

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

IBRANCE 75 mg kemény kapszula
IBRANCE 100 mg kemény kapszula
IBRANCE 125 mg kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

IBRANCE 75 mg kemény kapszula

75 mg palbociklibet tartalmaz kemény kapszulánként.

Ismert hatású segédanyagok

56 mg laktózt tartalmaz (monohidrát formájában) kemény kapszulánként.

IBRANCE 100 mg kemény kapszula

100 mg palbociklibet tartalmaz kemény kapszulánként.

Ismert hatású segédanyagok

74 mg laktózt tartalmaz (monohidrát formájában) kemény kapszulánként.

IBRANCE 125 mg kemény kapszula

125 mg palbociklibet tartalmaz kemény kapszulánként.

Ismert hatású segédanyagok

93 mg laktózt tartalmaz (monohidrát formájában) kemény kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula.

IBRANCE 75 mg kemény kapszula

Átlátszatlan kemény kapszula, a kapszulatest világos narancssárga színű (fehér színű „PBC 75” felirattal) és a kapszulasapka világos narancssárga színű (fehér színű „Pfizer” felirattal). A kapszula hossza $18,0 \pm 0,3$ mm.

IBRANCE 100 mg kemény kapszula

Átlátszatlan kemény kapszula, a kapszulatest világos narancssárga színű (fehér színű „PBC 100” felirattal) és a kapszulasapka karamell színű (fehér színű „Pfizer” felirattal). A kapszula hossza $19,4 \pm 0,3$ mm.

IBRANCE 125 mg kemény kapszula

Átlátszatlan kemény kapszula, a kapszulatest karamell színű (fehér színű „PBC 125” felirattal) és a kapszulasapka karamell színű (fehér színű „Pfizer” felirattal). A kapszula hossza $21,7 \pm 0,3$ mm.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az IBRANCE a hormonreceptor- (HR) pozitív, humán epidermalis növekedésifaktor-receptor 2- (HER2) negatív, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus emlőrák kezelésére javallott:

- aromatázgátlóval kombinációban;

- fulvesztranttal kombinációban olyan nőknél, akik korábban endokrin kezelésben részesültek (lásd 5.1 pont).

Pre- vagy perimenopauzában lévő nőknél az endokrin kezelést luteinizáló hormon-releasing hormon- (LHRH) agonistával kell kombinálni.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az IBRANCE-kezelést daganattellenes szerek alkalmazásában jártas orvosnak kell elkezdenie és felügyelnie.

Adagolás

A javasolt dózis naponta egyszer 125 mg palbociklib, 21 egymást követő napon, amit 7 nap szünet követ (3/1 adagolási séma), így egy teljes ciklus 28 napig tart. Az IBRANCE-kezelést addig kell folytatni, amíg a betegnél a gyógyszer hatása előnyösnek mutatkozik, vagy amíg nem jelentkeznek elfogadhatatlan mellékhatások.

Palbociklibbel együtt alkalmazva az aromatázgátlót az alkalmazási előírásban szereplő adagolási rendnek megfelelően kell alkalmazni. A pre-, perimenopauzában lévő nők aromatázgátlóval kombinált palpociklib kezelését mindig kombinálni kell egy LHRH-agonistával (lásd 4.4 pont).

Palbociklibbel együtt alkalmazva a fulvesztrant javasolt dózisa 500 mg, intramuscularisan alkalmazva az 1., 15. és 29. napon, majd azt követően havonta egyszer. Kérjük, olvassa el a fulvesztrant alkalmazási előírását. A palpociklib és fulvesztrant kombinációs kezelés megkezdése előtt és a kezelés alatt a pre-, perimenopauzában lévő nőket LHRH-agonistákkal kell kezelni a helyi klinikai gyakorlatnak megfelelően.

A betegeknek azt kell tanácsolni, hogy az adagot minden nap körülbelül ugyanabban az időben vegyék be. Amennyiben a betegnél hányás lép fel, vagy a beteg elfelejt egy dózist bevenni, ne vegyen be soron kívüli dózist aznap. Az előírt következő dózist a szokásos időben vegye be a következő napon.

Dózismódosítás

Az IBRANCE dózisének módosítása az egyéni biztonságosság és tolerabilitás alapján javasolt.

Egyes mellékhatások kezelése szükségessé teheti az adagolás megszakítását/késleltetését és/vagy a dózis csökkentését vagy az adagolás végleges abbahagyását. A dóziscsökkentés menetét az 1., 2. és 3. táblázat tartalmazza (lásd még 4.4 és 4.8 pont).

1. táblázat. Az IBRANCE ajánlott dózismódosítása mellékhatások esetén

Dózisszint	Dózis
Ajánlott dózis	125 mg/nap
Első dóziscsökkentés	100 mg/nap
Második dóziscsökkentés	75 mg/nap*

*Ha az adagolást 75 mg/nap alá kell csökkenteni, a kezelést le kell állítani.

Teljes vérképvizsgálatot kell végezni az IBRANCE-kezelés megkezdése előtt és minden egyes ciklus elején, valamint az első 2 ciklus 15. napján is, valamint akkor, ha az klinikailag indokolt.

Azoknál a betegeknél, akiknél legfeljebb 1-es vagy 2-es fokozatú neutropenia lép fel az első 6 ciklusban, a későbbi ciklusok esetén 3 havonta teljes vérképvizsgálatot kell végezni a ciklus kezdetét megelőzően, valamint amikor az klinikailag indokolt.

A palpociklib-kezeléshez $\geq 1000/\text{mm}^3$ abszolút neutrofilszám (ANC) és $\geq 50\,000/\text{mm}^3$ thrombocytaszám javasolt.

2. táblázat. IBRANCE-dózismódosítás és -kezelés – haematológiai toxicitás esetén

CTCAE-fokozat	Dózismódosítás
1. és 2. fokozat	Nincs szükség dózismódosításra.
3. fokozat ^a	<u>A ciklus 1. napja:</u> Az IBRANCE-kezelést fel kell függeszteni a mellékhatás ≤ 2. fokozatúra történő javulásáig, és a teljes vérképvizsgálatot meg kell ismételni 1 héten belül. A mellékhatás ≤ 2. fokozatúra történő javulása után meg kell kezdeni a következő ciklust <i>azonos dózissal</i>. <u>Az első 2 ciklus 15. napja:</u> Amennyiben a 3. fokozat a 15. napon fennáll, az IBRANCE-kezelést folytatni kell az aktuális dózissal a ciklus befejezéséig. A teljes vérképvizsgálatot meg kell ismételni a 22. napon. Amennyiben a 4. fokozat a 22. napon fennáll, a 4. fokozatú dózismódosításokra vonatkozó előírásokat lásd alább. Meg kell fontolni a dóziscsökkentést, ha a 3. fokozatú neutropenia lassan (több mint 1 hét) áll helyre, vagy ha az egymást követő ciklusok 1. napján is visszatérően 3. fokozatú neutropenia jelentkezik.
3. fokozatú ANC ^b ($< 500\text{--}1000/\text{mm}^3$) + $\geq 38,5^\circ\text{C}$ -os láz és/vagy fertőzés	Bármikor: Az IBRANCE-kezelést fel kell függeszteni ≤ 2. fokozatúra történő javulásig. A kezelést folytatni kell a következő alacsonyabb dózissal.
4. fokozat ^a	Bármikor: Az IBRANCE-kezelést fel kell függeszteni ≤ 2. fokozatúra történő javulásig. A kezelést folytatni kell a következő alacsonyabb dózissal.

A besorolás a CTCAE 4.0 szerint történik.

ANC = abszolút neutrofilszám; CTCAE = nemkívánatos események általános terminológiai kritériumai; LLN = normálérték alsó határa

a A táblázat minden haematológiai mellékhatásra vonatkozik, kivéve a lymphopeniát (kivéve, ha az klinikai eseményekkel társul, pl. opportunista fertőzésekkel).

b ANC: 1. fokozat: $\text{ANC} < \text{LLN}$ – $1500/\text{mm}^3$; 2. fokozat: $\text{ANC} 1000\text{--}< 1500/\text{mm}^3$; 3. fokozat: $\text{ANC} 500\text{--}< 1000/\text{mm}^3$; 4. fokozat: $\text{ANC} < 500/\text{mm}^3$.

3. táblázat. IBRANCE dózismódosítás és kezelés – nem haematológiai toxicitás esetén

CTCAE-fokozat	Dózismódosítás
1. és 2. fokozat	Nincs szükség dózismódosításra.
≥ 3 . fokozatú nem hematológiai toxicitás (ha a gyógyszeres kezelés ellenére fennáll)	A kezelést fel kell függeszteni a tünetek alábbi fokozatúra történő javulásáig: ≤ 1. fokozat; ≤ 2. fokozat (ha a megítélés szerint nem jelent biztonságossági kockázatot a betegnek) A kezelést folytatni kell a következő alacsonyabb dózissal.

A besorolás a CTCAE 4.0 szerint történik.

CTCAE = nemkívánatos események általános terminológiai kritériumai.

Súlyos interstitialis tüdőbetegségben (interstitial lung disease – ILD) vagy pneumonitisben szenvedő betegeknél véglegesen abba kell hagyni az IBRANCE alkalmazását (lásd 4.4 pont).

Különleges betegcsoportok

Idősek

Nincs szükség az IBRANCE dózisának módosítására a 65 évesnél idősebb betegeknél (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Nincs szükség az IBRANCE dózismódosítására enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child–Pugh A és B stádium). A súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child–Pugh C stádium) az IBRANCE dózisa naponta egyszer 75 mg, 3/1 adagolási sémában adagolva (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Vesekárosodás

Nincs szükség az IBRANCE dózismódosítására enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance [CrCl] ≥ 15 ml/perc). Nincs elegendő adat a haemodialysist igénylő betegeknél ahhoz, hogy ajánlást lehessen tenni a dózismódosításra vonatkozóan ebben a betegpopulációban (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

Az IBRANCE-nak gyermekek és serdülők esetén nincs releváns alkalmazása emlőcarcinoma-javallatban. Az IBRANCE hatásosságát 18 éves kor alatti gyermekek és serdülők esetén nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8, 5.1 és 5.2 pontban található.

Az alkalmazás módja

Az IBRANCE *per os* alkalmazandó. Ételt fogyasztása mellett, lehetőleg étkezés közben kell bevenni, hogy egyenletes legyen a palbociklib-expozíció (lásd 5.2 pont). A palbociklib nem vehető be grépfrúttal vagy grépfrútlével (lásd 4.5 pont).

Az IBRANCE kapszulákat egyben kell lenyelni (nem szabad összerágni, összetörni vagy felnyitni lenyelés előtt). Nem szabad bevenni az olyan kapszulát, amely törött, repedt vagy más módon sérült.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Közösleges orbáncfüvet tartalmazó készítmények alkalmazása (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Pre-, perimenopauzában lévő nők

Pre-, illetve perimenopauzában lévő nőknél ovárium abláció vagy egy LHRH-agonistával végzett suppressio szükséges, amennyiben a palbociklibet aromatázgátlóval kombinációban adják. A fulvesztranttal kombinált palbociklibet pre-, perimenopauzában lévő nőknél csak egy LHRH-agonistával kombinálva vizsgálták.

Kritikus visceralis betegség

A palbociklib hatásosságát és biztonságosságát nem vizsgálták kritikus visceralis betegségben szenvedő betegeknél (lásd 5.1 pont).

Haematológiai kórképek

Az adagolás megszakítása, dóziscsökkentés vagy a kezelési ciklus kezdetének késleltetése javasolt olyan betegeknél, akiknél 3. vagy 4. fokozatú neutropenia alakul ki. Megfelelő monitorozás szükséges (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Interstitialis tüdőbetegség és pneumonitis

Súlyos, életet veszélyeztető vagy végzetes kimenetelűILD és/vagy pneumonitis fordulhat elő az IBRANCE-szel kezelt betegeknél, amennyiben a készítményt endokrin terápiával kombinációban alkalmazzák.

Klinikai vizsgálatokban (PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3) az IBRANCE-szel kezelt betegek 1,4%-ánál alakult ki valamilyen fokozatúILD/pneumonitis, 0,1%-uknál ez az állapot 3. fokozatú volt,

míg 4. fokozatú vagy végzetes kimenetelű esetekről nem számoltak be. ILDPneumonitis további eseteit figyelték meg a forgalomba hozatalt követően, és halálozásokról is beszámoltak (lásd 4.8 pont).

A betegeket megfigyelés alatt kell tartani az ILDPneumonitis jellegzetes pulmonalis tüneteinek (pl. hypoxia, köhögés, dyspnoe) észlelése céljából. Ha a betegnél új vagy rosszabbodó légúti tünetek alakulnak ki és ILDPneumonitis kialakulása gyanítható, azonnal meg kell szakítani az IBRANCE alkalmazását, és ki kell vizsgálni a beteget. Súlyos ILDPs vagy pneumonitises betegeknél véglegesen abba kell hagyni az IBRANCE alkalmazását (lásd 4.2 pont).

Fertőzések

Mivel az IBRANCE myelosuppressív tulajdonsággal rendelkezik, a betegeket fogékonyabbá teheti a fertőzésekkel szemben.

A fertőzések magasabb arányát jelentették randomizált klinikai vizsgálatokban az IBRANCE-kezelésben részesülő betegeknél, mint a megfelelő komparátor karon kezelt betegeknél. A bármely gyógyszerrel való kombinációban alkalmazott IBRANCE esetén a betegek 5,6%-ánál fordult elő 3. fokozatú fertőzés, és 0,9%-ánál 4. fokozatú fertőzés (lásd 4.8 pont).

A betegeknél monitorozni kell a fertőzésre utaló panaszokat és tüneteket, és megfelelő orvosi kezelésben kell részesíteni őket (lásd 4.2 pont).

Az orvosoknak tájékoztatniuk kell a betegeket, mely szerint azonnal jelentsék a lázas állapotokat.

Vénás thromboembolia

Vénás thromboemboliás eseményeket jelentettek az IBRANCE-kezelésben részesülő betegeknél (lásd 4.8 pont). A betegeknél monitorozni kell a mélyvéna thrombosis és a tüdőembolia jeleit és tüneteit, és megfelelő kezelést kell alkalmazni.

Májkárosodás

A közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél az IBRANCE csak a lehetséges előnyök és kockázatok gondos mérlegelése, és a toxicitás jeleinek szoros monitorozása mellett adható (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Vesekárosodás

A közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél az IBRANCE csak a lehetséges előnyök és kockázatok gondos mérlegelése, és a toxicitás jeleinek szoros monitorozása mellett adható (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Együttes alkalmazás CYP3A4-gátlókkal és -induktorokkal

A CYP3A4 erős inhibitorai fokozott toxicitást okozhatnak (lásd 4.5 pont). Kerülni kell az erős CYP3A4-gátlók egyidejű alkalmazását a palbociklib-kezelés során. Az együttes alkalmazás előtt a lehetséges előnyök és kockázatok alapos mérlegelése szükséges. Ha egy erős CYP3A4-gátlóval való együttes alkalmazás elkerülhetetlen, az IBRANCE dózisát napi egyszer 75 mg-ra kell csökkenteni. Amikor az erős inhibitor alkalmazását leállítják, az IBRANCE dózisát fel kell emelni (az inhibitor felezési idejének 3-5-szörösének eltelte után) az erős CYP3A4-gátló megkezdése előtti dózissra (lásd 4.5 pont).

A CYP3A4-induktorok együttes alkalmazása csökkent palbociklib-expozícióhoz vezethet, így fennáll a hatástalanság kockázata. Ezért kerülni kell a palbociklib és az erős CYP3A4-induktorok együttes alkalmazását. Nincs szükség dózismódosításra, ha a palbociklibbel együtt közepesen erős CYP3A4-induktort alkalmaznak (lásd 4.5 pont).

Fogamzóképes nők vagy partnereik

A fogamzóképes nőknek vagy férfi partnereiknek nagyon hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk az IBRANCE szedése alatt (lásd 4.6 pont).

Laktóz

Ez a gyógyszer laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló örökletes galaktózintolerancia, teljes laktázhiány vagy glükóz–galaktóz-malabszorpció fennállása esetén a készítmény nem szedhető.

Nátrium

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz kemény kapszulánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A palbociklibet elsősorban a CYP3A és a SULT2A1 szulfotranszferáz (SULT) enzim metabolizálja. *In vivo* a palbociklib a CYP3A-nak egy gyenge, időfüggő inhibitora.

Egyéb gyógyszerek hatása a palbociklib farmakokinetikájára

A CYP3A-gátlók hatása

A 200 mg-os itraconazol többszöri dózisa a 125 mg palbociklib egyszeri dózisával együtt adva körülbelül 87%-kal megnövelte a teljes palbociklib-expozíciót (AUC_{inf}), és 34%-kal a csúcskoncentrációt (C_{max}) az önmagában alkalmazott, egyszeri 125 mg-os palbociklib dózishoz képest.

Kerülni kell az erős CYP3A-gátlók együttes alkalmazását, többek között, de nem kizárólagosan az alábbiakat: klaritromicin, indinavir, itraconazol, ketokonazol, lopinavir/ritonavir, nefazodon, nelfinavir, pozakonazol, szakvinavir, telaprevir, telitromicin és vorikonazol, valamint grépfrút vagy grépfrútlé (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Nincs szükség dózismódosításra az enyhe és közepes erősségű CYP3A-gátlók alkalmazása esetén.

A CYP3A-induktorok hatása

A 600 mg-os rifampicin többszöri dózisa a 125 mg-os palbociklib egyszeri dózisával együtt adva 85%-kal csökkentette a palbociklib AUC_{inf} -értékét, és 70%-kal a C_{max} -értékét az önmagában alkalmazott egyszeri 125 mg-os palbociklib dózishoz képest.

Kerülni kell az erős CYP3A-induktorok együttes alkalmazását, többek között, de nem kizárólagosan az alábbiakat: karbamazepin, enzalutamid, fenitoin, rifampin és lyukaslevelű orbáncfű (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Az egyszeri 125 mg-os IBRANCE dózis mellett adott napi többször 400 mg-os dózisé modafinil, ami egy közepesen erős CYP3A-induktor, 32%-kal csökkentette a palbociklib AUC_{inf} -értékét, és 11%-kal a C_{max} -értékét az önmagában alkalmazott egyszeri 125 mg-os IBRANCE dózishoz képest. Nincs szükség dózismódosításra a közepesen erős CYP3A-induktorok alkalmazásakor (lásd 4.4 pont).

A savcsökkentő gyógyszerek hatása

Jóllakottan (közepes zsírtartalmú étel fogyasztása után), az egyszeri 125 mg-os IBRANCE dózis mellett adott több dózis protonpumpagátló (PPI) rabeprazol 41%-kal csökkentette a palbociklib C_{max} -értékét, de csak kissé befolyásolta (13% csökkenés) az AUC_{inf} -értékét az önmagában alkalmazott egyszeri 125 mg-os IBRANCE dózishoz képest.

Éhezéskor az egyszeri 125 mg-os IBRANCE dózis mellett adott több dózis PPI rabeprazol 62%-kal csökkentette a palbociklib AUC_{inf} -értékét, és 80%-kal csökkentette a C_{max} -értékét. Ezért az IBRANCE-t étel fogyasztása mellett, lehetőleg étkezés közben kell bevenni (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Tekintve a H₂-receptor-antagonistáknak és a lokális antacidoknak a gyomor pH-értékére gyakorolt kisebb hatását a protonpumpagátlókhoz képest, a H₂-receptor-antagonisták és a lokális antacidok esetében nem várható a palbociklib-expozícióra gyakorolt, klinikailag releváns hatás, ha a palbociklibet étel fogyasztása mellett veszik be.

A palbociklib hatása egyéb gyógyszerek farmakokinetikájára

A palbociklib napi 125 mg-os állandó dózisban alkalmazva gyenge időfüggő CYP3A-gátló. A palbociklib többszörös dózisának midazolámmal történő együttes alkalmazásakor 61%-kal megnövekedett a midazolám AUC_{inf} -értéke és 37%-kal a C_{max} -értéke az önmagában alkalmazott midazolámhoz képest.

Szükség lehet a szűk terápiás indexű érzékeny CYP3A-szubsztrátok (pl. alfentanil, ciklosporin, dihidroergotamin, ergotamin, everolimus, fentanil, pimozyd, kinidin, szilolimusz és takrolimus) dózisának csökkentésére IBRANCE-szal való együttes alkalmazáskor, mivel az IBRANCE növelheti az expozíciójukat.

Gyógyszerkölsönhatás a palbociklib és a letrozol között

Egy emlőrákos betegekkel végzett klinikai vizsgálat gyógyszerinterakciót értékelő részéből származó adatok nem mutattak a palbociklib és a letrozol között gyógyszerkölsönhatást, amikor a két gyógyszert együttesen alkalmazták.

A tamoxifen hatása a palbociklib-expozícióra

Egy gyógyszerinterakciós vizsgálatban egészséges férfi alanyoktól származó adatok azt mutatták, hogy a palbociklib-expozíciók összemérhetőek voltak azokban az esetekben, amikor egy dózis palbociklibet több dózis tamoxifennel és amikor a palbociklibet önmagában adták.

Gyógyszerkölsönhatás a palbociklib és a fulvesztrant között

Egy emlőrákos betegekkel végzett klinikai vizsgálatból származó adatok nem mutattak a palbociklib és a fulvesztrant között klinikailag releváns gyógyszerkölsönhatást, amikor a két gyógyszert együttesen alkalmazták.

Gyógyszerkölsönhatás a palbociklib és az orális fogamzásgátlók között

Nem végeztek gyógyszerinterakciós vizsgálatokat a palbociklib és orális fogamzásgátlók között (lásd 4.6 pont).

In vitro vizsgálatok transzporterekkel

In vitro adatok alapján a palbociklib várhatóan gátolja az intestinalis P-glikoprotein (P-gp) és az emlőrák-rezisztencia fehérje (BCRP) által mediált transzportot. Ezért együttes alkalmazáskor a palbociklib növelheti az olyan gyógyszerek terápiás hatását és mellékhatásait, amelyek a P-gp szubsztrátjai (pl. digoxin, dabigatrán, kolhicin) vagy a BCRP szubsztrátjai (pl. pravasztatin, rozuvasztatin, fluvasztatin, szulfaszalazin).

In vitro adatok alapján a palbociklib gátolhatja az OCT1 organikus kationtranszporter felvevő transzportert, és így növelheti azon gyógyszerek expozícióját, amelyek ezen transzporter szubsztrátjai (pl. metformin).

Gyógyszerkölsönhatás a palbociklib és a sztatinok között

A palbociklib és a CYP3A4 és/vagy a BCRP szubsztrátjainak minősülő sztatinok egyidejű alkalmazása megnövelheti a rhabdomyolysis kockázatát azáltal, hogy emeli a sztatin plazmakoncentrációját. A palbociklib szimvasztatinnal vagy atorvasztatinnal történő együttladását követően rhabdomyolysises eseteket jelentettek, beleértve halálos kimenetelű eseteket is.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

Azoknak a fogamzóképes nőknek, akik ezt a gyógyszert kapják, vagy férfi partnereiknek megfelelő fogamzásgátlási módszert (pl. kettős barrier fogamzásgátlás) kell alkalmazniuk a kezelés alatt és még a nők esetében legalább 3 hétig vagy férfiak esetében 14 hétig a kezelés befejezése után (lásd 4.5 pont).

Terhesség

A palbociklib terhes nőknél történő alkalmazásáról nincs vagy korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Az állatokkal végzett vizsgálatok reprodukciós toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). Az

IBRANCE alkalmazása nem javasolt terhesség alatt és olyan fogamzóképes nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

Szojtatás

Nem végeztek humán vizsgálatokat vagy állatkísérleteket a palbociklib tejelválasztásra gyakorolt hatásának felmérésére, az anyatejben való jelenlétére, illetve a szoptatott csecsemőre gyakorolt hatására vonatkozóan. Nem ismert, hogy a palbociklib kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A palbociklibet kapó betegeknek nem szabad szoptatniuk.

Termékenység

Nem klinikai reprodukciós vizsgálatokban nem figyeltek meg az ivari ciklusra (nőstény patkányok), illetve a párzásra és a termékenységre gyakorolt hatást patkányoknál (nőstény és hím). Az adatok azonban nem vonatkoztathatók a humán termékenységre. A nem klinikai biztonságossági vizsgálatokban a hím nemi szervekben tapasztaltak (herecsatornácskák degenerációja a herében, mellékhere-eredetű hypospermia, csökkent spermiummotilitás és -szám és csökkent prostatasecretio) alapján a hím nemi működés zavart szenvedhet a palbociklib-kezelés hatására (lásd 5.3 pont). Ezért a férfiak számára megfontolandó a spermiumok konzerválása az IBRANCE-kezelés megkezdése előtt.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az IBRANCE kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Azonban a palbociklib fáradtságot okozhat, és a betegeknek óvatossággal kell lenniük, amikor gépjárművet vezetnek vagy gépeket kezelnek.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az IBRANCE teljes biztonságossági profilja 872 olyan beteg összesített adatain alapul, akik palbociklibet kaptak endokrin kezeléssel kombinációban (n=527, letrozollal kombinálva, és n = 345, fulvesztranttal kombinálva) a HR-pozitív, HER2-negatív, előrehaladott vagy metasztatikus emlőrákban végzett randomizált klinikai vizsgálatokban.

A randomizált klinikai vizsgálatokban palbociklibet kapó betegeknél jelentett leggyakoribb ($\geq 20\%$) bármely fokozatú gyógyszer mellékhatások (ADR) az alábbiak voltak: neutropenia, fertőzések, leukopenia, fáradtság, hányinger, stomatitis, anaemia, hasmenés, alopecia és thrombocytopenia. A palbociklib leggyakoribb ($\geq 2\%$) ≥ 3 . fokozatú mellékhatásai az alábbiak voltak: neutropenia, leukopenia, fertőzés, anaemia, emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz-szint (GOT=ASAT), fáradtság és emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-szint (GPT=ALAT).

A randomizált klinikai vizsgálatokban az IBRANCE-t kapó betegek 38,4%-ánál fordult elő gyógyszer mellékhatás miatti dóziscsökkentés vagy dózismódosítás, kombinációtól függetlenül.

A randomizált klinikai vizsgálatokban az IBRANCE-t kapó betegek 5,2%-ánál fordult elő gyógyszer mellékhatás miatt a kezelés végleges leállítása, kombinációtól függetlenül.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 4. táblázat mutatja be a 3 randomizált vizsgálat összesített adataiból származó mellékhatásokat. A palbociklibel történő kezelés átlagos időtartama az összesített adatok alapján a teljes túlélés (OS) végső elemzésekor 14,8 hónap volt.

Az 5. táblázat mutatja be a 3 randomizált vizsgálat összesített adataiban megfigyelt laboratóriumi eltéréseket.

A mellékhatások szervrendszerek és gyakorisági kategóriák szerint vannak felsorolva: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 < 1/10$) és nem gyakori ($\geq 1/1000 < 1/100$). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatásokat csökkenő súlyosság szerint soroljuk fel.

4. táblázat. Mellékhatások 3 randomizált vizsgálat összesített adatai (N=872) és a forgalomba hozatalt követő tapasztalatok alapján

Szervrendszer Gyakoriság Preferált kifejezés ^a (PT)	Minden fokozat N (%)	3. fokozat N (%)	4. fokozat N (%)
Fertőző betegségek és parazitafertőzések <i>Nagyon gyakori</i>			
Fertőzések ^b	516 (59,2)	49 (5,6)	8 (0,9)
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek <i>Nagyon gyakori</i>			
Neutropenia ^c	716 (82,1)	500 (57,3)	97 (11,1)
Leukopenia ^d	424 (48,6)	254 (29,1)	7 (0,8)
Anaemia ^e	258 (29,6)	45 (5,2)	2 (0,2)
Thrombocytopenia ^f	194 (22,2)	16 (1,8)	4 (0,5)
<i>Gyakori</i>			
Lázás neutropenia	12 (1,4)	10 (1,1)	2 (0,2)
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek <i>Nagyon gyakori</i>			
Csökkent étvágy	152 (17,4)	8 (0,9)	0 (0,0)
Idegrendszeri betegségek és tünetek <i>Gyakori</i>			
Ízérvészavar	79 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Szembetegségek és szemészeti tünetek <i>Gyakori</i>			
Homályos látás	48 (5,5)	1 (0,1)	0 (0,0)
Fokozott könnytermelés	59 (6,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Száraz szem	36 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Érbetegségek és tünetek <i>Gyakori</i>			
Vénás thromboembolia ^j	28 (3,2)	11 (1,3)	7 (0,8)
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek <i>Gyakori</i>			
Orrvérzés	77 (8,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
ILD/pneumonitis ⁱ	12 (1,4)	1 (0,1)	0 (0,0)
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek <i>Nagyon gyakori</i>			
Stomatitis ^g	264 (30,3)	8 (0,9)	0 (0,0)
Hányinger	314 (36,0)	5 (0,6)	0 (0,0)
Hasmenés	238 (27,3)	9 (1,0)	0 (0,0)
Hányás	165 (18,9)	6 (0,7)	0 (0,0)
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei <i>Nagyon gyakori</i>			
Bőrkütiés ^h	158 (18,1)	7 (0,8)	0 (0,0)
Alopecia	234 (26,8)	N/A	N/A
Száraz bőr	93 (10,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Gyakori</i>			
Palmaris-plantaris erythrodysaesthesia szindróma	16 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)

4. táblázat. Mellékhatások 3 randomizált vizsgálat összesített adatai (N=872) és a forgalomba hozatalt követő tapasztalatok alapján

Szervrendszer Gyakoriság Preferált kifejezés ^a (PT)	Minden fokozat N (%)	3. fokozat N (%)	4. fokozat N (%)
<i>Nem gyakori</i>			
Cutan lupus erythematosus	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erythema multiforme	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók			
<i>Nagyon gyakori</i>			
Kimerültség	362 (41,5)	23 (2,6)	2 (0,2)
Asthenia	118 (13,5)	14 (1,6)	1 (0,1)
Láz	115 (13,2)	1 (0,1)	0 (0,0)
Laborvizsgálatok			
<i>Nagyon gyakori</i>			
GPT- (ALAT) szintemelkedés	92 (10,6)	18 (2,1)	1 (0,1)
GOT- (ASAT) szintemelkedés	99 (11,4)	25 (2,9)	0 (0,0)
<i>Gyakori</i>			
Emelkedett kreatininszint a vérben	57 (6,5)	3 (0,3)	2 (0,2)

GPT=ALAT = glutamát-piruvát-transzamináz, GOT=ASAT = glutamát-oxálacetát-transzamináz, ILD = interstitialis tüdőbetegség, n = betegszám, N/A: nem értelmezhető

^a A preferált kifejezések felsorolása a MedDRA 17.1 szerint történt.

^b A fertőzések kategóriába tartozik az összes olyan preferált kifejezés, amely Fertőző betegségek és parazitaferőzések szervrendszer része.

^c A neutropenia kategóriába tartoznak az alábbi preferált kifejezések: neutropenia, csökkent neutrofilszám.

^d A leukopenia kategóriába tartoznak az alábbi preferált kifejezések: leukopenia, csökkent fehérvérsejtszám.

^e Az anaemia kategóriába tartoznak az alábbi preferált kifejezések: anaemia, csökkent haemoglobin, csökkent haematocrit.

^f A thrombocytopenia kategóriába tartoznak az alábbi preferált kifejezések: thrombocytopenia, csökkent thrombocytaszám.

^g A stomatitis kategóriába tartoznak az alábbi preferált kifejezések: stomatitis aphthosa, cheilitis, glossitis, glossodynia, szájüregi ulceratio, nyálkahártya-gyulladás, orális fájdalom, oropharyngealis diszkomfort, oropharyngealis fájdalom, stomatitis.

^h A bőrkiütés kategóriába tartoznak az alábbi preferált kifejezések: bőrkiütés, maculopapularis bőrkiütés, viszkető bőrkiütés, erythemás bőrkiütés, papulosus exanthema, dermatitis, dermatitis acneiformis, toxikus bőrkiütés.

ⁱ Az ILD/pneumonitis kategóriába tartoznak azok a preferált kifejezések, amelyek az Interstitialis tüdőbetegség (szűkített) standardizált MedDRA lekérés alá tartoznak.

^j A vénás thromboembolia kifejezés magában foglalja az alábbi preferált kifejezéseket: tüdőembolia, embolia, mélyvénás thrombosis, perifériás embolia, thrombosis.

5. táblázat. 3 randomizált vizsgálat összesített adataiban megfigyelt laboratóriumi eltérések (n=872)

Laboratóriumi eltérések	IBRANCE plusz letrozol vagy fulvesztrant			Összehasonlító vizsgálati karok*		
	Minden súlyossági fokozat %	3. súlyossági fokozat %	4. súlyossági fokozat %	Minden súlyossági fokozat %	3. súlyossági fokozat %	4. súlyossági fokozat %
Csökkent fehérvérsejtszám	97,4	41,8	1,0	26,2	0,2	0,2
Csökkent neutrofilszám	95,6	57,5	11,7	17,0	0,9	0,6
Emelkedett kreatininszint a vérben	95,5	1,6	0,3	86,8	0,0	0,0
Anaemia	80,1	54,6	N/A	42,1	2,3	N/A
Csökkent vérlemezkeszám	65,2	1,8	0,5	13,2	0,2	0,0
Emelkedett GOT	55,5	3,9	0,0	43,3	2,1	0,0
Emelkedett GPT	46,1	2,5	0,1	33,2	0,4	0,0

GOT=ASAT = glutamát-oxálacetát-transzamináz; GPT=ALAT = glutamát-piruvát-transzamináz; n = betegszám, N/A: nem értelmezhető.

Megjegyzés: A laboratóriumi eredmények besorolása az NCI CTCAE 4.0-ás verziója szerinti súlyossági fokozatoknak megfelelően történt.

* letrozol vagy fulvesztrant

Kiválasztott mellékhatások leírása

Összesítve, bármilyen fokozatú neutropeniát az IBRANCE-t kapó betegek közül 716-nál (82,1%) jelentettek kombinációtól függetlenül, ebből 3. fokozatú neutropeniát 500 betegnél (57,3%) és 4. fokozatú neutropeniát 97 betegnél (11,1%) jelentettek (lásd 4. táblázat).

A bármilyen fokozatú neutropenia első eseményéig eltelt medián időtartam 15 nap (12–700 nap), és a ≥ 3 . fokozatú neutropenia medián időtartama 7 nap volt 3 randomizált klinikai vizsgálatban.

A palbociklibet fulvesztranttal kombinációban kapó betegek 0,9%-ánál és a palbociklibet letrozollal kombinációban kapó betegek 1,7%-ánál jelentettek lázas neutropeniát.

Az összes klinikai programban részt vevő, IBRANCE-kezelésben részesült beteg körülbelül 2%-ánál jelentettek lázas neutropeniát.

Gyermekek és serdülők

Az A5481092 vizsgálatban a palbociklibet kemoterápiával kombinálva 79 beteg gyermeknél értékelték, akik szolid tumorokkal, köztük rekurrens vagy refrakter Ewing-szarkómával (r/r EWS) rendelkeztek (lásd 5.1 pont). A palbociklib biztonságossági profilja ebben a gyermekpopulációban konzisztens volt a felnőtt populációban ismert biztonságossági profillal.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat-profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A palbociklib túlادagolása esetén emésztőrendszeri (pl. hányinger, hányás) és haematológiai (pl. neutropenia) toxicitás is jelentkezhet, és általános szupportív kezelést kell biztosítani.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek, proteinkináz-gátlók, ATC-kód: L01EF01.

Hatásmechanizmus

A palbociklib a ciklin-dependens kináz (CDK) 4 és 6 rendkívül szelektív, reverzibilis inhibitora. A D1 ciklin és a CDK 4/6 több olyan downstream jelátviteli útvonalon hatnak, amelyek sejtosztódáshoz vezetnek.

Farmakodinámiás hatások

A CDK 4/6 gátlása révén a palbociklib csökkentette a sejtosztódást úgy, hogy megakadályozta a sejtciklusban az átmenetet a G1-ből az S fázisba. A palbociklib több, meghatározott molekuláris profillal rendelkező emlőráksejtvonal-panelen végzett vizsgálata nagy aktivitást mutatott luminalis emlőrákok, különösen ER-pozitív emlőrákok esetében. Tesztelt sejtvonalakon a retinoblastoma (Rb) elvesztése a palbociklib-aktivitás elvesztésével társult. Mindazonáltal, egy friss tumorsejtekkel végzett utánkövetési vizsgálatban nem figyeltek meg összefüggést az RB1 expressziója és a tumorválasz között. Hasonlóképpen, nem figyeltek meg összefüggést a palbociklibre adott válasz vizsgálatokor *in*

vivo modellekben, betegektől származó xenograftokkal (PDX modellek). A jelentett, rendelkezésre álló klinikai adatok a klinikai hatásosság és biztonságosság fejezetben találhatók (lásd 5.1 pont).

Szív-elektrofiziológia

A palbociklibnek a szívfrekvenciára korrigált QT-távolságra (QTc-távolságra) gyakorolt hatását 77, előrehaladott emlőrákban szenvedő betegnél értékelték a kezelés megkezdésétől mért EKG-változások és farmakokinetikai adatok alapján, és dinamikus egyensúlyi koncentrációban mérték. Az ajánlott napi 125 mg-os dózis esetén (3/1 adagolási sémában adagolva) a palbociklib nem nyújtotta meg klinikailag jelentős mértékben a QTc-távolságot.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Randomizált, III. fázisú PALOMA-2 vizsgálat: IBRANCE letrozollal kombinálva

A palbociklib és letrozol kombinációjának hatásosságát a placebohoz adott letrozollal szemben értékelték egy nemzetközi, randomizált, kettős vak, placebokontrollos, párhuzamos csoportos, multicentrikus vizsgálatban, amelyet olyan ER-pozitív, HER2-negatív, kuratív célú rezekcióra vagy sugárkezelésre nem alkalmas, előrehaladott állapotú vagy metasztatikus emlőrákos nők körében végeztek, akik korábban nem kaptak szisztémás kezelést az előrehaladott betegségükre.

Összesen 666 posztmenopauzában lévő nőt randomizáltak 2:1 arányban a palbociklib plusz letrozol karba vagy a placebo plusz letrozol karba, és az alábbiak szerint rétegezték őket: a betegség helye (visceralis versus nem visceralis), betegségmentes időtartam a (neo)adjuváns kezelés végétől a betegség kiújulásáig (*de novo* metasztatikus versus ≤ 12 hónap vagy > 12 hónap) és a korábbi (neo)adjuváns rákellenes kezelések típusa (korábbi hormonkezelés versus nem volt korábbi hormonkezelés). Azok a betegek, akiknél előrehaladott, szimptomás, visceralis szétterjedés volt megfigyelhető, ami rövid időn belül életet veszélyeztető komplikációk kockázatát jelentette (ideértve azokat a betegeket is, akiknél masszív, nem kontrollált folyadékgyülem [pleuralis, pericardialis, peritonealis], pulmonalis lymphangitis és 50% feletti hepatikus érintettség jelentkezett), nem voltak bevonhatóak a vizsgálatba.

A betegek a betegség objektív progresszióig, a tünetek rosszabbodásáig, elfogadhatatlan toxicitásig, halálig vagy a beleegyezés visszavonásáig kapták a kijelölt kezelést, amelyik leghamarabb bekövetkezett. A kezelési karok közötti keresztezés nem volt megengedett.

A kiindulási demográfiai és a prognosztikus jellemzők hasonlóak voltak a palbociklib plusz letrozol karon és a placebo plusz letrozol karon. A vizsgálatba bevont betegek medián életkora 62 év volt (tartomány: 28–89), a betegek 48,3%-a kemoterápiát és 56,3%-a hormonterápiát kapott (neo)adjuváns kezelésként az előrehaladott emlőrák diagnózisát megelőzően, míg a betegek 37,2%-a nem kapott szisztémás (neo)adjuváns kezelést. A vizsgálat megkezdésekor a betegek többségének (97,4%) metasztatikus betegsége, a 23,6%-ának csak csontáttétet adó betegsége és 49,2%-ának visceralis betegsége volt.

A vizsgálat elsődleges végpontja a progressziómentes túlélés volt (*progression-free survival*, PFS), amit a vizsgáló által értékelt *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST - a választadást értékelő kritériumok solid tumoros betegeknél) 1.1 változata alapján értékelték. A másodlagos hatásossági végpontok a teljes túlélés (*overall survival*, OS), az objektív válasz (*objective response*, OR), a klinikai haszon válasz, a biztonságosság és az életminőség-változása (*quality of life*, QoL) volt.

A 2016. február 26-án lezárt adatok alapján a vizsgálat elérte az elsődleges végpontját, ami a PFS javulása volt. A megfigyelt relatív házard (*hazard ratio*, HR) 0,576 volt (95%-os CI: 0,46 - 0,72) a palbociklib plusz letrozol csoport javára, a rétegzett lograng-próba egyoldalas p-értéke $< 0,000001$ volt. További 15 havi követés után elvégezték az elsődleges és a másodlagos végpontok frissített elemzését (adatlezárás időpontja: 2017. május 31.). Összesen 405 PFS eseményt figyeltek meg; 245 eseményt (55,2%) a palbociklib plusz letrozol csoportban és 160 eseményt (72,1%) az összehasonlító vizsgálati karon.

A 6. táblázat a PALOMA-2 vizsgálatból származó elsődleges és a frissített elemzések alapján mutatja be a hatásossági eredményeket a vizsgáló értékelése és a független felülvizsgálat szerint.

6. táblázat. PALOMA-2 (beválasztás szerinti populáció) – Hatásossági eredmények az adatok lezárásának elsődleges és frissített dátumai alapján

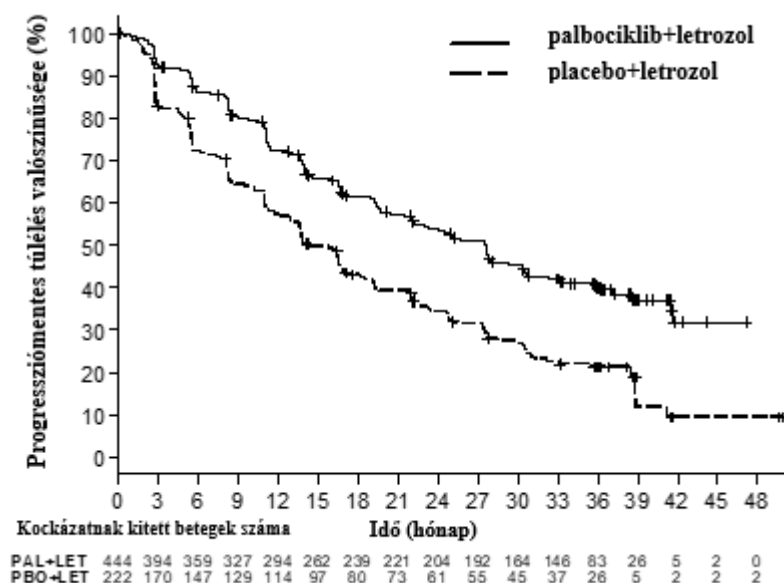
	Elsődleges elemzés (Adatlezárás: 2016. február 26.)		Frissített elemzés (Adatlezárás: 2017. május 31.)	
	IBRANCE plusz letrozol (N=444)	Placebo plusz letrozol (N=222)	IBRANCE plusz letrozol (N=444)	Placebo plusz letrozol (N=222)
Progressziómentes túlélés a vizsgáló értékelése alapján				
Események száma (%)	194 (43,7)	137 (61,7)	245 (55,2)	160 (72,1)
Medián PFS [hónap (95%-os CI)]	24,8 (22,1, NE)	14,5 (12,9; 17,1)	27,6 (22,4; 30,3)	14,5 (12,3; 17,1)
Kockázati arány [(95%- os CI) és p-érték]	0,576 (0,463; 0,718), p<0,000001		0,563 (0,461; 0,687), p<0,000001	
Progressziómentes túlélés független értékelés alapján				
Események száma (%)	152 (34,2)	96 (43,2)	193 (43,5)	118 (53,2)
Medián PFS [hónap (95%-os CI)]	30,5 (27,4, NE)	19,3 (16,4; 30,6)	35,7 (27,7; 38,9)	19,5 (16,6; 26,6)
Kockázati arány [(95%- os CI) és 1 oldalú p-érték]	0,653 (0,505, 0,844), p=0,000532		0,611 (0,485, 0,769), p=0,000012	
OR* [% (95%-os 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* mérhető betegség [% (95%-os 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%-os 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 = betegszám; CI = konfidenciaintervallum; NE = nem becsülhető; OR = objektív válasz; CBR = klinikai haszon válasz; PFS = progressziómentes túlélés.

* A másodlagos végponti eredmények a RECIST 1.1 szerinti megerősített és meg nem erősített válaszokon alapulnak.

A PFS 2017. május 31-én lezárt adatok szerint frissített Kaplan–Meier-görbéje az alábbiakban az 1. ábrán látható.

1. ábra. A progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-görbéje (a vizsgáló értékelése alapján, a beválasztás szerinti populációban) – PALOMA 2 vizsgálat (2017. május 31.)



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

Előre meghatározott alcsoportok szerint elemezték a progressziómentes túlélést (PFS) a prognosztikus tényezők és a kiindulási jellemzők alapján a kezelési hatás belső konzisztenciájának vizsgálatára. A

palbociklib plusz letrozol-karon a betegségprogresszió kockázatának és a halálozásnak a csökkenését figyelték meg minden egyes beteg alcsoportban, amiket a rétegezési tényezők és a kiindulási jellemzők alapján határoztak meg az elsődleges és a frissített elemzés során.

A 2017. május 31-én lezárt adatok alapján ezt a kockázatsökkenést továbbra is megfigyelték a következő alcsoportokban: (1) visceralis metasztázissal rendelkező betegeknél (HR: 0,62 [95%-os CI: 0,47; 0,81], medián progressziómentes túlélés [mPFS] 19,3 hónap 12,3 hónap ellenében) vagy visceralis metasztázissal nem rendelkező betegeknél (HR: 0,50 [95%-os CI: 0,37; 0,67], mPFS 35,9 hónap 17,0 hónap ellenében) és (2) kizárólag csontot érintő betegséggel rendelkező betegeknél (HR: 0,41 [95%-os CI: 0,26; 0,63], mPFS 36,2 hónap 11,2 hónap ellenében) vagy a nem csak kizárólag csontot érintő betegséggel rendelkező betegeknél (HR: 0,62 [95%-os CI: 0,50; 0,78], mPFS 24,2 hónap 14,5 hónap ellenében). Hasonlóan, a palbociklib plusz letrozol-karon a betegségprogresszió kockázatának és a halálozásnak a csökkenését figyelték meg 512 olyan betegnél, akiknél a daganat Rb-fehérjeexpresszió-pozitivitását immunhisztokémiai (IHC) vizsgálattal tesztelték (HR: 0,531 [95%-os CI: 0,433; 0,681], mPFS 24,2 hónap 13,7 hónap ellenében). A betegségprogresszió kockázatának és a halálozásnak a csökkenése a palbociklib plusz letrozol-karban nem volt klinikailag jelentős 51 olyan betegnél, akiknél a daganat Rb-fehérjeexpresszió-pozitivitását IHC-vizsgálattal tesztelték (HR: 0,868 [95%-os CI: 0,424; 1,777], mPFS 23,2 hónap 18,5 hónap ellenében) a palbociklib plusz letrozol-karon a placebo plusz letrozol-karhoz képest.

További hatásossági mutató (OR és a válaszig eltelt idő [TTR]) eredmények, amit visceralis és nem visceralis betegségben szenvedő betegek alcsoportjainál értékelték a 2017. május 31-én lezárt adatok alapján, a 7. táblázatban találhatók.

7. táblázat. A PALOMA-2 vizsgálat hatásossági eredményei visceralis és nem visceralis betegségben (beválasztás szerinti populációban; adatlezárás dátuma: 2017. május 31.)

	Visceralis betegség		Nem visceralis betegség	
	IBRANCE plusz letrozol (N=214)	Placebo plusz letrozol (N=110)	IBRANCE plusz letrozol (N=230)	Placebo plusz letrozol (N=112)
OR [% (95%-os 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 [hónap (tartomány)]	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 = betegszám; CI = konfidenciaintervallum; OR = objektív válasz a RECIST 1.1 szerinti megerősített és meg nem erősített válaszok alapján; TTR = az első tumorválaszig eltelt idő.

A frissített elemzések időpontjában a másodikként következő terápiáig eltelt medián időtartam 38,8 hónap volt a palbociklib plusz letrozol karon és 28,8 hónap a placebo plusz letrozol karon HR 0,73 (95%-os CI: 0,58; 0,91).

A PALOMA-2 vizsgálat végső OS elemzésének eredményeit a 8. táblázat ismerteti. A 90 hónapos medián utánkövetési idő lejártával a végső OS eredmények statisztikailag nem adódtak szignifikánsnak. Az OS Kaplan–Meier-görbéje a 2. ábrán látható.

8. táblázat PALOMA-2 (beválasztás szerinti populációban) – Végső teljes túlélés eredményei

Végső teljes túlélés (OS) (adatlezárás: 2021. november 15.)		
	IBRANCE plusz letrozol (N=444)	Placebo plusz letrozol (N=222)
Események száma (%)	273 (61,5)	132 (59,5)
Az utánkövetésben maradó alanyok száma (%)	112 (25,2)	43 (19,4)
Medián OS (hónapok [95%-os CI])	53,9 (49,8; 60,8)	51,2 (43,7; 58,9)
Relatív hazard (95%-os CI) és	0,956 (0,777; 1,177), p=0,6755 ^{†*}	

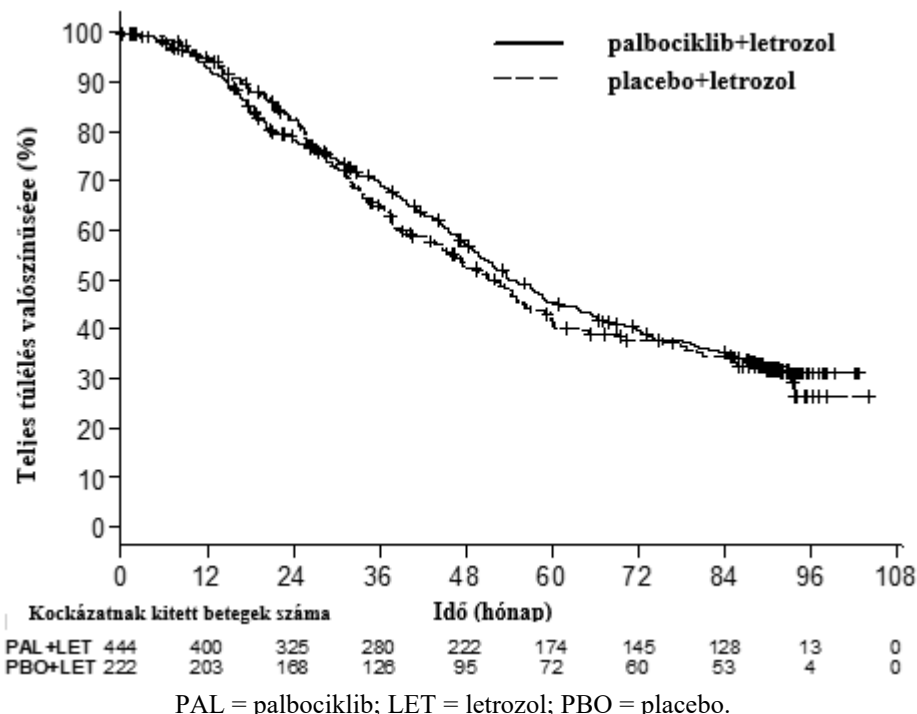
p-érték [†]	
----------------------	--

CI = konfidenciaintervallum.

* Statisztikailag nem szignifikáns.

[†] A betegség lokalizációja (visceralis vs. nem visceralis) szerint randomizáláskor rétegzett log-rank teszt 2 oldali p-értéke.

2. ábra A teljes túlélés Kaplan–Meier-görbéje (beválasztás szerinti populációban) – PALOMA-2



Randomizált, fázis-3-as PALOMA-3 vizsgálat: IBRANCE fulvesztranttal kombinálva

A fulvesztranttal kombinálva adott palbociklibet a fulvesztrant plusz placebohoz képest értékelték egy nemzetközi, randomizált, kettős vak, párhuzamos csoportos, multicentrikus vizsgálatban, amelyet olyan HR-pozitív, HER2-negatív, kuratív célú rezekcióra vagy sugárkezelésre alkalmatlan, előrehaladott állapotú vagy metasztatikus emlőrákos nők körében végeztek, akiknél nem volt beválasztási szempont a menopauzális státusz, és akiknél a betegség a korábban (neo)adjuváns vagy metasztatikus állapotban adott endokrin kezelés után progrediált.

Összesen 521 olyan pre-, peri- és posztmenopauzában lévő nőt, akiknek az állapota adjuváns kezelés alatt vagy annak befejezését követően 12 hónapon belül progrediált, vagy az előrehaladott betegségben adott endokrin kezelés alatt vagy annak befejezését követően 1 hónapon belül progrediált, randomizáltak 2 : 1 arányban a palbociklib plusz fulvesztrant vagy a placebo plusz fulvesztrant csoportba, és rétegezték őket az alábbiak szerint: dokumentált érzékenység a korábbi hormonkezelésre, menopauzális státusz a vizsgálatba való belépéskor (pre-, perimenopauzában lévő versus posztmenopauzában lévő) és visceralis metasztázisok jelenléte. A pre-, perimenopauzában lévő nők LHRH-agonista gozerelint kaptak Azok a betegek, akiknél előrehaladott/metasztatikus, szimptomás, visceralis szétterjedés volt megfigyelhető, ami rövid időn belül életet veszélyeztető komplikációk kockázatát jelentette (ideértve azokat a betegeket, akiknek masszív, nem kontrollált folyadékgyülemük [pleuralis, pericardialis, peritonealis], pulmonalis lymphangitisük, és 50% feletti hepaticus érintettségük volt), nem voltak bevonhatóak a vizsgálatba.

A betegek a betegség objektív progressziójáig, a tünetek rosszabbodásáig, elfogadhatatlan toxicitásig, halálig vagy a beleegyezés visszavonásáig kapták a kijelölt kezelést, amelyik leghamarabb bekövetkezett. A kezelési karok között keresztezés nem volt megengedett.

A kiindulási demográfiai és a prognosztikai jellemzők alapján a palbociklib plusz fulvesztrant-kar és a placebo plusz fulvesztrant-kar betegek hasonlóak voltak. A vizsgálatba bevont betegek medián életkora

57 év volt (tartomány: 29–88). Mindkét kezelési karon a betegek többsége fehér volt, a hormonkezelésre dokumentáltan érzékeny és posztmenopauzában volt. A betegek körülbelül 20%-a volt pre-, perimenopauzában volt. Minden beteg kapott korábban szisztémás kezelést, és mindkét kar legtöbb betege korábban kemoterápiás kezelésben is részesült a legelső alkalommal diagnosztizált betegségre. A betegek több mint felének (62%) az ECOG PS besorolása 0 volt, 60%-nak volt visceralis metasztázisa, és 60%-uk korábban 1-nél több hormonkezelést kapott az első alkalommal diagnosztizált betegségre.

A vizsgálat elsődleges végpontja a vizsgáló értékelése szerinti RECIST 1.1 alapján megítélt PFS volt. Megerősítő PFS elemzéseket végeztek egy független központi radiológiai áttekintés alapján. A másodlagos végpontok közé tartozott az OR, a klinikai haszon válasz (CBR), a teljes túlélés (OS), a biztonságosság és a fájdalomvégpontban a rosszabbodásig eltelt idő (*time to deterioration*, TTD).

A vizsgálat elérte az elsődleges végpontját, ami a vizsgáló értékelése szerinti PFS meghosszabbítását jelentette egy, a tervezett PFS-események 82%-ánál elvégzett interim elemzésnél. Az eredmények átlépték az előre meghatározott Haybittle–Peto hatásossági küszöböt ($\alpha = 0,00135$), azt jelezve, hogy a PFS meghosszabbodása statisztikailag szignifikáns és a terápiás hatás klinikailag jelentős volt. A későbbi, frissített hatásossági adatokat a 9. táblázat tartalmazza.

A 45 hónapos medián utánkövetési idő lejártával a végső OS elemzést 310 esemény (a randomizált betegek 60%-a) alapján végezték el. A palbociklib plusz fulvesztrant és a placebo plusz fulvesztrant-kar medián OS értéke között 6,9 hónapos különbséget észleltek, ám ez az érték nem volt statisztikailag szignifikáns az előre meghatározott (1 oldali) 0,0235 szignifikanciaszinten. A placebo plusz fulvesztrant-karban a randomizálásra került betegek 15,5%-a kapott palbociklibet és egyéb CDK inhibitor progresszió utáni további kezelésként.

A vizsgálok által értékelt PALOMA 3 vizsgálat PFS és végső OS adatait a 9. táblázat ismerteti. Az FPS, illetve a végső OS Kaplan–Meier-görbéit a 3., illetve a 4. ábra mutatja be.

9. táblázat. A PALOMA-3 vizsgálat hatásossági eredményei (a vizsgáló értékelése alapján a Beválasztás szerinti populációban)

	Frissített elemzés (Adatlezárás: 2015. október 23.)	
	IBRANCE plusz fulvesztrant (N=347)	Placebo plusz fulvesztrant (N=174)
Progressziómentes túlélés		
Események száma (%)	200 (57,6)	133 (76,4)
Medián [hónapok] (95%-os CI) és p-érték	11,2 (9,5; 12,9)	4,6 (3,5; 5,6)
Relatív hazard (95%-os CI) és p-érték	0,497 (0,398; 0,620), p < 0,000001	
Másodlagos hatásossági végpontok		
OR [%] (95%-os CI)	26,2 (21,7; 31,2)	13,8 (9,0; 19,8)
OR (mérhető betegség) [%] (95%-os CI)	33,7 (28,1; 39,7)	17,4 (11,5; 24,8)
CBR [%] (95%-os CI)	68,0 (62,8; 72,9)	39,7 (32,3; 47,3)
Végső teljes túlélés (OS) (Adatlezárás: 2018. április 13.)		
Események száma (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Medián [hónapok] (95%-os CI) és p-érték	34,9 (28,8; 40,0)	28,0 (23,6; 34,6)
Relatív hazard (95%-os CI) és p-érték [†]	0,814 (0,644; 1,029) p=0,0429 ^{†*}	

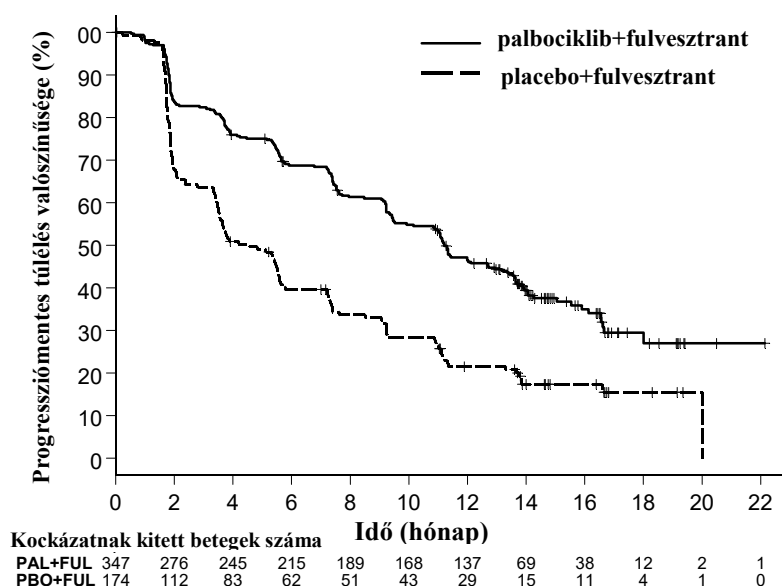
CBR = klinikai haszon válasz; CI = konfidenciaintervallum; N = betegszám; OR = objektív válasz.

A másodlagos végponti eredmények a RECIST 1.1 szerinti megerősített és meg nem erősített válaszokon alapulnak.

* Statisztikailag nem szignifikáns.

[†] A visceralis metasztázisok jelenléte, valamint a korábbi endokrinterápiára való érzékenység szerint randomizáláskor rétegzett log-rang teszt 1 oldali p-értéke.

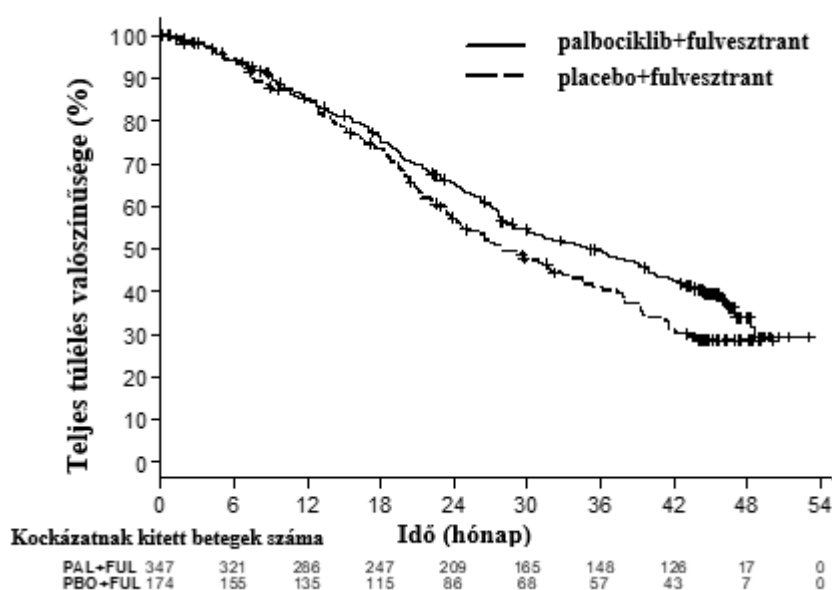
3. ábra. A progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-görbéje (a vizsgáló értékelése alapján a beválasztás szerinti populációban) – PALOMA-3 vizsgálat (Adatlezárás: 2015. október 23.)



FUL = fulvesztrant; PAL = palbociklib; PBO = placebo.

A palbociklib plusz fulvesztrant-karon a betegség progressziójának és a halálozás kockázatának csökkenése mindegyik, a rétegezési tényezők és a kiindulási jellemzők által határozott alcsoportban megfigyelhető volt. Ez igazolható volt a pre-, perimenopauzában lévő nőknél (HR = 0,46 [95%-os CI: 0,28–0,75]) és a posztmenopauzában lévő nőknél (HR = 0,52 [95 %-os CI: 0,40–0,66]), valamint a visceralis metasztázisos betegeknél (HR = 0,50 [95%-os CI: 0,38–0,65]) és a nem visceralis metasztázisos betegeknél (HR = 0,48 [95%-os CI: 0,33–0,71]). A terápiás haszont a metasztatikus betegségben adott korábbi kezelési vonalak számtól függetlenül megfigyelték: 0. (HR = 0,59 [95%-os CI: 0,37–0,93]), 1. (HR = 0,46 [95%-os CI: 0,32–0,64]), 2. (HR = 0,48 [95%-os CI: 0,30–0,76]) vagy ≥ 3 . vonalbeli kezelésnél is (HR = 0,59 [95%-os CI: 0,28–1,22]).

4. ábra A teljes túlélés Kaplan–Meier-görbéje (beválasztás szerinti populációban) – PALOMA-3 vizsgálat (Adatlezárás: 2018. április 13.)



FUL = fulvesztrant; PAL = palbociklib; PBO = placebo.

További hatásossági eredmények (OR és TTR), amelyeket visceralis és nem visceralis betegségben szenvedő betegek alcsoportjainál értékelték, a 10. táblázatban találhatók.

10. táblázat A PALOMA-3 vizsgálat hatásossági eredményei visceralis és nem visceralis betegségben (beválasztás szerinti populációban)

	visceralis betegség		nem visceralis betegség	
	IBRANCE plusz fulvesztrant (N=206)	Placebo plusz fulvesztrant (N=105)	Placebo plusz fulvesztrant (N=141)	IBRANCE plusz fulvesztrant (N=69)
OR [%] (95%-os 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 [hónap] (tartomány)	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 = betegszám; CI = konfidenciaintervallum; OR = objektív válasz a RECIST 1.1 szerinti megerősített és meg nem erősített válaszok alapján; TTR = az első tumor-válaszig eltelt idő.

A betegek által jelentett tüneteket az Európai Rákkutatási és -kezelési Szervezet (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*, EORTC) C30-as életminőség-kérdőíve (QLQ-C30) szerint, valamint annak emlőrák modulja (EORTC QLQ-BR23) szerint mérték fel. A palbociklib plusz fulvesztrant karon összesen 335 beteg, a csak fulvesztrantot kapó karon összesen 166 beteg töltötte ki a kérdőívet a vizsgálat megkezdésekor, és még legalább egy, a vizsgálat megkezdése utáni viziten.

A rosszabbodásig eltelt időt úgy határozták meg, mint a kiindulási értéktől az első, legalább 10 pontos fájdalom tünetei pontszámemelkedésig eltelt időt. A palbociklib fulvesztranthoz való hozzáadása a tünetek szempontjából előnnyel járt, mivel szignifikánsan meghosszabbította a fájdalom tüneteinek rosszabbodásáig eltelt időt a placebo plusz fulvesztrant kombinációhoz képest (medián 8,0 hónap versus 2,8 hónap); HR = 0,64 [95%-os CI: 0,49; 0,85]; $p < 0,001$).

Gyermekek és serdülők

Az A5481092 vizsgálat részeként elvégzett nyílt, randomizált, II. fázisú vizsgálatban összehasonlították a palbociklibet irinotekánnal (IRN) és temozolomiddal (TMZ) együtt alkalmazva az önmagában IRN-t és TMZ-t alkalmazó kezeléssel olyan rekurrens vagy refrakter Ewing-szarkómás gyermekeknél és serdülőknél (2 és < 18 éves kor között), valamint fiatal felnőtteknél (18–20 évesek), akik számára nincs elérhető standard kezelés.

Az előzetesen meghatározott interim elemzést 33 eseménymentes túlélést (EFS) mutató esemény alapján végezték el (54 résztvevő 61,1%-a). A palbociklib + IRN + TMZ és az önmagában adott IRN + TMZ összehasonlításában a megfigyelt HR 2,03 (95%-os CI: 0,902; 4,572; rétegzett 1 oldalas p-érték = 0,9621) volt.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint az IBRANCE vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől emlőcarcinoma indikációban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A palbociklib farmakokinetikáját szolid tumorban, köztük előrehaladott emlőrákban szenvedő betegeknek, valamint egészséges önkénteseknek jellemezték.

Felszívódás

A palbociklib átlagos C_{max} -értékét az orális alkalmazást követően általában 6 - 12 órával figyelték meg. A palbociklib átlagos abszolút biohasznosulása 125 mg-os orális dózis után 46%. A 25 mg és 225 mg közötti adagolási tartományban a görbe alatti terület (AUC) és C_{max} általában szakaszosan emelkedik a dózissal. A dinamikus egyensúlyi állapotot 8 napon belül érték el a napi egy dózis beadása után. Az ismétlődő napi egy dózis bevitelével a palbociklib 2,4-es (tartomány: 1,5–4,2) medián akkumulációs aránnyal akkumulálódik.

Az ételek hatása

A palbociklib-abszorpció és -expozíció a vizsgált betegpopuláció körülbelül 13 %-ánál nagyon alacsony volt koplalást követően. Az ételfogyasztás növelte a palbociklib-expozíciót a betegpopuláció ezen kis alpopulációjában, de a palbociklib-expozíciót nem változtatta meg klinikailag releváns mértékben a populáció maradék részében. Egész éjszakán át koplalt beteghez képest a palbociklib AUC_{inf} - és C_{max} -értéke 21%-kal és 38%-kal emelkedett, ha magas zsírtartalmú étellel együtt adták, 12%-kal és 27%-kal emelkedett, ha alacsony zsírtartalmú étellel együtt adták, illetve 13%-kal és 24%-kal emelkedett, ha közepes zsírtartalmú ételt adtak a palbociklib bevétele előtt 1 órával és bevétele után 2 órával. Ezenkívül az ételbevitel szignifikánsan csökkentette az alanyok közötti és az alanyon belüli palbociklib-expozíciós variabilitást. Az eredmények alapján a palbociklibet étkezés közben kell bevenni (lásd 4.2 pont).

Eloszlás

A palbociklib humán plazmafehérjékhez való kötődése *in vitro* ~85% volt, és nem volt koncentrációfüggő. A palbociklib nem kötött frakciójának átlaga (f_u) a humán plazmában *in vivo* a májfunkció romlásával arányosan rosszabbodott. *In vivo*, a palbociklib átlagos f_u értékét illetően a humán plazmában nem lehetett egyértelmű trendet megfigyelni a vesefunkció romlásával összefüggésben. *In vitro*, a palbociklib human hepatocitákba történő felvétele főként passzív diffúzióval történt meg. A palbociklib nem szubsztátja az OATP1B1-nek vagy OATP1B3-nek.

Biotranszformáció

In vitro és *in vivo* vizsgálatok azt mutatják, hogy embernél a palbociklib extenzív hepaticus metabolizáción megy keresztül. Egyetlen 125 mg-os [^{14}C]palbociklib orális dózis humán alkalmazását követően a palbociklib fő elsődleges metabolikus útvonalai közé tartozott az oxidáció és szulfonálás, míg az aciláció és glükuronidáció kevésbé fontos útvonalként szerepel. A palbociklib volt a plazmában legnagyobb mennyiségben keringő, hatóanyag-eredetű anyag.

Az anyag nagy részét a szervezet metabolitok formájában kiválasztotta. A székletben a palbociklib szulfámsav-konjugátuma volt a hatóanyaggal kapcsolatos leggyakoribb vegyület, amely a bevett anyag 25,8%-ának felelt meg. Humán májsejtekkel, máj citoszollal és S9-frakcióval, valamint rekombináns szulfotranszferáz (SULT) enzimekkel végzett *in vitro* vizsgálatok azt mutatták, hogy főleg a CYP3A és SULT2A1 vesz részt a palbociklib metabolizmusában.

Elimináció

A palbociklib látszólagos oralis clearance-ének (CL/F) mértani közepe 63 l/óra volt, és az átlagos plazmaeliminációs felezési idő 28,8 óra volt előrehaladott emlőrákos betegeknél. 6 egészséges férfi alanyt egyetlen oralis dózisban adtak [¹⁴C]palbociklibet, és a teljes beadott radioaktív dózis medián 92%-a távozott 15 napon belül. A széklet (a dózis 74%-a) volt a kiválasztás fő útja, és a dózis 17%-a a vizelettel ürült. Változatlan formában választódott ki a bevett palbociklib-dózis 2%-a a székletben és 7%-a a vizeletben.

In vitro körülmények között, klinikailag releváns koncentrációban a palbociklib nem inhibitora az alábbiaknak: CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 és 2D6, illetve nem induktora az alábbiaknak: CYP1A2, 2B6, 2C8 és 3A4.

Az *in vitro* értékelések azt mutatják, hogy klinikailag releváns koncentrációban a palbociklib alacsony potenciállal gátolja a szervesanion-transzporter (OAT)1, OAT3, a szerveskation-transzporter (OCT)2, szervesanion-transzporter polipeptid (OATP)1B1, OATP1B3 és az epesó-exportpumpa (BSEP) működését.

Különleges betegcsoportok

Életkor, nem és testtömeg

183 rákos betegen (50 férfi és 133 nőbeteg, életkoruk 22 és 89 év között és testtömegük 38 és 123 kg között volt) végzett populációs farmakokinetikai elemzés alapján a nemnek nem volt hatása a palbociklib-expozícióra, valamint az életkornak és a testtömegnek sem volt klinikailag jelentős hatása a palbociklib-expozícióra.

Gyermekek és serdülők

A palbociklib-expozíció a rekurrens vagy refrakter szolid tumorral rendelkező gyermekeknél, serdülőknél és fiatal felnőtteknél hasonló volt az egyes korcsoportokban (≤ 6 évesek, $> 6 - < 12$ évesek, $\geq 12 - < 18$ évesek és ≥ 18 évesek) az 55–95 mg/m² dózistartományban (testfelületre normalizált palbociklib-dózis), szájon át, naponta egyszer alkalmazva a készítményt az 1–14. napon, amit 7 nap szünet követ. A palbociklib dinamikus egyensúlyi expozíciója a naponta egyszer 75 mg/m² dózisban történő alkalmazás mellett gyermekeknél és serdülőknél hasonló volt, mint a felnőtteknél az engedélyezett napi egyszeri 125 mg dózis alkalmazása mellett (amit az 1–21. napon alkalmaznak, majd 7 nap szünet következik).

Májkárosodás

Egy, különböző mértékű májfunkcióval rendelkező betegeket értékelő farmakokinetikai vizsgálat adatai alapján a nem kötött palbociklib-expozíció (nem kötött AUC_{inf}) 17%-kal csökkent enyhe (Child–Pugh A stádium) májkárosodásban szenvedő betegeknél, közepesen súlyos (Child–Pugh B stádium) és súlyos (Child–Pugh C stádium) májkárosodásban szenvedő betegeknél pedig 34 illetve 77%-kal emelkedett az egészséges májfunkciójú betegekhez viszonyítva. A nem kötött palbociklib-expozíció csúcspontja (nem kötött C_{max}) rendre 7, 38 és 72%-kal emelkedett enyhe, közepesen súlyos és súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél az egészséges májfunkciójú betegekhez viszonyítva. Továbbá egy betegpopuláció farmakokinetikai elemzése alapján, melybe 183, olyan előrehaladott rákos beteget vontak be, akik közül 40 betegnek volt az USA nemzeti rákkutató intézete (NCI) besorolása szerinti enyhe májkárosodása (össz-bilirubin $\leq$ a normálérték felső határa (ULN) és glutamát-oxálacetát-transzamináz (GOT) $>$ ULN vagy össz-bilirubin $>$ 1,0–1,5×ULN és bármekkora AST), az enyhe májkárosodásnak nem volt hatása a palbociklib farmakokinetikájára (PK).

Vesekárosodás

Egy, különböző mértékű vesefunkcióval rendelkező betegeket értékelő farmakokinetikai vizsgálat

adatai alapján az összpalciklib-expozíció (AUC_{inf}) rendre 39, 42 és 31%-kal emelkedett enyhe ($60 \text{ ml/perc} \leq CrCl < 90 \text{ ml/perc}$), közepesen súlyos ($30 \text{ ml/perc} \leq CrCl < 60 \text{ ml/perc}$) és súlyos ($CrCl < 60 \text{ ml/perc}$) vesekárosodásban szenvedő betegeknek az egészséges ($CrCl \geq 90 \text{ ml/perc}$) vesefunkciójú betegekhez viszonyítva. A palbociklibexpozíció csúcserőke (C_{max}) rendre 17, 12 és 15%-kal emelkedett enyhe, közepesen súlyos és súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknek az egészséges vesefunkciójú betegekhez viszonyítva. Továbbá egy betegpopuláció farmakokinetikai elemzése alapján, melybe 183, olyan előrehaladott rákos beteget vontak be, akik közül 73 betegnek volt enyhe vesekárosodása és 29 betegnek volt közepesen súlyos vesekárosodása, az enyhe és közepesen súlyos vesekárosodásnak nem volt hatása a palbociklib PK-jára. Nem vizsgálták a palbociklib farmakokinetikáját haemodialysist igénylő betegeknek.

Etnikum

Egy, egészséges önkéntesekkel végzett farmakokinetikai vizsgálatban a palbociklib AUC_{inf} - és C_{max} -értékei sorrendben 30%-kal, illetve 35%-kal magasabbak voltak a japán alanyoknál, mint a nem ázsiai alanyoknál egyszeri *per os* dózis után. Ezt az eredményt azonban nem ismételték meg konzisztensen a későbbiekben japán vagy ázsiai emlőrákos betegeknek végzett vizsgálatokban, többféle adagolást követően. Az ázsiai és nem ázsiai populációk összesített farmakokinetikai, biztonságossági és hatásossági adatai alapján nem szükséges dózismódosítást végezni ázsiai etnikumú betegeknek.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az egyszeres és/vagy ismételt beadást követő elsődleges célszervi vizsgálati eredmények közé a haematolymphopoeticus és hím szaporító szervrendszeri hatások tartoztak patkányokban és kutyákban, illetve kizárólag patkányokban a csontokra és az aktívan növekvő metszőfogakra kifejtett hatások. Ezeket a szisztémás toxicitásokat általában a klinikailag releváns, AUC-on alapuló expozíciónál figyelték meg. A haematolymphopoeticus, a hím szaporító szervrendszeri, valamint a metszőfogakra kifejtett hatások részlegesen vagy teljesen reverzibilisek voltak, míg a csontokra gyakorolt hatások reverziója nem volt megfigyelhető a 12 hetes gyógyszermentes időszakot követően. Továbbá cardiovascularis hatásokat (korrigált QT-intervallum [QT_c] megnyúlása, csökkent szívfrekvencia, megnyúlt RR-intervallum és megnövekedett szisztolés vérnyomás) azonosítottak telemetriás módszerrel vizsgált kutyáknál, a C_{max} -érték alapján a humán klinikai expozíció ≥ 4 -szerese esetén.

Karcinogenitás

A palbociklib karcinogenitását egy 6 hónapos vizsgálatban mérték fel transzgénikus egereknek, valamint egy 2 éves vizsgálatban patkányoknak. A palbociklib legfeljebb napi 60 mg/ttkg-os dózissal karcinogenitás szempontjából negatív volt a transzgénikus egereknek (az észlelhető hatást nem okozó szint [*No Observed Effect Level*, NOEL] az AUC-érték alapján a humán klinikai expozíció körülbelül 11-szerese). Patkányoknak a napi 30 mg/ttkg dózis mellett a palbociklibel kapcsolatba hozható daganatok közé tartoztak a mikroglia sejt tumorok a központi idegrendszerben a hímeknél. Nőtény patkányoknak legfeljebb napi 200 mg/ttkg-os dózissal nem tapasztaltak daganatokat. A palbociklibel kapcsolatos karcinogenitási hatások NOEL-értéke hímeknél napi 10 mg/ttkg volt (az AUC-érték alapján a humán klinikai expozíció körülbelül 2-szerese) és nőstényeknek napi 200 mg/ttkg volt (az AUC-érték alapján a humán klinikai expozíció körülbelül 4-szerese). A hím patkányoknak tapasztalt daganatok humán relevanciája nem ismert.

Genotoxicitás

A palbociklib nem volt mutagén egy baktérium reverzmutációs (Ames) tesztben, és nem okozott szerkezeti kromoszómaaberrációkat az *in vitro* humán lymphocyták kromoszómaaberrációs tesztben.

A palbociklib napi $\geq 100 \text{ mg/ttkg}$ dózissal mikronukleuszok képződését serkentette egy aneugén mechanizmus révén a kínai hörcsög ováriumsejtek *in vitro* vizsgálatában és hím patkányoknak a csontvelőben. Az állatoknál mért expozíció az aneugenitás nem észlelhető hatásszintjénél körülbelül 7-szerese volt a humán klinikai expozíciónak, ami az AUC-értéken alapult.

A termékenység károsodása

A palbociklib nem befolyásolta a párzást és a termékenységet nőstény patkányoknál legfeljebb napi 300 mg/ttkg-ig (az AUC-érték alapján a humán klinikai expozíció körülbelül 3-szorosa), és nem figyeltek meg a nőstény reproduktív szövetekben nemkívánatos hatást az ismételt dózisú toxicitási vizsgálatokban napi 300 mg/ttkg-ig patkányoknál és napi 3 mg/ttkg-ig kutyáknál (az AUC-érték alapján a humán klinikai expozíció körülbelül 5-szöröse, illetve 3-szorosa).

A palbociklib a patkányokon és kutyákon végzett nem klinikai vizsgálatok eredménye alapján potenciálisan károsítja a reproduktív funkciókat és a termékenységet férfiaknál. A herében, mellékherében, prosztatában és az ondóhólyagban a palbociklibel kapcsolatban a következőket tapasztalták: a szerv tömegének csökkenése, atrophia vagy degeneratio, hypospermia, intratubularis sejttörmelékek, alacsony spermiumszám és -motilitás, valamint csökkent secretio. Ezeket az eredményeket patkányoknál és/vagy kutyáknál, az AUC-érték alapján a humán klinikai expozíció ≥ 9 -szeres, illetve szubterápiás expozíciójánál figyelték meg. A hím szaporító szerveken megfigyelt hatás részleges reverzibilitását figyelték meg patkányoknál egy 4 hetes és kutyáknál egy 12 hetes gyógyszermentes időszakot követően. Ezeknek a hím szaporító szervrendszerre vonatkozó eredményeknek ellenére nem volt a párzásra és a termékenységre kifejtett hatás hím patkányoknál az AUC-n alapuló az előjelzett humán klinikai expozíció 13-szoros szintje mellett.

Fejlődésre kifejtett toxicitás

A palbociklib a ciklin-dependens kináz 4 és 6 reverzibilis inhibitora. Mindkét vegyület részt vesz a sejtciklus szabályozásában. Ezért fennállhat a magzat károsításának kockázata, ha terhesség alatt alkalmazzák. A palbociklib vemhes állatoknál toxikus volt a magzatra. Csontrendszer nagyobb gyakorisággal előforduló elváltozásait (gyakrabban megjelenő borda a hetedik nyakcsigolyán) figyelték meg napi ≥ 100 mg/ttkg dózis felett patkányoknál. Csökkent magzati testtömeget figyeltek meg a napi 300 mg/ttkg-os, anyára toxikus dózisonál patkányoknál (az AUC-értéken alapuló humán klinikai expozíció 3-szorosa), valamint a csontrendszer nagyobb gyakorisággal előforduló elváltozásait – beleértve kis ujjperceket a mellső lábon – figyelték meg a napi 20 mg/ttkg-os, anyára toxikus dózisonál nyulaknál (az AUC-értéken alapuló humán klinikai expozíció 4-szerese). A tényleges magzati expozíciót és a placentán való átjutást nem vizsgálták.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Kapszula tartalma

Mikrokristályos cellulóz
Laktóz-monohidrát
A-típusú nátrium-keményítő-glikolát
Vízmentes koloid szilícium-dioxid
Magnézium-sztearát

Kapszulahéj

Zselatin
Vörös vas-oxid (E172)
Sárga vas-oxid (E172)
Titán-dioxid (E171)

Jelölőfesték

Sellak
Titán-dioxid (E171)
Ammonium-hidroxid (28%-os oldat)
Propilénglikol
Szimetikon

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

4 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PVC/PCTFE/PVC/Al buboréksomagolás, ami 7 darab kemény kapszulát tartalmaz (rekeszenként egy kapszula). Minden egyes doboz 21 darab kemény kapszulát (3 buboréksomagolás dobozonként) vagy 63 darab kemény kapszulát (9 buboréksomagolás dobozonként) tartalmaz.

HDPE tartály PP lezárással, amely 21 kemény kapszulát tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

IBRANCE 75 mg kemény kapszula

EU/1/16/1147/001

EU/1/16/1147/002

EU/1/16/1147/007

IBRANCE 100 mg kemény kapszula

EU/1/16/1147/003

EU/1/16/1147/004

EU/1/16/1147/008

IBRANCE 125 mg kemény kapszula

EU/1/16/1147/005

EU/1/16/1147/006

EU/1/16/1147/009

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2016. november 09.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2021. július 16.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség honlapján
<https://www.ema.europa.eu> érhető el.

1. A GYÓGYSZER NEVE

IBRANCE 75 mg filmtabletta
IBRANCE 100 mg filmtabletta
IBRANCE 125 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

IBRANCE 75 mg filmtabletta
75 mg palbociklibet tartalmaz filmtablettánként

IBRANCE 100 mg filmtabletta
100 mg palbociklibet tartalmaz filmtablettánként

IBRANCE 125 mg filmtabletta
125 mg palbociklibet tartalmaz filmtablettánként

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

IBRANCE 75 mg filmtabletta

Kerek, 10,3 mm-es, világoslila filmtabletta az egyik oldalán mélynyomásos „Pfizer” felirattal, a másik oldalán pedig „PBC 75” felirattal.

IBRANCE 100 mg filmtabletta

Hosszúka, 15,0×8,0 mm-es, zöld filmtabletta az egyik oldalán mélynyomásos „Pfizer” felirattal, a másik oldalán pedig „PBC 100” felirattal.

IBRANCE 125 mg filmtabletta

Hosszúka, 16,2×8,6 mm-es, világoslila filmtabletta az egyik oldalán mélynyomásos „Pfizer” felirattal, a másik oldalán pedig „PBC 125” felirattal.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az IBRANCE a hormonreceptor- (HR) pozitív, humán epidermalis növekedésifaktor-receptor 2- (HER2) negatív, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus emlőrák kezelésére javallott:

- aromatázgátlóval kombinációban;
- fulvesztranttal kombinációban olyan nőknél, akik korábban endokrin kezelésben részesültek (lásd 5.1 pont).

Pre- vagy perimenopauzában lévő nőknél az endokrin kezelést luteinizáló hormon releasing hormon (LHRH) agonistával kell kombinálni.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az IBRANCE-kezelést daganatellenes szerek alkalmazásában jártas orvosnak kell elkezdenie és felügyelnie.

Adagolás

A javasolt dózis naponta egyszer 125 mg palbociklib, 21 egymást követő napon, amelyet 7 nap szünet követ (3/1 adagolási séma), így egy teljes ciklus 28 napig tart. Az IBRANCE-kezelést addig kell folytatni, amíg a betegnél a gyógyszer hatása előnyösnek mutatkozik, vagy amíg nem jelentkeznek elfogadhatatlan mellékhatások.

Palbociklibbel együtt alkalmazva az aromatázgátlót az alkalmazási előírásban szereplő adagolási rendnek megfelelően kell alkalmazni. A pre-, perimenopauzában lévő nők aromatázgátlóval kombinált palbociklib kezelését mindig kombinálni kell egy LHRH-agonistával (lásd 4.4 pont).

Palbociklibbel együtt alkalmazva a fulvesztrant javasolt dózisa 500 mg, intramuscularisan alkalmazva az 1., 15. és 29. napon, majd azt követően havonta egyszer. Kérjük, olvassa el a fulvesztrant alkalmazási előírását. A palbociklib és fulvesztrant kombinációs kezelés megkezdése előtt és a kezelés alatt a pre-, perimenopauzában lévő nőket LHRH-agonistákkal kell kezelni a helyi klinikai gyakorlatnak megfelelően.

A betegeknek azt kell tanácsolni, hogy az adagot minden nap körülbelül ugyanabban az időben vegyék be. Amennyiben a betegnél hányás lép fel, vagy a beteg elfelejt egy dózist bevenni, ne vegyen be soron kívüli dózist aznap. Az előírt következő dózist a szokásos időben vegye be a következő napon.

Dózismódosítás

Az IBRANCE dózisének módosítása az egyéni biztonságosság és tolerabilitás alapján javasolt.

Egyes mellékhatások kezelése szükségessé teheti az adagolás megszakítását/késleltetését és/vagy a dózis csökkentését vagy az adagolás végleges abbahagyását. A dóziscsökkentés menetét az 1., 2. és 3. táblázat tartalmazza (lásd még 4.4 és 4.8 pont).

1. táblázat. Az IBRANCE ajánlott dózismódosítása mellékhatások esetén

Dózisszint	Dózis
Ajánlott dózis	125 mg/nap
Első dóziscsökkentés	100 mg/nap
Második dóziscsökkentés	75 mg/nap*

*Ha az adagolást 75 mg/nap alá kell csökkenteni, a kezelést le kell állítani.

Teljes vérképvizsgálatot kell végezni az IBRANCE-kezelés megkezdése előtt és minden egyes ciklus elején, valamint az első 2 ciklus 15. napján is, valamint akkor, ha az klinikailag indokolt.

Azoknál a betegeknél, akiknél legfeljebb 1-es vagy 2-es fokozatú neutropenia lép fel az első 6 ciklusban, a későbbi ciklusok esetén 3 havonta teljes vérképvizsgálatot kell végezni a ciklus kezdetét megelőzően, valamint amikor az klinikailag indokolt.

A palbociklib-kezeléshez $\geq 1000/\text{mm}^3$ abszolút neutrofilszám (ANC) és $\geq 50\,000/\text{mm}^3$ thrombocytaszám javasolt.

2. táblázat. IBRANCE dózismódosítás és kezelés – haematológiai toxicitás esetén

CTCAE-fokozat	Dózismódosítás
1. és 2. fokozat	Nincs szükség dózismódosításra.
3. fokozat ^a	<u>A ciklus 1. napja:</u> Az IBRANCE-kezelést fel kell függeszteni a mellékhatás ≤ 2. fokozatúra történő javulásáig, és a teljes vérképvizsgálatot meg kell ismételni 1 héten belül. A mellékhatás ≤ 2. fokozatúra történő javulása után meg kell kezdeni a következő ciklust <i>azonos dózissal</i>. <u>Az első 2 ciklus 15. napja:</u> Amennyiben a 3. fokozat a 15. napon fennáll, az IBRANCE-kezelést folytatni kell az aktuális dózissal a ciklus befejezéséig. A teljes vérképvizsgálatot meg kell ismételni a 22. napon. Amennyiben a 4. fokozat a 22. napon fennáll, a 4. fokozatú dózismódosításokra vonatkozó előírásokat lásd alább. Meg kell fontolni a dóziscsökkentést, ha a 3. fokozatú neutropenia lassan (több mint 1 hét) áll helyre, vagy ha az egymást követő ciklusok 1. napján visszatérően 3. fokozatú neutropenia jelentkezik.
3. fokozatú ANC ^b ($< 1000 - 500/\text{mm}^3$) + $\geq 38,5^\circ\text{C}$ -os láz és/vagy fertőzés	Bármikor: Az IBRANCE-kezelést fel kell függeszteni ≤ 2. fokozatúra történő javulásig. A kezelést folytatni kell a következő, alacsonyabb dózissal.
4. fokozat ^a	Bármikor: Az IBRANCE-kezelést fel kell függeszteni ≤ 2. fokozatúra történő javulásig. A kezelést folytatni kell a következő alacsonyabb dózissal.

A besorolás a CTCAE 4.0 szerint történik.

ANC = abszolút neutrofilszám; CTCAE = nemkívánatos események általános terminológiai kritériumai;

LLN = normálérték alsó határa

a A táblázat minden haematológiai mellékhatásra vonatkozik, kivéve a lymphopeniát (kivéve, ha az klinikai eseményekkel társul, pl. opportunista fertőzésekkel).

b ANC: 1. fokozat: ANC $< \text{LLN} - 1500/\text{mm}^3$; 2. fokozat: ANC $1000 - < 1500/\text{mm}^3$;

3. fokozat: ANC $500 - < 1000/\text{mm}^3$; 4. fokozat: ANC $< 500/\text{mm}^3$.

3. táblázat. IBRANCE dózismódosítás és kezelés – nem haematológiai toxicitás esetén

CTCAE-fokozat	Dózismódosítás
1. és 2. fokozat	Nincs szükség dózismódosításra.
≥ 3 . fokozatú nem hematológiai toxicitás (ha a gyógyszeres kezelés ellenére fennáll)	A kezelést fel kell függeszteni a tünetek alábbi fokozatúra történő javulásáig: ≤ 1. fokozat; ≤ 2. fokozat (ha a megítélés szerint nem jelent biztonságossági kockázatot a betegnek) A kezelést folytatni kell a következő alacsonyabb dózissal.

A besorolás a CTCAE 4.0 szerint történik.

CTCAE = nemkívánatos események általános terminológiai kritériumai.

Súlyos intersticiális tüdőbetegségben (interstitial lung disease – ILD) vagy pneumonitisben szenvedő betegeknél véglegesen abba kell hagyni az IBRANCE alkalmazását (lásd 4.4 pont).

Különleges betegcsoportok

Idősek

Nincs szükség az IBRANCE dózisának módosítására a 65 évesnél idősebb betegeknél (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Nincs szükség az IBRANCE dózismódosítására enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child–Pugh A és B stádium). A súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child–Pugh C stádium) az IBRANCE dózisa naponta egyszer 75 mg, 3/1 adagolási sémában adagolva (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Vesekárosodás

Nincs szükség az IBRANCE dózismódosítására enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance [CrCl] ≥ 15 ml/perc). Nincs elegendő adat a haemodialysist igénylő betegeknél ahhoz, hogy ajánlást lehessen tenni a dózismódosításra vonatkozóan ebben a betegpopulációban (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

Az IBRANCE-nak gyermekek és serdülők esetén nincs releváns alkalmazása emlőcarcinoma-javallatban. Az IBRANCE hatásosságát 18 éves kor alatti gyermekek és serdülők esetén nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8, 5.1 és 5.2 pontban található.

Az alkalmazás módja

Az IBRANCE *per os* alkalmazandó. A tablettát étkezés közben vagy attól függetlenül lehet bevenni (lásd 5.2 pont). A palbociklib nem vehető be grépfrúttal vagy grépfrútlével (lásd 4.5 pont).

Az IBRANCE tablettát egyben kell lenyelni (nem szabad összerágni, összetörni vagy szétvágni lenyelés előtt). Nem szabad bevenni az olyan tablettát, amely törött, repedt vagy más módon sérült.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Közönséges orbáncfüvet tartalmazó készítmények alkalmazása (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Pre-, perimenopauzában lévő nők

Pre-, illetve perimenopauzában lévő nőknél ovárium abláció vagy egy LHRH-agonistával végzett suppressio szükséges, amennyiben a palbociklibet aromatázgátlóval kombinációban adják. A fulvesztranttal kombinált palbociklibet pre-, perimenopauzában lévő nőknél csak egy LHRH-agonistával kombinálva vizsgálták.

Kritikus visceralis betegség

A palbociklib hatásosságát és biztonságosságát nem vizsgálták kritikus visceralis betegségben szenvedő betegeknél (lásd 5.1 pont).

Haematológiai kórképek

Az adagolás megszakítása, dóziscsökkentés vagy a kezelési ciklus kezdetének késleltetése javasolt olyan betegeknél, akiknél 3. vagy 4. fokozatú neutropenia alakul ki. Megfelelő monitorozás szükséges (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Interstitialis tüdőbetegség és pneumonitis

Súlyos, életet veszélyeztető vagy végzetes kimenetelűILD és/vagy pneumonitis fordulhat elő az IBRANCE-szel kezelt betegeknél, amennyiben a készítményt endokrin terápiával kombinációban alkalmazzák.

Klinikai vizsgálatokban (PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3) az IBRANCE-szel kezelt betegek 1,4%-ánál alakult ki valamilyen fokozatúILD/pneumonitis, 0,1%-uknál ez az állapot 3. fokozatú volt, míg 4. fokozatú vagy végzetes kimenetelű esetekről nem számoltak be.ILD/pneumonitis további eseteit figyelték meg a forgalomba hozatalt követően, és halálozásokról is beszámoltak (lásd 4.8 pont).

A betegeket megfigyelés alatt kell tartani az ILD/pneumonitis jellegzetes pulmonalis tüneteinek (pl. hypoxia, köhögés, dyspnoe) észlelése céljából. Ha a betegnél új vagy rosszabbodó légúti tünetek alakulnak ki és ILD/pneumonitis kialakulása gyanítható, azonnal meg kell szakítani az IBRANCE alkalmazását, és ki kell vizsgálni a beteget. Súlyos ILD-s vagy pneumonitises betegeknél véglegesen abba kell hagyni az IBRANCE alkalmazását (lásd 4.2 pont).

Fertőzések

Mivel az IBRANCE myelosuppressív tulajdonsággal rendelkezik, a betegeket fogékonyabbá teheti a fertőzésekkel szemben.

A fertőzések magasabb arányát jelentették randomizált klinikai vizsgálatokban az IBRANCE-kezelésben részesülő betegeknél, mint a megfelelő komparátor karon kezelt betegeknél. A bármely gyógyszerrel való kombinációban alkalmazott IBRANCE esetén a betegek 5,6%-ánál fordult elő 3. fokozatú fertőzés, és 0,9%-ánál 4. fokozatú fertőzés (lásd 4.8 pont).

A betegeknél monitorozni kell a fertőzésre utaló panaszokat és tüneteket, és a megfelelő orvosi kezelésben kell részesíteni őket (lásd 4.2 pont).

Az orvosoknak tájékoztatniuk kell a betegeket, mely szerint azonnal jelentsék a lázas állapotokat.

Vénás thromboembolia

Vénás thromboemboliás eseményeket jelentettek az IBRANCE-kezelésben részesülő betegeknél (lásd 4.8 pont). A betegeknél monitorozni kell a mélyvéna thrombosis és a tüdőembolia jeleit és tüneteit, és megfelelő kezelést kell alkalmazni.

Májkárosodás

A közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél az IBRANCE csak a lehetséges előnyök és kockázatok gondos mérlegelése, és a toxicitás jeleinek szoros monitorozása mellett adható (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Vesekárosodás

A közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél az IBRANCE csak a lehetséges előnyök és kockázatok gondos mérlegelése, és a toxicitás jeleinek szoros monitorozása mellett adható (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Együttes alkalmazás CYP3A4-gátlókkal és -induktorokkal

A CYP3A4 erős inhibitorai fokozott toxicitást okozhatnak (lásd 4.5 pont). Kerülni kell az erős CYP3A4-gátlók egyidejű alkalmazását a palbociklib-kezelés során. Az együttes alkalmazás előtt a lehetséges előnyök és kockázatok alapos mérlegelése szükséges. Ha egy erős CYP3A4-gátlóval való együttes alkalmazás elkerülhetetlen, az IBRANCE adagját napi egyszer 75 mg-ra kell csökkenteni. Amikor az erős inhibitor alkalmazását leállítják, az IBRANCE dózist fel kell emelni (az inhibitor felezési idejének 3-5-szörösének eltelté után) az erős CYP3A4-gátló megkezdése előtti dózissá (lásd 4.5 pont).

A CYP3A4-induktorok együttes alkalmazása csökkent palbociklib-expozícióhoz vezethet, így fennáll a hatástalanság kockázata. Ezért kerülni kell a palbociklib és az erős CYP3A4-induktorok együttes alkalmazását. Nincs szükség dózismódosításra, ha a palbociklibel együtt közepesen erős CYP3A4-induktort alkalmaznak (lásd 4.5 pont).

Fogamzóképes nők vagy partnereik

A fogamzóképes nőknek vagy férfi partnereiknek nagyon hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk az IBRANCE szedése alatt (lásd 4.6 pont).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A palbociklibet elsősorban a CYP3A és a SULT2A1 szulfotranszferáz (SULT) enzim metabolizálja. *In vivo* a palbociklib a CYP3A-nak egy gyenge, időfüggő inhibitora.

Egyéb gyógyszerek hatása a palbociklib farmakokinetikájára

A CYP3A-gátlók hatása

A 200 mg-os itraconazol többszöri dózisa a 125 mg palbociklib egyszeri dózisával együtt adva körülbelül 87%-kal megnövelte a teljes palbociklib-expozíciót (AUC_{inf}), és 34%-kal a csúcskoncentrációt (C_{max}) az önmagában alkalmazott, egyszeri 125 mg-os palbociklib dózishoz képest.

Kerülni kell az erős CYP3A-gátlók együttes alkalmazását, többek között, de nem kizárólagosan az alábbiakat: klaritromicin, indinavir, itraconazol, ketokonazol, lopinavir/ritonavir, nefazodon, nelfinavir, pozakonazol, szakvinavir, telaprevir, telitromicin és vorikonazol, valamint grépfrút vagy grépfrútlé (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Nincs szükség dózismódosításra az enyhe és közepes erősségű CYP3A-gátlók alkalmazása esetén.

A CYP3A-induktorok hatása

A 600 mg-os rifampicin többszöri dózisa a 125 mg-os palbociklib egyszeri dózisával együtt adva 85%-kal csökkentette a palbociklib AUC_{inf} -értékét, és 70%-kal a C_{max} -értékét az önmagában alkalmazott egyszeri 125 mg-os palbociklib dózishoz képest.

Kerülni kell az erős CYP3A-induktorok együttes alkalmazását, többek között, de nem kizárólagosan az alábbiakat: karbamazepin, enzalutamid, fenitoin, rifampin és lyukaslevelű orbáncfű (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Az egyszeri 125 mg-os IBRANCE dózis mellett adott napi többször 400 mg-os dózisu modafinil, ami egy közepesen erős CYP3A-induktor, 32%-kal csökkentette a palbociklib AUC_{inf} -értékét, és 11%-kal a C_{max} -értékét az önmagában alkalmazott egyszeri 125 mg-os IBRANCE dózishoz képest. Nincs szükség dózismódosításra a közepesen erős CYP3A-induktorok alkalmazásakor (lásd 4.4 pont).

A savcsökkentő gyógyszerek hatása

Az egyszeri 125 mg-os IBRANCE tabletta mellett adott több adag PPI rabeprazol éhezéskor nem befolyásolta a palbociklib felszívódásának sebességét és mértékét az önmagában alkalmazott egyszeri 125 mg-os IBRANCE tablettához képest.

Tekintve a H₂-receptor-antagonistáknak és a lokális antacidoknak a gyomor pH-értékére gyakorolt kisebb hatását a protonpumpagátlókhoz képest, a H₂-receptor-antagonisták és a lokális antacidok esetében nem várható a palbociklib-expozícióra gyakorolt, klinikailag releváns hatás.

A palbociklib hatása egyéb gyógyszerek farmakokinetikájára

A palbociklib napi 125 mg-os állandó dózisban alkalmazva gyenge időfüggő CYP3A-gátló. A palbociklib többszörös dózisának midazolámmal történő együttes alkalmazásakor 61%-kal megnövekedett a midazolám AUC_{inf} -értéke és 37%-kal a C_{max} -értéke az önmagában alkalmazott midazolámhoz képest.

Szükség lehet a szűk terápiás indexű érzékeny CYP3A-szubsztrátok (pl. alfentanil, ciklosporin, dihidroergotamin, ergotamin, everolimus, fentanil, pimoizid, kinidin, sziriolimus és takrolimus) dózisának csökkentésére IBRANCE-szal való együttes alkalmazáskor, mivel az IBRANCE növelheti az expozíciójukat.

Gyógyszerkölsönhatás a palbociklib és a letrozol között

Egy emlőrákos betegekkel végzett klinikai vizsgálat gyógyszerinterakciót értékelő részéből származó adatok nem mutattak a palbociklib és a letrozol között gyógyszerkölsönhatást, amikor a két gyógyszert együttesen alkalmazták.

A tamoxifen hatása a palbociklib-expozícióra

Egy gyógyszerinterakciós vizsgálatban egészséges férfi alanyoktól származó adatok azt mutatták, hogy a palbociklib-expozíciók összemérhetőek voltak azokban az esetekben, amikor egy adag palbociklibet több adag tamoxifennel és amikor a palbociklibet önmagában adták.

Gyógyszerkölsönhatás a palbociklib és a fulvesztrant között

Egy emlőrákos betegekkel végzett klinikai vizsgálatból származó adatok nem mutattak a palbociklib és a fulvesztrant között klinikailag releváns gyógyszerkölsönhatást, amikor a két gyógyszert együttesen alkalmazták.

Gyógyszerkölsönhatás a palbociklib és az orális fogamzásgátlók között

Nem végeztek gyógyszerinterakciós vizsgálatokat a palbociklib és orális fogamzásgátlók között (lásd 4.6 pont).

In vitro vizsgálatok transzporterekkel

In vitro adatok alapján a palbociklib várhatóan gátolja az intestinalis P-glikoprotein (P-gp) és az emlőrák-rezisztencia fehérje (BCRP) által mediált transzportot. Ezért együttes alkalmazáskor a palbociklib növelheti az olyan gyógyszerek terápiás hatását és mellékhatásait, amelyek a P-gp szubsztrátjai (pl. digoxin, dabigatrán, kolhicin) vagy a BCRP szubsztrátjai (pl. pravasztatin, rozuvasztatin, fluvasztatin, szulfaszalazin).

In vitro adatok alapján a palbociklib gátolhatja az OCT1 organikus kationtranszporter felvevő transzportert, és így növelheti azon gyógyszerek expozícióját, amelyek ezen transzporter szubsztrátjai (pl. metformin).

Gyógyszerkölsönhatás a palbociklib és a sztatinok között

A palbociklib és a CYP3A4 és/vagy BCRP szubsztrátjainak minősülő sztatinok egyidejű alkalmazása megnövelheti a rhabdomyolysis kockázatát azáltal, hogy emeli a sztatin plazmakoncentrációját. A palbociklib szimvasztatinnal vagy atorvasztatinnal történő együttadását követően rhabdomyolysises eseteket jelentettek, beleértve halálos kimenetelű eseteket is.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

Azoknak a fogamzóképes nőknek, akik ezt a gyógyszert kapják, vagy férfi partnereiknek megfelelő fogamzásgátlási módszert (pl. kettős barrier fogamzásgátlás) kell alkalmazniuk a kezelés alatt és még a nők esetében legalább 3 hétig vagy férfiak esetében 14 hétig a kezelés befejezése után (lásd 4.5 pont).

Terhesség

A palbociklib terhes nőknél történő alkalmazásáról nincs vagy korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Az állatokkal végzett vizsgálatok reprodukciós toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). Az IBRANCE alkalmazása nem javasolt terhesség alatt és olyan fogamzóképes nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

Szoptatás

Nem végeztek humán vizsgálatokat vagy állatkísérleteket a palbociklib tejelválasztásra gyakorolt hatásának felmérésére, az anyatejben való jelenlétére, illetve a szoptatott csecsemőre gyakorolt hatására vonatkozóan. Nem ismert, hogy a palbociklib kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A palbociklibet kapó betegeknek nem szabad szoptatniuk.

Termékenység

Nem klinikai reprodukciós vizsgálatokban nem figyeltek meg az ivari ciklusra (nőstény patkányok), illetve a párzásra és a termékenységre gyakorolt hatást patkányoknál (nőstény és hím). Az adatok azonban nem vonatkoztathatók a humán termékenységre. A nem klinikai biztonságossági vizsgálatokban a hím nemi szervekben tapasztaltak (herecsatornácskák degenerációja a herében,

mellékhere-eredetű hypospermia, csökkent spermiummotilitás és -szám és csökkent prostatasecretio) alapján a hím nemi működés zavart szenvedhet a palbociklib-kezelés hatására (lásd 5.3 pont). Ezért a férfiak számára megfontolandó a spermiumok konzerválása az IBRANCE-kezelés megkezdése előtt.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az IBRANCE kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Azonban a palbociklib fáradtságot okozhat, és a betegeknek óvatossággal kell lenniük, amikor gépjárművet vezetnek vagy gépeket kezelnek.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az IBRANCE teljes biztonságossági profilja 872 olyan beteg összesített adatain alapul, akik palbociklibet kaptak endokrin kezeléssel kombinációban (N=527, letrozollal kombinálva, és N=345, fulvesztranttal kombinálva) a HR-pozitív, HER2-negatív, előrehaladott vagy metasztatikus emlőrákban végzett randomizált klinikai vizsgálatokban.

A randomizált klinikai vizsgálatokban palbociklibet kapó betegeknél jelentett leggyakoribb ($\geq 20\%$) bármely fokozatú gyógyszer-mellékhatások (ADR) az alábbiak voltak: neutropenia, fertőzések, leukopenia, fáradtság, hányinger, stomatitis, anaemia, hasmenés, alopecia és thrombocytopenia. A palbociklib leggyakoribb ($\geq 2\%$) ≥ 3 . fokozatú mellékhatásai az alábbiak voltak: neutropenia, leukopenia, fertőzés, anaemia, emelkedett glutamát-oxalacetát-transzamináz-szint (GOT=ASAT), fáradtság és emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-szint (GPT=ALAT).

A randomizált klinikai vizsgálatokban az IBRANCE-t kapó betegek 38,4%-ánál fordult elő gyógyszer-mellékhatás miatti dóziscsökkentés vagy dózismódosítás, kombinációtól függetlenül.

A randomizált klinikai vizsgálatokban az IBRANCE-t kapó betegek 5,2%-ánál fordult elő gyógyszer-mellékhatás miatt a kezelés végleges leállítása, kombinációtól függetlenül.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 4. táblázat mutatja be a 3 randomizált vizsgálat összesített adataiból származó mellékhatásokat. A palbociklibel történő kezelés átlagos időtartama az összesített adatok alapján a teljes túlélés (OS) végső elemzésekor 14,8 hónap volt.

Az 5. táblázat mutatja be a 3 randomizált vizsgálat összesített adataiban megfigyelt laboratóriumi eltéréseket.

A mellékhatások szervrendszerek és gyakorisági kategóriák szerint vannak felsorolva: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$) és nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatásokat csökkenő súlyosság szerint soroljuk fel.

4. táblázat. Mellékhatások 3 randomizált vizsgálat összesített adatai (N=872), és a forgalomba hozatalt követő tapasztalatok alapján

Szervrendszer Gyakoriság Preferált kifejezés^a (PT)	Minden fokozat N (%)	3. fokozat N (%)	4. fokozat N (%)
Fertőző betegségek és parazitafertőzések <i>Nagyon gyakori</i>			
Fertőzések ^b	516 (59,2)	49 (5,6)	8 (0,9)
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek <i>Nagyon gyakori</i>			
Neutropenia ^c	716 (82,1)	500 (57,3)	97 (11,1)

4. táblázat. Mellékhatások 3 randomizált vizsgálat összesített adatai (N=872), és a forgalomba hozatalt követő tapasztalatok alapján

Szervrendszer Gyakoriság Preferált kifejezés^a (PT)	Minden fokozat N (%)	3. fokozat N (%)	4. fokozat N (%)
Leukopenia ^d	424 (48,6)	254 (29,1)	7 (0,8)
Anaemia ^e	258 (29,6)	45 (5,2)	2 (0,2)
Thrombocytopenia ^f	194 (22,2)	16 (1,8)	4 (0,5)
<i>Gyakori</i>			
Lázás neutropenia	12 (1,4)	10 (1,1)	2 (0,2)
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek <i>Nagyon gyakori</i>			
Csökkent étvágy	152 (17,4)	8 (0,9)	0 (0,0)
Idegrendszeri betegségek és tünetek <i>Gyakori</i>			
Ízérzékszavar	79 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Szembetegségek és szemészeti tünetek <i>Gyakori</i>			
Homályos látás	48 (5,5)	1 (0,1)	0 (0,0)
Fokozott könnytermelés	59 (6,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Száraz szem	36 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Érbetegségek és tünetek <i>Gyakori</i>			
Vénás thromboembolia ^j	28 (3,2)	11 (1,3)	7 (0,8)
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek <i>Gyakori</i>			
Orrvérzés	77 (8,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
ILD/pneumonitis ⁱ	12 (1,4)	1 (0,1)	0 (0,0)
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek <i>Nagyon gyakori</i>			
Stomatitis ^g	264 (30,3)	8 (0,9)	0 (0,0)
Hányinger	314 (36,0)	5 (0,6)	0 (0,0)
Hasmenés	238 (27,3)	9 (1,0)	0 (0,0)
Hányás	165 (18,9)	6 (0,7)	0 (0,0)
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei <i>Nagyon gyakori</i>			
Bőrkiütés ^h	158 (18,1)	7 (0,8)	0 (0,0)
Alopecia	234 (26,8)	N/A	N/A
Száraz bőr	93 (10,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Gyakori</i>			
Palmaris-plantaris erythrodysesthesia szindróma	16 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)

4. táblázat. Mellékhatások 3 randomizált vizsgálat összesített adatai (N=872), és a forgalomba hozatalt követő tapasztalatok alapján

Szervrendszer Gyakoriság Preferált kifejezés ^a (PT)	Minden fokozat N (%)	3. fokozat N (%)	4. fokozat N (%)
<i>Nem gyakori</i>			
Cutan lupus erythematosus	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erythema multiforme	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók <i>Nagyon gyakori</i>			
Kimerültség	362 (41,5)	23 (2,6)	2 (0,2)
Asthenia	118 (13,5)	14 (1,6)	1 (0,1)
Láz	115 (13,2)	1 (0,1)	0 (0,0)
Laborvizsgálatok <i>Nagyon gyakori</i>			
GPT (ALAT) emelkedés	92 (10,6)	18 (2,1)	1 (0,1)
GOT(ASAT) emelkedés	99 (11,4)	25 (2,9)	0 (0,0)
<i>Gyakori</i>			
Emelkedett kreatininszint a vérben	57 (6,5)	3 (0,3)	2 (0,2)

GPT=ALAT = glutamát-piruvát-transzamináz, GOT= ASAT = glutamát-oxálacetát-transzamináz, ILD = intersticiális tüdőbetegség, n = betegszám, N/A: nem értelmezhető

^a A preferált kifejezések felsorolása a MedDRA 17.1 szerint történt.

^b A fertőzések kategóriába tartozik az összes olyan preferált kifejezés, amely Fertőző betegségek és parazitaferőzések szervrendszer része.

^c A neutropenia kategóriába tartoznak az alábbi preferált kifejezések: neutropenia, csökkent neutrofilszám.

^d A leukopenia kategóriába tartoznak az alábbi preferált kifejezések: leukopenia, csökkent fehérvérsejtszám.

^e Az anaemia kategóriába tartoznak az alábbi preferált kifejezések: anaemia, csökkent haemoglobin, csökkent haematocrit.

^f A thrombocytopenia kategóriába tartoznak az alábbi preferált kifejezések: thrombocytopenia, csökkent thrombocytaszám.

^g A stomatitis kategóriába tartoznak az alábbi preferált kifejezések: stomatitis aphthosa, cheilitis, glossitis, glossodynia, szájüregi ulceratio, nyálkahártya-gyulladás, orális fájdalom, oropharyngealis diszkomfort, oropharyngealis fájdalom, stomatitis.

^h A bőrkiütés kategóriába tartoznak az alábbi preferált kifejezések: bőrkiütés, maculopapularis bőrkiütés, viszkető bőrkiütés, erythemás bőrkiütés, papulosus exanthema, dermatitis, dermatitis acneiformis, toxikus bőrkiütés.

ⁱ Az ILD/pneumonitis kategóriába tartoznak azok a preferált kifejezések, amelyek az Intersticiális tüdőbetegség (szűkített) standardizált MedDRA lekérés alá tartoznak.

^j A vénás thromboembolia kifejezés magában foglalja az alábbi preferált kifejezéseket: tüdőembolia, embolia, mélyvénás thrombosis, perifériás embolia, thrombosis.

5. táblázat. 3 randomizált vizsgálat összesített adataiban megfigyelt laboratóriumi eltérések (N=872)

Laboratóriumi eltérések	IBRANCE plusz letrozol vagy fulvesztrant			Összehasonlító vizsgálati karok*		
	Minden súlyossági fokozat %	3. súlyossági fokozat %	4. súlyossági fokozat %	Minden súlyossági fokozat %	3. súlyossági fokozat %	4. súlyossági fokozat %
Csökkent fehérvérsejtszám	97,4	41,8	1,0	26,2	0,2	0,2
Csökkent neutrofilszám	95,6	57,5	11,7	17,0	0,9	0,6
Emelkedett kreatininszint a vérben	95,5	1,6	0,3	86,8	0,0	0,0
Anaemia	80,1	54,6	N/A	42,1	2,3	N/A
Csökkent vérlemezkeszám	65,2	1,8	0,5	13,2	0,2	0,0
Emelkedett GOT	55,5	3,9	0,0	43,3	2,1	0,0
Emelkedett GPT	46,1	2,5	0,1	33,2	0,4	0,0

GOT=ASAT = glutamát-oxálacetát-transzamináz; GPT=ALAT = glutamát-piruvát-transzamináz; n = betegszám, N/A: nem értelmezhető.

Megjegyzés: A laboratóriumi eredmények besorolása az NCI CTCAE 4.0-ás verziója szerinti súlyossági fokozatoknak megfelelően történt.

* letrozol vagy fulvesztrant

Kiválasztott mellékhatások leírása

Összesítve, bármilyen fokozatú neutropeniát az IBRANCE-t kapó betegek közül 716-nál (82,1%) jelentettek kombinációtól függetlenül, ebből 3. fokozatú neutropeniát 500 betegnél (57,3%) és 4. fokozatú neutropeniát 97 betegnél (11,1%) jelentettek (lásd 4. táblázat).

A bármilyen fokozatú neutropenia első eseményéig eltelt medián időtartam 15 nap (12–700 nap), és a ≥ 3 . fokozatú neutropenia medián időtartama 7 nap volt 3 randomizált klinikai vizsgálatban.

A palbociklibet fulvesztranttal kombinációban kapó betegek 0,9%-ánál és a palbociklibet letrozollal kombinációban kapó betegek 1,7%-ánál jelentettek lázas neutropeniát.

Az összes klinikai programban részt vevő, IBRANCE-kezelésben részesült beteg körülbelül 2%-ánál jelentettek lázas neutropeniát.

Gyermekek és serdülők

Az A5481092 vizsgálatban a palbociklibet kemoterápiával kombinálva 79 beteg gyermeknél értékelték, akik szolid tumorokkal, köztük rekurrens vagy refrakter Ewing-szarkómával (r/r EWS) rendelkeztek (lásd 5.1 pont). A palbociklib biztonságossági profilja ebben a gyermekpopulációban konzisztens volt a felnőtt populációban ismert biztonságossági profillal.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A palbociklib túlادagolása esetén emésztőrendszeri (pl. hányinger, hányás) és haematológiai (pl. neutropenia) toxicitás is jelentkezhet, és általános szupportív kezelést kell biztosítani.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek, proteinkináz-gátlók, ATC-kód: L01EF01.

Hatásmechanizmus

A palbociklib a ciklin-dependens kináz (CDK) 4 és 6 rendkívül szelektív, reverzibilis inhibitora. A D1 ciklin és a CDK 4/6 több olyan downstream jelátviteli útvonalon hatnak, amelyek sejtosztódáshoz vezetnek.

Farmakodinámiás hatások

A CDK 4/6 gátlása révén a palbociklib csökkentette a sejtosztódást úgy, hogy megakadályozta a sejtciklusban az átmenetet a G1-ből az S fázisba. A palbociklib több, meghatározott molekuláris profillal rendelkező emlőráksejtvonal-panelen végzett vizsgálata nagy aktivitást mutatott luminalis emlőrákok, különösen ER-pozitív emlőrákok esetében. Tesztelt sejtvonalakon a retinoblastoma (Rb) elvesztése a palbociklib-aktivitás elvesztésével társult. Mindazonáltal, egy friss tumorsejtekkel végzett utánkövetési vizsgálatban nem figyeltek meg összefüggést az RB1 expressziója és a tumorválasz között. Hasonlóképpen, nem figyeltek meg összefüggést a palbociklibre adott válasz vizsgálatokor *in*

vivo modellekben, betegektől származó xenograftokkal (PDX modellek). A jelentett, rendelkezésre álló klinikai adatok a klinikai hatásosság és biztonságosság fejezetben találhatók (lásd 5.1 pont).

Szív-elektrofiziológia

A palbociklibnek a szívfrekvenciára korrigált (QTc-intervallumra) QT-távolságra gyakorolt hatását 77, előrehaladott emlőrákban szenvedő betegnél értékelték a kezelés megkezdésétől mért EKG-változások és farmakokinetikai adatok alapján, és dinamikus egyensúlyi koncentrációban mérték. Az ajánlott napi 125 mg-os dózis esetén (3/1 adagolási sémában adagolva) a palbociklib nem nyújtotta meg klinikailag jelentős mértékben a QTc-intervallumot.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Randomizált, III. fázisú PALOMA-2 vizsgálat: IBRANCE letrozollal kombinálva

A palbociklib és letrozol kombinációjának hatásosságát a placebohoz adott letrozollal szemben értékelték egy nemzetközi, randomizált, kettős vak, placebokontrollos, párhuzamos csoportos, multicentrikus vizsgálatban, amit olyan ER-pozitív, HER2-negatív, kuratív célú rezekcióra vagy sugárkezelésre nem alkalmas, előrehaladott állapotú vagy metasztatikus emlőrákos nők körében végeztek, akik korábban nem kaptak szisztémás kezelést az előrehaladott betegségükre.

Összesen 666 posztmenopauzában lévő nőt randomizáltak 2:1 arányban a palbociklib plusz letrozol-karba vagy a placebo plusz letrozol-karba, és az alábbiak szerint rétegezték őket: a betegség helye (visceralis versus nem visceralis), betegségmentes időtartam a (neo)adjuváns kezelés végétől a betegség kiújulásáig (*de novo* metasztatikus versus ≤ 12 hónap vagy > 12 hónap) és a korábbi (neo)adjuváns rákellenes kezelések típusa (korábbi hormonkezelés versus nem volt korábbi hormonkezelés). Azok a betegek, akiknél előrehaladott, szimptomás, visceralis szétterjedés volt megfigyelhető, ami rövid időn belül életet veszélyeztető komplikációk kockázatát jelentette (ideértve azokat a betegeket is, akiknél masszív, nem kontrollált folyadékgyülem [pleuralis, pericardialis, peritonealis], pulmonalis lymphangitis és 50% feletti hepatikus érintettség jelentkezett), nem voltak bevonhatóak a vizsgálatba.

A betegek a betegség objektív progresszióig, a tünetek rosszabbodásáig, elfogadhatatlan toxicitásig, halálig vagy a beleegyezés visszavonásáig kapták a kijelölt kezelést, amelyik leghamarabb bekövetkezett. A kezelési karok közötti keresztezés nem volt megengedett.

A kiindulási demográfiai és a prognosztikus jellemzők hasonlóak voltak a palbociklib plusz letrozol-karon és a placebo plusz letrozol-karon. A vizsgálatba bevont betegek medián életkora 62 év volt (tartomány: 28–89), a betegek 48,3%-a kemoterápiát és 56,3%-a hormonterápiát kapott (neo)adjuváns kezelésként az előrehaladott emlőrák diagnózisát megelőzően, míg a betegek 37,2%-a nem kapott szisztémás (neo)adjuváns kezelést. A vizsgálat megkezdésekor a betegek többségének (97,4%) metasztatikus betegsége, a 23,6%-ának csak csontáttétet adó betegsége és 49,2%-ának visceralis betegsége volt.

A vizsgálat elsődleges végpontja a progressziómentes túlélés volt (*progression-free survival*, PFS), amit a vizsgáló által értékelt *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST - a választást értékelő kritériumok solid tumoros betegeknél) 1.1 változata alapján értékelték. A másodlagos hatásossági végpontok a teljes túlélés (*overall survival*, OS), az objektív válasz (*objective response*, OR), a klinikai haszon válasz, a biztonságosság és az életminőség változása (*quality of life*, QoL) volt.

A 2016. február 26-án lezárt adatok alapján a vizsgálat elérte az elsődleges végpontját, ami a PFS javulása volt. A megfigyelt relatív kockázat (*hazard ratio*, HR) 0,576 volt (95%-os CI: 0,46–0,72) a palbociklib plusz letrozol-csoport javára, a rétegzett lograng-próba egyoldalas p-értéke $< 0,000001$ volt. További 15 havi követés után elvégezték az elsődleges és a másodlagos végpontok frissített elemzését (adatlezárás időpontja: 2017. május 31.). Összesen 405 PFS-eseményt figyeltek meg; 245 eseményt (55,2%) a palbociklib plusz letrozol-csoportban és 160 eseményt (72,1%) az összehasonlító vizsgálati karon.

A 6. táblázat a PALOMA-2 vizsgálatból származó elsődleges és a frissített elemzések alapján mutatja be a hatásossági eredményeket a vizsgáló értékelése és a független felülvizsgálat szerint.

6. táblázat. PALOMA-2 (beválasztás szerinti populáció) – Hatásossági eredmények az adatok lezárásának elsődleges és frissített dátumai alapján

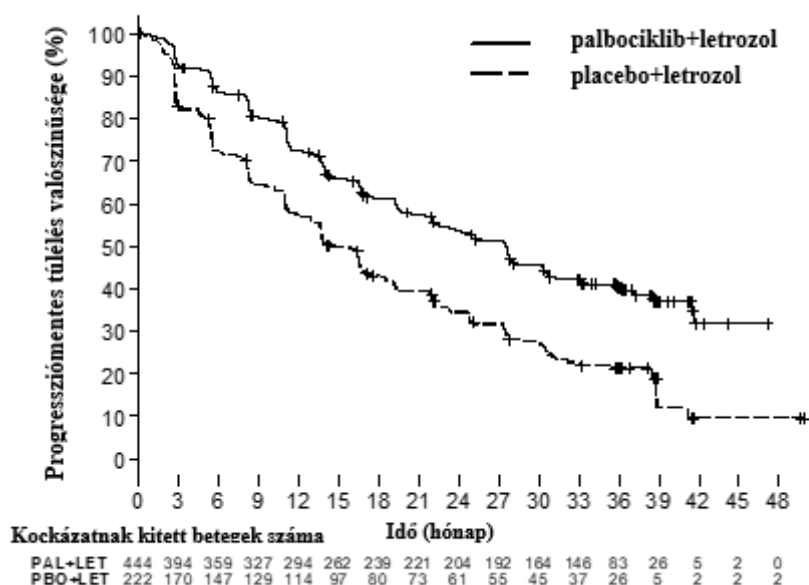
	Elsődleges elemzés (Adatlezárás: 2016. február 26.)		Frissített elemzés (Adatlezárás: 2017. május 31.)	
	IBRANCE plusz letrozol (N=444)	Placebo plusz letrozol (N=222)	IBRANCE plusz letrozol (N=444)	Placebo plusz letrozol (N=222)
Progressziómentes túlélés a vizsgáló értékelése alapján				
Események száma (%)	194 (43,7)	137 (61,7)	245 (55,2)	160 (72,1)
Medián PFS [hónap (95%-os CI)]	24,8 (22,1, NE)	14,5 (12,9; 17,1)	27,6 (22,4; 30,3)	14,5 (12,3; 17,1)
Kockázati arány [(95%- os CI) és p-érték]	0,576 (0,463; 0,718), p<0,000001		0,563 (0,461; 0,687), p<0,000001	
Progressziómentes túlélés független értékelés alapján				
Események száma (%)	152 (34,2)	96 (43,2)	193 (43,5)	118 (53,2)
Medián PFS [hónap (95%-os CI)]	30,5 (27,4, NE)	19,3 (16,4; 30,6)	35,7 (27,7; 38,9)	19,5 (16,6; 26,6)
Kockázati arány [(95%- os CI) és 1 oldalú p-érték]	0,653 (0,505; 0,844), p=0,000532		0,611 (0,485; 0,769), p=0,000012	
OR* [% (95%-os 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* mérhető betegség [% (95%-os 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%-os 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 = betegszám; CI = konfidenciaintervallum; NE = nem becsülhető; OR = objektív válasz; CBR = klinikai haszon válasz; PFS = progressziómentes túlélés.

* A másodlagos végponti eredmények a RECIST 1.1 szerinti megerősített és meg nem erősített válaszokon alapulnak.

A PFS 2017. május 31-én lezárt adatok szerint frissített Kaplan–Meier-görbéje az alábbiakban az 1. ábrán látható.

1. ábra. A progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-görbéje (a vizsgáló értékelése alapján, a beválasztás szerinti populációban) – PALOMA 2 vizsgálat (2017. május 31.)



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

Előre meghatározott alcsoportokban progressziómentes-túlélés- (PFS) elemzések sorozatát végezték el a prognosztikus tényezők és a kiindulási jellemzők alapján a kezelési hatás belső konzisztenciájának vizsgálatára. A palbociklib plusz letrozol-karon a betegségprogresszió kockázatának és a halálozásnak a csökkenését figyelték meg minden egyes beteg alcsoportban, amiket a rétegezési tényezők és a kiindulási jellemzők alapján határoztak meg az elsődleges és a frissített elemzés során.

A 2017. május 31-én lezárt adatok alapján ezt a kockázatsökkenést továbbra is megfigyelték a következő alcsoportokban: (1) visceralis metasztázissal rendelkező betegeknél (HR: 0,62 [95%-os CI: 0,47; 0,81], medián progressziómentes túlélés [mPFS] 19,3 hónap 12,3 hónap ellenében) vagy visceralis metasztázissal nem rendelkező betegeknél (HR: 0,50 [95%-os CI: 0,37; 0,67], mPFS 35,9 hónap 17,0 hónap ellenében) és (2) kizárólag csontot érintő betegséggel rendelkező betegeknél (HR: 0,41 [95%-os CI: 0,26; 0,63], mPFS 36,2 hónap 11,2 hónap ellenében) vagy a nem csak kizárólag csontot érintő betegséggel rendelkező betegeknél (HR: 0,62 [95%-os CI: 0,50; 0,78], mPFS 24,2 hónap 14,5 hónap ellenében). Hasonlóan, a palbociklib plusz letrozol-karon a betegségprogresszió kockázatának és a halálozásnak a csökkenését figyelték meg 512 olyan betegnél, akiknél a daganat Rb fehérje expresszió-pozitivitását immunhisztokémiai (IHC) vizsgálattal tesztelték (HR: 0,531 [95%-os CI: 0,433; 0,681], mPFS 24,2 hónap 13,7 hónap ellenében). A betegségprogresszió kockázatának és a halálozásnak a csökkenése a palbociklib plusz letrozol-karban nem volt klinikailag jelentős 51 olyan betegnél, akiknél a daganat Rb-fehérjeexpresszió-pozitivitását IHC-vizsgálattal tesztelték (HR: 0,868 [95%-os CI: 0,424; 1,777], mPFS 23,2 hónap 18,5 hónap ellenében) a palbociklib plusz letrozol-karon a placebo plusz letrozol-karhoz képest.

További hatásossági mutató (OR és a válaszíg eltelt idő [TTR]) eredmények, amit visceralis és nem visceralis betegségben szenvedő betegek alcsoportjainál értékelték a 2017. május 31-én lezárt adatok alapján, a 7. táblázatban találhatók.

7. táblázat. A PALOMA-2 vizsgálat hatásossági eredményei visceralis és nem visceralis betegségben (beválasztás szerinti populációban; adatlezárás dátuma: 2017. május 31.)

	Visceralis betegség		Nem visceralis betegség	
	IBRANCE plusz letrozol (N=214)	Placebo plusz letrozol (N=110)	IBRANCE plusz letrozol (N=230)	Placebo plusz letrozol (N=112)
OR [% (95%-os 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 [hónap (tartomány)]	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 = betegszám; CI = konfidenciaintervallum; OR = objektív válasz a RECIST 1.1 szerinti megerősített és meg nem erősített válaszok alapján; TTR = az első tumorválaszig eltelt idő.

A frissített elemzések időpontjában a másodikként következő terápiáig eltelt medián időtartam 38,8 hónap volt a palbociklib plusz letrozol-karon és 28,8 hónap a placebo plusz letrozol-karon; HR 0,73 (95%-os CI: 0,58; 0,91).

A PALOMA-2 vizsgálat végső OS elemzésének eredményeit a 8. táblázat ismerteti. A 90 hónapos medián utánkövetési idő lejártával a végső OS-eredmények statisztikailag nem adódtak szignifikánsnak. Az OS Kaplan–Meier-görbéje a 2. ábrán látható.

8. táblázat PALOMA-2 (beválasztás szerinti populációban) – Végső teljes túlélés eredményei

Végső teljes túlélés (OS) (adatlezárás: 2021. november 15.)		
	IBRANCE plusz letrozol (N=444)	Placebo plusz letrozol (N=222)
Események száma (%)	273 (61,5)	132 (59,5)
Az utánkövetésben maradó alanyok száma (%)	112 (25,2)	43 (19,4)
Medián OS (hónapok [95%-os	53,9 (49,8; 60,8)	51,2 (43,7; 58,9)

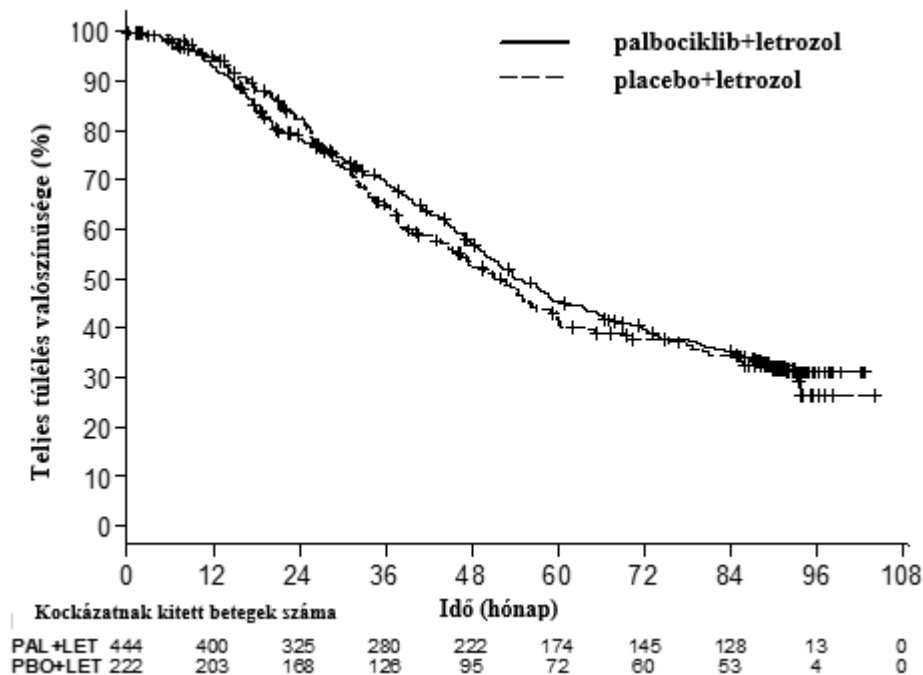
CI))	
Relatív hazard (95%-os CI) és p-érték†	0,956 (0,777; 1,177), p=0,6755 ^{†*}

CI = konfidenciaintervallum.

* Statisztikailag nem szignifikáns.

† A betegség lokalizációja (visceralis vs. nem visceralis) szerint randomizáláskor rétegzett log-rank teszt 2 oldali p-értéke.

2. ábra A teljes túlélés Kaplan–Meier-görbéje (beválasztás szerinti populációban) – PALOMA-2



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

Randomizált, III. fázisú PALOMA-3 vizsgálat: IBRANCE fulvesztranttal kombinálva

A fulvesztranttal kombinálva adott palbociklibet a fulvesztrant plusz placebohoz képest értékelték egy nemzetközi, randomizált, kettős vak, párhuzamos csoportos, multicentrikus vizsgálatban, amelyet olyan HR-pozitív, HER2-negatív, kuratív célú rezekcióra vagy sugárkezelésre alkalmatlan, előrehaladott állapotú vagy metasztatikus emlőrákos nők körében végeztek, akiknél nem volt beválasztási szempont a menopauzális státusz, és akiknél a betegség a korábban (neo)adjuváns vagy metasztatikus állapotban adott endokrin kezelés után progrediált.

Összesen 521 olyan pre-, peri- és posztmenopauzában lévő nőt, akiknek az állapota adjuváns kezelés alatt vagy annak befejezését követően 12 hónapon belül progrediált, vagy az előrehaladott betegségben adott endokrin kezelés alatt vagy annak befejezését követően 1 hónapon belül progrediált, randomizáltak 2 : 1 arányban a palbociklib plusz fulvesztrant vagy a placebo plusz fulvesztrant csoportba, és rétegezték őket az alábbiak szerint: dokumentált érzékenység a korábbi hormonkezelésre, menopauzális státusz a vizsgálatba való belépéskor (pre-, perimenopauzában lévő versus posztmenopauzában lévő) és visceralis metasztázisok jelenléte. A pre-, perimenopauzában lévő nők LHRH-agonista gozerelint kaptak. Azok a betegek, akiknél előrehaladott/metasztatikus, szimptomás, visceralis szétterjedés volt megfigyelhető, ami rövid időn belül életet veszélyeztető komplikációk kockázatát jelentette (ideértve azokat a betegeket, akiknek masszív, nem kontrollált folyadékgyülemük [pleuralis, pericardialis, peritonealis], pulmonalis lymphangitisük, és 50% feletti hepaticus érintettségük volt), nem voltak bevonhatóak a vizsgálatba.

A betegek a betegség objektív progressziójáig, a tünetek rosszabbodásáig, elfogadhatatlan toxicitásig, haláláig vagy a belegegyezés visszavonásáig kapták a kijelölt kezelést, amelyik leghamarabb bekövetkezett. A kezelési karok között keresztezés nem volt megengedett.

A kiindulási demográfiai és a prognosztikai jellemzők alapján a palbociklib plusz fulvesztrant-kar és a placebo plusz fulvesztrant-kar betegek hasonlóak voltak. A vizsgálatba bevont betegek medián életkora 57 év volt (tartomány: 29–88). Mindkét kezelési karon a betegek többsége fehér volt, a hormonkezelésre dokumentáltan érzékeny és posztmenopauzában volt. A betegek körülbelül 20%-a volt pre-, perimenopauzában volt. Minden beteg kapott korábban szisztémás kezelést, és mindkét kar legtöbb betege korábban kemoterápiás kezelésben is részesült a legelső alkalommal diagnosztizált betegségre. A betegek több mint felének (62%) az ECOG PS besorolása 0 volt, 60%-nak volt visceralis metasztázisa, és 60%-uk korábban 1-nél több hormonkezelést kapott az első alkalommal diagnosztizált betegségre.

A vizsgálat elsődleges végpontja a vizsgáló értékelése szerinti RECIST 1.1 alapján megítélt PFS volt. Megerősítő PFS elemzéseket végeztek egy független központi radiológiai áttekintés alapján. A másodlagos végpontok közé tartozott az OR, a klinikai haszon válasz (CBR), a teljes túlélés (OS), a biztonságosság és a fájdalomvégpontban a rosszabbodásig eltelt idő (*time to deterioration*, TTD).

A vizsgálat elérte az elsődleges végpontját, ami a vizsgáló értékelése szerinti PFS meghosszabbítását jelentette egy, a tervezett PFS-események 82%-ánál elvégzett interim elemzésnél. Az eredmények átlépték az előre meghatározott Haybittle–Peto hatásossági küszöböt ($\alpha=0,00135$), azt jelezve, hogy a PFS meghosszabbodása statisztikailag szignifikáns és a terápiás hatás klinikailag jelentős volt. A későbbi, frissített hatásossági adatokat a 9. táblázat tartalmazza.

A 45 hónapos medián utánkövetési idő lejártával a végső OS elemzést 310 esemény (a randomizált betegek 60%-a) alapján végezték el. A palbociklib plusz fulvesztrant- és a placebo plusz fulvesztrant-kar medián OS értéke között 6,9 hónapos különbséget észleltek, ám ez az érték nem volt statisztikailag szignifikáns az előre meghatározott (1 oldali) 0,0235 szignifikanciaszinten. A placebo plusz fulvesztrant-karban a randomizálásra került betegek 15,5%-a kapott palbociklibet és egyéb CDK-inhibitor progresszió utáni további kezelésként.

A vizsgálók által értékelt PALOMA 3 vizsgálat PFS és végső OS adatait a 9. táblázat ismerteti. Az FPS, illetve a végső OS Kaplan–Meier-görbéit a 3., illetve a 4. ábra mutatja be.

9. táblázat. A PALOMA-3 vizsgálat hatásossági eredményei (a vizsgáló értékelése alapján a Beválasztás szerinti populációban)

	Frissített elemzés (Adatlezárás: 2015. október 23.)	
	IBRANCE plusz fulvesztrant (N=347)	Placebo plusz fulvesztrant (N=174)
Progressziómentes túlélés		
Események száma (%)	200 (57,6)	133 (76,4)
Medián [hónapok] (95%-os CI) és p-érték	11,2 (9,5; 12,9)	4,6 (3,5; 5,6)
Relatív hazard (95%-os CI) és p-érték	0,497 (0,398; 0,620), p < 0,000001	
Másodlagos hatásossági végpontok		
OR [%] (95%-os CI)	26,2 (21,7; 31,2)	13,8 (9,0; 19,8)
OR (mérhető betegség) [%] (95%-os CI)	33,7 (28,1; 39,7)	17,4 (11,5; 24,8)
CBR [%] (95%-os CI)	68,0 (62,8; 72,9)	39,7 (32,3; 47,3)
Végső teljes túlélés (OS) (Adatlezárás: 2018. április 13.)		
Események száma (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Medián [hónapok] (95%-os CI) és p-érték	34,9 (28,8; 40,0)	28,0 (23,6; 34,6)
Relatív hazard (95%-os CI) és p-érték [†]	0,814 (0,644; 1,029) p = 0.0429 ^{†*}	

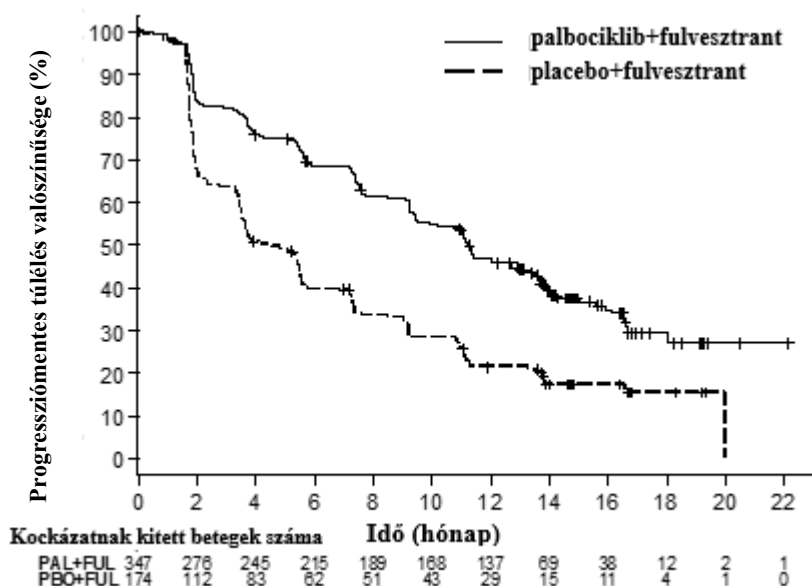
CBR = klinikai haszon válasz; CI = konfidenciaintervallum; N = betegszám; OR = objektív válasz.

A másodlagos végponti eredmények a RECIST 1.1 szerinti megerősített és meg nem erősített válaszokon alapulnak.

* Statisztikailag nem szignifikáns.

[†] A visceralis metasztázisok jelenléte, valamint a korábbi endokrinterápiára való érzékenység szerint randomizáláskor rétegzett log-rang teszt 1 oldali p-értéke.

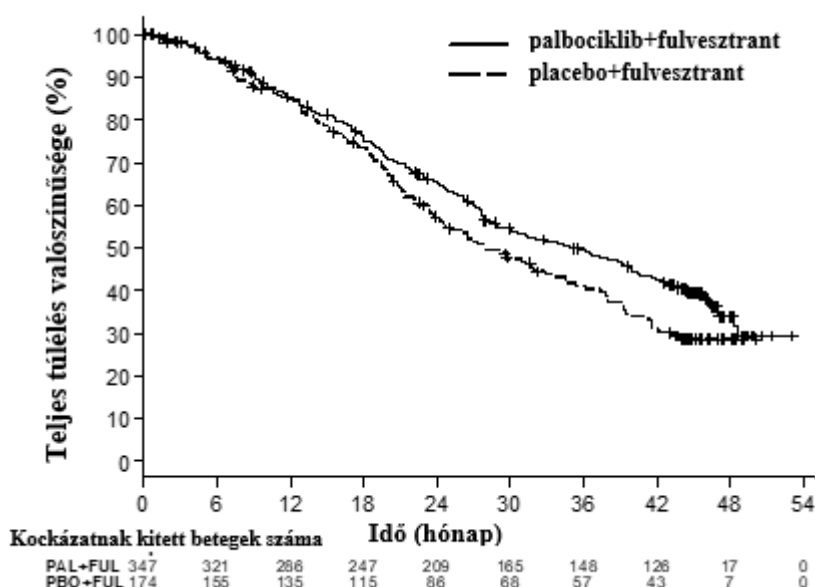
3. ábra. A progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-görbéje (a vizsgáló értékelése alapján a beválasztás szerinti populációban) – PALOMA-3 vizsgálat (Adatlezárás: 2015. október 23.)



FUL = fulvesztrant; PAL = palbociclib; PBO = placebo.

A palbociclib plusz fulvesztrant karon a betegség progressziójának és a halálozás kockázatának csökkenése mindegyik, a rétegzési tényezők és a kiindulási jellemzők által határozott alcsoportban megfigyelhető volt. Ez igazolható volt a pre-, perimenopauzában lévő nőknél (HR=0,46 [95%-os CI: 0,28–0,75]) és a posztmenopauzában lévő nőknél (HR=0,52 [95 %-os CI: 0,40–0,66]), valamint a visceralis metasztázisos betegeknél (HR=0,50 [95%-os CI: 0,38–0,65]) és a nem visceralis metasztázisos betegeknél (HR = 0,48 [95%-os CI: 0,33–0,71]). A terápiás haszont a metasztatikus betegségben adott korábbi kezelési vonalak számtól függetlenül megfigyelték: 0. (HR=0,59 [95%-os CI: 0,37–0,93]), 1. (HR=0,46 [95%-os CI: 0,32–0,64]), 2. (HR = 0,48 [95%-os CI: 0,30–0,76]) vagy ≥ 3 . vonalbeli kezelésnél is (HR=0,59 [95%-os CI: 0,28–1,22]).

4. ábra A teljes túlélés Kaplan–Meier-görbéje (beválasztás szerinti populációban) – PALOMA-3 vizsgálat (Adatlezárás: 2018. április 13.)



FUL = fulvesztrant; PAL = palbociklib; PBO = placebo.

További hatásossági eredmények (OR és TTR), amelyeket visceralis és nem visceralis betegségben szenvedő betegek al csoportjainál értékelték, a 10. táblázatban található.

10. táblázat A PALOMA-3 vizsgálat hatásossági eredményei visceralis és nem visceralis betegségben (beválasztás szerinti populációban)

	visceralis betegség		nem visceralis betegség	
	IBRANCE plusz fulvesztrant (N=206)	Placebo plusz fulvesztrant (N=105)	Placebo plusz fulvesztrant (N=141)	IBRANCE plusz fulvesztrant (N=69)
OR [%] (95%-os 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 [hónap] (tartomány)	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 = betegszám; CI = konfidenciaintervallum; OR = objektív válasz a RECIST 1.1 szerinti megerősített és meg nem erősített válaszok alapján; TTR = az első tumor-válaszig eltelt idő.

A betegek által jelentett tüneteket az Európai Rákkutatási és -kezelési Szervezet (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*, EORTC) C30-as életminőség-kérdőíve (QLQ-C30) szerint, valamint annak emlőrák modulja (EORTC QLQ-BR23) szerint mérték fel. A palbociklib plusz fulvesztrant karon összesen 335 beteg, a csak fulvesztrantot kapó karon összesen 166 beteg töltötte ki a kérdőívet a vizsgálat megkezdésekor, és még legalább egy, a vizsgálat megkezdése utáni viziten.

A rosszabbodásig eltelt időt úgy határozták meg, mint a kiindulási értéktől az első, legalább 10 pontos fájdalom tünetei pontszámemelkedésig eltelt időt. A palbociklib fulvesztranthoz való hozzáadása a tünetek szempontjából előnnyel járt, mivel szignifikánsan meghosszabbította a fájdalom tüneteinek rosszabbodásáig eltelt időt a placebo plusz fulvesztrant kombinációhoz képest (medián 8,0 hónap versus 2,8 hónap); HR = 0,64 [95%-os CI: 0,49; 0,85]; $p < 0,001$).

Gyermekek és serdülők

Az A5481092 vizsgálat részeként elvégzett nyílt, randomizált, II. fázisú vizsgálatban összehasonlították a palbociklibet irinotekánnal (IRN) és temozolomiddal (TMZ) együtt alkalmazva az önmagában IRN-t és TMZ-t alkalmazó kezeléssel olyan rekurrens vagy refrakter Ewing-szarkómás gyermekeknél és serdülőknél (2 és < 18 éves kor között), valamint fiatal felnőtteknél (18–20 évesek), akik számára nincs elérhető standard kezelés.

Az előzetesen meghatározott interim elemzést 33 eseménymentes túlélést (EFS) mutató esemény alapján végezték el (54 résztvevő 61,1%-a). A palbociklib + IRN + TMZ és az önmagában adott IRN + TMZ összehasonlításában a megfigyelt HR 2,03 (95%-os CI: 0,902; 4,572; rétegzett 1 oldalas p-érték = 0,9621) volt.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint az IBRANCE vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől emlőcarcinoma indikációban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A palbociklib farmakokinetikáját szolid tumorban, köztük előrehaladott emlőrákban szenvedő betegeknek, valamint egészséges önkénteseknek jellemezték.

Felszívódás

A palbociklib átlagos C_{max} -értékét az IBRANCE tabletta orális alkalmazását követően általában 4 - 12 órával (a maximális koncentráció eléréséhez szükséges idő [T_{max}]) figyelték meg. A palbociklib átlagos abszolút biohasznosulása 125 mg-os orális dózis után 46%. A 25 mg és 225 mg közötti adagolási tartományban a görbe alatti terület (AUC) és C_{max} általában szakaszosan emelkedik a dózissal. A dinamikus egyensúlyi állapotot 8 napon belül érték el a napi egy adag beadása után. Az ismétlődő napi egy adag bevételével a palbociklib 2,4-es (tartomány: 1,5 - 4,2) medián akkumulációs aránnyal akkumulálódik.

Az ételek hatása

A palbociklib AUC_{inf} és C_{max} -értéke 22%-kal és 26%-kal emelkedett, ha az IBRANCE tablettát magas zsírtartalmú és magas kalóriaértékű (körülbelül 800–1000 kalória, amelyből sorrendben 150, 250 és 500–600 kalória származik fehérjéből, szénhidrátból és zsírból) étellel együtt adták, valamint 9%-kal és 10%-kal emelkedett, ha az IBRANCE tablettát közepes zsírtartalmú és átlagos kalóriaértékű (körülbelül 500–700 kalória, amelyből sorrendben 75–105, 250–350 és 175–245 kalória származik fehérjéből, szénhidrátból és zsírból) étellel együtt adták, az egész éjszakán át koplalt betegeknek alkalmazott IBRANCE tablettához képest. Ezen eredmények alapján a palbociklibet étkezés közben vagy attól függetlenül is lehet alkalmazni.

Eloszlás

A palbociklib humán plazmafehérjéhez való kötődése *in vitro* ~85% volt, és nem volt koncentrációfüggő. A palbociklib nem kötött frakciójának átlaga (f_u) a humán plazmában *in vivo* a májfunkció romlásával arányosan rosszabbodott. *In vivo*, a palbociklib átlagos f_u értékét illetően a humán plazmában nem lehetett egyértelmű trendet megfigyelni a vesefunkció romlásával összefüggésben. *In vitro*, a palbociklib human hepatocitákba történő felvétele főként passzív diffúzióval történt meg. A palbociklib nem szubsztrátja az OATP1B1-nek vagy OATP1B3-nek.

Biotranszformáció

In vitro és *in vivo* vizsgálatok azt mutatják, hogy embernél a palbociklib extenzív hepaticus metabolizáción megy keresztül. Egyetlen 125 mg-os [^{14}C]palbociklib orális dózis humán alkalmazását követően a palbociklib fő elsődleges metabolikus útvonalai közé tartozott az oxidáció és szulfonálás, míg az aciláció és glükuronidáció kevésbé fontos útvonalként szerepel. A palbociklib volt a plazmában legnagyobb mennyiségben keringő, hatóanyag-eredetű anyag.

Az anyag nagy részét a szervezet metabolitok formájában kiválasztotta. A székletben a palbociklib szulfámsav-konjugátuma volt a hatóanyaggal kapcsolatos leggyakoribb vegyület, amely a bevett anyag 25,8%-ának felelt meg. Humán májsejtekkel, máj citoszollal és S9-frakcióval, valamint rekombináns szulfotranszferáz (SULT) enzimekkel végzett *in vitro* vizsgálatok azt mutatták, hogy főleg a CYP3A és SULT2A1 vesz részt a palbociklib metabolizmusában.

Elimináció

A palbociklib látszólagos orális clearance-ének (CL/F) mértani közepe 63 l/óra volt, és az átlagos plazmaeliminációs felezési idő 28,8 óra volt előrehaladott emlőrákos betegeknél. 6 egészséges férfi alanyt egyetlen orális dózisban adtak [¹⁴C]palbociklibet, és a teljes beadott radioaktív dózis medián 92%-a távozott 15 napon belül. A széklet (a dózis 74%-a) volt a kiválasztás fő útja, és az adag 17%-a a vizelettel ürült. Változatlan formában választódott ki a bevett palbociklib-dózis 2%-a a székletben és 7%-a a vizeletben.

In vitro körülmények között, klinikailag releváns koncentrációban a palbociklib nem inhibitora az alábbiaknak: CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 és 2D6, illetve nem induktora az alábbiaknak: CYP1A2, 2B6, 2C8 és 3A4.

Az *in vitro* értékelések azt mutatják, hogy klinikailag releváns koncentrációban a palbociklib alacsony potenciállal gátolja a szervesanion-transzporter (OAT)1, OAT3, a szerveskation-transzporter (OCT)2, szervesanion-transzporter polipeptid (OATP)1B1, OATP1B3 és az epesó-exportpumpa (BSEP) működését.

Különleges betegcsoportok

Életkor, nem és testtömeg

183 rákos betegen (50 férfi és 133 nőbeteg, életkoruk 22 és 89 év között és testtömegük 38 és 123 kg között volt) végzett populációs farmakokinetikai elemzés alapján a nemnek nem volt hatása a palbociklib-expozícióra, valamint az életkornak és a testtömegnek sem volt klinikailag jelentős hatása a palbociklib-expozícióra.

Gyermekek és serdülők

A palbociklib-expozíció a rekurrens vagy refrakter szolid tumorral rendelkező gyermekeknél, serdülőknél és fiatal felnőtteknél hasonló volt az egyes korcsoportokban (≤ 6 évesek, $> 6 - < 12$ évesek, $\geq 12 - < 18$ évesek és ≥ 18 évesek) az 55–95 mg/m² dózistartományban (testfelületre normalizált palbociklib dózis), szájon át, naponta egyszer alkalmazva a készítményt az 1–14. napon, amit 7 nap szünet követ. A palbociklib dinamikus egyensúlyi expozíciója a naponta egyszer 75 mg/m² dózisban történő alkalmazás mellett gyermekeknél és serdülőknél hasonló volt, mint a felnőtteknél az engedélyezett napi 125 mg dózis alkalmazása mellett (amit az 1–21. napon alkalmaznak, majd 7 nap szünet következik).

Májkárosodás

Egy, különböző mértékű májfunkcióval rendelkező betegeket értékelő farmakokinetikai vizsgálat adatai alapján a nem kötött palbociklib-expozíció (nem kötött AUC_{inf}) 17%-kal csökkent enyhe (Child–Pugh A stádium) májkárosodásban szenvedő betegeknél, közepesen súlyos (Child–Pugh B stádium) és súlyos (Child–Pugh C stádium) májkárosodásban szenvedő betegeknél pedig 34 illetve 77%-kal emelkedett az egészséges májfunkciójú betegekhez viszonyítva. A nem kötött palbociklib-expozíció csúcserőértéke (nem kötött C_{max}) rendre 7, 38 és 72%-kal emelkedett enyhe, közepesen súlyos és súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél az egészséges májfunkciójú betegekhez viszonyítva. Továbbá egy betegpopuláció farmakokinetikai elemzése alapján, melybe 183, olyan előrehaladott rákos beteget vontak be, akik közül 40 betegnek volt az USA nemzeti rákkutató intézete (NCI) besorolása szerinti enyhe májkárosodása (össz-bilirubin $\leq$ a normálérték felső határa (ULN) és aszpartát-aminotranszferáz (AST) $>$ ULN vagy össz-bilirubin $> 1,0 - 1,5 \times$ ULN és bármekkora AST), az enyhe májkárosodásnak nem volt hatása a palbociklib farmakokinetikájára (PK).

Vesekárosodás

Egy, különböző mértékű vesefunkcióval rendelkező betegeket értékelő farmakokinetikai vizsgálat

adatai alapján az összpalciklib-expozíció (AUC_{inf}) rendre 39, 42 és 31%-kal emelkedett enyhe ($60 \text{ ml/perc} \leq CrCl < 90 \text{ ml/perc}$), közepesen súlyos ($30 \text{ ml/perc} \leq CrCl < 60 \text{ ml/perc}$) és súlyos ($CrCl < 60 \text{ ml/perc}$) vesekárosodásban szenvedő betegeknek az egészséges ($CrCl \geq 90 \text{ ml/perc}$) vesefunkciójú betegekhez viszonyítva. A palbociklibexpozíció csúcserőke (C_{max}) rendre 17, 12 és 15%-kal emelkedett enyhe, közepesen súlyos és súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknek az egészséges vesefunkciójú betegekhez viszonyítva. Továbbá egy betegpopuláció farmakokinetikai elemzése alapján, melybe 183, olyan előrehaladott rákos beteget vontak be, akik közül 73 betegnek volt enyhe vesekárosodása és 29 betegnek volt közepesen súlyos vesekárosodása, az enyhe és közepesen súlyos vesekárosodásnak nem volt hatása a palbociklib PK-jára. Nem vizsgálták a palbociklib farmakokinetikáját haemodialysist igénylő betegeknek.

Etnikum

Egy, egészséges önkéntesekkel végzett farmakokinetikai vizsgálatban a palbociklib AUC_{inf} - és C_{max} -értékei sorrendben 30%-kal, illetve 35%-kal magasabbak voltak a japán alanyoknál, mint a nem ázsiai alanyoknál egyszeri *per os* adag után. Ezt az eredményt azonban nem ismételték meg konzisztensen a későbbiekben japán vagy ázsiai emlőrákos betegeknek végzett vizsgálatokban, többféle adagolást követően. Az ázsiai és nem ázsiai populációk összesített farmakokinetikai, biztonságossági és hatásossági adatai alapján nem szükséges dózismódosítást végezni ázsiai etnikumú betegeknek.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az egyszeres és/vagy ismételt beadást követő elsődleges célszervi vizsgálati eredmények közé a haematolymphopoeticus és hím szaporító szervrendszeri hatások tartoztak patkányokban és kutyákban, illetve kizárólag patkányokban a csontokra és az aktívan növekvő metszőfogakra kifejtett hatások. Ezeket a szisztémás toxicitásokat általában a klinikailag releváns, AUC -n alapuló expozíciónál figyelték meg. A haematolymphopoeticus, a hím szaporító szervrendszeri, valamint a metszőfogakra kifejtett hatások részlegesen vagy teljesen reverzibilisek voltak, míg a csontokra gyakorolt hatások reverziója nem volt megfigyelhető a 12 hetes gyógyszermentes időszakot követően. Továbbá cardiovascularis hatásokat (korrigált QT-intervallum [QT_c] megnyúlása, csökkent szívfrekvencia, megnyúlt RR-intervallum és megnövekedett szisztolés vérnyomás) azonosítottak telemetriás módszerrel vizsgált kutyáknál, a C_{max} -érték alapján a humán klinikai expozíció ≥ 4 -szerese esetén.

Karcinogenitás

A palbociklib karcinogenitását egy 6 hónapos vizsgálatban mérték fel transzgenikus egereknél, valamint egy 2 éves vizsgálatban patkányoknál. A palbociklib legfeljebb napi 60 mg/ttkg-os dózisig karcinogenitás szempontjából negatív volt a transzgenikus egereknél (az észlelhető hatást nem okozó szint [*No Observed Effect Level*, NOEL] az AUC -érték alapján a humán klinikai expozíció körülbelül 11-szerese). Patkányoknál a napi 30 mg/ttkg dózis mellett a palbociklibel kapcsolatba hozható daganatok közé tartoztak a mikroglia sejt tumorok a központi idegrendszerben a hímeknél. Nőtény patkányoknál legfeljebb napi 200 mg/ttkg-os dózisig nem tapasztaltak daganatokat. A palbociklibel kapcsolatos karcinogenitási hatások NOEL-értéke hímeknél napi 10 mg/ttkg volt (az AUC -érték alapján a humán klinikai expozíció körülbelül 2-szerese) és nőstényeknél napi 200 mg/ttkg volt (az AUC -érték alapján a humán klinikai expozíció körülbelül 4-szerese). A hím patkányoknál tapasztalt daganatok humán relevanciája nem ismert.

Genotoxicitás

A palbociklib nem volt mutagén egy baktérium reverzmutációs (Ames) tesztben, és nem okozott szerkezeti kromoszómaaberrációkat az *in vitro* humán lymphocita kromoszómaaberrációs tesztben.

A palbociklib napi $\geq 100 \text{ mg/ttkg}$ dózisonál mikronukleuszok képződését serkentette egy aneugén mechanizmus révén a kínai hörcsög ováriumsejtek *in vitro* vizsgálatában és hím patkányoknál a csontvelőben. Az állatoknál mért expozíció az aneugenitás nem észlelhető hatásszintjénél körülbelül 7-szerese volt a humán klinikai expozíciónak, ami az AUC -értéken alapult.

A termékenység károsodása

A palbociklib nem befolyásolta a párzást és a termékenységet nőstény patkányoknál legfeljebb napi 300 mg/ttkg-ig (az AUC-érték alapján a humán klinikai expozíció körülbelül 3-szorosa), és nem figyeltek meg a nőstény reproduktív szövetekben nemkívánatos hatást az ismételt dózisú toxicitási vizsgálatokban napi 300 mg/ttkg-ig patkányoknál és napi 3 mg/ttkg-ig kutyáknál (az AUC-érték alapján a humán klinikai expozíció körülbelül 5-szöröse, illetve 3-szorosa).

A palbociklib a patkányokon és kutyákon végzett nem klinikai vizsgálatok eredménye alapján potenciálisan károsítja a reproduktív funkciókat és a termékenységet férfiaknál. A herében, mellékherében, prosztatában és az ondóhólyagban a palbociklibel kapcsolatban a következőket tapasztalták: a szerv tömegének csökkenése, atrophia vagy degeneratio, hypospermia, intratubularis sejttörmelékek, alacsony spermiumszám és -motilitás, valamint csökkent secretio. Ezeket az eredményeket patkányoknál és/vagy kutyáknál, az AUC-érték alapján a humán klinikai expozíció ≥ 9 -szeres, illetve szubterápiás expozíciójánál figyelték meg. A hím szaporító szerveken megfigyelt hatás részleges reverzibilitását figyelték meg patkányoknál egy 4 hetes és kutyáknál egy 12 hetes gyógyszermentes időszakot követően. Ezeknek a hím szaporító szervrendszerre vonatkozó eredményeknek ellenére nem volt a párzásra és a termékenységre kifejtett hatás hím patkányoknál az AUC-n alapuló az előjelzett humán klinikai expozíció 13-szoros szintje mellett.

Fejlődésre kifejtett toxicitás

A palbociklib a ciklin-dependens kináz 4 és 6 reverzibilis inhibitora. Mindkét vegyület részt vesz a sejtciklus szabályozásában. Ezért fennállhat a magzat károsításának kockázata, ha terhesség alatt alkalmazzák. A palbociklib vemhes állatoknál toxikus volt a magzatra. Csontrendszer nagyobb gyakorisággal előforduló elváltozásait (gyakrabban megjelenő borda a hetedik nyakcsigolyán) figyelték meg napi ≥ 100 mg/ttkg dózis felett patkányoknál. Csökkent magzati testtömeget figyeltek meg a napi 300 mg/ttkg-os, anyára toxikus dózisonál patkányoknál (az AUC-értéken alapuló humán klinikai expozíció 3-szorosa), valamint a csontrendszer nagyobb gyakorisággal előforduló elváltozásait – beleértve kis ujjperceket a mellső lábon – figyelték meg a napi 20 mg/ttkg-os, anyára toxikus dózisonál nyulaknál (az AUC-értéken alapuló humán klinikai expozíció 4-szerese). A tényleges magzati expozíciót és a placentán való átjutást nem vizsgálták.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Mikrokristályos cellulóz
Kolloid szilícium-dioxid
Kroszpovidon
Magnézium-sztearát
Borostyánkősav

Filmbevonat

Hipromellóz (E464)
Titán-dioxid (E171)
Triacetin
Indigókármin alumíniumlakk (E132)
Vörös vas-oxid (E172) (csak a 75 mg-os és a 125 mg-os tablettá)
Sárga vas-oxid (E172) (csak a 100 mg-os tablettá)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolási hőmérsékletet.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti buboréksomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

A PVC/OPA/Al/PVC/Al buborékfóliás kártya, ami 7 darab filmtablettát tartalmaz (rekeszenként 1 filmtabletta). Minden egyes doboz 21 darab filmtablettát (3 buborékfóliás kártya dobozonként) vagy 63 darab filmtablettát (9 buborékfóliás kártya dobozonként) tartalmaz.

A PVC/OPA/Al/PVC/Al buborékfóliás kártya, ami 7 darab filmtablettát tartalmaz (rekeszenként 1 filmtabletta) egy kartonlevélben. Minden egyes doboz 21 darab filmtablettát (3 kartonlevél dobozonként) tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

IBRANCE 75 mg filmtabletta

EU/1/16/1147/010 (21 filmtabletta dobozban)

EU/1/16/1147/011 (63 filmtabletta dobozban)

EU/1/16/1147/016 (21 filmtabletta dobozban)

IBRANCE 100 mg filmtabletta

EU/1/16/1147/012 (21 filmtabletta dobozban)

EU/1/16/1147/013 (63 filmtabletta dobozban)

EU/1/16/1147/017 (21 filmtabletta dobozban)

IBRANCE 125 mg filmtabletta

EU/1/16/1147/014 (21 filmtabletta dobozban)

EU/1/16/1147/015 (63 filmtabletta dobozban)

EU/1/16/1147/018 (21 filmtabletta dobozban)

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2016. november 09.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2021. július 16.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség honlapján

<https://www.ema.europa.eu> érhető el.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
NÉMETORSZÁG

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD-lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat-profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**KÜLSŐ DOBOZ – 75 MG KAPSZULA****1. A GYÓGYSZER NEVE**

IBRANCE 75 mg kemény kapszula
palbociklib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

75 mg palbociklib kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz
. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

21 db kemény kapszula.
63 db kemény kapszula.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1147/001 (21 db kemény kapszula)
EU/1/16/1147/007 (63 db kemény kapszula)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Ibrance 75 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

75 MG KAPSZULA

1. A GYÓGYSZER NEVE

IBRANCE 75 mg kemény kapszula
palbociklib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Pfizer Europe MA EEIG (a forgalomba hozatali engedély jogosultjának logójaként)

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**TARTÁLYCÍMKE – 75 MG KAPSZULA****1. A GYÓGYSZER NEVE**

IBRANCE 75 mg kemény kapszula
palbociklib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

75 mg palbociklib kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

21 db kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1147/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

IBRANCE 75 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**KÜLSŐ DOBOZ – 100 MG KAPSZULA****1. A GYÓGYSZER NEVE**

IBRANCE 100 mg kemény kapszula
palbociklib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg palbociklib kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

21 db kemény kapszula
63 db kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1147/003 (21 db kemény kapszula)
EU/1/16/1147/008 (63 db kemény kapszula)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

IBRANCE 100 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

100 MG KAPSZULA

1. A GYÓGYSZER NEVE

IBRANCE 100 mg kemény kapszula
palbociklib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Pfizer Europe MA EEIG (a forgalomba hozatali engedély jogosultjának logójaként)

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**TARTÁLYCÍMKE – 100 MG KAPSZULA****1. A GYÓGYSZER NEVE**

IBRANCE 100 mg kemény kapszula
palbociklib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg palbociklib kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

21 db kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1147/004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

IBRANCE 100 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ – 125 MG KAPSZULA

1. A GYÓGYSZER NEVE

IBRANCE 125 mg kemény kapszula
palbociklib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

125 mg palbociklib kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

21 db kemény kapszula
63 db kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1147/005 (21 db kemény kapszula)
EU/1/16/1147/009 (63 db kemény kapszula)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

IBRANCE 125 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

125 MG KAPSZULA

1. A GYÓGYSZER NEVE

IBRANCE 125 mg kemény kapszula
palbociklib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Pfizer Europe MA EEIG (a forgalomba hozatali engedély jogosultjának logójaként)

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**TARTÁLYCÍMKE – 125 MG KAPSZULA****1. A GYÓGYSZER NEVE**

IBRANCE 125 mg kemény kapszula
palbociklib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

125 mg palbociklib kemény kapszulánként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

21 db kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1147/006

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

IBRANCE 125 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ – 75 MG TABLETTA DOBOZA BUBORÉKCSOMAGOLÁSHOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

IBRANCE 75 mg filmtabletta
palbociklib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

75 mg palbociklib filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

21 db filmtabletta buborékcsomagolásban
63 db filmtabletta buborékcsomagolásban

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti buborékcsomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1147/010 (21 db filmtabletta)
EU/1/16/1147/011 (63 db filmtabletta)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

IBRANCE 75 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

75 MG TABLETTA

1. A GYÓGYSZER NEVE

IBRANCE 75 mg tabletta
palbociklib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Pfizer Europe MA EEIG (a forgalomba hozatali engedély jogosultjának logójaként)

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

H, K, Sze, Csüt, P, Szo, Vas

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**KÜLSŐ DOBOZ – 75 MG TABLETTA DOBOZA KARTONLEVELES
BUBORÉKCSOMAGOLÁSHOZ****1. A GYÓGYSZER NEVE**

IBRANCE 75 mg filmtabletta
palbociklib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

75 mg palbociklib filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

21 db filmtabletta (3 kartonlevél, egyenként 7 db tablettát tartalmazó buboréksomagolással)

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS
MÓDJA(I)**

Szájon át történő alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT
GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti buboréksomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1147/016

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

IBRANCE 75 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A BELSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BELSŐ DOBOZ – 75 MG TABLETTA KARTONLEVELE

1. A GYÓGYSZER NEVE

IBRANCE 75 mg filmtabletta
palbociklib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

75 mg palbociklib filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

7 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Az IBRANCE szájon át alkalmazandó. Az IBRANCE-t naponta egyszer, minden nap körülbelül ugyanabban az időpontban vegye be étkezés közben vagy attól függetlenül.

A tablettát egészben nyelje le egy pohár vízzel. Ne rágja össze és ne törje össze a tablettákat. Ne vágja szét a tablettát lenyelés előtt. Ne vegyen be olyan tablettát, amely eltört, megrepedt vagy más sérülés látható rajta.

Ha elfelejtett egy adagot vagy hányt, a következő adagot a tervezett időpontban vegye be. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tabletták pótlására.

Ne hagyja abba az IBRANCE szedését, hacsak kezelőorvosa nem mondja. Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Hét:	1	2	3
Hét:	4	IBRANCE nélkül	

Ehhez a heti csomaghoz:
Karikázza be kezelésének aktuális hetét.

A hét azon napján kezdje az
IBRANCE szedését, amelyik napon
megkapta a gyógyszert.

Az IBRANCE adagját minden nap
nagyjából ugyanabban az
időpontban vegye be.

Írja be a napi adagja
bevételének idejét:

—:—

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti buboréksomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)
--

EU/1/16/1147/016

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

IBRANCE 75 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

75 MG TABLETTA KARTONLEVÉLEN

1. A GYÓGYSZER NEVE

IBRANCE 75 mg tabletta
palbociklib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Pfizer Europe MA EEIG (a forgalomba hozatali engedély jogosultjának logójaként)

3. LEJÁRATI IDŐ

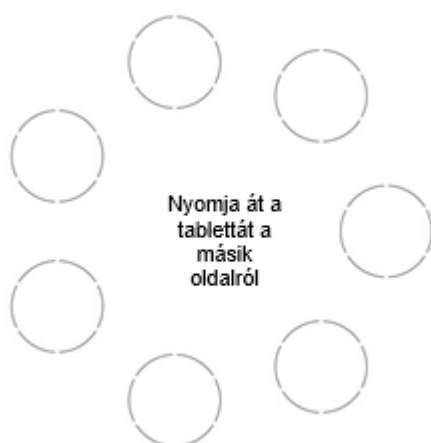
EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

H, K, Sze, Csüt, P, Szo, Vas
A tabletta eltávolításához nyomja meg



A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**KÜLSŐ DOBOZ – 100 MG TABLETTA DOBOZA BUBORÉKCSOMAGOLÁSHOZ****1. A GYÓGYSZER NEVE**

IBRANCE 100 mg filmtabletta
palbociklib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg palbociklib filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

21 db filmtabletta buboréksomagolásban
63 db filmtabletta buboréksomagolásban

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti buboréksomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1147/012 (21 db filmtabletta)
EU/1/16/1147/013 (63 db filmtabletta)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

IBRANCE 100 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

100 MG TABLETTA

1. A GYÓGYSZER NEVE

IBRANCE 100 mg tabletta
palbociklib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Pfizer Europe MA EEIG (a forgalomba hozatali engedély jogosultjának logójaként)

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

H, K, Sze, Csüt, P, Szo, Vas

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**KÜLSŐ DOBOZ – 100 MG TABLETTA DOBOZA BUBORÉKFÓLIÁKHOZ****1. A GYÓGYSZER NEVE**

IBRANCE 100 mg filmdoboz
palbociklib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg palbociklib filmdobozként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

21 db filmdoboz (3 kartonlevél, egyenként 7 db tablettát tartalmazó buboréksomagolással)

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti buboréksomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1147/017

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

IBRANCE 100 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A BELSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BELSŐ DOBOZ – 100 MG TABLETTA KARTONLEVELE

1. A GYÓGYSZER NEVE

IBRANCE 100 mg filmtabletta
palbociklib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg palbociklib filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

7 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Az IBRANCE szájon át alkalmazandó. Az IBRANCE-t naponta egyszer, minden nap körülbelül ugyanabban az időpontban vegye be étkezés közben vagy attól függetlenül.

A tablettát egészben nyelje le egy pohár vízzel. Ne rágja össze és ne törje össze a tablettákat. Ne vágja szét a tablettát lenyelés előtt. Ne vegyen be olyan tablettát, amely eltört, megrepedt vagy más sérülés látható rajta.

Ha elfelejtett egy adagot vagy hányt, a következő adagot a tervezett időpontban vegye be. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tabletták pótlására.

Ne hagyja abba az IBRANCE szedését, hacsak kezelőorvosa nem mondja. Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Hét:	1	2	3
Hét:	4	IBRANCE nélkül	

Ehhez a heti csomaghoz:

Karikázza be kezelésének aktuális hetét.

A hét azon napján kezdje az IBRANCE szedését, amelyik napon megkapta a gyógyszert.

Az IBRANCE adagját minden nap nagyjából ugyanabban az időpontban vegye be.

Írja be a napi adagja bevitelének idejét:

____:____

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti buborécsomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)
--

EU/1/16/1147/017

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

IBRANCE 100 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

100 MG TABLETTA KARTONLEVÉLEN

1. A GYÓGYSZER NEVE

IBRANCE 100 mg tabletta
palbociklib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Pfizer Europe MA EEIG (a forgalomba hozatali engedély jogosultjának logójaként)

3. LEJÁRATI IDŐ

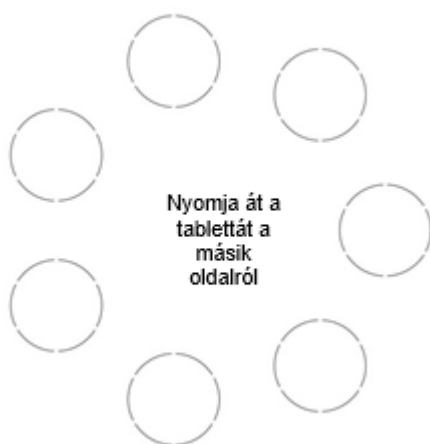
EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

H, K, Sze, Csüt, P, Szo, Vas
A tabletta eltávolításához nyomja meg



A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**KÜLSŐ DOBOZ – 125 MG TABLETTA DOBOZA BUBORÉKCSOMAGOLÁSHOZ****1. A GYÓGYSZER NEVE**

IBRANCE 125 mg filmtabletta
palbociklib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

125 mg palbociklib filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

21 db filmtabletta buborékcsomagolásban
63 db filmtabletta buborékcsomagolásban

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti buborékcsomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1147/014 (21 db filmtabletta)
EU/1/16/1147/015 (63 db filmtabletta)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

IBRANCE 125 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

125 MG TABLETTA

1. A GYÓGYSZER NEVE

IBRANCE 125 mg tabletta
palbociklib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Pfizer Europe MA EEIG (a forgalomba hozatali engedély jogosultjának logójaként)

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

H, K, Sze, Csüt, P, Szo, Vas

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**KÜLSŐ DOBOZ – 125 MG TABLETTA DOBOZA BUBORÉKFÓLIÁKHOZ****1. A GYÓGYSZER NEVE**

IBRANCE 125 mg filmdoboz
palbociklib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

75 mg palbociklib filmdobozként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

21 db filmdoboz (3 kartonlevél, egyenként egy 7 db tablettát tartalmazó buboréksomagolással)

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti buboréksomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1147/018

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

IBRANCE 125 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A BELSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BELSŐ DOBOZ – 125 MG TABLETTA KARTONLEVELE

1. A GYÓGYSZER NEVE

IBRANCE 125 mg filmdoboz
palbociklib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

125 mg palbociklib filmdobozként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

7 db filmdoboz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Az IBRANCE szájon át alkalmazandó. Az IBRANCE-t naponta egyszer, minden nap körülbelül ugyanabban az időpontban vegye be étkezés közben vagy attól függetlenül.

A tablettát egészben nyelje le egy pohár vízzel. Ne rágja össze és ne törje össze a tablettákat. Ne vágja szét a tablettát lenyelés előtt. Ne vegyen be olyan tablettát, amely eltört, megrepedt vagy más sérülés látható rajta.

Ha elfelejtett egy adagot vagy hányt, a következő adagot a tervezett időpontban vegye be. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tabletták pótlására.

Ne hagyja abba az IBRANCE szedését, hacsak kezelőorvosa nem mondja. Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy

Hét:	1	2	3
Hét:	4	IBRANCE nélkül	

Ehhez a heti csomaghoz:

Karikázza be kezelésének aktuális hetét.

A hét azon napján kezdje az IBRANCE szedését, amelyik napon megkapta a gyógyszert.

Az IBRANCE adagját minden nap nagyjából ugyanabban az időpontban vegye be.

Írja be a napi adagja bevitelének idejét:

____:____

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti buborécsomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)
--

EU/1/16/1147/018

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

IBRANCE 125 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

125 MG TABLETTA KARTONLEVÉLEN

1. A GYÓGYSZER NEVE

IBRANCE 125 mg tabletta
palbociklib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Pfizer Europe MA EEIG (a forgalomba hozatali engedély jogosultjának logójaként)

3. LEJÁRATI IDŐ

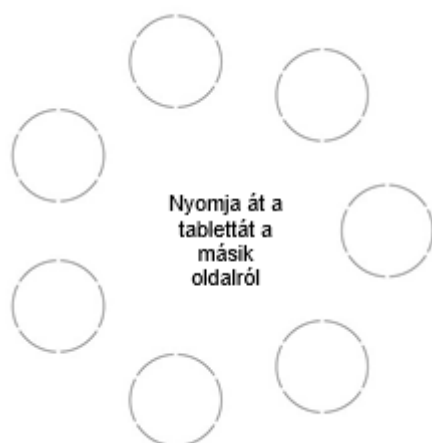
EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

H, K, Sze, Csüt, P, Szo, Vas
A tabletta eltávolításához nyomja meg



B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

IBRANCE 75 mg kemény kapszula
IBRANCE 100 mg kemény kapszula
IBRANCE 125 mg kemény kapszula
palbociklib

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az IBRANCE, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az IBRANCE szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az IBRANCE-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az IBRANCE-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az IBRANCE, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az IBRANCE rákellenes gyógyszer, amelynek hatóanyaga a palbociklib.

A palbociklib a ciklin-dependens kináz 4 és 6 nevű fehérjéket gátolja, amelyek a sejtek növekedését és osztódását szabályozzák. Ezeknek a fehérjéknek a gátlásával le lehet lassítani a rákos sejtek szaporodását, és így késleltetni lehet a rák rosszabbodását.

Az IBRANCE bizonyos típusú (hormonreceptor-pozitív, humán epidermális növekedési faktor receptor 2-negatív) emlőrákos betegek kezelésére szolgál, amikor a rák az eredeti tumoron kívül is terjed, és/vagy ráterjedt más szervekre. Aromatázgátlókkal vagy fulvesztranttal együtt alkalmazzák, amelyeket hormonális rákellenes gyógyszerekként használnak.

2. Tudnivalók az IBRANCE szedése előtt

Ne szedje az IBRANCE-t:

- ha allergiás a palbociklibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- a közönséges orbáncfűvet tartalmazó készítmények (enyhe depresszió és szorongás kezelésére szolgáló gyógynövény-készítmények) alkalmazását el kell kerülni, amíg IBRANCE-t szed.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az IBRANCE szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Az IBRANCE csökkentheti a fehérvérsejtjeinek számát, és gyengítheti az immunrendszerét. Ezért amíg IBRANCE-t szed, nagyobb lehet a kockázata annak, hogy fertőzést kap.

Tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha fertőzésre utaló panaszokat vagy tüneteket tapasztal, például hidegrázást vagy lázat.

Rendszeres vérvizsgálatokat fognak végezni a kezelés alatt, hogy ellenőrizzék, hatással van-e az IBRANCE a vesejéteire (fehérvérsejtekre, vörösvértestekre és vérlemezkékre).

Az IBRANCE vérrögöket okozhat a vénákban. Tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha a vénás vérrögök jeleit vagy tüneteit tapasztalja, például az érintett lábszár (vagy kar) fájdalmát, merevségét, duzzadását vagy bepirosodását, mellkasi fájdalmat, légszomjat vagy szédülést.

Az IBRANCE a kezelés során súlyos vagy életet veszélyeztető tüdőgyulladást okozhat, ami akár halálhoz is vezethet. Haladéktalanul értesítse kezelőorvosát, ha bármilyen új vagy súlyosbodó tünete jelentkezik, beleértve a következőket:

- nehézlégzés vagy légszomj;
- száraz köhögés;
- mellkasi fájdalom.

Gyermekek és serdülők

Az IBRANCE nem adható gyermekeknek és serdülőknek (18 évesnél fiatalabbaknak).

Egyéb gyógyszerek és az IBRANCE

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Az IBRANCE befolyásolhatja más gyógyszerek hatását.

Különösen az alábbi készítmények növelhetik az IBRANCE mellékhatásainak kockázatát:

- lopinavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, telaprevir és szakvinavir, amelyeket a HIV-fertőzés/AIDS kezelésére használnak;
- klaritromicin és telitromicin antibiotikumok, amelyeket a baktériumfertőzések kezelésére használnak;
- vorikonazol, itraconazol, ketokonazol és pozakonazol, amelyeket a gombás fertőzések kezelésére használnak;
- nefazodon, amelyet a depresszió kezelésére használnak.

Az alábbi gyógyszerek mellékhatásainak kockázata megnövekedhet, ha IBRANCE-szal együtt alkalmazzák azokat:

- kinidin, amelyet általában szívritmusproblémák kezelésére használnak;
- kolhicin, amelyet a köszvény kezelésére használnak;
- pravasztatin, szimvasztatin, atorvasztatin, fluvasztatin és rozuvasztatin, amelyeket a magas koleszterinszint kezelésére használnak;
- szulfaszalazin, amelyet a reumás ízületi gyulladás kezelésére használnak;
- alfentanil, amelyet érzéstelenítésre használnak műtét során; fentanil, amelyet beavatkozások előtt fájdalomcsillapításra, valamint érzéstelenítésre használnak;
- ciklosporin, everolimus, takrolimus és sziirolimus, amelyeket szervátültetéseknél a kilökődés megelőzésére használnak;
- dihidroergotamin és ergotamin, amelyeket migrén kezelésére használnak;
- pimozid, amelyet skizofrénia és krónikus pszichózis kezelésére használnak.

Az alábbi gyógyszerek csökkenthetik az IBRANCE hatásosságát:

- karbamazepin és fenitoin, amelyeket görcsrohamok és görcsök megszüntetésére használnak;
- enzalutamid, amelyet prosztatarák kezelésére használnak;
- rifampin, amelyet tuberkulózis (TBC) kezelésére használnak;
- orbáncfű, egy gyógynövénykészítmény, amelyet enyhe depresszió és szorongás kezelésére használnak.

Az étel és az ital hatása az IBRANCE-ra

Kerülni kell a grépfrút és a grépfrútlé fogyasztását az IBRANCE szedése alatt, mert azok fokozhatják az IBRANCE mellékhatásait.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Nem szedhet IBRANCE-t, ha Ön terhes.

El kell kerülnie a teherbeesést, amíg IBRANCE-t szed.

Beszéljen kezelőorvosával a fogamzásgátlásról, ha fennáll a lehetősége, hogy Ön vagy partnere teherbe essen.

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Fogamzóképes korú nőknek, akik ezt a gyógyszert szedik, vagy férfi partnereiknek megfelelő fogamzásgátló módszereket kell alkalmazni (például kettős védelmet biztosító fogamzásgátlás, mint az óvszer és a hüvelyi pesszárrium). Ezeket a módszereket nőknek a kezelés alatt és kezelés befejezését követő legalább 3 hétig, és férfiaknak legalább 14 hétig kell alkalmazni.

Szoptatás

Nem szoptathat, amíg IBRANCE-t szed. Nem ismert, hogy az IBRANCE kiválasztódik az anyatejbe.

Termékenység

A palbociklib csökkentheti a termékenységet férfiaknál.

Ezért a férfiak számára megfontolandó a spermiumok konzerválása az IBRANCE szedésének megkezdése előtt.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A fáradtság az IBRANCE egy nagyon gyakori mellékhatása. Ha szokatlanul fáradtnak érzi magát, legyen különösen óvatos, amikor gépjárművet vezet vagy gépeket kezel.

Az IBRANCE laktózt és nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer laktózt tartalmaz (tejben vagy tejtermékekben található). Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz kemény kapszulánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni az IBRANCE-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Az IBRANCE ajánlott adagja napi egyszer 125 mg 3 héten keresztül, amelyet 1 hét IBRANCE szedése nélküli hét követ. Kezelőorvosa el fogja mondani, hány IBRANCE kapszulát kell bevennie.

Ha bizonyos mellékhatásokat tapasztal, amíg IBRANCE-t szed (lásd 4. pont, „Lehetséges mellékhatások”), kezelőorvosa csökkentheti az adagot vagy leállíthatja a kezelést vagy átmenetileg, vagy véglegesen.

Az adag csökkenthető a további, elérhető 100 mg-os vagy 75 mg-os hatóanyag-tartalom valamelyikére.

Az IBRANCE-t naponta egyszer, minden nap körülbelül ugyanabban az időpontban vegye be étel fogyasztása mellett, lehetőleg étkezés közben.

A kapszulát egészben nyelje le egy pohár vízzel. Ne rágja össze és ne törje össze a kapszulákat. Ne nyissa ki a kapszulákat.

Ha az előírtnál több IBRANCE-t vett be

Ha túl sok IBRANCE-t vett be, azonnal forduljon orvoshoz vagy menjen kórházba. Azonnali kezelésre lehet szükség.

Vigye magával a dobozt és ezt a betegájékoztatót, hogy az orvos tudja, mit szed.

Ha elfelejtette bevenni az IBRANCE-t

Ha elfelejt egy adagot, vagy hányt, a következő adagot a tervezett időpontban vegye be. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott kapszula pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja az IBRANCE szedését

Ne hagyja abba az IBRANCE szedését, hacsak kezelőorvosa nem mondja.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal keresse fel kezelőorvosát, ha az alábbi tünetek bármelyikét tapasztalja:

- láz, hidegrázás, gyengeség, légszomj, vérzés vagy könnyen kialakuló véraláfutások, amelyek súlyos vérképzőrendszeri betegség jelei lehetnek;
- nehézlégzés, száraz köhögés vagy mellkasi fájdalom, amelyek tüdőgyulladás jelei lehetnek;
- fájdalmasan duzzadt lábszár, mellkasi fájdalom, légszomj, szapora légzés vagy gyors szívverés, amelyek a vénás vérrögök jelei lehetnek (ezek 10 beteg közül legfeljebb 1-et érinthetnek).

Az IBRANCE egyéb mellékhatásai közé az alábbiak tartozhatnak:

Nagyon gyakori mellékhatás (10 beteg közül több mint 1-et érinthet):

- Fertőzés;
- A fehérvérsejtek, vörösvértestek és vérlemezkék számának csökkenése;
- Fáradtság érzése;
- Csökkent étvágy;
- A száj és ajkak gyulladása (sztomatitisz), hányinger, hányás, hasmenés;
- Bőrkiütés;
- Hajhullás;
- Gyengeség;
- Láz;
- Kóros májenzimszintek;
- Száraz bőr.

Gyakori mellékhatás (10 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet):

- Láz a fehérvérsejtek számának egyidejű csökkenésével (lázos neutropénia);

- Homályos látás, fokozott könnyezés, szemszárazság;
- Az ízérzés zavara (diszgézia);
- Orrvérzés;
- A tenyér és/vagy talp pirossága, fájdalma, hámlása, duzzadása és hólyagosodása (kéz-láb szindróma vagy palmáris-plantáris eritrodizesztézia szindróma [PPES]);
- Rendellenes vesefunkciós eredmény a laborvizsgálatban (magas kreatininszint a vérben).

Nem gyakori mellékhatás (100 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet):

- A bőr gyulladás, ami vörös, pikkelyesen hámló foltokat okoz, és esetleg ízületi fájdalommal és lázzal együtt jelentkezik (kután lupusz eritematózus, CLE),
- Bőrreakció, amely vörös pontokat vagy foltokat okoz a bőrön, amelyek kis céltáblának tűnhetnek, sötétvörös közepén halványabb vörös gyűrűk vesznek körül (erythema multiforme).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a **hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben** található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az IBRANCE-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A tartályon vagy buborékcsoomagoláson és a dobozon feltüntetett lejárati idő („Felhasználható:”) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik. Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Ne szedje ezt a gyógyszert, ha észleli, hogy a csomagolás károsodott vagy a felbontás jeleit mutatja.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az IBRANCE?

- A készítmény hatóanyaga a palbociklib. Az IBRANCE kemény kapszula, többféle hatóanyag-tartalommal érhető el:
- IBRANCE 75 mg kemény kapszula: minden kapszula 75 mg palbociklibet tartalmaz.
- IBRANCE 100 mg kemény kapszula: minden kapszula 100 mg palbociklibet tartalmaz.
- IBRANCE 125 mg kemény kapszula: minden kapszula 125 mg palbociklibet tartalmaz.
- Az egyéb összetevők:
Kapszula tartalma: mikrokristályos cellulóz, laktóz-monohidrát, A-típusú nátrium-keményítő-glikolát, vízmentes koloid szilícium-dioxid, magnézium-sztearát.
Kapszulahéj: zselatin, vörös vas-oxid (E172), sárga vas-oxid (E172), titán-dioxid (E171).
Jelölőfesték: sellak, titán-dioxid (E171), ammónium-hidroxid (28%-os oldat), propilén-glikol, szimetikon (lásd 2. pont „Az IBRANCE laktózt és nátriumot tartalmaz”).

Milyen az IBRANCE külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

- Az IBRANCE 75 mg átlátszatlan kemény kapszula, a kapszulatest világos narancssárga színű (fehér színű „PBC 75” felirattal) és a kapszulasapka világos narancssárga színű (fehér színű „Pfizer” felirattal).

- Az IBRANCE 100 mg átlátszatlan kemény kapszula, a kapszulatest világos narancssárga színű (fehér színű „PBC 100” felirattal) és a kapszulasapka karamell színű (fehér színű „Pfizer” felirattal).
- Az IBRANCE 125 mg átlátszatlan kemény kapszula, a kapszulatest karamell színű (fehér színű „PBC 125” felirattal) és a kapszulasapka karamell színű (fehér színű „Pfizer” felirattal).

Az IBRANCE 75 mg, 100 mg és 125 mg 21 db vagy 63 db kemény kapszulát tartalmazó buboréksomagolásban, és 21 db kemény kapszulát tartalmazó műanyag tartályban kapható.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: +370 5 251 4000

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

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

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785800

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

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 Unlimited Company
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Latvija

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

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
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<https://www.ema.europa.eu>) található.

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

IBRANCE 75 mg filmtabletta
IBRANCE 100 mg filmtabletta
IBRANCE 125 mg filmtabletta
palbociklib

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az IBRANCE, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az IBRANCE szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az IBRANCE-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az IBRANCE-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az IBRANCE, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az IBRANCE rákellenes gyógyszer, amelynek hatóanyaga a palbociklib.

A palbociklib a ciklin-dependens kináz 4 és 6 nevű fehérjéket gátolja, amelyek a sejtek növekedését és osztódását szabályozzák. Ezeknek a fehérjéknek a gátlásával le lehet lassítani a rákos sejtek szaporodását, és így késleltetni lehet a rák rosszabbodását.

Az IBRANCE bizonyos típusú (hormonreceptor-pozitív, humán epidermális növekedési faktor receptor 2-negatív) emlőrákos betegek kezelésére szolgál, amikor a rák az eredeti tumoron kívül is terjed, és/vagy ráterjedt más szervekre. Aromatázgátlókkal vagy fulvesztranttal együtt alkalmazzák, amelyeket hormonális rákellenes gyógyszerekként használnak.

2. Tudnivalók az IBRANCE szedése előtt

Ne szedje az IBRANCE-t:

- ha allergiás a palbociklibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- a közönséges orbáncfűvet tartalmazó készítmények (enyhe depresszió és szorongás kezelésére szolgáló gyógynövény-készítmények) alkalmazását el kell kerülni, amíg IBRANCE-t szed.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az IBRANCE szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Az IBRANCE csökkentheti a fehérvérsejtjeinek számát, és gyengítheti az immunrendszerét. Ezért amíg IBRANCE-t szed, nagyobb lehet a kockázata annak, hogy fertőzést kap.

Tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha fertőzésre utaló panaszokat vagy tüneteket tapasztal, például hidegrázást vagy lázat.

Rendszeres vérvizsgálatokat fognak végezni a kezelés alatt, hogy ellenőrizték, hatással van-e az IBRANCE a vérsejtjeire (fehérvérsejtekre, vörösvértestekre és vérlemezkékre).

Az IBRANCE vérrögöket okozhat a vénákban. Tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha a vénás vérrögök jeleit vagy tüneteit tapasztalja, például az érintett lábszár (vagy kar) fájdalmit, merevségét, duzzadását vagy bepirosodását, mellkasi fájdalmat, légszomjat vagy megsédülést.

Az IBRANCE a kezelés során súlyos vagy életet veszélyeztető tüdőgyulladást okozhat, ami akár halálhoz is vezethet. Haladéktalanul értesítse kezelőorvosát, ha bármilyen új vagy súlyosbodó tünete jelentkezik, beleértve a következőket:

- nehézlégzés vagy légszomj;
- száraz köhögés;
- mellkasi fájdalom.

Gyermekek és serdülők

Az IBRANCE nem adható gyermekeknek és serdülőknek (18 évesnél fiatalabbaknak).

Egyéb gyógyszerek és az IBRANCE

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Az IBRANCE befolyásolhatja más gyógyszerek hatását.

Különösen az alábbi készítmények növelhetik az IBRANCE mellékhatásainak kockázatát:

- lopinavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, telaprevir és szakvinavir, amelyeket a HIV-fertőzés/AIDS kezelésére használnak;
- klaritromicin és telitromicin antibiotikumok, amelyeket a baktériumfertőzések kezelésére használnak;
- vorikonazol, itraconazol, ketokonazol és pozakonazol, amelyeket a gombás fertőzések kezelésére használnak;
- nefazodon, amelyet a depresszió kezelésére használnak.

Az alábbi gyógyszerek mellékhatásainak kockázata megnövekedhet, ha IBRANCE-szal együtt alkalmazzák azokat:

- kinidin, amelyet általában szívritmus-problémák kezelésére használnak;
- kolhicin, amelyet a köszvény kezelésére használnak;
- pravasztatin, szimvasztatin, atorvasztatin, fluvasztatin és rozuvasztatin, amelyeket a magas koleszterinszint kezelésére használnak;
- szulfaszalazin, amelyet a reumás ízületi gyulladás kezelésére használnak;
- alfentanil, amelyet érzéstelenítésre használnak műtét során; fentanil, amelyet beavatkozások előtt fájdalomcsillapításra, valamint érzéstelenítésre használnak;
- ciklosporin, everolimusz, takrolimusz és sziirolimusz, amelyeket szervátültetéseknél a kilökődés megelőzésére használnak;
- dihidroergotamin és ergotamin, amelyeket migrén kezelésére használnak;
- pimozid, amelyet skizofrénia és krónikus pszichózis kezelésére használnak.

Az alábbi gyógyszerek csökkenthetik az IBRANCE hatásosságát:

- karbamazepin és fenitoin, amelyeket görcsrohamok és görcsök megszüntetésére használnak;
- enzalutamid, amelyet prosztaták kezelésére használnak;
- rifampin, amelyet tuberkulózis (TBC) kezelésére használnak;
- orbáncfű, egy gyógynövénykészítmény, amelyet enyhe depresszió és szorongás kezelésére használnak.

Az étel és az ital hatása az IBRANCE-ra

Az IBRANCE tabletták bevehetők étkezés közben vagy attól függetlenül.

Kerülni kell a grépfrút és a grépfrútlé fogyasztását az IBRANCE szedése alatt, mert azok fokozhatják az IBRANCE mellékhatásait.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Nem szedhet IBRANCE-t, ha Ön terhes.

El kell kerülnie a teherbeesést, amíg IBRANCE-t szed.

Beszéljen kezelőorvosával a fogamzásgátlásról, ha fennáll a lehetősége, hogy Ön vagy partnere teherbe essen.

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Fogamzóképes korú nőknek, akik ezt a gyógyszert szedik, vagy férfi partnereiknek megfelelő fogamzásgátló módszereket kell alkalmazni (például kettős védelmet biztosító fogamzásgátlás, mint az óvszer és a hüvelyi pesszárium). Ezeket a módszereket nőknek a kezelés alatt és kezelés befejezését követő legalább 3 hétig, és férfiaknak legalább 14 hétig kell alkalmazni.

Szoptatás

Nem szoptathat, amíg IBRANCE-t szed. Nem ismert, hogy az IBRANCE kiválasztódik az anyatejbe.

Termékenység

A palbociklib csökkentheti a termékenységet férfiaknál.

Ezért a férfiak számára megfontolandó a spermiumok konzerválása az IBRANCE szedésének megkezdése előtt.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A fáradtság az IBRANCE egy nagyon gyakori mellékhatása. Ha szokatlanul fáradtnak érzi magát, legyen különösen óvatos, amikor gépjárművet vezet vagy gépeket kezel.

3. Hogyan kell szedni az IBRANCE-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Az IBRANCE ajánlott adagja napi egyszer 125 mg 3 héten keresztül, amelyet 1 hét IBRANCE szedése nélküli hét követ. Kezelőorvosa el fogja mondani, hány IBRANCE tablettát kell bevennie.

Ha bizonyos mellékhatásokat tapasztal, amíg IBRANCE-t szed (lásd 4. pont, „Lehetséges mellékhatások”), kezelőorvosa csökkentheti az adagot vagy leállíthatja a kezelést vagy átmenetileg, vagy véglegesen.

Az adag csökkenthető a további, elérhető 100 mg-os vagy 75 mg-os hatáserőségek valamelyikére.

Az IBRANCE-t naponta egyszer, minden nap körülbelül ugyanabban az időpontban vegye be, lehetőleg étkezés közben.

A tablettát egészben nyelje le egy pohár vízzel. Ne rágja össze és ne törje össze a tablettákat. Ne vágja szét a tablettát lenyelés előtt. Ne vegyen be olyan tablettát, amely eltört, megrepedt vagy más sérülés látható rajta.

Ha az előírtnál több IBRANCE-t vett be

Ha túl sok IBRANCE-t vett be, azonnal forduljon orvoshoz vagy menjen kórházba. Azonnali kezelésre lehet szükség.

Vigye magával a dobozt és ezt a betegájékoztatót, hogy az orvos tudja, mit szed.

Ha elfelejtette bevenni az IBRANCE-t

Ha elfelejt egy adagot, vagy hányt, a következő adagot a tervezett időpontban vegye be. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tabletta pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja az IBRANCE szedését

Ne hagyja abba az IBRANCE szedését, hacsak kezelőorvosa nem mondja.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal keresse fel kezelőorvosát, ha az alábbi tünetek bármelyikét tapasztalja:

- láz, hidegrázás, gyengeség, légszomj, vérzés vagy könnyen kialakuló véraláfutások, amelyek súlyos vérképzőrendszeri betegség jelei lehetnek;
- nehézlégzés, száraz köhögés vagy mellkasi fájdalom, amelyek tüdőgyulladás jelei lehetnek;
- fájdalmasan duzzadt lábszár, mellkasi fájdalom, légszomj, szapora légzés vagy gyors szívverés, amelyek a vénás vérrögök jelei lehetnek (ezek 10 beteg közül legfeljebb 1-et érinthetnek).

Az IBRANCE egyéb mellékhatásai közé az alábbiak tartozhatnak:

Nagyon gyakori mellékhatás (10 beteg közül több mint 1-et érinthet):

- Fertőzés;
- A fehérvérsejtek, vörösvértestek és vérlemezkék számának csökkenése;
- Fáradtság érzése;
- Csökkent étvágy;
- A száj és ajkak gyulladása (sztomatitisz), hányinger, hányás, hasmenés;
- Bőrkiütés;
- Hajhullás;
- Gyengeség;
- Láz;
- Kóros májenzimszintek;
- Száraz bőr.

Gyakori mellékhatás (10 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet):

- Láz a fehérvérsejtek számának egyidejű csökkenésével (lázos neutropénia);
- Homályos látás, fokozott könnyezés, szemszárazság;
- Az ízérzés zavara;
- Orrvérzés;
- A tenyér és/vagy talp pirossága, fájdalma, hámlása, duzzadása és hólyagosodása (kéz-láb szindróma vagy palmáris-plantáris eritrodizesztézia szindróma [PPES]).
- Rendellenes vesefunkciós eredmény a laborvizsgálatban (magas kreatininszint a vérben).

Nem gyakori mellékhatás (100 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet):

- A bőr gyulladás, amely vörös, pikkelyes, hámló foltokat okoz, és esetleg ízületi fájdalommal és lázzal együtt jelentkezik (kután lupusz eritematózus, CLE),
- Bőrreakció, amely vörös pontokat vagy foltokat okoz a bőrön, amelyek kis céltáblának tűnhetnek, sötétvörös közepén halványabb vörös gyűrűk vesznek körül (erythema multiforme).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a **hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül.**

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az IBRANCE-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A buboréksomagoláson, és a dobozon feltüntetett lejárati idő („Felhasználható:”) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti buboréksomagolásban tárolandó.

Ne szedje ezt a gyógyszert, ha észleli, hogy a csomagolás károsodott vagy a felbontás jeleit mutatja.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az IBRANCE?

- A készítmény hatóanyaga a palbociklib. Az IBRANCE filmtabletta, többféle hatóanyag-tartalommal érhető el:
- IBRANCE 75 mg filmtabletta: minden tablettát 75 mg palbociklibet tartalmaz.
- IBRANCE 100 mg filmtabletta: minden tablettát 100 mg palbociklibet tartalmaz.
- IBRANCE 125 mg filmtabletta: minden tablettát 125 mg palbociklibet tartalmaz.
- Az egyéb összetevők:
 - Tablettamag: mikrokristályos cellulóz, koloid szilícium-dioxid, kroszpovidon, magnézium-sztearát, borostyánkősav.
 - Filmbevonat: hipromellóz (E464), titán-dioxid (E171), triacetin, indigókármin alumíniumlakk (E132), vörös vas-oxid (E172) (csak a 75 mg-os és a 125 mg-os tabletták), sárga vas-oxid (E172) (csak a 100 mg-os tabletták).

Milyen az IBRANCE külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

- Az IBRANCE 75 mg tabletták kerek, világoslila filmtabletta az egyik oldalán „Pfizer” felirattal, a másik oldalán pedig „PBC 75” felirattal.
- Az IBRANCE 100 mg tabletták hosszúka, zöld filmtabletta az egyik oldalán „Pfizer” felirattal, a másik oldalán pedig „PBC 100” felirattal.
- Az IBRANCE 125 mg tabletták hosszúka, világoslila filmtabletta az egyik oldalán „Pfizer” felirattal, a másik oldalán pedig „PBC 125” felirattal.

Az IBRANCE 75 mg, 100 mg és 125 mg 21 tablettát tartalmazó buboréksomagolásban vagy 63 tablettát tartalmazó dobozban kapható.

Az IBRANCE 75 mg, 100 mg és 125 mg 7 tablettát tartalmazó buborékfóliás kártyában (rekeszenként 1 tablettát) és kartonlevélben kapható. Minden doboz 21 tablettát tartalmaz (dobozonként 3 kartonlevél).

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: +370 5 251 4000

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

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

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785800

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

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 Unlimited Company
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Latvija

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

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
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<https://www.ema.europa.eu>) található.