

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

IBRANCE 75 mg kietosios kapsulės
IBRANCE 100 mg kietosios kapsulės
IBRANCE 125 mg kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

IBRANCE 75 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 75 mg palbociklibo.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 56 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

IBRANCE 100 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 100 mg palbociklibo.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 74 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

IBRANCE 125 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 125 mg palbociklibo.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 93 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė

IBRANCE 75 mg kietosios kapsulės

Nepermatoma kietoji kapsulė, kurią sudaro šviesiai oranžinis korpusas (su baltu užrašu „PBC 75“) ir šviesiai oranžinis dangtelis (su baltu užrašu „Pfizer“). Kapsulės ilgis – 18,0 (± 0,3) mm.

IBRANCE 100 mg kietosios kapsulės

Nepermatoma kietoji kapsulė, kurią sudaro šviesiai oranžinis korpusas (su baltu užrašu „PBC 100“) ir karamelės spalvos dangtelis (su baltu užrašu „Pfizer“). Kapsulės ilgis – 19,4 (± 0,3) mm.

IBRANCE 125 mg kietosios kapsulės

Nepermatoma kietoji kapsulė, kurią sudaro karamelės spalvos korpusas (su baltu užrašu „PBC 125“) ir karamelės spalvos dangtelis (su baltu užrašu „Pfizer“). Kapsulės ilgis – 21,7 (± 0,3) mm.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

IBRANCE skirtas lokaliai išplitusio arba metastazavusio krūties vėžio gydymui, kai hormonų receptorių (HR) rodmuo teigiamas, o žmogaus epidermio augimo faktoriaus 2-ojo tipo receptorių (angl. *human epidermal growth factor receptor 2*, HER2) rodmuo neigiamas:

- derinyje su aromatazės inhibitoriumi;
- derinyje su fulvestrantu moterims, kurioms prieš tai taikyta endokrininė terapija (žr. 5.1 skyrių).

Moterims, premenopauzės ir perimenopauzės laikotarpiu, endokrininę terapiją reikia derinti su luteinizuojančio hormono išsiskyrimą stimuliuojančio hormono (LHAH, angl. *luteinizing hormone-releasing hormone* [LHRH]) agonistu.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą IBRANCE pradėti ir prižiūrėti turi gydytojas, turintis vaistinių preparatų nuo vėžio skyrimo patirties.

Dozavimas

Rekomenduojamoji dozė yra 125 mg palbociklibo vieną kartą per parą, gydymą tęsiant 21 parą iš eilės ir paskui darant 7 parų pertrauką (grafikas 3/1), kai visą ciklą sudaro 28 paros. Gydymas IBRANCE tęsiamas, kol stebima jo klinikinė nauda pacientui arba kol pasireiškia nepriimtinas toksinis poveikis.

Kartu su palbociklibu aromatazės inhibitorių reikia skirti pagal dozavimo grafiką, nurodytą preparato charakteristikų santraukoje. Moterims, kurioms prasidėjusi premenopauzė arba perimenopauzė, palbociklibo derinyje su aromatazės inhibitoriumi reikia visada skirti ir LHAH agonistų (žr. 4.4 skyrių).

Kartu su palbociklibu skiriamo fulvestranto rekomenduojamoji dozė yra 500 mg, vaistinio preparato leidžiant į raumenis 1-ąją, 15-ąją ir 29-ąją paromis, o paskui – vieną kartą per mėnesį. Žiūrėkite fulvestranto preparato charakteristikų santrauką. Moterims, kurioms prasidėjusi premenopauzė arba perimenopauzė, prieš pradėdant gydymą palbociklibo deriniu su fulvestrantu ir šio gydymo metu, vadovaujantis vietos klinicine praktika reikia skirti LHAH agonistų.

Pacientes reikia paskatinti dozę vartoti maždaug tuo pačiu paros metu. Jeigu pacientė išvemė arba praleidžia dozę, tą parą papildomos dozės vartoti negalima. Tolesnę skirtą dozę reikia vartoti įprastu paros laiku.

Dozės koregavimas

IBRANCE dozę keisti rekomenduojama atsižvelgiant į vaistinio preparato saugumą ir toleravimą konkrečiam žmogui.

Norint suvaldyti tam tikras nepageidaujamas reakcijas gali reikėti laikinai sustabdyti (atidėti) vartojimą ir (arba) sumažinti dozę arba visiškai nutraukti vartojimą pagal grafikus, pateiktus 1, 2 ir 3 lentelėse (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

1 lentelė. IBRANCE dozės keitimo rekomendacijos pasireiškus nepageidaujamų reakcijų

Dozavimo lygis	Dozė
Rekomenduojamoji dozė	125 mg per parą
Pirmasis dozės mažinimas	100 mg per parą
Antrasis dozės mažinimas	75 mg per parą*

*Jeigu reikia dar sumažinti dozę ir skirti mažiau nei 75 mg per parą, gydymą nutraukite.

Bendrajį kraujo tyrimą reikia atlikti prieš pradėdant gydymą IBRANCE ir kiekvieno ciklo pradžioje bei pirmųjų 2 ciklų 15-ąją parą arba atsižvelgiant į klinikinės indikacijas.

Pacientams, per pirmuosius 6 ciklus patyrusiems ne didesnio kaip 1-ojo arba 2-ojo laipsnių neutropeniją, per tolesnius ciklus reikia kas 3 mėnesius stebėti visų kraujo kūnelių skaičius prieš pradėdant ciklą ir kai reikia pagal klinikinės indikacijas.

IBRANCE rekomenduojama skirti, jeigu absoliutusis neutrofilų skaičius (ANS) $\geq 1\ 000/\text{mm}^3$, o kraujo trombocitų skaičius $\geq 50\ 000/\text{mm}^3$.

2 lentelė. IBRANCE dozės keitimas ir hematologinio toksinio poveikio valdymas

Laipsnis pagal CTCAE	Dozės keitimas
1 arba 2 laipsnis	Dozės koreguoti nereikia.
3 laipsnis ^a	<p><u>1-oji ciklo para</u> Sustabdykite IBRANCE vartojimą, kol atsistatys ≤ 2 laipsnio būklė, ir per 1 savaitę pakartokite bendrąjį kraujo tyrimą. Atsistačius ≤ 2-ojo laipsnio būklei tolesnį ciklą pradėkite skirdami <i>tokią pačią dozę</i>.</p> <p><u>15-oji pirmųjų 2 ciklų para</u> Jeigu 15-ąją parą nustatomas 3 laipsnis, tęskite tokios pačios IBRANCE dozės vartojimą iki ciklo pabaigos ir pakartokite bendrąjį kraujo tyrimą 22-ąją parą. Jeigu 22-ąją parą nustatomas 4 laipsnis, žr. dozės keitimo gaires esant 4-ajam laipsniui toliau.</p> <p>Jeigu 3-iojo laipsnio neutropenija neatsistato ilgiau (> 1 savaitę) arba 3-iojo laipsnio neutropenija kartojasi tolesnių ciklų 1-ąją parą, apsvarstykite galimybę skirti mažesnę dozę.</p>
3-iojo laipsnio ANS ^b (nuo $< 1\ 000$ iki $500/\text{mm}^3$) + karščiavimas $\geq 38,5\ ^\circ\text{C}$ ir (arba) infekcija	Bet kuriuo metu: Sustabdykite IBRANCE vartojimą, kol atsistatys ≤ 2 laipsnio būklė. Tęskite gydymą artimiausia mažesne doze.
4 laipsnis ^a	Bet kuriuo metu: Sustabdykite IBRANCE vartojimą, kol atsistatys ≤ 2 laipsnio būklė. Tęskite gydymą artimiausia mažesne doze.

Laipsniai nustatomi pagal 4.0 versijos CTCAE.

ANS = absoliutus neutrofilų skaičius; CTCAE = angl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (bendrieji nepageidaujamų reiškinių terminijos kriterijai); ANR = apatinė normos riba

a. Lentelė taikoma visoms hematologinėms nepageidaujamoms reakcijoms, išskyrus limfopeniją (nebent ji būtų susijusi su klinikiniais reiškiniais, pvz., oportunistinėmis infekcijomis).

b. ANS, 1-asis laipsnis: $\text{ANS} < \text{ANR} - 1\ 500/\text{mm}^3$; 2-asis laipsnis: $\text{ANS}\ 1\ 000 - < 1\ 500/\text{mm}^3$; 3-asis laipsnis: $\text{ANS}\ 500 - < 1\ 000/\text{mm}^3$; 4-asis laipsnis: $\text{ANS} < 500/\text{mm}^3$.

3 lentelė. IBRANCE dozės keitimas ir nehematologinio toksinio poveikio valdymas

Laipsnis pagal CTCAE	Dozės keitimas
1 arba 2 laipsnis	Dozės koreguoti nereikia.
≥ 3 laipsnio nehematologinis toksinis poveikis (jei tęsiasi nepaisant medicininio gydymo)	<p>Sustabdykite vartojimą, kol simptomai pagerės iki</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≤ 1 laipsnio; • ≤ 2 laipsnio (nesant saugumo rizikos pacientui). <p>Tęskite gydymą artimiausia mažesne doze.</p>

Laipsniai nustatomi pagal 4.0 versijos CTCAE.

CTCAE = angl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (bendrieji nepageidaujamų reiškinių terminijos kriterijai).

Reikia visam laikui nutraukti IBRANCE skyrimą pacientams, sergantiems sunkia intersticine plaučių liga (IPL) / pneumonitu (žr. 4.4 skyrių).

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

Pacientams, kuriems ≥ 65 metai, IBRANCE dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, turintiems lengvą arba vidutinį kepenų funkcijos sutrikimą (A ir B klasių pagal Čaildo ir Pju (*Child-Pugh*) skalę), IBRANCE dozė koreguoti nereikia. Pacientams, turintiems sunkų kepenų funkcijos sutrikimą (C klasės pagal Child-Pugh skalę), rekomenduojamoji IBRANCE dozė yra 75 mg vieną kartą per parą pagal grafiką 3/1 (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, turintiems lengvą, vidutinį arba sunkų inkstų funkcijos sutrikimą (kreatinino klirensas (KrKl) ≥ 15 ml/min), IBRANCE dozės koreguoti nereikia. Duomenų apie pacientus, kuriems reikia hemodializės, nepakanka, todėl dozės koregavimo rekomendacijų šiai pacientų populiacijai pateikti negalima (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

IBRANCE saugumas ir veiksmingumas vaikams ir < 18 metų paaugliams neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

IBRANCE skirtas vartoti per burną. Jį reikia vartoti su maistu, geriausiai – valgant, kad būtų užtikrinta pastovi palbociklibo ekspozicija (žr. 5.2 skyrių). Palbociklibo negalima vartoti su greipfrutais arba greipfrutų sultimis (žr. 4.5 skyrių).

IBRANCE kapsules reikia nuryti nepažeistas (prieš nuryjant jų negalima kramtyti, trinti arba atidaryti). Jeigu kapsulė lūžusi, skilusi ar kitaip pažeista, jos ryti negalima.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

IBRANCE gydomiems pacientams negalima vartoti paprastosios jonažolės preparatų (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Premenopauzinės ir perimenopauzinės būklės moterims

Palbociklibo kartu su aromatazės inhibitoriumi skiriant premenopauzinės ir perimenopauzinės būklės moterims, reikia atlikti kiaušidžių abliaciją arba taikyti slopinamąjį gydymą LHAH agonistu, dėl aromatazės inhibitorių veikimo mechanizmo. Palbociklibas kombinacijoje su fulvestrantu skiriant premenopauzinės ir perimenopauzinės būklės moterims buvo tirtas tik derinyje su LHAH agonistu.

Kritinės vidaus organų ligos

Palbociklibo veiksmingumas ir saugumas pacientams su kritinėmis vidaus organų ligomis nebuvo tirtas (žr. 5.1 skyrių).

Hematologiniai sutrikimai

Pacientams, kuriems išsivysto 3-iojo arba 4-ojo laipsnio neutropenija, rekomenduojama nutraukti vaistinio preparato vartojimą, sumažinti dozę arba atidėti gydymo ciklą pradžią. Turi būti atliekamas atitinkamas monitoringas (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Intersticinė plaučių liga / pneumonitas

Pacientams, gydomiems IBRANCE, jį skiriant kartu su endokrinine terapija, gali išsivystyti sunki, pavojinga gyvybei arba mirtina IPL / pneumonitas.

Klinikinių tyrimų metu (PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3) įvairių laipsnių IPL / pneumonitas išsivystė 1,4 % IBRANCE gydytų pacientų: 0,1 % nustatyta 3-iojo laipsnio, nebuvo nustatyta 4-ojo

laipsnio ligos arba mirties atvejų. Poregistraciniu laikotarpiu stebėti papildomi IPL / pneumonito atvejai, pranešta apie mirties atvejus (žr. 4.8 skyrių).

Reikia stebėti pacientus, ar nepasireiškia su plaučiais susijusių simptomų, rodančių IPL / pneumonitą (pvz., hipoksija, kosulys, dispnėja). Jeigu pacientams pasireiškia naujų su kvėpavimu susijusių simptomų arba jie sustiprėja ir įtariama, kad išsivystė IPL / pneumonitas, reikia nedelsiant nutraukti IBRANCE skyrimą ir įvertinti paciento būklę. Reikia visam laikui nutraukti IBRANCE skyrimą pacientams, sergantiems sunkia IPL / pneumonitu (žr. 4.2 skyrių).

Infekcijos

IBRANCE turi mielosupresinių savybių, todėl jo vartojantys pacientai gali būti imlesni infekcijoms.

Atsižvelgiant į atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų pranešimus, pacientams, gydytiems IBRANCE, infekcijų pasireiškė dažniau nei atitinkamą palyginamąjį preparatą vartojusiems pacientams. IBRANCE skiriant su bet koku kitu vaistiniu preparatu 3-iojo laipsnio infekcijų pasireiškė 5,6 % pacientų, o 4-ojo laipsnio infekcijų – 0,9 % pacientų (žr. 4.8 skyrių).

Pacientus reikia stebėti dėl infekcijų požymių ir simptomų bei taikyti reikiamą medicininį gydymą (žr. 4.2 skyrių).

Gydytojai turi informuoti pacientus, kad jie nedelsdami praneštų apie bet kokius karščiavimo epizodus.

Venų tromboembolija

Buvo pranešta apie venų tromboembolijos atvejus IBRANCE gydytiems pacientams (žr. 4.8 skyrių). Reikia stebėti pacientus, ar nėra giliųjų venų trombozės ir plaučių embolijos požymių bei simptomų, ir atitinkamai juos gydyti.

Sutrikusi kepenų funkcija

Reikia atsargiai skirti IBRANCE pacientams, turintiems vidutinį arba sunkų kepenų funkcijos sutrikimą, ir atidžiai stebėti toksinio poveikio požymius (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Sutrikusi inkstų funkcija

Reikia atsargiai skirti IBRANCE pacientams, turintiems vidutinį arba sunkų inkstų funkcijos sutrikimą, ir atidžiai stebėti toksinio poveikio požymius (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Gydymas kartu su CYP3A4 inhibitoriais arba induktoriais

Stiprūs CYP3A4 inhibitoriai gali padidinti toksiškumą (žr. 4.5 skyrių).

Gydant palbociklibu reikia vengti kartu vartoti stiprių CYP3A inhibitorių.

Šiuos preparatus skirti kartu galima tik atidžiai įvertinus galimą naudą ir riziką. Jeigu negalima išvengti vartojimo kartu, IBRANCE dozę reikia sumažinti iki 75 mg vieną kartą per parą. Nutraukus stipraus inhibitoriaus vartojimą ir praėjus 3–5 inhibitoriaus pusperiodžiams, IBRANCE dozę reikia padidinti iki dozės, vartotos prieš skiriant stipraus CYP3A inhibitoriaus (žr. 4.5 skyrių).

Skiriant kartu su CYP3A induktoriais gali sumažėti palbociklibo ekspozicija ir dėl to padidėti neveiksmingumo rizika, todėl reikia vengti palbociklibą skirti kartu su stipriais CYP3A4 induktoriais. Palbociklibo skiriant kartu su vidutinio stiprumo CYP3A induktoriais dozės koreguoti nereikia (žr. 4.5 skyrių).

Vaisingo amžiaus moterys arba jų partneriai

Vaisingo amžiaus moterys arba tokių moterų partneriai turi naudoti labai veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo IBRANCE metu (žr. 4.6 skyrių).

Laktozė

Šiame vaistiniame preparate yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, bendras laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Natris

Vienoje šio vaistinio preparato kapsulėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, tai yra jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Palbociklibą daugiausia metabolizuoja CYP3A ir sulfotransferazės (SULT) fermentas SULT2A1. *In vivo* palbociklibas veikia kaip silpnas nuo laiko priklausomas CYP3A inhibitorius.

Kitų vaistinių preparatų poveikis palbociklibo farmakokinetinėms savybėms

CYP3A inhibitorių poveikis

Skiriant daugines 200 mg itrakonazolo dozes kartu su vienkartinė 125 mg palbociklibo doze, bendroji palbociklibo ekspozicija (AUC_{inf}) padidėjo maždaug 87 %, o didžiausia koncentracija (C_{max}) – 34 %, palyginti su vienkartinė 125 mg palbociklibo doze, vaistinio preparato skiriant vieno.

Reikia vengti kartu vartoti stiprius CYP3A inhibitorius, įskaitant klaritromiciną, indinavirą, itrakonazolą, ketokonazolą, lopinavirą / ritonavirą, nefazodoną, nelfinavirą, pozakonazolą, sakvinavirą, telaprevirą, telitromiciną ir vorikonazolą bei greipfrutus arba greipfrutų sultis ir kitus (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Skiriant kartu su silpnais ir vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriais dozės koreguoti nereikia.

CYP3A induktorių poveikis

Skiriant daugines 600 mg rifampino dozes su vienkartinė 125 mg palbociklibo doze, palbociklibo AUC_{inf} sumažėjo 85 %, o C_{max} – 70 %, palyginti su vienkartinė 125 mg palbociklibo doze, vaistinio preparato skiriant vieno.

Reikia vengti kartu vartoti stiprius CYP3A induktorius, įskaitant karbamazepiną, enzalutamidą, fenitoiną, rifampiną ir paprastąją jonažolę bei kitus (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Skiriant daugines 400 mg per parą modafinilo (vidutinio stiprumo CYP3A induktoriaus) dozes su vienkartinė 125 mg IBRANCE doze, palbociklibo AUC_{inf} sumažėjo 32 %, o C_{max} – 11 %, palyginti su vienkartinė 125 mg IBRANCE doze, vaistinio preparato skiriant vieno. Skiriant kartu su vidutinio stiprumo CYP3A induktoriais dozės koreguoti nereikia (žr. 4.4 skyrių).

Rūgštingumą mažinančių vaistinių preparatų poveikis

Skiriant daugines protonų siurblio inhibitoriaus (PSI) rabeprazolo dozes su vienkartinė 125 mg palbociklibo doze pavalgius (suvartojus vidutiniškai riebaus maisto), palbociklibo C_{max} sumažėjo 41 %, tačiau poveikis AUC_{inf} buvo ribotas (sumažėjo 13 %), palyginti su vienkartinė 125 mg palbociklibo doze, vaistinio preparato skiriant vieno.

Skiriant daugines PSI rabeprazolo dozes su vienkartinė 125 mg IBRANCE doze nevalgius, palbociklibo AUC_{inf} sumažėjo 62 %, o C_{max} – 80 %, todėl IBRANCE reikia vartoti su maistu, geriausiai – valgant (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Atsižvelgiant į tai, kad H₂ receptorių antagonistai ir vietinio poveikio antacidai skrandžio pH veikia mažiau nei PSI, kliniškai reikšmingo H₂ receptorių antagonistų arba vietinio poveikio antacidų poveikio palbociklibo ekspozicijai nesitikima, jeigu palbociklibas vartojamas su maistu.

Palbociklibo poveikis kitų vaistinių preparatų farmakokinetinėms savybėms

Palbociklibas veikia kaip silpnas nuo laiko priklausomas CYP3A inhibitorius, kai jo vartojama po 125 mg kasdien ir pasiekiami pusiausvyra. Skiriant daugines palbociklibo dozes su midazolamu, midazolamo AUC_{inf} vertė padidėjo 61 %, o C_{max} vertė – 37 %, palyginti su vertėmis vartojant vien midazolamą.

Jautriųjų CYP3A substratų, kuriems būdingas siauras terapinis indeksas (pvz., alfentanilo, ciklosporino, dihidroergotamino, ergotamino, everolimuzo, fentanilio, pimozido, chinidino, sirolimuzo ir takrolimuzo), dozę skiriant juos kartu su IBRANCE gali reikėti sumažinti, nes IBRANCE gali didinti jų ekspoziciją.

Palbociklibo ir letrozolo sąveika

Krūties vėžiu sergančių pacienčių klinikinio tyrimo nepageidaujamos vaistinių preparatų sąveikos (VS) vertinimo dalies duomenys rodo, kad palbociklibo ir letrozolo vaistinių preparatų sąveikos šiuos du vaistinius preparatus skiriant kartu nėra.

Tamoksifeno poveikis palbociklibo ekspozicijai

Nepageidaujamos VS tyrimo su sveikais vyrais duomenys rodo, kad vieną palbociklibo dozę skyrus su dauginėmis tamoksifeno dozėmis palbociklibo ekspozicija, palyginti su vien palbociklibo vartojimu, praktiškai nepakito.

Palbociklibo ir fulvestranto sąveika

Krūties vėžiu sergančių pacienčių klinikinio tyrimo duomenys rodo, kad kliniškai reikšmingos nepageidaujamos palbociklibo ir fulvestranto vaistinių preparatų sąveikos šiuos 2 vaistinius preparatus skiriant kartu nenustatyta.

Palbociklibo ir geriamųjų kontraceptikų sąveika

Palbociklibo vaistinių preparatų sąveikos su geriamaisiais kontraceptikais tyrimų neatlikta (žr. 4.6 skyrių).

In vitro tyrimai su nešikliais

Remiantis *in vitro* duomenimis manoma, kad palbociklibas slopina žarnyno P glikoproteino (P-gp) ir krūties vėžio atsparumo baltymo (KVAB) vykdomą pernašą, todėl palbociklibo vartojimas su vaistiniais preparatais, kurie yra P-gp substratai (pvz., digoksinas, dabigatranas, kolchicinas) arba KVAB substratai (pvz., pravastatinas, rozuvastatinas, sulfasalazinas), gali sustiprinti šių vaistinių preparatų terapinį poveikį ir nepageidaujamas reakcijas.

Remiantis *in vitro* duomenimis, palbociklibas gali slopinti pereinamosios nešiklį, vadinamą organiniu katijonų nešikliu 1 (angl. *Organic Cationic Transporter*, OCT1), ir taip padidinti šio nešiklio vaistinių preparatų substratų (pvz., metformino) ekspoziciją.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys/Kontracepcija vyrams ir moterims

Vaisingo amžiaus moterys, vartojančios šį vaistinį preparatą, arba jų partneriai gydymo metu ir ne trumpiau kaip 3 savaites arba 14 savaičių po gydymo baigimo turi naudoti tinkamus kontracepcijos metodus (pvz., dvigubą barjerinę kontracepciją) (žr. 4.5 skyrių).

Nėštumas

Duomenų apie palbociklibo vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). IBRANCE nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims, kurios nevartoja kontracepcijos priemonių.

Žindymas

Tyrimų, vertinančių palbociklibo poveikį žmonių arba gyvūnų pieno gamybai, vaistinio preparato buvimą motinos piene arba jo poveikį žindomam kūdikiui, neatlikta. Nežinoma, ar palbociklibo išsiskiria į motinos pieną. Palbociklibą vartojančioms moterims žindyti negalima.

Vaisingumas

Atliekant ikiklinikinius reprodukcijos tyrimus poveikio žiurkių rujos ciklui (žiurkių patelėms) arba poravimuisi ir vaisingumui (patinams arba patelėms) nenustatyta, tačiau klinikinių duomenų, susijusių su žmonių vaisingumu, negauta. Remiantis ikiklinikinių saugumo tyrimų radiniais, susijusiais su poveikiu patinų dauginimosi organams (sėklinių latakų degeneracija sėklidėse, sėklidės prielipo hipospermija, sumažėjęs spermos judrumas ir tankis bei sumažėjusi prostatos sekrecija), gydymas palbociklibu gali neigiamai veikti vyrų vaisingumą (žr. 5.3 skyrių), todėl vyrams prieš pradėdant gydymą IBRANCE galbūt reikia apsvarstyti galimybę užkonservuoti spermą.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

IBRANCE gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai, tačiau palbociklibas gali sukelti nuovargį, todėl pacientai turi būti atsargūs vairuodami arba valdydami mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Bendrasis IBRANCE saugumo profilis nustatytas pagal 872 pacienčių, vartojusių palbociklibo kartu su endokrininės terapijos vaistiniais preparatais (N = 527 kartu su letrozolu, o N = 345 kartu su fulvestrantu), duomenis, gautus atliekant atsitiktinių imčių klinikinius tyrimus su HR teigiamu, HER2 neigiamu pažengusiu arba metastazavusiu krūties vėžiu sergančiomis pacientėmis.

Dažniausios ($\geq 20\%$) įvairių laipsnių nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą (NRV), apie kurias pranešta pacientams vartojant palbociklibo atsitiktinių imčių klinikiniuose tyrimuose, buvo neutropenija, infekcijos, leukopenija, nuovargis, pykinimas, stomatitas, anemija, viduriavimas, alopecija ir trombocitopenija. Dažniausios ($\geq 2\%$) ≥ 3 laipsnio nepageidaujamos reakcijos į palbociklibą buvo neutropenija, leukopenija, infekcijos, anemija, aspartataminotransferazės (AST) padidėjimas, nuovargis ir alaninaminotransferazės (ALT) padidėjimas.

Atliekant atsitiktinių imčių klinikinius tyrimus mažinti arba keisti dozę dėl bet kurios nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą reikėjo 38,4 % IBRANCE vartojusių pacientų, neatsižvelgiant į vaistinių preparatų derinį.

Visiškai nutraukti vartojimą dėl nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą atliekant atsitiktinių imčių klinikinius tyrimus reikėjo 5,2 % IBRANCE vartojusių pacientų, neatsižvelgiant į vaistinių preparatų derinį.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

4 lentelėje pateiktos NRV iš 3 atsitiktinių imčių tyrimų jungtinių duomenų rinkinio. Vidutinė gydymo palbociklibu trukmė pagal jungtinius duomenis galutinės bendrojo išgyvenamumo (BI) analizės metu buvo 14,8 mėnesių.

5 lentelėje pateikti laboratorinių tyrimų nukrypimai pagal 3 atsitiktinių imčių tyrimų jungtinių duomenų rinkinį.

Nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal organų sistemų klasę ir dažnio kategoriją. Dažnio kategorijos apibūdinamos taip: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$) ir nedažni (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$). Kiekvienoje dažnio kategorijoje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

4 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą pagal 3 atsitiktinių imčių tyrimų jungtinių duomenų rinkinį (N = 872)

Organų sistemų klasė Dažnis Standartinis terminas ^a (ST)	Visų laipsnių n (%)	3-iojo laipsnio n (%)	4-ojo laipsnio n (%)
Infekcijos ir infestacijos <i>Labai dažni</i> Infekcijos ^b	516 (59,2)	49 (5,6)	8 (0,9)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai <i>Labai dažni</i> Neutropenija ^c Leukopenija ^d Anemija ^e Trombocitopenija ^f <i>Dažni</i> Febrilinė neutropenija	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)
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai <i>Labai dažni</i> Sumažėjęs apetitas	152 (17,4)	8 (0,9)	0 (0,0)
Nervų sistemos sutrikimai <i>Dažni</i> Disgeuzija	79 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Akių sutrikimai <i>Dažni</i> Neryškus matymas Sustiprėjęs ašarojimas Akių sausėjimas	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)
Kraujagyslių sutrikimai <i>Dažni</i> Venų tromboembolija ^{*j}	28 (3,2)	11 (1,3)	7 (0,8)
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai <i>Dažni</i> Kraujavimas iš nosies IPL/ pneumonitas ^{*,i}	77 (8,8) 12 (1,4)	0 (0,0) 1 (0,1)	0 (0,0) 0 (0,0)
Virškinimo trakto sutrikimai <i>Labai dažni</i> Stomatitas ^g Pykinimas Viduriavimas Vėmimas	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)
Odos ir poodinio audinio sutrikimai <i>Labai dažni</i> Bėrimas ^h Alopecija Odos sausėjimas <i>Dažni</i> Delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas ^{*j} <i>Nedažni</i> Odos raudonoji vilkligė [*] Daugiaformė eritema	158 (18,1) 234 (26,8) 93 (10,7) 16 (1,8) 1 (0,1) 1 (0,1)	7 (0,8) nenustatyta 0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0)	0 (0,0) nenustatyta 0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0)
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai <i>Labai dažni</i>			

Organų sistemų klasė Dažnis Standartinis terminas^a (ST)	Visų laipsnių n (%)	3-iojo laipsnio n (%)	4-ojo laipsnio n (%)
Nuovargis	362 (41,5)	23 (2,6)	2 (0,2)
Astenija	118 (13,5)	14 (1,6)	1 (0,1)
Karščiavimas	115 (13,2)	1 (0,1)	0 (0,0)
Tyrimai <i>Labai dažni</i>			
ALT padidėjimas	92 (10,6)	18 (2,1)	1 (0,1)
AST padidėjimas	99 (11,4)	25 (2,9)	0 (0,0)

ALT = alaninaminotransferazė; AST=aspartataminotransferazė; IPL = intersticinė plaučių liga; N/n = pacientų skaičius; nenustatyta = nėra duomenų.

* Nepageidaujama reakcija į vaistinį preparatą, nustatyta poregistraciniu laikotarpiu.

- ST išvardyti pagal MedDRA 17.1.
- Infekcijos apima visus ST, įeinančius į organų sistemų klasę „Infekcijos ir infestacijos“.
- Neutropenija apima šiuos ST: neutropenija, sumažėjęs neutrofilų skaičius.
- Leukopenija apima šiuos ST: leukopenija, sumažėjęs baltųjų kraujo kūnelių skaičius.
- Anemija apima šiuos ST: anemija, sumažėjęs hemoglobino kiekis, sumažėjęs hematokritas.
- Trombocitopenija apima šiuos ST: trombocitopenija, sumažėjęs trombocitų skaičius.
- Stomatitas apima šiuos ST: aftinis stomatitas, cheilitas, glositas, glosodinija, burnos išopėjimas, gleivinės uždegimas, burnos skausmas, burnaryklės diskomfortas, burnaryklės skausmas, stomatitas.
- Bėrimas apima šiuos ST: bėrimas, makulopapulinis bėrimas, pruritinis bėrimas, eriteminis bėrimas, papulinis bėrimas, dermatitas, akneforminis dermatitas, toksinis odos bėrimas.
- IPL / pneumonitas apima visus ST, apie kuriuos pranešta ir kurie įeina į standartizuotos duomenų bazės MedDRA rubriką „Intersticinė plaučių liga“ (siaurąja prasme).
- Venų tromboembolija apima šiuos ST: plaučių embolija, embolija, giliųjų venų trombozė, periferinė embolija, trombozė

5 lentelė. Laboratorinių tyrimų nukrypimai pagal 3 atsitiktinių imčių tyrimų jungtinių duomenų rinkinį (N = 872)

Laboratorinių tyrimų nukrypimai	IBRANCE plus letrozolas arba fulvestrantas			Palyginamojo preparato grupės*		
	Visų laipsnių %	3-iojo laipsnio %	4-ojo laipsnio %	Visų laipsnių %	3-iojo laipsnio %	4-ojo laipsnio %
BKK sumažėjimas	97,4	41,8	1,0	26,2	0,2	0,2
Neutrofilų sumažėjimas	95,6	57,5	11,7	17,0	0,9	0,6
Anemija	80,1	5,6	NT	42,1	2,3	NT
Trombocitų sumažėjimas	65,2	1,8	0,5	13,2	0,2	0,0
AST padidėjimas	55,5	3,9	0,0	43,3	2,1	0,0
ALT padidėjimas	46,1	2,5	0,1	33,2	0,4	0,0

BKK = baltieji kraujo kūneliai; AST = aspartataminotransferazė; ALT = alaninaminotransferazė; N = pacientų skaičius; NT = netaikoma.

Pastaba. Laboratorinių tyrimų rezultatų pokyčio laipsnis nustatytas pagal NCI CTCAE (4.0 versija) sunkumo laipsnius.

* letrozolas arba fulvestrantas

Atrinktų nepageidaujimų reakcijų apibūdinimas

Iš viso bet kokio laipsnio neutropenija pasireiškė 716 pacientų (82,1 %), vartojusių IBRANCE (neatsižvelgiant į derinį), 3-iojo laipsnio neutropenija – 500 pacientų (57,3 %), o 4-ojo laipsnio neutropenija – 97 pacientams (11,1 %) (žr. 4 lentelę).

Pagal 3 atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų duomenis laiko iki pirmojo bet kurio laipsnio neutropenijos epizodo mediana buvo 15 parų (12–700 parų), o ≥ 3 laipsnio neutropenijos trukmės mediana buvo 7 paros.

Febrilinė neutropenija pagal pranešimus pasireiškė 0,9 % IBRANCE kartu su fulvestrantu vartojusių pacientų ir 1,7 % palbociklibą kartu su letrozolu vartojusių pacientų.

Remiantis pranešimais, per visą klinikinę programą febrilinė neutropenija pasireiškė maždaug 2 % IBRANCE vartojusių pacientų.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavus palbociklibo gali pasireikšti toksinis poveikis virškinimo traktui (pvz., pykinimas, vėmimas) ir kraujui (pvz., neutropenija). Tokiu atveju reikia taikyti bendrąjį palaikomąjį gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antineoplaziniai vaistiniai preparatai, proteinkinazių inhibitoriai, ATC kodas – L01EF01.

Veikimo mechanizmas

Palbociklibas – tai ypač selektyvus grįžtamojo poveikio nuo ciklino priklausomų 4 ir 6 tipų kinazių (angl. *Cyclin-Dependent Kinases*, CDK) inhibitorius. Ciklinas D1 ir CDK4 bei CDK6 veikia įvairius antrinius signalų perdavimo procesus, skatinančius ląstelių vešėjimą.

Farmakodinaminis poveikis

Dėl CDK4 ir CDK6 slopinimo palbociklibas sumažina ląstelių vešėjimą blokuodamas perėjimą iš ląstelės ciklo fazės G1 į fazę S. Atliekant palbociklibo bandymus su profiluotų molekulių krūties vėžio ląstelių linijų plokštėmis nustatyta, kad šis preparatas – labai aktyvi medžiaga prieš latakinių krūties vėžį, ypač prieš ER teigiamą krūties vėžį. Tirtose ląstelių linijose retinoblastomos (Rb) išnykimas buvo susijęs su palbociklibo aktyvumo išnykimu. Tačiau pakartotino tyrimo su naujais auglio pavyzdžiais metu, sąsajų su RBI ekspresija ir auglio atsaku nerasta. Tuo pačiu, nerasta sąsajų tiriant atsaką į palbociklibą *in vivo* modeliuose su paciento išvestine ksenografija (PDX modeliai). Turimi klinikiniai duomenys pateikti poskyryje apie klinikinį veiksmingumą ir saugumą (žr. 5.1 skyrių).

Širdies elektrofiziologija

Palbociklibo poveikis QT intervalui, koreguotam pagal širdies susitraukimų dažnį (QTc), buvo vertinamas naudojant 77 pažengusių krūties vėžiu sergančių pacienčių vaistinio preparato vartojimo laikotarpį atitinkančius elektrokardiogramos (EKG) pokyčius nuo pradinio rodmens ir atitinkamus farmakokinetikos duomenis. Palbociklibas nepailgino QTc iki kliniškai reikšmingo lygio, kai vartota rekomenduojama 125 mg per parą dozė (grafikas 3/1).

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Atsitiktinių imčių 3 fazės tyrimas PALOMA-2: IBRANCE derinys su letrozolu

Palbociklibo derinio su letrozolu veiksmingumas, palyginti su gydymu letrozolu plius placebo, įvertintas atliekant tarptautinį atsitiktinių imčių dvigubai koduotą placebo kontroliuojamą paralelinių grupių daugiacentrį tyrimą su moterimis, sergančiomis lokaliai progresavusiu krūties vėžiu, kai

nebuvo galima rezekcija ar spindulinis gydymas siekiant pasveikimo, arba metastazavusiu ER teigiamu, HER2 neigiamu krūties vėžiu, kurioms dėl pažengusios stadijos ligos dar nebuvo taikyta sisteminė terapija.

Iš viso 666 postmenopauzinės būklės moterys atsitiktinių imčių būdu santykiu 2:1 paskirtos į palbociklibo plius letrozolo grupę arba placebo plius letrozolo grupę stratifikuojant pagal ligos vietą (vidaus organų arba ne vidaus organų), intervalą nesant ligos nuo paskutinės neoadjuvantinės arba adjuvantinės terapijos pabaigos iki ligos atsinaujinimo (naujos metastazės, ≤ 12 mėn. arba > 12 mėn.) ir pagal ankstesnės neoadjuvantinės arba adjuvantinės terapijos nuo vėžio tipą (anksčiau buvo taikyta hormonų terapija arba anksčiau hormonų terapijos taikyta nebuvo). Pacienčių, kuriems buvo pažengusi simptominė, į vidaus organus išplitusi liga, gyvybei pavojingų komplikacijų greito pasireiškimo rizika (įskaitant pacientus, kuriems buvo masyvi, nekontroliuojama efuzija [į pleuros, perikardo ar pilvaplovės ertmę], plaučių limfangitas arba daugiau kaip 50% kepenų apėmusi liga), į tyrimą įtraukti nebuvo galima.

Pacientės skirtu būdu buvo gydomos iki objektyviai nustatyto ligos progresavimo, simptomų sustiprėjimo, nepriimtino toksinio poveikio, mirties arba sutikimo dalyvauti tyrime atšaukimo, atsižvelgiant į tai, kas įvyko anksčiau. Pereiti iš vienos gydymo grupės į kitą nebuvo leidžiama.

Pacienčių palbociklibo plius letrozolo grupėje ir placebo plius letrozolo grupėje pirminio vertinimo demografiniai duomenys ir prognozės charakteristikos buvo lygiavertės. Pacienčių, įtrauktų į šį tyrimą, amžiaus mediana buvo 62 metai (diapazonas: 28–89); prieš diagnozuojant pažengusį krūties vėžį neoadjuvantinė arba adjuvantinė chemoterapija taikyta 48,3 % pacienčių, antihormoninė terapija – 56,3 % pacienčių, o 37,2 % pacienčių neoadjuvantinės arba adjuvantinės sisteminės terapijos anksčiau taikyta nebuvo. Dauguma pacienčių (97,4 %) pirminio vertinimo metu sirgo metastazavusia liga; 23,6 % pacienčių liga buvo pažeidusi tik kaulus, o 49,2 % pacienčių liga buvo pažeidusi vidaus organus.

Pirminė tyrimo vertinamoji baigtis buvo tyrėjų vertintas išgyvenamumas be ligos progresavimo (IbLP), įvertintas pagal solidinių navikų reakcijos į gydymą vertinimo kriterijų (angl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST) v1.1. Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo objektyvusis atsakas (OA), kliniškai naudingas atsakas (KNA), saugumas ir gyvenimo kokybės (GK) pasikeitimas.

Vertinant duomenis, gautus iki 2016 m. vasario 26 d., pagrindinis tikslas – IbLP pagerėjimas – tyrimu patvirtintas. Nustatytas 0,576 rizikos santykis (RS) (95 % pasikliautiniai intervalai (PI): 0,46, 0,72) buvo palankus palbociklibo ir letrozolo grupei, stratifikuoto logaritminio rango (*log-rank*) testo naudojant vienpusį p rodmenį buvo $< 0,000001$. Po papildomų 15 mėnesių stebėjimo (vertinti duomenys, gauti iki 2017 m. gegužės 31 d.) atlikta atnaujinta pirminės ir antrinių vertinamųjų baigčių analizė. Iš viso nustatyti 405 IbLP atvejai: 245 atvejai (55,2 %) palbociklibo plius letrozolo grupėje ir 160 (72,1 %) palyginamojo preparato grupėje.

6 lentelėje pateikti veiksmingumo rezultatai, remiantis pirmine ir atnaujinta tyrimo PALOMA-2 analizėmis pagal tyrėjo ir nepriklausomos patikros vertinimus.

6 lentelė. PALOMA-2 (numatyta gydyti populiacija). Veiksmingumo rezultatai vertinant pirmosios ir atnaujintosios duomenų rinkimo datų duomenis

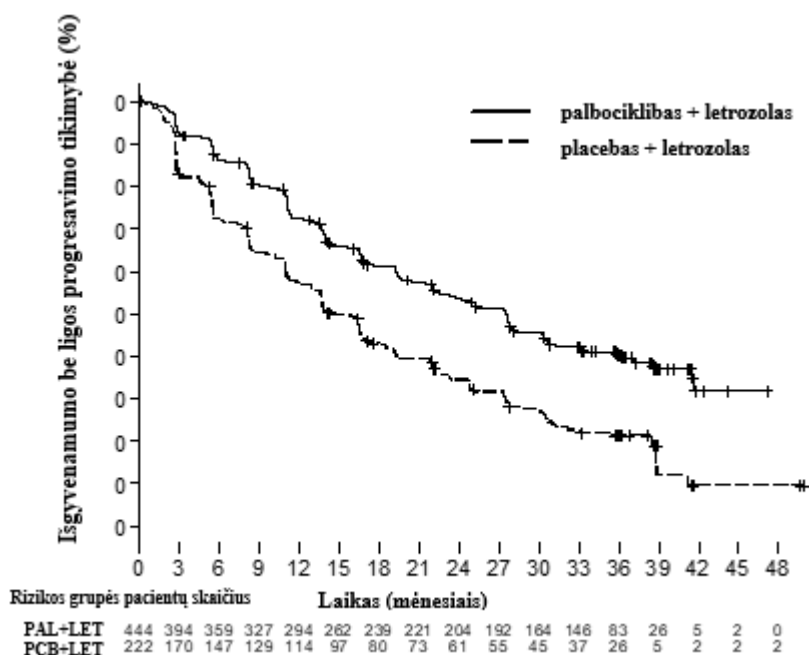
	Pirminė analizė (vertinti duomenys, gauti iki 2016 m. vasario 26 d.)		Atnaujinta analizė (vertinti duomenys, gauti iki 2017 m. gegužės 31 d.)	
	IBRANCE plius letrozolas (N = 444)	Placebas plius letrozolas (N = 222)	IBRANCE plius letrozolas (N = 444)	Placebas plius letrozolas (N = 222)
Išgyvenamumas be ligos progresavimo pagal tyrėjo vertinimą				
Atvejų skaičius (%)	194 (43,7)	137 (61,7)	245 (55,2)	160 (72,1)
IbLP mediana [mėnesiais [95 % PI]]	24,8 (22,1; NN)	14,5 (12,9; 17,1)	27,6 (22,4; 30,3)	14,5 (12,3; 17,1)
Santykinė rizika [(95 % PI) ir p vertė]	0,576 (0,463; 0,718), p < 0,000001		0,563 (0,461; 0,687), p < 0,000001	
Išgyvenamumas be ligos progresavimo pagal nepriklausomą vertinimą				
Atvejų skaičius (%)	152 (34,2)	96 (43,2)	193 (43,5)	118 (53,2)
IbLP mediana [mėnesiais [95 % PI]]	30,5 (27,4; NN)	19,3 (16,4; 30,6)	35,7 (27,7; 38,9)	19,5 (16,6; 26,6)
Santykinė rizika (95 % PI) ir vienpusis p rodmuo	0,653 (0,505; 0,844), p = 0,000532		0,611 (0,485; 0,769), p = 0,000012	
OA* [% (95 % PI)]	46,4 (41,7; 51,2)	38,3 (31,9; 45,0)	47,5 (42,8; 52,3)	38,7 (32,3; 45,5)
OA*, išmatuojami ligos parametrai (%) (95 % PI)	60,7 (55,2; 65,9)	49,1 (41,4; 56,9)	62,4 (57,0; 67,6)	49,7 (42,0; 57,4)
KNA* [% (95 % PI)]	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 = pacientų skaičius; PI = pasikliautinis intervalas; NN = nenustatyta; OA = objektyvusis atsakas; KNA = kliniškai naudingas atsakas; IbLP = išgyvenamumas be ligos progresavimo.

* Antrinių vertinamųjų baigčių rezultatai paremti patvirtintu ir nepatvirtintu atsaku pagal RECIST 1.1.

Kaplano ir Mejerio IbLP kreivės vertinant duomenis, gautus iki 2017 m. gegužės 31 d., pateiktos 1 pav. toliau.

1 pav. Išgyvenamumo be ligos progresavimo Kaplano ir Mejerio kreivė (tyrėjų vertinimas, numatyta gydyti populiacija) – tyrimas PALOMA-2 (2017 m. gegužės 31 d.)



PAL = palbociklibas; LET = letrozolas; PCB = placebo.

Siekiant iširti vidinį tyrimo poveikio vertinimo nuoseklumą, remiantis prognozės veiksniais ir pirminio vertinimo charakteristikomis atliktos iš anksto apibūdinto IbLP pogrupio analizės. Ligos

progresavimo arba mirties rizikos sumažėjimas palbociklibo plus letrozolo grupėje pastebėtas visuose atskiruose pogrupiuose, į kuriuos pacientės suskirstytos pagal stratifikavimo veiksnius ir pirminio vertinimo charakteristikas pradinėje ir atnaujintoje analizėje.

Remiantis duomenimis, gautais iki 2017 m. gegužės 31 d., mažesnė rizika išliko šiuose pogrupiuose: (1) pacienčių, turėjusių metastazių vidaus organuose (RS 0,62 [95 % PI: 0,47; 0,81], išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana [mIbLP] 19,3 mėn., palyginti su 12,3 mėn.) arba neturėjusių metastazių vidaus organuose (RS 0,50 [95 % PI: 0,37; 0,67], mIbLP 35,9 mėn., palyginti su 17,0 mėn.) ir (2) pacientės, sirgusios tik kaulų liga (RS 0,41 [95 % PI: 0,26; 0,63], mIbLP 36,2 mėn., palyginti su 11,2 mėn.) arba nesirgusios tik kaulų liga (RS 0,62 [95 % PI: 0,50; 0,78], mIbLP 24,2 mėn., palyginti su 14,5 mėn.). Panašiai, ligos progresavimo arba mirties rizikos sumažėjimas pastebėtas 512 palbociklibo plus letrozolo grupės pacienčių, kurių navikuose imunohistocheminiu (IHC) metodu nustatytas Rb baltymas (RS 0,543 [95 % PI: 0,433; 0,681], mIbLP 27,4 mėn., palyginti su 13,7 mėn.). Palyginus grupes pacienčių gydytų palbociklibu plus letrozoliu bei gydytų placebo plus letrozoliu (51 pacientei, kurių navikuose IHC metodu Rb baltymo nenustatyta (RS 0,868 [95 % PI: 0,424; 1,777], mIbLP 23,2 mėn., palyginti su 18,5 mėn.)) skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas. .

Papildomi veiksmingumo parametrai (OA ir laikas iki pirmojo naviko atsako [LIPNA]), analizuoti vertinant duomenis, gautus atnaujintą duomenų rinkimo pabaigos datą 2017 m. gegužės 31 d. vidaus organų liga ir ne vidaus organų liga sergančių pacientų pogrupėse, pateikti 7 lentelėje.

7 lentelė. Tyrimo PALOMA–2 veiksmingumo pacientėms, sergančioms vidaus arba ne vidaus organų liga, rezultatai (numatyta gydyti populiacija; vertinti duomenys, gauti iki 2017 m. gegužės 31 d.)

	Vidaus organų liga		Ne vidaus organų liga	
	IBRANCE plus letrozolas (N = 214)	Placebas plus letrozolas (N = 110)	IBRANCE plus letrozolas (N = 230)	Placebas plus letrozolas (N = 112)
OA [% (95 % PI)]	59,8 (52,9; 66,4)	46,4 (36,8; 56,1)	36,1 (29,9; 42,7)	31,3 (22,8; 40,7)
LIPNA, mediana [mėnesiais (diapazonas)]	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 = pacientų skaičius; PI = pasikliautinis intervalas; OA = objektyvusis atsakas, remiantis patvirtintu ir nepatvirtintu atsaku pagal RECIST 1.1; LIPNA = laikas iki pirmojo naviko atsako.

Atliekant atnaujintas analizes laiko nuo randomizacijos iki antrosios paskesnės terapijos mediana buvo 38,8 mėnesiai grupėje gydant palbociklibu plus letrozoliu ir 28,8 mėnesiai grupėje gydant placebo plus letrozoliu (RS 0,73 (95% PI: 0,58, 0,91)).

Tyrimo PALOMA-2 galutinio BI analizės rezultatai pateikti 8 lentelėje. Praėjus 90 mėnesių (mediana) stebėjimo laikotarpiui, galutinio BI analizės rezultatai buvo statistiškai nereikšmingi. BI Kaplano ir Mejerio BI kreivė pateikta 2 pav.

8 lentelė. PALOMA-2 (numatyta gydyti populiacija) – galutinio bendrojo išgyvenamumo rezultatai

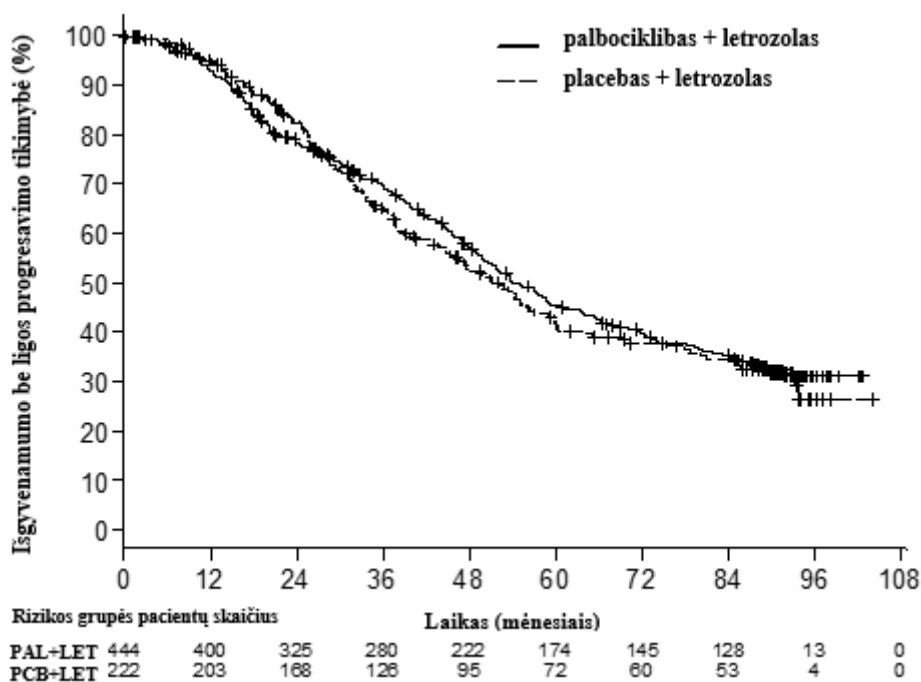
Galutinis bendrasis išgyvenamumas (BI) (vertinti duomenys, gauti iki 2021 m. lapkričio 15 d.)		
	IBRANCE plius letrozolas (N = 444)	Placebas plius letrozolas (N = 222)
Atvejų skaičius (%)	273 (61,5)	132 (59,5)
Toliau stebimų tiriamųjų skaičius (%)	112 (25,2)	43 (19,4)
BI mediana (mėnesiais [95 % PI])	53,9 (49,8, 60,8)	51,2 (43,7, 58,9)
Rizikos santykis (95 % PI) ir p rodmuo [†]	0,956 (0,777, 1,177), p = 0,6755 ^{†*}	

PI = pasikliautinis intervalas.

* Statistiškai nereikšmingas rezultatas.

[†] Dvipusio kriterijaus p rodmuo pagal logaritminio rango testą, stratifikuotas pagal ligos vietą (vidaus organų ar ne vidaus organų) atsitiktinių imčių atrankos metu.

2 pav. Kaplano ir Mejerio bendrojo išgyvenamumo kreivė (numatyta gydyti populiacija) – PALOMA-2



PAL = palbociklibas; LET = letrozolas; PCB = placebo.

Atsitiktinių imčių 3 fazės tyrimas PALOMA-3: IBRANCE derinys su fulvestrantu

Palbociklibo derinio su fulvestrantu veiksmingumas, palyginti su gydymu fulvestrantu plus placebo, įvertintas atliekant tarptautinį atsitiktinių imčių dvigubai koduotą lygiagrečių grupių daugiacentrį tyrimą, per kurį tirtos moterys, sergančios lokaliai progresavusiu HR teigiamu, HER2 neigiamu krūties vėžiu, kai nebuvo galima rezekcija ar spindulinis gydymas siekiant pasveikimo (neatsižvelgiant į menopauzės būseną), kurių liga progresavo po ankstesnės endokrininės neoadjuvantinės, adjuvantinės arba metastazinės būklės terapijos.

Iš viso 521 premenopauzinės, perimenopauzinės ir postmenopauzinės būklės moterų, kurių liga progresavo per arba po 12 mėn. po adjuvantinės endokrininės terapijos baigimo arba per arba po

1 mėn. po pažengusios stadijos ligos ankstesnės endokrininės terapijos, atsitiktinių imčių būdu santykiu 2:1 paskirstytos į palbociklibo plus fulvestranto arba placebo plus fulvestranto grupes stratifikuojant pagal dokumentuotą jautrumą ankstesnei hormonų terapijai, menopauzės būseną įtraukimo į tyrimą metu (premenopauzės, perimenopauzės arba postmenopauzės) bei vidaus organų metastazių buvimą. Premenopauzinės ir perimenopauzinės būsenos moterys vartojo LHAH agonistą gosereliną. Pacienčių, kuriems buvo progresavusi ar metastazavusi, simptominė, į vidaus organus išplitusi liga, gyvybei pavojingų komplikacijų greito pasireiškimo rizika (įskaitant pacientus, kuriems buvo masyvi, nekontroliuojama efuzija [į pleuros, perikardo ar pilvaplėvės ertmę], plaučių limfangitas arba daugiau kaip 50% kepenų apėmusi liga), į tyrimą įtraukti nebuvo galima.

Pacientės skirtu būdu buvo gydomos iki objektyviai nustatyto ligos progresavimo, simptomų sustiprėjimo, nepriimtino toksinio poveikio, mirties arba sutikimo dalyvauti tyrime atšaukimo, atsižvelgiant į tai, kas įvyko anksčiau. Pereiti iš vienos gydymo grupės į kitą nebuvo leidžiama.

Pacienčių palbociklibo plus fulvestranto grupėje ir placebo plus fulvestranto grupėje pirminio vertinimo demografiniai duomenys ir prognozės charakteristikos buvo lygiavertės. Pacientų amžiaus mediana įtraukimo į tyrimą metu buvo 57 metai (diapazonas: 29–88). Kiekvienoje gydymo grupėje dauguma pacienčių buvo baltosios, joms dokumentuotas jautrumas ankstesnei hormonų terapijai ir prasidėjusi postmenopauzė. Maždaug 20 % pacienčių buvo premenopauzinės arba perimenopauzinės būklės. Visoms pacientėms anksčiau taikyta sisteminė terapija ir daugumai kiekvienos gydymo grupės pacienčių dėl pagrindinės diagnozės anksčiau taikytas chemoterapijos režimas. Daugiau nei pusės (62 %) pacienčių sveikatos būklės rodiklis pagal ECOG buvo 0; 60 % turėjo metastazių vidaus organuose ir 60 % anksčiau buvo taikytas daugiau nei 1 hormoninio gydymo režimas dėl pagrindinės diagnozės.

Pirminė tyrimo vertinamoji baigtis buvo tyrėjų pagal RECIST 1.1 versiją įvertintas IbLP. Pagalbinės IbLP analizės buvo atliktos remiantis nepriklausoma centralizuota radiologine patikra. Antrinės vertinamosios baigtys buvo OA, KNA, BI, saugumas ir laiko iki pablogėjimo (LiP), vertinant skausmą, vertinamoji baigtis.

Pagal tarpinę analizę, atliktą su 82 % planinių IbLP įvykių duomenimis, tyrimas pasiekė pirminę vertinamąją baigtį (tyrėjų vertinamo IbLP pailgėjimas); rezultatų kreivė kirtė iš anksto nustatytą Heibitlo ir Pyto (*Haybittle-Peto*) veiksmingumo ribą ($\alpha = 0,00135$) ir parodė statistiškai reikšmingą IbLP pailgėjimą bei kliniškai prasmingą gydymo poveikį. Tikslesnė atnaujintų veiksmingumo duomenų ataskaita pateikta 9 lentelėje.

Praėjus 45 mėnesių (mediana) stebėjimo laikotarpiui, galutinė BI analizė atlikta remiantis 310 atvejų (60 % atsitiktinių imčių būdu atrinktų pacientų). Palbociklibo plus fulvestranto grupėje, palyginti su placebo plus fulvestranto grupe, nustatytas 6,9 mėnesių BI medianos skirtumas; šis rezultatas nebuvo statistiškai reikšmingas, nes žemesnis už iš anksto nustatytą 0,0235 reikšmingumo ribą (pagal vienpusį kriterijų). 15,5 % atsitiktinių imčių būdu į placebo plus fulvestranto grupę paskirtų pacientų palbociklibas ir kiti CDK inhibitoriai skirti kaip tolesnis gydymas, taikomas progresavus ligai.

PALOMA-3 tyrimo IbLP ir galutinio BI duomenų (tyrėjo vertinimu) rezultatai pateikti 9 lentelėje. Susijusios Kaplano-Mejerio kreivės atitinkamai pateiktos 3 ir 4 pav.

9 lentelė. Veiksmingumo rezultatai – PALOMA-3 tyrimas (tyrėjo vertinimas, numatyta gydyti populiacija)

	Atnaujinta analizė (vertinti duomenys, gauti iki 2015 m. spalio 23 d.)	
	IBRANCE plius fulvestrantas (N=347)	Placebas plius fulvestrantas (N=174)
Išgyvenamumas be ligos progresavimo (IbLP)		
Atvejų skaičius (%)	200 (57,6)	133 (76,4)
Mediana [mėnesiais (95 % PI)]	11,2 (9,5, 12,9)	4,6 (3,5, 5,6)
Rizikos santykis (95 % PI) ir p rodmuo	0,497 (0,398, 0,620), p<0,000001	
Antrinės vertinamosios baigtys		
OA [% (95 % PI)]	26,2 (21,7, 31,2)	13,8 (9,0, 19,8)
OA (išmatuojami ligos parametrai) [% (95 % PI)]	33,7 (28,1, 39,7)	17,4 (11,5, 24,8)
KNA [% (95 % PI)]	68,0 (62,8, 72,9)	39,7 (32,3, 47,3)
Galutinis bendrasis išgyvenamumas (BI) (vertinti duomenys, gauti iki 2018 m. balandžio 13 d.)		
Atvejų skaičius (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Mediana [mėnesiais (95 % PI)]	34,9 (28,8; 40,0)	28,0 (23,6; 34,6)
Rizikos santykis (95 % PI) ir p rodmuo [†]	0,814 (0,644; 1,029) p = 0,0429 ^{†*}	

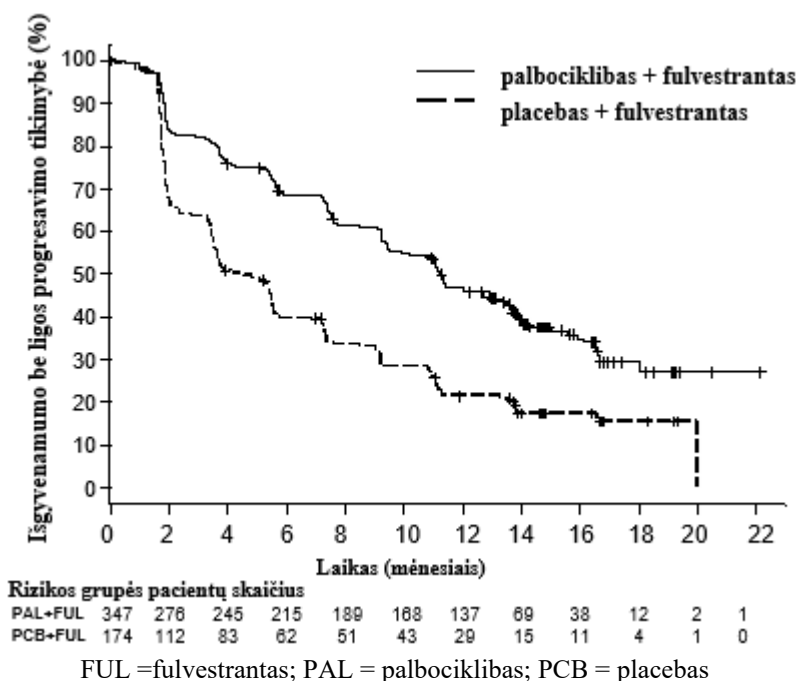
KNA = kliniškai naudingas atsakas; PI = pasikliautinis intervalas; N = pacientų skaičius; OA = objektyvusis atsakas.

Antrinės vertinamosios baigties rezultatai paremti patvirtintu ir nepatvirtintu atsaku pagal RECIST 1.1.

* Statistiškai nereikšmingas rezultatas.

[†] Vienpusio kriterijaus p rodmuo pagal logaritminio rango testą, stratifikuotas pagal metastazių vidaus organuose buvimą ir jautrumą ankstesnėms endokrininėms terapijoms, atsitiktinių imčių atrankos metu.

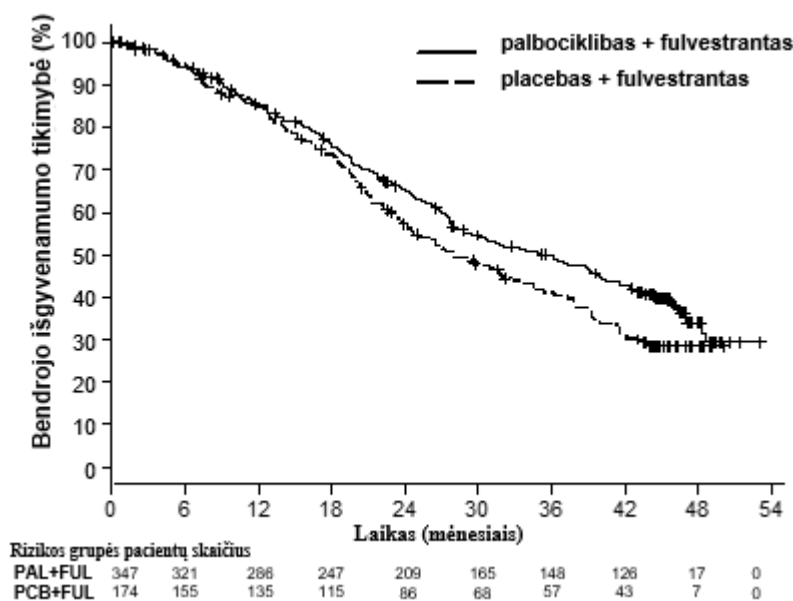
3 pav. Kaplano ir Mejerio išgyvenamumo be ligos progresavimo kreivė (tyrėjų vertinimas, numatyta gydyti populiacija) – PALOMA-3 tyrimas (vertinti duomenys, gauti iki 2015 m. spalio 23 d.)



Ligos progresavimo arba mirties rizikos sumažėjimas palbociclibo plius fulvestranto grupėje pastebėtas visuose atskiruose pogrupiuose, į kuriuos pacientės suskirstytos pagal stratifikacijos

veiksnius ir pirminio vertinimo charakteristikas. Jis buvo akivaizdus premenopauzinės ir perimenopauzinės būklės moterų pogrupyje (RS 0,46 (95 % PI: 0,28, 0,75)), postmenopauzinės būklės moterų pogrupyje (RS 0,52 (95 % PI: 0,40, 0,66)), pacienčių, turinčių metastazių vidaus organuose, pogrupyje (RS 0,50 (95 % PI: 0,38, 0,65)) ir pacienčių, turinčių metastazių ne vidaus organuose, pogrupyje (RS 0,48 (95 % PI: 0,33, 0,71)). Nauda buvo nustatyta nepriklausomai nuo ankstesnių metastazinės būklės terapijų kursų skaičiaus: 0 kursų (RS 0,59 (95 % PI: 0,37, 0,93)), 1 kursas (RS 0,46 (95 % PI: 0,32, 0,64)), 2 kursai (RS 0,48 (95 % PI: 0,30, 0,76]) arba ≥ 3 kursai (RS 0,59 (95 % PI: 0,28, 1,22)).

4 pav. Bendrojo išgyvenamumo Kaplano ir Mejerio kreivė (numatyta gydyti populiacija) – tyrimas PALOMA-3 (vertinti duomenys, gauti iki 2018 m. balandžio 13 d.)



FUL =fulvestrantas; PAL = palbociklibas; PCB = placeboas.

Papildomi veiksmingumo parametrai (OA ir LIPNA), analizuoti vidaus organų liga arba ne vidaus organų liga sergančių pacientų pogrupiuose, pateikti 10 lentelėje.

10 lentelė. Tyrimo PALOMA-3 veiksmingumo rezultatai gydant vidaus organų ligą ir ne vidaus organų ligą (numatyta gydyti populiacija)

	Vidaus organų liga		Ne vidaus organų liga	
	IBRANCE plus fulvestrantas (N=206)	Placebo plus fulvestrantas (N=105)	IBRANCE plus fulvestrantas (N=141)	Placebo plus fulvestrantas (N=69)
OA [% (95 % PI)]	35,0 (28,5, 41,9)	13,3 (7,5, 21,4)	13,5 (8,3, 20,2)	14,5 (7,2, 25,0)
LIPNA, mediana [mėnesiais (ribos)]	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 = pacientų skaičius; PI = pasikliautinis intervalas; OA = objektyvusis atsakas, remiantis patvirtintu ir nepatvirtintu atsaku pagal RECIST 1.1; LIPNA = laikas iki pirmojo naviko atsako.

Simptomai, apie kuriuos pranešė pacientės, vertinti pagal Europos vėžio mokslinių tyrimų ir gydymo organizacijos (angl. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC*) gyvenimo kokybės klausimyną (angl. *Quality of Life Questionnaire, QLQ*) C30 ir jo krūties vėžio modulį (EORTC QLQ-BR23). Per pirminį vertinimą ir ne mažiau nei vieną kartą po pirminio vertinimo šį klausimyną užpildė iš viso 335 pacientės iš palbociklibo plus fulvestranto grupės ir 166 pacientės iš tik fulvestranto grupės.

Laikas iki pablogėjimo buvo iš anksto apibūdintas kaip laikas tarp pirminio vertinimo ir pirmojo skausmingų simptomų rodiklio padidėjimo ≥ 10 taškų, palyginti su pirminiu vertinimu. Gydymą fulvestrantu papildžius palbociklibu simptomų palengvėjimą rodė reikšmingai ilgesnis laikas iki skausmingų simptomų pasunkėjimo, palyginti su gydymu placebu plus fulvestrantas (mediana – 8,0 mėn., palyginti su 2,8 mėn; RS = 0,64 [95 % PI 0,49; 0,85]; $p < 0,001$).

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti IBRANCE tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis, susijusius su krūties karcinomos gydymu (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Palbociklibo farmakokinetika apibūdinta pacientams, turintiems solidinių navikų, įskaitant progresavusį krūties vėžį, ir sveikiems savanoriams.

Absorbcija

Palbociklibo vidutinė C_{max} paprastai nustatoma praėjus 6–12 valandų (T_{max}) po suvartojimo per burną. Palbociklibo absoliutusias biologinis prieinamumas po per burną suvartotos 125 mg dozės siekia 46 %. Dozių diapazone nuo 25 mg iki 225 mg plotas po koncentracijos laiko atžvilgiu kreive (AUC) ir C_{max} iš esmės didėja tiesiogiai proporcingai dozei. Pusiausvyra vartojant dozę vieną kartą kasdien pasiekta per 8 paras. Kartotiniai vieną kartą per parą vartojamas palbociklibas kaupiasi; kaupimosi greičio mediana – 2,4 (diapazonas 1,5–4,2).

Maisto poveikis

Palbociklibo vartojant nevalgius, jo absorbcija ir ekspozicija maždaug 13 % populiacijos buvo labai maža. Pavalgius, palbociklibo ekspozicija šiam nedideliame populiacijos poaibiui padidėjo, tačiau kitoms populiacijos grupėms palbociklibo ekspozicija kliniškai reikšmingai nepakito. Palyginti su palbociklibu, suvartotu per naktį nevalgius, palbociklibo AUC_{inf} ir C_{max} , kai valgyta 1 valandą prieš vartojant palbociklibo ir 2 valandas po jo vartojimo, atitinkamai padidėjo 21 % ir 38 % pavalgius riebaus maisto, 12 % ir 27 % pavalgius mažai riebalų turinčio maisto ir 13 % bei 24 % pavalgius vidutinio riebumo maisto. Be to, vartojant su maistu reikšmingai sumažėjo palbociklibo ekspozicijos kintamumas tam pačiam asmeniui ir lyginant skirtingų asmenų duomenis. Remiantis šiais rezultatais, palbociklibą reikia vartoti su maistu (žr. 4.2 skyrių).

Pasiskirstymas

Palbociklibo susijungimas su žmogaus plazmos baltymais *in vitro* siekė ~85 % ir nuo koncentracijos nepriklausė. Vidutinė nesusirišusio palbociklibo frakcija (f_u) žmogaus plazmoje *in vivo* laipsniškai didėjo blogėjant kepenų funkcijai. Akivaizdžios vidutinio palbociklibo f_u pokyčio žmogaus plazmoje *in vivo* tendencijos blogėjant inkstų funkcijai nenustatyta. *In vitro* palbociklibo patekimas į žmogaus hepatocitus pasireiškė daugiausia vykstant pasyviai difuzijai. Palbociklibas nėra OATP1B1 ar OATP1B3 substratas.

Biotransformacija

In vitro ir *in vivo* tyrimai parodė, kad palbociklibą žmogaus organizme daugiausia metabolizuoja kepenys. Žmonėms per burną suvartojus vieną ^{14}C žymėtą 125 mg palbociklibo dozę, didžiausios apimties pagrindinius metabolinius palbociklibo procesus sudarė oksidacija ir sulfoninimas, o mažos apimties procesus – acilinimas ir gliukuroninimas. Didžiausia plazmoje cirkuliuojančių vaistinio preparato kilmės darinių dalis buvo palbociklibas.

Didžioji dalis medžiagos pasišalino metabolitų pavidalu. Išmatose didžiausią su vaistiniu preparatu susijusių komponentų dalį sudarė palbociklibo konjugatas su sulfamo rūgštimi; tai yra 25,8 % skirtos dozės. *In vitro* tyrimai su žmogaus hepatocitais, kepenų citozolio ir S9 frakcijomis bei

rekombinaciniais sulfotferazės (SULT) fermentais parodė, kad palbociklibo metabolizmą daugiausia vykdo CYP3A ir SULT2A1.

Eliminacija

Per burną suvartoto palbociklibo tikėtino klirensa (CL/F) geometrinis vidurkis progresavusiu krūties vėžiu sergantiems pacientams siekė 63 l/h, o eliminacijos iš plazmos pusperiodis – 28,8 val. 6 sveikiems vyrams per burną suvartojus po vieną ¹⁴C žymėtą palbociklibo dozę, per 15 parų buvo rasta 92 % (mediana) visos suvartotos radioaktyvios dozės; pagrindinis šalinimo būdas buvo šalinimas su išmatomis (74 % dozės), o 17 % dozės rasta šlapime. Suvartojus dozę 2 % nepakitusio palbociklibo pasišalino su išmatomis, o 7 % – su šlapimu.

Kliniškai reikšmingos koncentracijos palbociklibas *in vitro* nėra CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 ir 2D6 inhibitorius ir nėra CYP1A2, 2B6, 2C8 ir 3A4 induktorius.

In vitro vertinimai rodo, kad kliniškai reikšmingos koncentracijos palbociklibui būdinga žema organinių anijonų nešiklių (angl. OAT)1, OAT3, organinių katijonų nešiklio (angl. OCT)2, organinius anijonus transportuojančių polipeptidų (OATP)1B1, OATP1B3 ir tulžies druskų eksporto siurblio (angl. BSEP) slopinamoji geba.

Ypatingos populiacijos

Amžius, lytis ir kūno masė

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, atlikta naudojant 183 vėžiu sergančių pacientų (50 vyrų ir 133 moterų, amžiaus diapazonas nuo 22 iki 89 metų, o kūno masės diapazonas nuo 38 iki 123 kg) duomenis, lytis palbociklibo ekspozicijai poveikio neturėjo, o amžius ir kūno masė palbociklibo ekspozicijai neturėjo kliniškai reikšmingo poveikio.

Vaikų populiacija

Palbociklibo farmakokinetika < 18 metų amžiaus pacientams neįvertinta.

Sutrikusi kepenų funkcija

Farmakokinetikos tyrimo su asmenimis, turinčiais įvairių laipsnių kepenų funkciją, duomenys rodo, kad nesusirišusio palbociklibo ekspozicija (nesusirišusio AUC_{inf}) buvo 17 % mažesnė asmenims, turintiems lengvą kepenų funkcijos sutrikimą (A klasės pagal Child-Pugh skalę), ir atitinkamai 34 % bei 77 % didesnė asmenims, turintiems vidutinį (B klasės pagal Child-Pugh skalę) ir sunkų (C klasės pagal Child-Pugh skalę) kepenų funkcijos sutrikimą, palyginti su asmenimis, kurių kepenų funkcija normali. Didžiausia nesusirišusio palbociklibo ekspozicija (nesusirišusio C_{max}) buvo atitinkamai 7 %, 38 % ir 72 % didesnė esant lengvam, vidutiniams arba sunkiam kepenų funkcijos sutrikimui, palyginti su asmenimis, kurių kepenų funkcija normali. Be to, remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, atlikta naudojant 183 pažengusiu vėžiu sergančių pacientų duomenis, iš kurių 40 pacientų turėjo lengvą kepenų funkcijos sutrikimą pagal JAV nacionalinio vėžio instituto (angl. NCI) klasifikaciją (bendrasis bilirubinas ≤ viršutinė normos riba (VNR), o aspartataminotferazė (AST) > VNR, arba bendrasis bilirubinas nuo > 1,0 iki 1,5 × VNR, o AST rodmuo bet koks), silpnai sutrikusi kepenų funkcija įtakos palbociklibo farmakokinetikai (FK) neturi.

Sutrikusi inkstų funkcija

Farmakokinetikos tyrimų su asmenimis, turinčiais įvairių laipsnių inkstų funkciją, duomenys rodo, kad bendroji palbociklibo ekspozicija (AUC_{inf}) buvo atitinkamai 39 %, 42 % ir 31 % didesnė asmenims, turintiems lengvą (60 ml/min ≤ KrKl < 90 ml/min), vidutinį (30 ml/min ≤ KrKl < 60 ml/min) ir sunkų (KrKl < 30 ml/min) inkstų funkcijos sutrikimą, palyginti su asmenimis, kurių inkstų funkcija normali (KrKl ≥ 90 ml/min). Didžiausia palbociklibo ekspozicija (C_{max}) buvo atitinkamai 17 %, 12 % ir 15 % didesnė esant lengvam, vidutiniams arba sunkiam inkstų funkcijos sutrikimui, palyginti su asmenimis, kurių inkstų funkcija normali. Be to, remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, atlikta naudojant 183 pažengusiu vėžiu sergančių pacientų duomenis, iš kurių 73 pacientai turėjo lengvą inkstų funkcijos sutrikimą, o 29 pacientai turėjo vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimą, silpnai arba vidutiniškai sutrikusi inkstų funkcija įtakos palbociklibo farmakokinetikai neturi. Palbociklibo

farmakokinetikos tyrimų pacientams, kuriems reikia hemodializės, neatlikta.

Etninė kilmė

Farmakokinetikos tyrime su sveikais savanoriais, po vienos per burną suvartotos dozės savanoriams japonams, nustatyta 30 % didesnė palbociklibo AUC_{inf} ir 35 % didesnė C_{max} vertės, palyginti su ne azijiečių kilmės asmenų rodmenimis. Visgi šis radinys nebuvo nuoseklus tolesniuose tyrimuose su japonų arba azijiečių kilmės krūties vėžiu sergančiais pacientais, vartojusiais kelias dozes. Remiantis jungtine farmakokinetikos, saugumo ir veiksmingumo duomenų, gautų iš azijiečių ir ne azijiečių kilmės populiacijų, analize nuspręsta, kad azijiečių rasės asmenims dozės koreguoti nereikia.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Su pagrindiniais tiksliniais organais susiję radiniai, pastebėti pavartojus vienkartinę ir (arba) kartotines dozes, buvo poveikis kraujodaros ir limfodaros bei patinų dauginimosi organams, nustatytas žiurkėms ir šunims, bei poveikis kaulams ir aktyviai augantiems kapliams, nustatytas tik žiurkėms. Šis sisteminis toksiskumas iš esmės nustatytas esant kliniškai reikšmingoms ekspozicijoms pagal AUC. Po 12 savaičių trukusio neįvartojimo laikotarpio įrodyta, kad poveikis kraujodaros ir limfodaros, patinų dauginimosi organams ir kapliams buvo visiškai arba iš dalies grįžtamas, o poveikis kaulams – negrįžtamas. Be to, šunims su implantuotu telemetru skiriant ≥ 4 kartus didesnes nei klinikinė ekspozicija žmonėms dozes pagal C_{max} , nustatytas poveikis širdies ir kraujagyslių sistemai (QTc) pailgėjimas, sumažėjęs širdies susitraukimų dažnis, pailgėjęs RR intervalas ir padidėjęs sistolinis kraujospūdis).

Kancerogeniškumas

Palbociklibo kancerogeniškumas vertintas 6 mėnesių tyrime su transgeninėmis pelėmis ir 2 metų tyrime su žiurkėmis. Transgeninėms pelėms skiriant iki 60 mg/kg per parą dozes (nepastebimo toksinio poveikio lygiui [angl. *No Observed Effect Level*, NOEL] maždaug 11 kartų viršijant klinikinę ekspoziciją žmonėms pagal AUC), palbociklibo kancerogeninio poveikio nenustatyta. Su palbociklibu susiję neoplaziniai radiniai buvo padidėjęs sergamumas centrinės nervų sistemos mikroglijos ląstelių navikais žiurkių patinams, skiriant 30 mg/kg per parą dozes; neoplazinių radinių žiurkių patelėms nenustatyta skiriant visas dozes iki 200 mg/kg per parą. Su palbociklibu susijusio kancerogeninio poveikio NOEL patinams buvo 10 mg/kg per parą (maždaug 2 kartus didesnė nei klinikinė ekspozicija žmonėms pagal AUC), o patelėms – 200 mg/kg per parą (maždaug 4 kartus didesnė nei klinikinė ekspozicija žmonėms pagal AUC). Neoplazinių radinių žiurkių patinams svarba žmonėms nežinoma.

Genotoksiškumas

Palbociklibas neturėjo mutageninio poveikio atliekant bakterijų grįžtamųjų mutacijų tyrimą (AMES) ir nesukėlė chromosomų struktūros aberacijų atliekant žmogaus limfocitų chromosomų aberacijų *in vitro* tyrimą.

Skiriant ≥ 100 mg/kg per parą dozes palbociklibas *in vitro* turėjo aneugeninį poveikį kininių žiurkėnų kiaušialąsčių mikrobranduoliams ir žiurkių patinų kaulų čiulpams. Ekspozicija gyvūnams esant nepastebimo aneugeninio poveikio lygiui buvo maždaug 7 kartus didesnė nei klinikinė ekspozicija žmonėms pagal AUC.

Neigiamas poveikis vaisingumui

Tiriant iki 300 mg/kg per parą dozes (maždaug 3 kartus didesnes nei klinikinė ekspozicija žmonėms pagal AUC) palbociklibas neveikė žiurkių patelių poravimosi arba vaisingumo, o atliekant kartotinių dozių toksiskumo tyrimus su žiurkėmis skiriant 300 mg/kg dozes ir su šunimis skiriant 3 mg/kg per parą dozes (maždaug 5 ir 3 kartus didesnes nei klinikinė ekspozicija žmonėms) neigiamo poveikio patelių su reprodukcija susijusiems audiniams nenustatyta.

Remiantis ikiklinikiniais tyrimais su žiurkėmis ir šunimis manoma, kad palbociklibas gali turėti neigiamą poveikį vyrų reprodukinei funkcijai ir vaisingumui. Sėklidėse, prielipuose, prostatoje ir

sėklinėse pūslelėse nustatyti su palbociklibu susiję pakitimai buvo organų masės sumažėjimas, atrofija arba degeneracija, hipospermija, ląstelinės apnašos latakų viduje, sumažėjęs spermos judrumas ir tankis bei susilpnėjusi sekrecija. Šie radiniai nustatyti žiurkėms ir (arba) šunims, kai ekspozicija buvo atitinkamai ≥ 9 kartus didesnė arba subterapinė, palyginti su klinicine ekspozicija žmonėms pagal AUC. Nevartojant vaistinio preparato neigiamas poveikis patinų dauginimosi organams žiurkėms iš dalies atsistatė po 4 savaitių, o šunims – po 12 savaitių. Nepaisant šių patinų dauginimosi organų pakitimų, poveikio žiurkių patinų poravimuisi arba vaisingumui, esant 13 kartų didesnei ekspozicijai nei klinikinė ekspozicija žmonėms pagal AUC, nenustatyta.

Toksinis poveikis vystymuisi

Palbociklibas veikia kaip grįžtamojo poveikio nuo ciklino priklausomų 4-ojo ir 6-ojo tipų kinazių, kurios reguliuoja ląstelių augimą ir dalijimąsi, inhibitorius, todėl vartojamas nėštumo laikotarpiu jis gali kelti pavojų vaisiui. Vaikingoms gyvūnų patelėms palbociklibas buvo fetotoksiškas. Žiurkėms skiriant ≥ 100 mg/kg per parą dozes nustatytas skeleto sklaidos trūkumų padažnėjimas (dažniau nustatytas šonkaulių ant septintojo kaklinio slankstelio buvimas). Skiriant vaikingoms žiurkių patelėms toksiškas 300 mg/kg per parą dozes (3 kartus didesnes nei klinikinė ekspozicija žmonėms pagal AUC) nustatytas vaisiaus kūno masės sumažėjimas, o skiriant vaikingoms triušių patelėms toksiškas 20 mg/kg per parą dozes (4 kartus didesnes nei klinikinė ekspozicija žmonėms pagal AUC) nustatytas skeleto sklaidos trūkumų, įskaitant mažesnius priekinių galūnių pirštakaulius, padažnėjimas. Faktinės ekspozicijos vaisiaus organizme ir prasiskverbimo per placentos barjerą tyrimų neatlikta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys

Mikrokristalinė celiuliozė
Laktozė monohidratas
Karboksietilkrakmolo A natrio druska
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas
Magnio stearatas

Kapsulės apvalkalas

Želatina
Raudonasis geležies oksidas (E172)
Geltonasis geležies oksidas (E172)
Titano dioksidas (E171)

Užrašų rašalas

Šelakas
Titano dioksidas (E171)
Amonio hidroksidas (28% tirpalas)
Propilenglikolis
Simetikonas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

4 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

PVC / PCTFE / PVC/Al lizdinė plokštelė, kurioje yra 7 kietosios kapsulės (viena kapsulė kiekviename skyrelyje) . Kiekvienoje dėžutėje yra 21 kietoji kapsulė (pakuotėje yra 3 lizdinės plokštelės) arba 63 kietosios kapsulės (pakuotėje yra 9 lizdinės plokštelės).

DTPE buteliukai su PP uždoriu, kuriuose yra 21 kietoji kapsulė.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

IBRANCE 75 mg kietosios kapsulės
EU/1/16/1147/001
EU/1/16/1147/002
EU/1/16/1147/007

IBRANCE 100 mg kietosios kapsulės
EU/1/16/1147/003
EU/1/16/1147/004
EU/1/16/1147/008

IBRANCE 125 mg kietosios kapsulės
EU/1/16/1147/005
EU/1/16/1147/006
EU/1/16/1147/009

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2016 m. lapkričio 09 d.
Paskutinio perregistravimo data 2021 m. liepos 16 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

IBRANCE 75 mg plėvele dengtos tabletės
IBRANCE 100 mg plėvele dengtos tabletės
IBRANCE 125 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

IBRANCE 75 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 75 mg palbociklibo.

IBRANCE 100 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg palbociklibo.

IBRANCE 125 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 125 mg palbociklibo.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

IBRANCE 75 mg plėvele dengtos tabletės

Apskritos, 10,3 mm, šviesiai violetinės, plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „Pfizer“, o kitoje pusėje – „PBC 75“.

IBRANCE 100 mg plėvele dengtos tabletės

Ovalios, 15,0 x 8,0 mm, žalios, plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „Pfizer“, o kitoje pusėje – „PBC 100“.

IBRANCE 125 mg plėvele dengtos tabletės

Ovalios, 16,2 x 8,6 mm, šviesiai violetinės, plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „Pfizer“, o kitoje pusėje – „PBC 125“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

IBRANCE skirtas lokaliai išplitusio arba metastazavusio krūties vėžio gydymui, kai hormonų receptorių (HR) rodmuo yra teigiamas, o žmogaus epidermio augimo faktoriaus 2-ojo tipo receptorių (angl. *human epidermal growth factor receptor 2*, HER2) rodmuo neigiamas:

- derinyje su aromatazės inhibitoriumi;
- derinyje su fulvestrantu moterims, kurioms prieš tai taikyta endokrininė terapija (žr. 5.1 skyrių).

Moterims, premenopauzės ir perimenopauzės laikotarpiu, endokrininę terapiją reikia derinti su luteinizuojančio hormono išsiskyrimą stimuliuojančio hormono (LHAH, angl. *luteinizing hormone-releasing hormone* [LHRH]) agonistu.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą IBRANCE pradėti ir prižiūrėti turi gydytojas, turintis vaistinių preparatų nuo vėžio skyrimo patirties.

Dozavimas

Rekomenduojamoji dozė yra 125 mg palbociklibo vieną kartą per parą, gydymą tęsiant 21 parą iš eilės ir paskui darant 7 parų pertrauką (grafikas 3/1), kai visą ciklą sudaro 28 paros. Gydymas IBRANCE tęsiamas, kol stebima jo klinikinė nauda pacientui arba kol pasireiškia nepriimtinas toksinis poveikis.

Kartu su palbociklibu aromatazės inhibitorių reikia skirti pagal dozavimo grafiką, nurodytą preparato charakteristikų santraukoje. Moterims, kurioms prasidėjusi premenopauzė arba perimenopauzė, palbociklibo derinyje su aromatazės inhibitoriumi reikia visada skirti ir LHAH agonistų (žr.4.4 skyrių).

Kartu su palbociklibu skiriamo fulvestranto rekomenduojamoji dozė yra 500 mg, vaistinio preparato leidžiant į raumenis 1-ąją, 15-ąją ir 29-ąją paromis, o paskui – vieną kartą per mėnesį. Žiūrėkite fulvestranto preparato charakteristikų santrauką. Moterims, kurioms prasidėjusi premenopauzė arba perimenopauzė, prieš pradėdant gydymą palbociklibo deriniu su fulvestrantu ir šio gydymo metu, vadovaujantis vietos klinicine praktika reikia skirti LHAH agonistų.

Pacientes reikia paskatinti dozę vartoti maždaug tuo pačiu paros metu. Jeigu pacientė išvemė arba praleidžia dozę, tą parą papildomos dozės vartoti negalima. Tolesnę skirtą dozę reikia vartoti įprastu paros laiku.

Dozės koregavimas

IBRANCE dozę keisti rekomenduojama atsižvelgiant į vaistinio preparato saugumą ir toleravimą konkrečiam žmogui.

Norint suvaldyti tam tikras nepageidaujamas reakcijas gali reikėti laikinai sustabdyti (atidėti) vartojimą ir (arba) sumažinti dozę arba visiškai nutraukti vartojimą pagal grafikus, pateiktus 1, 2 ir 3 lentelėse (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

1 lentelė. IBRANCE dozės keitimo rekomendacijos pasireiškus nepageidaujamų reakcijų

Dozavimo lygis	Dozė
Rekomenduojamoji dozė	125 mg per parą
Pirmasis dozės mažinimas	100 mg per parą
Antrasis dozės mažinimas	75 mg per parą *

* Jeigu reikia dar sumažinti dozę ir skirti mažiau nei 75 mg per parą, gydymą nutraukite.

Bendrajį kraujo tyrimą reikia atlikti prieš pradėdant gydymą IBRANCE ir kiekvieno ciklo pradžioje bei pirmųjų 2 ciklų 15-ąją parą arba atsižvelgiant į klinikinės indikacijas.

Pacientams, per pirmuosius 6 ciklus patyrusiems ne didesnio kaip 1-ojo arba 2-ojo laipsnių neutropeniją, per tolesnius ciklus reikia kas 3 mėnesius stebėti visų kraujo kūnelių skaičius prieš pradėdant ciklą ir kai reikia pagal klinikinės indikacijas.

IBRANCE rekomenduojama skirti, jeigu absoliutūs neutrofilų skaičius (ANS) $\geq 1\ 000/\text{mm}^3$, o kraujo trombocitų skaičius $\geq 50\ 000/\text{mm}^3$.

2 lentelė. IBRANCE dozės keitimas ir hematologinio toksinio poveikio valdymas

Laipsnis pagal CTCAE	Dozės keitimas
1 arba 2 laipsnis	Dozės koreguoti nereikia.
3 laipsnis ^a	<p>1-oji ciklo para Sustabdykite IBRANCE vartojimą, kol atsistatys ≤ 2 laipsnio būklė, ir per 1 savaitę pakartokite bendrąjį kraujo tyrimą. Atsistačius ≤ 2-ojo laipsnio būklei tolesnį ciklą pradėkite skirdami tokią pačią dozę.</p> <p>15-oji pirmųjų 2 ciklų para Jeigu 15-ąją parą nustatomas 3 laipsnis, tęskite tokios pačios IBRANCE dozės vartojimą iki ciklo pabaigos ir pakartokite bendrąjį kraujo tyrimą 22-ąją parą. Jeigu 22-ąją parą nustatomas 4 laipsnis, žr. dozės keitimo gaires esant 4-ajam laipsniui toliau.</p> <p>Jeigu 3-iojo laipsnio neutropenija neatsistato ilgiau (> 1 savaitę) arba 3-iojo laipsnio neutropenija kartojasi tolesnių ciklų 1-ąją parą, apsvarstykite galimybę skirti mažesnę dozę.</p>
3-iojo laipsnio ANSb (nuo $< 1\ 000$ iki $500/\text{mm}^3$) + karščiavimas $\geq 38,5$ °C ir (arba) infekcija	Bet kuriuo metu: Sustabdykite IBRANCE vartojimą, kol atsistatys ≤ 2 laipsnio būklė. Tęskite gydymą artimiausia mažesne doze.
4 laipsnis ^a	Bet kuriuo metu: Sustabdykite IBRANCE vartojimą, kol atsistatys ≤ 2 laipsnio būklė. Tęskite gydymą artimiausia mažesne doze.

Laipsniai nustatomi pagal 4.0 versijos CTCAE.

ANS = absoliutus neutrofilų skaičius; CTCAE = angl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (bendrieji nepageidaujamų reiškinių terminijos kriterijai); ANR = apatinė normos riba

^a Lentelė taikoma visoms hematologinėms nepageidaujamoms reakcijoms, išskyrus limfopeniją (nebent ji būtų susijusi su klinikiniais reiškiniais, pvz., oportunistinėmis infekcijomis).

^b ANS, 1-asis laipsnis: ANS $< \text{ANR} - 1\ 500/\text{mm}^3$; 2-asis laipsnis: ANS $1\ 000 - < 1\ 500/\text{mm}^3$; 3-asis laipsnis: ANS $500 - < 1\ 000/\text{mm}^3$; 4-asis laipsnis: ANS $< 500/\text{mm}^3$.

3 lentelė. IBRANCE dozės keitimas ir nehematologinio toksinio poveikio valdymas

Laipsnis pagal CTCAE	Dozės keitimas
1 arba 2 laipsnis	No dose adjustment is required.
≥ 3 laipsnio nehematologinis toksinis poveikis (jei tęsiasi nepaisant medicininio gydymo)	<p>Sustabdykite vartojimą, kol simptomai pagerės iki</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≤ 1 laipsnio; • ≤ 2 laipsnio (nesant saugumo rizikos pacientui). <p>Tęskite gydymą artimiausia mažesne doze.</p>

Laipsniai nustatomi pagal 4.0 versijos CTCAE.

CTCAE = angl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (bendrieji nepageidaujamų reiškinių terminijos kriterijai).

Reikia visam laikui nutraukti IBRANCE skyrimą pacientams, sergantiems sunkia intersticine plaučių liga (IPL) / pneumonitu (žr. 4.4 skyrių).

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

Pacientams, kuriems ≥ 65 metai, IBRANCE dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, turintiems lengvą arba vidutinį kepenų funkcijos sutrikimą (A ir B klasių pagal Čaildo ir Pju (*Child-Pugh*) skalę), IBRANCE dozė koreguoti nereikia. Pacientams, turintiems sunkų kepenų funkcijos sutrikimą (C klasės pagal Child-Pugh skalę), rekomenduojamoji IBRANCE dozė yra 75 mg vieną kartą per parą pagal grafiką 3/1 (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, turintiems lengvą, vidutinį arba sunkų inkstų funkcijos sutrikimą (kreatinino klirensas (KrKl) ≥ 15 ml/min), IBRANCE dozės koreguoti nereikia. Duomenų apie pacientus, kuriems reikia hemodializės, nepakanka, todėl dozės koregavimo rekomendacijų šiai pacientų populiacijai pateikti negalima (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

IBRANCE saugumas ir veiksmingumas vaikams ir < 18 metų paaugliams neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

IBRANCE skirtas vartoti per burną. Tabletes galima vartoti valgio metu arba nevalgius (žr. 5.2 skyrių). Palbociklibo negalima vartoti su greipfrutais arba greipfrutų sultimis (žr. 4.5 skyrių).

IBRANCE tabletes reikia nuryti nepažeistas (prieš nuryjant jų negalima kramtyti, trinti arba dalyti). Jeigu tabletė lūžusi, skilusi ar kitaip pažeista, jos ryti negalima.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

IBRANCE gydomiems pacientams negalima vartoti paprastosios jonažolės preparatų (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Premenopauzinės ir perimenopauzinės būklės moterims

Palbociklibo kartu su aromatazės inhibitoriumi skiriant premenopauzinės ir perimenopauzinės būklės moterims, reikia atlikti kiaušidžių abliaciją arba taikyti slopinamąjį gydymą LHAH agonistu, dėl aromatazės inhibitorių veikimo mechanizmo. Palbociklibas kombinacijoje su fulvestrantu skiriant premenopauzinės ir perimenopauzinės būklės moterims buvo tirtas tik derinyje su LHAH agonistu.

Kritinės vidaus organų ligos

Palbociklibo veiksmingumas ir saugumas pacientams su kritinėmis vidaus organų ligomis nebuvo tirtas (žr. 5.1 skyrių).

Hematologiniai sutrikimai

Pacientams, kuriems išsivysto 3-iojo arba 4-ojo laipsnio neutropenija, rekomenduojama nutraukti vaistinio preparato vartojimą, sumažinti dozę arba atidėti gydymo ciklą pradžią. Turi būti atliekamas atitinkamas monitoringas (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Intersticinė plaučių liga / pneumonitas

Pacientams, gydomiems IBRANCE, jį skiriant kartu su endokrinine terapija, gali išsivystyti sunki, pavojinga gyvybei arba mirtina IPL / pneumonitas.

Klinikinių tyrimų metu (PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3) įvairių laipsnių IPL / pneumonitas išsivystė 1,4 % IBRANCE gydytų pacientų: 0,1 % nustatyta 3-iojo laipsnio, nebuvo nustatyta 4-ojo

laipsnio ligos arba mirties atvejų. Poregistraciniu laikotarpiu stebėti papildomi IPL / pneumonito atvejai, pranešta apie mirties atvejus (žr. 4.8 skyrių).

Reikia stebėti pacientus, ar nepasireiškia su plaučiais susijusių simptomų, rodančių IPL / pneumonitą (pvz., hipoksija, kosulys, dispnėja). Jeigu pacientams pasireiškia naujų su kvėpavimu susijusių simptomų arba jie sustiprėja ir įtariama, kad išsivystė IPL / pneumonitas, reikia nedelsiant nutraukti IBRANCE skyrimą ir įvertinti paciento būklę. Reikia visam laikui nutraukti IBRANCE skyrimą pacientams, sergantiems sunkia IPL / pneumonitu (žr. 4.2 skyrių).

Infekcijos

IBRANCE turi mielosupresinių savybių, todėl jo vartojantys pacientai gali būti imlesni infekcijoms.

Atsižvelgiant į atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų pranešimus, pacientams, gydytiems IBRANCE, infekcijų pasireiškė dažniau nei atitinkamą palyginamąjį vaistinių preparatų vartojusiems pacientams. IBRANCE skiriant su bet koku kitu vaistiniu preparatu 3-iojo laipsnio infekcijų pasireiškė 5,6 % pacientų, o 4-ojo laipsnio infekcijų – 0,9 % pacientų (žr. 4.8 skyrių).

Pacientus reikia stebėti dėl infekcijų požymių ir simptomų bei taikyti reikiamą medicininį gydymą (žr. 4.2 skyrių).

Gydytojai turi informuoti pacientus, kad jie nedelsdami praneštų apie bet kokius karščiavimo epizodus.

Venų tromboembolija

Buvo pranešta apie venų tromboembolijos atvejus IBRANCE gydytiems pacientams (žr. 4.8 skyrių). Reikia stebėti pacientus, ar nėra giliųjų venų trombozės ir plaučių embolijos požymių bei simptomų, ir atitinkamai juos gydyti.

Sutrikusi kepenų funkcija

Reikia atsargiai skirti IBRANCE pacientams, turintiems vidutinį arba sunkų kepenų funkcijos sutrikimą, ir atidžiai stebėti toksinio poveikio požymius (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Sutrikusi inkstų funkcija

Reikia atsargiai skirti IBRANCE pacientams, turintiems vidutinį arba sunkų inkstų funkcijos sutrikimą, ir atidžiai stebėti toksinio poveikio požymius (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Gydymas kartu su CYP3A4 inhibitoriais arba induktoriais

Stiprūs CYP3A4 inhibitoriai gali padidinti toksiškumą (žr. 4.5 skyrių).

Gydant palbociklibu reikia vengti kartu vartoti stiprių CYP3A inhibitorių.

Šiuos vaistinius preparatus skirti kartu galima tik atidžiai įvertinus galimą naudą ir riziką. Jeigu negalima išvengti vartojimo kartu, IBRANCE dozę reikia sumažinti iki 75 mg vieną kartą per parą. Nutraukus stipraus inhibitoriaus vartojimą ir praėjus 3–5 inhibitoriaus pusperiodžiams, IBRANCE dozę reikia padidinti iki dozės, vartotos prieš skiriant stipraus CYP3A inhibitoriaus (žr. 4.5 skyrių).

Skiriant kartu su CYP3A induktoriais gali sumažėti palbociklibo ekspozicija ir dėl to padidėti neveiksmingumo rizika, todėl reikia vengti palbociklibą skirti kartu su stipriais CYP3A4 induktoriais. Palbociklibo skiriant kartu su vidutinio stiprumo CYP3A induktoriais dozės koreguoti nereikia (žr. 4.5 skyrių).

Vaisingo amžiaus moterys arba jų partneriai

Vaisingo amžiaus moterys arba tokių moterų partneriai turi naudoti labai veiksmingą kontracepcijos

metodą gydymo IBRANCE metu (žr. 4.6 skyrių).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Palbociklibą daugiausia metabolizuoja CYP3A ir sulfotransferazės (SULT) fermentas SULT2A1. *In vivo* palbociklibas veikia kaip silpnas nuo laiko priklausomas CYP3A inhibitorius.

Kitų vaistinių preparatų poveikis palbociklibo farmakokinetinėms savybėms

CYP3A inhibitorių poveikis

Skiriant daugines 200 mg itrakonazolo dozes kartu su vienkartinė 125 mg palbociklibo doze, bendroji palbociklibo ekspozicija (AUC_{inf}) padidėjo maždaug 87 %, o didžiausia koncentracija (C_{max}) – 34 %, palyginti su vienkartinė 125 mg palbociklibo doze, vaistinio preparato skiriant vieno.

Reikia vengti kartu vartoti stiprius CYP3A inhibitorius, įskaitant klaritromiciną, indinavirą, itrakonazolą, ketokonazolą, lopinavirą / ritonavirą, nefazodoną, nelfinavirą, pozakonazolą, sakvinavirą, telaprevirą, telitromiciną ir vorikonazolą bei greipfrutus arba greipfrutų sultis ir kitus (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Skiriant kartu su silpnais ir vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriais dozės koreguoti nereikia.

CYP3A induktorių poveikis

Skiriant daugines 600 mg rifampino dozes su vienkartinė 125 mg palbociklibo doze, palbociklibo AUC_{inf} sumažėjo 85 %, o C_{max} – 70 %, palyginti su vienkartinė 125 mg palbociklibo doze, vaistinio preparato skiriant vieno.

Reikia vengti kartu vartoti stiprius CYP3A induktorius, įskaitant karbamazepiną, enzalutamidą, fenitoiną, rifampiną ir paprastąją jonažolę bei kitus (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Skiriant daugines 400 mg per parą modafinilo (vidutinio stiprumo CYP3A induktoriaus) dozes su vienkartinė 125 mg IBRANCE doze, palbociklibo AUC_{inf} sumažėjo 32 %, o C_{max} – 11 %, palyginti su vienkartinė 125 mg IBRANCE doze, vaistinio preparato skiriant vieno. Skiriant kartu su vidutinio stiprumo CYP3A induktoriais dozės koreguoti nereikia (žr. 4.4 skyrių).

Rūgštingumą mažinančių vaistinių preparatų poveikis

Skiriant daugines PSI rabeprazolo dozes su viena 125 mg IBRANCE tablete nevalgius, palbociklibo absorbcijos greitis ir dydis buvo tokie patys, kaip ir skiriant tik vieną 125 mg IBRANCE tabletę.

Atsižvelgiant į tai, kad H₂ receptorių antagonistai ir vietinio poveikio antacidai skrandžio pH veikia mažiau nei PSI, kliniškai reikšmingo H₂ receptorių antagonistų arba vietinio poveikio antacidų poveikio palbociklibo ekspozicijai nesitikima.

Palbociklibo poveikis kitų vaistinių preparatų farmakokinetinėms savybėms

Palbociklibas veikia kaip silpnas nuo laiko priklausomas CYP3A inhibitorius, kai jo vartojama po 125 mg kasdien ir pasiekama pusiausvyra. Skiriant daugines palbociklibo dozes su midazolamu, midazolamo AUC_{inf} vertė padidėjo 61 %, o C_{max} vertė – 37 %, palyginti su vertėmis vartojant vien midazolamą.

Jautriųjų CYP3A substratų, kuriems būdingas siauras terapinis indeksas (pvz., alfentanilo, ciklosporino, dihidroergotamino, ergotamino, everolimuzo, fentanilio, pimozido, chinidino, sirolimuzo ir takrolimuzo), dozę skiriant juos kartu su IBRANCE gali reikėti sumažinti, nes IBRANCE gali didinti jų ekspoziciją.

Palbociklibo ir letrozolo sąveika

Krūties vėžiu sergančių pacienčių klinikinio tyrimo nepageidaujamos vaistinių preparatų sąveikos (VS) vertinimo dalies duomenys rodo, kad palbociklibo ir letrozolo vaistinių preparatų sąveikos šiuos du vaistinius preparatus skiriant kartu nėra.

Tamoksifeno poveikis palbociklibo ekspozicijai

Nepageidaujamos VS tyrimo su sveikais vyrais duomenys rodo, kad vieną palbociklibo dozę skyrus su dauginėmis tamoksifeno dozėmis palbociklibo ekspozicija, palyginti su vien palbociklibo vartojimu, praktiškai nepakito.

Palbociklibo ir fulvestranto sąveika

Krūties vėžiu sergančių pacienčių klinikinio tyrimo duomenys rodo, kad kliniškai reikšmingos nepageidaujamos palbociklibo ir fulvestranto vaistinių preparatų sąveikos šiuos 2 vaistinius preparatus skiriant kartu nenustatyta.

Palbociklibo ir geriamųjų kontraceptikų sąveika

Palbociklibo vaistinių preparatų sąveikos su geriamaisiais kontraceptikais tyrimų neatlikta (žr. 4.6 skyrių).

In vitro tyrimai su nešikliais

Remiantis *in vitro* duomenimis manoma, kad palbociklibas slopina žarnyno P glikoproteino (P-gp) ir krūties vėžio atsparumo baltymo (KVAB) vykdomą pernašą, todėl palbociklibo vartojimas su vaistiniais preparatais, kurie yra P-gp substratai (pvz., digoksinas, dabigatranas, kolchicinas) arba KVAB substratai (pvz., pravastatinas, rozuvastatinas, sulfasalazinas), gali sustiprinti šių vaistinių preparatų terapinį poveikį ir nepageidaujamas reakcijas.

Remiantis *in vitro* duomenimis, palbociklibas gali slopinti pereinamosios nešiklį, vadinamą organiniu katijonų nešikliu 1 (angl. *Organic Cationic Transporter*, OCT1), ir taip padidinti šio nešiklio vaistinių preparatų substratų (pvz., metformino) ekspoziciją.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys/ Kontracepcija vyrams ir moterims

Vaisingo amžiaus moterys, vartojančios šį vaistinį preparatą, arba jų partneriai gydymo metu ir ne trumpiau kaip 3 savaites arba 14 savaičių po gydymo baigimo turi naudoti tinkamus kontracepcijos metodus (pvz., dvigubą barjerinę kontracepciją) (žr. 4.5 skyrių).

Nėštumas

Duomenų apie palbociklibo vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). IBRANCE nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims, kurios nevartoja kontracepcijos priemonių.

Žindymas

Tyrimų, vertinančių palbociklibo poveikį žmonių arba gyvūnų pieno gamybai, vaistinio preparato buvimą motinos piene arba jo poveikį žindomam kūdikiui, neatlikta. Nežinoma, ar palbociklibo išsiskiria į motinos pieną. Palbociklibą vartojančioms moterims žindyti negalima.

Vaisingumas

Atliekant ikiklinikinius reprodukcijos tyrimus poveikio žiurkių rujos ciklui (žiurkių patelėms) arba poravimuisi ir vaisingumui (patinams arba patelėms) nenustatyta, tačiau klinikinių duomenų, susijusių su žmonių vaisingumu, negauta. Remiantis ikiklinikinių saugumo tyrimų radiniais, susijusiais su poveikiu patinų dauginimosi organams (sėklinių latakų degeneracija sėklidėse, sėklidės prielipo hipospermija, sumažėjęs spermos judrumas ir tankis bei sumažėjusi prostatos sekrecija), gydymas palbociklibu gali neigiamai veikti vyrų vaisingumą (žr. 5.3 skyrių), todėl vyrams prieš pradėdant gydymą IBRANCE galbūt reikia apsvarstyti galimybę užkonservuoti spermą.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

IBRANCE gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai, tačiau palbociklibas gali sukelti nuovargį, todėl pacientai turi būti atsargūs vairuodami arba valdydami mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Bendrasis IBRANCE saugumo profilis nustatytas pagal 872 pacienčių, vartojusių palbociklibo kartu su endokrininės terapijos vaistiniais preparatais (N = 527 kartu su letrozolu, o N = 345 kartu su fulvestrantu), duomenis, gautus atliekant atsitiktinių imčių klinikinius tyrimus su HR teigiamu, HER2 neigiamu pažengusiu arba metastazavusiu krūties vėžiu sergančiomis pacientėmis.

Dažniausios ($\geq 20\%$) įvairių laipsnių nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą (NRV), apie kurias pranešta pacientams vartojant palbociklibo atsitiktinių imčių klinikiniuose tyrimuose, buvo neutropenija, infekcijos, leukopenija, nuovargis, pykinimas, stomatitas, anemija, viduriavimas, alopecija ir trombocitopenija. Dažniausios ($\geq 2\%$) ≥ 3 laipsnio nepageidaujamos reakcijos į palbociklibą buvo neutropenija, leukopenija, anemija, aspartataminotransferazės (AST) padidėjimas, nuovargis, infekcijos ir alaninaminotransferazės (ALT) padidėjimas.

Atliekant atsitiktinių imčių klinikinius tyrimus mažinti arba keisti dozę dėl bet kurios nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą reikėjo 38,4 % IBRANCE vartojusių pacientų, neatsižvelgiant į vaistinių preparatų derinį.

Visiškai nutraukti vartojimą dėl nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą atliekant atsitiktinių imčių klinikinius tyrimus reikėjo 5,2 % IBRANCE vartojusių pacientų, neatsižvelgiant į vaistinių preparatų derinį.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

4 lentelėje pateiktos NRV iš 3 atsitiktinių imčių tyrimų jungtinių duomenų rinkinio. Vidutinė gydymo palbociklibu trukmė pagal jungtinius duomenis galutinės BI analizės metu buvo 14,8 mėnesių.

5 lentelėje pateikti laboratorinių tyrimų nukrypimai pagal 3 atsitiktinių imčių tyrimų jungtinių duomenų rinkinį.

Nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal organų sistemų klasę ir dažnio kategoriją. Dažnio kategorijos apibūdinamos taip: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$) ir nedažni (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$). Kiekvienoje dažnio kategorijoje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

4 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą pagal 3 atsitiktinių imčių tyrimų jungtinių duomenų rinkinį (N = 872)

Organų sistemų klasė Dažnis Standartinis terminas ^a (ST)	Visų laipsnių n (%)	3-iojo laipsnio n (%)	4-ojo laipsnio n (%)
Infekcijos ir infestacijos <i>Labai dažni</i> Infekcijos ^b	516 (59.2)	49 (5.6)	8 (0.9)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai <i>Labai dažni</i> Neutropenija ^c Leukopenija ^d Anaemija ^e Trombocitopenija ^f	716 (82.1) 424 (48.6) 258 (29.6) 194 (22.2)	500 (57.3) 254 (29.1) 45 (5.2) 16 (1.8)	97 (11.1) 7 (0.8) 2 (0.2) 4 (0.5)
<i>Dažni</i> Febrilinė neutropenija	12 (1.4)	10 (1.1)	2 (0.2)
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai <i>Labai dažni</i> Sumažėjęs apetitas	152 (17.4)	8 (0.9)	0 (0.0)
Nervų sistemos sutrikimai <i>Dažni</i> Disgeuzija	79 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Akių sutrikimai <i>Dažni</i> Neryškus matymas Sustiprėjęs ašarojimas Akių sausėjimas	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)
Kraujagyslių sutrikimai <i>Dažni</i> Venų tromboembolija ^{*j}	28 (3,2)	11 (1,3)	7 (0,8)
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai <i>Dažni</i> Kraujavimas iš nosies IPL/ pneumonitas ^{*i}	77 (8.8) 12 (1.4)	0 (0.0) 1 (0.1)	0 (0.0) 0 (0.0)
Virškinimo trakto sutrikimai <i>Labai dažni</i> Stomatitas ^g Pykinimas Viduriavimas Vėmimas	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)
Odos ir poodinio audinio sutrikimai <i>Labai dažni</i> Išbėrimas ^h Alopecija Odos sausėjimas <i>Dažni</i> Delnų ir padų eritrodizestezijs sindromas [*] <i>Nedažni</i> Odos raudonoji vilkligė [*] Daugiaformė eritema	158 (18.1) 234 (26.8) 93 (10.7) 16 (1,8) 1 (0,1) 1 (0,1)	7 (0.8) N/A 0 (0.0) 0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0)	0 (0.0) N/A 0 (0.0) 0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0)
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai <i>Labai dažni</i> Nuovargis Asthenija Karščiavimas	362 (41.5) 118 (13.5) 115 (13.2)	23 (2.6) 14 (1.6) 1 (0.1)	2 (0.2) 1 (0.1) 0 (0.0)
Tyrimai <i>Labai dažni</i> ALT padidėjimas AST padidėjimas	92 (10.6) 99 (11.4)	18 (2.1) 25 (2.9)	1 (0.1) 0 (0.0)

ALT = alaninaminotransferazė; AST=aspartataminotransferazė; IPL = intersticinė plaučių liga; N/n = pacientų skaičius; nenustatyta = nėra duomenų.

- * Nepageidaujama reakcija į vaistinį preparatą, nustatyta poregistraciniu laikotarpiu.
- ST išvardyti pagal MedDRA 17.1.
 - Infekcijos apima visus ST, įeinančius į organų sistemų klasę „Infekcijos ir infestacijos“.
 - Neutropenija apima šiuos ST: neutropenija, sumažėjęs neutrofilų skaičius.
 - Leukopenija apima šiuos ST: leukopenija, sumažėjęs baltųjų kraujo kūnelių skaičius.
 - Anemija apima šiuos ST: anemija, sumažėjęs hemoglobino kiekis, sumažėjęs hematokritas.
 - Trombocitopenija apima šiuos ST: trombocitopenija, sumažėjęs trombocitų skaičius.
 - Stomatitas apima šiuos ST: aftinis stomatitas, cheilitas, glositas, glosodinija, burnos išopėjimas, gleivinės uždegimas, burnos skausmas, burnaryklės diskomfortas, burnaryklės skausmas, stomatitas.
 - Išbėrimas apima šiuos ST: išbėrimas, makulopapulinis išbėrimas, pruritinis išbėrimas, eriteminis išbėrimas, papulinis išbėrimas, dermatitas, akneforminis dermatitas, toksinis odos išbėrimas.
 - IPL / pneumonitas apima visus ST, apie kuriuos pranešta ir kurie įeina į standartizuotos duomenų bazės MedDRA rubriką „Intersticinė plaučių liga“ (siaurąja prasme).
 - Venų tromboembolija apima šiuos ST: plaučių embolija, embolija, giliųjų venų trombozė, periferinė embolija, trombozė.

5 lentelė. Laboratorinių tyrimų nukrypimai pagal 3 atsitiktinių imčių tyrimų jungtinių duomenų rinkinį (N = 872)

Laboratorinių tyrimų nukrypimai	IBRANCE plus letrozolas arba fulvestrantas			Palyginamojo vaistinio preparato grupės*		
	Visų laipsnių %	3-iojo laipsnio %	4-ojo laipsnio %	Visų laipsnių %	3-iojo laipsnio %	4-ojo laipsnio %
BKK sumažėjimas	97.4	41.8	1.0	26.2	0.2	0.2
Neutrofilų sumažėjimas	95.6	57.5	11.7	17.0	0.9	0.6
Anemija	80.1	5.6	N/A	42.1	2.3	N/A
Trombocitų sumažėjimas	65.2	1.8	0.5	13.2	0.2	0.0
AST padidėjimas	55.5	3.9	0.0	43.3	2.1	0.0
ALT padidėjimas	46.1	2.5	0.1	33.2	0.4	0.0

BKK = baltieji kraujo kūneliai; AST = aspartataminotransferazė; ALT = alaninaminotransferazė; N = pacientų skaičius; NT = netaikoma.

Pastaba. Laboratorinių tyrimų rezultatų pokyčio laipsnis nustatytas pagal NCI CTCAE (4.0 versija) sunkumo laipsnius.

* letrozolas arba fulvestrantas

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Iš viso bet kokio laipsnio neutropenija pasireiškė 716 pacientų (82,1 %), vartojusių IBRANCE (neatsižvelgiant į derinį), 3-iojo laipsnio neutropenija – 500 pacientų (57,3 %), o 4-ojo laipsnio neutropenija – 97 pacientams (11,1 %) (žr. 4 lentelę).

Pagal 3 atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų duomenis laiko iki pirmojo bet kurio laipsnio neutropenijos epizodo mediana buvo 15 parų (12–700 parų), o ≥ 3 laipsnio neutropenijos trukmės mediana buvo 7 paros.

Febrilinė neutropenija pagal pranešimus pasireiškė 0,9 % IBRANCE kartu su fulvestrantu vartojusių pacientų ir 1,7 % palbociklibą kartu su letrozolu vartojusių pacientų.

Remiantis pranešimais, per visą klinikinę programą febrilinė neutropenija pasireiškė maždaug 2 % IBRANCE vartojusių pacientų.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavus palbociklibo gali pasireikšti toksinis poveikis virškinimo traktui (pvz., pykinimas, vėmimas) ir kraujui (pvz., neutropenija). Tokiu atveju reikia taikyti bendrąjį palaikomąjį gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antineoplaziniai vaistiniai preparatai, proteinkinazių inhibitoriai, ATC kodas – L01EF01.

Veikimo mechanizmas

Palbociklibas – tai ypač selektyvus grįžtamojo poveikio nuo ciklino priklausomų 4 ir 6 tipų kinazių (angl. *Cyclin-Dependent Kinases*, CDK) inhibitorius. Ciklinas D1 ir CDK4 bei CDK6 veikia įvairius antrinius signalų perdavimo procesus, skatinančius ląstelių vešėjimą.

Farmakodinaminis poveikis

Dėl CDK4 ir CDK6 slopinimo palbociklibas sumažina ląstelių vešėjimą blokuodamas perėjimą iš ląstelės ciklo fazės G1 į fazę S. Atliekant palbociklibo bandymus su profiliuotų molekulių krūties vėžio ląstelių linijų plokštelėmis nustatyta, kad šis vaistinis preparatas – labai aktyvi medžiaga prieš latakinių krūties vėžį, ypač prieš ER teigiamą krūties vėžį. Tirtose ląstelių linijose retinoblastomos (Rb) išnykimas buvo susijęs su palbociklibo aktyvumo išnykimu. Tačiau pakartotino tyrimo su naujais auglio pavyzdžiais metu, sąsajų su RBI ekspresija ir auglio atsaku nerasta. Tuo pačiu, nerasta sąsajų tiriant atsaką į palbociklibą *in vivo* modeliuose su paciento išvestine ksenografija (PDX modeliai). Turimi klinikiniai duomenys pateikti poskyryje apie klinikinį veiksmingumą ir saugumą (žr. 5.1 skyrių).

Širdies elektrofiziologija

Palbociklibo poveikis QT intervalui, koreguotam pagal širdies susitraukimų dažnį (QTc), buvo vertinamas naudojant 77 pažengusių krūties vėžiu sergančių pacienčių vaistinio preparato vartojimo laikotarpį atitinkančius elektrokardiogramos (EKG) pokyčius nuo pradinio rodmens ir atitinkamus farmakokinetikos duomenis. Palbociklibas nepailgino QTc iki kliniškai reikšmingo lygio, kai vartota rekomenduojama 125 mg per parą dozė (grafikas 3/1).

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Atsitiktinių imčių 3 fazės tyrimas PALOMA-2: IBRANCE derinys su letrozolu

Palbociklibo derinio su letrozolu veiksmingumas, palyginti su gydymu letrozolu plius placebo, įvertintas atliekant tarptautinį atsitiktinių imčių dvigubai koduotą placebo kontroliuojamą paralelinių grupių daugiacentrį tyrimą su moterimis, sergančiomis lokaliai progresavusiu krūties vėžiu, kai nebuvo galima rezekcija ar spindulinis gydymas siekiant pasveikimo, arba metastazavusiu ER teigiamu, HER2 neigiamu krūties vėžiu, kurioms dėl pažengusios stadijos ligos dar nebuvo taikyta sisteminė terapija.

Iš viso 666 postmenopauzinės būklės moterys atsitiktinių imčių būdu santykiu 2:1 paskirtos į palbociklibo plius letrozolo grupę arba placebo plius letrozolo grupę stratifikuojant pagal ligos vietą (vidaus organų arba ne vidaus organų), intervalą nesant ligos nuo paskutinės neoadjuvantinės arba adjuvantinės terapijos pabaigos iki ligos atsinaujinimo (naujos metastazės, ≤ 12 mėn. arba > 12 mėn.) ir pagal ankstesnės neoadjuvantinės arba adjuvantinės terapijos nuo vėžio tipą (anksčiau buvo taikyta hormonų terapija arba anksčiau hormonų terapijos taikyta nebuvo). Pacienčių, kurioms buvo pažengusi simptominė, į vidaus organus išplitusi liga, gyvybei pavojingų komplikacijų greito

pasireiškimo rizika (įskaitant pacientus, kuriems buvo masyvi, nekontroliuojama efuzija [į pleuros, perikardo ar pilvaplėvės ertmę], plaučių limfangitas arba daugiau kaip 50% kepenų apėmusi liga), į tyrimą įtraukti nebuvo galima.

Pacientės skirtu būdu buvo gydomos iki objektyviai nustatyto ligos progresavimo, simptomų sustiprėjimo, nepriimtino toksinio poveikio, mirties arba sutikimo dalyvauti tyrime atšaukimo, atsižvelgiant į tai, kas įvyko anksčiau. Pereiti iš vienos gydymo grupės į kitą nebuvo leidžiama.

Pacienčių palbociklibo plius letrozolo grupėje ir placebo plius letrozolo grupėje pirminio vertinimo demografiniai duomenys ir prognozės charakteristikos buvo lygiavertės. Pacienčių, įtrauktų į šį tyrimą, amžiaus mediana buvo 62 metai (diapazonas: 28–89); prieš diagnozuojant pažengusį krūties vėžį neoadjuvantinė arba adjuvantinė chemoterapija taikyta 48,3 % pacienčių, antihormoninė terapija – 56,3 % pacienčių, o 37,2 % pacienčių neoadjuvantinės arba adjuvantinės sisteminės terapijos anksčiau taikyta nebuvo. Dauguma pacienčių (97,4 %) pirminio vertinimo metu sirgo metastazavusia liga; 23,6 % pacienčių liga buvo pažeidusi tik kaulus, o 49,2 % pacienčių liga buvo pažeidusi vidaus organus.

Pirminė tyrimo vertinamoji baigtis buvo tyrėjų vertintas išgyvenamumas be ligos progresavimo (IbLP), įvertintas pagal solidinių navikų reakcijos į gydymą vertinimo kriterijų (angl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST*) v1.1. Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo objektyvusis atsakas (OA), kliniškai naudingas atsakas (KNA), saugumas ir gyvenimo kokybės (GK) pasikeitimas.

Vertinant duomenis, gautus iki 2016 m. vasario 26 d., pagrindinis tikslas – IbLP pagerėjimas – tyrimu patvirtintas. Nustatytas 0,576 rizikos santykis (RS) (95 % pasikliautiniai intervalai (PI): 0,46, 0,72) buvo palankus palbociklibo ir letrozolo grupei, stratifikuoto logaritminio rango (*log-rank*) testo naudojant vienpusį p rodmenį buvo $< 0,000001$. Po papildomų 15 mėnesių stebėjimo (vertinti duomenys, gauti iki 2017 m. gegužės 31 d.) atlikta atnaujinta pirminės ir antrinių vertinamųjų baigčių analizė. Iš viso nustatyti 405 IbLP atvejai: 245 atvejai (55,2 %) palbociklibo plius letrozolo grupėje ir 160 (72,1 %) palyginamojo vaistinio preparato grupėje.

6 lentelėje pateikti veiksmingumo rezultatai, remiantis pirmine ir atnaujinta tyrimo PALOMA-2 analizėmis pagal tyrėjo ir nepriklausomos patikros vertinimus.

6 lentelė. PALOMA 2 (numatyta gydyti populiacija). Veiksmingumo rezultatai vertinant pirmosios ir atnaujintosios duomenų rinkimo datų duomenis

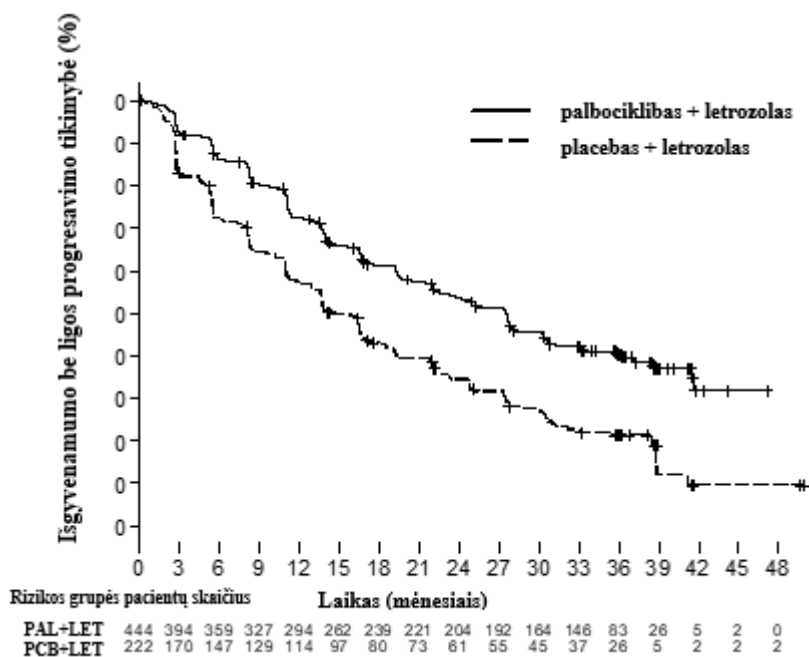
	Pirminė analizė (vertinti duomenys, gauti iki 2016 m. vasario 26 d.)		Atnaujinta analizė (vertinti duomenys, gauti iki 2017 m. gegužės 31 d.)	
	IBRANCE plus letrozolas (N = 444)	Placebas plus letrozolas (N = 222)	IBRANCE plus letrozolas (N = 444)	Placebas plus letrozolas (N = 222)
Išgyvenamumas be ligos progresavimo pagal tyrėjo vertinimą				
Atvejų skaičius (%)	194 (43.7)	137 (61.7)	245 (55.2)	160 (72.1)
IbLP mediana [mėnesiais [95 % PI]]	24.8 (22.1, NE)	14.5 (12.9, 17.1)	27.6 (22.4, 30.3)	14.5 (12.3, 17.1)
Santykinė rizika [(95 % PI) ir p vertė]	0.576 (0.463, 0.718), p< 0.000001		0.563 (0.461, 0.687), p< 0.000001	
Išgyvenamumas be ligos progresavimo pagal nepriklausomą vertinimą				
Atvejų skaičius (%)	152 (34.2)	96 (43.2)	193 (43.5)	118 (53.2)
IbLP mediana [mėnesiais [95 % PI]]	30.5 (27.4, NE)	19.3 (16.4, 30.6)	35.7 (27.7, 38.9)	19.5 (16.6, 26.6)
Santykinė rizika (95 % PI) ir vienpusis p rodmuo	0.653 (0.505, 0.844), p=0.000532		0.611 (0.485, 0.769), p=0.000012	
OA* [% (95 % PI)]	46.4 (41.7, 51.2)	38.3 (31.9, 45.0)	47.5 (42.8, 52.3)	38.7(32.3, 45.5)
OA* , išmatuojami ligos parametrai (%) (95 % PI)	60.7 (55.2, 65.9)	49.1 (41.4, 56.9)	62.4 (57.0, 67.6)	49.7 (42.0, 57.4)
KNA* [% (95 % PI)]	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 = pacientų skaičius; PI = pasikliautinis intervalas; NN = nenustatyta; OA = objektyvusis atsakas; KNA = kliniškai naudingas atsakas; IbLP = išgyvenamumas be ligos progresavimo.

* Antrinių vertinamųjų baigčių rezultatai paremti patvirtintu ir nepatvirtintu atsaku pagal RECIST 1.1.

Kaplano ir Mejerio IbLP kreivės vertinant duomenis, gautus iki 2017 m. gegužės 31 d., pateiktos 1 pav. Toliau.

1 pav. Išgyvenamumo be ligos progresavimo Kaplano ir Mejerio kreivė (tyrėjų vertinimas, numatyta gydyti populiacija) – tyrimas PALOMA-2 (2017 m. gegužės 31 d.)



PAL = palbociklibas; LET = letrozolas; PCB = placebo.

Siekiant iširti vidinį tyrimo poveikio vertinimo nuoseklumą, remiantis prognozės veiksniais ir pirminio vertinimo charakteristikomis atliktos iš anksto apibūdinto IbLP pogrupio analizės. Ligos progresavimo arba mirties rizikos sumažėjimas palbociklibo plus letrozolo grupėje pastebėtas visuose atskiruose pogrupiuose, į kuriuos pacientės suskirstytos pagal stratifikavimo veiksnius ir pirminio vertinimo charakteristikas pradinėje ir atnaujintoje analizėje.

Remiantis duomenimis, gautais iki 2017 m. gegužės 31 d., mažesnė rizika išliko šiuose pogrupiuose: (1) pacienčių, turėjusių metastazių vidaus organuose (RS 0,62 [95 % PI: 0,47; 0,81], išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana [mIbLP] 19,3 mėn., palyginti su 12,3 mėn.) arba neturėjusių metastazių vidaus organuose (RS 0,50 [95 % PI: 0,37; 0,67], mIbLP 35,9 mėn., palyginti su 17,0 mėn.) ir (2) pacientės, sirgusios tik kaulų liga (RS 0,41 [95 % PI: 0,26; 0,63], mIbLP 36,2 mėn., palyginti su 11,2 mėn.) arba nesirgusios tik kaulų liga (RS 0,62 [95 % PI: 0,50; 0,78], mIbLP 24,2 mėn., palyginti su 14,5 mėn.). Panašiai, ligos progresavimo arba mirties rizikos sumažėjimas pastebėtas 512 palbociklibo plus letrozolo grupės pacienčių, kurių navikuose imunohistocheminiu (IHC) metodu nustatytas Rb baltymas (RS 0,543 [95 % PI: 0,433; 0,681], mIbLP 27,4 mėn., palyginti su 13,7 mėn.). Palyginus grupes pacienčių gydytų palbociklibu plus letrozoliu bei gydytų placebo plus letrozoliu (51 pacientei, kurių navikuose IHC metodu Rb baltymo nenustatyta (RS 0,868 [95 % PI: 0,424; 1,777], mIbLP 23,2 mėn., palyginti su 18,5 mėn.)) skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas.

Papildomi veiksmingumo parametrai (OA ir laikas iki pirmojo naviko atsako [LIPNA]), analizuoti vertinant duomenis, gautus atnaujintą duomenų rinkimo pabaigos datą 2017 m. gegužės 31 d. vidaus organų liga ir ne vidaus organų liga sergančių pacientų pogrupėse, pateikti 7 lentelėje.

7 lentelė. Tyrimo PALOMA–2 veiksmingumo pacientėms, sergančioms vidaus arba ne vidaus organų liga, rezultatai (numatyta gydyti populiacija; vertinti duomenys, gauti iki 2017 m. gegužės 31 d.)

	Vidaus organų liga		Ne vidaus organų liga	
	IBRANCE plus letrozolas (N = 214)	Placebas plus letrozolas (N = 110)	IBRANCE plus letrozolas (N = 230)	Placebas plus letrozolas (N = 112)
OA [% (95% PI)]	59.8 (52.9, 66.4)	46.4 (36.8, 56.1)	36.1 (29.9, 42.7)	31.3 (22.8, 40.7)
LIPNA, mediana [mėnesiais (diapazonas)]	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 = pacientų skaičius; PI = pasikliautinis intervalas; OA = objektyvusis atsakas, remiantis patvirtintu ir nepatvirtintu atsaku pagal RECIST 1.1; LIPNA = laikas iki pirmojo naviko atsako.

Atliekant atnaujintas analizes laiko nuo randomizacijos iki antrosios paskesnės terapijos mediana buvo 38,8 mėnesiai grupėje gydant palbociklibu plus letrozoliu ir 28,8 mėnesiai grupėje gydant placebo plus letrozoliu (RS 0,73 (95% PI: 0,58, 0,91)).

Tyrimo PALOMA-2 galutinio BI analizės rezultatai pateikti 8 lentelėje. Praėjus 90 mėnesių (mediana) stebėjimo laikotarpiui, galutinio BI analizės rezultatai buvo statistiškai nereikšmingi. BI Kaplano ir Mejerio BI kreivė pateikta 2 pav.

8 lentelė. PALOMA-2 (numatyta gydyti populiacija) – galutinio bendrojo išgyvenamumo rezultatai

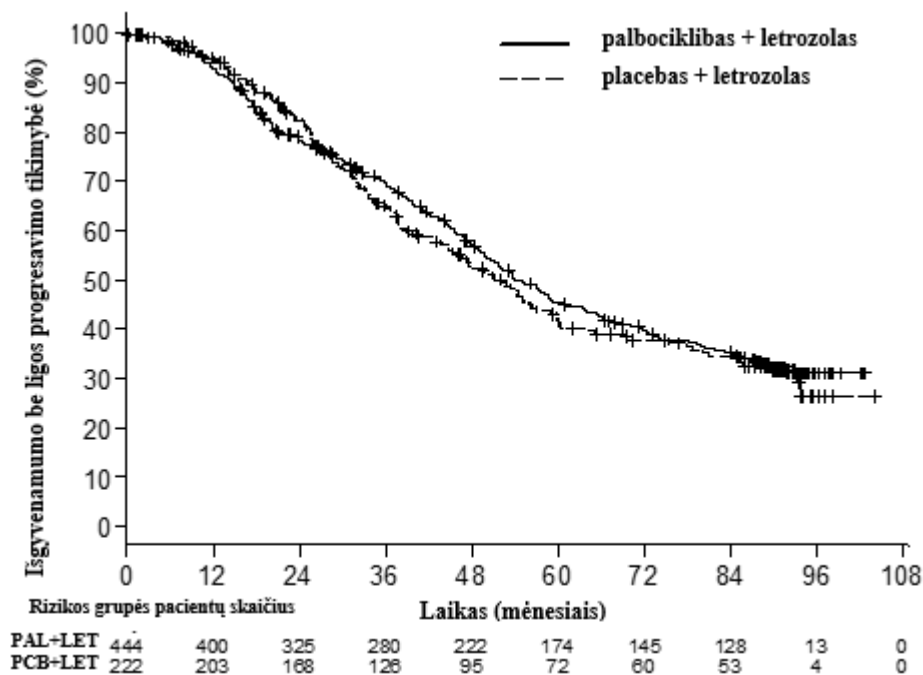
Galutinis bendrasis išgyvenamumas (BI) (vertinti duomenys, gauti iki 2021 m. lapkričio 15 d.)		
	IBRANCE plius letrozolas (N = 444)	Placebas plius letrozolas (N = 222)
Atvejų skaičius (%)	273 (61,5)	132 (59,5)
Toliau stebimų tiriamųjų skaičius (%)	112 (25,2)	43 (19,4)
BI mediana (mėnesiais [95 % PI])	53,9 (49,8, 60,8)	51,2 (43,7, 58,9)
Rizikos santykis (95 % PI) ir p rodmuo [†]	0,956 (0,777, 1,177), p = 0,6755 ^{†*}	

PI = pasikliautinis intervalas.

* Statistiškai nereikšmingas rezultatas.

[†] Dvipusio kriterijaus p rodmuo pagal logaritminio rango testą, stratifikuotas pagal ligos vietą (vidaus organų ar ne vidaus organų) atsitiktinių imčių atrankos metu.

2 pav. Kaplano ir Mejerio bendrojo išgyvenamumo kreivė (numatyta gydyti populiacija) – PALOMA-2



PAL = palbociklibas; LET = letrozolas; PCB = placebo.

Atsitiktinių imčių 3 fazės tyrimas PALOMA-3: IBRANCE derinys su fulvestrantu

Palbociklibo derinio su fulvestrantu veiksmingumas, palyginti su gydymu fulvestrantu plius placebo, įvertintas atliekant tarptautinį atsitiktinių imčių dvigubai koduotą lygiagrečių grupių daugiacentrį tyrimą, per kurį tirtos moterys, sergančios lokaliai progresavusiu HR teigiamu, HER2 neigiamu krūties vėžiu, kai nebuvo galima rezekcija ar spindulinis gydymas siekiant pasveikimo (neatsižvelgiant į menopauzės būseną), kurių liga progresavo po ankstesnės endokrininės neoadjuvantinės, adjuvantinės arba metastazinės būklės terapijos.

Iš viso 521 premenopauzinės, perimenopauzinės ir postmenopauzinės būklės moterų, kurių liga progresavo per arba po 12 mėn. po adjuvantinės endokrininės terapijos baigimo arba per arba po 1 mėn. po pažengusios stadijos ligos ankstesnės endokrininės terapijos, atsitiktinių imčių būdu santykiu 2:1 paskirstytos į palbociklibo plius fulvestranto arba placebo plius fulvestranto grupes stratifikuojant pagal dokumentuotą jautrumą ankstesnei hormonų terapijai, menopauzės būseną

įtraukimo į tyrimą metu (premenopauzės, perimenopauzės arba postmenopauzės) bei vidaus organų metastazių buvimą. Premenopauzinės ir perimenopauzinės būsenos moterys vartojo LHAH agonistą gosereliną. Pacienčių, kurioms buvo progresavusi ar metastazavusi, simptominė, į vidaus organus išplitusi liga, gyvybei pavojingų komplikacijų greito pasireiškimo rizika (įskaitant pacientus, kuriems buvo masyvi, nekontroliuojama efuzija [į pleuros, perikardo ar pilvaplėvės ertmę], plaučių limfangitas arba daugiau kaip 50% kepenų apėmusi liga), į tyrimą įtraukti nebuvo galima.

Pacientės skirtu būdu buvo gydomos iki objektyviai nustatyto ligos progresavimo, simptomų sustiprėjimo, nepriimtino toksinio poveikio, mirties arba sutikimo dalyvauti tyrime atšaukimo, atsižvelgiant į tai, kas įvyko anksčiau. Pereiti iš vienos gydymo grupės į kitą nebuvo leidžiama.

Pacienčių palbociklibo plius fulvestranto grupėje ir placebo plius fulvestranto grupėje pirminio vertinimo demografiniai duomenys ir prognozės charakteristikos buvo lygiavertės. Pacientų amžiaus mediana įtraukimo į tyrimą metu buvo 57 metai (diapazonas: 29–88). Kiekvienoje gydymo grupėje dauguma pacienčių buvo baltosios, joms dokumentuotas jautrumas ankstesnei hormonų terapijai ir prasidėjusi postmenopauzė. Maždaug 20 % pacienčių buvo premenopauzinės arba perimenopauzinės būklės. Visoms pacientėms anksčiau taikyta sisteminė terapija ir daugumai kiekvienos gydymo grupės pacienčių dėl pagrindinės diagnozės anksčiau taikytas chemoterapijos režimas. Daugiau nei pusės (62 %) pacienčių sveikatos būklės rodiklis pagal ECOG buvo 0; 60 % turėjo metastazių vidaus organuose ir 60 % anksčiau buvo taikytas daugiau nei 1 hormoninio gydymo režimas dėl pagrindinės diagnozės.

Pirminė tyrimo vertinamoji baigtis buvo tyrėjų pagal RECIST 1.1 versiją įvertintas IbLP. Pagalbinės IbLP analizės buvo atliktos remiantis nepriklausoma centralizuota radiologine patikra. Antrinės vertinamosios baigtys buvo OA, KNA, BI, saugumas ir laiko iki pablogėjimo (LiP), vertinant skausmą, vertinamoji baigtis.

Pagal tarpinę analizę, atliktą su 82 % planinių IbLP įvykių duomenimis, tyrimas pasiekė pirminę vertinamąją baigtį (tyrėjų vertinamo IbLP pailgėjimas); rezultatų kreivė kirtė iš anksto nustatytą Heibitlo ir Pyto (*Haybittle-Peto*) veiksmingumo ribą ($\alpha = 0,00135$) ir parodė statistiškai reikšmingą IbLP pailgėjimą bei kliniškai reikšmingą gydymo poveikį.

Tikslesnė atnaujintų veiksmingumo duomenų ataskaita pateikta 9 lentelėje.

Praėjus 45 mėnesių (mediana) stebėjimo laikotarpiui, galutinė BI analizė atlikta remiantis 310 atvejų (60 % atsitiktinių imčių būdu atrinktų pacientų). Palbociklibo plius fulvestranto grupėje, palyginti su placebo plius fulvestranto grupe, nustatytas 6,9 mėnesių BI medianos skirtumas; šis rezultatas nebuvo statistiškai reikšmingas, nes žemesnis už iš anksto nustatytą 0,0235 reikšmingumo ribą (pagal vienpusį kriterijų). 15,5 % atsitiktinių imčių būdu į placebo plius fulvestranto grupę paskirtų pacientų palbociklibas ir kiti CDK inhibitoriai skirti kaip tolesnis gydymas, taikomas progresavus ligai.

PALOMA-3 tyrimo IbLP ir galutinio BI duomenų (tyrėjo vertinimu) rezultatai pateikti 9 lentelėje. Susijusios Kaplano-Mejerio kreivės atitinkamai pateiktos 3 ir 4 pav.

9 lentelė. Veiksmingumo rezultatai – PALOMA-3 tyrimas (tyrėjo vertinimas, numatyta gydyti populiacija)

	Atnaujinta analizė (vertinti duomenys, gauti iki 2015 m. spalio 23 d.)	
	IBRANCE plius fulvestrantas (N=347)	Placebas plius fulvestrantas (N=174)
Išgyvenamumas be ligos progresavimo (IbLP)		
Atvejų skaičius (%)	200 (57.6)	133 (76.4)
Mediana [mėnesiais (95% CI)]	11.2 (9.5, 12.9)	4.6 (3.5, 5.6)
Rizikos santykis (95 % PI) ir p rodmuo	0.497 (0.398, 0.620), p< 0.000001	
Antrinės vertinamosios baigtys		
OA [% (95% PI)]	26.2 (21.7, 31.2)	13.8 (9.0, 19.8)
OA (išmatuojami ligos parametrai) [% (95% PI)]	33.7 (28.1, 39.7)	17.4 (11.5, 24.8)
KNA [% (95% PI)]	68.0 (62.8, 72.9)	39.7 (32.3, 47.3)
Galutinis bendrasis išgyvenamumas (BI) (vertinti duomenys, gauti iki 2018 m. balandžio 13 d.)		
Atvejų skaičius (%)	201 (57.9)	109 (62.6)
Mediana [mėnesiais (95 % PI)]	34.9 (28.8, 40.0)	28.0 (23.6, 34.6)
Rizikos santykis (95 % PI) ir p rodmuo [†]	0.814 (0.644, 1.029) p=0.0429 ^{†*}	

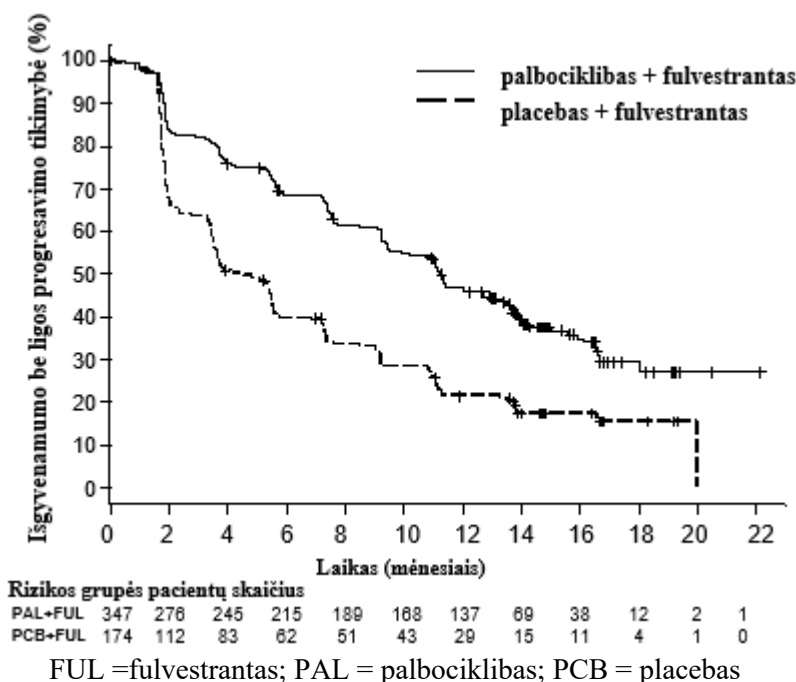
KNA = kliniškai naudingas atsakas; PI = pasikliautinis intervalas; N = pacientų skaičius; OA = objektyvusis atsakas.

Antrinės vertinamosios baigties rezultatai paremti patvirtintu ir nepatvirtintu atsaku pagal RECIST 1.1.

* Statistiškai nereikšmingas rezultatas.

[†] Vienpusio kriterijaus p rodmuo pagal logaritminio rango testą, stratifikuotas pagal metastazių vidaus organuose buvimą ir jautrumą ankstesnėms endokrininėms terapijoms, atsitiktinių imčių atrankos metu.

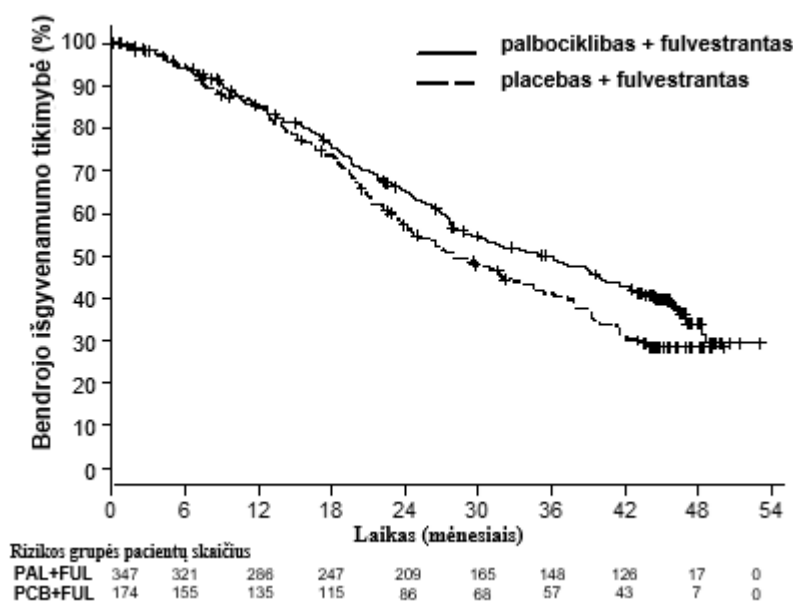
3 pav. Kaplano ir Mejerio išgyvenamumo be ligos progresavimo kreivė (tyrėjų vertinimas, numatyta gydyti populiacija) – PALOMA-3 tyrimas (vertinti duomenys, gauti iki 2015 m. spalio 23 d.)



Ligos progresavimo arba mirties rizikos sumažėjimas palbociklibo plius fulvestranto grupėje

pastebėtas visuose atskiruose pogrupiuose, į kuriuos pacientės suskirstytos pagal stratifikacijos veiksnius ir pirminio vertinimo charakteristikas. Jis buvo akivaizdus premenopauzinės ir perimenopauzinės būklės moterų pogrupyje (RS 0,46 (95 % PI: 0,28, 0,75)), postmenopauzinės būklės moterų pogrupyje (RS 0,52 (95 % PI: 0,40, 0,66)), pacienčių, turinčių metastazių vidaus organuose, pogrupyje (RS 0,50 (95 % PI: 0,38, 0,65)) ir pacienčių, turinčių metastazių ne vidaus organuose, pogrupyje (RS 0,48 (95 % PI: 0,33, 0,71)). Nauda buvo nustatyta nepriklausomai nuo ankstesnių metastazinės būklės terapijų kursų skaičiaus: 0 kursų (RS 0,59 (95 % PI: 0,37, 0,93)), 1 kursas (RS 0,46 (95 % PI: 0,32, 0,64)), 2 kursai (RS 0,48 (95 % PI: 0,30, 0,76]) arba ≥ 3 kursai (RS 0,59 (95 % PI: 0,28, 1,22)).

4 pav. Bendrojo išgyvenamumo Kaplano ir Mejerio kreivė (numatyta gydyti populiacija) – tyrimas PALOMA 3 (vertinti duomenys, gauti iki 2018 m. balandžio 13 d.)



FUL =fulvestrantas; PAL = palbociklibas; PCB = placebo.

Papildomi veiksmingumo parametrai (OA ir LIPNA), analizuoti vidaus organų liga ir ne vidaus organų liga sergančių pacientų pogrupiuose, pateikti 10 lentelėje.

10 lentelė. Tyrimo PALOMA-3 veiksmingumo rezultatai gydant vidaus organų ligą ir ne vidaus organų ligą (numatyta gydyti populiacija)

	Vidaus organų liga		Ne vidaus organų liga	
	IBRANCE plus fulvestrantas (N=206)	Placebo plus fulvestrantas (N=105)	IBRANCE plus fulvestrantas (N=141)	Placebo plus fulvestrantas (N=69)
OA [% , (95% PI)]	35.0 (28.5, 41.9)	13.3 (7.5, 21.4)	13.5 (8.3, 20.2)	14.5 (7.2, 25.0)
LIPNA, mediana [mėnesiais (ribos)]	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 = pacientų skaičius; PI = pasikliautinis intervalas; OA = objektyvusis atsakas, remiantis patvirtintu ir nepatvirtintu atsaku pagal RECIST 1.1; LIPNA = laikas iki pirmojo naviko atsako.

Simptomai, apie kuriuos pranešė pacientės, vertinti pagal Europos vėžio mokslinių tyrimų ir gydymo organizacijos (angl. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*, EORTC) gyvenimo kokybės klausimyną (angl. *Quality of Life Questionnaire*, QLQ) C30 ir jo krūties vėžio modulį (EORTC QLQ-BR23). Per pirminį vertinimą ir ne mažiau nei vieną kartą po pirminio vertinimo šį klausimyną užpildė iš viso 335 pacientės iš palbociklibo plus fulvestranto grupės ir 166 pacientės iš tik fulvestranto grupės.

Laikas iki pablogėjimo buvo iš anksto apibūdintas kaip laikas tarp pirminio vertinimo ir pirmojo skausmingų simptomų rodiklio padidėjimo ≥ 10 taškų, palyginti su pirminiu vertinimu. Gydytą fulvestrantu papildžius palbociklibu simptomų palengvėjimą rodė reikšmingai ilgesnis laikas iki skausmingų simptomų pasunkėjimo, palyginti su gydymu placebu plus fulvestrantas (mediana – 8,0 mėn., palyginti su 2,8 mėn; RS = 0,64 [95 % PI 0,49; 0,85]; $p < 0,001$).

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti IBRANCE tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis, susijusius su krūties karcinomos gydymu (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Palbociklibo farmakokinetika apibūdinta pacientams, turintiems solidinių navikų, įskaitant progresavusį krūties vėžį, ir sveikiems savanoriams.

Absorbcija

Palbociklibo vidutinė C_{max} paprastai nustatoma praėjus 4–12 valandų (T_{max}) po suvartojimo per burną. Palbociklibo absoliutusias biologinis prieinamumas po per burną suvartotos 125 mg dozės siekia 46 %. Dozių diapazone nuo 25 mg iki 225 mg plotas po koncentracijos laiko atžvilgiu kreive (AUC) ir C_{max} iš esmės didėja tiesiogiai proporcingai dozei. Pusiausvyra vartojant dozę vieną kartą kasdien pasiekta per 8 paras. Kartotinai vieną kartą per parą vartojamas palbociklibas kaupiasi; kaupimosi greičio mediana – 2,4 (diapazonas 1,5–4,2).

Maisto poveikis

Palbociklibo AUC_{inf} ir C_{max} padidėjo atitinkamai 22 % ir 26 %, kai IBRANCE tabletės buvo vartojamos kartu su riebiu ir kaloringu maistu (maždaug nuo 800 iki 1 000 kalorijų, iš kurių 150 kalorijų buvo iš baltymų, 250 kalorijų – iš angliavandenių ir 500–600 kalorijų – iš riebalų), ir padidėjo atitinkamai 9 % ir 10 %, kai IBRANCE tabletės buvo vartojamos su vidutinio riebumo ir standartinio kaloringumo maistu (maždaug nuo 500 iki 700 kalorijų, iš kurių 75–105 kalorijos buvo iš baltymų, 250–350 kalorijų – iš angliavandenių ir 175–245 kalorijos – iš riebalų), palyginti su IBRANCE tabletėmis, kurios buvo vartojamos nuo vakaro nevalgius. Remiantis šiais rezultatais, palbociklibo tabletes galima vartoti valgio metu arba nevalgius.

Pasiskirstymas

Palbociklibo susijungimas su žmogaus plazmos baltymais *in vitro* siekė ~85 % ir nuo koncentracijos nepriklausė. Vidutinė nesusirišusio palbociklibo frakcija (fu) žmogaus plazmoje *in vivo* laipsniškai didėjo blogėjant kepenų funkcijai. Akivaizdžios vidutinio palbociklibo fu pokyčio žmogaus plazmoje *in vivo* tendencijos blogėjant inkstų funkcijai nenustatyta. *In vitro* palbociklibo patekimas į žmogaus hepatocitus pasireiškė daugiausia vykstant pasyviai difuzijai. Palbociklibas nėra OATP1B1 ar OATP1B3 substratas.

Biotransformacija

In vitro ir *in vivo* tyrimai parodė, kad palbociklibą žmogaus organizme daugiausia metabolizuoja kepenys. Žmonėms per burną suvartojus vieną 14C žymėtą 125 mg palbociklibo dozę, didžiausios apimties pagrindinius metabolinius palbociklibo procesus sudarė oksidacija ir sulfoninimas, o mažos apimties procesus – acilinimas ir gliukuroninimas. Didžiausia plazmoje cirkuliuojančių vaistinio preparato kilmės darinių dalis buvo palbociklibas.

Didžioji dalis medžiagos pasišalino metabolitų pavidalu. Išmatose didžiausią su vaistiniu preparatu susijusių komponentų dalį sudarė palbociklibo konjugatas su sulfamo rūgštimi; tai yra 25,8 % skirtos dozės. *In vitro* tyrimai su žmogaus hepatocitais, kepenų citozolio ir S9 frakcijomis bei

rekombinaciniais sulfotferazės (SULT) fermentais parodė, kad palbociklibo metabolizmą daugiausia vykdo CYP3A ir SULT2A1.

Eliminacija

Per burną suvartoto palbociklibo tikėtino klirensa (CL/F) geometrinis vidurkis progresavusiu krūties vėžiu sergantiems pacientams siekė 63 l/h, o eliminacijos iš plazmos pusperiodis – 28,8 val. 6 sveikiems vyrams per burną suvartojus po vieną 14C žymėtą palbociklibo dozę, per 15 parų buvo rasta 92 % (mediana) visos suvartotos radioaktyvios dozės; pagrindinis šalinimo būdas buvo šalinimas su išmatomis (74 % dozės), o 17 % dozės rasta šlapime. Suvartojus dozę 2 % nepakitusių palbociklibo pasišalino su išmatomis, o 7 % – su šlapimu.

Kliniškai reikšmingos koncentracijos palbociklibas *in vitro* nėra CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 ir 2D6 inhibitorius ir nėra CYP1A2, 2B6, 2C8 ir 3A4 induktorius.

In vitro vertinimai rodo, kad kliniškai reikšmingos koncentracijos palbociklibui būdinga žema organinių anijonų nešiklių (angl. OAT)1, OAT3, organinių katijonų nešiklio (angl. OCT)2, organinius anijonus transportuojančių polipeptidų (OATP)1B1, OATP1B3 ir tulžies druskų eksporto siurblio (angl. BSEP) slopinamoji geba.

Ypatingos populiacijos

Amžius, lytis ir kūno masė

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, atlikta naudojant 183 vėžiu sergančių pacientų (50 vyrų ir 133 moterų, amžiaus diapazonas nuo 22 iki 89 metų, o kūno masės diapazonas nuo 38 iki 123 kg) duomenis, lytis palbociklibo ekspozicijai poveikio neturėjo, o amžius ir kūno masė palbociklibo ekspozicijai neturėjo kliniškai reikšmingo poveikio.

Vaikų populiacija

Palbociklibo farmakokinetika < 18 metų amžiaus pacientams neįvertinta.

Sutrikusi kepenų funkcija

Farmakokinetikos tyrimo su asmenimis, turinčiais įvairių laipsnių kepenų funkciją, duomenys rodo, kad nesusirišusio palbociklibo ekspozicija (nesusirišusio AUC_{inf}) buvo 17 % mažesnė asmenims, turintiems lengvą kepenų funkcijos sutrikimą (A klasės pagal Child-Pugh skalę), ir atitinkamai 34 % bei 77 % didesnė asmenims, turintiems vidutinį (B klasės pagal Child-Pugh skalę) ir sunkų (C klasės pagal Child-Pugh skalę) kepenų funkcijos sutrikimą, palyginti su asmenimis, kurių kepenų funkcija normali. Didžiausia nesusirišusio palbociklibo ekspozicija (nesusirišusio C_{max}) buvo atitinkamai 7 %, 38 % ir 72 % didesnė esant lengvam, vidutiniams arba sunkiam kepenų funkcijos sutrikimui, palyginti su asmenimis, kurių kepenų funkcija normali. Be to, remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, atlikta naudojant 183 pažengusių vėžiu sergančių pacientų duomenis, iš kurių 40 pacientų turėjo lengvą kepenų funkcijos sutrikimą pagal JAV nacionalinio vėžio instituto (angl. NCI) klasifikaciją (bendrasis bilirubinas ≤ viršutinė normos riba (VNR), o aspartataminotferazė (AST) > VNR, arba bendrasis bilirubinas nuo > 1,0 iki 1,5 × VNR, o AST rodmuo bet koks), silpnai sutrikusi kepenų funkcija įtakos palbociklibo farmakokinetikai (FK) neturi.

Sutrikusi inkstų funkcija

Farmakokinetikos tyrimų su asmenimis, turinčiais įvairių laipsnių inkstų funkciją, duomenys rodo, kad bendroji palbociklibo ekspozicija (AUC_{inf}) buvo atitinkamai 39 %, 42 % ir 31 % didesnė asmenims, turintiems lengvą (60 ml/min ≤ KrKl < 90 ml/min), vidutinį (30 ml/min ≤ KrKl < 60 ml/min) ir sunkų (KrKl < 30 ml/min) inkstų funkcijos sutrikimą, palyginti su asmenimis, kurių inkstų funkcija normali (KrKl ≥ 90 ml/min). Didžiausia palbociklibo ekspozicija (C_{max}) buvo atitinkamai 17 %, 12 % ir 15 % didesnė esant lengvam, vidutiniam arba sunkiam inkstų funkcijos sutrikimui, palyginti su asmenimis, kurių inkstų funkcija normali. Be to, remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, atlikta naudojant 183 pažengusių vėžiu sergančių pacientų duomenis, iš kurių 73 pacientai turėjo lengvą inkstų funkcijos sutrikimą, o 29 pacientai turėjo vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimą, silpnai arba vidutiniškai sutrikusi inkstų funkcija įtakos palbociklibo farmakokinetikai neturi. Palbociklibo

farmakokinetikos tyrimų pacientams, kuriems reikia hemodializės, neatlikta.

Etninė kilmė

Farmakokinetikos tyrime su sveikais savanoriais, po vienos per burną suvartotos dozės savanoriams japonams, nustatyta 30 % didesnė palbociklibo AUC_{inf} ir 35 % didesnė C_{max} vertės, palyginti su ne azijiečių kilmės asmenų rodmenimis. Visgi šis radinys nebuvo nuoseklus tolesniuose tyrimuose su japonų arba azijiečių kilmės krūties vėžiu sergančiais pacientais, vartojusiais kelias dozes. Remiantis jungtine farmakokinetikos, saugumo ir veiksmingumo duomenų, gautų iš azijiečių ir ne azijiečių kilmės populiacijų, analize nuspręsta, kad azijiečių rasės asmenims dozės koreguoti nereikia.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Su pagrindiniais tiksliniais organais susiję radiniai, pastebėti pavartojus vienkartinę ir (arba) kartotines dozes, buvo poveikis kraujodaros ir limfodaros bei patinų dauginimosi organams, nustatytas žiurkėms ir šunims, bei poveikis kaulams ir aktyviai augantiems kapliams, nustatytas tik žiurkėms. Šis sisteminis toksiskumas iš esmės nustatytas esant kliniškai reikšmingoms ekspozicijoms pagal AUC. Po 12 savaičių trukusio neįvartojimo laikotarpio įrodyta, kad poveikis kraujodaros ir limfodaros, patinų dauginimosi organams ir kapliams buvo visiškai arba iš dalies grįžtamas, o poveikis kaulams – negrįžtamas. Be to, šunims su implantuotu telemetru skiriant ≥ 4 kartus didesnes nei klinikinė ekspozicija žmonėms dozes pagal C_{max} , nustatytas poveikis širdies ir kraujagyslių sistemai (QTc) pailgėjimas, sumažėjęs širdies susitraukimų dažnis, pailgėjęs RR intervalas ir padidėjęs sistolinis kraujospūdis).

Kancerogeniškumas

Palbociklibo kancerogeniškumas vertintas 6 mėnesių tyrime su transgeninėmis pelėmis ir 2 metų tyrime su žiurkėmis. Transgeninėms pelėms skiriant iki 60 mg/kg per parą dozes (nepastebimo toksinio poveikio lygiui [angl. *No Observed Effect Level*, NOEL] maždaug 11 kartų viršijant klinikinę ekspoziciją žmonėms pagal AUC), palbociklibo kancerogeninio poveikio nenustatyta. Su palbociklibu susiję neoplaziniai radiniai buvo padidėjęs sergamumas centrinės nervų sistemos mikroglijos ląstelių navikais žiurkių patinams, skiriant 30 mg/kg per parą dozes; neoplazinių radinių žiurkių patelėms nenustatyta skiriant visas dozes iki 200 mg/kg per parą. Su palbociklibu susijusio kancerogeninio poveikio NOEL patinams buvo 10 mg/kg per parą (maždaug 2 kartus didesnė nei klinikinė ekspozicija žmonėms pagal AUC), o patelėms – 200 mg/kg per parą (maždaug 4 kartus didesnė nei klinikinė ekspozicija žmonėms pagal AUC). Neoplazinių radinių žiurkių patinams svarba žmonėms nežinoma.

Genotoksiškumas

Palbociklibas neturėjo mutageninio poveikio atliekant bakterijų grįžtamųjų mutacijų tyrimą (AMES) ir nesukėlė chromosomų struktūros aberacijų atliekant žmogaus limfocitų chromosomų aberacijų *in vitro* tyrimą.

Skiriant ≥ 100 mg/kg per parą dozes palbociklibas *in vitro* turėjo aneugeninį poveikį kininių žiurkėnų kiaušialąsčių mikrobranduoliams ir žiurkių patinų kaulų čiulpams. Ekspozicija gyvūnams esant nepastebimo aneugeninio poveikio lygiui buvo maždaug 7 kartus didesnė nei klinikinė ekspozicija žmonėms pagal AUC.

Neigiamas poveikis vaisingumui

Tiriant iki 300 mg/kg per parą dozes (maždaug 3 kartus didesnes nei klinikinė ekspozicija žmonėms pagal AUC) palbociklibas neveikė žiurkių patelių poravimosi arba vaisingumo, o atliekant kartotinių dozių toksiskumo tyrimus su žiurkėmis skiriant 300 mg/kg dozes ir su šunimis skiriant 3 mg/kg per parą dozes (maždaug 5 ir 3 kartus didesnes nei klinikinė ekspozicija žmonėms) neigiamo poveikio patelių su reprodukcija susijusiems audiniams nenustatyta.

Remiantis ikiklinikiniais tyrimais su žiurkėmis ir šunimis manoma, kad palbociklibas gali turėti neigiamą poveikį vyrų reprodukciniai funkcijai ir vaisingumui. Sėklidėse, prielipuose, prostatoje ir

sėklinėse pūslelėse nustatyti su palbociklibu susiję pakitimai buvo organų masės sumažėjimas, atrofija arba degeneracija, hipospermija, ląstelinės apnašos latakų viduje, sumažėjęs spermos judrumas ir tankis bei susilpnėjusi sekrecija. Šie radiniai nustatyti žiurkėms ir (arba) šunims, kai ekspozicija buvo atitinkamai ≥ 9 kartus didesnė arba subterapinė, palyginti su klinicine ekspozicija žmonėms pagal AUC. Nevartojant vaistinio preparato neigiamas poveikis patinų dauginimosi organams žiurkėms iš dalies atsistatė po 4 savaitių, o šunims – po 12 savaitių. Nepaisant šių patinų dauginimosi organų pakitimų, poveikio žiurkių patinų poravimuisi arba vaisingumui, esant 13 kartų didesnei ekspozicijai nei klinikinė ekspozicija žmonėms pagal AUC, nenustatyta.

Toksinis poveikis vystymuisi

Palbociklibas veikia kaip grįžtamojo poveikio nuo ciklino priklausomų 4-ojo ir 6-ojo tipų kinazių, kurios reguliuoja ląstelių augimą ir dalijimąsi, inhibitorius, todėl vartojamas nėštumo laikotarpiu jis gali kelti pavojų vaisiui. Vaikingoms gyvūnų patelėms palbociklibas buvo fetotoksiškas. Žiurkėms skiriant ≥ 100 mg/kg per parą dozes nustatytas skeleto sklaidos trūkumų padažnėjimas (dažniau nustatytas šonkaulių ant septintojo kaklinio slankstelio buvimas). Skiriant vaikingoms žiurkių patelėms toksiškas 300 mg/kg per parą dozes (3 kartus didesnes nei klinikinė ekspozicija žmonėms pagal AUC) nustatytas vaisiaus kūno masės sumažėjimas, o skiriant vaikingoms triušių patelėms toksiškas 20 mg/kg per parą dozes (4 kartus didesnes nei klinikinė ekspozicija žmonėms pagal AUC) nustatytas skeleto sklaidos trūkumų, įskaitant mažesnius priekinių galūnių pirštakaulius, padažnėjimas. Faktinės ekspozicijos vaisiaus organizme ir prasiskverbimo per placentos barjerą tyrimų neatlikta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Mikrokristalinė celiuliozė
Koloidinis silicio dioksidas
Krospovidonas
Magnio stearatas
Gintaro rūgštis

Plėvelė

Hipromeliozė (E464)
Titano dioksidas (E171)
Triacetinas
Indigokarmino aliuminio dažalas (E132)
Raudonasis geležies oksidas (E172) (tik 75 mg ir 125 mg tabletėse)
Geltonasis geležies oksidas (E172) (tik 100 mg tabletėse)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama. Laikyti gamintojo lizdinių plokštelių pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

PVC/OPA/Al/PVC/Al kortelė su lizdine plokšte, kurioje yra 7 plėvele dengtos tabletės (1 plėvele dengta tabletė lizde). Kiekvienoje dėžutėje yra 21 plėvele dengta tabletė (3 kortelės su lizdine plokšte dėžutėje) arba 63 plėvele dengtos tabletės (9 kortelės su lizdine plokšte dėžutėje).

PVC/OPA/Al/PVC/Al kortelė su lizdine plokšte, kurioje yra 7 plėvele dengtos tabletės (1 plėvele dengta tabletė lizde) dėklo kortelėje. Kiekvienoje dėžutėje yra 21 plėvele dengta tabletė (3 dėklo kortelės dėžutėje).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

IBRANCE 75 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/16/1147/010 (21 plėvele dengta tabletė dėžutėje)
EU/1/16/1147/011 (63 plėvele dengtos tabletės dėžutėje)
EU/1/16/1147/016 (21 plėvele dengta tabletė dėžutėje)

IBRANCE 100 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/16/1147/012 (21 plėvele dengta tabletė dėžutėje)
EU/1/16/1147/013 (63 plėvele dengtos tabletės dėžutėje)
EU/1/16/1147/017 (21 plėvele dengta tabletė dėžutėje)

IBRANCE 125 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/16/1147/014 (21 plėvele dengta tabletė dėžutėje)
EU/1/16/1147/015 (63 plėvele dengtos tabletės dėžutėje)
EU/1/16/1147/018 (21 plėvele dengta tabletė dėžutėje)

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2016 m. lapkričio 09 d.
Paskutinio perregistravimo data 2021 m. liepos 16 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
VOKIETIJA

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo ([preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ KARTONINĖ DĖŽUTĖ – 75 MG KAPSULĖS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

IBRANCE 75 mg kietosios kapsulės
palbociklibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 75 mg palbociklibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

21 kietoji kapsulė
63 kietosios kapsulės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1147/001 (21 kietoji kapsulė)
EU/1/16/1147/007 (63 kietosios kapsulės)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

IBRANCE 75 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

75 MG KAPSULĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

IBRANCE 75 mg kietosios kapsulės
palbociklibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Pfizer Europe MA EEIG

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO ETIKETĖ – 75 MG KAPSULĖS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

IBRANCE 75 mg kietosios kapsulės
palbociklibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 75 mg palbociklibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

21 kietoji kapsulė

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1147/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

IBRANCE 75 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ KARTONINĖ DĖŽUTĖ – 100 MG KAPSULĖS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

IBRANCE 100 mg kietosios kapsulės
palbociklibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 100 mg palbociklibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

21 kietoji kapsulė
63 kietosios kapsulės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1147/003 (21 kietoji kapsulė)
EU/1/16/1147/008 (63 kietosios kapsulės)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

IBRANCE 100 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

100 MG KAPSULĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

IBRANCE 100 mg kietosios kapsulės
palbociklibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Pfizer Europe MA EEIG

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO ETIKETĖ – 100 MG KAPSULĖS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

IBRANCE 100 mg kietosios kapsulės
palbociklibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 100 mg palbociklibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

21 kietoji kapsulė

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1147/004

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

IBRANCE 100 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONINĖ DĖŽUTĖ – 125 MG KAPSULĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

IBRANCE 125 mg kietosios kapsulės
palbociklibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 125 mg palbociklibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

21 kietoji kapsulė
63 kietosios kapsulės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1147/005 (21 kietoji kapsulė)
EU/1/16/1147/009 (63 kietosios kapsulės)

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

IBRANCE 125 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

125 MG KAPSULĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

IBRANCE 125 mg kietosios kapsulės
palbociklibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Pfizer Europe MA EEIG

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO ETIKETĖ – 125 MG KAPSULĖS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

IBRANCE 125 mg kietosios kapsulės
palbociklibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 125 mg palbociklibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

21 kietoji kapsulė

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1147/006

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

IBRANCE 125 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONINĖ DĖŽUTĖ – 75 MG TABLEČIŲ DĖŽUTĖ LIZDINĖMS PLOKŠTELĖMS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

IBRANCE 75 mg plėvele dengtos tabletės
palbociklibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 75 mg palbociklibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

21 plėvele dengta tabletė lizdinėse plokštelėse
63 plėvele dengtos tabletės lizdinėse plokštelėse

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo lizdinių plokštelių pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1147/010 (21 plėvele dengta tabletė)
EU/1/16/1147/011 (63 plėvele dengtos tabletės)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

IBRANCE 75 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

75 MG TABLETĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

IBRANCE 75 mg tabletės
palbociklibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Pfizer Europe MA EEIG

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

P, A, T, K, Pn, Š, S

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONINĖ DĖŽUTĖ – 75 MG TABLEČIŲ DĖŽUTĖ DĖKLO KORTELEMIS SU LIZDINĖMIS PLOKŠTELĖMIS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

IBRANCE 75 mg plėvele dengtos tabletės
palbociklibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 75 mg palbociklibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

21 plėvele dengta tabletė (3 dėklo kortelės, kiekvienoje po vieną lizdinę plokštelę su 7 tabletėmis)

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo lizdinių plokštelių pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1147/016

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

IBRANCE 75 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

VIDINĖ KARTONINĖ DĖŽUTĖ – 75 MG TABLEČIŲ DĖKLO KORTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

IBRANCE 75 mg plėvele dengtos tabletės
palbociklibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 75 mg palbociklibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

7 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

IBRANCE skirtas vartoti per burną. Vartokite IBRANCE vieną kartą per parą maždaug tuo pačiu paros metu su maistu arba be jo.

Tabletę reikia nuryti nesukramtytą užsigeriant stikline vandens. Nekramtykite arba netrinkite tablečių. Prieš nurydami nedalykite tablečių. Jeigu tabletė lūžusi, skilusi arba kitaip pažeista, jos nuryti negalima.

Jeigu praleidote dozę arba vėmėte, kitą dozę vartokite pagal grafiką. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistas tabletes.

Nenustokite vartoti IBRANCE, jeigu to neliepė gydytojas. Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Savaitė: 1 2 3

Savaitė: 4 IBRANCE nevirtoti

Vartodami šią savaitės pakuotę,
apibraukite viršuje gydymo savaitę,
kurią dabar vartojate vaistą.

Pradėkite vartoti IBRANCE tą savaitės
dieną, kurią gavote vaistą.

Vartokite IBRANCE dozę kasdien
maždaug **tu pačiu laiku**.

Užrašykite laiką, kuriuo
vartojate kasdienę dozę:

—:—

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPAŠTEBIMOJE IR NEPAŠIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo lizdinių plokštelių pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1147/016

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

IBRANCE 75 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

75 MG TABLEČIŲ DĒKLO KORTELĒ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

IBRANCE 75 mg tabletēs
palbociklibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Pfizer Europe MA EEIG

3. TINKAMUMO LAIKAS

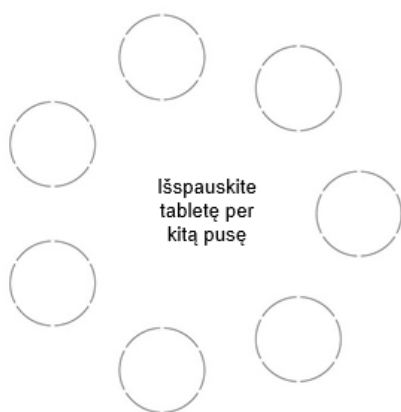
EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

P, A, T, K, Pn, Š, S
Paspauskite, kad išimtumēte tablete



INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONINĖ DĖŽUTĖ – 100 MG TABLEČIŲ DĖŽUTĖ LIZDINĖMS PLOKŠTELĖMS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

IBRANCE 100 mg plėvele dengtos tabletės
palbociklibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg palbociklibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

21 plėvele dengta tabletė lizdinėse plokštelėse
63 plėvele dengtos tabletės lizdinėse plokštelėse

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo lizdinių plokštelių pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1147/012 (21 plėvele dengta tabletė)
EU/1/16/1147/013 (63 plėvele dengtos tabletės)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

IBRANCE 100 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

100 MG TABLETĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

IBRANCE 100 mg tabletės
palbociklibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Pfizer Europe MA EEIG

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

P, A, T, K, Pn, Š, S

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONINĖ DĖŽUTĖ – 100 MG TABLEČIŲ DĖŽUTĖ DĖKLO KORTELEMIS SU LIZDINĖMIS PLOKŠTELĖMIS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

IBRANCE 100 mg plėvele dengtos tabletės
palbociklibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg palbociklibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

21 plėvele dengta tabletė (3 dėklo kortelės, kiekvienoje po vieną lizdinę plokštelę su 7 tabletėmis)

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo lizdinių plokštelių pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1147/017

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

IBRANCE 100 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

VIDINĖ KARTONINĖ DĖŽUTĖ – 100 MG TABLEČIŲ DĖKLO KORTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

IBRANCE 100 mg plėvele dengtos tabletės
palbociklibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg palbociklibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

7 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

IBRANCE skirtas vartoti per burną. Vartokite IBRANCE vieną kartą per parą maždaug tuo pačiu paros metu su maistu arba be jo.

Tabletę reikia nuryti nesukramtytą užsigeriant stikline vandens. Nekramtykite arba netrinkite tablečių. Prieš nurydami nedalykite tablečių. Jeigu tabletė lūžusi, skilusi arba kitaip pažeista, jos nuryti negalima.

Jeigu praleidote dozę arba vėmėte, kitą dozę vartokite pagal grafiką. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistas tabletes.

Nenustokite vartoti IBRANCE, jeigu to neliepė gydytojas. Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Savaitė: 1 2 3

Savaitė: 4 IBRANCE nevertoti

Vartodami šią savaitės pakuotę, apibraukite viršuje gydymo savaitę, kurią dabar vartojate vaistą.

Pradėkite vartoti IBRANCE tą savaitės dieną, kurią gavote vaistą.

Vartokite IBRANCE dozę kasdien maždaug tuo pačiu laiku.

Užrašykite laiką, kuriuo vartojate kasdienę dozę:

—:—

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo lizdinių plokštelių pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1147/017

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

IBRANCE 100 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

100 MG TABLEČIŲ DĖKLO KORTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

IBRANCE 100 mg tabletės
palbociklibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Pfizer Europe MA EEIG

3. TINKAMUMO LAIKAS

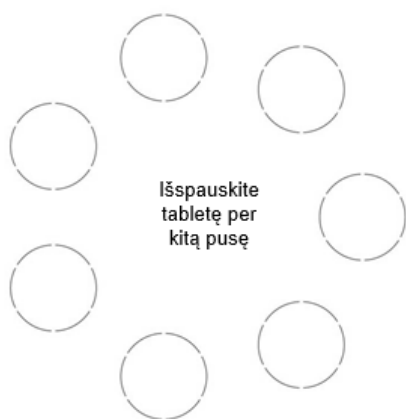
EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

P, A, T, K, Pn, Š, S
Paspauskite, kad išimtumėte tabletes



INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONINĖ DĖŽUTĖ – 125 MG TABLEČIŲ DĖŽUTĖ LIZDINĖMS PLOKŠTELĖMS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

IBRANCE 125 mg plėvele dengtos tabletės
palbociklibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 125 mg palbociklibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

21 plėvele dengta tabletė lizdinėse plokštelėse
63 plėvele dengtos tabletės lizdinėse plokštelėse

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo lizdinių plokštelių pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1147/014 (21 plėvele dengta tabletė)
EU/1/16/1147/015 (63 plėvele dengtos tabletės)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

IBRANCE 125 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

125 MG TABLETĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

IBRANCE 125 mg tabletės
palbociklibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Pfizer Europe MA EEIG

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

P, A, T, K, Pn, Š, S

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONINĖ DĖŽUTĖ – 125 MG TABLEČIŲ DĖŽUTĖ DĖKLO KORTELEMIS SU LIZDINĖMIS PLOKŠTELĖMIS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

IBRANCE 125 mg plėvele dengtos tabletės
palbociklibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 125 mg palbociklibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

21 plėvele dengta tabletė (3 dėklo kortelės, kiekvienoje po vieną lizdinę plokštelę su 7 tabletėmis)

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo lizdinių plokštelių pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1147/018

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

IBRANCE 125 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

VIDINĖ KARTONINĖ DĖŽUTĖ – 125 MG TABLEČIŲ DĖKLO KORTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

IBRANCE 125 mg plėvele dengtos tabletės
palbociklibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 125 mg palbociklibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

7 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

IBRANCE skirtas vartoti per burną. Vartokite IBRANCE vieną kartą per parą maždaug tuo pačiu paros metu su maistu arba be jo.

Tabletę reikia nuryti nesukramtytą užsigeriant stikline vandens. Nekramtykite arba netrinkite tablečių. Prieš nurydami nedalykite tablečių. Jeigu tabletė lūžusi, skilusi arba kitaip pažeista, jos nuryti negalima.

Jeigu praleidote dozę arba vėmėte, kitą dozę vartokite pagal grafiką. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistas tabletes.

Nenustokite vartoti IBRANCE, jeigu to neliepė gydytojas. Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Savaitė: 1 2 3

Savaitė: 4 IBRANCE nevertoti

Vartodami šią savaitės pakuotę, apibraukite viršuje gydymo savaitę, kurią dabar vartojate vaistą.

Pradėkite vartoti IBRANCE tą savaitės dieną, kurią gavote vaistą.

Vartokite IBRANCE dozę kasdien maždaug tuo pačiu laiku.

Užrašykite laiką, kuriuo vartojate kasdienę dozę:

—:—

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo lizdinių plokštelių pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1147/018

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

IBRANCE 125 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

125 MG TABLEČIŲ DĒKLO KORTELĒ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

IBRANCE 125 mg tabletēs
palbociklibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Pfizer Europe MA EEIG

3. TINKAMUMO LAIKAS

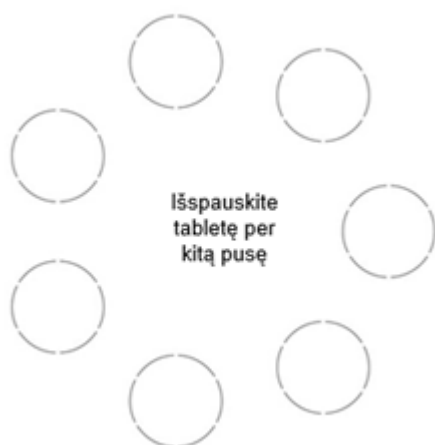
EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

P, A, T, K, Pn, Š, S
Paspauskite, kad išimtumėte tablete



B. PAKUOTĒS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

IBRANCE 75 mg kietosios kapsulės
IBRANCE 100 mg kietosios kapsulės
IBRANCE 125 mg kietosios kapsulės
palbociklibas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra IBRANCE ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant IBRANCE
3. Kaip vartoti IBRANCE
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti IBRANCE
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra IBRANCE ir kam jis vartojamas

IBRANCE – tai vaistas nuo vėžio, kurio veiklioji medžiaga – palbociklibas.

Palbociklibas veikia blokuodamas baltymus, vadinamus nuo ciklino priklausomomis 4-ojo ir 6-ojo tipų kinazėmis, reguliuojančiomis ląstelių augimą ir dalijimąsi. Šių baltymų blokavimas gali sulėtinti vėžinių ląstelių augimą ir vėžio progresavimą.

IBRANCE skirtas pacientams, sergantiems tam tikrų tipų krūties vėžiu (turinčiu hormonų receptorių ir neturinčiu žmogaus epidermio augimo faktoriaus 2-ojo tipo receptorių), kuris išplito už pirminio naviko ribų ir (arba) į kitus organus. Vaisto skiriama kartu su aromatazės inhibitoriais arba fulvestrantu, kurie naudojami hormoniniam gydymui nuo vėžio.

2. Kas žinotina prieš vartojant IBRANCE

IBRANCE vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija palbociklibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- Gydantis IBRANCE negalima vartoti paprastosios jonažolės preparatų (žoliniai preparatai, vartojami nuo lengvos depresijos ir nerimo).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti IBRANCE.

Vartojant IBRANCE gali sumažėti baltųjų kraujo kūnelių ląstelių ir susilpnėti imuninė sistema, todėl vartojant IBRANCE gali kilti didesnis infekcinių ligų pavojus.

Jeigu pasireiškia infekcijos požymių arba simptomų (pvz., krečia šaltis arba karščiujate), pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui.

Gydantis Jums bus reguliariai tiriamas kraujas, siekiant nustatyti, ar IBRANCE veikia kraujo ląsteles (baltąsias kraujo ląsteles, raudonąsias kraujo ląsteles ir trombocitus).

Vartojant IBRANCE venose gali susidaryti kraujo krešulių. Jeigu pasireiškia kraujo krešulių venose požymių arba simptomų (pvz., skausmas ar sąstingis, pažeistos kojos ar rankos patinimas ir paraudimas, skausmas krūtinėje, dusulys ar galvos svaigimas), pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui.

Vartojant IBRANCE gali išsivystyti sunkus arba pavojingas gyvybei plaučių uždegimas, galintis baigtis mirtimi. Nedelsdami pasakykite savo sveikatos priežiūros specialistui, jei pasireiškia naujų simptomų ar pasunkėja esami, įskaitant šiuos simptomus:

- kvėpavimo sutrikimas arba dusulys;
- sausas kosulys;
- krūtinės skausmas.

Vaikams ir paaugliams

IBRANCE neskirtas vaikams arba paaugliams (jaunesniems kaip 18 metų amžiaus).

Kiti vaistai ir IBRANCE

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. IBRANCE gali turėti įtakos tam tikrų vaistų poveikiui.

Ypač svarbu įsidėmėti, kad IBRANCE šalutinio poveikio riziką gali didinti šie vaistai:

- lopinaviras, indinaviras, nelfinaviras, ritonaviras, telapreviras, sakvinaviras, skirti ŽIV infekcijai (AIDS) gydyti;
- klaritromicinas ir telitromicinas – antibiotikai, skirti bakterinėms infekcijoms gydyti;
- vorikonazolas, itrakonazolas, ketokonazolas ir pozakonazolas, skirti grybelinėms infekcijoms gydyti;
- nefazodonas, skirtas depresijai gydyti.

Vartojant kartu su IBRANCE, gali padidėti šių vaistų šalutinio poveikio rizika:

- chinidino, paprastai skiriamo širdies ritmo sutrikimams gydyti;
- kolchicino, skirto podagrai gydyti;
- pravastatino ir rozuvastatino, skirtų padidėjusiam cholesterolio kiekiui gydyti;
- sulfasalazino, skirto reumatoidiniam artritui gydyti;
- alfentanilio, naudojamo nejautrai sukelti per chirurgines operacijas; fentanilio, naudojamo prieš procedūras skausmui malšinti ir nejautrai sukelti;
- ciklosporino, everolimuzo, takrolimuzo, sirolimuzo, skirtų atmetimo reakcijoms po organų persodinimo išvengti;
- dihidroergotamino ir ergotamino, skirtų migrenai gydyti;
- pimozido, skirto šizofrenijai ir lėtinei psichozei gydyti.

IBRANCE veiksmingumą gali sumažinti šie vaistai:

- karbamazepinas ir fenitoinas, skirti priepuoliams arba traukuliams malšinti;
- enzalutamidas, kuriuo gydomas prostatos vėžys;
- rifampinas, skirtas tuberkuliozei (TB) gydyti;
- paprastoji jonažolė – žolinis preparatas, skirtas lengvai depresijai ir nerimui gydyti.

IBRANCE vartojimas su maistu ir gėrimais

Vartojant IBRANCE reikia vengti greipfrutų ir greipfrutų sulčių, nes jie gali padidinti IBRANCE šalutinį poveikį.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Nėštumo laikotarpiu IBRANCE vartoti negalima.

Vartodama IBRANCE turite saugotis nėštumo.

Esant bet kokiai galimybei Jums ar Jūsų partnerei pastoti pasitarkite su gydytoju dėl kontracepcijos. Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Šio vaisto vartojančioms vaisingoms moterims ar jų partneriams vyrams būtina naudoti tinkamą kontracepcijos metodą (pvz., dvigubą barjerinę kontracepciją, t. y. prezervatyvą ir diafragmą)). Tokius metodus būtina naudoti gydymo metu bei mažiausiai 3 savaites po jo užbaigimo moterims ir mažiausiai 14 savaičių vyrams.

Žindymas

IBRANCE vartojimo metu maitinti krūtimi negalima. Nežinoma, ar IBRANCE išsiskiria į moters pieną.

Vaisingumas

Palbociklibas gali mažinti vyrų vaisingumą.

Dėl šios priežasties vyrams prieš vartojant IBRANCE galbūt reikia apsvarstyti galimybę užkonservuoti spermą.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nuovargis yra labai dažnas IBRANCE šalutinis poveikis. Jeigu jaučiatės neįprastai pavargę, vairuokite ir valdykite mechanizmus ypač atsargiai.

IBRANCE sudėtyje yra laktozės ir natrio

Šio vaisto sudėtyje yra laktozės (jos būna piene ir jo produktuose). Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Vienoje šio vaisto kapsulėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, tai yra jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti IBRANCE

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojamoji IBRANCE dozė – 125 mg vieną kartą per parą. Vaisto vartojama 3 savaites, paskui daroma 1 savaitės pertrauka, per kurią IBRANCE nevartojama. Gydytojas pasakys, kiek IBRANCE kapsulių vartoti.

Jeigu vartojant IBRANCE pasireišk tam tikras šalutinis poveikis (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“), gydytojas gali sumažinti dozę, laikinai sustabdyti gydymą arba jį visai nutraukti. Dozė gali būti sumažinta iki kitokio galimo stiprumo (100 mg ar 75 mg).

Vartokite IBRANCE vieną kartą per parą maždaug tuo pačiu paros metu su maistu, geriausia valgio metu.

Nurykite kapsulę nepažeistą užgerdami stikline vandens. Nekramtykite arba netrinkite kapsulių. Kapsulių atidaryti negalima.

Ką daryti pavartojus per didelę IBRANCE dozę?

Jeigu suvartojote daugiau IBRANCE, nei skirta, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vykite į ligoninę. Jums gali reikėti skubaus gydymo.

Pasiimkite vaisto dėžutę ir šį pakuotės lapelį, kad gydytojas žinotų, ką vartojate.

Pamiršus pavartoti IBRANCE

Jeigu praleidote dozę arba vėmėte, kitą dozę vartokite pagal grafiką. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti pamirštas išgerti kapsules.

Nustojus vartoti IBRANCE

Nenustokite vartoti IBRANCE, jeigu to neliepė gydytojas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu pasireiškė bet kuris iš šių simptomų:

- karščiavimas, šaltkrėtis, silpnumas, dusulys, kraujavimas arba lengvai susidaro kraujosruvų, nes tai gali būti rimtų kraujo sutrikimų požymis;
- kvėpavimo sutrikimas, sausas kosulys arba krūtinės skausmas, nes tai gali būti plaučių uždegimo požymis;
- skausminga patinusi koja, skausmas krūtinėje, dusulys, padažnėjęs kvėpavimas ar padažnėjęs širdies plakimas, nes tai gali būti kraujo krešulių venose požymiai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių).

Kitas IBRANCE šalutinis poveikis

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti dažniau kaip 1 iš 10 žmonių):

Infekcijos
Baltųjų kraujo ląstelių, raudonųjų kraujo ląstelių ir trombocitų skaičiaus sumažėjimas
Nuovargio pojūtis
Sumažėjęs apetitas
Burnos ir lūpų uždegimas (stomatitas), pykinimas, vėmimas, viduriavimas
Bėrimas
Plaukų slinkimas
Silpnumas
Karščiavimas
Nenormalūs kraujo tyrimų, susijusių su kepenimis, rezultatų rodmenys
Odos sausėjimas

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių):

Karščiavimas su baltųjų kraujo kūnelių skaičiaus sumažėjimu (febrilinė neutropenija)
Neryškus matymas, sustiprėjęs ašarojimas, akių sausėjimas
Skonio pojūčio pakitimai (disgeuzija)
Kraujavimas iš nosies

Rankų delnų ir pėdų padų paraudimas, skausmas, lupimasis, patinimas ir pūslės (delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas – DPES)

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 žmonių):

Odos uždegimas, sukeliantis raudonus pleiskanojančius lopus ir galimai pasireiškiantis kartu su sąnarių skausmu ir karščiavimu (odos raudonoji vilkligė [ORV]).

Odos reakcija, pasireiškianti ant odos raudonais spuogeliais arba dėmėmis, kurie gali atrodyti kaip taikinyš arba jaučio akis – tamsiai raudonu viduriu, kurį supa šviesesni rausvi ratilai (daugiaformė eritema).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti IBRANCE

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant buteliuko, kartoninės dėžutės po „Tinka iki“ ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Pastebėjus pakuotės pažeidimų arba apgadinimo požymių šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

IBRANCE sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra palbociklibas. IBRANCE kietosios kapsulės tiekiamos įvairaus stiprumo:
 - IBRANCE 75 mg kietoji kapsulė: kiekvienoje kapsulėje yra 75 mg palbociklibo.
 - IBRANCE 100 mg kietoji kapsulė: kiekvienoje kapsulėje yra 100 mg palbociklibo.
 - IBRANCE 125 mg kietoji kapsulė: kiekvienoje kapsulėje yra 125 mg palbociklibo.

- Pagalbinės medžiagos:

Kapsulės turinys: mikrokristalinė celiuliozė, laktozė monohidratas, karboksimetilkrakmolo A natrio druska, bevandenis koloidinis silicio dioksidas, magnio stearatas.

Kapsulės apvalkalas: želatina, raudonasis geležies oksidas (E172), geltonasis geležies oksidas (E172), titano dioksidas (E171). Užrašų rašalas: šelakas, titano dioksidas (E171), amonio hidroksidas (28% tirpalas), propilenglikolis, simetikonas (žr. 2 skyrių „IBRANCE sudėtyje yra laktozės ir natrio“).

IBRANCE išvaizda ir kiekis pakuotėje

- IBRANCE 75 mg tiekiamas nepermatomų kietųjų kapsulių pavidalu. Kapsulių korpusas šviesiai oranžinis su baltu užrašu „PBC 75“, o dangtelis šviesiai oranžinis su baltu užrašu „Pfizer“.
- IBRANCE 100 mg tiekiamas nepermatomų kietųjų kapsulių pavidalu. Kapsulių korpusas šviesiai oranžinis su baltu užrašu „PBC 100“, o dangtelis karamelės spalvos su baltu užrašu „Pfizer“.
- IBRANCE 125 mg tiekiamas nepermatomų kietųjų kapsulių pavidalu. Kapsulių korpusas karamelės spalvos su baltu užrašu „PBC 125“, o dangtelis karamelės spalvos su baltu užrašu „Pfizer“.

IBRANCE 75 mg, 100 mg ir 125 mg tiekiamas lizdinių plokštelių pakuotėse po 21 ar 63 kietąsias kapsules ir plastikiniuose buteliukuose po 21 kietąją kapsulę.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

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

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

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

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 A.E. (Cyprus Branch)

Τηλ: +357 22817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel: +371 670 35 775

România

Pfizer Romania S.R.L.

Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmaceutске dejavnosti, Ljubljana

Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy

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

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited

Tel: +44 (0) 1304 616161

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

IBRANCE 75 mg plėvele dengtos tabletės
IBRANCE 100 mg plėvele dengtos tabletės
IBRANCE 125 mg plėvele dengtos tabletės
palbociklibas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra IBRANCE ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant IBRANCE
3. Kaip vartoti IBRANCE
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti IBRANCE
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra IBRANCE ir kam jis vartojamas

IBRANCE – tai vaistas nuo vėžio, kurio veiklioji medžiaga – palbociklibas.

Palbociklibas veikia blokuodamas baltymus, vadinamus nuo ciklino priklausomomis 4-ojo ir 6-ojo tipų kinazėmis, reguliuojančiomis ląstelių augimą ir dalijimąsi. Šių baltymų blokavimas gali sulėtinti vėžinių ląstelių augimą ir vėžio progresavimą.

IBRANCE skirtas pacientams, sergantiems tam tikrų tipų krūties vėžiu (turinčiu hormonų receptorių ir neturinčiu žmogaus epidermio augimo faktoriaus 2-ojo tipo receptorių), kuris išplito už pirminio naviko ribų ir (arba) į kitus organus. Vaisto skiriama kartu su aromatazės inhibitoriais arba fulvestrantu, kurie naudojami hormoniniam gydymui nuo vėžio.

2. Kas žinotina prieš vartojant IBRANCE

IBRANCE vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija palbociklibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- Gydantis IBRANCE negalima vartoti paprastosios jonažolės preparatų (žoliniai preparatai, vartojami nuo lengvos depresijos ir nerimo).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti IBRANCE.

Vartojant IBRANCE gali sumažėti baltųjų kraujo kūnelių ląstelių ir susilpnėti imuninė sistema, todėl vartojant IBRANCE gali kilti didesnis infekcinių ligų pavojus.

Jeigu pasireiškia infekcijos požymių arba simptomų (pvz., krečia šaltis arba karščiujate), pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui.

Gydantis Jums bus reguliariai tiriamas kraujas, siekiant nustatyti, ar IBRANCE veikia kraujo ląsteles (baltąsias kraujo ląsteles, raudonąsias kraujo ląsteles ir trombocitus).

Vartojant IBRANCE venose gali susidaryti kraujo krešulių. Jeigu pasireiškia kraujo krešulių venose požymių arba simptomų (pvz., skausmas ar sąstingis, pažeistos kojos ar rankos patinimas ir paraudimas, skausmas krūtinėje, dusulys ar galvos svaigimas), pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui.

Vartojant IBRANCE gali išsivystyti sunkus arba pavojingas gyvybei plaučių uždegimas, galintis baigtis mirtimi. Nedelsdami pasakykite savo sveikatos priežiūros specialistui, jei pasireiškia naujų simptomų ar pasunkėja esami, įskaitant šiuos simptomus:

- kvėpavimo sutrikimas arba dusulys;
- sausas kosulys;
- krūtinės skausmas

Vaikams ir paaugliams

IBRANCE neskirtas vaikams arba paaugliams (jaunesniems kaip 18 metų amžiaus).

Kiti vaistai ir IBRANCE

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. IBRANCE gali turėti įtakos tam tikrų vaistų poveikiui.

Ypač svarbu įsidėmėti, kad IBRANCE šalutinio poveikio riziką gali didinti šie vaistai:

- lopinaviras, indinaviras, nelfinaviras, ritonaviras, telapreviras, sakvinaviras, skirti ŽIV infekcijai (AIDS) gydyti;
- klaritromicinas ir telitromicinas – antibiotikai, skirti bakterinėms infekcijoms gydyti;
- vorikonazolas, itraconazolas, ketokonazolas ir pozakonazolas, skirti grybelinėms infekcijoms gydyti;
- nefazodonas, skirtas depresijai gydyti.

Vartojant kartu su IBRANCE, gali padidėti šių vaistų šalutinio poveikio rizika:

- chinidino, paprastai skiriamo širdies ritmo sutrikimams gydyti;
- kolchicino, skirto podagrai gydyti;
- pravastatino ir rozuvastatino, skirtų padidėjusiam cholesterolio kiekiui gydyti;
- sulfasalazino, skirto reumatoidiniam artritui gydyti;
- alfentanilio, naudojamo nejautrai sukelti per chirurgines operacijas; fentanilio, naudojamo prieš procedūras skausmui malšinti ir nejautrai sukelti;
- ciklosporino, everolimuzo, takrolimuzo, sirolimuzo, skirtų atmetimo reakcijoms po organų persodinimo išvengti;
- dihidroergotamino ir ergotamino, skirtų migrenai gydyti;
- pimozido, skirto šizofrenijai ir lėtinei psichozei gydyti.

IBRANCE veiksmingumą gali sumažinti šie vaistai:

- karbamazepinas ir fenitoinas, skirti priepuoliams arba traukuliams malšinti;
- enzalutamidas, kuriuo gydomas prostatos vėžys;
- rifampinas, skirtas tuberkuliozei (TB) gydyti;
- paprastoji jonažolė – žolinis preparatas, skirtas lengvai depresijai ir nerimui gydyti.

IBRANCE vartojimas su maistu ir gėrimais

IBRANCE tabletes galima vartoti su maistu arba be jo.

Vartojant IBRANCE reikia vengti greipfrutų ir greipfrutų sulčių, nes jie gali padidinti IBRANCE šalutinį poveikį.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Nėštumo laikotarpiu IBRANCE vartoti negalima.

Vartodama IBRANCE turite saugotis nėštumo.

Esant bet kokiai galimybei Jums ar Jūsų partnerei pastoti pasitarkite su gydytoju dėl kontracepcijos.

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Šio vaisto vartojančioms vaisingoms moterims ar jų partneriams vyrams būtina naudoti tinkamą kontracepcijos metodą (pvz., dvigubą barjerinę kontracepciją, t. y. prezervatyvą ir diafragmą)). Tokius metodus būtina naudoti gydymo metu bei mažiausiai 3 savaites po jo užbaigimo moterims ir mažiausiai 14 savaičių vyrams.

Žindymas

IBRANCE vartojimo metu maitinti krūtimi negalima. Nežinoma, ar IBRANCE išsiskiria į moters pieną.

Vaisingumas

Palbociklibas gali mažinti vyrų vaisingumą.

Dėl šios priežasties vyrams prieš vartojant IBRANCE galbūt reikia apsvarstyti galimybę užkonservuoti spermą.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nuovargis yra labai dažnas IBRANCE šalutinis poveikis. Jeigu jaučiatės neįprastai pavargę, vairuokite ir valdykite mechanizmus ypač atsargiai.

3. Kaip vartoti IBRANCE

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojamoji IBRANCE dozė – 125 mg vieną kartą per parą. Vaisto vartojama 3 savaites, paskui daroma 1 savaitės pertrauka, per kurią IBRANCE nevartojama. Gydytojas pasakys, kiek IBRANCE tablečių vartoti.

Jeigu vartojant IBRANCE pasireišk tam tikras šalutinis poveikis (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“), gydytojas gali sumažinti dozę, laikinai sustabdyti gydymą arba jį visai nutraukti. Dozė gali būti sumažinta iki kitokio galimo stiprumo (100 mg ar 75 mg).

Vartokite IBRANCE vieną kartą per parą maždaug tuo pačiu paros metu su maistu arba be maisto.

Nurykite tabletę nepažeistą užgerdami stikline vandens. Nekramtykite arba netrinkite tablečių. Tablečių prieš rydami nedalykite. Jeigu tabletė lūžusi, skilusi ar kitaip pažeista, jos ryti negalima.

Ką daryti pavartojus per didelę IBRANCE dozę?

Jeigu suvartojote daugiau IBRANCE, nei skirta, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vykite į

ligoninę. Jums gali reikėti skubaus gydymo.

Pasiimkite vaisto dėžutę ir šį pakuotės lapelį, kad gydytojas žinotų, ką vartojate.

Pamiršus pavartoti IBRANCE

Jeigu praleidote dozę arba vėmėte, kitą dozę vartokite pagal grafiką. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti pamirštas išgerti tabletes.

Nustojus vartoti IBRANCE

Nenustokite vartoti IBRANCE, jeigu to neliepė gydytojas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu pasireiškė bet kuris iš šių simptomų:

- karščiavimas, šaltkrėtis, silpnumas, dusulys, kraujavimas arba lengvai susidaro kraujosruvų, nes tai gali būti rimtų kraujo sutrikimų požymis;
- kvėpavimo sutrikimas, sausas kosulys arba krūtinės skausmas, nes tai gali būti plaučių uždegimo požymis;
- skausminga patinusi koja, skausmas krūtinėje, dusulys, padažnėjęs kvėpavimas ar padažnėjęs širdies plakimas, nes tai gali būti kraujo krešulių venose požymiai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių).

Kitas IBRANCE šalutinis poveikis

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti dažniau kaip 1 iš 10 žmonių):

Infekcijos
Baltųjų kraujo ląstelių, raudonųjų kraujo ląstelių ir trombocitų skaičiaus sumažėjimas
Nuovargio pojūtis
Sumažėjęs apetitas
Burnos ir lūpų uždegimas (stomatitas), pykinimas, vėmimas, viduriavimas
Išbėrimas
Plaukų slinkimas
Silpnumas
Karščiavimas
Nenormalūs kraujo tyrimų, susijusių su kepenimis, rezultatų rodmenys
Odos sausėjimas

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių):

Karščiavimas su baltųjų kraujo kūnelių skaičiaus sumažėjimu (febrilinė neutropenija)
Neryškus matymas, sustiprėjęs ašarojimas, akių sausėjimas
Skonio pojūčio pakitimai (disgeuzija)
Kraujavimas iš nosies
Rankų delnų ir pėdų padų paraudimas, skausmas, lupimasis, patinimas ir pūslės (delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas – DPES)

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 žmonių):

Odos uždegimas, sukeliantis raudonus pleiskanojančius lopus ir galimai pasireiškiantis kartu su sąnarių skausmu ir karščiavimu (odos raudonoji vilkligė [ORV]).

Odos reakcija, pasireiškianti ant odos raudonais spuogeliais arba dėmėmis, kurie gali atrodyti kaip taikinyš arba jaučio akis – tamsiai raudonu viduriu, kurį supa šviesesni rausvi ratilai (daugiaformė eritema).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti IBRANCE

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kartoninės dėžutės po „Tinka iki“ ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama. Laikyti gamintojo lizdinių plokštelių pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Pastebėjus pakuotės pažeidimų arba apgadinimo požymių šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

IBRANCE sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra palbociklibas. IBRANCE plėvele dengtos tabletės tiekiamos įvairaus stiprumo:
 - IBRANCE 75 mg plėvele dengta tabletė: kiekvienoje tabletėje yra 75 mg palbociklibo.
 - IBRANCE 100 mg plėvele dengta tabletė: kiekvienoje tabletėje yra 100 mg palbociklibo.
 - IBRANCE 125 mg plėvele dengta tabletė: kiekvienoje tabletėje yra 125 mg palbociklibo.
- Pagalbinės medžiagos:
Tabletės šerdis: mikrokristalinė celiuliozė, koloidinis silicio dioksidas, krosprovidonas, magnio stearatas, gintaro rūgštis.
Plėvelė: hipromeliozė (E464), titano dioksidas (E171), triacetinas, indigokarmino aliuminio dažalas (E132), raudonasis geležies oksidas (E172) (tik 75 mg ir 125 mg tabletėse), geltonasis geležies oksidas (E172) (tik 100 mg tabletėse).

IBRANCE išvaizda ir kiekis pakuotėje

- IBRANCE 75 mg tabletės tiekiamos kaip apskritos, šviesiai violetinės, plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „Pfizer“, o kitoje pusėje – „PBC 75“.
- IBRANCE 100 mg tabletės tiekiamos kaip ovalios, žalios, plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „Pfizer“, o kitoje pusėje – „PBC 100“.
- IBRANCE 125 mg tabletės tiekiamos kaip ovalios, šviesiai violetinės, plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „Pfizer“, o kitoje pusėje – „PBC 125“.

IBRANCE 75 mg, 100 mg ir 125 mg tiekiamas lizdinių plokštelių pakuotėse, vienoje dėžutėje yra 21 tabletė arba 63 tabletės.

IBRANCE 75 mg, 100 mg ir 125 mg tiekiamas į dėklo korteles sudėtose kortelėse su lizdine plokštele po 7 tabletes (1 tabletė lizde). Kiekvienoje dėžutėje yra 21 tabletė (po 3 dėklo korteles vienoje dėžutėje).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

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

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

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

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 A.E. (Cyprus Branch)

Τηλ: +357 22817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel: +371 670 35 775

România

Pfizer Romania S.R.L.

Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmaceutске dejavnosti, Ljubljana

Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy

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

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited

Tel: +44 (0) 1304 616161

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>.