg denne (v schéme 3/1).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Randomizované klinické skúšanie PALOMA-2 vo fáze 3: IBRANCE v kombinácii s letrozolom

Účinnosť palbociklibu v kombinácii s letrozolom oproti letrozolu plus placebo bola hodnotená v medzinárodnom randomizovanom, dvojito-zaslepenom, placebom kontrolovanom, multicentrickom klinickom skúšaní s paralelnými skupinami u žien s ER-pozitívnym, HER2-negatívnym lokálne pokročilým karcinómom prsníka nevhodným na resekciu alebo rádioterapiu s kuratívnym zámerom alebo metastatickým karcinómom prsníka, ktoré nepodstúpili predchádzajúcu systémovú liečbu ich pokročilého ochorenia.

Celkom 666 žien po menopauze bolo randomizovaných v pomere 2:1 do ramena palbociklib plus letrozol alebo placebo plus letrozol. Boli stratifikované podľa lokalizácie ochorenia (viscerálna oproti neviscerálnej), intervalu bez ochorenia od konca (neo)adjuvantnej liečby po recidívu ochorenia (*de novo* výskyt metastáz oproti ≤ 12 mesiacov oproti > 12 mesiacov) a podľa typu predchádzajúcej (neo)adjuvantnej protinádorovej liečby (predchádzajúca hormonálna liečba oproti žiadnej predchádzajúcej hormonálnej liečbe). Pacientky s pokročilým, symptomatickým, viscerálnym rozsevom metastáz, ktoré mali riziko život ohrozujúcich komplikácií v krátkej dobe (vrátane pacientok s masívnymi nekontrolovanými výpotkami [pleurálny, perikardiálny, peritoneálny], pľúcnou

lymfangitídou a viac ako 50 % postihnutím pečene), neboli vhodné pre zaradenie do klinického skúšania.

Pacientky pokračovali v užívaní priradenej liečby, kým nedošlo k objektívnej progresii ochorenia, symptomatickému zhoršeniu, neprijateľnej toxicite, úmrtiu alebo zrušeniu súhlasu podľa toho, čo sa vyskytlo ako prvé. Prestup z jedného liečebného ramena do druhého nebol povolený.

Rozloženie pacientok podľa vstupných demografických parametrov a prognostických charakteristík medzi ramenami palbociklib plus letrozol a placebo plus letrozol bolo vyvážené. Medián veku pacientok zaradených do tohto klinického skúšania bol 62 rokov (rozsah 28 - 89), 48,3 % pacientok dostávalo chemoterapiu a 56,3 % dostávalo antihormonálnu liečbu v rámci (neo)adjuvantnej liečby pred diagnostikovaním pokročilého karcinómu prsníka, pričom 37,2 % pacientok nedostalo žiadnu predchádzajúcu systémovú liečbu v (neo)adjuvantnom ponímaní. Väčšina pacientok (97,4 %) mala metastatické ochorenie pri vstupe do klinického skúšania, 23,6 % pacientok malo len postihnutie kostí a 49,2 % pacientok malo viscerálne postihnutie.

Primárnym cieľom skúšania bolo prežívanie bez progresie (PFS) podľa hodnotenia skúšajúceho lekára, hodnotené podľa kritérií RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) v1.1. Sekundárne ciele týkajúce sa účinnosti zahŕňali objektívnu odpoveď (OR), hodnotenie klinického prínosu (CBR), bezpečnosť a zmenu kvality života (QoL).

V deň ukončenia zberu údajov 26. februára 2016 klinické skúšanie splnilo svoj primárny cieľ týkajúci sa zlepšenia PFS. Pozorovaná miera rizika (HR) bola 0,576 (95 % interval spoľahlivosti [CI]: 0,46; 0,72) v prospech palbociklibu s letrozolom, pričom podľa stratifikovaného log-rank testu bola 1-stranná p-hodnota < 0,000001. Aktualizovaná analýza primárneho a sekundárnych cieľov bola uskutočnená po ďalších 15 mesiacoch sledovania (dátum ukončenia zberu údajov: 31. máj 2017). Celkovo bolo pozorovaných 405 PFS príhod, 245 príhod (55,2 %) v ramene palbociklib plus letrozol a 160 príhod v porovnávacom ramene (72,1 %).

V tabuľke 6 sú uvedené výsledky účinnosti z klinického skúšania PALOMA-2 pri primárnej a aktualizovanej analýze, ako boli vyhodnotené skúšajúcim lekárom a nezávislou kontrolou.

Tabuľka 6. PALOMA-2 (populácia „s úmyslom liečiť“ [intent-to-treat, ITT]) - Výsledky účinnosti založené na primárnych a aktualizovaných dátumoch ukončenia zberu údajov

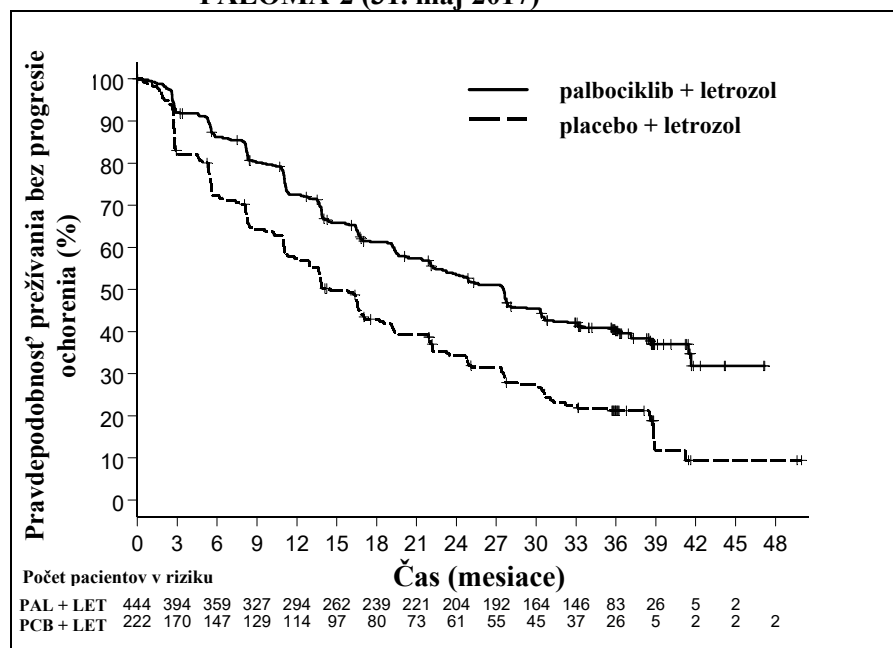
	Primárna analýza (ukončenie zberu údajov 26. februára 2016)		Aktualizovaná analýza (ukončenie zberu údajov 31. mája 2017)	
	IBRANCE plus letrozol (N = 444)	Placebo plus letrozol (N = 222)	IBRANCE plus letrozol (N = 444)	Placebo plus letrozol (N = 222)
Prežívanie bez progresie podľa hodnotenia skúšajúceho lekára				
Počet udalostí (%)	194 (43,7)	137 (61,7)	245 (55,2)	160 (72,1)
Medián PFS [mesiace (95% CI)]	24,8 (22,1; NE)	14,5 (12,9; 17,1)	27,6 (22,4; 30,3)	14,5 (12,3; 17,1)
Miera rizika [(95% CI) a p-hodnota]	0,576 (0,463; 0,718); p < 0,000001		0,563 (0,461; 0,687); p < 0,000001	
Prežívanie bez progresie podľa nezávislého hodnotenia				
Počet udalostí (%)	152 (34,2)	96 (43,2)	193 (43,5)	118 (53,2)
Medián PFS [mesiace (95% CI)]	30,5 (27,4; NE)	19,3 (16,4; 30,6)	35,7 (27,7; 38,9)	19,5 (16,6; 26,6)
Miera rizika (95% CI) a 1-stranná p-hodnota	0,653 (0,505; 0,844); p = 0,000532		0,611 (0,485; 0,769); p = 0,000012	
OR* [% (95% CI)]	46,4 (41,7; 51,2)	38,3 (31,9; 45,0)	47,5 (42,8; 52,3)	38,7 (32,3; 45,5)
OR* merateľné ochorenie [% (95% CI)]	60,7 (55,2; 65,9)	49,1 (41,4; 56,9)	62,4 (57,0; 67,6)	49,7 (42,0; 57,4)
CBR* [% (95% CI)]	85,8 (82,2; 88,9)	71,2 (64,7; 77,0)	85,6 (82,0; 88,7)	71,2 (64,7; 77,0)

N = počet pacientov; CI = interval spoľahlivosti; NE = nie je možné určiť; OR = objektívna odpoveď; CBR = miera klinického prínosu; PFS = prežívanie bez progresie.

* Výsledky sekundárnych cieľov sú založené na potvrdených a nepotvrdených odpovediach podľa RECIST 1.1.

Kaplan-Meierova krivka pre PFS vychádzajúca z aktualizovaného dátumu ukončenia zberu údajov 31. mája 2017 je zobrazená nižšie na obrázku 1.

Obrázok 1. Kaplan-Meierova krivka prežívania bez progresie ochorenia (hodnotenie skúšajúcim lekárom, populácia „s úmyslom liečiť“) – klinické skúšanie PALOMA-2 (31. máj 2017)



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

Vykonal sa séria vopred špecifikovaných podskupinových analýz PFS na základe prognostických faktorov a vstupných charakteristík, aby sa skúmala vnútorná konzistencia liečebného účinku. Zníženie rizika progresie ochorenia alebo úmrtia v prospech ramena palbociklib plus letrozol bolo pozorované vo všetkých podskupinách pacientok definovaných stratifikačnými faktormi a vstupnými charakteristikami v primárnej a aktualizovanej analýze.

Na základe dátumu ukončenia zberu údajov 31. mája 2017 bolo toto zníženie rizika aj naďalej pozorované v nasledujúcich podskupinách: (1) u pacientok s viscerálnymi metastázami (HR 0,62 [95 % CI: 0,47; 0,81], medián prežívania bez progresie ochorenia [mPFS] 19,3 mesiacov oproti 12,3 mesiacom) alebo bez viscerálnych metastáz (HR 0,50 [95 % CI: 0,37; 0,67], mPFS 35,9 mesiacov oproti 17,0 mesiacom) a (2) u pacientok s iba kostným postihnutím (HR 0,41 [95 % CI: 0,26; 0,63], mPFS 36,2 mesiacov oproti 11,2 mesiacom) alebo s iným ako iba kostným postihnutím (HR 0,62 [95 % CI: 0,50; 0,78], mPFS 24,2 oproti 14,5 mesiacom). Podobne zníženie rizika progresie ochorenia alebo úmrtia v ramene palbociklib plus letrozol bolo pozorované u 512 pacientok, u ktorých bol tumor pozitívny na prítomnosť Rb proteínu pri imunohistochemickom testovaní (IHC) (HR 0,543 [95 % CI: 0,433; 0,681], mPFS 27,4 mesiacov oproti 13,7 mesiacov). U 51 pacientok, ktorých tumory boli negatívne na prítomnosť Rb proteínu pri IHC, nebol rozdiel medzi liečebnými ramenami štatisticky významný (HR 0,868 [95 % CI: 0,424; 1,777], mPFS 23,2 mesiacov pre rameno palbociklib plus letrozol oproti 18,5 mesiacov pre rameno placebo plus letrozol.

Ďalšie merania účinnosti (OR a času do odpovede [TTR]) hodnotené v podskupinách pacientok s viscerálnym postihnutím alebo bez neho na základe aktualizovaného dátumu ukončenia zberu údajov 31. mája 2017 sú zobrazené v tabuľke 7.

Tabuľka 7. Výsledky účinnosti u pacientok s viscerálnym alebo neviscerálnym postihnutím z klinického skúšania PALOMA-2 (populácia „s úmyslom liečiť“ [ITT]; dátum ukončenia zberu údajov 31. máj 2017)

	Viscerálne postihnutie		Neviscerálne postihnutie	
	IBRANCE plus letrozol (N=214)	Placebo plus letrozol (N=110)	IBRANCE plus letrozol (N=230)	Placebo plus letrozol (N=112)
OR [% (95% CI)]	59,8 (52,9; 66,4)	46,4 (36,8; 56,1)	36,1 (29,9; 42,7)	31,3 (22,8; 40,7)
TTR, Medián [mesiace (rozsah)]	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 = počet pacientov; CI = interval spoľahlivosti; OR = objektívna odpoveď založená na potvrdených a nepotvrdených odpovediach podľa RECIST 1.1; TTR = čas do prvej odpovede tumoru.

V čase aktualizácie analýz bol medián času od randomizácie do druhej následnej liečby 38,8 mesiacov v ramene palbociklib + letrozol a 28,8 mesiaca v ramene placebo + letrozol, HR 0,73 (95% CI: 0,58; 0,91).

Randomizované klinické skúšanie PALOMA-3 vo fáze 3: IBRANCE v kombinácii s fulvestrantom

Účinnosť palbociklibu v kombinácii s fulvestrantom oproti fulvestrantu s placebom bola hodnotená v medzinárodnom, randomizovanom, dvojito-zaslepenom, multicentrickom klinickom skúšaní s paralelnými skupinami u žien s HR-pozitívnym, HER2-negatívnym lokálne pokročilým karcinómom prsníka nevhodným na resekciu alebo rádioterapiu s kuratívny zámernom alebo metastatickým karcinómom prsníka, nezávisle od ich menopauzálného stavu, ktorých ochorenie progredovalo po predchádzajúcej endokrinnnej liečbe v (neo)adjuvantnom ponímaní alebo systémovej liečbe metastatického ochorenia.

Celkovo 521 pre/peri- a postmenopauzálnych žien, ktorých ochorenie progredovalo v priebehu 12 mesiacov od ukončenia adjuvantnej endokrinnnej liečby alebo počas nej, či v rámci 1 mesiaca po endokrinnnej liečbe pokročilého ochorenia, alebo počas nej, bolo randomizovaných v pomere 2 : 1 do ramien palbociklib plus fulvestrant alebo placebo plus fulvestrant a stratifikovaných podľa dokumentovanej citlivosti voči predchádzajúcej hormonálnej liečbe, menopauzálného stavu pri vstupe do skúšania (pre/peri-menopauzálny oproti po-menopauzálnym) a prítomnosti viscerálnych metastáz. Pre/perimenopauzálny ženy dostali agonistu LHRH, goserelín. Pacientky s pokročilým, symptomatickým, viscerálnym rozsevom metastáz, ktoré mali riziko život ohrožujúcich komplikácií v krátkej dobe (vrátane pacientok s masívnymi nekontrolovanými výpotkami [pleurálny, perikardiálny, peritoneálny], pľúcnou lymfángitídou a viac ako 50 % postihnutím pečene), neboli vhodné pre zaradenie do klinického skúšania.

Pacientky pokračovali v užívaní priradenej liečby, kým nedošlo k objektívnej progresii ochorenia, symptomatickému zhoršeniu, neprijateľnej toxicite, úmrtiu alebo zrušeniu súhlasu, podľa toho, čo sa vyskytlo ako prvé. Prestup z jedného liečebného ramena na druhé nebol povolený.

Rozloženie pacientok podľa vstupných demografických parametrov a prognostických charakteristík do ramena palbociklib plus fulvestrant a ramena placebo plus fulvestrant bolo vyvážené. Medián veku pacientok zaradených do tohto skúšania bol 57 rokov (rozsah 29 - 88). V každom z ramien liečby bola väčšina pacientok bielej rasy, s dokumentovanou citlivosťou na predchádzajúcu hormonálnu liečbu a po menopauze. Približne 20 % pacientok bolo pre/perimenopauzálnych. Všetky pacientky dostali predchádzajúcu systémovú liečbu a väčšina pacientok v každom z liečebných ramien dostala predchádzajúcu chemoterapiu kvôli primárnej diagnóze. ECOG skóre PS = 0 mala viac ako polovica (62 %) pacientok, 60 % malo viscerálne metastázy a 60 % dostalo viac ako 1 predchádzajúcu hormonálnu liečbu kvôli ich primárnej diagnóze.

Primárnym cieľom klinického skúšania bolo skúšajúcim lekárom hodnotené PFS hodnotené podľa kritérií RECIST 1.1. Podporné PFS analýzy boli založené na nezávislej centrálnej rádiologickej

kontrole. Sekundárne ciele zahŕňali OR, CBR, OS, bezpečnosť a čas do zhoršenia bolesti ako sledovaného cieľového parametra (TTD).

Klinické skúšanie splnilo svoj primárny cieľ, predĺženie PFS hodnotené skúšajúcim lekárom pri predbežnej analýze vykonanej pri 82 % plánovaných PFS udalostí; výsledky prekročili vopred špecifikovanú Haybittle-Petovu hranicu účinnosti ($\alpha = 0,00135$) dokazujúc tak štatisticky významné predĺženie PFS a klinicky významný účinok liečby. Novšia aktualizácia údajov ohľadom účinnosti je uvedená v tabuľke 8.

Pri mediáne doby sledovania 45 mesiacov sa uskutočnila finálna analýza OS na základe 310 udalostí (60 % randomizovaných pacientov). Pozoroval sa 6,9-mesačný rozdiel v mediáne OS v ramene palbociklib plus fulvestrant v porovnaní s ramenom placebo plus fulvestrant. Tento výsledok nebol štatisticky významný s ohľadom na vopred špecifikovanú úroveň významnosti 0,0235 (1-stranná). V ramene placebo plus fulvestrant 15,5 % randomizovaných pacientov dostávalo palbociklib a iné inhibitory CDK ako následnú liečbu po progresii ochorenia.

V tabuľke 8 sú uvedené výsledky PFS hodnoteného skúšajúcim a finálne údaje OS z klinického skúšania PALOMA-3. Relevantné Kaplan-Meierove krivky sú znázornené na obrázku 2 a 3 v uvedenom poradí.

Tabuľka 8. Výsledky účinnosti – klinické skúšanie PALOMA-3 (hodnotenie skúšajúcim lekárom, populácia „s úmyslom liečiť“ [intent-to-treat, ITT])

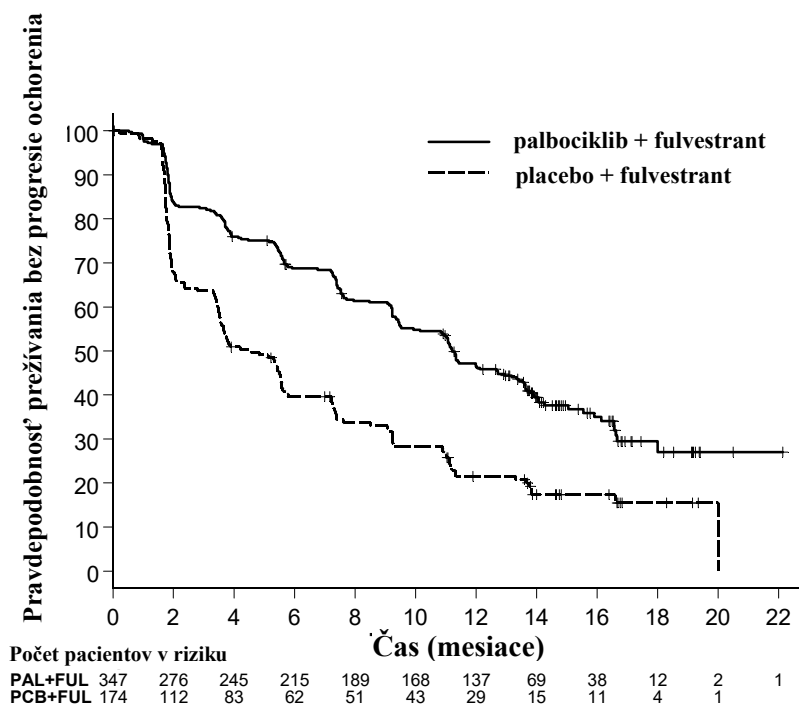
	Aktualizovaná analýza (ukončenie zberu údajov 23. októbra 2015)	
	IBRANCE plus fulvestrant (N = 347)	Placebo plus fulvestrant (N = 174)
Prežívanie bez progresie ochorenia (PFS)		
Počet udalostí (%)	200 (57,6)	133 (76,4)
Medián [mesiace (95 % CI)]	11,2 (9,5; 12,9)	4,6 (3,5; 5,6)
Miera rizika (95 % CI) a p-hodnota	0,497 (0,398; 0,620); $p < 0,000001$	
Sekundárne ciele účinnosti		
OR [% (95 % CI)]	26,2 (21,7; 31,2)	13,8 (9,0; 19,8)
OR (merateľné ochorenie) [% (95 % CI)]	33,7 (28,1; 39,7)	17,4 (11,5; 24,8)
CBR [% (95 % CI)]	68,0 (62,8; 72,9)	39,7 (32,3; 47,3)
Finálne celkové prežívanie (OS) (dátum ukončenia zberu údajov: 13. apríla 2018)		
Počet udalostí (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Medián [mesiace (95 % CI)]	34,9 (28,8; 40,0)	28,0 (23,6; 34,6)
Miera rizika (95 % CI) a p-hodnota [†]	0,814 (0,644; 1,029) $p = 0,0429^{†*}$	

CBR = miera klinickej odpovede; CI = interval spoľahlivosti; N = počet pacientov; OR = objektívna odpoveď. Výsledky sekundárnych cieľov sú založené na potvrdených a nepotvrdených odpovediach podľa RECIST 1.1.

* Štatisticky nesignifikantné.

[†] 1-stranná p-hodnota stratifikovaného log-rank testu podľa prítomnosti viscerálnych metastáz a citlivosti na predchádzajúcu endokrinnú terapiu na základe randomizácie.

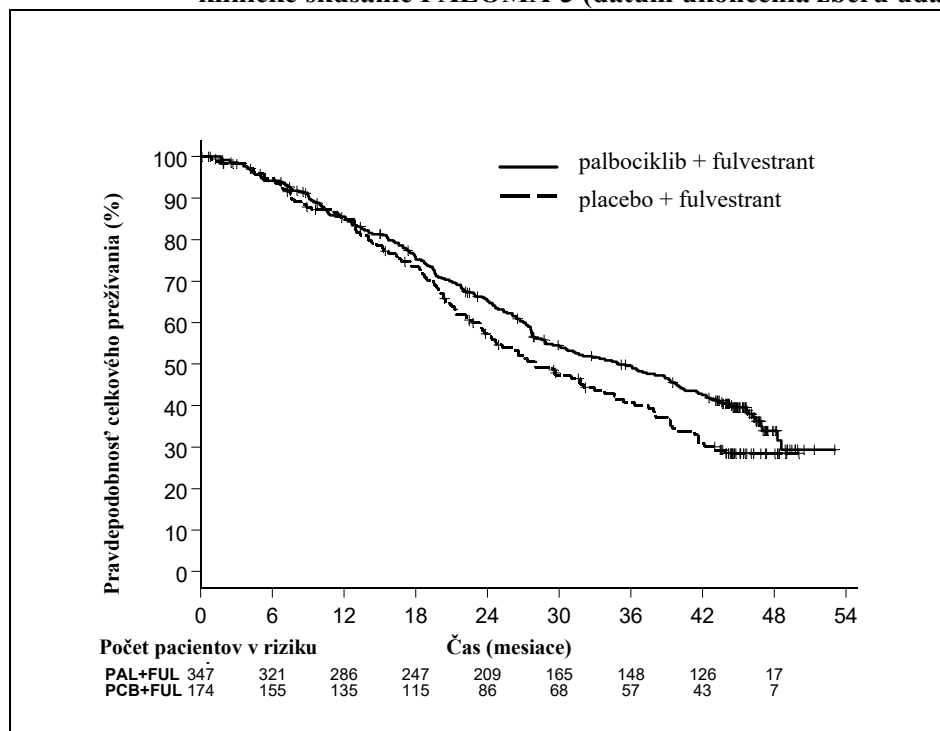
Obrázok 2. Kaplan-Meierova krivka prežívania bez progresie ochorenia (hodnotenie skúšajúcim lekárom, populácia „s úmyslom liečiť“) – klinické skúšanie PALOMA-3 (dátum ukončenia zberu údajov: 23. októbra 2015)



FUL = fulvestrant; PAL = palbociklib; PCB = placebo

Zníženie rizika progresie ochorenia alebo úmrtia v ramene palbociklib plus fulvestrant bolo pozorované vo všetkých podskupinách pacientok definovaných stratifikačnými faktormi a počiatočnými charakteristikami. Bolo to evidentné u pre/perimenopauzálnych žien (HR 0,46 [95 % CI: 0,28; 0,75]) a žien po menopauze (HR 0,52 [95 % CI: 0,40; 0,66]) a pacientok s viscerálnymi metastatickými ložiskami (HR 0,50 [95 % CI: 0,38; 0,65]) a pacientok s neviscerálnymi metastatickými ložiskami (HR 0,48 [95 % IS: 0,33; 0,71]). Prínos bol tiež pozorovaný nezávisle od počtu línií predchádzajúcej liečby pre metastatické ochorenie, či bol počet 0 (HR 0,59 [95 % CI: 0,37; 0,93]), 1 (HR 0,46 [95 % CI: 0,32; 0,64]), 2 (HR 0,48 [95 % CI: 0,30; 0,76]) alebo ≥ 3 línie (HR 0,59 [95 % CI: 0,28; 1,22]).

Obrázok 3. Kaplan-Meierova krivka celkového prežívania (populácia „s úmyslom liečiť“) – klinické skúšanie PALOMA-3 (dátum ukončenia zberu údajov: 13. apríla 2018)



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

Ďalšie výsledky účinnosti (OR a TTR) v podskupinách pacientok s viscerálnym postihnutím alebo bez neho sú zobrazené v tabuľke 9.

Tabuľka 9. Výsledky účinnosti na viscerálne a neviscerálne postihnutie z klinického skúšania PALOMA 3 (populácia „s úmyslom liečiť“ [intent-to-treat, ITT])

	Viscerálne postihnutie		Neviscerálne postihnutie	
	IBRANCE plus fulvestrant (N = 206)	Placebo plus fulvestrant (N = 105)	IBRANCE plus fulvestrant (N = 141)	Placebo plus fulvestrant (N = 69)
OR [%; (95 % CI)]	35,0 (28,5; 41,9)	13,3 (7,5; 21,4)	13,5 (8,3; 20,2)	14,5 (7,2; 25,0)
TTR, Medián [mesiace (rozsah)]	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 = počet pacientov; CI = interval spoľahlivosti; OR = objektívna odpoveď založená na potvrdených a nepotvrdených odpovediach podľa RECIST 1.1; TTR = čas do prvej odpovede tumoru

Pacientkami hlásené príznaky boli hodnotené pomocou dotazníka kvality života (QLQ)-C30 Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny a jeho modulu rakoviny prsníka (EORTC QLQ-BR23). Celkom 335 pacientok v ramene palbociklib plus fulvestrant a 166 pacientok v ramene len s fulvestrantom vyplnilo dotazník pri vstupe do klinického skúšania a aspoň raz na ďalšej návšteve.

Čas do zhoršenia bol vopred špecifikovaný ako čas medzi vstupom do klinického skúšania a prvým výskytom ≥ 10 -bodového vzostupu oproti počiatkovej hodnote v skóre príznakov bolesti. Pridanie palbociklibu k fulvestrantu viedlo k prínosu, pokiaľ ide o príznaky, pretože významne znížilo čas do zhoršenia príznakov bolesti v porovnaní s ramenom placebo plus fulvestrant (medián 8,0 mesiacov oproti 2,8 mesiacov; HR = 0,64 [95 % CI: 0,49; 0,85]; $p < 0,001$).

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s IBRANCE vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe karcinómu prsníka (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika palbociklibu bola charakterizovaná u pacientov so solidnými nádormi vrátane pokročilého karcinómu prsníka a u zdravých dobrovoľníkov.

Absorpcia

Priemerná C_{max} palbociklibu bola všeobecne pozorovaná medzi 6 až 12 hodinami po perorálnom podaní. Priemerná absolútna biologická dostupnosť palbociklibu po perorálnom podaní dávky 125 mg je 46 %. Vo všeobecnosti v rozsahu dávkovania 25 mg až 225 mg rastie oblasť pod krivkou (AUC) a C_{max} proporcionálne s dávkou. Stabilný stav sa dosiahol v priebehu 8 dní po opakovanom podávaní jedenkrát denne. Pri opakovanom podávaní jedenkrát denne sa palbociklib akumuluje s priemernou mierou akumulácie 2,4 (rozsah 1,5 - 4,2).

Účinok jedla

Absorpcia a expozícia palbociklibu boli veľmi nízke u približne 13 % populácie, ktorá hladovala. Prijem potravy zvýšil expozíciu palbociklibu v tejto malej podskupine populácie, ale neovplyvnil expozíciu palbociklibu vo zvyšku populácie v klinicky významnom rozmedzí. V porovnaní s palbociklibom podaným po hladovaní počas noci sa AUC_{inf} a C_{max} palbociklibu zvýšili o 21 % a 38 %, keď sa podal s jedlom bohatým na tuky, o 12 % a 27 %, keď sa podal s jedlom s malým množstvom tuku, a o 13 % a 24 %, keď sa podal s jedlom so stredným obsahom tukov 1 hodinu pred podaním dávky palbociklibu a 2 hodiny po ňom. Okrem toho príjem potravy významne znížil variabilitu expozície palbociklibu medzi účastníkmi a v rámci účastníka. Na základe týchto výsledkov by sa mal palbociklib podávať s jedlom (pozri časť 4.2).

Distribúcia

Väzba palbociklibu na proteíny ľudskej plazmy *in vitro* bola ~ 85 % bez závislosti od koncentrácie. Priemerná frakcia neviazaného (f_u) palbociklibu v ľudskej plazme *in vivo* sa zvyšovala postupne so zhoršujúcou sa funkciou pečene. Nebol pozorovaný žiaden zjavný trend priemernej f_u palbociklibu v ľudskej plazme *in vivo* so zhoršujúcou sa funkciou obličiek. *In vitro* sa vychytávanie palbociklibu ľudskými hepatocytmi odohralo predovšetkým pasívnou difúziou. Palbociklib nie je substrátom OATP1B1 alebo OATP1B3.

Biotransformácia

In vitro a *in vivo* štúdie ukazujú, že palbociklib u ľudí podstupuje rozsiahly metabolizmus v pečeni. Po perorálnom podaní dávky 125 mg [^{14}C] palbociklibu ľuďom zahŕňali hlavné primárne metabolické dráhy palbociklibu oxidáciu a sulfonáciu, pričom acylácia a glukuronidácia prispievali ako vedľajšie dráhy. Palbociklib bol hlavnou od lieku odvodenou entitou cirkulujúcou v plazme.

Väčšina materiálu sa vylúčila vo forme metabolitov. V stolici bol hlavnou s liekom spojenou zložkou konjugát sulfámovej kyseliny s palbociklibom tvoriaci 25,8 % podanej dávky. *In vitro* štúdie s ľudskými hepatocytmi, pečeneňovými cytosólovými a S9 frakciami a rekombinantnými sulfotransferázami (SULT) ukázali, že predovšetkým CYP3A a SULT2A1 sú zahrnuté do metabolizmu palbociklibu.

Eliminácia

U pacientov s pokročilým karcinómom prsníka po perorálnom podaní bol geometrický priemer zjavného klirens (CL/F) palbociklibu 63 l/h a priemer polčasu eliminácie z plazmy 28,8 hodín. U 6 zdravých mužských účastníkov, ktorým bola podaná jedna perorálna dávka [^{14}C] palbociklibu, sa získal medián 92 % celkovej podanej rádioaktívnej dávky po 15 dňoch. Hlavnou vylučovacou cestou bola stolica (74 % dávky) a 17 % dávky sa získalo z moču. Vylučovanie nezmeneného palbociklibu v stolici a moči bolo 2 %, resp. 7 % podanej dávky.

In vitro palbociklib v klinicky relevantných koncentráciách neinhbuje CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 a 2D6, a neindukuje CYP1A2, 2B6, 2C8 a 3A4.

In vitro hodnotenia ukazujú, že palbociklib má v klinicky relevantných koncentráciách nízky potenciál inhibovať aktivitu prenášača organických aniónov (OAT)1, OAT3, prenášača organických katiónov (OCT)2, polypeptidu prenášajúceho organické anióny (OATP)1B1, OATP1B3 a pumpy na export žľových solí (BSEP).

Osobitné skupiny pacientov

Vek, pohlavie a telesná hmotnosť

Na základe farmakokinetickej analýzy u 183 pacientov s rakovinou (50 mužov a 133 žien vo veku od 22 do 89 rokov, telesná hmotnosť od 38 do 123 kg), pohlavie nemá žiadny vplyv na expozíciu palbociklibu a vek a telesná hmotnosť nemajú žiadny klinicky významný účinok na expozíciu palbociklibu.

Pediatrická populácia

Farmakokinetika palbociklibu nebola hodnotená u pacientov vo veku < 18 rokov.

Porucha funkcie pečene

Údaje z farmakokinetických skúšaní u účastníkov s rôznymi stupňami funkcie pečene naznačujú, že v porovnaní s účastníkmi s normálnou funkciou pečene sa u účastníkov s miernou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh trieda A) expozícia neviazanému palbociklibu (neviazané AUC_{inf}) znížila o 17 % a u účastníkov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh trieda B) sa zvýšila o 34 % a závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh trieda C) sa zvýšila o 77 %. Maximálna expozícia neviazanému palbociklibu (neviazaná C_{max}) sa zvýšila v porovnaní s účastníkmi s normálnou funkciou pečene pri miernej poruche funkcie pečene o 7 %, pri stredne závažnej o 38 % a pri závažnej o 72 %. Navyše na základe farmakokinetickej populačnej analýzy, ktorá zahŕňala 183 pacientov s pokročilou rakovinou, kde malo 40 pacientov miernu poruchu funkcie pečene podľa klasifikácie National Cancer Institute (NCI) (celkový bilirubín \leq horný limit normy (ULN, *upper limit of normal*) a hladina aspartátaminotransferázy (AST) $>$ ULN alebo celkový bilirubín $>$ 1,0 - 1,5 \times ULN a akákoľvek hladina AST), nemala mierna porucha funkcie pečene žiadny vplyv na farmakokinetiku (PK) palbociklibu.

Porucha funkcie obličiek

Údaje z farmakokinetických skúšaní u účastníkov s rôznymi stupňami funkcie obličiek naznačujú, že v porovnaní s účastníkmi s normálnou funkciou obličiek ($CrCl \geq 90$ ml/min) sa pri miernej poruche funkcie obličiek (60 ml/min \leq $CrCl < 90$ ml/min) celková expozícia palbociklibu (AUC_{inf}) zvýšila o 39 %, pri stredne závažnej poruche funkcie obličiek (30 ml/min \leq $CrCl < 60$ ml/min) o 42 % a pri závažnej poruche funkcie obličiek ($CrCl < 30$ ml/min) o 31 %. Maximálna expozícia palbociklibu (C_{max}) sa v porovnaní s účastníkmi s normálnou funkciou obličiek zvýšila pri miernej poruche funkcie obličiek o 17 %, pri stredne závažnej o 12 % a pri závažnej o 15 %. Navyše na základe farmakokinetickej populačnej analýzy, ktorá zahŕňala 183 pacientov s pokročilou rakovinou, kde malo 73 pacientov miernu poruchu funkcie obličiek a 29 pacientov stredne závažnú poruchu funkcie obličiek, nemala mierna ani stredne závažná porucha funkcie obličiek žiadny vplyv na PK palbociklibu. Farmakokinetika palbociklibu sa neskúmala u pacientov vyžadujúcich hemodialýzu.

Etnická príslušnosť

Vo farmakokinetickom klinickom skúšaní na zdravých dobrovoľníkoch boli po jednej perorálnej dávke hodnoty AUC_{inf} a C_{max} palbociklibu o 30 % a 35 %, v tomto poradí, vyššie u japonských účastníkov v porovnaní s neázijskými účastníkmi. Avšak toto zistenie nebolo konzistentne reprodukovateľné po podaní viacerých dávok v nasledujúcich klinických skúšaníach u japonských alebo ázijských pacientov s karcinómom prsníka. Na základe analýzy údajov kumulatívnej farmakokinetiky, bezpečnosti a účinnosti v ázijských a neázijských populáciách nie sú u pacientov ázijskej rasy považované za potrebné žiadne úpravy dávkovania.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nálezy u potkanov a psov v štúdiách trvajúcich do 39 týždňov na primárnych cieľových orgánoch s možným významom u ľudí zahŕňali účinky na hematolymfopoézu a mužské pohlavné orgány. Účinky na metabolizmus glukózy boli v štúdiách len na potkanoch s trvaním ≥ 15 týždňov spojené s nálezmi v pankrease a sekundárnymi účinkami na oči, zuby, obličky a tukové tkanivo. Zmeny kostí boli pozorované len u potkanov po 27 týždňoch podávania. Tieto systémové toxicity boli pozorované vo všeobecnosti pri klinicky relevantných expozíciách na základe AUC. Okrem toho boli u diaľkovo monitorovaných psov pri dávke ≥ 4 -násobku klinickej expozície u ľudí na základe C_{max} pozorované kardiovaskulárne účinky (predĺženie QTc, znížená pulzová frekvencia, zvýšený RR interval a systolický krvný tlak). Reverzibilita účinku na homeostázu glukózy, pankreas, oko, obličku a kosť nebola stanovená po 12-týždňovom období bez podávania, zatiaľ čo bol pozorovaný čiastočný až úplný návrat účinkov na hematolymfopoetický a mužský pohlavný systém, zuby a tukové tkanivo.

Karcinogenita

Karcinogenita palbociklibu sa vyhodnocovala v 6-mesačnej štúdii na transgénnych myšiach a v 2-ročnej štúdii na potkanoch. Palbociklib bol negatívny z hľadiska karcinogenity u transgénnych myší v dávkach do 60 mg/kg/deň (úroveň bez pozorovaného účinku – „No Observed Effect Level“, [NOEL] predstavuje približne 11-násobok humánnej klinickej expozície na základe AUC). Neoplastické nálezy u potkanov súvisiace s palbociklibom zahŕňali zvýšený výskyt mikrogliálnych bunkových nádorov v centrálnom nervovom systéme samčiek pri dávke 30 mg/kg/deň. U samičiek potkanov sa nepozorovali žiadne neoplastické nálezy pri akejkoľvek dávke do 200 mg/kg/deň. NOEL pre karcinogénne účinky súvisiace s palbociklibom bol u samčiek 10 mg/kg/deň (približne 2-násobok humánnej klinickej expozície na základe AUC) a u samičiek 200 mg/kg/deň (približne 4-násobok humánnej klinickej expozície na základe AUC). Relevantnosť neoplastického nálezu u samčiek potkanov pre ľudí nie je známa.

Genotoxicita

Palbociklib nebol mutagénny v teste reverzných mutácií u baktérií (Amesov test) a neindukoval štruktúrne chromozómové aberácie v *in vitro* teste chromozómovej aberácie v ľudských lymfocytoch.

Palbociklib indukoval mikrojadrá pomocou aneugenického mechanizmu v ovariálnych bunkách čínskych škrečkov *in vitro* a v kostnej dreni samcov potkanov pri dávkach ≥ 100 mg/kg/deň. Expozícia zvierat pri hladine bez pozorovaného účinku pre aneugenicitu bola približne 7-násobná oproti klinickej expozícii ľudí na základe AUC.

Porucha plodnosti

Palbociklib neovplyvnil párenie ani plodnosť u samíc potkanov pri žiadnej z testovaných dávok do 300 mg/kg/deň (približne 3-násobok klinickej expozície u ľudí na základe AUC) a v samičích reprodukčných tkanivách neboli pri štúdiách toxicity opakovanej dávky do 300 mg/kg/deň u potkanov a 3 mg/kg/deň u psov (približne 3-násobok, resp. 5-násobok klinickej expozície u ľudí na základe AUC) pozorované žiadne nežiaduce účinky.

Na základe neklinických nálezov u potkanov a psov sa pri palbociklibe uvažuje, že môže potenciálne poškodiť reprodukčné funkcie a plodnosť u mužov. S palbociklibom súvisiace nálezy v semenníkoch, nadsemenníkoch, prostate a semennom vaku zahŕňali zníženú hmotnosť orgánu, atrofiu alebo degeneráciu, hypospermiu, intratubulárne bunkové úlomky, zníženú pohyblivosť a hustotu spermií a zníženú sekréciu. Tieto nálezy boli pozorované u potkanov a/alebo psov pri expozíciách ≥ 9 -násobných, resp. subterapeutických oproti klinickým expozíciám u ľudí na základe AUC. Po 4-týždňovom, resp. 12-týždňovom období bez podania dávky bola pozorovaná čiastočná reverzibilita účinkov na mužské pohlavné orgány u potkanov a psov. Napriek týmto nálezom ohľadom mužských pohlavných orgánov sa nevyskytli žiadne účinky na párenie alebo plodnosť u samcov potkanov pri projektovaných expozíciách 13-násobne vyšších ako klinické expozície u ľudí na základe AUC.

Vývinová toxicita

Palbociklib je reverzibilný inhibítor cyklín-dependentných kináz 4 a 6, ktoré sú zahrnuté v regulácii bunkového cyklu. Preto môže existovať riziko poškodenia plodu pri užívaní v tehotenstve. Palbociklib mal u gravidných zvierat toxické účinky na plod. U potkanov bola pri dávke ≥ 100 mg/kg/deň pozorovaná zvýšená frekvencia kostrových variácií (zvýšená frekvencia výskytu rebra na siedmom krčnom stavci). U potkanov boli pri maternálne toxickej dávke 300 mg/kg/deň (3-násobok klinickej expozície u ľudí na základe AUC) pozorované znížené telesné hmotnosti plodov a pri maternálne toxickej dávke 20 mg/kg/deň u králikov (4-násobok klinickej expozície u ľudí na základe AUC) bola zvýšená frekvencia kostrových variácií vrátane malých článkov prstov na prednej končatine. Reálna expozícia plodu a prenos cez placentu sa neskúmali.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

Mikrokryštalická celulóza
Monohydrát laktózy
Glykolát sodného škrobu typ A
Koloidný oxid kremičitý bezvodý
Stearát horečnatý

Obal kapsuly

Želatína
Červený oxid železa (E172)
Žltý oxid železa (E172)
Oxid titaničitý (E171)

Tlačiarenský atrament

Šelak
Oxid titaničitý (E171)
Hydroxid amónny (28 % roztok)
Propylénglykol
Simetikón

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PCTFE/PVC/Al blister obsahujúci 7 tvrdých kapsúl (jedna kapsula v bunke). Každá škatuľa obsahuje 21 tvrdých kapsúl (3 blistre v balení) alebo 63 tvrdých kapsúl (9 blistrov v balení).

Fľaše z HDPE s uzáverom z PP obsahujúce 21 tvrdých kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

IBRANCE 75 mg tvrdé kapsuly

EU/1/16/1147/001

EU/1/16/1147/002

EU/1/16/1147/007

IBRANCE 100 mg tvrdé kapsuly

EU/1/16/1147/003

EU/1/16/1147/004

EU/1/16/1147/008

IBRANCE 125 mg tvrdé kapsuly

EU/1/16/1147/005

EU/1/16/1147/006

EU/1/16/1147/009

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 09. novembra 2016

Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

IBRANCE 75 mg filmom obalené tablety
IBRANCE 100 mg filmom obalené tablety
IBRANCE 125 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

IBRANCE 75 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 75 mg palbociklibu.

IBRANCE 100 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg palbociklibu.

IBRANCE 125 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 125 mg palbociklibu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

IBRANCE 75 mg filmom obalené tablety

Okrúhle, 10,3 mm, svetlo fialové, filmom obalené tablety s vyrazeným označením „Pfizer“ na jednej strane a „PBC 75“ na druhej strane.

IBRANCE 100 mg filmom obalené tablety

Oválne, 15,0 x 8,0 mm, zelené, filmom obalené tablety s vyrazeným označením „Pfizer“ na jednej strane a „PBC 100“ na druhej strane.

IBRANCE 125 mg filmom obalené tablety

Oválne, 16,2 x 8,6 mm, svetlo fialové, filmom obalené tablety s vyrazeným označením „Pfizer“ na jednej strane a „PBC 125“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

IBRANCE je určený na liečbu lokálne pokročilého alebo metastázujúceho karcinómu prsníka pozitívneho na hormonálne receptory (HR) a negatívneho na prítomnosť receptora pre ľudský epidermálny rastový faktor 2 (HER2):

- v kombinácii s inhibítorom aromatáz,
- v kombinácii s fulvestrantom u žien, ktoré predtým podstúpili endokrinnú liečbu (pozri časť 5.1).

U pre- alebo perimenopauzálnych žien sa musí endokrinná liečba kombinovať s agonistom hormónu uvoľňujúceho luteinizačný hormón (luteinizing hormone-releasing hormone, LHRH).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu s IBRANCE musí začať a viesť lekár, ktorý má skúsenosti s podávaním protinádorových liekov.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 125 mg palbociklibu jedenkrát denne počas 21 po sebe nasledujúcich dní, po ktorých nasleduje 7 dní bez liečby (schéma 3/1), aby sa zavšíl úplný 28-dňový cyklus. Liečba pomocou IBRANCE by mala pokračovať tak dlho, kým má pacient z liečby klinický prínos alebo kým nedôjde k neprijateľnej toxicite.

Pri súbežnom podávaní s palbociklibom musí byť inhibítor aromatáz podávaný podľa schémy dávkovania uvedenej v súhrne charakteristických vlastností lieku. Liečba pre/perimenopauzálnych žien kombináciou palbociklib plus inhibítor aromatáz sa vždy musí kombinovať s agonistom LHRH (pozri časť 4.4).

Pri súbežnom podávaní s palbociklibom je odporúčaná dávka fulvestrantu 500 mg podávaných intramuskulárne v 1., 15. a 29. deň a potom jedenkrát mesačne. Pozrite si súhrn charakteristických vlastností lieku fulvestrant. Pred začiatkom liečby kombináciou palbociklib plus fulvestrant a počas jej trvania musia byť pre/perimenopauzálny ženy liečené agonistom LHRH podľa lokálnej klinickej praxe.

Pacientov je potrebné poučiť, aby užívali svoju dávku každý deň v približne rovnakom čase. Ak pacient vracia alebo vynechá dávku, v tento deň nesmie užiť dávku navyše. Nasledujúca predpísaná dávka by sa mala užiť vo zvyčajnom čase.

Úpravy dávkovania

Úpravy dávkovania IBRANCE sa odporúčajú podľa individuálnej bezpečnosti a znášanlivosti.

Manažment niektorých nežiaducich reakcií môže vyžadovať dočasné prerušenia/oneskorenia dávok a/alebo zníženia dávok či trvalé ukončenie liečby, ako uvádzajú schémy znižovania dávky v tabuľkách 1, 2 a 3 (pozri časti 4.4 a 4.8).

Tabuľka 1. Odporúčané úpravy dávok IBRANCE s ohľadom na nežiaduce reakcie

Úroveň dávky	Dávka
Odporúčaná dávka	125 mg/deň
Prvé zníženie dávky	100 mg/deň
Druhé zníženie dávky	75 mg/deň*

*Ak je potrebné ďalšie zníženie dávky pod 75 mg/deň, ukončíte liečbu.

Celkový krvný obraz by sa mal sledovať pred začiatkom liečby IBRANCE a na začiatku každého cyklu, ako aj 15. deň prvých 2 cyklov a podľa klinickej indikácie.

U pacientov, u ktorých sa vyskytne v prvých 6 cykloch neutropénia maximálne stupňa 1 alebo 2, sa má sledovať celkový krvný obraz pre nasledujúce cykly každé 3 mesiace, pred začiatkom cyklu a podľa klinickej indikácie.

Pre podanie palbociklibu sa odporúčajú absolútne počty neutrofilov (ANC) $\geq 1\,000/\text{mm}^3$ a počty krvných doštičiek $\geq 50\,000/\text{mm}^3$.

Tabuľka 2. Úpravy dávok a manažment liečby IBRANCE – hematologická toxicita

Stupeň podľa CTCAE	Úpravy dávok
Stupeň 1 alebo 2	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Stupeň 3 ^a	<p><u>1. deň cyklu:</u> Prerušte podávanie IBRANCE do zlepšenia na stupeň ≤ 2 a zopakujte vyšetrenie celkového krvného obrazu v priebehu 1 týždňa. Pri zlepšení na stupeň ≤ 2 začnite ďalší cyklus s rovnakou dávkou.</p> <p><u>15. deň prvých 2 cyklov:</u> Pokial' je na 15. deň prítomný stupeň 3, pokračujte v podávaní IBRANCE v súčasnej dávke do konca cyklu a zopakujte celkový krvný obraz na 22. deň. Pokial' je na 22. deň prítomný stupeň 4, pozrite si nižšie uvedené odporúčania pre úpravy dávok pre stupeň 4.</p> <p>Zvážte zníženie dávky v prípadoch predĺženého (> 1 týždeň) zotavovania z neutropénie stupňa 3 alebo recidívy neutropénie stupňa 3 v 1. deň nasledujúcich cyklov.</p>
ANC stupňa 3 ^b (< 1 000 až 500/mm ³) + horúčka ≥ 38,5 °C a/alebo infekcia	Kedykoľvek: Prerušte podávanie IBRANCE do zlepšenia na stupeň ≤ 2. Pokračujte v podávaní nasledujúcou nižšou dávkou.
Stupeň 4 ^a	Kedykoľvek: Prerušte podávanie IBRANCE do zlepšenia na stupeň ≤ 2. Pokračujte v podávaní nasledujúcou nižšou dávkou.

Stupne podľa CTCAE 4.0

ANC = absolútny počet neutrofilov; CTCAE = Všeobecné kritériá pre terminológiu nežiaducich udalostí;

LLN = dolný limit normy

a. Tabuľka sa vzťahuje na všetky hematologické nežiaduce reakcie okrem lymfopénie (pokial' nie je spojená s klinickými udalosťami, napr. oportúnnymi infekciami).

b. ANC: Stupeň 1: ANC < LLN – 1 500/mm³; Stupeň 2: ANC 1 000 – < 1 500/mm³; Stupeň 3: ANC 500 – < 1 000/mm³; Stupeň 4: ANC < 500/mm³.

Tabuľka 3. Úpravy dávok a manažment liečby IBRANCE – nehematologická toxicita

Stupeň podľa CTCAE	Úpravy dávok
Stupeň 1 alebo 2	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Stupeň ≥ 3 nehematologickej toxicity (ak pretrváva napriek medicínskej liečbe)	<p>Prerušte podávanie, kým sa príznaky nezlepšia na:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stupeň ≤ 1; • stupeň ≤ 2 (ak sa nepredpokladá bezpečnostné riziko pre pacienta). <p>Pokračujte v podávaní nasledujúcou nižšou dávkou.</p>

Stupne podľa CTCAE 4.0

CTCAE = Všeobecné kritériá pre terminológiu nežiaducich udalostí

Liečba s IBRANCE sa má natrvalo ukončiť u pacientov so závažným intersticiálnym ochorením pľúc (ILD)/pneumonitídou (pozri časť 4.4).

Osobitné skupiny pacientov

Starší

U pacientov vo veku ≥ 65 rokov nie je potrebná žiadna úprava dávkovania IBRANCE (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh triedy A a B) nie je potrebná žiadna úprava dávkovania IBRANCE. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene

(Child-Pugh trieda C) je odporúčané dávkovanie IBRANCE 75 mg jedenkrát denne podľa schémy 3/1 (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek sa nevyžaduje žiadna úprava dávkovania IBRANCE (klírens kreatinínu [CrCl] \geq 15 ml/min). Ohľadom pacientov vyžadujúcich hemodialýzu nie je dostupný dostatok údajov, aby bolo možné poskytnúť akékoľvek odporúčania na úpravu dávkovania v tejto skupine pacientov (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť IBRANCE u detí a mladistvých vo veku < 18 rokov nebola doteraz stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

IBRANCE je na perorálne použitie. Tablety sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2). Palbociklib sa nesmie užívať s grapefruitom alebo grapefruitovým džúsom (pozri časť 4.5).

Tablety IBRANCE sa musia prehĺtať celé (pred prehĺtnutím sa nesmú žuť, drviť alebo rozdeliť). Nesmie sa užiť žiadna tableta, ktorá je zlomená, prasknutá alebo inak porušená.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Podávanie prípravkov obsahujúcich ľubovník bodkovaný (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pre/perimenopauzálne ženy

Pri podávaní palbociklibu v kombinácii s inhibítorom aromatáz u pre/perimenopauzálnych žien je povinná ablácia vaječníkov alebo supresia agonistom LHRH kvôli mechanizmu účinku inhibítorov aromatáz. Palbociklib v kombinácii s fulvestrantom u pre/perimenopauzálnych žien sa študoval len v kombinácii s agonistom LHRH.

Kritické viscerálne postihnutie

Účinnosť a bezpečnosť palbociklibu sa neštudovala u pacientov s kritickým viscerálnym postihnutím (pozri časť 5.1).

Hematologické poruchy

U pacientov, u ktorých sa objaví neutropénia stupňa 3 alebo 4, sa odporúča prerušenie dávkovania, zníženie dávky alebo oneskorenie začiatku liečebného cyklu. Musia byť náležite sledovaní (pozri časti 4.2 a 4.8).

Intersticiálne ochorenie pľúc/pneumonitída

U pacientov liečených IBRANCE v kombinácii s endokrinnou terapiou môže dôjsť k závažnému, život ohrozujúcemu alebo smrteľnémuILD a/alebo pneumonitíde.

V rámci klinických skúšaní (PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3) boli u 1,4 % pacientov liečených s IBRANCE hlásené prípadyILD/pneumonitídy akéhokoľvek stupňa, u 0,1 % 3. stupňa a neboli hlásené žiadne prípady 4. stupňa ani žiadne smrteľné prípady. Ďalšie prípadyILD/pneumonitídy boli pozorované po uvedení lieku na trh, pričom sa hlásili aj úmrtia (pozri

časť 4.8).

Pacienti sa majú sledovať, či sa u nich neobjavujú pľúcne príznaky, ktoré by poukazovali na ILD/pneumonitídu (napr. hypoxia, kašeľ, dyspnoe). U pacientov, u ktorých sa objavia nové alebo u ktorých sa zhoršia respiračné príznaky a existuje podozrenie, že sa u nich vyvinula ILD/pneumonitída, sa má okamžite prerušiť liečba s IBRANCE a pacient sa má vyšetriť. Liečba s IBRANCE sa má natrvalo ukončiť u pacientov so závažným ILD alebo s pneumonitídou (pozri časť 4.2).

Infekcie

Keďže IBRANCE má myelosupresívne vlastnosti, môže u pacientov vytvoriť predispozíciu k infekcii.

V randomizovaných klinických skúšaníach bola u pacientov liečených IBRANCE v porovnaní s pacientmi liečenými v príslušnom porovnávacom ramene hlásená zvýšená frekvencia infekcií. Infekcie stupňa 3 a 4 sa objavili u 5,6 %, resp. 0,9 % pacientov liečených IBRANCE v akejkoľvek kombinácii (pozri časť 4.8).

U pacientov je potrebné sledovať prejavy a príznaky infekcie a liečiť ich, ak to vyžaduje klinický stav (pozri časť 4.2).

Lekár by mal informovať pacientov o tom, aby ihneď hlásili akékoľvek horúčkové stavy.

Porucha funkcie pečene

IBRANCE sa má podávať opatrne pacientom so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene, s dôsledným sledovaním prejavov toxicity (pozri časti 4.2 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

IBRANCE sa má podávať opatrne pacientom so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek, s dôsledným sledovaním prejavov toxicity (pozri časti 4.2 a 5.2).

Súbežná liečba inhibítormi alebo induktormi CYP3A4

Silné inhibítory CYP3A4 môžu viesť k zvýšenej toxicite (pozri časť 4.5). Počas liečby palbociklibom sa treba vyhnúť súbežnému užívaniu silných inhibítorov CYP3A. Súbežné podávanie sa môže zväziť len po dôkladnom zhodnotení možných prínosov a rizík. Ak sa súbežnému podaniu inhibítora CYP3A nedá vyhnúť, znížte dávku IBRANCE na 75 mg jedenkrát denne. Keď sa ukončí podávanie silného inhibítora, má sa zvýšiť dávka IBRANCE (po 3 – 5 polčasoch rozpadu inhibítora) na dávku užívanú pred začiatkom podávania silného inhibítora CYP3A (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie induktorov CYP3A môže viesť k zníženej expozícii palbociklibu a následne k riziku zníženia účinnosti. Preto je potrebné vyhýbať sa súbežnému podávaniu palbociklibu so silnými induktormi CYP3A4. Pri súbežnom podávaní palbociklibu so stredne silnými induktormi CYP3A sa nevyžadujú žiadne úpravy dávkovania (pozri časť 4.5).

Ženy vo fertilnom veku alebo ich partneri

Ženy vo fertilnom veku alebo partneri žien vo fertilnom veku musia počas užívania IBRANCE používať vysokoúčinnú metódu antikoncepcie (pozri časť 4.6).

4.5 Liekové a iné interakcie

Palbociklib sa primárne metabolizuje pomocou CYP3A a sulfotransferázovým (SULT) enzýmom SULT2A1. *In vivo* je palbociklib slabým, od času závislým inhibítorom CYP3A.

Účinky iných liekov na farmakokinetiku palbociklibu

Účinok inhibítorov CYP3A

Súbežné podávanie viacerých 200 mg dávok itrakonazolu s jednou 125 mg dávkou palbociklibu zvýšilo celkovú expozíciu palbociklibu (AUC_{inf}) a maximálnu koncentráciu (C_{max}) o približne 87 %, resp. 34 %, v porovnaní s jednou 125 mg dávkou palbociklibu podanou samostatne.

Treba sa vyhnúť súbežnému užívaniu silných inhibítorov CYP3A vrátane klaritromycínu, indinaviru, itrakonazolu, ketokonazolu, lopinaviru/ritonaviru, nefazodónu, nelfinaviru, posakonazolu, sachinaviru, telapreviru, telitromycínu, vorikonazolu a grapefruitu alebo grapefruitovej šťavy, ale nielen nich (pozri časti 4.2 a 4.4).

Pri slabých a stredne silných inhibítoroch CYP3A nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.

Účinok induktorov CYP3A

Súbežné podávanie viacerých 600 mg dávok rifampicínu s jednou 125 mg dávkou palbociklibu znížilo AUC_{inf} a C_{max} palbociklibu o približne 85 %, resp. 70 %, v porovnaní s jednou 125 mg dávkou palbociklibu podanou samostatne.

Treba sa vyhnúť súbežnému používaniu silných induktorov CYP3A vrátane karbamazepínu, enzalutamidu, fenytoínu, rifampicínu a ľubovníka bodkovaného, ale nielen nich (pozri časti 4.3 a 4.4).

Súbežné podávanie viacerých 400 mg dávok modafinilu, stredne silného induktora CYP3A, s jednou 125 mg dávkou IBRANCE znížilo AUC_{inf} a C_{max} palbociklibu o približne 32 %, resp. 11 %, v porovnaní s jednou 125 mg dávkou IBRANCE podanou samostatne. Pri súbežnom podávaní so stredne silnými induktormi CYP3A sa nevyžadujú žiadne úpravy dávkovania (pozri časť 4.4).

Účinok látok redukujúcich kyseliny

Súbežné podávanie viacerých dávok PPI rabeprazolu s jednou 125 mg tabletou IBRANCE nalačno nemalo žiaden vplyv na rýchlosť a rozsah absorpcie palbociklibu v porovnaní s jednou samostatne podanou 125 mg tabletou IBRANCE.

Berúc do úvahy nižší účinok antagonistov H₂-receptora a lokálnych antacid na pH žalúdka v porovnaní s PPI sa neočakáva žiadny klinicky významný účinok antagonistov H₂-receptora alebo lokálnych antacid na expozíciu palbociklibu.

Účinok palbociklibu na farmakokinetiku iných liekov

Palbociklib v rovnovážnom stave pri dennom podávaní v dávke 125 mg je slabý, od času závislý inhibítor CYP3A. Súbežné podávanie viacerých dávok palbociklibu s midazolamom v porovnaní s podaním samotného midazolamu zvýšilo hodnoty AUC_{inf} a C_{max} midazolamu o 61 %, resp. 37 %.

Dávku citlivých substrátov CYP3A s úzkym terapeutickým indexom (napr. alfentanil, cyklosporín, dihydroergotamín, ergotamín, everolimus, fentanyl, pimoqid, chinidín, sirolimus a takrolimus) môže byť potrebné pri súbežnom podávaní s IBRANCE znížiť, pretože IBRANCE môže zvýšiť ich expozíciu.

Liekové interakcie medzi palbociklibom a letrozolom

Údaje z klinického skúšania, z časti hodnotiacej liekové interakcie u pacientov s karcinómom prsníka, ukázali, že medzi palbociklibom a letrozolom nedochádzalo pri ich súbežnom podávaní k žiadnym liekovým interakciám.

Účinok tamoxifénu na expozíciu palbociklibu

Údaje z klinického skúšania liekových interakcií u zdravých mužských účastníkov ukázali, že

expozície palbociklibu boli porovnateľné pri podaní jednej dávky palbociklibu súbežne s viacerými dávkami tamoxifénu a podaní samostatnej dávky palbociklibu.

Liekové interakcie medzi palbociklibom a fulvestrantom

Údaje z klinického skúšania u pacientov s karcinómom prsníka ukázali, že pri súbežnom podávaní týchto 2 liekov nedochádzalo medzi palbociklibom a fulvestrantom k žiadnym klinicky významným liekovým interakciám.

Liekové interakcie medzi palbociklibom a perorálnou antikoncepciou

Neuskutočnili sa žiadne interakčné klinické skúšania palbociklibu s perorálnou antikoncepciou (pozri časť 4.6).

In vitro štúdie s prenášačmi

Na základe údajov *in vitro* sa predpokladá, že palbociklib inhibuje prenos sprostredkovaný črevným P-glykoproteínom (P-gp) a proteínom spôsobujúcim rezistenciu karcinómu prsníka (BCRP). Preto môže podávanie palbociklibu s liekmi, ktoré sú substrátmi P-gp (napr. digoxín, dabigatrán, kolchicín) alebo BCRP (napr. pravastatín, rosuvastatín, sulfasalazín), zvýšiť ich liečebný účinok a nežiaduce reakcie.

Na základe *in vitro* údajov môže palbociklib inhibovať príjmový prenášač organických kationov OCT1 a potom môže zvýšiť expozíciu liekových substrátov tohto prenášača (napr. metformínu).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a u žien

Ženy vo fertilnom veku, ktoré užívajú tento liek, alebo ich partneri mužského pohlavia musia používať adekvátne metódy antikoncepcie (napr. dvojbariérová antikoncepcia) počas liečby a po dokončení liečby u žien aspoň 3 týždne alebo u mužov 14 týždňov (pozri časť 4.5).

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití palbociklibu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). IBRANCE sa neodporúča užívať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu.

Dojčenie

Nevykonalí sa žiadne štúdie u ľudí ani zvierat, ktoré by hodnotili účinok palbociklibu na tvorbu mlieka, jeho prítomnosť v materskom mlieku alebo jeho účinky na dojčené dieťa. Nie je známe, či sa palbociklib vylučuje do ľudského mlieka. Pacientky užívajúce palbociklib by nemali dojčiť.

Fertilita

V neklinických reprodukčných štúdiách sa nepreukázali žiadne účinky na estrálny cyklus (samice potkana) ani na párenie či fertilitu u potkanov (samce aj samice). Neboli však získané žiadne údaje ohľadom fertility u ľudí. Na základe nálezov na mužských reprodukčných orgánoch (degenerácia seminiformných tubulov v semenníkoch, epididymálna hypospermia, znížená pohyblivosť a hustota spermií a znížená sekrécia z prostaty) v neklinických štúdiách bezpečnosti môže byť liečbou palbociklibom narušená mužská plodnosť (pozri časť 5.3). Preto by mali muži pred začiatkom liečby IBRANCE zvážiť konzerváciu spermií.

4.7 Oplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

IBRANCE má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. IBRANCE však môže spôsobovať únavu a pacienti by mali počas vedenia vozidiel a obsluhy strojov dávať pozor.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Celkový bezpečnostný profil IBRANCE je založený na združených údajoch od 872 pacientov, ktorí boli liečení palbociklibom v kombinácii s endokrinnou liečbou (N = 527 v kombinácii s letrozolom a N = 345 v kombinácii s fulvestrantom) v randomizovaných klinických skúšaní u pacientov s HR-pozitívnym, HER2-negatívnym pokročilým alebo metastázujúcim karcinómom prsníka.

Najčastejšie ($\geq 20\%$) nežiaduce reakcie akéhokoľvek stupňa hlásené u pacientov užívajúcich palbociklib v randomizovaných klinických skúšaní boli neutropénia, infekcie, leukopénia, únava, nevoľnosť, stomatitída, anémia, hnačka, alopecia a trombocytopenia. Najčastejšie ($\geq 2\%$) nežiaduce reakcie na palbociklib stupňa ≥ 3 boli neutropénia, leukopénia, infekcie, anémia, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (AST), únava a zvýšená hladina alanínaminotransferázy (ALT).

V randomizovaných klinických skúšaní došlo u 38,4 % pacientov liečených IBRANCE bez ohľadu na kombináciu k zníženiu dávky alebo úprave dávky z dôvodu nežiaducej reakcie na liek.

V randomizovaných klinických skúšaní došlo u 5,2 % pacientov liečených IBRANCE bez ohľadu na kombináciu k trvalému prerušeniu liečby z dôvodu nežiaducej reakcie na liek.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Tabuľka 4 uvádza nežiaduce reakcie na liek zo združeného súboru údajov z 3 randomizovaných klinických skúšaní. Medián trvania liečby palbociklibom založený na združenom súbore údajov v čase finálnej analýzy OS bol 14,8 mesiacov.

Tabuľka 5 uvádza laboratórne odchýlky pozorované v združených súboroch údajov z 3 randomizovaných klinických skúšaní.

Nežiaduce reakcie sú uvedené v kategóriách podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. Kategórie frekvencií sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) a menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$). Pri každej skupine frekvencie sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 4. Nežiaduce reakcie založené na združenom súbore údajov z 3 randomizovaných klinických skúšaní (N = 872)

Trieda orgánových systémov Frekvencia Preferovaný termín ^a (PT)	Všetky stupne n (%)	Stupeň 3 n (%)	Stupeň 4 n (%)
Infekcie a nákazy <i>Veľmi časté</i> Infekcie ^b	516 (59,2)	49 (5,6)	8 (0,9)
Poruchy krvi a lymfatického systému <i>Veľmi časté</i> Neutropénia ^c Leukopénia ^d Anémia ^e Trombocytopenia ^f	716 (82,1) 424 (48,6) 258 (29,6) 194 (22,2)	500 (57,3) 254 (29,1) 45 (5,2) 16 (1,8)	97 (11,1) 7 (0,8) 2 (0,2) 4 (0,5)
<i>Časté</i> Febrilná neutropénia	12 (1,4)	10 (1,1)	2 (0,2)

Tabuľka 4. Nežiaduce reakcie založené na združenom súbore údajov z 3 randomizovaných klinických skúšaní (N = 872)

Poruchy metabolizmu a výživy <i>Veľmi časté</i> Znížená chuť do jedla	152 (17,4)	8 (0,9)	0 (0,0)
Poruchy nervového systému <i>Časté</i> Dysgeúzia	79 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Poruchy oka <i>Časté</i> Rozmazané videnie Zvýšené slzenie Suché oko	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)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína <i>Časté</i> Epistaxa ILD/pneumonitída* ⁱ	77 (8,8) 12 (1,4)	0 (0,0) 1 (0,1)	0 (0,0) 0 (0,0)
Poruchy gastrointestinálneho traktu <i>Veľmi časté</i> Stomatitída ^g Nevoľnosť Hnačka Vracanie	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)
Poruchy kože a podkožného tkaniva <i>Veľmi časté</i> Vyrážka ^h Alopécia Suchá koža <i>Menej časté</i> Kožený lupus erythematosus*	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)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania <i>Veľmi časté</i> Únava Asténia Pyrexia	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)
Laboratórne a funkčné vyšetrenia <i>Veľmi časté</i> Zvýšená hladina ALT Zvýšená hladina AST	92 (10,6) 99 (11,4)	18 (2,1) 25 (2,9)	1 (0,1) 0 (0,0)

ALT = alaninaminotransferáza; AST = aspartátaminotransferáza; ILD = intersticiálne ochorenie pľúc;

N/n = počet pacientov; N/A = neaplikovateľné

* Nežiaduca reakcia na liek identifikovaná po uvedení lieku na trh.

a. PT sú uvedené podľa MedDRA 17.1.

b. Infekcie zahŕňajú všetky preferované termíny, ktoré sú súčasťou triedy orgánových systémov Infekcie a nákazy.

c. Neutropénia zahŕňa nasledujúce preferované termíny: neutropénia, pokles počtu neutrofilov.

d. Leukopénia zahŕňa nasledujúce preferované termíny: leukopénia, pokles počtu bielych krviniek.

e. Anémia zahŕňa nasledujúce preferované termíny: anémia, znížená hladina hemoglobínu, znížený hematokrit.

f. Trombocytopenia zahŕňa nasledujúce preferované termíny: trombocytopenia, znížený počet krvných doštičiek.

g. Stomatitída zahŕňa nasledujúce preferované termíny: aftózna stomatitída, chelitída, glositída, glosodýnia, ulcerácia úst, zápal sliznice, bolesť v ústach, neprijemný pocit v orofaryngu, bolesť v orofaryngu, stomatitída.

h. Vyrážka zahŕňa nasledujúce preferované termíny: vyrážka, makulo-papulárna vyrážka, žihľavka,

erytémová vyrážka, papulárna vyrážka, dermatitída, akneiformná dermatitída, toxická kožná vyrážka.

i. ILD/pneumonitída zahŕňa akékoľvek hlásené preferované termíny, ktoré sú súčasťou štandardizovaného vyhľadávania v MedDRA (SMQ - Standardised MedDRA Query) pre termín Intersticiálne ochorenie pľúc (úzke vyhľadávanie).

Tabuľka 5. Laboratórne odchýlky pozorované v združených súboroch údajov z 3 randomizovaných klinických skúšaní (N = 872)

Laboratórne odchýlky	IBRANCE plus letrozol alebo fulvestrant			Porovnávacie ramená *		
	Všetky stupne %	Stupeň 3 %	Stupeň 4 %	Všetky stupne %	Stupeň 3 %	Stupeň 4 %
Znížený počet WBC	97,4	41,8	1,0	26,2	0,2	0,2
Znížený počet neutrofilov	95,6	57,5	11,7	17,0	0,9	0,6
Anémia	80,1	5,6	N/A	42,1	2,3	N/A
Znížený počet trombocytov	65,2	1,8	0,5	13,2	0,2	0,0
Zvýšená hladina AST	55,5	3,9	0,0	43,3	2,1	0,0
Zvýšená hladina ALT	46,1	2,5	0,1	33,2	0,4	0,0

WBC = biele krvinky, *white blood cells*; AST = aspartátaminotransferáza; ALT = alanínaminotransferáza; N = počet pacientov; N/A = neaplikovateľné.

Poznámka: Laboratórne výsledky sú klasifikované podľa stupňa závažnosti NCI CTCAE, verzia 4.0.

* letrozol alebo fulvestrant

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Celkovo bola neutropénia ktoréhokoľvek stupňa hlásená u 716 (82,1 %) pacientov dostávajúcich IBRANCE nezávisle od kombinácie, pričom neutropénia stupňa 3 bola hlásená u 500 (57,3 %) pacientov a neutropénia stupňa 4 bola hlásená u 97 (11,1 %) pacientov (pozri tabuľku 4).

V 3 randomizovaných klinických skúšaní medián času do prvej epizódy neutropénie akéhokoľvek stupňa bol 15 dní (12 – 700 dní) a medián trvania neutropénie stupňa ≥ 3 bol 7 dní.

Febrilná neutropénia bola hlásená u 0,9 % pacientov užívajúcich IBRANCE v kombinácii s fulvestrantom a u 1,7 % pacientov užívajúcich palbociklib v kombinácii s letrozolom.

Febrilná neutropénia bola hlásená u približne 2 % pacientov vystavených IBRANCE v celkovom klinickom programe.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

V prípade predávkovania palbociklibom sa môže vyskytnúť gastrointestinálna (napr. nevoľnosť, vracanie) aj hematologická (napr. neutropénia) toxicita, a môže byť potrebné poskytnúť celkovú podpornú starostlivosť.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antineoplastické látky, inhibítory proteínkinázy, ATC kód: L01XE33.

Mechanizmus účinku

Palbociklib je vysoko selektívny reverzibilný inhibitor cyklín-dependentných kináz (CDK) 4 a 6. Cyklín D1 a CDK4/6 sú súčasťou viacerých signálnych dráh, ktoré vedú k proliferácii buniek.

Farmakodynamické účinky

Prostredníctvom inhibície CDK4/6 palbociklib redukuje bunkovú proliferáciu blokováním postupu bunky z G1 fázy do S fázy bunkového cyklu. Testovanie palbociklibu na panele molekulárne profilovaných bunkových línií karcinómu prsníka odhalilo vysokú aktivitu proti luminálnemu karcinómu prsníka, najmä ER-pozitívnemu karcinómu prsníka. V testovaných bunkových líniách úbytok retinoblastómu (RB) bol spojený s úbytkom aktivity palbociklibu. V následnom klinickom skúšaní s novými nádorovými vzorkami sa však nepozoroval žiadny vzťah medzi expresiou RB1 a odpoveďou nádoru. Rovnako sa nepozoroval žiadny vzťah pri hodnotení odpovede na palbociklib v *in vivo* modeloch so xenograftmi získanými od pacientov (PDX modely). Dostupné klinické údaje sú uvedené v časti týkajúcej sa klinickej účinnosti a bezpečnosti (pozri časť 5.1).

Elektrofyziológia srdca

Účinok palbociklibu na QT interval korigovaný s ohľadom na interval srdcovej frekvencie (QTc) bol hodnotený s použitím časovo priradeného elektrokardiogramu (EKG) hodnotiaceho zmenu oproti počiatkovej hodnote a príslušné farmakokinetické údaje u 77 pacientov s pokročilým karcinómom prsníka. Palbociklib nepredlžoval nijak klinicky relevantne QTc pri podávaní odporúčanej dávky 125 mg denne (v schéme 3/1).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Randomizované klinické skúšanie PALOMA-2 vo fáze 3: IBRANCE v kombinácii s letrozolom

Účinnosť palbociklibu v kombinácii s letrozolom oproti letrozolu plus placebo bola hodnotená v medzinárodnom randomizovanom, dvojito-zaslepenom, placebom kontrolovanom, multicentrickom klinickom skúšaní s paralelnými skupinami u žien s ER-pozitívnym, HER2-negatívnym lokálne pokročilým karcinómom prsníka nevhodným na resekciu alebo rádioterapiu s kuratívnym zámerom alebo metastatickým karcinómom prsníka, ktoré nepodstúpili predchádzajúcu systémovú liečbu ich pokročilého ochorenia.

Celkom 666 žien po menopauze bolo randomizovaných v pomere 2:1 do ramena palbociklib plus letrozol alebo placebo plus letrozol. Boli stratifikované podľa lokalizácie ochorenia (viscerálna oproti neviscerálnej), intervalu bez ochorenia od konca (neo)adjuvantnej liečby po recidívu ochorenia (*de novo* výskyt metastáz oproti ≤ 12 mesiacov oproti > 12 mesiacov) a podľa typu predchádzajúcej (neo)adjuvantnej protinádorovej liečby (predchádzajúca hormonálna liečba oproti žiadnej predchádzajúcej hormonálnej liečbe). Pacientky s pokročilým, symptomatickým, viscerálnym rozsevom metastáz, ktoré mali riziko život ohrozujúcich komplikácií v krátkej dobe (vrátane pacientok s masívnymi nekontrolovanými výpotkami [pleurálny, perikardiálny, peritoneálny], pľúcnou lymfangitídou a viac ako 50 % postihnutím pečene), neboli vhodné pre zaradenie do klinického skúšania.

Pacientky pokračovali v užívaní priradenej liečby, kým nedošlo k objektívnej progresii ochorenia, symptomatickému zhoršeniu, neprijateľnej toxicite, úmrtiu alebo zrušeniu súhlasu podľa toho, čo sa vyskytlo ako prvé. Prestup z jedného liečebného ramena do druhého nebol povolený.

Rozloženie pacientok podľa vstupných demografických parametrov a prognostických charakteristík medzi ramenami palbociklib plus letrozol a placebo plus letrozol bolo vyvážené. Medián veku pacientok zaradených do tohto klinického skúšania bol 62 rokov (rozsah 28 - 89), 48,3 % pacientok dostávalo chemoterapiu a 56,3 % dostávalo antihormonálnu liečbu v rámci (neo)adjuvantnej liečby pred diagnostikovaním pokročilého karcinómu prsníka, pričom 37,2 % pacientok nedostalo žiadnu predchádzajúcu systémovú liečbu v (neo)adjuvantnom ponímaní. Väčšina pacientok (97,4 %) mala metastatické ochorenie pri vstupe do klinického skúšania, 23,6 % pacientok malo len postihnutie kostí a 49,2 % pacientok malo viscerálne postihnutie.

Primárnym cieľom skúšania bolo prežívanie bez progresie (PFS) podľa hodnotenia skúšajúceho lekára, hodnotené podľa kritérií RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) v 1.1.

Sekundárne ciele týkajúce sa účinnosti zahŕňali objektívnu odpoveď (OR), hodnotenie klinického prínosu (CBR), bezpečnosť a zmenu kvality života (QoL).

V deň ukončenia zberu údajov 26. februára 2016 klinické skúšanie splnilo svoj primárny cieľ týkajúci sa zlepšenia PFS. Pozorovaná miera rizika (HR) bola 0,576 (95 % interval spoľahlivosti [CI]: 0,46; 0,72) v prospech palbociklibu s letrozolom, pričom podľa stratifikovaného log-rank testu bola 1-stranná p-hodnota < 0,000001. Aktualizovaná analýza primárneho a sekundárnych cieľov bola uskutočnená po ďalších 15 mesiacoch sledovania (dátum ukončenia zberu údajov: 31. máj 2017). Celkovo bolo pozorovaných 405 PFS príhod, 245 príhod (55,2 %) v ramene palbociklib plus letrozol a 160 príhod v porovnávacom ramene (72,1 %).

V tabuľke 6 sú uvedené výsledky účinnosti z klinického skúšania PALOMA-2 pri primárnej a aktualizovanej analýze, ako boli vyhodnotené skúšajúcim lekárom a nezávislou kontrolou.

Tabuľka 6. PALOMA-2 (populácia „s úmyslom liečiť“ [intent-to-treat, ITT]) - Výsledky účinnosti založené na primárnych a aktualizovaných dátumoch ukončenia zberu údajov

	Primárna analýza (ukončenie zberu údajov 26. februára 2016)		Aktualizovaná analýza (ukončenie zberu údajov 31. mája 2017)	
	IBRANCE plus letrozol (N = 444)	Placebo plus letrozol (N = 222)	IBRANCE plus letrozol (N = 444)	Placebo plus letrozol (N = 222)
Prežívanie bez progresie podľa hodnotenia skúšajúceho lekára				
Počet udalostí (%)	194 (43,7)	137 (61,7)	245 (55,2)	160 (72,1)
Medián PFS [mesiace (95% CI)]	24,8 (22,1; NE)	14,5 (12,9; 17,1)	27,6 (22,4; 30,3)	14,5 (12,3; 17,1)
Miera rizika [(95% CI) a p-hodnota]	0,576 (0,463; 0,718); p < 0,000001		0,563 (0,461; 0,687); p < 0,000001	
Prežívanie bez progresie podľa nezávislého hodnotenia				
Počet udalostí (%)	152 (34,2)	96 (43,2)	193 (43,5)	118 (53,2)
Medián PFS [mesiace (95% CI)]	30,5 (27,4; NE)	19,3 (16,4; 30,6)	35,7 (27,7; 38,9)	19,5 (16,6; 26,6)
Miera rizika (95% CI) a 1-stranná p-hodnota	0,653 (0,505; 0,844); p = 0,000532		0,611 (0,485; 0,769); p = 0,000012	
OR* [% (95% CI)]	46,4 (41,7; 51,2)	38,3 (31,9; 45,0)	47,5 (42,8; 52,3)	38,7 (32,3; 45,5)
OR* merateľné ochorenie [% (95% CI)]	60,7 (55,2; 65,9)	49,1 (41,4; 56,9)	62,4 (57,0; 67,6)	49,7 (42,0; 57,4)
CBR* [% (95% CI)]	85,8 (82,2; 88,9)	71,2 (64,7; 77,0)	85,6 (82,0; 88,7)	71,2 (64,7; 77,0)

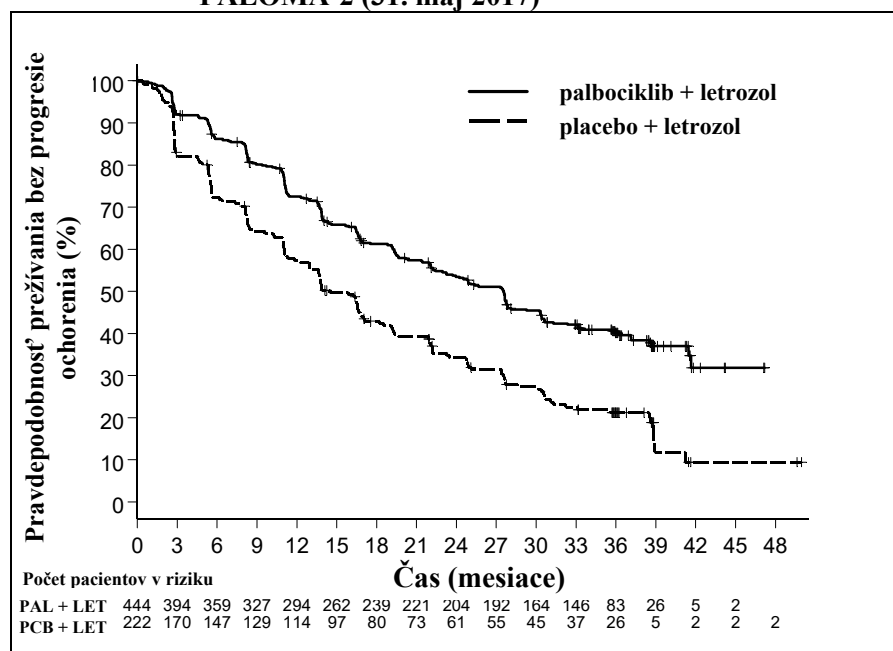
N = počet pacientov; CI = interval spoľahlivosti; NE = nie je možné určiť; OR = objektívna odpoveď;

CBR = miera klinického prínosu; PFS = prežívanie bez progresie.

* Výsledky sekundárnych cieľov sú založené na potvrdených a nepotvrdených odpovediach podľa RECIST 1.1.

Kaplan-Meierova krivka pre PFS vychádzajúca z aktualizovaného dátumu ukončenia zberu údajov 31. mája 2017 je zobrazená nižšie na obrázku 1.

Obrázok 1. Kaplan-Meierova krivka prežívania bez progresie ochorenia (hodnotenie skúšajúcim lekárom, populácia „s úmyslom liečiť“) – klinické skúšanie PALOMA-2 (31. máj 2017)



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

Vykonala sa séria vopred špecifikovaných podskupinových analýz PFS na základe prognostických faktorov a vstupných charakteristík, aby sa skúmala vnútorná konzistencia liečebného účinku. Zníženie rizika progresie ochorenia alebo úmrtia v prospech ramena palbociklib plus letrozol bolo pozorované vo všetkých podskupinách pacientok definovaných stratifikačnými faktormi a vstupnými charakteristikami v primárnej a aktualizovanej analýze.

Na základe dátumu ukončenia zberu údajov 31. mája 2017 bolo toto zníženie rizika aj naďalej pozorované v nasledujúcich podskupinách: (1) u pacientok s viscerálnymi metastázami (HR 0,62 [95 % CI: 0,47; 0,81], medián prežívania bez progresie ochorenia [mPFS] 19,3 mesiacov oproti 12,3 mesiacom) alebo bez viscerálnych metastáz (HR 0,50 [95 % CI: 0,37; 0,67], mPFS 35,9 mesiacov oproti 17,0 mesiacom) a (2) u pacientok s iba kostným postihnutím (HR 0,41 [95 % CI: 0,26; 0,63], mPFS 36,2 mesiacov oproti 11,2 mesiacom) alebo s iným ako iba kostným postihnutím (HR 0,62 [95 % CI: 0,50; 0,78], mPFS 24,2 oproti 14,5 mesiacom). Podobne zníženie rizika progresie ochorenia alebo úmrtia v ramene palbociklib plus letrozol bolo pozorované u 512 pacientok, u ktorých bol tumor pozitívny na prítomnosť Rb proteínu pri imunohistochemickom testovaní (IHC) (HR 0,543 [95 % CI: 0,433; 0,681], mPFS 27,4 mesiacov oproti 13,7 mesiacov). U 51 pacientok, ktorých tumory boli negatívne na prítomnosť Rb proteínu pri IHC, nebol rozdiel medzi liečebnými ramenami štatisticky významný (HR 0,868 [95 % CI: 0,424; 1,777], mPFS 23,2 mesiacov pre rameno palbociklib plus letrozol oproti 18,5 mesiacov pre rameno placebo plus letrozol).

Ďalšie merania účinnosti (OR a času do odpovede [TTR]) hodnotené v podskupinách pacientok s viscerálnym postihnutím alebo bez neho na základe aktualizovaného dátumu ukončenia zberu údajov 31. mája 2017 sú zobrazené v tabuľke 7.

Tabuľka 7. Výsledky účinnosti u pacientok s viscerálnym alebo neviscerálnym postihnutím z klinického skúšania PALOMA-2 (populácia „s úmyslom liečiť“ [ITT]; dátum ukončenia zberu údajov 31. máj 2017)

	Viscerálne postihnutie		Neviscerálne postihnutie	
	IBRANCE plus letrozol (N=214)	Placebo plus letrozol (N=110)	IBRANCE plus letrozol (N=230)	Placebo plus letrozol (N=112)
OR [% (95% CI)]	59,8 (52,9; 66,4)	46,4 (36,8; 56,1)	36,1 (29,9; 42,7)	31,3 (22,8; 40,7)
TTR, Medián [mesiace (rozsah)]	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 = počet pacientov; CI = interval spoľahlivosti; OR = objektívna odpoveď založená na potvrdených a nepotvrdených odpovediach podľa RECIST 1.1; TTR = čas do prvej odpovede tumoru.

V čase aktualizácie analýz bol medián času od randomizácie do druhej následnej liečby 38,8 mesiacov v ramene palbociklib + letrozol a 28,8 mesiaca v ramene placebo + letrozol, HR 0,73 (95% CI: 0,58; 0,91).

Randomizované klinické skúšanie PALOMA-3 vo fáze 3: IBRANCE v kombinácii s fulvestrantom

Účinnosť palbociklibu v kombinácii s fulvestrantom oproti fulvestrantu s placebom bola hodnotená v medzinárodnom, randomizovanom, dvojito-zaslepenom, multicentrickom klinickom skúšaní s paralelnými skupinami u žien s HR-pozitívnym, HER2-negatívnym lokálne pokročilým karcinómom prsníka nevhodným na resekciu alebo rádioterapiu s kuratívny zámernom alebo metastatickým karcinómom prsníka, nezávisle od ich menopauzálného stavu, ktorých ochorenie progredovalo po predchádzajúcej endokrinnnej liečbe v (neo)adjuvantnom ponímaní alebo systémovej liečbe metastatického ochorenia.

Celkovo 521 pre/peri- a postmenopauzálnych žien, ktorých ochorenie progredovalo v priebehu 12 mesiacov od ukončenia adjuvantnej endokrinnnej liečby alebo počas nej, či v rámci 1 mesiaca po endokrinnnej liečbe pokročilého ochorenia, alebo počas nej, bolo randomizovaných v pomere 2 : 1 do ramien palbociklib plus fulvestrant alebo placebo plus fulvestrant a stratifikovaných podľa dokumentovanej citlivosti voči predchádzajúcej hormonálnej liečbe, menopauzálného stavu pri vstupe do skúšania (pre/peri-menopauzálny oproti po-menopauzálnym) a prítomnosti viscerálnych metastáz. Pre/perimenopauzálny ženy dostali agonistu LHRH, goserelín. Pacientky s pokročilým, symptomatickým, viscerálnym rozsevom metastáz, ktoré mali riziko život ohrožujúcich komplikácií v krátkej dobe (vrátane pacientok s masívnymi nekontrolovanými výpotkami [pleurálny, perikardiálny, peritoneálny], pľúcnou lymfángitídou a viac ako 50 % postihnutím pečene), neboli vhodné pre zaradenie do klinického skúšania.

Pacientky pokračovali v užívaní priradenej liečby, kým nedošlo k objektívnej progresii ochorenia, symptomatickému zhoršeniu, neprijateľnej toxicite, úmrtiu alebo zrušeniu súhlasu, podľa toho, čo sa vyskytlo ako prvé. Prestup z jedného liečebného ramena na druhé nebol povolený.

Rozloženie pacientok podľa vstupných demografických parametrov a prognostických charakteristík do ramena palbociklib plus fulvestrant a ramena placebo plus fulvestrant bolo vyvážené. Medián veku pacientok zaradených do tohto skúšania bol 57 rokov (rozsah 29 - 88). V každom z ramien liečby bola väčšina pacientok bielej rasy, s dokumentovanou citlivosťou na predchádzajúcu hormonálnu liečbu a po menopauze. Približne 20 % pacientok bolo pre/perimenopauzálnych. Všetky pacientky dostali predchádzajúcu systémovú liečbu a väčšina pacientok v každom z liečebných ramien dostala predchádzajúcu chemoterapiu kvôli primárnej diagnóze. ECOG skóre PS = 0 mala viac ako polovica (62 %) pacientok, 60 % malo viscerálne metastázy a 60 % dostalo viac ako 1 predchádzajúcu hormonálnu liečbu kvôli ich primárnej diagnóze.

Primárnym cieľom klinického skúšania bolo skúšajúcim lekárom hodnotené PFS hodnotené podľa kritérií RECIST 1.1. Podporné PFS analýzy boli založené na nezávislej centrálnej rádiologickej

kontrole. Sekundárne ciele zahŕňali OR, CBR, OS, bezpečnosť a čas do zhoršenia bolesti ako sledovaného cieľového parametra (TTD).

Klinické skúšanie splnilo svoj primárny cieľ, predĺženie PFS hodnotené skúšajúcim lekárom pri predbežnej analýze vykonanej pri 82 % plánovaných PFS udalostí; výsledky prekročili vopred špecifikovanú Haybittle-Petovu hranicu účinnosti ($\alpha = 0,00135$) dokazujúc tak štatisticky významné predĺženie PFS a klinicky významný účinok liečby.

Novšia aktualizácia údajov ohľadom účinnosti je uvedená v tabuľke 8.

Pri mediáne doby sledovania 45 mesiacov sa uskutočnila finálna analýza OS na základe 310 udalostí (60 % randomizovaných pacientov). Pozoroval sa 6,9-mesačný rozdiel v mediáne OS v ramene palbociklib plus fulvestrant v porovnaní s ramenom placebo plus fulvestrant. Tento výsledok nebol štatisticky signifikantný s ohľadom na vopred špecifikovanú úroveň signifikancie 0,0235 (1-stranná). V ramene placebo plus fulvestrant 15,5 % randomizovaných pacientov dostávalo palbociklib a iné inhibitory CDK ako následnú liečbu po progresii ochorenia.

V tabuľke 8 sú uvedené výsledky PFS hodnoteného skúšajúcim a finálne údaje OS z klinického skúšania PALOMA-3. Relevantné Kaplan-Meierove krivky sú znázornené na obrázku 2 a 3 v uvedenom poradí.

Tabuľka 8. Výsledky účinnosti – klinické skúšanie PALOMA-3 (hodnotenie skúšajúcim lekárom, populácia „s úmyslom liečiť“ [intent-to-treat, ITT])

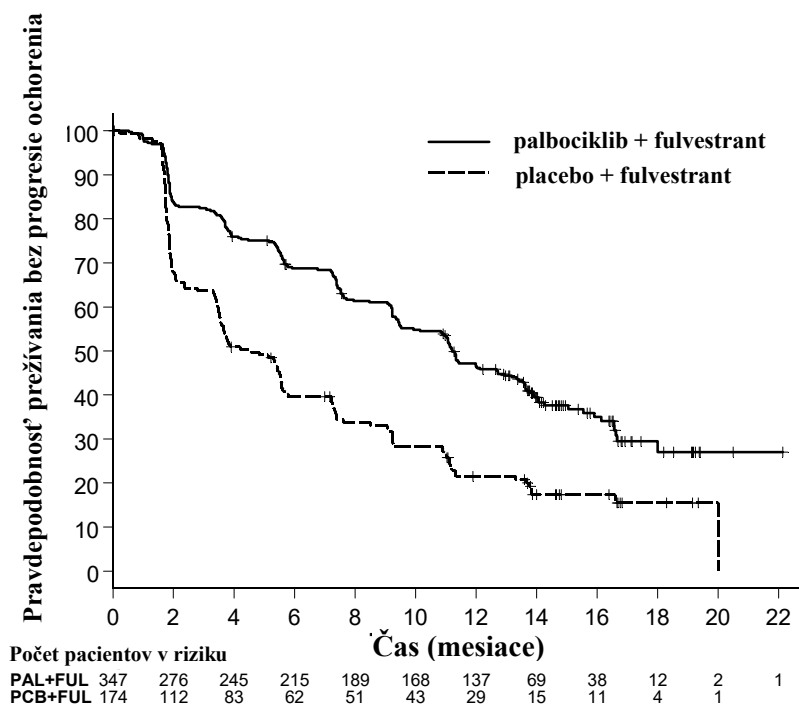
	Aktualizovaná analýza (ukončenie zberu údajov 23. októbra 2015)	
	IBRANCE plus fulvestrant (N = 347)	Placebo plus fulvestrant (N = 174)
Prežívanie bez progresie ochorenia (PFS)		
Počet udalostí (%)	200 (57,6)	133 (76,4)
Medián [mesiace (95 % CI)]	11,2 (9,5; 12,9)	4,6 (3,5; 5,6)
Miera rizika (95 % CI) a p-hodnota	0,497 (0,398; 0,620); $p < 0,000001$	
Sekundárne ciele účinnosti		
OR [% (95 % CI)]	26,2 (21,7; 31,2)	13,8 (9,0; 19,8)
OR (merateľné ochorenie) [% (95 % CI)]	33,7 (28,1; 39,7)	17,4 (11,5; 24,8)
CBR [% (95 % CI)]	68,0 (62,8; 72,9)	39,7 (32,3; 47,3)
Finálne celkové prežívanie (OS) (dátum ukončenia zberu údajov: 13. apríla 2018)		
Počet udalostí (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Medián [mesiace (95 % CI)]	34,9 (28,8; 40,0)	28,0 (23,6; 34,6)
Miera rizika (95 % CI) a p-hodnota [†]	0,814 (0,644; 1,029) $p = 0,0429^{†*}$	

CBR = miera klinickej odpovede; CI = interval spoľahlivosti; N = počet pacientov; OR = objektívna odpoveď. Výsledky sekundárnych cieľov sú založené na potvrdených a nepotvrdených odpovediach podľa RECIST 1.1.

* Štatisticky nesignifikantné.

[†] 1-stranná p-hodnota stratifikovaného log-rank testu podľa prítomnosti viscerálnych metastáz a citlivosti na predchádzajúcu endokrinnú terapiu na základe randomizácie.

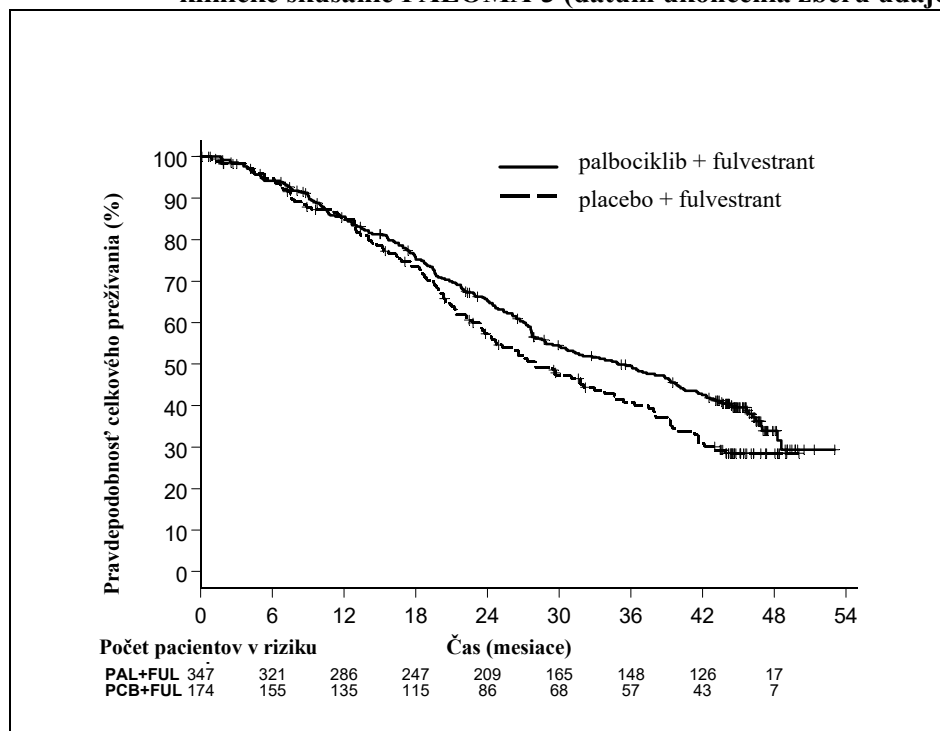
Obrázok 2. Kaplan-Meierova krivka prežívania bez progresie ochorenia (hodnotenie skúšajúcim lekárom, populácia „s úmyslom liečiť“) – klinické skúšanie PALOMA-3 (dátum ukončenia zberu údajov: 23. októbra 2015)



FUL = fulvestrant; PAL = palbociklib; PCB = placebo

Zníženie rizika progresie ochorenia alebo úmrtia v ramene palbociklib plus fulvestrant bolo pozorované vo všetkých podskupinách pacientok definovaných stratifikačnými faktormi a počiatočnými charakteristikami. Bolo to evidentné u pre/perimenopauzálnych žien (HR 0,46 [95 % CI: 0,28; 0,75]) a žien po menopauze (HR 0,52 [95 % CI: 0,40; 0,66]) a pacientok s viscerálnymi metastatickými ložiskami (HR 0,50 [95 % CI: 0,38; 0,65]) a pacientok s neviscerálnymi metastatickými ložiskami (HR 0,48 [95 % IS: 0,33; 0,71]). Prínos bol tiež pozorovaný nezávisle od počtu línií predchádzajúcej liečby pre metastatické ochorenie, či bol počet 0 (HR 0,59 [95 % CI: 0,37; 0,93]), 1 (HR 0,46 [95 % CI: 0,32; 0,64]), 2 (HR 0,48 [95 % CI: 0,30; 0,76]) alebo ≥ 3 línie (HR 0,59 [95 % CI: 0,28; 1,22]).

Obrázok 3. Kaplan-Meierova krivka celkového prežívania (populácia „s úmyslom liečiť“) – klinické skúšanie PALOMA-3 (dátum ukončenia zberu údajov: 13. apríla 2018)



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

Ďalšie výsledky účinnosti (OR a TTR) v podskupinách pacientok s viscerálnym postihnutím alebo bez neho sú zobrazené v tabuľke 9.

Tabuľka 9. Výsledky účinnosti na viscerálne a neviscerálne postihnutie z klinického skúšania PALOMA 3 (populácia „s úmyslom liečiť“ [intent-to-treat, ITT])

	Viscerálne postihnutie		Neviscerálne postihnutie	
	IBRANCE plus fulvestrant (N = 206)	Placebo plus fulvestrant (N = 105)	IBRANCE plus fulvestrant (N = 141)	Placebo plus fulvestrant (N = 69)
OR [% , (95 % CI)]	35,0 (28,5; 41,9)	13,3 (7,5; 21,4)	13,5 (8,3; 20,2)	14,5 (7,2; 25,0)
TTR, Medián [mesiace (rozsah)]	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 = počet pacientov; CI = interval spoľahlivosti; OR = objektívna odpoveď založená na potvrdených a nepotvrdených odpovediach podľa RECIST 1.1; TTR = čas do prvej odpovede tumoru

Pacientkami hlásené príznaky boli hodnotené pomocou dotazníka kvality života (QLQ)-C30 Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny a jeho modulu rakoviny prsníka (EORTC QLQ-BR23). Celkom 335 pacientok v ramene palbociklib plus fulvestrant a 166 pacientok v ramene len s fulvestrantom vyplnilo dotazník pri vstupe do klinického skúšania a aspoň raz na ďalšej návšteve.

Čas do zhoršenia bol vopred špecifikovaný ako čas medzi vstupom do klinického skúšania a prvým výskytom ≥ 10 -bodového vzostupu oproti počiatkovej hodnote v skóre príznakov bolesti. Pridanie palbociklibu k fulvestrantu viedlo k prínosu, pokiaľ ide o príznaky, pretože významne znížilo čas do zhoršenia príznakov bolesti v porovnaní s ramenom placebo plus fulvestrant (medián 8,0 mesiacov oproti 2,8 mesiacov; HR = 0,64 [95 % CI: 0,49; 0,85]; $p < 0,001$).

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s IBRANCE vo všetkých podskupinách pediatickej populácie pri liečbe karcinómu prsníka (informácie o použití v pediatickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika palbociklibu bola charakterizovaná u pacientov so solidnými nádormi vrátane pokročilého karcinómu prsníka a u zdravých dobrovoľníkov.

Absorpcia

C_{\max} palbociklibu bola všeobecne pozorovaná medzi 4 až 12 hodinami (čas do dosiahnutia maximálnej koncentrácie [T_{\max}]) po perorálnom podaní tabliet IBRANCE. Priemerná absolútna biologická dostupnosť palbociklibu po perorálnom podaní dávky 125 mg je 46 %. Vo všeobecnosti v rozsahu dávkovania 25 mg až 225 mg rastie oblasť pod krivkou (AUC) a C_{\max} proporcionálne s dávkou. Rovnovážny stav sa dosiahol v priebehu 8 dní po opakovanom podávaní jedenkrát denne. Pri opakovanom podávaní jedenkrát denne sa palbociklib akumuluje s priemernou mierou akumulácie 2,4 (rozsah 1,5 - 4,2).

Účinok jedla

V porovnaní s tabletami IBRANCE podávanými po nočnom hladovaní sa hodnoty AUC_{inf} a C_{\max} palbociklibu zvýšili o 22 %, resp. 26 %, keď sa tablety IBRANCE podali s jedlom bohatým na tuky a kalórie (približne 800 až 1 000 kalórií, z toho 150 pochádzalo z bielkovín, 250 zo sacharidov a 500 až 600 z tukov), a o 9 %, resp. 10 %, keď sa tablety IBRANCE podali s jedlom so stredným obsahom tukov a bežným množstvom kalórií (približne 500 až 700 kalórií, z toho 75 až 105 pochádzalo z bielkovín, 250 až 350 zo sacharidov a 175 až 245 z tukov). Na základe týchto výsledkov možno tablety palbociklibu podávať s jedlom alebo bez jedla.

Distribúcia

Väzba palbociklibu na proteíny ľudskej plazmy *in vitro* bola ~ 85 % bez závislosti od koncentrácie. Priemerná frakcia neviazaného (f_u) palbociklibu v ľudskej plazme *in vivo* sa zvyšovala postupne so zhoršujúcou sa funkciou pečene. Nebol pozorovaný žiaden zjavný trend priemernej f_u palbociklibu v ľudskej plazme *in vivo* so zhoršujúcou sa funkciou obličiek. *In vitro* sa vychytávanie palbociklibu ľudskými hepatocytmi odohralo predovšetkým pasívnou difúziou. Palbociklib nie je substrátom OATP1B1 alebo OATP1B3.

Biotransformácia

In vitro a *in vivo* štúdie ukazujú, že palbociklib u ľudí podstupuje rozsiahly metabolizmus v pečeni. Po perorálnom podaní dávky 125 mg [^{14}C] palbociklibu ľuďom zahŕňali hlavné primárne metabolické dráhy palbociklibu oxidáciu a sulfonáciu, pričom acylácia a glukuronidácia prispievali ako vedľajšie dráhy. Palbociklib bol hlavnou od lieku odvodenou entitou cirkulujúcou v plazme.

Väčšina materiálu sa vylúčila vo forme metabolitov. V stolici bol hlavnou s liekom spojenou zložkou konjugát sulfámovej kyseliny s palbociklibom tvoriaci 25,8 % podanej dávky. *In vitro* štúdie s ľudskými hepatocytmi, pečenejmi cytosólovými a S9 frakciami a rekombinantnými sulfotransferázami (SULT) ukázali, že predovšetkým CYP3A a SULT2A1 sú zahrnuté do metabolizmu palbociklibu.

Eliminácia

U pacientov s pokročilým karcinómom prsníka po perorálnom podaní bol geometrický priemer zjavného klírens (CL/F) palbociklibu 63 l/h a priemer polčasu eliminácie z plazmy 28,8 hodín. U 6 zdravých mužských účastníkov, ktorým bola podaná jedna perorálna dávka [^{14}C] palbociklibu, sa získal medián 92 % celkovej podanej rádioaktívnej dávky po 15 dňoch. Hlavnou vylučovacou cestou bola stolica (74 % dávky) a 17 % dávky sa získalo z moču. Vylučovanie nezmeneného palbociklibu v stolici a moči bolo 2 %, resp. 7 % podanej dávky.

In vitro palbociklib v klinicky relevantných koncentráciách neinhibuje CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 a 2D6, a neindukuje CYP1A2, 2B6, 2C8 a 3A4.

In vitro hodnotenia ukazujú, že palbociklib má v klinicky relevantných koncentráciách nízky potenciál inhibovať aktivitu prenášača organických aniónov (OAT)1, OAT3, prenášača organických katiónov (OCT)2, polypeptidu prenášajúceho organické anióny (OATP)1B1, OATP1B3 a pumpy na export žľových solí (BSEP).

Osobitné skupiny pacientov

Vek, pohlavie a telesná hmotnosť

Na základe farmakokinetickej analýzy u 183 pacientov s rakovinou (50 mužov a 133 žien vo veku od 22 do 89 rokov, telesná hmotnosť od 38 do 123 kg), pohlavie nemá žiadny vplyv na expozíciu palbociklibu a vek a telesná hmotnosť nemajú žiadny klinicky významný účinok na expozíciu palbociklibu.

Pediatrická populácia

Farmakokinetika palbociklibu nebola hodnotená u pacientov vo veku < 18 rokov.

Porucha funkcie pečene

Údaje z farmakokinetických skúšaní u účastníkov s rôznymi stupňami funkcie pečene naznačujú, že v porovnaní s účastníkmi s normálnou funkciou pečene sa u účastníkov s miernou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh trieda A) expozícia neviazanému palbociklibu (neviazané AUC_{inf}) znížila o 17 % a u účastníkov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh trieda B) sa zvýšila o 34 % a závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh trieda C) sa zvýšila o 77 %. Maximálna expozícia neviazanému palbociklibu (neviazaná C_{max}) sa zvýšila v porovnaní s účastníkmi s normálnou funkciou pečene pri miernej poruche funkcie pečene o 7 %, pri stredne závažnej o 38 % a pri závažnej o 72 %. Navyše na základe farmakokinetickej populačnej analýzy, ktorá zahŕňala 183 pacientov s pokročilou rakovinou, kde malo 40 pacientov miernu poruchu funkcie pečene podľa klasifikácie National Cancer Institute (NCI) (celkový bilirubín \leq horný limit normy (ULN, *upper limit of normal*) a hladina aspartátaminotransferázy (AST) $>$ ULN alebo celkový bilirubín $>$ 1,0 - 1,5 \times ULN a akákoľvek hladina AST), nemala mierna porucha funkcie pečene žiadny vplyv na farmakokinetiku (PK) palbociklibu.

Porucha funkcie obličiek

Údaje z farmakokinetických skúšaní u účastníkov s rôznymi stupňami funkcie obličiek naznačujú, že v porovnaní s účastníkmi s normálnou funkciou obličiek ($CrCl \geq 90$ ml/min) sa pri miernej poruche funkcie obličiek (60 ml/min \leq $CrCl < 90$ ml/min) celková expozícia palbociklibu (AUC_{inf}) zvýšila o 39 %, pri stredne závažnej poruche funkcie obličiek (30 ml/min \leq $CrCl < 60$ ml/min) o 42 % a pri závažnej poruche funkcie obličiek ($CrCl < 30$ ml/min) o 31 %. Maximálna expozícia palbociklibu (C_{max}) sa v porovnaní s účastníkmi s normálnou funkciou obličiek zvýšila pri miernej poruche funkcie obličiek o 17 %, pri stredne závažnej o 12 % a pri závažnej o 15 %. Navyše na základe farmakokinetickej populačnej analýzy, ktorá zahŕňala 183 pacientov s pokročilou rakovinou, kde malo 73 pacientov miernu poruchu funkcie obličiek a 29 pacientov stredne závažnú poruchu funkcie obličiek, nemala mierna ani stredne závažná porucha funkcie obličiek žiadny vplyv na PK palbociklibu. Farmakokinetika palbociklibu sa neskúmala u pacientov vyžadujúcich hemodialýzu.

Etnická príslušnosť

Vo farmakokinetickom klinickom skúšaní na zdravých dobrovoľníkoch boli po jednej perorálnej dávke hodnoty AUC_{inf} a C_{max} palbociklibu o 30 % a 35 %, v tomto poradí, vyššie u japonských účastníkov v porovnaní s neázijskými účastníkmi. Avšak toto zistenie nebolo konzistentne reprodukované po podaní viacerých dávok v nasledujúcich klinických skúšaníach u japonských alebo ázijských pacientov s karcinómom prsníka. Na základe analýzy údajov kumulatívnej farmakokinetiky, bezpečnosti a účinnosti v ázijských a neázijských populáciách nie sú u pacientov ázijskej rasy považované za potrebné žiadne úpravy dávkovania.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nálezy u potkanov a psov v štúdiách trvajúcich do 39 týždňov na primárnych cieľových orgánoch s možným významom u ľudí zahŕňali účinky na hematolymfopoézu a mužské pohlavné orgány. Účinky na metabolizmus glukózy boli v štúdiách len na potkanoch s trvaním ≥ 15 týždňov spojené s nálezmi v pankrease a sekundárnymi účinkami na oči, zuby, obličky a tukové tkanivo. Zmeny kostí boli pozorované len u potkanov po 27 týždňoch podávania. Tieto systémové toxicity boli pozorované vo všeobecnosti pri klinicky relevantných expozíciách na základe AUC. Okrem toho boli u diaľkovo monitorovaných psov pri dávke ≥ 4 -násobku klinickej expozície u ľudí na základe C_{\max} pozorované kardiovaskulárne účinky (predĺženie QTc, znížená pulzová frekvencia, zvýšený RR interval a systolický krvný tlak). Reverzibilita účinku na homeostázu glukózy, pankreas, oko, obličku a kosť nebola stanovená po 12-týždňovom období bez podávania, zatiaľ čo bol pozorovaný čiastočný až úplný návrat účinkov na hematolymfopoetický a mužský pohlavný systém, zuby a tukové tkanivo.

Karcinogenita

Karcinogenita palbociklibu sa vyhodnocovala v 6-mesačnej štúdii na transgénnych myšiach a v 2-ročnej štúdii na potkanoch. Palbociklib bol negatívny z hľadiska karcinogenity u transgénnych myší v dávkach do 60 mg/kg/deň (úroveň bez pozorovaného účinku – „No Observed Effect Level“, [NOEL] predstavuje približne 11-násobok humánnej klinickej expozície na základe AUC). Neoplastické nálezy u potkanov súvisiace s palbociklibom zahŕňali zvýšený výskyt mikrogliálnych bunkových nádorov v centrálnom nervovom systéme samčiek pri dávke 30 mg/kg/deň. U samičiek potkanov sa nepozorovali žiadne neoplastické nálezy pri akejkoľvek dávke do 200 mg/kg/deň. NOEL pre karcinogénne účinky súvisiace s palbociklibom bol u samčiek 10 mg/kg/deň (približne 2-násobok humánnej klinickej expozície na základe AUC) a u samičiek 200 mg/kg/deň (približne 4-násobok humánnej klinickej expozície na základe AUC). Relevantnosť neoplastického nálezu u samčiek potkanov pre ľudí nie je známa.

Genotoxicita

Palbociklib nebol mutagénny v teste reverzných mutácií u baktérií (Amesov test) a neindukoval štruktúrne chromozómové aberácie v *in vitro* teste chromozómovej aberácie v ľudských lymfocytoch.

Palbociklib indukoval mikrojadrá pomocou aneugenického mechanizmu v ovariálnych bunkách čínskych škrečkov *in vitro* a v kostnej dreni samcov potkanov pri dávkach ≥ 100 mg/kg/deň. Expozícia zvierat pri hladine bez pozorovaného účinku pre aneugenicitu bola približne 7-násobná oproti klinickej expozícii ľudí na základe AUC.

Porucha plodnosti

Palbociklib neovplyvnil párenie ani plodnosť u samíc potkanov pri žiadnej z testovaných dávok do 300 mg/kg/deň (približne 3-násobok klinickej expozície u ľudí na základe AUC) a v samičích reprodukčných tkanivách neboli pri štúdiách toxicity opakovanej dávky do 300 mg/kg/deň u potkanov a 3 mg/kg/deň u psov (približne 3-násobok, resp. 5-násobok klinickej expozície u ľudí na základe AUC) pozorované žiadne nežiaduce účinky.

Na základe neklinických nálezov u potkanov a psov sa pri palbociklibe uvažuje, že môže potenciálne poškodiť reprodukčné funkcie a plodnosť u mužov. S palbociklibom súvisiace nálezy v semenníkoch, nadsemenníkoch, prostate a semennom vaku zahŕňali zníženie hmotnosti orgánu, atrofiu alebo degeneráciu, hypospermiu, intratubulárne bunkové úlomky, zníženie pohyblivosť a hustotu spermií a zníženie sekrécie. Tieto nálezy boli pozorované u potkanov a/alebo psov pri expozíciách ≥ 9 -násobných, resp. subterapeutických oproti klinickým expozíciám u ľudí na základe AUC. Po 4-týždňovom, resp. 12-týždňovom období bez podania dávky bola pozorovaná čiastočná reverzibilita účinkov na mužské pohlavné orgány u potkanov a psov. Napriek týmto nálezom ohľadom mužských pohlavných orgánov sa nevyskytli žiadne účinky na párenie alebo plodnosť u samcov potkanov pri projektovaných expozíciách 13-násobne vyšších ako klinické expozície u ľudí na základe AUC.

Vývinová toxicita

Palbociklib je reverzibilný inhibitor cyklín-dependentných kináz 4 a 6, ktoré sú zahrnuté v regulácii bunkového cyklu. Preto môže existovať riziko poškodenia plodu pri užívaní v tehotenstve. Palbociklib mal u gravidných zvierat toxické účinky na plod. U potkanov bola pri dávke ≥ 100 mg/kg/deň pozorovaná zvýšená frekvencia kostrových variácií (zvýšená frekvencia výskytu rebra na siedmom krčnom stavci). U potkanov boli pri maternálne toxickej dávke 300 mg/kg/deň (3-násobok klinickej expozície u ľudí na základe AUC) pozorované znížené telesné hmotnosti plodov a pri maternálne toxickej dávke 20 mg/kg/deň u králikov (4-násobok klinickej expozície u ľudí na základe AUC) bola zvýšená frekvencia kostrových variácií vrátane malých článkov prstov na prednej končatine. Reálna expozícia plodu a prenos cez placentu sa neskúmali.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah tablety

Mikrokryštalická celulóza
Koloidný oxid kremičitý
Krospovidón
Stearát horečnatý
Kyselina jantárová

Filmový obal

Hypromelóza (E464)
Oxid titaničitý (E171)
Triacetín
Hlinitý lak indigokarmínu (E132)
Červený oxid železa (E172) (iba 75 mg a 125 mg tablety)
Žltý oxid železa (E172) (iba 100 mg tablety)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.
Uchovávajte v pôvodnom blistrovom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/OPA/Al/PVC/Al blister obsahujúci 7 filmom obalených tabliet (1 filmom obalená tableta v bunke). Každá škatuľa obsahuje 21 filmom obalených tabliet (3 blistre v škatuli) alebo 63 filmom obalených tabliet (9 blistrov v škatuli).

PVC/OPA/Al/PVC/Al blister obsahujúci 7 filmom obalených tabliet (1 filmom obalená tableta v bunke) v puzdre. Každá škatuľa obsahuje 21 filmom obalených tabliet (3 puzdrá v škatuli).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

IBRANCE 75 mg filmom obalené tablety

EU/1/16/1147/010 (21 filmom obalených tabliet v škatuli)

EU/1/16/1147/011 (63 filmom obalených tabliet v škatuli)

EU/1/16/1147/016 (21 filmom obalených tabliet v škatuli)

IBRANCE 100 mg filmom obalené tablety

EU/1/16/1147/012 (21 filmom obalených tabliet v škatuli)

EU/1/16/1147/013 (63 filmom obalených tabliet v škatuli)

EU/1/16/1147/017 (21 filmom obalených tabliet v škatuli)

IBRANCE 125 mg filmom obalené tablety

EU/1/16/1147/014 (21 filmom obalených tabliet v škatuli)

EU/1/16/1147/015 (63 filmom obalených tabliet v škatuli)

EU/1/16/1147/018 (21 filmom obalených tabliet v škatuli)

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 09. novembra 2016

Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Nemecko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL – 75 MG KAPSULY

1. NÁZOV LIEKU

IBRANCE 75 mg tvrdé kapsuly
palbociklib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 75 mg palbociklibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

21 tvrdých kapsúl
63 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/16/1147/001 (21 tvrdých kapsúl)
EU/1/16/1147/007 (63 tvrdých kapsúl)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

IBRANCE 75 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

75 MG KAPSULY

1. NÁZOV LIEKU

IBRANCE 75 mg tvrdé kapsuly
palbociklib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pfizer Europe MA EEIG

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

OZNAČENIE FLAŠE – 75 MG KAPSULY

1. NÁZOV LIEKU

IBRANCE 75 mg tvrdé kapsuly
palbociklib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 75 mg palbociklibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

21 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými

požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/16/1147/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

IBRANCE 75 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL – 100 MG KAPSULY

1. NÁZOV LIEKU

IBRANCE 100 mg tvrdé kapsuly
palbociklib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 100 mg palbociklibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

21 tvrdých kapsúl
63 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/16/1147/003 (21 tvrdých kapsúl)
EU/1/16/1147/008 (63 tvrdých kapsúl)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

IBRANCE 100 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

100 MG KAPSULY

1. NÁZOV LIEKU

IBRANCE 100 mg tvrdé kapsuly
palbociklib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pfizer Europe MA EEIG

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

OZNAČENIE FLAŠE – 100 MG KAPSULY

1. NÁZOV LIEKU

IBRANCE 100 mg tvrdé kapsuly
palbociklib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 100 mg palbociklibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

21 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/16/1147/004

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

IBRANCE 100 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL – 125 MG KAPSULY

1. NÁZOV LIEKU

IBRANCE 125 mg tvrdé kapsuly
palbociklib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 125 mg palbociklibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

21 tvrdých kapsúl
63 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/16/1147/005 (21 tvrdých kapsúl)
EU/1/16/1147/009 (63 tvrdých kapsúl)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

IBRANCE 125 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

125 MG KAPSULY

1. NÁZOV LIEKU

IBRANCE 125 mg tvrdé kapsuly
palbociklib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pfizer Europe MA EEIG

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

OZNAČENIE FLAŠE – 125 MG KAPSULY

1. NÁZOV LIEKU

IBRANCE 125 mg tvrdé kapsuly
palbociklib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 125 mg palbociklibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

21 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/16/1147/006

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

IBRANCE 125 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL – ŠKATUĽA NA BLISTRE SO 75 MG TABLETAMI

1. NÁZOV LIEKU

IBRANCE 75 mg filmom obalené tablety
palbociklib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 75 mg palbociklibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

21 filmom obalených tabliet v blistroch
63 filmom obalených tabliet v blistroch

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom blistrovom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/16/1147/010 (21 filmom obalených tabliet)
EU/1/16/1147/011 (63 filmom obalených tabliet)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

IBRANCE 75 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

75 MG TABLETY

1. NÁZOV LIEKU

IBRANCE 75 mg tablety
palbociklib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pfizer Europe MA EEIG

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Po, Ut, St, Št, Pi, So, Ne

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL – ŠKATUĽA NA PUZDRÁ S BLISTRAMI SO 75 MG TABLETAMI

1. NÁZOV LIEKU

IBRANCE 75 mg filmom obalené tablety
palbociklib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 75 mg palbociklibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

21 filmom obalených tabliet (3 puzdrá s blistrami po 7 tabliet)

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom blistrovom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/16/1147/016

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

IBRANCE 75 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

VNÚTORNÁ ŠKATUEKA – PUZDRO SO 75 MG TABLETAMI

1. NÁZOV LIEKU

IBRANCE 75 mg filmom obalené tablety
palbociklib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 75 mg palbociklibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

7 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

IBRANCE je na perorálne použitie. Užívajte IBRANCE jedenkrát denne v približne rovnakom čase každý deň s jedlom alebo bez jedla.

Prehltnite tabletu vcelku a zapite ju pohárom vody. Tablety nežujte ani nedrvtvte. Tablety pred prehltnutím nerozdeľujte. Nesmie sa užiť žiadna tableta, ktorá je zlomená, prasknutá alebo inak porušená.

Ak zabudnete užiť dávku alebo vraciate, užite ďalšiu dávku podľa liečebného plánu. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechané tablety.

Neprestávajúce užívať IBRANCE, kým vám to nepovie váš lekár. Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárničky.

Týždeň: 1	2	3
Týždeň: 4	Bez IBRANCE	

Pre balenie na tento týždeň,
vyššie zakrúžkujte aktuálny týždeň liečby.
IBRANCE začnite užívať v ten deň
týždňa, v ktorý ste dostali svoj liek.
Svoju dávku IBRANCE užívajte každý
deň v približne **rovnakom čase**.

**Uveďte čas, kedy užívate
svoju dennú dávku:**

—:—

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajúce mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v pôvodnom blistrovom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/16/1147/016

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

IBRANCE 75 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

75 MG TABLETY V PUZDRE

1. NÁZOV LIEKU

IBRANCE 75 mg tablety
palbociklib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pfizer Europe MA EEIG

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

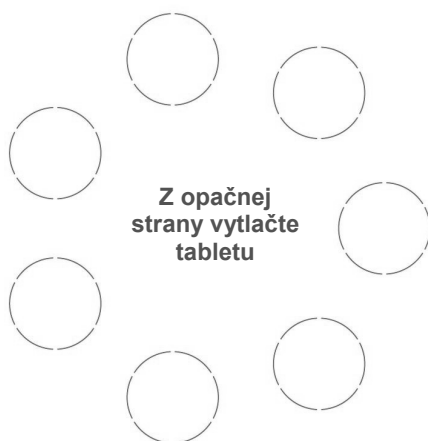
EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Po, Ut, St, Št, Pi, So, Ne
Tabletu vyberte vytlačéním



ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL – ŠKATUĽA NA BLISTRE SO 100 MG TABLETAMI

1. NÁZOV LIEKU

IBRANCE 100 mg filmom obalené tablety
palbociklib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg palbociklibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

21 filmom obalených tabliet v blistroch
63 filmom obalených tabliet v blistroch

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom blistrovom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/16/1147/012 (21 filmom obalených tabliet)
EU/1/16/1147/013 (63 filmom obalených tabliet)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

IBRANCE 100 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

100 MG TABLETY

1. NÁZOV LIEKU

IBRANCE 100 mg tablety
palbociklib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pfizer Europe MA EEIG

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Po, Ut, St, Št, Pi, So, Ne

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL – ŠKATUĽA NA PUZDRÁ S BLISTRAMI SO 100 MG TABLETAMI

1. NÁZOV LIEKU

IBRANCE 100 mg filmom obalené tablety
palbociklib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg palbociklibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

21 filmom obalených tabliet (3 puzdrá s blistrami po 7 tabliet)

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom blistrovom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/16/1147/017

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

IBRANCE 100 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

VNÚTORNÁ ŠKATUEKA – PUZDRO SO 100 MG TABLETAMI

1. NÁZOV LIEKU

IBRANCE 100 mg filmom obalené tablety
palbociklib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg palbociklibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

7 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

IBRANCE je na perorálne použitie. Užívajte IBRANCE jedenkrát denne v približne rovnakom čase každý deň s jedlom alebo bez jedla.

Prehltnite tabletu vcelku a zapite ju pohárom vody. Tablety nežujte ani nedrvtte. Tablety pred prehltnutím nerozdeľujte. Nesmie sa užiť žiadna tableta, ktorá je zlomená, prasknutá alebo inak porušená.

Ak zabudnete užiť dávku alebo vraciate, užite ďalšiu dávku podľa liečebného plánu. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechané tablety.

Neprestávajúce užívať IBRANCE, kým vám to nepovie váš lekár. Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnik.

Týždeň: 1	2	3
Týždeň: 4	Bez IBRANCE	

Pre balenie na tento týždeň,

vyššie zakrúžkujte aktuálny týždeň liečby.

IBRANCE začnite užívať v ten deň týždňa, v ktorý ste dostali svoj liek.

Svoju dávku IBRANCE užívajte každý deň v približne **rovnakom čase**.

Uveďte čas, kedy užívate svoju dennú dávku:

—:—

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom blistrovom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/16/1147/017

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

IBRANCE 100 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

100 MG TABLETY V PUZDRE

1. NÁZOV LIEKU

IBRANCE 100 mg tablety
palbociklib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pfizer Europe MA EEIG

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

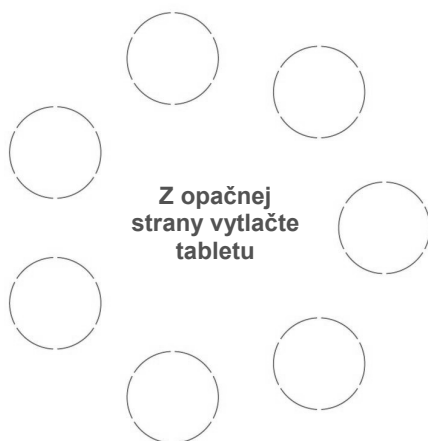
EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Po, Ut, St, Št, Pi, So, Ne
Tabletu vyberte vytlačéním



ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL – ŠKATUĽA NA BLISTRE SO 125 MG TABLETAMI

1. NÁZOV LIEKU

IBRANCE 125 mg filmom obalené tablety
palbociklib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 125 mg palbociklibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

21 filmom obalených tabliet v blistroch
63 filmom obalených tabliet v blistroch

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom blistrovom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/16/1147/014 (21 filmom obalených tabliet)
EU/1/16/1147/015 (63 filmom obalených tabliet)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

IBRANCE 125 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

125 MG TABLETY

1. NÁZOV LIEKU

IBRANCE 125 mg tablety
palbociklib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pfizer Europe MA EEIG

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Po, Ut, St, Št, Pi, So, Ne

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL – ŠKATUĽA NA PUZDRÁ S BLISTRAMI SO 125 MG TABLETAMI

1. NÁZOV LIEKU

IBRANCE 125 mg filmom obalené tablety
palbociklib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 125 mg palbociklibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

21 filmom obalených tabliet (3 puzdrá s blistrami po 7 tabliet)

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom blistrovom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/16/1147/018

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

IBRANCE 125 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

VNÚTORNÁ ŠKATUEKA – PUZDRO SO 125 MG TABLETAMI

1. NÁZOV LIEKU

IBRANCE 125 mg filmom obalené tablety
palbociklib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 125 mg palbociklibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

7 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

IBRANCE je na perorálne použitie. Užívajte IBRANCE jedenkrát denne v približne rovnakom čase každý deň s jedlom alebo bez jedla.

Prehltnite tabletu vcelku a zapite ju pohárom vody. Tablety nežujte ani nedrvtte. Tablety pred prehltnutím nerozdeľujte. Nesmie sa užiť žiadna tableta, ktorá je zlomená, prasknutá alebo inak porušená.

Ak zabudnete užiť dávku alebo vraciate, užite ďalšiu dávku podľa liečebného plánu. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechané tablety.

Neprestávajte užívať IBRANCE, kým vám to nepovie váš lekár. Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

Týždeň: 1	2	3
Týždeň: 4	Bez IBRANCE	

Pre balenie na tento týždeň,
vyššie zakrúžkujte aktuálny týždeň
liečby.
IBRANCE začnite užívať v ten deň
týždňa, v ktorý ste dostali svoj liek.
Svoju dávku IBRANCE užívajte každý
deň v približne **rovnakom čase**.

**Uveďte čas, kedy užívate
svoju dennú dávku:**

—:—

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom blistrovom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými
požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/16/1147/018

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

IBRANCE 125 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

125 MG TABLETY V PUZDRE

1. NÁZOV LIEKU

IBRANCE 125 mg tablety
palbociklib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pfizer Europe MA EEIG

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

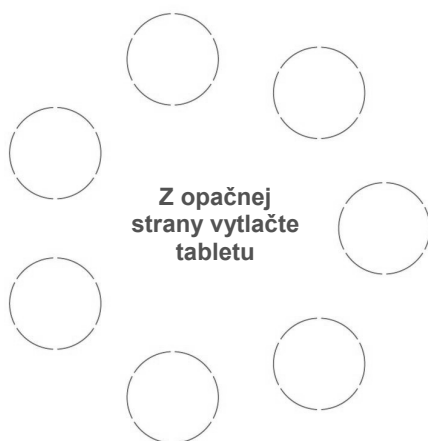
EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Po, Ut, St, Št, Pi, So, Ne
Tabletu vyberte vytlačéním



B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

IBRANCE 75 mg tvrdé kapsuly
IBRANCE 100 mg tvrdé kapsuly
IBRANCE 125 mg tvrdé kapsuly

palbociklib

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je IBRANCE a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete IBRANCE
3. Ako užívať IBRANCE
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať IBRANCE
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je IBRANCE a na čo sa používa

IBRANCE je liek proti rakovine obsahujúci liečivo palbociklib.

Palbociklib funguje tak, že blokuje bielkoviny nazývané cyklín-dependentné kinázy 4 a 6, ktoré regulujú rast bunky a jej delenie. Blokovanie týchto bielkovín môže spomaliť rast rakovinových buniek a oneskoriť zhoršenie vášho ochorenia.

IBRANCE sa používa na liečbu pacientov s určitými typmi rakoviny prsníka (pozitívna na prítomnosť hormonálnych receptorov, negatívna na prítomnosť receptora pre ľudský epidermálny rastový faktor 2), ktoré sa rozšírili mimo pôvodného nádoru a/alebo do iných orgánov. Podáva sa spolu s inhibítormi aromatáz alebo fulvestrantom, ktoré sa používajú na hormonálnu liečbu rakoviny.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete IBRANCE

Neužívajte IBRANCE

- ak ste alergický na palbociklib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- Počas užívania IBRANCE sa treba vyhnúť prípravkom obsahujúcim ľubovník bodkovaný, rastlinný liek používaný na liečbu miernej depresie a úzkosti.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať IBRANCE, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

IBRANCE môže znižovať počet vašich bielych krviniek a oslabovať váš imunitný systém. Preto u vás môže byť zvýšené riziko infekcie, kým užívate IBRANCE.

Ak sa u vás objavia akékoľvek prejavy alebo príznaky infekcie, ako zimnica alebo horúčka, povedzte o tom svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

Počas liečby budete podstupovať pravidelné krvné testy, aby sa skontrolovalo, či IBRANCE ovplyvňuje vaše krvné bunky (biele krvinky, červené krvinky a krvné doštičky).

IBRANCE môže počas liečby spôsobiť závažný alebo život ohrozujúci zápal pľúc, ktorý môže viesť k úmrtiu. Okamžite kontaktujte svojho lekára, ak sa u vás objaví nový príznak alebo ak dôjde k zhoršeniu akéhokoľvek z nasledovných príznakov vrátane:

- ťažkosti s dýchaním alebo dýchavičnosť,
- suchý kašeľ,
- bolesť na hrudníku.

Deti a dospelí

IBRANCE nie je určený na používanie u detí a dospelých (do veku 18 rokov).

Iné lieky a IBRANCE

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. IBRANCE môže ovplyvniť spôsob, ktorým fungujú niektoré iné lieky.

Najmä nasledujúce lieky môžu zvýšiť riziko vedľajších účinkov IBRANCE:

- lopinavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, telaprevir, sachinavir používané na liečbu HIV infekcie/AIDS,
- klaritromycín a telitromycín – antibiotiká používané na liečbu bakteriálnych infekcií,
- vorikonazol, itraconazol, ketokonazol a posakonazol používané na liečbu plesňových infekcií,
- nefazodón používaný na liečbu depresie.

Pri nasledujúcich liekoch hrozí pri užívaní s IBRANCE zvýšené riziko vedľajších účinkov:

- chinidín bežne používaný na liečbu problémov so srdcovým rytmom,
- kolchicín používaný na liečbu dny,
- pravastatín a rosuvastatín používané na liečbu vysokých hladín cholesterolu,
- sulfasalazín používaný na liečbu reumatoidnej artritídy,
- alfentanil používaný na anestéziu pri operácii, fentanyl používaný počas prípravných postupov na úľavu od bolesti a tiež ako anestetikum,
- cyklosporín, everolimus, takrolimus a sirolimus používané pri transplantácii orgánov proti odmietnutiu,
- dihydroergotamín a ergotamín používané na liečbu migrény,
- pimozid používaný na liečbu schizofrénie a chronickej psychózy.

Nasledujúce lieky môžu znížiť účinok IBRANCE:

- karbamazepín a fenytoín používané na zastavenie epileptických záchvatov alebo kŕčov,
- enzalutamid používaný na liečbu rakoviny prostaty,
- rifampicín používaný na liečbu tuberkulózy (TBC),
- ľubovník bodkovaný, bylina používaná na liečbu miernej depresie a úzkosti.

IBRANCE a jedlo a nápoje

Počas užívania IBRANCE sa vyhnite grapefruitu a grapefruitovému džúsu, pretože môžu zhoršiť vedľajšie účinky IBRANCE.

Tehotenstvo a dojčenie a plodnosť

Neužívajte IBRANCE, ak ste tehotná.

Počas užívania IBRANCE by ste nemali otehotnieť.

Ak existuje nejaká šanca, že by ste mohli vy alebo vaša partnerka splodiť dieťa, poraďte sa so svojim lekárom ohľadom antikoncepcie.

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Ženy v plodnom veku, ktoré užívajú tento liek, alebo ich partneri mužského pohlavia musia používať adekvátne metódy antikoncepcie (napr. dvojbariérová antikoncepcia, ako je kondóm a diafragma). Tieto metódy sa musia používať počas liečby a po dokončení liečby u žien aspoň 3 týždne a u mužov aspoň 14 týždňov.

Dojčenie

Nemali by ste dojčiť počas užívania IBRANCE. Nie je známe, či sa IBRANCE vylučuje do materského mlieka.

Plodnosť

Palbociklib môže znižovať plodnosť mužov.

Preto by muži mali zvážiť konzerváciu spermií pred začatím užívania IBRANCE.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Veľmi častým vedľajším účinkom IBRANCE je únava. Ak sa cítite neobvykle unavený, dávajte pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov obzvlášť pozor.

IBRANCE obsahuje laktózu a sodík

Tento liek obsahuje laktózu (nachádza sa v mlieku a mliečnych výrobkoch). Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej kapsule, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať IBRANCE

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka IBRANCE je 125 mg jedenkrát denne počas 3 týždňov s nasledujúcou 1-týždňovou prestávkou bez užívania IBRANCE. Váš lekár vám povie, koľko kapsúl IBRANCE máte užiť.

Ak sa u vás počas užívania IBRANCE objavia nejaké vedľajšie účinky (pozri časť 4 „Možné vedľajšie účinky“), váš lekár môže znížiť vašu dávku alebo zastaviť liečbu dočasne alebo natrvalo. Dávka môže byť znížená na ďalšie dostupné sily 100 mg alebo 75 mg.

Užívajte IBRANCE jedenkrát denne v približne rovnakom čase každý deň s jedlom, najlepšie s hlavným jedlom.

Prehltnite kapsuly vcelku a zapite ich pohárom vody. Kapsuly nežujte ani nedrvtvte. Kapsuly neotvárajte.

Ak užijete viac IBRANCE, ako máte

Ak užijete viac IBRANCE, ako máte, ihneď vyhľadajte svojho lekára alebo choďte do nemocnice. Môže byť potrebné urgentné ošetrovanie.

Vezmite so sebou škatuľku a túto písomnú informáciu, aby lekár vedel, čo ste užili.

Ak zabudnete užiť IBRANCE

Ak zabudnete užiť dávku alebo vraciate, užite ďalšiu dávku podľa liečebného plánu. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechané kapsuly.

Ak prestanete užívať IBRANCE

Neprestávajte užívať IBRANCE, kým vám to nepovie lekár.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnik.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Ak máte niektorý z týchto príznakov, ihneď kontaktujte svojho lekára:

- horúčka, zimnica, slabosť, dýchavičnosť, krvácanie či náchylnosť na tvorbu modrín, ktoré môžu byť prejavom vážnej poruchy krvi.
- ťažkosti s dýchaním, suchý kašeľ alebo bolesť na hrudníku, ktoré môžu byť prejavom zápalu pľúc.

Ostatné vedľajšie účinky IBRANCE môžu zahŕňať:

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

infekcie
zníženie počtu bielych krviniek, červených krviniek a krvných doštičiek
pocit únavy
znížená chuť do jedla
zápal úst a pier (stomatitída), nevoľnosť, vracanie, hnačka
vyrážka
vypadávanie vlasov
slabosť
horúčka
abnormality v pečeneových krvných testoch
suchá koža

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

horúčka s poklesom počtu bielych krviniek (febrilná neutropénia)
rozmazané videnie, zvýšené slzenie, suché oko
zmena chuti (dysgeúzia)
krvácanie z nosa

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

Zápal kože, ktorý spôsobuje červené šupinaté škvrny a môže ho sprevádzať bolesť kĺbov a horúčka (kožný lupus erythematosus [CLE]).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať IBRANCE

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na fľaši alebo na blistri a škatuľke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Neužívajte tento liek, ak spozorujete poškodenie obalu alebo známky manipulácie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo IBRANCE obsahuje

- Liečivo je palbociklib. Tvrdé kapsuly IBRANCE sa dodávajú s rôznou silou:
 - IBRANCE 75 mg tvrdé kapsuly: každá kapsula obsahuje 75 mg palbociklibu.
 - IBRANCE 100 mg tvrdé kapsuly: každá kapsula obsahuje 100 mg palbociklibu.
 - IBRANCE 125 mg tvrdé kapsuly: každá kapsula obsahuje 125 mg palbociklibu.
- Ďalšie zložky sú:
Obsah kapsuly: mikrokryštalická celulóza, monohydrát laktózy, glykolát sodného škrobu, koloidný oxid kremičitý bezvodý, stearát horečnatý.
Obal kapsuly: želatína, červený oxid železa (E172), žltý oxid železa (E172), oxid titaničitý (E171).
Tlačiarenský atrament: šelak, oxid titaničitý (E171), hydroxid amónny (28 % roztok), propylénglykol, simetikón (pozri časť 2 „IBRANCE obsahuje laktózu a sodík“).

Ako vyzerá IBRANCE a obsah balenia

- IBRANCE 75 mg sa dodáva ako nepriehľadné tvrdé kapsuly so svetlooranžovým telom (bielym vytlačené „PBC 75“) a svetlooranžovým vrchnákom (bielym vytlačené „Pfizer“).
- IBRANCE 100 mg sa dodáva ako nepriehľadné tvrdé kapsuly so svetlooranžovým telom (bielym vytlačené „PBC 100“) a karamelovým vrchnákom (bielym vytlačené „Pfizer“).
- IBRANCE 125 mg sa dodáva ako nepriehľadné tvrdé kapsuly s karamelovým telom (bielym vytlačené „PBC 125“) a karamelovým vrchnákom (bielym vytlačené „Pfizer“).

IBRANCE 75 mg, 100 mg a 125 mg sú dostupné v blistrových baleniach po 21 alebo 63 tvrdých kapsúl a v plastových fľašiach s obsahom 21 tvrdých kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België / Belgique / 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 A.E.
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

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<http://www.ema.europa.eu>.

Písomná informácia pre používateľa

IBRANCE 75 mg filmom obalené tablety
IBRANCE 100 mg filmom obalené tablety
IBRANCE 125 mg filmom obalené tablety

palbociklib

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je IBRANCE a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete IBRANCE
3. Ako užívať IBRANCE
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať IBRANCE
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je IBRANCE a na čo sa používa

IBRANCE je liek proti rakovine obsahujúci liečivo palbociklib.

Palbociklib funguje tak, že blokuje bielkoviny nazývané cyklín-dependentné kinázy 4 a 6, ktoré regulujú rast bunky a jej delenie. Blokovanie týchto bielkovín môže spomaliť rast rakovinových buniek a oneskoriť zhoršenie vášho ochorenia.

IBRANCE sa používa na liečbu pacientov s určitými typmi rakoviny prsníka (pozitívna na prítomnosť hormonálnych receptorov, negatívna na prítomnosť receptora pre ľudský epidermálny rastový faktor 2), ktoré sa rozšírili mimo pôvodného nádoru a/alebo do iných orgánov. Podáva sa spolu s inhibítormi aromatáz alebo fulvestrantom, ktoré sa používajú na hormonálnu liečbu rakoviny.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete IBRANCE

Neužívajte IBRANCE

- ak ste alergický na palbociklib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- Počas užívania IBRANCE sa treba vyhnúť prípravkom obsahujúcim ľubovník bodkovaný, rastlinný liek používaný na liečbu miernej depresie a úzkosti.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať IBRANCE, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

IBRANCE môže znižovať počet vašich bielych krviniek a oslabovať váš imunitný systém. Preto u vás môže byť zvýšené riziko infekcie, kým užívate IBRANCE.

Ak sa u vás objavia akékoľvek prejavy alebo príznaky infekcie, ako zimnica alebo horúčka, povedzte o tom svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestře.

Počas liečby budete podstupovať pravidelné krvné testy, aby sa skontrolovalo, či IBRANCE ovplyvňuje vaše krvné bunky (biele krvinky, červené krvinky a krvné doštičky).

IBRANCE môže počas liečby spôsobiť závažný alebo život ohrozujúci zápal pľúc, ktorý môže viesť k úmrtiu. Okamžite kontaktujte svojho lekára, ak sa u vás objaví nový príznak alebo ak dôjde k zhoršeniu akéhokoľvek z nasledovných príznakov vrátane:

- ťažkosti s dýchaním alebo dýchavičnosť,
- suchý kašeľ,
- bolesť na hrudníku.

Deti a dospelí

IBRANCE nie je určený na používanie u detí a dospelých (do veku 18 rokov).

Iné lieky a IBRANCE

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. IBRANCE môže ovplyvniť spôsob, ktorým fungujú niektoré iné lieky.

Najmä nasledujúce lieky môžu zvýšiť riziko vedľajších účinkov IBRANCE:

- lopinavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, telaprevir, sachinavir používané na liečbu HIV infekcie/AIDS,
- klaritromycín a telitromycín – antibiotiká používané na liečbu bakteriálnych infekcií,
- vorikonazol, itraconazol, ketokonazol a posakonazol používané na liečbu plesňových infekcií,
- nefazodón používaný na liečbu depresie.

Pri nasledujúcich liekoch hrozí pri užívaní s IBRANCE zvýšené riziko vedľajších účinkov:

- chinidín bežne používaný na liečbu problémov so srdcovým rytmom,
- kolchicín používaný na liečbu dny,
- pravastatín a rosuvastatín používané na liečbu vysokých hladín cholesterolu,
- sulfasalazín používaný na liečbu reumatoidnej artritídy,
- alfentanil používaný na anestéziu pri operácii, fentanyl používaný počas prípravných postupov na úľavu od bolesti a tiež ako anestetikum,
- cyklosporín, everolimus, takrolimus a sirolimus používané pri transplantácii orgánov proti odmietnutiu,
- dihydroergotamín a ergotamín používané na liečbu migrény,
- pimozid používaný na liečbu schizofrénie a chronickej psychózy.

Nasledujúce lieky môžu znížiť účinok IBRANCE:

- karbamazepín a fenytoín používané na zastavenie epileptických záchvatov alebo kŕčov,
- enzalutamid používaný na liečbu rakoviny prostaty,
- rifampicín používaný na liečbu tuberkulózy (TBC),
- ľubovník bodkovaný, bylina používaná na liečbu miernej depresie a úzkosti.

IBRANCE a jedlo a nápoje

IBRANCE tablety sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla.

Počas užívania IBRANCE sa vyhnite grapefruitu a grapefruitovému džúsu, pretože môžu zhoršiť vedľajšie účinky IBRANCE.

Tehotenstvo a dojčenie a plodnosť

Neužívajte IBRANCE, ak ste tehotná.

Počas užívania IBRANCE by ste nemali otehotnieť.

Ak existuje nejaká šanca, že by ste mohli vy alebo vaša partnerka splodiť dieťa, poraďte sa so svojim lekárom ohľadom antikoncepcie.

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Ženy v plodnom veku, ktoré užívajú tento liek, alebo ich partneri mužského pohlavia musia používať adekvátne metódy antikoncepcie (napr. dvojbariérová antikoncepcia, ako je kondóm a diafragma). Tieto metódy sa musia používať počas liečby a po dokončení liečby u žien aspoň 3 týždne a u mužov aspoň 14 týždňov.

Dojčenie

Nemali by ste dojčiť počas užívania IBRANCE. Nie je známe, či sa IBRANCE vylučuje do materského mlieka.

Plodnosť

Palbociklib môže znižovať plodnosť mužov.

Preto by muži mali zvážiť konzerváciu spermií pred začatím užívania IBRANCE.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Veľmi častým vedľajším účinkom IBRANCE je únava. Ak sa cítite neobvykle unavený, dávajte pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov obzvlášť pozor.

3. Ako užívať IBRANCE

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka IBRANCE je 125 mg jedenkrát denne počas 3 týždňov s nasledujúcou 1-týždňovou prestávkou bez užívania IBRANCE. Váš lekár vám povie, koľko tabliet IBRANCE máte užiť.

Ak sa u vás počas užívania IBRANCE objavia nejaké vedľajšie účinky (pozri časť 4 „Možné vedľajšie účinky“), váš lekár môže znížiť vašu dávku alebo zastaviť liečbu dočasne alebo natrvalo. Dávka môže byť znížená na ďalšie dostupné sily 100 mg alebo 75 mg.

Užívajte IBRANCE jedenkrát denne v približne rovnakom čase každý deň s jedlom alebo bez jedla.

Prehltajte tablety vcelku a zapite ich pohárom vody. Tablety nežujte ani nedrvte. Tablety pred prehĺtnutím nerozdeľujte. Nesmie sa užiť žiadna tableta, ktorá je zlomená, prasknutá alebo inak porušená.

Ak užijete viac IBRANCE, ako máte

Ak užijete viac IBRANCE, ako máte, ihneď vyhľadajte svojho lekára alebo choďte do nemocnice. Môže byť potrebné urgentné ošetrovanie.

Vezmite so sebou škatuľku a túto písomnú informáciu, aby lekár vedel, čo ste užili.

Ak zabudnete užiť IBRANCE

Ak zabudnete užiť dávku alebo vraciate, užite ďalšiu dávku podľa liečebného plánu. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechané tablety.

Ak prestanete užívať IBRANCE

Neprestávajte užívať IBRANCE, kým vám to nepovie lekár.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Ak máte niektorý z týchto príznakov, ihneď kontaktujte svojho lekára:

- horúčka, zimnica, slabosť, dýchavičnosť, krvácanie či náchylnosť na tvorbu modrín, ktoré môžu byť prejavom vážnej poruchy krvi.
- ťažkosti s dýchaním, suchý kašeľ alebo bolesť na hrudníku, ktoré môžu byť prejavom zápalu pľúc.

Ostatné vedľajšie účinky IBRANCE môžu zahŕňať:

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

infekcie
zníženie počtu bielych krviniek, červených krviniek a krvných doštičiek
pocit únavy
znížená chuť do jedla
zápal úst a pier (stomatitída), nevoľnosť, vracanie, hnačka
vyrážka
vypadávanie vlasov
slabosť
horúčka
abnormality v pečňových krvných testoch
suchá koža

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

horúčka s poklesom počtu bielych krviniek (febrilná neutropénia)
rozmazané videnie, zvýšené slzenie, suché oko
zmena chuti (dysgeúzia)
krvácanie z nosa

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

Zápal kože, ktorý spôsobuje červené šupinaté škvrny a môže ho sprevádzať bolesť kĺbov a horúčka (kožný lupus erythematosus [CLE]).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať IBRANCE

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistri a škatuľke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávajte v pôvodnom blistrovom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Neužívajte tento liek, ak spozorujete poškodenie obalu alebo známky manipulácie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo IBRANCE obsahuje

- Liečivo je palbociklib. Filmom obalené tablety IBRANCE sa dodávajú s rôznou silou:
 - IBRANCE 75 mg filmom obalené tablety: každá tableta obsahuje 75 mg palbociklibu.
 - IBRANCE 100 mg filmom obalené tablety: každá tableta obsahuje 100 mg palbociklibu.
 - IBRANCE 125 mg filmom obalené tablety: každá tableta obsahuje 125 mg palbociklibu.
- Ďalšie zložky sú:
 - Jadro tablety: mikrokryštalická celulóza, koloidný oxid kremičitý, krospovidón, stearát horečnatý, kyselina jantárová.
 - Filmový obal: hypromelóza (E464), oxid titaničitý (E171), triacetín, hlinitý lak indigokarmínu (E132), červený oxid železa (E172) (iba 75 mg a 125 mg tablety), žltý oxid železa (E172) (iba 100 mg tablety).

Ako vyzerá IBRANCE a obsah balenia

- IBRANCE 75 mg tablety sa dodávajú ako okrúhle, svetlo fialové, filmom obalené tablety s vyrazeným označením „Pfizer“ na jednej strane a „PBC 75“ na druhej strane.
- IBRANCE 100 mg tablety sa dodávajú ako oválne, zelené, filmom obalené tablety s vyrazeným označením „Pfizer“ na jednej strane a „PBC 100“ na druhej strane.
- IBRANCE 125 mg tablety sa dodávajú ako oválne, svetlo fialové, filmom obalené tablety s vyrazeným označením „Pfizer“ na jednej strane a „PBC 125“ na druhej strane.

IBRANCE 75 mg, 100 mg a 125 mg sú dostupné v blistrových baleniach po 21 alebo 63 tabliet v škatuli.

IBRANCE 75 mg, 100 mg a 125 mg sú dostupné v blistri po 7 tabliet (1 tableta v bunke) v puzdre. Každá škatuľa obsahuje 21 tabliet (3 puzdrá v škatuli).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België / Belgique / 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 A.E.
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

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<http://www.ema.europa.eu>.