

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

IBRANCE 75 mg твърди капсули
IBRANCE 100 mg твърди капсули
IBRANCE 125 mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

IBRANCE 75 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа 75 mg палбоциклиб (palbociclib).

Помощни вещества с известно действие

Всяка твърда капсула съдържа 56 mg лактоза (като монохидрат).

IBRANCE 100 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа 100 mg палбоциклиб (palbociclib).

Помощни вещества с известно действие

Всяка твърда капсула съдържа 74 mg лактоза (като монохидрат).

IBRANCE 125 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа 125 mg палбоциклиб (palbociclib).

Помощни вещества с известно действие

Всяка твърда капсула съдържа 93 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

IBRANCE 75 mg твърди капсули

Непрозрачна твърда капсула със светлооранжево тяло (с надпис „PBC 75“ в бяло) и светлооранжево капаче (с надпис „Pfizer“ в бяло). Дължината на капсулата е $18,0 \pm 0,3$ mm.

IBRANCE 100 mg твърди капсули

Непрозрачна твърда капсула със светлооранжево тяло (с надпис „PBC 100“ в бяло) и светлокафяво капаче (с надпис „Pfizer“ в бяло). Дължината на капсулата е $19,4 \pm 0,3$ mm.

IBRANCE 125 mg твърди капсули

Непрозрачна твърда капсула със светлокафяво тяло (с надпис „PBC 125“ в бяло) и светлокафяво капаче (с надпис „Pfizer“ в бяло). Дължината на капсулата е $21,7 \pm 0,3$ mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

IBRANCE е показан за лечение на положителен за хормонален рецептор (HR), отрицателен за рецептор 2 на човешкия епидермален растежен фактор (HER2) локално авансирал или метастатичен рак на млечната жлеза:

- в комбинация с ароматазен инхибитор;
- в комбинация с фулвестрант при жени, които са получавали предходна ендокринна терапия (вж. точка 5.1).

При пре- или перименопаузални жени ендокринната терапия трябва да е комбинирана с агонист на лутеинизиращ хормон-освобождаващия хормон (LHRH).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с IBRANCE трябва да се започне и наблюдава от лекар с опит в използването на противоракови лекарствени продукти.

Дозировка

Препоръчителната доза е 125 mg палбоциклиб веднъж дневно за 21 последователни дни, последвана от 7 дни без лечение (схема 3/1) за завършване на пълен цикъл от 28 дни. Лечението с IBRANCE трябва да продължи дотогава, докато пациентът има клинична полза или до появата на неприемлива токсичност.

Когато се прилага едновременно с палбоциклиб, ароматазният инхибитор трябва да се прилага според дозовата схема, посочена в кратката характеристика на продукта. Лечението на пре-/перименопаузални жени с комбинация от палбоциклиб и ароматазен инхибитор трябва винаги да се комбинира с агонист на LHRH (вж. точка 4.4).

Когато се прилага едновременно с палбоциклиб, препоръчителната доза фулвестрант е 500 mg, прилаган интрамускулно на дни 1, 15, 29 и веднъж месечно след това. Вижте кратката характеристика на продукта за фулвестрант. Преди започване на лечение с комбинация на палбоциклиб плюс фулвестрант, както и през целия период на лечението, пре-/перименопаузалните жени трябва да се лекуват с LHRH агонисти в съответствие с местната клинична практика.

Пациентите трябва да се насърчават да приемат дозата приблизително по същото време всеки ден. Ако пациентът повърне или пропусне доза, в този ден не трябва да се приема допълнителна доза. Следващата предписана доза трябва да се приеме по обичайното време.

Корекции на дозата

Препоръчва се промяна на дозата на IBRANCE въз основа на индивидуалната безопасност и поносимост.

Овладяването на някои нежелани реакции може да изисква временни прекъсвания/отлагания на приема, както и/или понижения на дозата или окончателно прекратяване съгласно схемите за понижаване на дозата, предоставени в таблици 1, 2 и 3 (вж. точки 4.4 и 4.8).

Таблица 1. Промени на препоръчителната доза IBRANCE при нежелани реакции

Дозово ниво	Доза
Препоръчителна доза	125 mg/ден
Първо понижаване на дозата	100 mg/ден
Второ понижаване на дозата	75 mg/ден*

*Ако е необходимо допълнително понижаване на дозата под 75 mg/ден, прекратете лечението.

Пълната кръвна картина трябва да се проследява преди да се започне лечението с IBRANCE, в началото на всеки цикъл, а също и на ден 15 от първите 2 цикъла, и както е клинично показано.

На пациентите, при които през първите 6 цикъла се наблюдава неутропения, която е най-много степен 1 или 2, пълната кръвна картина трябва да се проследява при следващите цикли на всеки 3 месеца, преди започване на цикъл, и както е клинично показано.

За прилагане на IBRANCE се препоръчва абсолютен брой на неутрофилите (АБН) $\geq 1\,000/\text{mm}^3$ и брой на тромбоцитите $\geq 50\,000/\text{mm}^3$.

Таблица 2. Промяна на дозата на IBRANCE и овладяване на хематологична токсичност

Степен по СТСАЕ	Промени на дозата
Степен 1 или 2	Не се изисква корекция на дозата.
Степен 3 ^a	<p><u>Ден 1 на цикъла:</u> Спиране на приема на IBRANCE до възстановяване до степен ≤ 2 и повторно проследяване на пълна кръвна картина в рамките на 1 седмица. При възстановяване до степен ≤ 2 следващият цикъл се започва със <i>същата доза</i>.</p> <p><u>Ден 15 на първите 2 цикъла:</u> При степен 3 на ден 15 приемът на IBRANCE се продължава с <i>настоящата доза</i> до завършване на цикъла и се повтаря пълната кръвна картина на ден 22. При степен 4 на ден 22 вижте указанията по-долу за промяна на дозата при степен 4.</p> <p>Обмисляне на понижаване на дозата в случай на продължително (> 1 седмица) възстановяване от неутропения степен 3 или рекурентна неутропения степен 3 на ден 1 от следващите цикли.</p>
Степен 3 АБН ^б ($< 1\ 000$ до $500/\text{mm}^3$) + треска $\geq 38,5$ °C и/или инфекция	По всяко време: Спиране на приема на IBRANCE до възстановяване до степен ≤ 2 . Възобновява се със следващата по-ниска доза.
Степен 4 ^a	По всяко време: Спиране на приема на IBRANCE до възстановяване до степен ≤ 2 . Възобновява се със следващата по-ниска доза.

Определянето на степените е в съответствие с СТСАЕ 4.0.

АБН = абсолютен брой на неутрофилите; СТСАЕ = Общи терминологични критерии за нежелани събития; LLN = долна граница на нормата

- Таблицата се отнася за всички хематологични нежелани реакции с изключение на лимфопения (освен ако не е свързана с клинични събития, напр. опортюнистични инфекции).
- АБН: степен 1: АБН $< \text{LLN} - 1\ 500/\text{mm}^3$; степен 2: АБН $1\ 000 - < 1\ 500/\text{mm}^3$; степен 3: АБН $500 - < 1\ 000/\text{mm}^3$; степен 4: АБН $< 500/\text{mm}^3$.

Таблица 3. Промяна на дозата на IBRANCE и овладяване на нехематологична токсичност

Степен по СТСАЕ	Промени на дозата
Степен 1 или 2	Не се изисква корекция на дозата.
Степен ≥ 3 нехематологична токсичност (ако персистира въпреки лекарствено лечение)	<p>Спиране на приема до подобрене на симптомите до:</p> <ul style="list-style-type: none"> степен ≤ 1; степен ≤ 2 (ако не се счита за риск за безопасността на пациента); <p>Възобновява се със следващата по-ниска доза.</p>

Определянето на степените е в съответствие с СТСАЕ 4.0.

СТСАЕ = Общи терминологични критерии за нежелани събития.

Приемът на IBRANCE трябва да се прекрати окончателно при пациенти с тежка интерстициална белодробна болест (ИББ)/пневмонит (вж. точка 4.4).

Специални популации

Старческа възраст

Не е необходима корекция на дозата на IBRANCE при пациенти на възраст ≥ 65 години (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се изисква корекция на дозата на IBRANCE при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh клас А и В). При пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh клас С) препоръчителната доза на IBRANCE е 75 mg веднъж дневно по схема 3/1 (вж. точки 4.4 и 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходима корекция на дозата на IBRANCE при пациенти с леко, умерено или тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс [CrCl] \geq 15 ml/min). Няма достатъчно данни при пациентите, изискващи хемодиализа за предоставяне на каквито и да е препоръки относно корекция на дозата в тази популация пациенти (вж. точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на IBRANCE при деца и юноши на възраст < 18 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

IBRANCE е предназначен за перорално приложение. Той трябва да се приема с храна, за предпочитане основно хранене, за да се гарантира постоянна експозиция на палбоциклиб (вж. точка 5.2). Палбоциклиб не трябва да се приема с грейпфрут или сок от грейпфрут (вж. точка 4.5).

Капсулите IBRANCE трябва да се поглъщат цели (те не трябва да се сдъвкват, разтрошават или отварят преди поглъщане). Капсулите не трябва да се поглъщат, ако са счупени, напукани или целостта им е нарушена по някакъв друг начин.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Употребата на препарати, съдържащи жълт кантарион (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пре-/перименопаузални жени

Овариалната аблация или супресия с LHRH агонист е задължителна, когато IBRANCE се прилага при пре-/перименопаузални жени в комбинация с ароматазен инхибитор, поради механизма на действие на ароматазния инхибитор. Палбоциклиб в комбинация с фулвестрант при пре-/перименопаузални жени е проучен само в комбинация с LHRH агонист.

Критично висцерално заболяване

Ефикасността и безопасността на палбоциклиб не е проучена при пациенти с критично висцерално заболяване (вж. точка 5.1).

Хематологични нарушения

При пациентите, които развият неутропения степен 3 или 4, се препоръчва прекъсване на приема, намаление на дозата или отлагане на започването на циклите на лечение. Трябва да се приложи подходящо проследяване (вж. точки 4.2 и 4.8).

Интерстициална белодробна болест/пневмонит

Тежка, животозастрашаваща или летална ИББ и/или пневмонит могат да се появят при

пациентите, лекувани с IBRANCE, когато се приема в комбинация с ендокринна терапия.

В клиничните проучвания (PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3) 1,4% от лекуваните с IBRANCE пациенти имат ИББ/пневмонит от някаква степен, 0,1% имат степен 3, но не се съобщава за степен 4 или летални случаи. Наблюдавани са допълнителни случаи на ИББ/пневмонит в постмаркетингови условия, като се съобщава и за смъртни случаи (вж. точка 4.8).

Пациентите трябва да се наблюдават за белодробни симптоми, сочещи за ИББ/пневмонит (напр. хипоксия, кашлица, диспнея). При пациентите с нови или влошаващи се респираторни симптоми, и за които има съмнение за развитие на ИББ/пневмонит незабавно трябва да се спре IBRANCE и да се извърши оценка на пациента. IBRANCE трябва да се прекрати окончателно при пациенти с тежка ИББ/пневмонит (вж. точка 4.2).

Инфекции

Тъй като IBRANCE има миелосупресивни свойства, той може да предразположи пациентите към инфекции.

В рандомизирани клинични проучвания се съобщава за по-висока честота на инфекции при пациентите, лекувани с IBRANCE, отколкото при пациентите от сравнителното рамо. Инфекции степен 3 и степен 4 се наблюдават съответно при 5,6% и 0,9% от пациентите, лекувани с IBRANCE в каквато и да е комбинация (вж. точка 4.8).

Пациентите трябва да се проследяват за признаци и симптоми на инфекция и да се лекуват според ситуацията (вж. точка 4.2).

Лекарите трябва да инструктират пациентите да съобщават своевременно за всички епизоди на треска.

Венозна тромбоемболия

Съобщени са събития на венозна тромбоемболия при пациенти, лекувани с IBRANCE (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на дълбока венозна тромбоза и белодробна емболия и да им се приложи необходимото лечение.

Чернодробно увреждане

IBRANCE трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане и с внимателно проследяване за признаци на токсичност (вж. точки 4.2 и 5.2)

Бъбречно увреждане

IBRANCE трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане и с внимателно проследяване за признаци на токсичност (вж. точки 4.2 и 5.2)

Съпътстващо лечение с инхибитори или индуктори на CYP3A4

Мощните инхибитори на CYP3A4 могат да доведат до повишена токсичност (вж. точка 4.5). Едновременната употреба на мощни CYP3A инхибитори по време на лечението с палбоциклиб трябва да се избягва. Едновременното приложение трябва да се обмисля само след внимателна оценка на потенциалните ползи и рискове. Ако едновременното прилагане с мощен инхибитор на CYP3A е неизбежно, намалете дозата на IBRANCE до 75 mg веднъж дневно. Когато се преустанови приемът на мощния инхибитор, дозата на IBRANCE трябва да се увеличи (след

3-5 полуживота на инхибитора) до дозата, използвана преди започване на приложението на мощния СУР3А инхибитор (вж. точка 4.5).

Едновременното приложение на СУР3А индуктори може да доведе до намалена експозиция на палбоциклиб и следователно до риск от липса на ефикасност. Поради това едновременната употреба на палбоциклиб с мощни СУР3А4 индуктори трябва да се избягва. При едновременното приложение на палбоциклиб с умерени СУР3А индуктори не са необходими корекции на дозата (вж. точка 4.5).

Жени с детероден потенциал или техните партньори

Жените с детероден потенциал или техните партньори от мъжки пол трябва да използват високоефективни методи на контрацепция, докато приемат IBRANCE (вж. точка 4.6).

Лактоза

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациентите с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Палбоциклиб се метаболизира основно чрез СУР3А и ензима сулфотрансфераза (SULT) SULT2A1. *In vivo* палбоциклиб е слаб, зависим от времето инхибитор на СУР3А.

Ефекти на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на палбоциклиб

Ефект на СУР3А инхибитори

Едновременното приложение на многократни дози от 200 mg итраконазол с единична доза от 125 mg палбоциклиб увеличава общата експозиция (AUC_{inf}) и пиковата концентрация (C_{max}) на палбоциклиб съответно с около 87% и 34% в сравнение с единична доза от 125 mg палбоциклиб, приложен самостоятелно.

Трябва да се избягва едновременната употреба на мощни СУР3А инхибитори, включително, но не само: кларитромицин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, лопинавир/ритонавир, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, саквинавир, телапревир, телитромицин, вориконазол и грейпфрут или сок от грейпфрут (вж. точки 4.2 и 4.4).

Не са необходими корекции на дозата за слаби и умерени СУР3А инхибитори.

Ефект на СУР3А индукторите

Едновременното приложение на многократни дози от 600 mg рифампин с единична доза от 125 mg палбоциклиб намалява AUC_{inf} и C_{max} на палбоциклиб съответно с 85% и 70% в сравнение с единична доза от 125 mg палбоциклиб, приложен самостоятелно.

Трябва да се избягва едновременната употреба на мощни СУР3А индуктори, включително, но не само: карбамазепин, ензалутамид, фенитоин, рифампин и жълт кантарион (вж. точки 4.3 и 4.4).

Едновременното приложение на многократни ежедневни дози от 400 mg модафинил – умерен СУР3А индуктор, с единична доза от 125 mg IBRANCE намалява AUC_{inf} и C_{max} на палбоциклиб съответно с 32% и 11% в сравнение с единична доза 125 mg IBRANCE, приложен

самостоятелно. Не са необходими корекции на дозата за умерени CYP3A индуктори (вж. точка 4.4).

Ефект на средства, понижаващи киселинността

След прием на храна (с умерено съдържание на мазнини), едновременното приложение на многократни дози от инхибитора на протонната помпа (ИПП) рабепразол с единична доза от 125 mg IBRANCE понижава C_{max} на палбоциклиб с 41%, но има ограничено влияние върху AUC_{inf} (13% понижение) в сравнение с единична доза от 125 mg палбоциклиб, приложен самостоятелно.

При прием на гладно, едновременното приложение на многократни дози от ИПП рабепразол с единична доза от 125 mg IBRANCE понижава AUC_{inf} и C_{max} на палбоциклиб съответно с 62% и 80%. Поради това IBRANCE трябва да се приема с храна, за предпочитане основно хранене (вж. точки 4.2 и 5.2).

Поради понижения ефект на H₂-рецепторните антагонисти и локалните антиацидни средства върху стомашното рН в сравнение с ИПП, не се очаква клинично значим ефект на H₂-рецепторните антагонисти или локалните антиацидни средства върху експозицията на палбоциклиб, когато палбоциклиб се приема с храна.

Ефекти на палбоциклиб върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

Палбоциклиб е слаб, зависим от времето инхибитор на CYP3A след ежедневно прилагане на дози от 125 mg в стационарно състояние. Едновременното приложение на многократни дози палбоциклиб с мидазолам повишава стойностите на AUC_{inf} и C_{max} на мидазолам съответно с 61% и 37% в сравнение със самостоятелното приложение на мидазолам.

Може да е необходимо понижаване на дозата на чувствителни субстрати на CYP3A с тесен терапевтичен индекс (напр. алфентанил, циклоспорин, дихидроерготамин, ерготамин, еверолимус, фентанил, пимозид, хинидин, сиролимус и такролимус) при едновременно приложение с IBRANCE, тъй като IBRANCE може да увеличи тяхната експозиция.

Лекарствени взаимодействия между палбоциклиб и летрозол

Данни от частта за оценка на лекарствените взаимодействия от клинично проучване при пациенти с рак на млечната жлеза показват, че няма лекарствено взаимодействие между палбоциклиб и летрозол, когато тези 2 лекарствени продукта се прилагат едновременно.

Ефект на тамоксифен върху експозицията на палбоциклиб

Данни от проучване на лекарствените взаимодействия при здрави доброволци от мъжки пол показват, че експозициите на палбоциклиб са сравними, когато единична доза палбоциклиб се прилага едновременно с многократни дози тамоксифен и когато палбоциклиб се прилага самостоятелно.

Лекарствени взаимодействия между палбоциклиб и фулвестрант

Данни от клинично проучване при пациенти с рак на млечната жлеза показват, че няма клинично значимо лекарствено взаимодействие между палбоциклиб и фулвестрант, когато двата лекарствени продукта се прилагат едновременно.

Лекарствени взаимодействия между палбоциклиб и перорални контрацептиви

Не са провеждани проучвания на лекарствените взаимодействия на палбоциклиб с перорални контрацептиви (вж. точка 4.6).

In vitro проучвания с транспортери

Въз основа на данни от *in vitro* проучвания се очаква палбоциклиб да инхибира чревния Р-гликопротеин (Р-gp) и транспорта, медиран от протеина на резистентност на рака на гърдата (BCRP). Поради това, приложението на палбоциклиб с лекарствени продукти, които са субстрати на Р-gp (напр. дигоксин, дабигатран, колхицин) или BCRP (напр. правастатин, розувастатин, сулфасалазин), може да повиши техния терапевтичен ефект и нежелани реакции.

Въз основа на данни от *in vitro* проучвания, палбоциклиб може да инхибира транспортера на органични катиони OCT1 и след това може да увеличи експозицията на лекарствени продукти, които са субстрати на този транспортер (напр. метформин).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Жените с детероден потенциал, които получават този лекарствен продукт, или техните партньори от мъжки пол трябва да използват адекватни методи на контрацепция (напр. двойнобариерна контрацепция) по време на лечението и поне 3 седмици или 14 седмици след завършване на лечението, съответно за жените и мъжете (вж. точка 4.5).

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на палбоциклиб при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). IBRANCE не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Кърмене

Не са провеждани проучвания при хора или животни за оценка на ефекта на палбоциклиб върху лактацията, неговото присъствие в кърмата или неговите ефекти върху кърмачето. Не е известно дали палбоциклиб се екскретира в кърмата. Пациентките, получаващи палбоциклиб, не трябва да кърмят.

Фертилитет

Няма ефекти върху естралния цикъл (при женски плъхове) или чифтосването и фертилитета при плъхове (мъжки или женски) при неклинични репродуктивни проучвания. Липсват обаче клинични данни за фертилитета при хора. Въз основа на находките в мъжките репродуктивни органи (дегенерация на семенните каналчета в тестиса, епидидимална хипоспермия, по-ниска подвижност на сперматозоидите и плътност на спермата, както и намалена простатна секреция) при неклинични проучвания за безопасност, мъжкият фертилитет може да се наруши от лечението с палбоциклиб (вж. точка 5.3).

Поради това мъжете трябва да обмислят съхранение на сперма преди започване на лечение с IBRANCE.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

IBRANCE повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това IBRANCE може да предизвика умора и пациентите трябва да обръщат внимание, когато шофират или работят с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Общият профил на безопасност на IBRANCE е базиран на обобщени данни от 872 пациенти, които получават палбоциклиб в комбинация с ендокринна терапия (N = 527 в комбинация с летрозол и N = 345 в комбинация с фулвестрант) в рандомизирани клинични проучвания на HR-положителен, HER2-отрицателен авансирал или метастатичен рак на млечната жлеза.

Най-честите ($\geq 20\%$) нежелани реакции от каквато и да е степен, съобщени при пациентите, които получават палбоциклиб в рандомизирани клинични проучвания, са неутропения, инфекции, левкопения, умора, гадене, стоматит, анемия, диария, алопеция и тромбоцитопения. Най-честите ($\geq 2\%$) нежелани реакции степен ≥ 3 към палбоциклиб са неутропения, левкопения, инфекции, анемия, повишение на аспартат аминотрансфераза (AST), умора и повишена аланин аминотрансфераза (ALT).

Понижения или промени на дозата поради нежелани реакции се наблюдават при 38,4% от пациентите, получаващи IBRANCE в рандомизирани клинични проучвания, независимо от комбинацията.

Окончателно прекратяване поради нежелана реакция има при 5,2% от пациентите, получаващи IBRANCE в рандомизирани клинични проучвания, независимо от комбинацията.

Табличен списък на нежеланите реакции

В таблица 4 са представени нежеланите реакции от обобщените данни от 3 рандомизирани проучвания. Средната продължителност на лечението с палбоциклиб от тези обобщени данни към момента на окончателния анализ на общата преживяемост (OS) е 14,8 месеца.

В таблица 5 са представени лабораторните отклонения, наблюдавани в сборни данни от 3 рандомизирани проучвания.

Нежеланите реакции са изброени по системо-органен клас и категория по честота. Категориите по честота са дефинирани като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) и нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$). В рамките на всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени по ред на намаляваща сериозност.

Таблица 4. Нежелани реакции, базирани на обобщени данни от 3 рандомизирани проучвания (N = 872)

Системо-органен клас Честота Предпочитан термин ^a (ПТ)	Всички степени n (%)	Степен 3 n (%)	Степен 4 n (%)
Инфекции и инфестации <i>Много чести</i> Инфекции ^b	516 (59,2)	49 (5,6)	8 (0,9)
Нарушения на кръвта и лимфната система <i>Много чести</i> Неутропения ^b Левкопения ^f Анемия ^d Тромбоцитопения ^c <i>Чести</i> Фебрилна неутропения	716 (82,1) 424 (48,6) 258 (29,6) 194 (22,2) 12 (1,4)	500 (57,3) 254 (29,1) 45 (5,2) 16 (1,8) 10 (1,1)	97 (11,1) 7 (0,8) 2 (0,2) 4 (0,5) 2 (0,2)
Нарушения на метаболизма и храненето <i>Много чести</i> Намален апетит	152 (17,4)	8 (0,9)	0 (0,0)
Нарушения на нервната система <i>Чести</i> Дисгеузия	79 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)

Таблица 4. Нежелани реакции, базирани на обобщени данни от 3 рандомизирани проучвания (N = 872)

Системо-органен клас Честота Предпочитан термин ^a (ПТ)	Всички степени n (%)	Степен 3 n (%)	Степен 4 n (%)
Нарушения на очите <i>Чести</i>			
Замъглено зрение	48 (5,5)	1 (0,1)	0 (0,0)
Повишена лакримация	59 (6,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
„Сухо око“	36 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Съдови нарушения <i>Чести</i>			
Венозна тромбоемболия ^{*ii}	28 (3,2)	11 (1,3)	7 (0,8)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения <i>Чести</i>			
Епистаксис	77 (8,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
ИББ/пневмонит ^{*.ii}	12 (1,4)	1 (0,1)	0 (0,0)
Стомашно-чревни нарушения <i>Много чести</i>			
Стоматит ^ж	264 (30,3)	8 (0,9)	0 (0,0)
Гадене	314 (36,0)	5 (0,6)	0 (0,0)
Диария	238 (27,3)	9 (1,0)	0 (0,0)
Повръщане	165 (18,9)	6 (0,7)	0 (0,0)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан <i>Много чести</i>			
Обрив ^з	158 (18,1)	7 (0,8)	0 (0,0)
Алоpecia	234 (26,8)	Неприложимо	Неприложимо
Суха кожа	93 (10,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Чести</i>			
Синдром на палмарно-плантарна еритродисестезия [*]	16 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Нечести</i>			
Кожен лупус еритематодес [*]	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Еритема мултиформе	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение <i>Много чести</i>			
Умора	362 (41,5)	23 (2,6)	2 (0,2)
Астения	118 (13,5)	14 (1,6)	1 (0,1)
Пирексия	115 (13,2)	1 (0,1)	0 (0,0)
Изследвания <i>Много чести</i>			
Повишени стойности на ALT	92 (10,6)	18 (2,1)	1 (0,1)
Повишени стойности на AST	99 (11,4)	25 (2,9)	0 (0,0)

ALT = аланин аминотрансфераза; AST = аспартат аминотрансфераза; ИББ = интерстициална белодробна болест; n = брой пациенти.

* Нежелана лекарствена реакция, идентифицирана през постмаркетинговия период.

а. ПТ са изброени съгласно MedDRA 17.1.

б. „Инфекции“ включва всички ПТ, които са част от системо-органния клас „Инфекции и инфестации“.

в. „Неутропения“ включва следните ПТ: неутропения, намален брой на неутрофилите.

г. „Левкопения“ включва следните ПТ: левкопения, намален брой на левкоцитите.

д. „Анемия“ включва следните ПТ: анемия, понижен хемоглобин, понижен хематокрит.

е. „Тромбоцитопения“ включва следните ПТ: тромбоцитопения, намален брой на тромбоцитите.

ж. „Стоматит“ включва следните ПТ: афтозен стоматит, хейлит, глосит, глосодиния, язви в устата, възпаление на лигавиците, болка в устата, орофарингеален дискомфорт, орофарингеална болка, стоматит.

з. „Обрив“ включва следните ПТ: обрив, макулопапулозен обрив, сърбящ обрив, еритематозен обрив, папулозен обрив, дерматит, акнеiformен дерматит, токсичен кожен обрив.

и. „ИББ/пневмонит“ включва всички съобщени ПТ, които са част от Стандартизираното търсене по MedDRA „интерстициална белодробна болест“ (стеснено).

й Венозна тромбоемболия включва следните ПТ: белодробна емболия, емболия, дълбока венозна тромбоза, периферна емболия, тромбоза.

Таблица 5. Лабораторни отклонения, наблюдавани в сборни данни от 3 рандомизирани проучвания (N = 872)

Лабораторни отклонения	IBRANCE плюс летрозол или фулвестрант			Сравнителни рамена*		
	Всички степени %	Степен 3 %	Степен 4 %	Всички степени %	Степен 3 %	Степен 4 %
Понижаване на WBC	97,4	41,8	1,0	26,2	0,2	0,2
Понижаване на неутрофилите	95,6	57,5	11,7	17,0	0,9	0,6
Анемия	80,1	5,6	N/A	42,1	2,3	N/A
Понижаване на тромбоцитите	65,2	1,8	0,5	13,2	0,2	0,0
Повишаване на AST	55,5	3,9	0,0	43,3	2,1	0,0
Повишаване на ALT	46,1	2,5	0,1	33,2	0,4	0,0

WBC = бели кръвни клетки; AST = аспартат аминотрансфераза; ALT = аланин аминотрансфераза; N = брой пациенти; N/A = неприложимо.

Забележка: степените за лабораторните резултати са определени съгласно степента на тежест по NCI CTCv4 версия 4.0.

* летрозол или фулвестрант

Описание на избрани нежелани реакции

Като цяло за неутропения от каквато и да е степен се съобщава при 716 (82,1%) пациенти, получаващи IBRANCE, независимо от комбинацията, като неутропения степен 3 се съобщава при 500 (57,3%) пациенти, а степен 4 – при 97 (11,1%) пациенти (вж. таблица 4).

Медианата на времето до първия епизод на неутропения от каквато и да е степен е 15 дни (12 – 700 дни), а медианата на продължителността на неутропения степен ≥ 3 е 7 дни в рамките на 3 рандомизирани клинични проучвания.

Фебрилна неутропения се съобщава при 0,9% от пациентите, получаващи IBRANCE в комбинация с фулвестрант и при 1,7% от пациентите, получаващи палбоциклиб в комбинация с летрозол.

Фебрилна неутропения се съобщава при около 2% от пациентите с експозиция на IBRANCE в цялата клинична програма.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

В случай на предозиране на палбоциклиб могат да възникнат както стомашно-чревна (напр. гадене, повръщане), така и хематологична (напр. неутропения) токсичност и трябва да се предприемат общи поддържащи мерки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, протеинкиназни инхибитори, АТС код: L01EF01.

Механизъм на действие

Палбоциклиб е високо селективен, обратим инхибитор на циклин-зависими кинази (CDK) 4 и 6. Циклин D1 и CDK4/6 участват в множество сигнални пътища, водещи до клетъчна пролиферация.

Фармакодинамични ефекти

Чрез инхибиране на CDK4/6 палбоциклиб намалява клетъчната пролиферация посредством блокиране на прехода на клетката от фаза G1 към фаза S на клетъчния цикъл. Изпитването на палбоциклиб с панел от молекулярно профилирани клетъчни линии на рак на млечната жлеза показва висока активност срещу луминален рак на млечната жлеза, особено с положителен ER статус. При изпитваните клетъчни линии, загубата на ретинобластом протеин (Rb) е свързана със загуба на активност на палбоциклиб. Въпреки това, при проследяващо проучване с проби от свежа туморна тъкан, не е наблюдавана връзка между експресията на RB1 и туморния отговор. Също така не е наблюдавана връзка при проучване на отговора към палбоциклиб при *in vivo* модели с ксенографти, получени от пациенти (PDX модели). Наличните клинични данни са описани в раздела за клинична ефикасност и безопасност (вж. точка 5.1).

Сърдечна електрофизиология

Ефектът на палбоциклиб върху QT интервала, коригиран спрямо сърдечната честота (QTc), е оценен чрез съвпадаща по време ЕКГ за оценяване на промяната от изходно ниво и съответните фармакокинетични данни при 77 пациенти с авансирал рак на гърдата. Палбоциклиб не удължава QTc до каквато и да е клинично значима степен при препоръчителната доза от 125 mg дневно (Схема 3/1).

Клинична ефикасност и безопасност

Рандомизирано проучване фаза 3 PALOMA-2: IBRANCE в комбинация с летрозол

Ефикасността на палбоциклиб в комбинация с летрозол спрямо летрозол плюс плацебо е оценена в международно, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано, паралелногрупово, многоцентрово проучване, проведено при жени с ER-положителен, HER2-отрицателен локално авансирал рак на млечната жлеза, неподлежащ на резекция или лъчетерапия с лечебна цел или метастатичен рак на млечната жлеза, които не са получавали предходно системно лечение за своето авансирало заболяване.

Общо 666 постменопаузални жени са рандомизирани в съотношение 2:1 на лечение с палбоциклиб плюс летрозол или на лечение с плацебо плюс летрозол и са стратифицирани по локализация на заболяването (висцерално спрямо невисцерално), интервал без заболяване от края на (нео)адювантно лечение до рецидив на заболяването (*de novo* метастатично спрямо ≤ 12 месеца спрямо > 12 месеца), както и по тип на предходни (нео)адювантни противоракови лечения (предходна хормонална терапия спрямо без предходна хормонална терапия). Пациентите с авансирало, симптоматично висцерално разпространение, изложени на риск от животозастрашаващи усложнения в краткосрочен план (включително пациенти с масивни неконтролирани изливи [плеврални, перикардиални, перитонеални], белодробни лимфангити и над 50% чернодробно засягане), не са отговаряли на условията за включване в проучването.

Пациентите продължават да получават определеното лечение до обективна прогресия на заболяването, влошаване на симптомите, неприемлива токсичност, смърт или оттегляне на съгласието, което възникне първо. Не се допуска кръстосване между терапевтичните рамена.

Исходните демографски и прогностични характеристики на пациентите в рамото с палбоциклиб плюс летрозол и в рамото с плацебо плюс летрозол са сходни. Медианата на възрастта на пациентите, включени в това проучване, е 62 години (диапазон 28 – 89), като 48,3% от пациентите са получавали химиотерапия, 56,3% – антихормонална терапия в (нео)адювантни условия преди диагностицирането им с авансирал рак на млечната жлеза, а 37,2% от пациентите не са получавали предходна системна терапия в (нео)адювантни условия. По-голямата част от пациентите (97,4%) са с метастатично заболяване при включване в проучването, 23,6% от пациентите имат само костно заболяване, а 49,2% от пациентите имат висцерално заболяване.

Първичната крайна точка на проучването е преживяемост без прогресия (PFS) и е оценена съгласно Критериите за оценка на отговора при солидни тумори (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST) v1.1. според преценката на изследователя. Вторичните крайни точки за ефикасност включват обективен отговор (OR), степен на клинична полза (CBR), обща преживяемост (OS), безопасност и промяна в качеството на живот (QoL).

Към датата на заключване на данните 26 февруари 2016 г. проучването постига първичната цел за подобряване на PFS. Наблюдаваният коефициент на риск (HR) е 0,576 (95% доверителен интервал [CI]: 0,46 – 0,72) в полза на палбоциклиб плюс летрозол, със стратифициран логаритмичен рангов тест, 1-странна р-стойност от < 0,000001. Извършен е актуализиран анализ на първичните и вторичните крайни точки след допълнителни 15 месеца проследяване (дата на заключване на данните: 31 май 2017 г.). Наблюдавани са общо 405 PFS събития; съответно 245 събития (55,2%) в рамото с палбоциклиб плюс летрозол и 160 (72,1%) в сравнителното рамо.

В таблица 6 са представени резултатите за ефикасност въз основа на първичните и актуализираните анализи от проучването PALOMA-2 според оценката на изследователя и независим преглед.

Таблица 6. PALOMA-2 (intent to treat популация) – резултати за ефикасност, базирани на първичната и актуализираната дата на заключване

	Първичен анализ (дата на заключване 26 февруари 2016 г.)		Актуализиран анализ (дата на заключване 31 май 2017 г.)	
	IBRANCE плюс летрозол (N = 444)	Плацебо плюс летрозол (N = 222)	IBRANCE плюс летрозол (N = 444)	Плацебо плюс летрозол (N = 222)
Преживяемост без прогресия по оценка на изследователя				
Брой събития (%)	194 (43,7)	137 (61,7)	245 (55,2)	160 (72,1)
Медиана на PFS [месеци (95% CI)]	24,8 (22,1, NE)	14,5 (12,9, 17,1)	27,6 (22,4, 30,3)	14,5 (12,3, 17,1)
Коефициент на риск [(95% CI) и р-стойност]	0,576 (0,463, 0,718), p< 0,000001		0,563 (0,461, 0,687), p< 0,000001	
Преживяемост без прогресия по независим преглед				
Брой събития (%)	152 (34,2)	96 (43,2)	193 (43,5)	118 (53,2)
Медиана на PFS [месеци (95% CI)]	30,5 (27,4, NE)	19,3 (16,4, 30,6)	35,7 (27,7, 38,9)	19,5 (16,6, 26,6)
Коефициент на риск (95% CI) и 1-странна р-стойност	0,653 (0,505, 0,844), p=0,000532		0,611 (0,485, 0,769), p=0,000012	
OR* [% (95% CI)]	46,4 (41,7, 51,2)	38,3 (31,9, 45,0)	47,5 (42,8, 52,3)	38,7 (32,3, 45,5)
OR* измеримо заболяване [% (95% CI)]	60,7 (55,2, 65,9)	49,1 (41,4, 56,9)	62,4 (57,0, 67,6)	49,7 (42,0, 57,4)
CBR* [% (95% CI)]	85,8 (82,2, 88,9)	71,2 (64,7, 77,0)	85,6 (82,0, 88,7)	71,2 (64,7, 77,0)

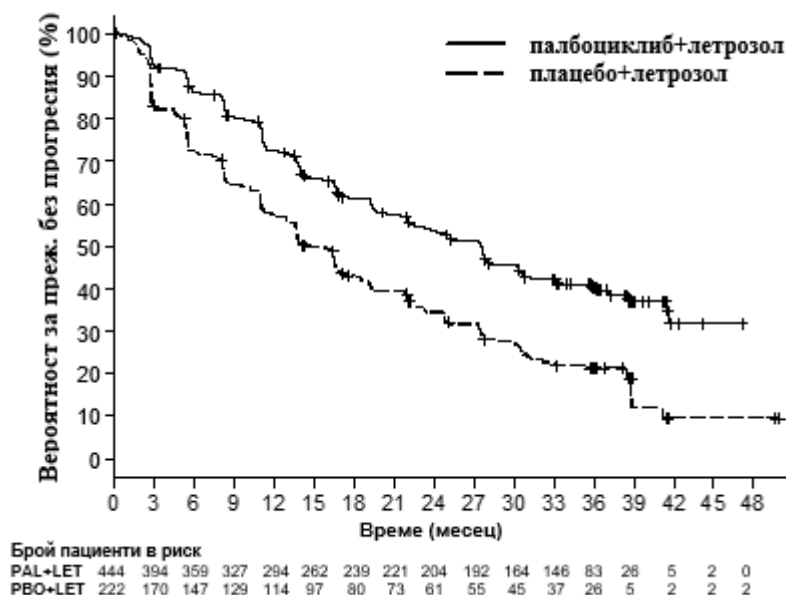
N = брой пациенти; CI = доверителен интервал; NE = не може да бъде оценено; OR = обективен отговор;

CBR = степен на клинична полза; PFS = преживяемост без прогресия.

* Резултатите за вторичните крайни точки са базирани на потвърдени и непотвърдени отговори съгласно RECIST 1.1.

Кривите на Kaplan-Meier за PFS въз основа на актуализираната дата на заключение 31 май 2017 г. са представени на фигура 1 по-долу.

Фигура 1. Криви на Kaplan-Meier за преживяемост без прогресия (оценка на изследвателя, ITT популация) – проучване PALOMA-2 (31 май 2017 г.)



PAL = палбоциклиб; LET = летрозол; PBO = плацебо

Серия от предварително определени подгрупови PFS анализи са извършени въз основа на прогностичните фактори и изходните характеристики с цел изследване на вътрешното съответствие на лечебния ефект. Наблюдавано е намаление на риска от прогресия на заболяването или смърт в полза на рамото с палбоциклиб плюс летрозол при всички отделни подгрупи пациенти, дефинирани по стратификационните фактори и изходните характеристики при първичния и актуализирания анализ.

Въз основа на данните от датата на заключение 31 май 2017 г. това намаляване на риска продължава да се наблюдава в следните подгрупи: (1) пациенти с висцерални метастази (HR 0,62 [95% CI: 0,47, 0,81], медиана на преживяемостта без прогресия [mPFS] 19,3 месеца спрямо 12,3 месеца) или без висцерални метастази (HR 0,50 [95% CI: 0,37, 0,67], mPFS 35,9 месеца спрямо 17,0 месеца) и (2) пациенти само с костно заболяване (HR 0,41 [95% CI: 0,26, 0,63], mPFS 36,2 месеца спрямо 11,2 месеца) или, които не са само с костно заболяване (HR 0,62 [95% CI: 0,50, 0,78], mPFS 24,2 месеца спрямо 14,5 месеца). Също така, намаляване на риска от прогресия на заболяването или смърт в рамото на палбоциклиб плюс летрозол е наблюдавано при 512 пациенти, чийто тумор е положителен за експресия на Rb протеин, установена чрез имунохистохимия (ИНС) (HR 0,543 [95% CI: 0,433, 0,681], mPFS 27,4 месеца спрямо 13,7 месеца). При 51 пациенти, чийто тумори са отрицателни за експресия на Rb протеин, установено чрез ИНС, разликата в двете рамена не е статистически значима (HR 0,868 [95% CI: 0,424, 1,777], mPFS 23,2 спрямо 18,5 месеца), съответно за рамото на палбоциклиб плюс летрозол спрямо рамото на плацебо плюс летрозол.

Допълнителните показатели за ефикасност (OR и време до отговор [TTR]), оценени при подгрупите от пациенти със или без висцерално заболяване въз основа на актуализираната дата на заключение 31 май 2017 г., са показани в таблица 7.

Таблица 7. Резултати за ефикасност при пациенти с висцерално или невисцерално заболяване от проучването PALOMA-2 (intent to treat популация; дата на заключване 31 май 2017 г.)

	Висцерално заболяване		Невисцерално заболяване	
	IBRANCE плюс летрозол (N = 214)	Плацебо плюс летрозол (N = 110)	IBRANCE плюс летрозол (N = 230)	Плацебо плюс летрозол (N = 112)
OR [% (95% CI)]	59,8 (52,9, 66,4)	46,4 (36,8, 56,1)	36,1 (29,9, 42,7)	31,3 (22,8, 40,7)
TTR, медиана [месеци (диапазон)]	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 = брой пациенти; CI = доверителен интервал; OR = обективен отговор, базиран на потвърдени и непотвърдени отговори съгласно RECIST 1.1; TTR = време до първи туморен отговор.

Към момента на актуализираните анализи, медианата на времето от рандомизацията до започване на второто последващо лечение е 38,8 месеца в рамото на палбоциклиб плюс летрозол и 28,8 месеца в рамото на плацебо плюс летрозол HR 0,73 (95% CI: 0,58, 0,91).

Резултатите от окончателния анализ на OS от проучването PALOMA-2 са представени в таблица 8. След проследяване с медиана 90 месеца окончателните резултати за OS не са статистически значими. Кривите на Kaplan-Meier за OS са показани на фигура 2.

Таблица 8. PALOMA-2 (популация, подлежаща на лечение (intent-to-treat population) – окончателни резултати за общата преживяемост

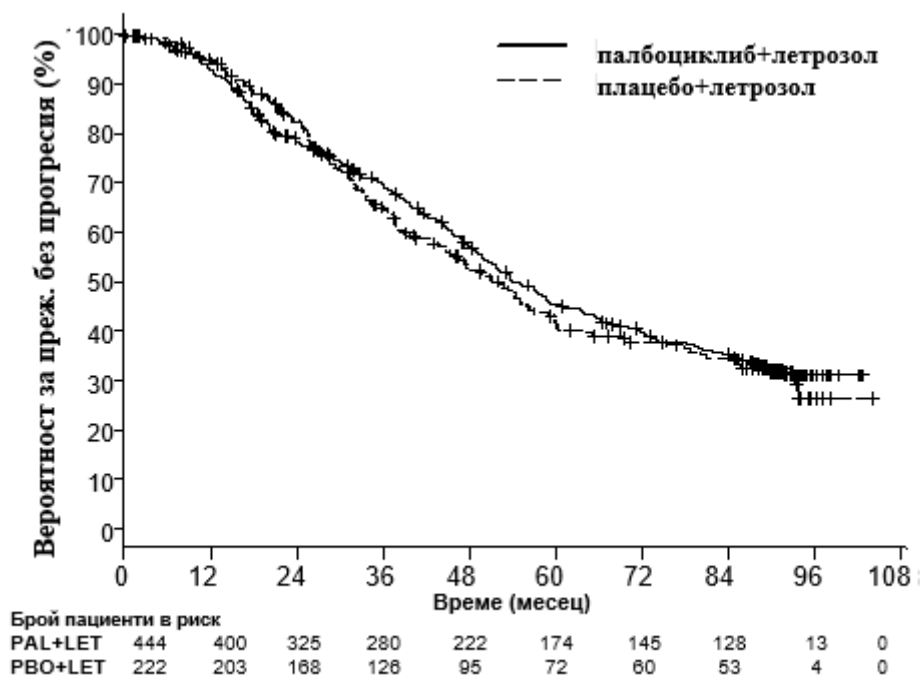
Крайна обща преживяемост (OS) (дата на заключване на данните 15 ноември 2021 г.)		
	IBRANCE плюс летрозол (N = 444)	Плацебо плюс летрозол (N = 222)
Брой събития (%)	273 (61,5)	132 (59,5)
Брой участници, оставащи в проследяването (%)	112 (25,2)	43 (19,4)
Медиана на OS (месеци [95% CI])	53,9 (49,8; 60,8)	51,2 (43,7; 58,9)
Коефициент на риск (95% CI) и р-стойност [†]	0,956 (0,777; 1,177), p = 0,6755 ^{†*}	

CI = доверителен интервал

* Не е статистически значим.

[†] 2-странна р-стойност от логаритмичния рангов тест, стратифициран по локализация на заболяването (висцерално спрямо невисцерално) според рандомизирането.

Фигура 2. Криви на Kaplan-Meier за общата преживяемост (популация, подлежаща на лечение) - PALOMA-2



PAL = палбоциклиб; LET = летрозол; PBO = плацебо

Рандомизирано проучване фаза 3 PALOMA-3: IBRANCE в комбинация с фулвестрант

Ефикасността на палбоциклиб в комбинация с фулвестрант спрямо фулвестрант плюс плацебо е оценена в международно, рандомизирано, двойносляпо, паралелно-групово, многоцентрово проучване, проведено при жени с HR-положителен, HER2-отрицателен локално авансирал рак на млечната жлеза, неподлежащ на резекция или лъчетерапия с лечебна цел или метастатичен рак на млечна жлеза, независимо от техния менопаузален статус, чието заболяване е прогресирало след предходна ендокринна терапия при (нео)адювантна терапия или метастатично заболяване.

Общо 521 пре-/пери- и постменопаузални жени, при които е настъпила прогресия по време на или в рамките на 12 месеца от завършването на адювантната ендокринна терапия или по време на или в рамките на 1 месец от предходна ендокринна терапия за авансирало заболяване, са рандомизирани в съотношение 2:1 на палбоциклиб плюс фулвестрант или плацебо плюс фулвестрант и са стратифицирани по документирана чувствителност към предходна хормонална терапия, менопаузален статус при включване в проучването (пре-/пери- спрямо постменопаузални) и наличие на висцерални метастази. Пре-/перименопаузалните жени получават LHRH агониста гозерелин. Пациенти с авансирало/метастатичено заболяване, симптоматични, с висцерално разпространение, изложени на риск от животозастрашаващи усложнения в краткосрочен план (включително пациенти с масивни неконтролирани изливи [плеврални, перикардни, перитонеални], белодробни лимфангити и над 50% чернодробно засягане), не са отговорили на условията за включване в проучването.

Пациентите продължават да получават определеното лечение до обективна прогресия на заболяването, влошаване на симптомите, неприемлива токсичност, смърт или оттегляне на съгласието, което възникне първо. Не се допуска кръстосване между терапевтичните рамена.

Исходните демографски и прогностични характеристики на пациентите в рамото с палбоциклиб плюс фулвестрант и рамото с плацебо плюс фулвестрант са сходни. Медианата на възрастта на пациентите, включени в това проучване, е 57 години (диапазон 29 – 88). Във всяко терапевтично рамо повечето от пациентите са от европейската раса, имат документирана

чувствителност към предходна хормонална терапия и са постменопаузални. Приблизително 20% от пациентите са пре-/перименопаузални. Всички пациенти са получавали предходна системна терапия и повечето пациенти във всяко терапевтично рамо са получавали предходен химиотерапевтичен режим за своята основна диагноза. Повече от половината (62%) имат функционален статус 0 по скалата на Източната кооперативна група по онкология (ECOG), 60% имат висцерални метастази, а 60% са получавали повече от 1 предходен хормонален режим за своята основна диагноза.

Първичната крайна точка на проучването е оценена от изследователя PFS, съгласно RECIST 1.1. Поддържащите анализи на PFS са базирани на независима централна оценка на рентгеново изследване. Вторичните крайни точки включват OR, CBR, OS, безопасност и време до влошаване (TTD) при крайна точка болка.

Проучването постига първичната крайна точка за удължаване на оценена от изследователя PFS при междинния анализ, проведен при 82% от планираните PFS събития; резултатите преминават предварително определената граница на ефикасност на Haybittle-Peto ($\alpha = 0,00135$), демонстрирайки статистически значимо удължаване на PFS и клинично значим терапевтичен ефект. По-актуални данни за ефикасност са представени в таблица 9.

След време на проследяване с медиана 45 месеца е извършен окончателен анализ на OS въз основа на 310 събития (60% от рандомизираните пациенти). Наблюдавана е разлика от 6,9 месеца в медианата на OS в рамото на палбоциклиб плюс фулвестрант в сравнение с рамото на плацебо плюс фулвестрант; този резултат не е статистически значим при предварително определеното ниво на значимост 0,0235 (1-странно). В рамото на плацебо плюс фулвестрант 15,5% от рандомизираните пациенти получават палбоциклиб и други инхибитори на CDK като последващи лечения след прогресия.

Резултатите за оценената от изследователя PFS и данните за крайната OS от проучването PALOMA-3 са представени в таблица 9. Съответните криви на Kaplan-Meier са показани на фигури 3 и 4.

Таблица 9. Резултати за ефикасност – PALOMA-3 (оценка на изследователя, intent to treat популация)

	Актуализиран анализ (дата на заключване 23 октомври 2015 г.)	
	IBRANCE плюс фулвестрант (N = 347)	Плацебо плюс фулвестрант (N = 174)
Преживяемост без прогресия (PFS)		
Брой събития (%)	200 (57,6%)	133 (76,4%)
Медиана [месеци (95% CI)]	11,2 (9,5, 12,9)	4,6 (3,5, 5,6)
Коефициент на риск (95% CI) и p-стойност	0,497 (0,398, 0,620), p< 0,000001	
Вторични крайни точки за ефикасност		
OR [%] (95% CI)	26,2 (21,7, 31,2)	13,8 (9,0, 19,8)
OR (измеримо заболяване) [%] (95% CI)	33,7 (28,1, 39,7)	17,4 (11,5, 24,8)
CBR [%] (95% CI)	68,0 (62,8, 72,9)	39,7 (32,3, 47,3)
Обща преживяемост (OS) от окончателния анализ (дата на заключване на данните 13 април 2018 г.)		
Брой събития (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Медиана [месеци (95% CI)]	34,9 (28,8, 40,0)	28,0 (23,6, 34,6)
Коефициент на риск (95% CI) и p-стойност [†]	0,814 (0,644, 1,029) p = 0,0429 ^{†*}	

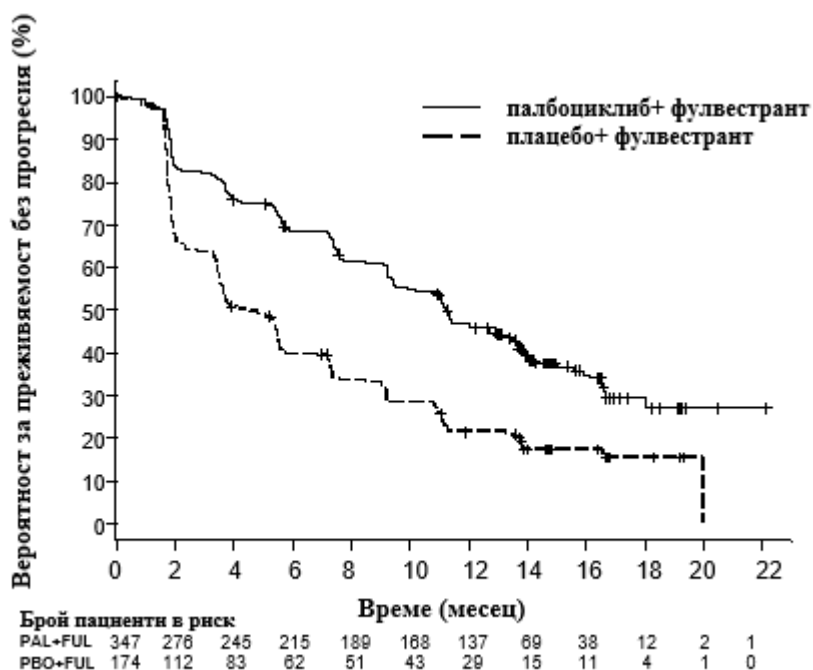
CBR = степен на клинична полза; CI = доверителен интервал; N = брой пациенти; OR = обективен отговор.

Резултатите за вторичните крайни точки са базирани на потвърдени и непотвърдени отговори съгласно RECIST 1.1.

* Не е статистически значим.

[†] 1-странна p-стойност от логаритмичен рангов тест, стратифициран по наличие на висцерални метастази и чувствителност към предходна ендокринна терапия съгласно рандомизацията.

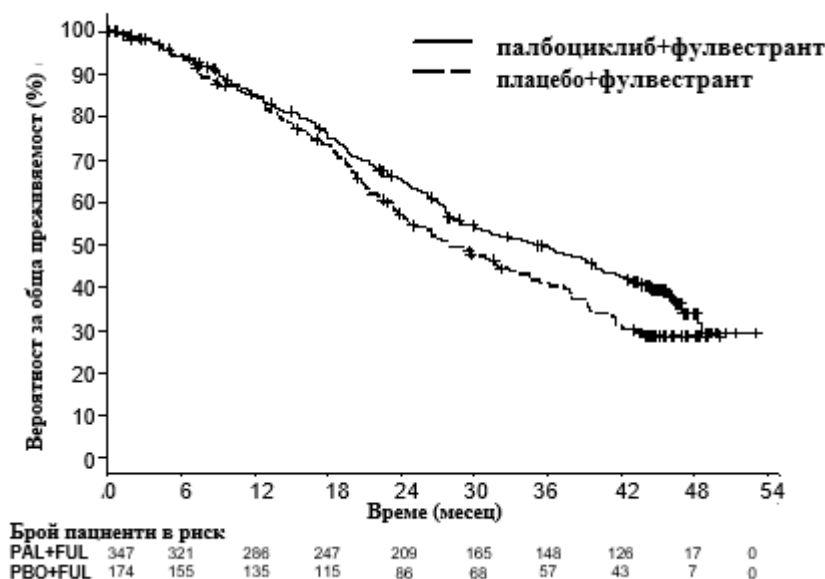
Фигура 3. Криви на Kaplan-Meier за преживяемост без прогресия (оценка на изследователя, популация, подлежаща на лечение – (Intent to treat population) [ITT]) – PALOMA-3 (дата на заключване на данните 23 октомври 2015 г.)



FUL = фулвестрант; PAL = палбоциклиб; PBO = плацебо.

Наблюдаван е намален риск от прогресия на заболяването или смърт в рамото с палбоциклиб плюс фулвестрант във всички отделни подгрупи пациенти, дефинирани по стратификационните фактори и изходните характеристики. Това е видно при пре-/перименопаузалните жени (HR 0,46 [95% CI: 0,28 – 0,75]) и постменопаузалните жени (HR 0,52 [95% CI: 0,40 – 0,66]) и пациентите с висцерални метастази (HR 0,50 [95% CI: 0,38 – 0,65]) и невисцерални метастази (HR 0,48 [95% CI: 0,33 – 0,71]). Полза е установена и независимо от линиите на предходна терапия в случай на метастази, независимо дали 0 (HR 0,59 [95% CI: 0,37 – 0,93]), 1 (HR 0,46 [95% CI: 0,32 – 0,64]), 2 (HR 0,48 [95% CI: 0,30 – 0,76]) или ≥ 3 линии (HR 0,59 [95% CI: 0,28 – 1,22]).

Фигура 4. Криви на Kaplan-Meier за общата преживяемост (intent-to-treat популация) – проучване PALOMA-3 (дата на заключване на данните 13 април 2018 г.)



FUL = фулвестрант; PAL = палбоциклиб; PBO = плацебо.

Допълнителните измерители за ефикасност (OR и TTR), оценени в подгрупите пациенти със или без висцерално заболяване, са показани в таблица 10.

Таблица 10. Резултати за ефикасност при висцерално и невисцерално заболяване от проучването PALOMA-3 (intent to treat популация)

	Висцерално заболяване		Невисцерално заболяване	
	IBRANCE Плюс фулвестрант (N=206)	Плацебо плюс фулвестрант (N=105)	IBRANCE Плюс фулвестрант (N=141)	Плацебо плюс фулвестрант (N=69)
OR [% , (95% CI)]	35,0 (28,5, 41,9)	13,3 (7,5, 21,4)	13,5 (8,3, 20,2)	14,5 (7,2, 25,0)
TTR, Медиана [месеци (диапазон)]	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=брой пациенти; CI=доверителен интервал; OR=обективен отговор, базиран на потвърдени и непотвърдени отговори съгласно RECIST 1.1; TTR=време до първи туморен отговор.

Съобщенията от пациентите симптоми са оценени чрез използване на въпросника на Европейска организация за изследване и лечение на рака (European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC) за качество на живот (quality of life questionnaire, QLQ)-C30 и неговия модул за рак на млечната жлеза (Breast Cancer Module) (EORTC QLQ-BR23). Общо 335 пациенти в рамото с палбоциклиб плюс фулвестрант и 166 пациенти в рамото само с фулвестрант са попълнили въпросника на изходно ниво и при поне едно посещение след изходно ниво.

Времето до влошаване е предварително определено като времето между изходното ниво и първата проява на увеличение ≥ 10 точки спрямо изходното ниво в скоростите на симптома болка. Добавянето на палбоциклиб към фулвестрант води до полза по отношение на симптомите чрез значително удължаване на времето до влошаване на симптома болка в сравнение с плацебо плюс фулвестрант (медиана 8,0 месеца спрямо 2,8 месеца. HR 0,64 [95% CI 0,49, 0,85]; $p < 0,001$).

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с IBRANCE във всички подгрупи на педиатричната популация при лечението на карцином на млечната жлеза (вж. точка 4.2 за информацията относно педиатрична употреба).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на палбоциклиб е установена при пациенти със солидни тумори, включително авансирал рак на млечната жлеза, и при здрави доброволци.

Абсорбция

Средната C_{max} на палбоциклиб по правило се наблюдава между 6 до 12 часа след перорално приложение. Средната абсолютна бионаличност на палбоциклиб, след прием на перорална доза от 125 mg, е 46%. В дозовия диапазон от 25 mg до 225 mg, по правило, площта под кривата концентрация – време (AUC) и C_{max} се увеличават пропорционално на дозата. Стационарно състояние се постига в рамките на 8 дни след многократно приложение веднъж дневно. При многократно приложение веднъж дневно палбоциклиб кумулира с медиана на съотношението на кумулиране 2,4 (диапазон 1,5 – 4,2).

Ефект на храната

Абсорбцията и експозицията на палбоциклиб на гладно са много ниски при приблизително 13% от популацията. Приемът на храна повишава експозицията на палбоциклиб в тази малка подгрупа на популацията, но не променя експозицията на палбоциклиб в останалата част на популацията до клинично значима степен. В сравнение с палбоциклиб, прилаган сутрин на гладно, AUC_{inf} и C_{max} на палбоциклиб се повишават с 21% и 38%, когато се прилага с храна с високо съдържание на мазнини, с 12% и 27% – когато се прилага с храна с ниско съдържание на мазнини, и с 13% и 24% – когато се прилага с храна с умерено съдържание на мазнини, съответно 1 час преди и 2 часа след прием на палбоциклиб. В допълнение, приемът на храна значително намалява интериндивидуалната и интраиндивидуалната вариабилност на експозицията на палбоциклиб. Въз основа на тези резултати, палбоциклиб трябва да се приема с храна (вж. точка 4.2).

Разпределение

Свързването на палбоциклиб с човешките плазмени протеини *in vitro* е ~85%, независимо от концентрацията. Средната фракция на несвързания (f_u) палбоциклиб в човешка плазма *in vivo* се повишава постепенно при влошаване на чернодробната функция. Не се наблюдава ясна тенденция на средната f_u на палбоциклиб в човешка плазма *in vivo* при влошаване на бъбречната функция. *In vitro* поемането на палбоциклиб от човешките хепатоцити се осъществява основно чрез пасивна дифузия. Палбоциклиб не е субстрат на OATP1B1 или OATP1B3.

Биотрансформация

In vitro и *in vivo* проучванията показват, че палбоциклиб преминава екстензивен чернодробен метаболизъм при хора. След перорално приложение на единична доза от 125 mg [^{14}C]палбоциклиб при хора, основните първични метаболитни пътища за палбоциклиб включват окисление и сулфониране, а ацилиране и глюкурониране допринасят като вторични пътища. Палбоциклиб в непроменен вид е основното активно вещество, циркулиращо в плазмата.

По-голямата част от веществото се екскретира под формата на метаболити. В изпражненията, конюгат на сулфаминова киселина с палбоциклиб е основният компонент, свързан с лекарството, представляващ 25,8% от приложената доза. *In vitro* проучванията с човешки

хепатоцити, чернодробни цитозолни и S9 фракции и рекомбинантни сулфотрансферази (SULT), показват, че в метаболизма на палбоциклиб участват главно CYP3A и SULT2A1.

Елиминиране

Средногеометричният привиден перорален клирънс (CL/F) на палбоциклиб е 63 l/час, а средният плазмен елиминационен полуживот е 28,8 часа при пациенти с авансирал рак на млечната жлеза. При 6 здрави доброволци от мъжки пол, на които е приложена единична перорална доза [¹⁴C] палбоциклиб, медиана 92% от общата приложена радиоактивна доза е възстановена след 15 дни; изпражненията (74% от дозата) са основният път на екскреция, а 17% от дозата се възстановяват в урината. Екскрецията на непроменен палбоциклиб в изпражненията и урината е съответно 2% и 7% от приложената доза.

In vitro палбоциклиб не е инхибитор на CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 и 2D6 и не е индуктор на CYP1A2, 2B6, 2C8 и 3A4 при клинично значими концентрации.

In vitro оценките посочват, че палбоциклиб има нисък потенциал за инхибиране на активността на транспортера на органични аниони (OAT)1, OAT3, транспортера на органични катиони (OCT)2, полипептидите, транспортиращи органични аниони (OATP)1B1, OATP1B3 и експортната помпа за жлъчни соли (BSEP) при клинично значими концентрации.

Специални популации

Възраст, пол и телесно тегло

Въз основа на популяционен фармакокинетичен анализ при 183 пациенти с рак (50 мъже и 133 жени на възраст от 22 до 89 години, с телесно тегло от 38 до 123 kg), полът не оказва влияние върху експозицията на палбоциклиб, а възрастта и телесното тегло нямат клинично значим ефект върху експозицията на палбоциклиб.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на палбоциклиб не е оценена при пациенти на възраст < 18 години.

Чернодробно увреждане

Данните от фармакокинетично проучване при участници с различни степени на чернодробна функция показват, че експозицията на несвързан палбоциклиб (AUC_{inf} на несвързан палбоциклиб) се понижава със 17% при участниците с леко чернодробно увреждане (Child-Pugh клас A) и се повишава със съответно 34% и 77% при участници с умерено (Child-Pugh клас B) и тежко (Child-Pugh клас C) чернодробно увреждане в сравнение с участниците с нормална чернодробна функция. Пиковата експозиция на несвързан палбоциклиб (C_{max} на несвързан палбоциклиб) се повишава със съответно 7%, 38% и 72% при леко, умерено и тежко чернодробно увреждане в сравнение с участници с нормална чернодробна функция. Освен това, въз основа на популяционен фармакокинетичен анализ, който включва 183 пациенти с авансирал рак, като 40 пациенти са с леко чернодробно увреждане съгласно класификацията на Националния институт по ракови заболявания (National Cancer Institute, NCI) (общ билирубин \leq горна граница на нормата (ULN) и аспартат аминотрансфераза (AST) $>$ ULN, или общ билирубин $>$ 1,0 до $1,5 \times$ ULN и каквато и да е AST) е установено, че лекото чернодробно увреждане не оказва влияние върху фармакокинетиката (ФК) на палбоциклиб.

Бъбречно увреждане

Данните от фармакокинетично проучване при участници с различни степени на бъбречна функция показват, че общата експозиция на палбоциклиб (AUC_{inf}) се повишава със съответно 39%, 42% и 31% при леко ($60 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 90 \text{ ml/min}$), умерено ($30 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$) и тежко ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) бъбречно увреждане в сравнение с участници с нормална ($\text{CrCl} \geq 90 \text{ ml/min}$) бъбречна функция. Пиковата експозиция на палбоциклиб (C_{max}) се повишава със съответно 17%, 12% и 15% при леко, умерено и тежко бъбречно увреждане в сравнение с участници с нормална бъбречна функция. Освен това, въз основа на популяционен фармакокинетичен анализ, който включва 183 пациенти с авансирал

рак, като 73 пациенти имат леко бъбречно увреждане и 29 пациенти имат умерено бъбречно увреждане, лекото и умереното бъбречно увреждане не оказват влияние върху ФК на палбоциклиб. Фармакокинетиката на палбоциклиб не е проучена при пациенти, изискващи хемодиализа.

Етническа принадлежност

Във фармакокинетично проучване при здрави доброволци стойностите на AUC_{inf} и C_{max} за палбоциклиб са съответно 30% и 35% по-високи при доброволци от японски произход в сравнение с доброволци от неазиатски произход след еднократна перорална доза. Тази находка обаче не се възпроизвежда последователно в следващи проучвания при пациенти от японски или азиатски произход с рак на млечната жлеза след многократно прилагане. Въз основа на анализ на данните за кумулативната фармакокинетика, безопасността и ефикасността в популациите от азиатски и неазиатски произход, не е необходимо коригиране на дозата за азиатската раса.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Находките в първичните таргетни органи след единична доза и/или при многократно прилагане включват хематолимфопоетични ефекти и ефекти върху мъжките репродуктивни органи при плъхове и кучета, както и ефекти върху костите и активно растящите резци само при плъхове. Тези прояви на системна токсичност като цяло се наблюдават при клинично значими експозиции въз основа на AUC. Установена е частична до пълна обратимост на ефектите върху хематолимфопоезата, мъжката репродуктивна система и резците, но не се наблюдава обратимост на ефекта върху костите след 12-седмичен период без прием. Освен това са установени сърдечносъдови ефекти (удължаване на QTc интервала, намалена сърдечна честота и повишен RR интервал и систолично кръвно налягане) при телеметрично изследване при кучета при ≥ 4 пъти клинична експозиция при хора, въз основа на C_{max} .

Канцерогенност

Палбоциклиб е оценен за канцерогенност в 6-месечно проучване при трансгенни мишки и в 2-годишно проучване при плъхове. Палбоциклиб е отрицателен за канцерогенност при трансгенни мишки при дози до 60 mg/kg/ден (ниво без наблюдаван ефект (No Observed Effect Level [NOEL]), което е приблизително 11 пъти клиничната експозиция при хора на базата на AUC). Свързаната с палбоциклиб неопластична находка при плъхове включва повишена честота на глиални тумори в централната нервна система при мъжки плъхове при 30 mg/kg/ден; няма неопластични находки при женски плъхове при каквато и да е доза до 200 mg/kg/ден. NOEL за свързаните с палбоциклиб канцерогенни ефекти е съответно 10 mg/kg/ден (приблизително 2 пъти клиничната експозиция при хора на базата на AUC) и 200 mg/kg/ден (приблизително 4 пъти клиничната експозиция при хора на базата на AUC) при мъжки и женски плъхове. Не е известно какво е значението на неопластичната находка при мъжки плъхове за хората.

Генотоксичност

Палбоциклиб не е мутагенен при бактериален тест за обратни мутации (Ames) и не индуцира структурни хромозомни аберации при *in vitro* тест за хромозомни аберации в човешки лимфоцити.

Палбоциклиб индуцира микронуклеусите чрез анеугенен механизъм в овариални клетки на китайски хамстер *in vitro* и в костния мозък на мъжки плъхове при дози ≥ 100 mg/kg/ден. Експозицията при животни на ниво без наблюдавани ефекти на анеугенност е около 7 пъти клиничната експозиция при хора въз основа на AUC.

Нарушение на фертилитета

Палбоциклиб няма ефект върху чифтосването или фертилитета при женски плъхове при каквато и да е доза до 300 mg/kg/ден (приблизително 3 пъти клиничната експозиция при хора въз основа на AUC) и не се наблюдават нежелани ефекти върху женските репродуктивни тъкани в проучвания за токсичност при многократно прилагане с дози до 300 mg/kg/ден при плъхове и 3 mg/kg/ден при кучета (приблизително съответно 5 и 3 пъти клиничната експозиция при хора въз основа на AUC).

Счита се, че палбоциклиб има потенциал да нарушава репродуктивната функция и фертилитета при мъже въз основа на неклиничните находки при плъхове и кучета. Свързаните с палбоциклиб находки в тестисите, епидидима, простатата и семенните мехурчета включват намалено тегло на органа, атрофия или дегенерация, хипоспермия, интратубуларни остатъци от клетъчен разпад, по-ниска подвижност на сперматозоидите и плътност на спермата, както и намалена секреция. Тези находки се наблюдават при плъхове и/или кучета при експозиции съответно ≥ 9 пъти или субтерапевтични в сравнение с клиничната експозиция при хора въз основа на AUC. Частична обратимост на ефектите върху мъжките репродуктивни органи се наблюдава при плъхове и кучета след съответно 4- и 12-седмичен период без прием. Независимо от тези находки в мъжките репродуктивни органи, няма ефекти върху чифтосването или фертилитета при мъжки плъхове при прогнозни нива на експозиция 13 пъти клиничната експозиция при хора въз основа на AUC.

Токсичност за развитието

Палбоциклиб е обратим инхибитор на циклин-зависимите кинази 4 и 6, които участват в регулирането на клетъчния цикъл. Поради това може да има риск от увреждане на фетуса, ако се използва по време на бременност. Палбоциклиб е фетотоксичен при бременни животни. При плъхове се наблюдава увеличена честота на скелетна вариация (увеличена честота на наличие на ребро при седмия цервикален прешлен) при ≥ 100 mg/kg/ден. Наблюдава се намалено телесно тегло на фетусите при токсична за майката доза от 300 mg/kg/ден при плъхове (3 пъти клиничната експозиция при хора въз основа на AUC) и увеличена честота на скелетни вариации, включително малки фаланги на предните лапи при токсична за майката доза от 20 mg/kg/ден при зайци (4 пъти клиничната експозиция при хора въз основа на AUC). Действителната фетална експозиция и преминаването през плацентата не са изследвани.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо

Микрокристална целулоза
Лактоза монохидрат
Натриев нишестен гликолат (тип А)
Силициев диоксид, колоиден безводен
Магнезиев стеарат

Състав на капсулата

Желатин
Червен железен оксид (E172)
Жълт железен оксид (E172)
Титанов диоксид (E171)

Печатно мастило

Шеллак
Титанов диоксид (E171)
Амониев хидроксид (разтвор 28%)
Пропиленгликол
Симетикон

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистер от PVC/PCTFE/PVC/Al, съдържащ 7 твърди капсули (по една капсула в гнездо). Всяка вторична опаковка съдържа 21 твърди капсули (3 блистера в опаковка) или 63 твърди капсули (9 блистера в опаковка).

HDPE бутилка със запушалка от полипропилен (PP), съдържаща 21 твърди капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

IBRANCE 75 mg твърди капсули

EU/1/16/1147/001
EU/1/16/1147/002
EU/1/16/1147/007

IBRANCE 100 mg твърди капсули

EU/1/16/1147/003
EU/1/16/1147/004
EU/1/16/1147/008

IBRANCE 125 mg твърди капсули

EU/1/16/1147/005

EU/1/16/1147/006

EU/1/16/1147/009

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 09 ноември 2016

Дата на последно подновяване: 16 юли 2021

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

IBRANCE 75 mg филмирани таблетки
IBRANCE 100 mg филмирани таблетки
IBRANCE 125 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

IBRANCE 75 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 75 mg палбоциклиб (palbociclib).

IBRANCE 100 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg палбоциклиб (palbociclib).

IBRANCE 125 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 125 mg палбоциклиб (palbociclib).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

IBRANCE 75 mg филмирани таблетки

Кръгли, 10,3 mm, светлолилави филмирани таблетки с вдлъбнато релефно означение „Pfizer“ от едната страна и „PBC 75“ от другата

IBRANCE 100 mg филмирани таблетки

Овални, 15,0 x 8,0 mm, зелени филмирани таблетки с вдлъбнато релефно означение „Pfizer“ от едната страна и „PBC 100“ от другата

IBRANCE 125 mg филмирани таблетки

Овални, 16,2 x 8,6 mm, светлолилави филмирани таблетки с вдлъбнато релефно означение „Pfizer“ от едната страна и „PBC 125“ от другата

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

IBRANCE е показан за лечение на положителен за хормонален рецептор (HR), отрицателен за рецептор 2 на човешкия епидермален растежен фактор (HER2) локално авансирал или метастатичен рак на млечната жлеза:

- в комбинация с ароматазен инхибитор;
- в комбинация с фулвестрант при жени, които са получавали предходна ендокринна терапия (вж. точка 5.1).

При пре- или перименопаузални жени ендокринната терапия трябва да е комбинирана с агонист на лутенизиращ хормон-освобождаващия хормон (LHRH).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с IBRANCE трябва да се започне и наблюдава от лекар с опит в използването на противоракови лекарствени продукти.

Дозировка

Препоръчителната доза е 125 mg палбоциклиб веднъж дневно за 21 последователни дни, последвана от 7 дни без лечение (схема 3/1) за завършване на пълен цикъл от 28 дни. Лечението с IBRANCE трябва да продължи дотогава, докато пациентът има клинична полза или до появата на неприемлива токсичност.

Когато се прилага едновременно с палбоциклиб, ароматазният инхибитор трябва да се прилага според дозовата схема, посочена в кратката характеристика на продукта. Лечението на пре-/перименопаузални жени с комбинация от палбоциклиб и ароматазен инхибитор трябва винаги да се комбинира с агонист на LHRH (вж. точка 4.4).

Когато се прилага едновременно с палбоциклиб, препоръчителната доза фулвестрант е 500 mg, прилаган интрамускулно на дни 1, 15, 29 и веднъж месечно след това. Вижте кратката характеристика на продукта за фулвестрант. Преди започване на лечение с комбинация на палбоциклиб плюс фулвестрант, както и през целия период на лечението, пре-/перименопаузалните жени трябва да се лекуват с LHRH агонисти в съответствие с местната клинична практика.

Пациентите трябва да се насърчават да приемат дозата приблизително по същото време всеки ден. Ако пациентът повърне или пропусне доза, в този ден не трябва да се приема допълнителна доза. Следващата предписана доза трябва да се приеме по обичайното време.

Корекции на дозата

Препоръчва се промяна на дозата на IBRANCE въз основа на индивидуалната безопасност и поносимост.

Овлавяването на някои нежелани реакции може да изисква временни прекъсвания/отлагания на приема, както и/или понижения на дозата или окончателно прекратяване съгласно схемите за понижаване на дозата, предоставени в таблици 1, 2 и 3 (вж. точки 4.4 и 4.8).

Таблица 1. Промени на препоръчителната доза IBRANCE при нежелани реакции

Дозово ниво	Доза
Препоръчителна доза	125 mg/ден
Първо понижаване на дозата	100 mg/ден
Второ понижаване на дозата	75 mg/ден*

*Ако е необходимо допълнително понижаване на дозата под 75 mg/ден, прекратете лечението.

Пълната кръвна картина трябва да се проследява преди да се започне лечението с IBRANCE, в началото на всеки цикъл, а също и на ден 15 от първите 2 цикъла, и както е клинично показано.

На пациентите, при които през първите 6 цикъла се наблюдава неутропения, която е най-много степен 1 или 2, пълната кръвна картина трябва да се проследява при следващите цикли на всеки 3 месеца, преди започване на цикъл, и както е клинично показано.

За прилагане на IBRANCE се препоръчва абсолютен брой на неутрофилите (АБН) $\geq 1\,000/\text{mm}^3$ и брой на тромбоцитите $\geq 50\,000/\text{mm}^3$.

Таблица 2. Промяна на дозата на IBRANCE и овладяване на хематологична токсичност

Степен по СТСАЕ	Промени на дозата
Степен 1 или 2	Не се изисква корекция на дозата.
Степен 3 ^a	<p><u>Ден 1 на цикъла:</u> Спиране на приема на IBRANCE до възстановяване до степен ≤ 2 и повторно проследяване на пълна кръвна картина в рамките на 1 седмица. При възстановяване до степен ≤ 2 следващият цикъл се започва със <i>същата доза</i>.</p> <p><u>Ден 15 на първите 2 цикъла:</u> При степен 3 на ден 15 приемът на IBRANCE се продължава с <i>настоящата доза</i> до завършване на цикъла и се повтаря пълната кръвна картина на ден 22. При степен 4 на ден 22, вижте указанията по-долу за промяна на дозата при степен 4.</p> <p>Обмисляне на понижаване на дозата в случай на продължително (> 1 седмица) възстановяване от неутропения степен 3 или рекурентна неутропения степен 3 на ден 1 от следващите цикли.</p>
Степен 3 АБН ^б ($< 1\ 000$ до $500/\text{mm}^3$) + треска $\geq 38,5$ °C и/или инфекция	По всяко време: Спиране на приема на IBRANCE до възстановяване до степен ≤ 2 . Възобновява се със следващата по-ниска доза.
Степен 4 ^a	По всяко време: Спиране на приема на IBRANCE до възстановяване до степен ≤ 2 . Възобновява се със следващата по-ниска доза.

Определянето на степените е в съответствие с СТСАЕ 4.0.

АБН = абсолютен брой на неутрофилите; СТСАЕ = Общи терминологични критерии за нежелани събития; LLN = долна граница на нормата

- Таблицата се отнася за всички хематологични нежелани реакции с изключение на лимфопения (освен ако не е свързана с клинични събития, напр. опортюнистични инфекции).
- АБН: степен 1: АБН $< \text{LLN} - 1\ 500/\text{mm}^3$; степен 2: АБН $1\ 000 - < 1\ 500/\text{mm}^3$; степен 3: АБН $500 - < 1\ 000/\text{mm}^3$; степен 4: АБН $< 500/\text{mm}^3$.

Таблица 3. Промяна на дозата на IBRANCE и овладяване на нехематологична токсичност

Степен по СТСАЕ	Промени на дозата
Степен 1 или 2	Не се изисква корекция на дозата.
Степен ≥ 3 нехематологична токсичност (ако персистира въпреки лекарствено лечение)	<p>Спиране на приема до подобрене на симптомите до:</p> <ul style="list-style-type: none"> степен ≤ 1; степен ≤ 2 (ако не се счита за риск за безопасността на пациента); <p>Възобновява се със следващата по-ниска доза.</p>

Определянето на степените е в съответствие с СТСАЕ 4.0.

СТСАЕ = Общи терминологични критерии за нежелани събития.

Приемът на IBRANCE трябва да се прекрати окончателно при пациенти с тежка интерстициална белодробна болест (ИББ)/пневмонит (вж. точка 4.4).

Специални популации

Старческа възраст

Не е необходима корекция на дозата на IBRANCE при пациенти на възраст ≥ 65 години (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се изисква корекция на дозата на IBRANCE при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh клас А и В). При пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh клас С) препоръчителната доза на IBRANCE е 75 mg веднъж дневно по схема 3/1 (вж. точки 4.4 и 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходима корекция на дозата на IBRANCE при пациенти с леко, умерено или тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс [CrCl] \geq 15 ml/min). Няма достатъчно данни при пациентите, изискващи хемодиализа за предоставяне на каквито и да е препоръки относно корекция на дозата в тази популация пациенти (вж. точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на IBRANCE при деца и юноши на възраст < 18 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

IBRANCE е предназначен за перорално приложение. Таблетките могат да се приемат със или без храна (вж. точка 5.2). Палбоциклиб не трябва да се приема с грейпфрут или сок от грейпфрут (вж. точка 4.5).

Таблетките IBRANCE трябва да се поглъщат цели (те не трябва да се съдвкват, разтрошават или разделят преди поглъщане). Таблетките не трябва да се поглъщат, ако са счупени, напукани или целостта им е нарушена по някакъв друг начин.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Употребата на препарати, съдържащи жълт кантарион (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пре-/перименопаузални жени

Овариалната аблация или супресия с LHRH агонист е задължителна, когато IBRANCE се прилага при пре-/перименопаузални жени в комбинация с ароматазен инхибитор, поради механизма на действие на ароматазния инхибитор. Палбоциклиб в комбинация с фулвестрант при пре-/перименопаузални жени е проучен само в комбинация с LHRH агонист.

Критично висцерално заболяване

Ефикасността и безопасността на палбоциклиб не е проучена при пациенти с критично висцерално заболяване (вж. точка 5.1).

Хематологични нарушения

При пациентите, които развият неутропения степен 3 или 4, се препоръчва прекъсване на приема, намаление на дозата или отлагане на започването на циклите на лечение. Трябва да се приложи подходящо проследяване (вж. точки 4.2 и 4.8).

Интерстициална белодробна болест/пневмонит

Тежка, животозастрашаваща или летална ИББ и/или пневмонит могат да се появят при пациентите, лекувани с IBRANCE, когато се приема в комбинация с ендокринна терапия.

В клиничните проучвания (PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3) 1,4% от лекуваните с IBRANCE пациенти имат ИББ/пневмонит от някаква степен, 0,1% имат степен 3, но не се съобщава за степен 4 или летални случаи. Наблюдавани са допълнителни случаи на ИББ/пневмонит в постмаркетингови условия, като се съобщава и за смъртни случаи (вж. точка 4.8).

Пациентите трябва да се наблюдават за белодробни симптоми, сочещи за ИББ/пневмонит (напр. хипоксия, кашлица, диспнея). При пациентите с нови или влошаващи се респираторни симптоми, и за които има съмнение за развитие на ИББ/пневмонит незабавно трябва да се спре IBRANCE и да се извърши оценка на пациента. IBRANCE трябва да се прекрати окончателно при пациенти с тежка ИББ/пневмонит (вж. точка 4.2).

Инфекции

Тъй като IBRANCE има миелосупресивни свойства, той може да предразположи пациентите към инфекции.

В рандомизирани клинични проучвания се съобщава за по-висока честота на инфекции при пациентите, лекувани с IBRANCE, отколкото при пациентите от сравнителното рамо. Инфекции степен 3 и степен 4 се наблюдават съответно при 5,6% и 0,9% от пациентите, лекувани с IBRANCE в каквато и да е комбинация (вж. точка 4.8).

Пациентите трябва да се проследяват за признаци и симптоми на инфекция и да се лекуват според ситуацията (вж. точка 4.2).

Лекарите трябва да инструктират пациентите да съобщават своевременно за всички епизоди на треска.

Венозна тромбоемболия

Съобщени са събития на венозна тромбоемболия при пациенти, лекувани с IBRANCE (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на дълбока венозна тромбоза и белодробна емболия и да им се приложи необходимото лечение.

Чернодробно увреждане

IBRANCE трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане и с внимателно проследяване за признаци на токсичност (вж. точки 4.2 и 5.2)

Бъбречно увреждане

IBRANCE трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане и с внимателно проследяване за признаци на токсичност (вж. точки 4.2 и 5.2)

Съпътстващо лечение с инхибитори или индуктори на CYP3A4

Мощните инхибитори на CYP3A4 могат да доведат до повишена токсичност (вж. точка 4.5). Едновременната употреба на мощни CYP3A инхибитори по време на лечението с палбоциклиб трябва да се избягва. Едновременното приложение трябва да се обмисля само след внимателна оценка на потенциалните ползи и рискове. Ако едновременното прилагане с мощен инхибитор на CYP3A е неизбежно, намалете дозата на IBRANCE до 75 mg веднъж дневно. Когато се преустанови приемът на мощния инхибитор, дозата на IBRANCE трябва да се увеличи (след 3-5 полуживота на инхибитора) до дозата, използвана преди започване на приложението на мощния CYP3A инхибитор (вж. точка 4.5).

Едновременното приложение на CYP3A индуктори може да доведе до намалена експозиция на палбоциклиб и следователно до риск от липса на ефикасност. Поради това едновременната употреба на палбоциклиб с мощни CYP3A4 индуктори трябва да се избягва. При едновременното приложение на палбоциклиб с умерени CYP3A индуктори не са необходими корекции на дозата (вж. точка 4.5).

Жени с детероден потенциал или техните партньори

Жените с детероден потенциал или техните партньори от мъжки пол трябва да използват високоефективни методи на контрацепция, докато приемат IBRANCE (вж. точка 4.6).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Палбоциклиб се метаболизира основно чрез CYP3A и ензима сулфотрансфераза (SULT) SULT2A1. *In vivo* палбоциклиб е слаб, зависим от времето инхибитор на CYP3A.

Ефекти на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на палбоциклиб

Ефект на CYP3A инхибитори

Едновременното приложение на многократни дози от 200 mg итраконазол с единична доза от 125 mg палбоциклиб увеличава общата експозиция (AUC_{inf}) и пиковата концентрация (C_{max}) на палбоциклиб съответно с около 87% и 34% в сравнение с единична доза от 125 mg палбоциклиб, приложен самостоятелно.

Трябва да се избягва едновременната употреба на мощни CYP3A инхибитори, включително, но не само: кларитромицин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, лопинавир/ритонавир, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, саквинавир, телапревир, телитромицин, вориконазол и грейпфрут или сок от грейпфрут (вж. точки 4.2 и 4.4).

Не са необходими корекции на дозата за слаби и умерени CYP3A инхибитори.

Ефект на CYP3A индукторите

Едновременното приложение на многократни дози от 600 mg рифампин с единична доза от 125 mg палбоциклиб намалява AUC_{inf} и C_{max} на палбоциклиб съответно с 85% и 70% в сравнение с единична доза от 125 mg палбоциклиб, приложен самостоятелно.

Трябва да се избягва едновременната употреба на мощни CYP3A индуктори, включително, но не само: карбамазепин, ензалутамид, фенитоин, рифампин и жълт кантарион (вж. точки 4.3 и 4.4).

Едновременното приложение на многократни ежедневни дози от 400 mg модафинил – умерен CYP3A индуктор, с единична доза от 125 mg IBRANCE намалява AUC_{inf} и C_{max} на палбоциклиб съответно с 32% и 11% в сравнение с единична доза 125 mg IBRANCE, приложен самостоятелно. Не са необходими корекции на дозата за умерени CYP3A индуктори (вж. точка 4.4).

Ефект на средства, понижаващи киселинността

Едновременното приложение на многократни дози от ИПП рабепразол с единична доза от 125 mg IBRANCE таблетка при прием на гладно не оказва влияние върху скоростта и степента на абсорбция на палбоциклиб в сравнение с единична доза от 125 mg IBRANCE таблетка, приложена самостоятелно.

Поради понижения ефект на H₂-рецепторните антагонисти и локалните антиацидни средства върху стомашното pH в сравнение с ИПП, не се очаква клинично значим ефект на

H₂-рецепторните антагонисти или локалните антиацидни средства върху експозицията на палбоциклиб.

Ефекти на палбоциклиб върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

Палбоциклиб е слаб, зависим от времето инхибитор на CYP3A след ежедневно прилагане на дози от 125 mg в стационарно състояние. Едновременното приложение на многократни дози палбоциклиб с мидазолам повишава стойностите на AUC_{inf} и C_{max} на мидазолам съответно с 61% и 37% в сравнение със самостоятелното приложение на мидазолам.

Може да е необходимо понижаване на дозата на чувствителни субстрати на CYP3A с тесен терапевтичен индекс (напр. алфентанил, циклоспорин, дихидроерготамин, ерготамин, еверолимус, фентанил, пимозид, хинидин, сиролимус и такролимус) при едновременно приложение с IBRANCE, тъй като IBRANCE може да увеличи тяхната експозиция.

Лекарствени взаимодействия между палбоциклиб и летрозол

Данни от частта за оценка на лекарствените взаимодействия от клинично проучване при пациенти с рак на млечната жлеза показват, че няма лекарствено взаимодействие между палбоциклиб и летрозол, когато тези 2 лекарствени продукта се прилагат едновременно.

Ефект на тамоксифен върху експозицията на палбоциклиб

Данни от проучване на лекарствените взаимодействия при здрави доброволци от мъжки пол показват, че експозициите на палбоциклиб са сравними, когато единична доза палбоциклиб се прилага едновременно с многократни дози тамоксифен и когато палбоциклиб се прилага самостоятелно.

Лекарствени взаимодействия между палбоциклиб и фулвестрант

Данни от клинично проучване при пациенти с рак на млечната жлеза показват, че няма клинично значимо лекарствено взаимодействие между палбоциклиб и фулвестрант, когато двата лекарствени продукта се прилагат едновременно.

Лекарствени взаимодействия между палбоциклиб и перорални контрацептиви

Не са провеждани проучвания на лекарствените взаимодействия на палбоциклиб с перорални контрацептиви (вж. точка 4.6).

In vitro проучвания с транспортери

Въз основа на данни от *in vitro* проучвания се очаква палбоциклиб да инхибира чревния P-гликопротеин (P-gp) и транспорта, медиран от протеина на резистентност на рака на гърдата (BCRP). Поради това, приложението на палбоциклиб с лекарствени продукти, които са субстрати на P-gp (напр. дигоксин, дабигатран, колхицин) или BCRP (напр. правастатин, розувастатин, сулфасалазин), може да повиши техния терапевтичен ефект и нежелани реакции.

Въз основа на данни от *in vitro* проучвания, палбоциклиб може да инхибира транспортера на органични катиони OCT1 и след това може да увеличи експозицията на лекарствени продукти, които са субстрати на този транспортер (напр. метформин).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Жените с детероден потенциал, които получават този лекарствен продукт, или техните партньори от мъжки пол трябва да използват адекватни методи на контрацепция (напр.

двойнобариерна контрацепция) по време на лечението и поне 3 седмици или 14 седмици след завършване на лечението, съответно за жените и мъжете (вж. точка 4.5).

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на палбоциклиб при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). IBRANCE не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Кърмене

Не са провеждани проучвания при хора или животни за оценка на ефекта на палбоциклиб върху лактацията, неговото присъствие в кърмата или неговите ефекти върху кърмачето. Не е известно дали палбоциклиб се екскретира в кърмата. Пациентките, получаващи палбоциклиб, не трябва да кърмят.

Фертилитет

Няма ефекти върху естралния цикъл (при женски плъхове) или чифтосването и фертилитета при плъхове (мъжки или женски) при неклинични репродуктивни проучвания. Липсват обаче клинични данни за фертилитета при хора. Въз основа на находките в мъжките репродуктивни органи (дегенерация на семенните каналчета в тестиса, епидидимална хипоспермия, по-ниска подвижност на сперматозоидите и плътност на спермата, както и намалена простатна секреция) при неклинични проучвания за безопасност, мъжкият фертилитет може да се наруши от лечението с палбоциклиб (вж. точка 5.3).

Поради това мъжете трябва да обмислят съхранение на сперма преди започване на лечение с IBRANCE.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

IBRANCE повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това IBRANCE може да предизвика умора и пациентите трябва да обръщат внимание, когато шофират или работят с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Общият профил на безопасност на IBRANCE е базиран на обобщени данни от 872 пациенти, които получават палбоциклиб в комбинация с ендокринна терапия (N = 527 в комбинация с летрозол и N = 345 в комбинация с фулвестрант) в рандомизирани клинични проучвания на HR-положителен, HER2-отрицателен авансирал или метастатичен рак на млечната жлеза.

Най-честите ($\geq 20\%$) нежелани реакции от каквато и да е степен, съобщени при пациентите, които получават палбоциклиб в рандомизирани клинични проучвания, са неутропения, инфекции, левкопения, умора, гадене, стоматит, анемия, диария, алоpecia и тромбоцитопения. Най-честите ($\geq 2\%$) нежелани реакции степен ≥ 3 към палбоциклиб са неутропения, левкопения, инфекции, анемия, повишение на аспартат аминотрансфераза (AST), умора и повишена аланин аминотрансфераза (ALT).

Понижения или промени на дозата поради нежелани реакции се наблюдават при 38,4% от пациентите, получаващи IBRANCE в рандомизирани клинични проучвания, независимо от комбинацията.

Окончателно прекратяване поради нежелана реакция има при 5,2% от пациентите, получаващи IBRANCE в рандомизирани клинични проучвания, независимо от комбинацията.

Табличен списък на нежеланите реакции

В таблица 4 са представени нежеланите реакции от обобщените данни от 3 рандомизирани проучвания. Средната продължителност на лечението с палбоциклиб от тези обобщени данни към момента на окончателния анализ на OS е 14,8 месеца.

В таблица 5 са представени лабораторните отклонения, наблюдавани в сборни данни от 3 рандомизирани проучвания.

Нежеланите реакции са изброени по системно-органен клас и категория по честота. Категориите по честота са дефинирани като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) и нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$). В рамките на всяко групиране по честота, нежеланите реакции са представени по ред на намаляваща сериозност.

Таблица 4. Нежелани реакции, базирани на обобщени данни от 3 рандомизирани проучвания (N = 872)

Системо-органен клас Честота Предпочитан термин ^a (ПТ)	Всички степени n (%)	Степен 3 n (%)	Степен 4 n (%)
Инфекции и инфестации <i>Много чести</i> Инфекции ^b	516 (59,2)	49 (5,6)	8 (0,9)
Нарушения на кръвта и лимфната система <i>Много чести</i> Неутропения ^b Левкопения ^г Анемия ^а Тромбоцитопения ^с <i>Чести</i> Фебрилна неутропения	716 (82,1) 424 (48,6) 258 (29,6) 194 (22,2) 12 (1,4)	500 (57,3) 254 (29,1) 45 (5,2) 16 (1,8) 10 (1,1)	97 (11,1) 7 (0,8) 2(0,2) 4 (0,5) 2 (0,2)
Нарушения на метаболизма и храненето <i>Много чести</i> Намален апетит	152 (17,4)	8 (0,9)	0 (0,0)
Нарушения на нервната система <i>Чести</i> Дисгеузия	79 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Нарушения на очите <i>Чести</i> Замъглено зрение Повишена лакримация „Сухо око“	48 (5,5) 59 (6,8) 36 (4,1)	1 (0,1) 0 (0,0) 0 (0,0)	0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0)
Съдови нарушения <i>Чести</i> Венозна тромбоемболия ^{*и}	28 (3,2)	11 (1,3)	7 (0,8)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения <i>Чести</i> Епистаксис ИББ/пневмонит ^{*,и}	77 (8,8) 12 (1,4)	0 (0,0) 1 (0,1)	0 (0,0) 0 (0,0)
Стомашно-чревни нарушения <i>Много чести</i> Стоматит ^ж Гадене Диария Повръщане	264 (30,3) 314 (36,0) 238 (27,3) 165 (18,9)	8 (0,9) 5 (0,6) 9 (1,0) 6 (0,7)	0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан <i>Много чести</i> Обрив ^з Алопеция Суха кожа	158 (18,1) 234 (26,8) 93 (10,7)	7 (0,8) Неприложимо 0 (0,0)	0 (0,0) Неприложимо 0 (0,0)

Таблица 4. Нежелани реакции, базирани на обобщени данни от 3 рандомизирани проучвания (N = 872)

Системо-органен клас Честота Предпочитан термин ^a (ПТ)	Всички степени n (%)	Степен 3 n (%)	Степен 4 n (%)
<i>Чести</i>			
Синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия*	16 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Нечести</i>			
Кожен лупус еритематодес*	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Еритема мултиформе	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			
<i>Много чести</i>			
Умора	362 (41,5)	23 (2,6)	2 (0,2)
Астения	118 (13,5)	14 (1,6)	1 (0,1)
Пирексия	115 (13,2)	1 (0,1)	0 (0,0)
Изследвания			
<i>Много чести</i>			
Повишени стойности на ALT	92 (10,6)	18 (2,1)	1 (0,1)
Повишени стойности на AST	99 (11,4)	25 (2,9)	0 (0,0)

ALT = аланин аминотрансфераза; AST = аспартат аминотрансфераза; ИББ = интерстициална белодробна болест; n = брой пациенти.

* Нежелана лекарствена реакция, идентифицирана през постмаркетинговия период.

а. ПТ са изброени съгласно MedDRA 17.1.

б. „Инфекции“ включва всички ПТ, които са част от системо-органния клас „Инфекции и инфестации“.

в. „Неутропения“ включва следните ПТ: неутропения, намален брой на неутрофилите.

г. „Левкопения“ включва следните ПТ: левкопения, намален брой на левкоцитите.

д. „Анемия“ включва следните ПТ: анемия, понижен хемоглобин, понижен хематокрит.

е. „Тромбоцитопения“ включва следните ПТ: тромбоцитопения, намален брой на тромбоцитите.

ж. „Стоматит“ включва следните ПТ: афтозен стоматит, хейлит, глосит, глосодиния, язви в устата, възпаление на лигавиците, болка в устата, орофарингеален дискомфорт, орофарингеална болка, стоматит.

з. „Обрив“ включва следните ПТ: обрив, макулопапулозен обрив, сърбящ обрив, еритематозен обрив, папулозен обрив, дерматит, акнеiformен дерматит, токсичен кожен обрив.

и. „ИББ/пневмонит“ включва всички съобщени ПТ, които са част от Стандартизираното търсене по MedDRA „интерстициална белодробна болест“ (стеснено).

й. Венозна тромбоемболия включва следните ПТ: белодробна емболия, емболия, дълбока венозна тромбоза, периферна емболия, тромбоза.

Таблица 5. Лабораторни отклонения, наблюдавани в сборни данни от 3 рандомизирани проучвания (N = 872)

Лабораторни отклонения	IBRANCE плюс летрозол или фулвестрант			Сравнителни рамена*		
	Всички степени %	Степен 3 %	Степен 4 %	Всички степени %	Степен 3 %	Степен 4 %
Понижаване на WBC	97,4	41,8	1,0	26,2	0,2	0,2
Понижаване на неутрофилите	95,6	57,5	11,7	17,0	0,9	0,6
Анемия	80,1	5,6	N/A	42,1	2,3	N/A
Понижаване на тромбоцитите	65,2	1,8	0,5	13,2	0,2	0,0
Повишаване на AST	55,5	3,9	0,0	43,3	2,1	0,0
Повишаване на ALT	46,1	2,5	0,1	33,2	0,4	0,0

WBC = бели кръвни клетки; AST = аспартат аминотрансфераза; ALT = аланин аминотрансфераза; N = брой пациенти; N/A = неприложимо.

Забележка: степените за лабораторните резултати са определени съгласно степента на тежест по NCI CTCv4 версия 4.0.

* летрозол или фулвестрант

Описание на избрани нежелани реакции

Като цяло за неутропения от каквато и да е степен се съобщава при 716 (82,1%) пациенти, получаващи IBRANCE, независимо от комбинацията, като неутропения степен 3 се съобщава при 500 (57,3%) пациенти, а степен 4 – при 97 (11,1%) пациенти (вж. таблица 4).

Медианата на времето до първия епизод на неутропения от каквато и да е степен е 15 дни (12 – 700 дни), а медианата на продължителността на неутропения степен ≥ 3 е 7 дни в рамките на 3 рандомизирани клинични проучвания.

Фебрилна неутропения се съобщава при 0,9% от пациентите, получаващи IBRANCE в комбинация с фулвестрант и при 1,7% от пациентите, получаващи палбоциклиб в комбинация с летрозол.

Фебрилна неутропения се съобщава при около 2% от пациентите с експозиция на IBRANCE в цялата клинична програма.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

В случай на предозиране на палбоциклиб могат да възникнат както стомашно-чревна (напр. гадене, повръщане), така и хематологична (напр. неутропения) токсичност и трябва да се предприемат общи поддържащи мерки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, протеинкиназни инхибитори, АТС код: L01EF01.

Механизъм на действие

Палбоциклиб е високо селективен, обратим инхибитор на циклин-зависими кинази (CDK) 4 и 6. Циклин D1 и CDK4/6 участват в множество сигнални пътища, водещи до клетъчна пролиферация.

Фармакодинамични ефекти

Чрез инхибиране на CDK4/6 палбоциклиб намалява клетъчната пролиферация посредством блокиране на прехода на клетката от фаза G1 към фаза S на клетъчния цикъл. Изпитването на палбоциклиб с панел от молекулярно профилирани клетъчни линии на рак на млечната жлеза показва висока активност срещу луминален рак на млечната жлеза, особено с положителен ER статус. При изпитваните клетъчни линии, загубата на ретинобластом протеин (Rb) е свързана със загуба на активност на палбоциклиб. Въпреки това, при проследяващо проучване с проби от свежа туморна тъкан, не е наблюдавана връзка между експресията на RB1 и туморния отговор. Също така не е наблюдавана връзка при проучване на отговора към палбоциклиб при

in vivo модели с ксенографти, получени от пациенти (PDX модели). Наличните клинични данни са описани в раздела за клинична ефикасност и безопасност (вж. точка 5.1).

Сърдечна електрофизиология

Ефектът на палбоциклиб върху QT интервала, коригиран спрямо сърдечната честота (QTc), е оценен чрез съпадаща по време ЕКГ за оценяване на промяната от изходно ниво и съответните фармакокинетични данни при 77 пациенти с авансирал рак на гърдата. Палбоциклиб не удължава QTc до каквато и да е клинично значима степен при препоръчителната доза от 125 mg дневно (Схема 3/1).

Клинична ефикасност и безопасност

Рандомизирано проучване фаза 3 PALOMA-2: IBRANCE в комбинация с летрозол

Ефикасността на палбоциклиб в комбинация с летрозол спрямо летрозол плюс плацебо е оценена в международно, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано, паралелногрупово, многоцентрово проучване, проведено при жени с ER-положителен, HER2-отрицателен локално авансирал рак на млечната жлеза, неподлежащ на резекция или лъчетерапия с лечебна цел или метастатичен рак на млечната жлеза, които не са получавали предходно системно лечение за своето авансирало заболяване.

Общо 666 постменопаузални жени са рандомизирани в съотношение 2:1 на лечение с палбоциклиб плюс летрозол или на лечение с плацебо плюс летрозол и са стратифицирани по локализация на заболяването (висцерално спрямо невисцерално), интервал без заболяване от края на (нео)адювантно лечение до рецидив на заболяването (*de novo* метастатично спрямо ≤ 12 месеца спрямо > 12 месеца), както и по тип на предходни (нео)адювантни противоракови лечения (предходна хормонална терапия спрямо без предходна хормонална терапия). Пациентите с авансирало, симптоматично висцерално разпространение, изложени на риск от животозастрашаващи усложнения в краткосрочен план (включително пациенти с масивни неконтролирани изливи [плеврални, перикардиални, перитонеални], белодробни лимфангити и над 50% чернодробно засягане), не са отговаряли на условията за включване в проучването.

Пациентите продължават да получават определеното лечение до обективна прогресия на заболяването, влошаване на симптомите, неприемлива токсичност, смърт или оттегляне на съгласието, което възникне първо. Не се допуска кръстосване между терапевтичните рамена.

Изходните демографски и прогностични характеристики на пациентите в рамото с палбоциклиб плюс летрозол и в рамото с плацебо плюс летрозол са сходни. Медианата на възрастта на пациентите, включени в това проучване, е 62 години (диапазон 28 – 89), като 48,3% от пациентите са получавали химиотерапия, 56,3% – антихормонална терапия в (нео)адювантни условия преди диагностицирането им с авансирал рак на млечната жлеза, а 37,2% от пациентите не са получавали предходна системна терапия в (нео)адювантни условия. По-голямата част от пациентите (97,4%) са с метастатично заболяване при включване в проучването, 23,6% от пациентите имат само костно заболяване, а 49,2% от пациентите имат висцерално заболяване.

Първичната крайна точка на проучването е преживяемост без прогресия (PFS) и е оценена съгласно Критериите за оценка на отговора при солидни тумори (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST) v1.1. според преценката на изследователя. Вторичните крайни точки за ефикасност включват обективен отговор (OR), степен на клинична полза (CBR), безопасност и промяна в качеството на живот (QoL).

Към датата на заключване на данните 26 февруари 2016 г. проучването постига първичната цел за подобряване на PFS. Наблюдаваният коефициент на риск (HR) е 0,576 (95% доверителен интервал [CI]: 0,46 – 0,72) в полза на палбоциклиб плюс летрозол, със стратифициран логаритмичен рангов тест, 1-странна р-стойност от $< 0,000001$. Извършен е актуализиран анализ на първичните и вторичните крайни точки след допълнителни 15 месеца проследяване

(дата на заключване на данните: 31 май 2017 г.). Наблюдавани са общо 405 PFS събития; съответно 245 събития (55,2%) в рамото с палбоциклиб плюс летрозол и 160 (72,1%) в сравнителното рамо.

В таблица 6 са представени резултатите за ефикасност въз основа на първичните и актуализираните анализи от проучването PALOMA-2 според оценката на изследователя и независим преглед.

Таблица 6. PALOMA-2 (intent to treat популация) – резултати за ефикасност, базирани на първичната и актуализираната дата на заключване

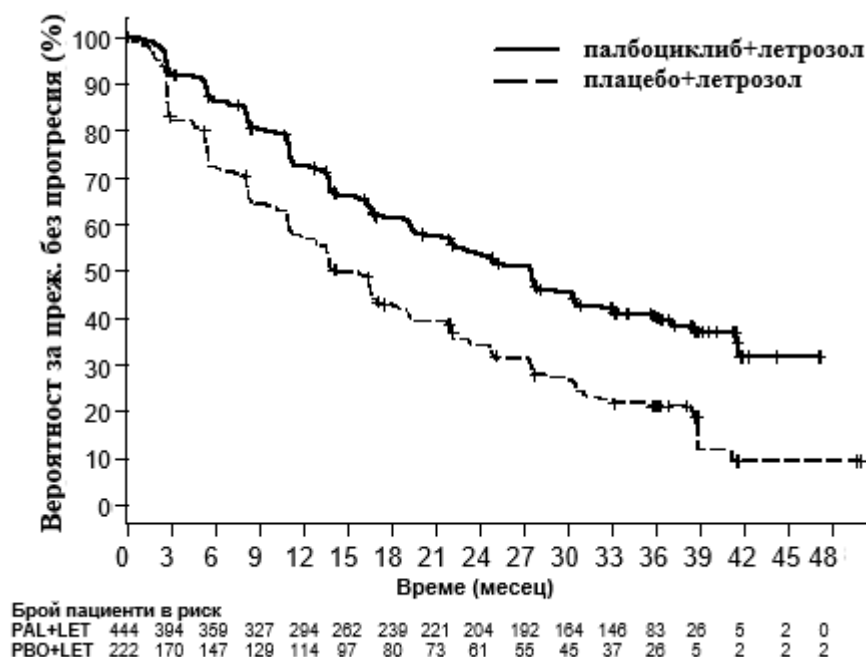
	Първичен анализ (дата на заключване 26 февруари 2016 г.)		Актуализиран анализ (дата на заключване 31 май 2017 г.)	
	IBRANCE плюс летрозол (N = 444)	Плацебо плюс летрозол (N = 222)	IBRANCE плюс летрозол (N = 444)	Плацебо плюс летрозол (N = 222)
Преживяемост без прогресия по оценка на изследователя				
Брой събития (%)	194 (43,7)	137 (61,7)	245 (55,2)	160 (72,1)
Медиана на PFS [месеци (95% CI)]	24,8 (22,1, NE)	14,5 (12,9, 17,1)	27,6 (22,4, 30,3)	14,5 (12,3, 17,1)
Коефициент на риск [(95% CI) и p-стойност]	0,576 (0,463, 0,718), p<0,000001		0,563 (0,461, 0,687), p<0,000001	
Преживяемост без прогресия по независим преглед				
Брой събития (%)	152 (34,2)	96 (43,2)	193 (43,5)	118 (53,2)
Медиана на PFS [месеци (95% CI)]	30,5 (27,4, NE)	19,3 (16,4, 30,6)	35,7 (27,7, 38,9)	19,5 (16,6, 26,6)
Коефициент на риск (95% CI) и 1-странна p-стойност	0,653 (0,505, 0,844), p=0,000532		0,611 (0,485, 0,769), p=0,000012	
OR* [% (95% CI)]	46,4 (41,7, 51,2)	38,3 (31,9, 45,0)	47,5 (42,8, 52,3)	38,7 (32,3, 45,5)
OR* измеримо заболяване [% (95% CI)]	60,7 (55,2, 65,9)	49,1 (41,4, 56,9)	62,4 (57,0, 67,6)	49,7 (42,0, 57,4)
CBR* [% (95% CI)]	85,8 (82,2, 88,9)	71,2 (64,7, 77,0)	85,6 (82,0, 88,7)	71,2 (64,7, 77,0)

N = брой пациенти; CI = доверителен интервал; NE = не може да бъде оценено; OR = обективен отговор; CBR = степен на клинична полза; PFS = преживяемост без прогресия.

* Резултатите за вторичните крайни точки са базирани на потвърдени и непотвърдени отговори съгласно RECIST 1.1.

Кривите на Kaplan-Meier за PFS въз основа на актуализираната дата на заключение 31 май 2017 г. са представени на фигура 1 по-долу.

Фигура 1. Криви на Kaplan-Meier за преживяемост без прогресия (оценка на изследвателя, ИТТ популация) – проучване PALOMA-2 (31 май 2017 г.)



PAL = палбоциклиб; LET = летрозол; PBO = плацебо

Серия от предварително определени подгрупови PFS анализи са извършени въз основа на прогностичните фактори и изходните характеристики с цел изследване на вътрешното съответствие на лечебния ефект. Наблюдавано е намаление на риска от прогресия на заболяването или смърт в полза на рамото с палбоциклиб плюс летрозол при всички отделни подгрупи пациенти, дефинирани по стратификационните фактори и изходните характеристики при първичния и актуализирания анализ.

Въз основа на данните от датата на заключение 31 май 2017 г. това намаляване на риска продължава да се наблюдава в следните подгрупи: (1) пациенти с висцерални метастази (HR 0,62 [95% CI: 0,47, 0,81], медиана на преживяемостта без прогресия [mPFS] 19,3 месеца спрямо 12,3 месеца) или без висцерални метастази (HR 0,50 [95% CI: 0,37, 0,67], mPFS 35,9 месеца спрямо 17,0 месеца) и (2) пациенти само с костно заболяване (HR 0,41 [95% CI: 0,26, 0,63], mPFS 36,2 месеца спрямо 11,2 месеца) или, които не са само с костно заболяване (HR 0,62 [95% CI: 0,50, 0,78], mPFS 24,2 месеца спрямо 14,5 месеца). Също така, намаляване на риска от прогресия на заболяването или смърт в рамото на палбоциклиб плюс летрозол е наблюдавано при 512 пациенти, чийто тумор е положителен за експресия на Rb протеин, установена чрез имунохистохимия (ИНС) (HR 0,543 [95% CI: 0,433, 0,681], mPFS 27,4 месеца спрямо 13,7 месеца). При 51 пациенти, чиито тумори са отрицателни за експресия на Rb протеин, установено чрез ИНС, разликата в двете рамена не е статистически значима (HR 0,868 [95% CI: 0,424, 1,777], mPFS 23,2 спрямо 18,5 месеца), съответно за рамото на палбоциклиб плюс летрозол спрямо рамото на плацебо плюс летрозол.

Допълнителните показатели за ефикасност (OR и време до отговор [TTR]), оценени при подгрупите от пациенти със или без висцерално заболяване въз основа на актуализираната дата на заключение 31 май 2017 г., са показани в таблица 7.

Таблица 7. Резултати за ефикасност при пациенти с висцерално или невисцерално заболяване от проучването PALOMA-2 (intent to treat популация; дата на заключване 31 май 2017 г.)

	Висцерално заболяване		Невисцерално заболяване	
	IBRANCE плюс летрозол (N = 214)	Плацебо плюс летрозол (N = 110)	IBRANCE плюс летрозол (N = 230)	Плацебо плюс летрозол (N = 112)
OR [% (95% CI)]	59,8 (52,9, 66,4)	46,4 (36,8, 56,1)	36,1 (29,9, 42,7)	31,3 (22,8, 40,7)
TTR, медиана [месеци (диапазон)]	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 = брой пациенти; CI = доверителен интервал; OR = обективен отговор, базиран на потвърдени и непотвърдени отговори съгласно RECIST 1.1; TTR = време до първи туморен отговор.

Към момента на актуализираните анализи, медианата на времето от рандомизацията до започване на второто последващо лечение е 38,8 месеца в рамото на палбоциклиб плюс летрозол и 28,8 месеца в рамото на плацебо плюс летрозол HR 0,73 (95% CI: 0,58, 0,91).

Резултатите от окончателния анализ на OS от проучването PALOMA-2 са представени в таблица 8. След проследяване с медиана 90 месеца окончателните резултати за OS не са статистически значими. Кривите на Kaplan-Meier за OS са показани на фигура 2.

Таблица 8. PALOMA-2 (популация, подлежаща на лечение (intent-to-treat population) – окончателни резултати за общата преживяемост

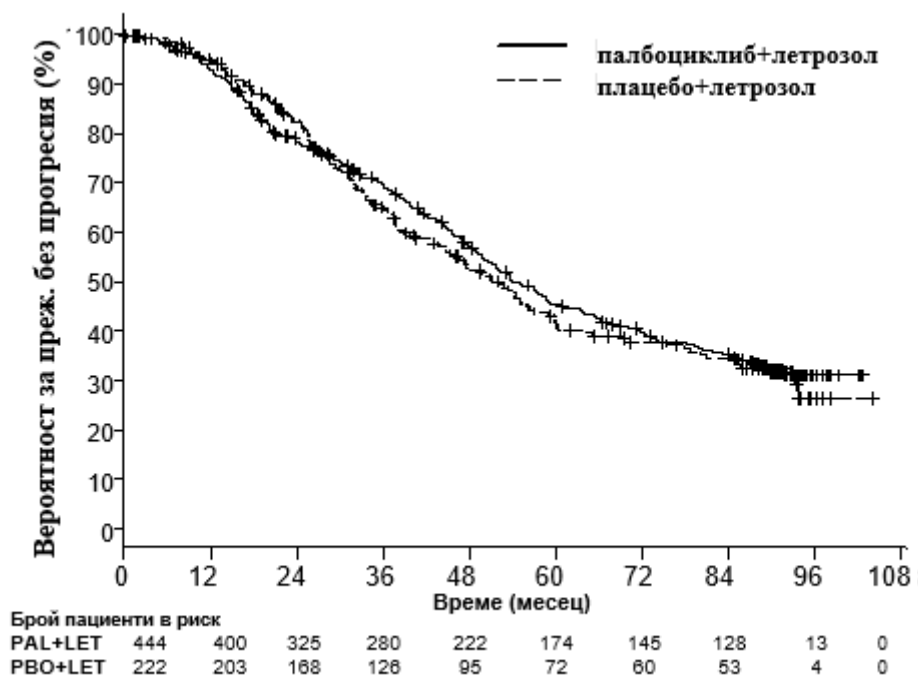
Крайна обща преживяемост (OS) (дата на заключване на данните 15 ноември 2021 г.)		
	IBRANCE плюс летрозол (N = 444)	Плацебо плюс летрозол (N = 222)
Брой събития (%)	273 (61,5)	132 (59,5)
Брой участници, оставащи в проследяването (%)	112 (25,2)	43 (19,4)
Медиана на OS (месеци [95% CI])	53,9 (49,8; 60,8)	51,2 (43,7; 58,9)
Коефициент на риск (95% CI) и p-стойност [†]	0,956 (0,777; 1,177), p = 0,6755 ^{†*}	

CI = доверителен интервал

* Не е статистически значим.

[†] 2-странна p-стойност от логаритмичния рангов тест, стратифициран по локализация на заболяването (висцерално спрямо невисцерално) според рандомизирането.

Фигура 2. Криви на Kaplan-Meier за общата преживяемост (популация, подлежаща на лечение) - PALOMA-2



PAL = палбоциклиб; LET = летрозол; PBO = плацебо

Рандомизирано проучване фаза 3 PALOMA-3: IBRANCE в комбинация с фулвестрант

Ефикасността на палбоциклиб в комбинация с фулвестрант спрямо фулвестрант плюс плацебо е оценена в международно, рандомизирано, двойносляпо, паралелно-групово, многоцентрово проучване, проведено при жени с HR-положителен, HER2-отрицателен локално авансирал рак на млечната жлеза, неподлежащ на резекция или лъчетерапия с лечебна цел или метастатичен рак на млечна жлеза, независимо от техния менопаузален статус, чието заболяване е прогресирало след предходна ендокринна терапия при (нео)адювантна терапия или метастатично заболяване.

Общо 521 пре-/пери- и постменопаузални жени, при които е настъпила прогресия по време на или в рамките на 12 месеца от завършването на адювантната ендокринна терапия или по време на или в рамките на 1 месец от предходна ендокринна терапия за авансирало заболяване, са рандомизирани в съотношение 2:1 на палбоциклиб плюс фулвестрант или плацебо плюс фулвестрант и са стратифицирани по документирана чувствителност към предходна хормонална терапия, менопаузален статус при включване в проучването (пре-/пери- спрямо постменопаузални) и наличие на висцерални метастази. Пре-/перименопаузалните жени получават LHRH агониста гозерелин. Пациенти с авансирало/метастатичено заболяване, симптоматични, с висцерално разпространение, изложени на риск от животозастрашаващи усложнения в краткосрочен план (включително пациенти с масивни неконтролирани изливи [плеврални, перикардни, перитонеални], белодробни лимфангити и над 50% чернодробно засягане), не са отговаряли на условията за включване в проучването.

Пациентите продължават да получават определеното лечение до обективна прогресия на заболяването, влошаване на симптомите, неприемлива токсичност, смърт или оттегляне на съгласието, което възникне първо. Не се допуска кръстосване между терапевтичните рамена.

Исходните демографски и прогностични характеристики на пациентите в рамото с палбоциклиб плюс фулвестрант и рамото с плацебо плюс фулвестрант са сходни. Медианата на възрастта на пациентите, включени в това проучване, е 57 години (диапазон 29 – 88). Във всяко терапевтично рамо повечето от пациентите са от европейската раса, имат документирана

чувствителност към предходна хормонална терапия и са постменопаузални. Приблизително 20% от пациентите са пре-/перименопаузални. Всички пациенти са получавали предходна системна терапия и повечето пациенти във всяко терапевтично рамо са получавали предходен химиотерапевтичен режим за своята основна диагноза. Повече от половината (62%) имат функционален статус 0 по скалата на Източната кооперативна група по онкология (ECOG), 60% имат висцерални метастази, а 60% са получавали повече от 1 предходен хормонален режим за своята основна диагноза.

Първичната крайна точка на проучването е оценена от изследователя PFS, съгласно RECIST 1.1. Поддържащите анализи на PFS са базирани на независима централна оценка на рентгеново изследване. Вторичните крайни точки включват OR, CBR, OS, безопасност и време до влошаване (TTD) при крайна точка болка.

Проучването постига първичната крайна точка за удължаване на оценена от изследователя PFS при междинния анализ, проведен при 82% от планираните PFS събития; резултатите преминават предварително определената граница на ефикасност на Haybittle-Peto ($\alpha = 0,00135$), демонстрирайки статистически значимо удължаване на PFS и клинично значим терапевтичен ефект.

По-актуални данни за ефикасност са представени в таблица 9.

След време на проследяване с медиана 45 месеца е извършен окончателен анализ на OS въз основа на 310 събития (60% от рандомизираните пациенти). Наблюдавана е разлика от 6,9 месеца в медианата на OS в рамото на палбоциклиб плюс фулвестрант в сравнение с рамото на плацебо плюс фулвестрант; този резултат не е статистически значим при предварително определеното ниво на значимост 0,0235 (1-странно). В рамото на плацебо плюс фулвестрант 15,5% от рандомизираните пациенти получават палбоциклиб и други инхибитори на CDK като последващи лечения след прогресия.

Резултатите за оценената от изследователя PFS и данните за крайната OS от проучването PALOMA-3 са представени в таблица 9. Съответните криви на Kaplan-Meier са показани на фигури 3 и 4.

Таблица 9. Резултати за ефикасност – PALOMA-3 (оценка на изследователя, intent to treat популация)

	Актуализиран анализ (дата на заключване 23 октомври 2015 г.)	
	IBRANCE плюс фулвестрант (N = 347)	Плацебо плюс фулвестрант (N = 174)
Преживяемост без прогресия (PFS)		
Брой събития (%)	200 (57,6%)	133 (76,4%)
Медиана [месеци (95% CI)]	11,2 (9,5, 12,9)	4,6 (3,5, 5,6)
Коефициент на риск (95% CI) и р-стойност	0,497 (0,398, 0,620), p< 0,000001	
Вторични крайни точки за ефикасност		
OR [%] (95% CI)	26,2 (21,7, 31,2)	13,8 (9,0, 19,8)
OR (измеримо заболяване) [%] (95% CI)	33,7 (28,1, 39,7)	17,4 (11,5, 24,8)
CBR [%] (95% CI)	68,0 (62,8, 72,9)	39,7 (32,3, 47,3)
Обща преживяемост (OS) от окончателния анализ (дата на заключване на данните 13 април 2018 г.)		
Брой събития (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Медиана [месеци (95% CI)]	34,9 (28,8, 40,0)	28,0 (23,6, 34,6)
Коефициент на риск (95% CI) и р-стойност [†]	0,814 (0,644, 1,029) p = 0,0429 ^{†*}	

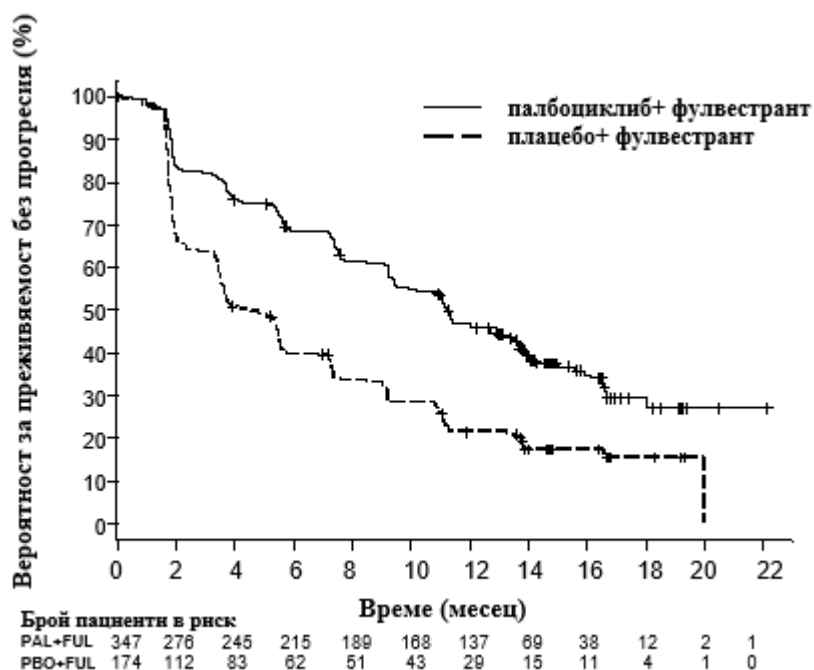
CBR = степен на клинична полза; CI = доверителен интервал; N = брой пациенти; OR = обективен отговор.

Резултатите за вторичните крайни точки са базирани на потвърдени и непотвърдени отговори съгласно RECIST 1.1.

* Не е статистически значим.

[†] 1-странна р-стойност от логаритмичен рангов тест, стратифициран по наличие на висцерални метастази и чувствителност към предходна ендокринна терапия съгласно рандомизацията.

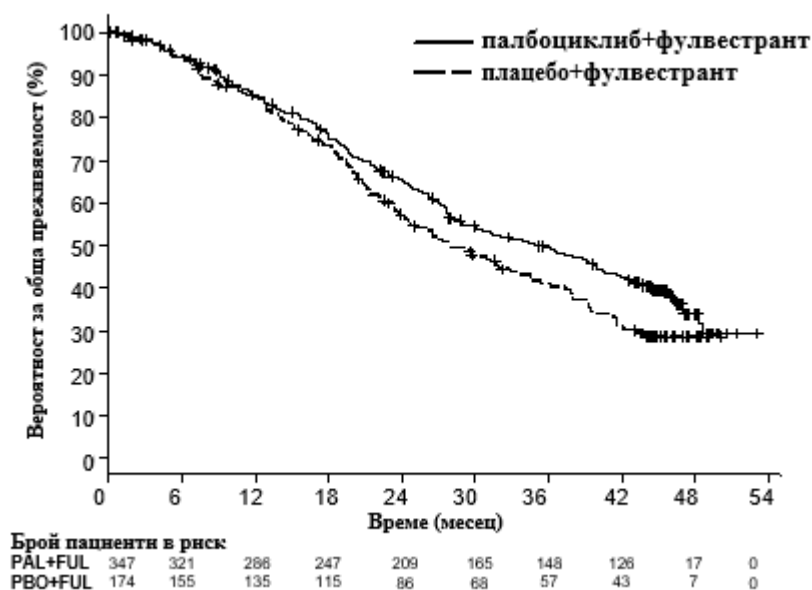
Фигура 3. Криви на Kaplan-Meier за преживяемост без прогресия (оценка на изследователя, популация, подлежаща на лечение – (Intent to treat population) [ITT]) – PALOMA-3 (дата на заключване на данните 23 октомври 2015 г.)



FUL = фулвестрант; PAL = палбоциклиб; PBO = плацебо.

Наблюдаван е намален риск от прогресия на заболяването или смърт в рамото с палбоциклиб плюс фулвестрант във всички отделни подгрупи пациенти, дефинирани по стратификационните фактори и изходните характеристики. Това е видно при пре-/перименопаузалните жени (HR 0,46 [95% CI: 0,28 – 0,75]) и постменопаузалните жени (HR 0,52 [95% CI: 0,40 – 0,66]) и пациентите с висцерални метастази (HR 0,50 [95% CI: 0,38 – 0,65]) и невисцерални метастази (HR 0,48 [95% CI: 0,33 – 0,71]). Полза е установена и независимо от линиите на предходна терапия в случай на метастази, независимо дали 0 (HR 0,59 [95% CI: 0,37 – 0,93]), 1 (HR 0,46 [95% CI: 0,32 – 0,64]), 2 (HR 0,48 [95% CI: 0,30 – 0,76]) или ≥ 3 линии (HR 0,59 [95% CI: 0,28 – 1,22]).

Фигура 4. Криви на Kaplan-Meier за общата преживяемост (intent-to-treat популация) – проучване PALOMA-3 (дата на заключване на данните 13 април 2018 г.)



FUL = фулвестрант; PAL = палбоциклиб; PBO = плацебо.

Допълнителните измерители за ефикасност (OR и TTR), оценени в подгрупите пациенти със или без висцерално заболяване, са показани в таблица 10.

Таблица 10. Резултати за ефикасност при висцерално и невисцерално заболяване от проучването PALOMA-3 (intent to treat популация)

	Висцерално заболяване		Невисцерално заболяване	
	IBRANCE Плюс фулвестрант (N=206)	Плацебо плюс фулвестрант (N=105)	IBRANCE Плюс фулвестрант (N=141)	Плацебо плюс фулвестрант (N=69)
OR [% , (95% CI)]	35,0 (28,5, 41,9)	13,3 (7,5, 21,4)	13,5 (8,3, 20,2)	14,5 (7,2, 25,0)
TTR, Медиана [месеци (диапазон)]	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=брой пациенти; CI=доверителен интервал; OR=обективен отговор, базиран на потвърдени и непотвърдени отговори съгласно RECIST 1.1; TTR=време до първи туморен отговор.

Съобщените от пациентите симптоми са оценени чрез използване на въпросника на Европейска организация за изследване и лечение на рака (European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC) за качество на живот (quality of life questionnaire, QLQ)-C30 и неговия модул за рак на млечната жлеза (Breast Cancer Module) (EORTC QLQ-BR23). Общо 335 пациенти в рамото с палбоциклиб плюс фулвестрант и 166 пациенти в рамото само с фулвестрант са попълнили въпросника на изходно ниво и при поне едно посещение след изходно ниво.

Времето до влошаване е предварително определено като времето между изходното ниво и първата проява на увеличение ≥ 10 точки спрямо изходното ниво в скоростите на симптома болка. Добавянето на палбоциклиб към фулвестрант води до полза по отношение на симптомите чрез значително удължаване на времето до влошаване на симптома болка в сравнение с плацебо плюс фулвестрант (медиана 8,0 месеца спрямо 2,8 месеца. HR 0,64 [95% CI 0,49, 0,85]; $p < 0,001$).

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с IBRANCE във всички подгрупи на педиатричната популация при лечението на карцином на млечната жлеза (вж. точка 4.2 за информацията относно педиатрична употреба).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на палбоциклиб е установена при пациенти със солидни тумори, включително авансирал рак на млечната жлеза, и при здрави доброволци.

Абсорбция

C_{max} на палбоциклиб по правило се наблюдава между 4 до 12 часа (време за достигане на максималната концентрация [T_{max}]) след перорално приложение на IBRANCE таблетки. Средната абсолютна бионаличност на палбоциклиб, след прием на перорална доза от 125 mg, е 46%. В дозовия диапазон от 25 mg до 225 mg, по правило, площта под кривата концентрация – време (AUC) и C_{max} се увеличават пропорционално на дозата. Стационарно състояние се постига в рамките на 8 дни след многократно приложение веднъж дневно. При многократно приложение веднъж дневно палбоциклиб кумулира с медиана на съотношението на кумулиране 2,4 (диапазон 1,5 – 4,2).

Ефект на храната

AUC_{inf} и C_{max} на палбоциклиб се повишават съответно с 22% и 26%, когато таблетките IBRANCE се прилагат с храна с високо съдържание на мазнини и калории (приблизително 800 до 1 000 калории със 150, 250 и 500 до 600 калории от съответно протеини, въглехидрати и мазнини), и със съответно 9% и 10%, когато таблетките IBRANCE се прилагат с храна с умерено съдържание на мазнини и стандартно количество калории (приблизително от 500 до 700 калории със съответно 75 до 105, 250 до 350, и 175 до 245 калории от протеини, въглехидрати и мазнини), в сравнение с таблетките IBRANCE, прилагани след гладуване през нощта. Въз основа на тези резултати таблетките палбоциклиб могат да се приемат със или без храна.

Разпределение

Свързването на палбоциклиб с човешките плазмени протеини *in vitro* е ~85%, независимо от концентрацията. Средната фракция на несвързания (f_u) палбоциклиб в човешка плазма *in vivo* се повишава постепенно при влошаване на чернодробната функция. Не се наблюдава ясна тенденция на средната f_u на палбоциклиб в човешка плазма *in vivo* при влошаване на бъбречната функция. *In vitro* поемането на палбоциклиб от човешките хепатоцити се осъществява основно чрез пасивна дифузия. Палбоциклиб не е субстрат на OATP1B1 или OATP1B3.

Биотрансформация

In vitro и *in vivo* проучванията показват, че палбоциклиб преминава екстензивен чернодробен метаболизъм при хора. След перорално приложение на единична доза от 125 mg [¹⁴C]палбоциклиб при хора, основните първични метаболитни пътища за палбоциклиб включват окисление и сулфониране, а ацилиране и глюкурониране допринасят като вторични пътища. Палбоциклиб в непроменен вид е основното активно вещество, циркулиращо в плазмата.

По-голямата част от веществото се екскретира под формата на метаболити. В изпражненията, конюгат на сулфаминова киселина с палбоциклиб е основният компонент, свързан с лекарството, представляващ 25,8% от приложената доза. *In vitro* проучванията с човешки хепатоцити, чернодробни цитозолни и S9 фракции и рекомбинантни сулфотрансферази (SULT), показват, че в метаболизма на палбоциклиб участват главно CYP3A и SULT2A1.

Елиминиране

Средногеометричният привиден перорален клирънс (CL/F) на палбоциклиб е 63 l/час, а средният плазмен елиминационен полуживот е 28,8 часа при пациенти с авансирал рак на млечната жлеза. При 6 здрави доброволци от мъжки пол, на които е приложена единична перорална доза [¹⁴C] палбоциклиб, медиана 92% от общата приложена радиоактивна доза е възстановена след 15 дни; изпражненията (74% от дозата) са основният път на екскреция, а 17% от дозата се възстановяват в урината. Екскрецията на непроменен палбоциклиб в изпражненията и урината е съответно 2% и 7% от приложената доза.

In vitro палбоциклиб не е инхибитор на CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 и 2D6 и не е индуктор на CYP1A2, 2B6, 2C8 и 3A4 при клинично значими концентрации.

In vitro оценките посочват, че палбоциклиб има нисък потенциал за инхибиране на активността на транспортера на органични аниони (OAT)1, OAT3, транспортера на органични катиони (OCT)2, полипептидите, транспортиращи органични аниони (OATP)1B1, OATP1B3 и експортната помпа за жлъчни соли (BSEP) при клинично значими концентрации.

Специални популации

Възраст, пол и телесно тегло

Въз основа на популяционен фармакокинетичен анализ при 183 пациенти с рак (50 мъже и 133 жени на възраст от 22 до 89 години, с телесно тегло от 38 до 123 kg), полът не оказва влияние върху експозицията на палбоциклиб, а възрастта и телесното тегло нямат клинично значим ефект върху експозицията на палбоциклиб.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на палбоциклиб не е оценена при пациенти на възраст < 18 години.

Чернодробно увреждане

Данните от фармакокинетично проучване при участници с различни степени на чернодробна функция показват, че експозицията на несвързан палбоциклиб (AUC_{inf} на несвързан палбоциклиб) се понижава със 17% при участниците с леко чернодробно увреждане (Child-Pugh клас A) и се повишава със съответно 34% и 77% при участници с умерено (Child-Pugh клас B) и тежко (Child-Pugh клас C) чернодробно увреждане в сравнение с участниците с нормална чернодробна функция. Пиковата експозиция на несвързан палбоциклиб (C_{max} на несвързан палбоциклиб) се повишава със съответно 7%, 38% и 72% при леко, умерено и тежко чернодробно увреждане в сравнение с участници с нормална чернодробна функция. Освен това, въз основа на популяционен фармакокинетичен анализ, който включва 183 пациенти с авансирал рак, като 40 пациенти са с леко чернодробно увреждане съгласно класификацията на Националния институт по ракови заболявания (National Cancer Institute, NCI) (общ билирубин \leq горна граница на нормата (ULN) и аспартат аминотрансфераза (AST) $>$ ULN, или общ билирубин $>$ 1,0 до $1,5 \times$ ULN и каквато и да е AST) е установено, че лекото чернодробно увреждане не оказва влияние върху фармакокинетиката (ФК) на палбоциклиб.

Бъбречно увреждане

Данните от фармакокинетично проучване при участници с различни степени на бъбречна функция показват, че общата експозиция на палбоциклиб (AUC_{inf}) се повишава със съответно 39%, 42% и 31% при леко ($60 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 90 \text{ ml/min}$), умерено ($30 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$) и тежко ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) бъбречно увреждане в сравнение с участници с нормална ($\text{CrCl} \geq 90 \text{ ml/min}$) бъбречна функция. Пиковата експозиция на палбоциклиб (C_{max}) се повишава със съответно 17%, 12% и 15% при леко, умерено и тежко бъбречно увреждане в сравнение с участници с нормална бъбречна функция. Освен това, въз основа на популяционен фармакокинетичен анализ, който включва 183 пациенти с авансирал рак, като 73 пациенти имат леко бъбречно увреждане и 29 пациенти имат умерено бъбречно увреждане, лекото и умереното бъбречно увреждане не оказват влияние върху ФК на

палбоциклиб. Фармакокинетиката на палбоциклиб не е проучена при пациенти, изискващи хемодиализа.

Етническа принадлежност

Във фармакокинетично проучване при здрави доброволци стойностите на AUC_{inf} и C_{max} за палбоциклиб са съответно 30% и 35% по-високи при доброволци от японски произход в сравнение с доброволци от неазиатски произход след еднократна перорална доза. Тази находка обаче не се възпроизвежда последователно в следващи проучвания при пациенти от японски или азиатски произход с рак на млечната жлеза след многократно прилагане. Въз основа на анализ на данните за кумулативната фармакокинетика, безопасността и ефикасността в популациите от азиатски и неазиатски произход, не е необходимо коригиране на дозата за азиатската раса.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Находките в първичните таргетни органи след единична доза и/или при многократно прилагане включват хематолимфопоетични ефекти и ефекти върху мъжките репродуктивни органи при плъхове и кучета, както и ефекти върху костите и активно растящите резци само при плъхове. Тези прояви на системна токсичност като цяло се наблюдават при клинично значими експозиции въз основа на AUC. Установена е частична до пълна обратимост на ефектите върху хематолимфопоезата, мъжката репродуктивна система и резците, но не се наблюдава обратимост на ефекта върху костите след 12-седмичен период без прием. Освен това са установени сърдечносъдови ефекти (удължаване на QTc интервала, намалена сърдечна честота и повишен RR интервал и систолично кръвно налягане) при телеметрично изследване при кучета при ≥ 4 пъти клинична експозиция при хора, въз основа на C_{max} .

Канцерогенност

Палбоциклиб е оценен за канцерогенност в 6-месечно проучване при трансгенни мишки и в 2-годишно проучване при плъхове. Палбоциклиб е отрицателен за канцерогенност при трансгенни мишки при дози до 60 mg/kg/ден (ниво без наблюдаван ефект (No Observed Effect Level [NOEL]), което е приблизително 11 пъти клиничната експозиция при хора на базата на AUC). Свързаната с палбоциклиб неопластична находка при плъхове включва повишена честота на глиални тумори в централната нервна система при мъжки плъхове при 30 mg/kg/ден; няма неопластични находки при женски плъхове при каквато и да е доза до 200 mg/kg/ден. NOEL за свързаните с палбоциклиб канцерогенни ефекти е съответно 10 mg/kg/ден (приблизително 2 пъти клиничната експозиция при хора на базата на AUC) и 200 mg/kg/ден (приблизително 4 пъти клиничната експозиция при хора на базата на AUC) при мъжки и женски плъхове. Не е известно какво е значението на неопластичната находка при мъжки плъхове за хората.

Генотоксичност

Палбоциклиб не е мутагенен при бактериален тест за обратни мутации (Ames) и не индуцира структурни хромозомни аберации при *in vitro* тест за хромозомни аберации в човешки лимфоцити.

Палбоциклиб индуцира микронуклеусите чрез анеугенен механизъм в овариални клетки на китайски хамстер *in vitro* и в костния мозък на мъжки плъхове при дози ≥ 100 mg/kg/ден. Експозицията при животни на ниво без наблюдавани ефекти на анеугенност е около 7 пъти клиничната експозиция при хора въз основа на AUC.

Нарушение на фертилитета

Палбоциклиб няма ефект върху чифтосването или фертилитета при женски плъхове при каквато и да е доза до 300 mg/kg/ден (приблизително 3 пъти клиничната експозиция при хора въз основа на AUC) и не се наблюдават нежелани ефекти върху женските репродуктивни

тъкани в проучвания за токсичност при многократно прилагане с дози до 300 mg/kg/ден при плъхове и 3 mg/kg/ден при кучета (приблизително съответно 5 и 3 пъти клиничната експозиция при хора въз основа на AUC).

Счита се, че палбоциклиб има потенциал да нарушава репродуктивната функция и фертилитета при мъже въз основа на неклиничните находки при плъхове и кучета. Свързаните с палбоциклиб находки в тестисите, епидидима, простатата и семенните мехурчета включват намалено тегло на органа, атрофия или дегенерация, хипоспермия, интратубуларни остатъци от клетъчен разпад, по-ниска подвижност на сперматозоидите и плътност на спермата, както и намалена секреция. Тези находки се наблюдават при плъхове и/или кучета при експозиции съответно ≥ 9 пъти или субтерапевтични в сравнение с клиничната експозиция при хора въз основа на AUC. Частична обратимост на ефектите върху мъжките репродуктивни органи се наблюдава при плъхове и кучета след съответно 4- и 12-седмичен период без прием. Независимо от тези находки в мъжките репродуктивни органи, няма ефекти върху чифтосването или фертилитета при мъжки плъхове при прогнозни нива на експозиция 13 пъти клиничната експозиция при хора въз основа на AUC.

Токсичност за развитието

Палбоциклиб е обратим инхибитор на циклин-зависимите кинази 4 и 6, които участват в регулирането на клетъчния цикъл. Поради това може да има риск от увреждане на фетуса, ако се използва по време на бременност. Палбоциклиб е фетотоксичен при бременни животни. При плъхове се наблюдава увеличена честота на скелетна вариация (увеличена честота на наличие на ребро при седмия цервикален прешлен) при ≥ 100 mg/kg/ден. Наблюдава се намалено телесно тегло на фетусите при токсична за майката доза от 300 mg/kg/ден при плъхове (3 пъти клиничната експозиция при хора въз основа на AUC) и увеличена честота на скелетни вариации, включително малки фаланги на предните лапи при токсична за майката доза от 20 mg/kg/ден при зайци (4 пъти клиничната експозиция при хора въз основа на AUC). Действителната фетална експозиция и преминаването през плацентата не са изследвани.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза
Силициев диоксид, колоиден
Кросповидон
Магнезиев стеарат
Янтарна киселина

Филмово покритие

Хипромелоза (E464)
Титанов диоксид (E171)
Триацетин
Индигокармин алуминиев лак (E132)
Железен оксид, червен (E172) (само за таблетките от 75 mg и 125 mg)
Железен оксид, жълт (E172) (само за таблетките от 100 mg)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение. Да се съхранява в оригиналния блистер, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистер от PVC/OPA/Al/PVC/Al, съдържащ 7 филмирани таблетки (1 филмирана таблетка в гнездо). Всяка вторична опаковка съдържа 21 филмирани таблетки (3 блистера в опаковка) или 63 филмирани таблетки (9 блистера в опаковка).

Блистер от PVC/OPA/Al/PVC/Al, съдържащ 7 филмирани таблетки (1 филмирана таблетка в гнездо) в картонена карта тип „портфейл“. Всяка опаковка съдържа 21 филмирани таблетки (3 картонени карти тип „портфейл“ в опаковка).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

IBRANCE 75 mg филмирани таблетки

EU/1/16/1147/010 (21 филмирани таблетки в опаковка)

EU/1/16/1147/011 (63 филмирани таблетки в опаковка)

EU/1/16/1147/016 (21 филмирани таблетки в опаковка)

IBRANCE 100 mg филмирани таблетки

EU/1/16/1147/012 (21 филмирани таблетки в опаковка)

EU/1/16/1147/013 (63 филмирани таблетки в опаковка)

EU/1/16/1147/017 (21 филмирани таблетки в опаковка)

IBRANCE 125 mg филмирани таблетки

EU/1/16/1147/014 (21 филмирани таблетки в опаковка)

EU/1/16/1147/015 (63 филмирани таблетки в опаковка)

EU/1/16/1147/018 (21 филмирани таблетки в опаковка)

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 09 ноември 2016

Дата на последно подновяване: 16 юли 2021

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
ГЕРМАНИЯ

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА – 75 MG КАПСУЛИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

IBRANCE 75 mg твърди капсули
палбоциклиб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа 75 mg палбоциклиб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

21 твърди капсули
63 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1147/001 (21 твърди капсули)
EU/1/16/1147/007 (63 твърди капсули)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

IBRANCE 75 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
75 MG КАПСУЛИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

IBRANCE 75 mg твърди капсули
палбоциклиб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Europe MA EEIG

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКА – 75 MG КАПСУЛИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

IBRANCE 75 mg твърди капсули
палбоциклиб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа 75 mg палбоциклиб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

21 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1147/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

IBRANCE 75 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА – 100 МГ КАПСУЛИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

IBRANCE 100 mg твърди капсули
палбоциклиб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа 100 mg палбоциклиб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

21 твърди капсули
63 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1147/003 (21 твърди капсули)
EU/1/16/1147/008 (63 твърди капсули)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

IBRANCE 100 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
100 MG КАПСУЛИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

IBRANCE 100 mg твърди капсули
палбоциклиб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Europe MA EEIG

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКА – 100 MG КАПСУЛИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

IBRANCE 100 mg твърди капсули
палбоциклиб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа 100 mg палбоциклиб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

21 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1147/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

IBRANCE 100 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА – 125 MG КАПСУЛИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

IBRANCE 125 mg твърди капсули
палбоциклиб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа 125 mg палбоциклиб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

21 твърди капсули
63 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1147/005 (21 твърди капсули)
EU/1/16/1147/009 (63 твърди капсули)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

IBRANCE 125 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
125 MG КАПСУЛИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

IBRANCE 125 mg твърди капсули
палбоциклиб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Europe MA EEIG

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКА – 125 MG КАПСУЛИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

IBRANCE 125 mg твърди капсули
палбоциклиб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа 125 mg палбоциклиб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

21 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1147/006

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

IBRANCE 125 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА – 75 MG ТАБЛЕТКИ, ОПАКОВКА ЗА БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

IBRANCE 75 mg филмирани таблетки
палбоциклиб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 75 mg палбоциклиб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

21 филмирани таблетки в блистери
63 филмирани таблетки в блистери

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналния блистер, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Europe MA BEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Белгия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1147/010 (21 филмирани таблетки)
EU/1/16/1147/011 (63 филмирани таблетки)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

IBRANCE 75 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

75 MG ТАБЛЕТКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

IBRANCE 75 mg таблетки
палбоциклиб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Europe MA EEIG

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

пн, вт, ср, чт, пт, сб, нд

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА – 75 MG ТАБЛЕТКИ, ОПАКОВКА ЗА КАРТИ ТИП „ПОРТФЕЙЛ“ С БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

IBRANCE 75 mg филмирани таблетки
палбоциклиб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 75 mg палбоциклиб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

21 филмирани таблетки (3 картонени карти тип „портфейл“, всяка с блистер със 7 таблетки)

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналния блистер, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1147/016

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

IBRANCE 75 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪТРЕШНА ОПАКОВКА – 75 MG ТАБЛЕТКИ, КАРТА ТИП „ПОРТФЕЙЛ“

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

IBRANCE 75 mg филмирани таблетки
палбоциклиб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 75 mg палбоциклиб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

7 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

IBRANCE е за перорално приложение. Приемайте IBRANCE веднъж дневно по едно и също време всеки ден със или без храна.

Гълтайте таблетката цяла с чаша вода. Не дъвчете и не разтрошавайте таблетките. Не делете таблетките преди да ги гълтнете. Таблетката не трябва да се гълта, ако е счупена, спукана или ако нейната цялост е нарушена по някакъв начин.

Ако пропуснете доза или повърнете, приемете следващата доза, както е планирано. Не приемайте двойна доза, за да компенсирате забравените таблетки.

Не спирайте приема на IBRANCE, освен ако Вашият лекар не Ви каже да направите това. Ако имате някакви допълнителни въпроси относно употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Седмица: 1 2 3

Седмица: 4 Без IBRANCE

За тази седмична опаковка,
Оградете по-горе текущата седмица
на лечение.

Започнете приема на IBRANCE в
деня от седмицата, когато сте
получили лекарството.

Приемайте Вашата доза IBRANCE
приблизително по същото време
всеки ден.

Попълнете часа на
Вашата дневна доза:

— : —

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналния блистер, за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА
ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ
ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят
в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1147/016

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

IBRANCE 75 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
75 MG ТАБЛЕТКИ, КАРТА ТИП „ПОРТФЕЙЛ“**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

IBRANCE 75 mg таблетки
палбоциклиб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Europe MA EEIG

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

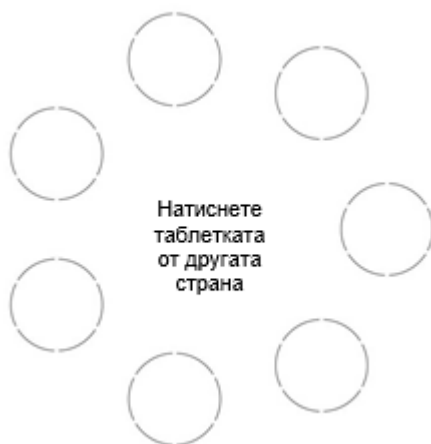
EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

пн, вт, ср, чт, пт, сб, нд
Натиснете, за да извадите таблетка



ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА – 100 МГ ТАБЛЕТКИ, ОПАКОВКА ЗА БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

IBRANCE 100 mg филмирани таблетки
палбоциклиб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg палбоциклиб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

21 филмирани таблетки в блистери
63 филмирани таблетки в блистери

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналния блистер, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1147/012 (21 филмирани таблетки)
EU/1/16/1147/013 (63 филмирани таблетки)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

IBRANCE 100 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

100 MG ТАБЛЕТКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

IBRANCE 100 mg таблетки
палбоциклиб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Europe MA EEIG

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

пн, вт, ср, чт, пт, сб, нд

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА – 100 МГ ТАБЛЕТКИ, ОПАКОВКА ЗА КАРТИ ТИП „ПОРТФЕЙЛ“ С БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

IBRANCE 100 mg филмирани таблетки
палбоциклиб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg палбоциклиб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

21 филмирани таблетки (3 картонени карти тип „портфейл“, всяка с блистер със 7 таблетки)

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналния блистер, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1147/017

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

IBRANCE 100 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪТРЕШНА ОПАКОВКА – 100 MG ТАБЛЕТКИ, КАРТА ТИП „ПОРТФЕЙЛ“

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

IBRANCE 100 mg филмирани таблетки
палбоциклиб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg палбоциклиб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

7 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

IBRANCE е за перорално приложение. Приемайте IBRANCE веднъж дневно по едно и също време всеки ден със или без храна.

Гълтайте таблетката цяла с чаша вода. Не дъвчете и не разтрошавайте таблетките. Не делете таблетките преди да ги глътнете. Таблетката не трябва да се гълта, ако е счупена, спукана или ако нейната цялост е нарушена по някакъв начин.

Ако пропуснете доза или повърнете, приемете следващата доза, както е планирано. Не приемайте двойна доза, за да компенсирате забравените таблетки.

Не спирайте приема на IBRANCE, освен ако Вашият лекар не Ви каже да направите това. Ако имате някакви допълнителни въпроси относно употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Седмица: 1 2 3

Седмица: 4 Без IBRANCE

За тази седмична опаковка,
Оградете по-горе текущата седмица
на лечение.

Започнете приема на IBRANCE в
деня от седмицата, когато сте
получили лекарството.

Приемайте Вашата доза IBRANCE
приблизително по същото време
всеки ден.

Попълнете часа на
Вашата дневна доза:

— : —

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналния блистер, за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА
ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ
ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят
в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1147/017

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

IBRANCE 100 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
100 MG ТАБЛЕТКИ, КАРТА ТИП „ПОРТФЕЙЛ“

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

IBRANCE 100 mg таблетки
палбоциклиб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Europe MA EEIG

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

пн, вт, ср, чт, пт, сб, нд
Натиснете, за да извадите таблетка



ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА – 125 MG ТАБЛЕТКИ, ОПАКОВКА ЗА БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

IBRANCE 125 mg филмирани таблетки
палбоциклиб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 125 mg палбоциклиб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

21 филмирани таблетки в блистери
63 филмирани таблетки в блистери

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналния блистер, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1147/014 (21 филмирани таблетки)
EU/1/16/1147/015 (63 филмирани таблетки)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

IBRANCE 125 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
125 MG ТАБЛЕТКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

IBRANCE 125 mg таблетки
палбоциклиб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Europe MA EEIG

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

пн, вт, ср, чт, пт, сб, нд

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА ОПАКОВКА – 125 MG ТАБЛЕТКИ, ОПАКОВКА ЗА КАРТИ ТИП „ПОРТФЕЙЛ“ С БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

IBRANCE 125 mg филмирани таблетки
палбоциклиб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 125 mg палбоциклиб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

21 филмирани таблетки (3 картонени карти тип „портфейл“, всяка с блистер със 7 таблетки)

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналния блистер, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1147/018

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

IBRANCE 125 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪТРЕШНА ОПАКОВКА – 125 MG ТАБЛЕТКИ, КАРТА ТИП „ПОРТФЕЙЛ“

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

IBRANCE 125 mg филмирани таблетки
палбоциклиб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 125 mg палбоциклиб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

7 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

IBRANCE е за перорално приложение. Приемайте IBRANCE веднъж дневно по едно и също време всеки ден със или без храна.

Гълтайте таблетката цяла с чаша вода. Не дъвчете и не разтрошавайте таблетките. Не делете таблетките преди да ги глътнете. Таблетката не трябва да се гълта, ако е счупена, спукана или ако нейната цялост е нарушена по някакъв начин.

Ако пропуснете доза или повърнете, приемете следващата доза, както е планирано. Не приемайте двойна доза, за да компенсирате забравените таблетки.

Не спирайте приема на IBRANCE, освен ако Вашият лекар не Ви каже да направите това. Ако имате някакви допълнителни въпроси относно употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Седмица: 1 2 3

Седмица: 4 Без IBRANCE

За тази седмична опаковка,
Оградете по-горе текущата седмица
на лечение.

Започнете приема на IBRANCE в
деня от седмицата, когато сте
получили лекарството.

Приемайте Вашата доза IBRANCE
приблизително по същото време
всеки ден.

Попълнете часа на
Вашата дневна доза:

— : —

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналния блистер, за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА
ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ
ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят
в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1147/018

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

IBRANCE 125 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
125 MG ТАБЛЕТКИ, КАРТА ТИП „ПОРТФЕЙЛ“**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

IBRANCE 125 mg таблетки
палбоциклиб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Europe MA EEIG

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

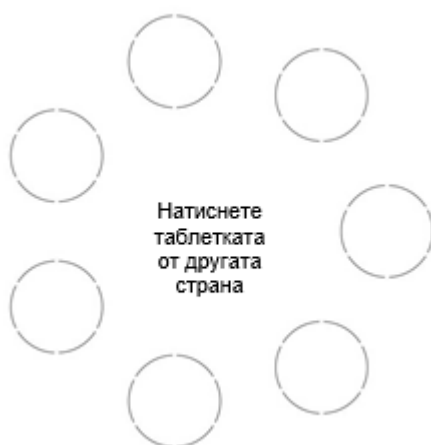
EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

пн, вт, ср, чт, пт, сб, нд
Натиснете, за да извадите таблетка



Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

IBRANCE 75 mg твърди капсули
IBRANCE 100 mg твърди капсули
IBRANCE 125 mg твърди капсули
палбоциклиб (palbociclib)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява IBRANCE и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете IBRANCE
3. Как да приемате IBRANCE
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате IBRANCE
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява IBRANCE и за какво се използва

IBRANCE е противораково лекарство, което съдържа активното вещество палбоциклиб.

Палбоциклиб действа чрез блокиране на протеини, наречени циклин-зависими кинази 4 и 6, които регулират клетъчния растеж и делене. Блокирането на тези протеини може да забави растежа на раковите клетки и да отложи развитието на рака.

IBRANCE се използва за лечение на пациенти с определен вид рак на гърдата (положителен за хормонален рецептор, отрицателен за рецептор 2 на човешкия епидермален растежен фактор), който се е разпространил извън първоначалния тумор и/или в други органи. То се прилага заедно с ароматазни инхибитори или фулвестрант, които се използват като хормонални противоракови лечения.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете IBRANCE

Не приемайте IBRANCE

- ако сте алергични към палбоциклиб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- употребата на препарати, съдържащи жълт кантарион – билков продукт, използван за лечение на лека депресия и тревожност, трябва да се избягва, докато приемате IBRANCE.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете IBRANCE.

IBRANCE може да намали броя на белите кръвни клетки и да отслаби Вашата имунна система. Поради това може да сте изложени на по-висок риск от развитие на инфекция, докато приемате IBRANCE.

Информирайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако получите признаци или симптоми на инфекция, като втрисане или треска.

Ще Ви бъдат правени редовни кръвни изследвания по време на лечението, за да се провери дали IBRANCE повлиява кръвните Ви клетки (бели кръвни клетки, червени кръвни клетки и тромбоцити).

IBRANCE може да предизвика образуване на кръвни съсиреци във вените. Кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако получите признаци или симптоми на кръвни съсиреци във вените, като болка или скованост, подуване и зачервяване на засегнатия крак (или ръка), болка в гърдите, задух или прималяване.

По време на лечението, IBRANCE може да предизвика тежко или животозастрашаващо възпаление на белите дробове, което да доведе до смърт. Незабавно кажете на Вашия медицински специалист, ако получите нови или влошаващи се симптоми, включително:

- затруднено дишане или задух
- суха кашлица
- болка в гърдите

Деца и юноши

IBRANCE не трябва да се използва при деца или юноши (на възраст под 18 години).

Други лекарства и IBRANCE

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. IBRANCE може да окаже влияние върху действието на някои други лекарства.

По-конкретно следните лекарства могат да увеличат риска от нежелани реакции на IBRANCE:

- лопинавир, индинавир, нелфинавир, ритонавир, телапревир и саквинавир, използвани за лечение на ХИВ инфекция/СПИН;
- антибиотиците кларитромицин и телитромицин, използвани за лечение на бактериални инфекции;
- вориконазол, итраконазол, кетоконазол и позаконазол, използвани за лечение на гъбични инфекции;
- нефазодон, използван за лечение на депресия.

При следните лекарства рискът от нежелани реакции може да се увеличи, когато се прилагат с IBRANCE:

- хинидин, използван по принцип за лечение на проблеми със сърдечния ритъм;
- колхицин, използван за лечение на подагра;
- правастатин и розувастатин, използвани за лечение на високи нива на холестерол;
- сулфазалазин, използван за лечение на ревматоиден артрит;
- алфентанил, използван за упойка при хирургични операции; фентанил, използван при подготовителните процедури като болкоуспокояващо средство, както и като упойка;
- циклоспорин, еверолимус, такролимус и сиролимус, използвани при трансплантирането на органи за предотвратяване на отхвърляне;
- дихидроерготамин и ерготамин, използвани за лечение на мигрена;
- пимозид, използван за лечение на шизофрения и хронична психоза.

Следните лекарства могат да намалят ефикасността на IBRANCE:

- карбамазепин и фенитоин, използвани за спиране на гърчове или припадъци;
- ензалутамид за лечение на рак на простатата;
- рифампицин, използван за лечение на туберкулоза (ТБ);
- жълт кантарион – билков продукт, използван за лечение на лека депресия и тревожност.

IBRANCE с храна и напитки

Избягвайте грейпфрут и сок от грейпфрут, докато приемате IBRANCE, тъй като те могат да увеличат нежеланите реакции на IBRANCE.

Бременност, кърмене и фертилитет

Не приемайте IBRANCE ако сте бременна.

Трябва да избягвате забременяване, докато приемате IBRANCE

Обсъдете контрацепцията с Вашия лекар, ако има някаква вероятност Вие или, ако сте мъж, Вашата партньорка да забременеете.

Ако сте бременна или кърмите, смятате че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Жените с детероден потенциал, които получават този лекарствен продукт, или техните партньори от мъжки пол трябва да използват адекватни методи на контрацепция (напр. двойнобариерна контрацепция, като презерватив и диафрагма). Тези методи трябва да бъдат използвани по време на лечението и поне 3 седмици след завършване на лечението при жени и съответно поне 14 седмици след завършване на лечението при мъже.

Кърмене

Не бива да кърмите, докато приемате IBRANCE. Не е известно дали IBRANCE се екскретира в кърмата.

Фертилитет

Палбоциклиб може да намали фертилитета при мъже.

Поради това мъжете могат да обмислят съхраняване на сперма преди прием на IBRANCE

Шофиране и работа с машини

Умората е много честа нежелана реакция при IBRANCE. Ако почувствате необичайна умора, бъдете особено внимателни, когато шофирате или работите с машини.

IBRANCE съдържа лактоза и натрий

Това лекарство съдържа лактоза (намираща се в млякото и млечните продукти). Ако сте били информирани от Вашия лекар, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с Вашия лекар преди прием на това лекарство.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате IBRANCE

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза IBRANCE е 125 mg, приемана веднъж дневно за 3 седмици, последвано от 1 седмица без прием на IBRANCE. Вашият лекар ще Ви каже колко капсули IBRANCE да приемате.

Ако получите определени нежелани реакции, докато приемате IBRANCE (вижте точка 4 „Възможни нежелани реакции“), Вашият лекар може да понижи дозата или да спре лечението временно, или постоянно. Дозата може да бъде понижена до някоя от другите налични видове таблетки от 100 mg или 75 mg.

Приемайте IBRANCE веднъж дневно приблизително по едно и също време всеки ден, с храна, препоръчително с основно хранене.

Поглъщайте капсулата цяла с чаша вода. Не дъвчете и не разтрошавайте капсулите. Не отваряйте капсулите.

Ако сте приели повече от необходимата доза IBRANCE

Ако сте приели твърде много IBRANCE, незабавно отидете на лекар или в болница. Може да е необходимо спешно лечение.

Вземете опаковката и тази листовка, за да знае лекарят какво сте приели.

Ако сте пропуснали да приемете IBRANCE

Ако сте пропуснали доза или повърнете, приемете следващата доза, както е планирано. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатите капсули.

Ако сте спрели приема на IBRANCE

Не спирайте приема на IBRANCE, освен ако Вашият лекар не Ви е казал да направите това.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Незабавно се свържете с Вашия лекар, ако получите някои от тези симптоми:

- треска, втрисане, слабост, задух, кървене или лесно образуване на синини, които може да са признак на сериозно нарушение на кръвта.
- затруднено дишане, суха кашлица или болка в гърдите, които може да са признаци на възпаление на белите дробове.
- болезнен подут крак, болка в гърдите, задух, учестено дишане или учестен пулс, тъй като те може да са признаци на кръвни съсиреци във вените (които могат да засегнат до 1 на 10 човека).

Другите нежелани реакции на IBRANCE може да включват:

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 човека):

- Инфекции
- Намалване на белите кръвни клетки, червените кръвни клетки и тромбоцитите
- Чувство на умора
- Намален апетит
- Възпаление в устата и на устните (стоматит), гадене, повръщане, диария

- Обрив
- Косопад
- Слабост
- Треска
- Отклонения в кръвните показатели за чернодробната функция
- Суха кожа

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 човека):

- Треска с намаляване броя на белите кръвни клетки (фебрилна неутропения)
- Замъглено зрение, увеличено съзрзене, „сухо око“
- Промяна на вкуса (дисгеузия)
- Кървене от носа
- Зачервяване, болка, белене, подуване и мехури по дланите и/или ходилата (синдром на палмарно-плантарна еритроидизестезия [PPES])

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 човека):

- Възпаление на кожата, предизвикващо червени, люспести петна, които е възможно да се появяват заедно с болка в ставите и треска (кожен лупус еритематодес [КЛЕ]).
- Кожна реакция, която се проявява с червени петна или обрив по кожата, които може да изглеждат като „мишена“ или „бивоолско око“, заобиколен от по-светли червени кръгове (мултиформен еритем).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате IBRANCE

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера след „EXP“ и на бутилката или картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че опаковката е повредена или се вижда, че е отваряна.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа IBRANCE

- Активно вещество: палбоциклиб. IBRANCE твърди капсули се предлагат с различно количество на активното вещество в дозова единица.
 - IBRANCE 75 mg твърди капсули: всяка капсула съдържа 75 mg палбоциклиб.
 - IBRANCE 100 mg твърди капсули: всяка капсула съдържа 100 mg палбоциклиб.
 - IBRANCE 125 mg твърди капсули: всяка капсула съдържа 125 mg палбоциклиб.

- Други съставки:
Капсулно съдържимо: микрокристална целулоза, лактоза монохидрат, натриев нишестен гликолат тип А, силициев диоксид колоиден безводен, магнезиев стеарат.
Състав на капсулата: желатин, червен железен оксид (E172), жълт железен оксид (E172), титанов диоксид (E171).
Печатно мастило: шеллак, титанов диоксид (E171), амониев хидроксид (разтвор 28%), пропиленгликол, симетикон (вижте точка 2 „IBRANCE съдържа лактоза и натрий“).

Как изглежда IBRANCE и какво съдържа опаковката

- IBRANCE 75 mg се доставя като непрозрачни, твърди капсули със светлооранжево тяло (с надпис „PBC 75“ в бяло) и светлооранжево капаче (с надпис „Pfizer“ в бяло).
- IBRANCE 100 mg се доставя като непрозрачни, твърди капсули със светлооранжево тяло (с надпис „PBC 100“ в бяло) и светлокафяво капаче (с надпис „Pfizer“ в бяло).
- IBRANCE 125 mg се доставя като непрозрачни, твърди капсули със светлокафяво тяло (с надпис „PBC 125“ в бяло) и светлокафяво капаче (с надпис „Pfizer“ в бяло).

IBRANCE 75 mg, 100 mg и 125 mg се предлага в блистери с 21 или 63 твърди капсули и в пластмасови бутилки с 21 твърди капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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 САПЛ, 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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

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

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Latvija

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за пациента

IBRANCE 75 mg филмирани таблетки
IBRANCE 100 mg филмирани таблетки
IBRANCE 125 mg филмирани таблетки
палбоциклиб (palbociclib)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява IBRANCE и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете IBRANCE
3. Как да приемате IBRANCE
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате IBRANCE
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява IBRANCE и за какво се използва

IBRANCE е противораково лекарство, което съдържа активното вещество палбоциклиб.

Палбоциклиб действа чрез блокиране на протеини, наречени циклин-зависими кинази 4 и 6, които регулират клетъчния растеж и делене. Блокирането на тези протеини може да забави растежа на раковите клетки и да отложи развитието на рака.

IBRANCE се използва за лечение на пациенти с определен вид рак на гърдата (положителен за хормонален рецептор, отрицателен за рецептор 2 на човешкия епидермален растежен фактор), който се е разпространил извън първоначалния тумор и/или в други органи. То се прилага заедно с ароматазни инхибитори или фулвестрант, които се използват като хормонални противоракови лечения.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете IBRANCE

Не приемайте IBRANCE

- ако сте алергични към палбоциклиб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- употребата на препарати, съдържащи жълт кантарион – билков продукт, използван за лечение на лека депресия и тревожност, трябва да се избягва, докато приемате IBRANCE.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете IBRANCE.

IBRANCE може да намали броя на белите кръвни клетки и да отслаби Вашата имунна система. Поради това може да сте изложени на по-висок риск от развитие на инфекция, докато приемате IBRANCE.

Информирайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако получите признаци или симптоми на инфекция, като втрисане или треска.

Ще Ви бъдат правени редовни кръвни изследвания по време на лечението, за да се провери дали IBRANCE повлиява кръвните Ви клетки (бели кръвни клетки, червени кръвни клетки и тромбоцити).

IBRANCE може да предизвика образуване на кръвни съсиреци във вените. Кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако получите признаци или симптоми на кръвни съсиреци във вените, като болка или скованост, подуване и зачервяване на засегнатия крак (или ръка), болка в гърдите, задух или прималяване.

По време на лечението, IBRANCE може да предизвика тежко или животозастрашаващо възпаление на белите дробове, което да доведе до смърт. Незабавно кажете на Вашия медицински специалист, ако получите нови или влошаващи се симптоми, включително:

- затруднено дишане или задух
- суха кашлица
- болка в гърдите

Деца и юноши

IBRANCE не трябва да се използва при деца или юноши (на възраст под 18 години).

Други лекарства и IBRANCE

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. IBRANCE може да окаже влияние върху действието на някои други лекарства.

По-конкретно следните лекарства могат да увеличат риска от нежелани реакции на IBRANCE:

- лопинавир, индинавир, нелфинавир, ритонавир, телапревир и саквинавир, използвани за лечение на ХИВ инфекция/СПИН;
- антибиотиците кларитромицин и телитромицин, използвани за лечение на бактериални инфекции;
- вориконазол, итраконазол, кетоконазол и позаконазол, използвани за лечение на гъбични инфекции;
- нефазодон, използван за лечение на депресия.

При следните лекарства рискът от нежелани реакции може да се увеличи, когато се прилагат с IBRANCE:

- хинидин, използван по принцип за лечение на проблеми със сърдечния ритъм;
- колхицин, използван за лечение на подагра;
- правастатин и розувастатин, използвани за лечение на високи нива на холестерол;
- сулфасалазин, използван за лечение на ревматоиден артрит;
- алфентанил, използван за упойка при хирургични операции; фентанил, използван при подготвителните процедури като болкоуспокояващо средство, както и като упойка;
- циклоспорин, еверолимус, такролимус и сиролимус, използвани при трансплантирането на органи за предотвратяване на отхвърляне;
- дихидроерготамин и ерготамин, използвани за лечение на мигрена;
- пимозид, използван за лечение на шизофрения и хронична психоза.

Следните лекарства могат да намалят ефикасността на IBRANCE:

- карбамазепин и фенитоин, използвани за спиране на гърчове или припадъци;
- ензалутамид за лечение на рак на простатата;
- рифампицин, използван за лечение на туберкулоза (ТБ);
- жълт кантарион – билков продукт, използван за лечение на лека депресия и тревожност.

IBRANCE с храна и напитки

IBRANCE таблетки може да се приемат със или без храна.

Избягвайте грейпфрут и сок от грейпфрут, докато приемате IBRANCE, тъй като те могат да увеличат нежеланите реакции на IBRANCE.

Бременност, кърмене и фертилитет

Не приемайте IBRANCE ако сте бременна.

Трябва да избягвате забременяване, докато приемате IBRANCE.

Обсъдете контрацепцията с Вашия лекар, ако има някаква вероятност Вие или, ако сте мъж, Вашата партньорка да забременеете.

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Жените с детороден потенциал, които получават този лекарствен продукт, или техните партньори от мъжки пол трябва да използват адекватни методи на контрацепция (напр. двойнобариерна контрацепция, като презерватив и диафрагма). Тези методи трябва да бъдат използвани по време на лечението и поне 3 седмици след завършване на лечението при жени и съответно поне 14 седмици след завършване на лечението при мъже.

Кърмене

Не бива да кърмите, докато приемате IBRANCE. Не е известно дали IBRANCE се екскретира в кърмата.

Фертилитет

Палбоциклиб може да намали фертилитета при мъже.

Поради това мъжете могат да обмислят съхраняване на сперма преди прием на IBRANCE

Шофиране и работа с машини

Умората е много честа нежелана реакция при IBRANCE. Ако почувствате необичайна умора, бъдете особено внимателни, когато шофирате или работите с машини.

3. Как да приемате IBRANCE

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза IBRANCE е 125 mg, приемана веднъж дневно за 3 седмици, последвано от 1 седмица без прием на IBRANCE. Вашият лекар ще Ви каже колко таблетки IBRANCE да приемате.

Ако получите определени нежелани реакции, докато приемате IBRANCE (вижте точка 4 „Възможни нежелани реакции“), Вашият лекар може да понижи дозата или да спре лечението

временно, или постоянно. Дозата може да бъде понижена до някоя от другите налични видове таблетки от 100 mg или 75 mg.

Приемайте IBRANCE веднъж дневно приблизително по едно и също време всеки ден, със или без храна.

Поглъщайте таблетката цяла с чаша вода. Не дъвчете и не разтрошавайте таблетките. Не разделяйте таблетките преди поглъщане. Таблетката не трябва да се поглъща, ако е счупена, напухана или целостта е нарушена по някакъв друг начин.

Ако сте приели повече от необходимата доза IBRANCE

Ако сте приели твърде много IBRANCE, незабавно отидете на лекар или в болница. Може да е необходимо спешно лечение.

Вземете опаковката и тази листовка, за да знае лекарят какво сте приели.

Ако сте пропуснали да приемете IBRANCE

Ако сте пропуснали доза или повърнете, приемете следващата доза, както е планирано. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатите таблетки.

Ако сте спрели приема на IBRANCE

Не спирайте приема на IBRANCE, освен ако Вашият лекар не Ви е казал да направите това.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Незабавно се свържете с Вашия лекар, ако получите някои от тези симптоми:

- треска, втрисане, слабост, задух, кървене или лесно образуване на синини, които може да са признак на сериозно нарушение на кръвта.
- затруднено дишане, суха кашлица или болка в гърдите, които може да са признаци на възпаление на белите дробове.
- болезнен подут крак, болка в гърдите, задух, учестено дишане или учестен пулс, тъй като те може да са признаци на кръвни съсиреци във вените (които могат да засегнат до 1 на 10 души).

Другите нежелани реакции на IBRANCE може да включват:

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 човека):

- Инфекции
- Намаляване на белите кръвни клетки, червените кръвни клетки и тромбоцитите
- Чувство на умора
- Намален апетит
- Възпаление в устата и на устните (стоматит), гадене, повръщане, диария
- Обрив
- Косопад
- Слабост
- Треска
- Отклонения в кръвните показатели за чернодробната функция

- Суха кожа

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 човека):

- Треска с намаляване броя на белите кръвни клетки (фебрилна неутропения)
- Замъглено зрение, увеличено сълзене, „сухо око“
- Промяна на вкуса (дисгеузия)
- Кървене от носа
- Зачервяване, болка, белене, подуване и мехури по дланите и/или ходилата (синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия [PPES])

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 човека):

- Възпаление на кожата, предизвикващо червени, люспести петна, които е възможно да се появяват заедно с болка в ставите и треска (кожен лупус еритематодес [КЛЕ]).
- Кожна реакция, която се проявява с червени петна или обрив по кожата, които може да изглеждат като „мишена“ или „бивоолско око“, заобиколен от по-светли червени кръгове (мултиформен еритем).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате IBRANCE

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера след „EXP“ и на картонената опаковка след „Годен до“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

Да се съхранява в оригиналния блистер, за да се предпази от влага.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че опаковката е повредена или се вижда, че е отворена.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа IBRANCE

- Активно вещество: палбоциклиб. IBRANCE филмирани таблетки се предлагат с различно количество на активното вещество в дозова единица.
 - IBRANCE 75 mg филмирана таблетка: всяка таблетка съдържа 75 mg палбоциклиб.
 - IBRANCE 100 mg филмирана таблетка: всяка таблетка съдържа 100 mg палбоциклиб.
 - IBRANCE 125 mg филмирана таблетка: всяка таблетка съдържа 125 mg палбоциклиб.
- Други съставки:
Ядро на таблетката: микрокристална целулоза, колоиден силициев диоксид, кросповидон, магнезиев стеарат, янтарна киселина.

Филмово покритие: хипромелоза (E464), титанов диоксид (E171), триацетин, индигокармин алуминиев лак (E132), червен железен оксид (E172) (само за таблетките от 75 mg и 125 mg), жълт железен оксид (E172) (само за таблетките от 100 mg).

Как изглежда IBRANCE и какво съдържа опаковката

- IBRANCE 75 mg таблетки се доставят като кръгли, светлолилави, филмирани таблетки, с вдлъбнато релефно означение „Pfizer“ от едната страна и „PBC 75“ от другата.
- IBRANCE 100 mg таблетки се доставят като овални, зелени, филмирани таблетки, с вдлъбнато релефно означение „Pfizer“ от едната страна и „PBC 100“ от другата.
- IBRANCE 125 mg таблетки се доставят овални, светлолилави, филмирани таблетки, с вдлъбнато релефно означение „Pfizer“ от едната страна и „PBC 125“ от другата.

IBRANCE 75 mg, 100 mg и 125 mg се предлагат в блистери по 21 таблетки или 63 таблетки в опаковка.

IBRANCE 75 mg, 100 mg и 125 mg се предлагат в блистер със 7 таблетки (1 таблетка в гнездо) в картонена карта тип „портфейл“. Всяка опаковка съдържа 21 таблетки (3 картонени карти тип „портфейл“ в опаковка).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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 САПЛ, 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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

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

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Latvija

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подобна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.