

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

IBRANCE 75 mg kapsuli ibsin
IBRANCE 100 mg kapsuli ibsin
IBRANCE 125 mg kapsuli ibsin

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

IBRANCE 75 mg kapsuli ibsin

Kull kapsula iebsa fiha 75 mg ta' palbociclib.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull kapsula iebsa fiha 56 mg ta' lactose (bħala monohydrate).

IBRANCE 100 mg kapsuli ibsin

Kull kapsula iebsa fiha 100 mg ta' palbociclib.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull kapsula iebsa fiha 74 mg ta' lactose (bħala monohydrate).

IBRANCE 125 mg kapsuli ibsin

Kull kapsula iebsa fiha 125 mg ta' palbociclib.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull kapsula iebsa fiha 93 mg ta' lactose (bħala monohydrate).

Għal-lista shiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebsa.

IBRANCE 75 mg kapsuli ibsin

Kapsula opaka, iebsa, b'korp orangjo ċar ("PBC 75" ipprintjata bl-abjad) u għatu orangjo ċar ("Pfizer" ipprintjata bl-abjad). It-tul tal-kapsula huwa ta' 18.0 ± 0.3 mm.

IBRANCE 100 mg kapsuli ibsin

Kapsula opaka, iebsa, b'korp orangjo ċar ("PBC 100" ipprintjata bl-abjad) u għatu kulur il-karamell ("Pfizer" ipprintjata bl-abjad). It-tul tal-kapsula huwa ta' 19.4 ± 0.3 mm.

IBRANCE 125 mg kapsuli ibsin

Kapsula opaka, iebsa, b'korp kulur il-karamell ("PBC 125" ipprintjata bl-abjad) u għatu kulur il-karamell ("Pfizer" ipprintjata bl-abjad). It-tul tal-kapsula huwa ta' 21.7 ± 0.3 mm.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

IBRANCE huwa indikat għat-trattament ta' kanċer tas-sider pożittiv għar-riċetturi tal-ormoni (HR, hormone receptor), negattiv għar-riċetturi 2 tal-fattur tat-tkabbir epidermali tal-bniedem (HER2, human epidermal growth factor receptor 2) lokalment avvanzat jew metastatiku:

- flimkien ma' inibitur ta' aromatase
- flimkien ma' fulvestrant f'nisa li rċivew terapija tal-endokrina qabel (ara sezzjoni 5.1)

F'nisa ta' qabel ma jkollhom il-menopawsa u li jkunu waqt il-perimenopawsa, it-terapija tal-endokrina għandha tkun ikkombinata ma' agonista ta' ormon li jstimula l-produzzjoni tal-ormon ta' luteinazzjoni (LHRH, luteinizing hormone-releasing hormone).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament b'IBRANCE għandu jinbeda u jkun issorveljat minn tabib b'esperjenza fl-użu ta' prodotti medicinali kontra l-kanċer.

Požoloġija

Id-doża rakkomandata hija ta' 125 mg ta' palbociclib darba kuljum għal 21 jum konsekuttiv segwiti minn 7 ijiem mingħajr trattament (Skeda 3/1) li jinkludu ċiklu komplut ta' 28 jum. It-trattament b'IBRANCE għandu jitkompla sakemm il-pazjent ikun qed jikseb benefiċċju kliniku mit-terapija jew sakemm isseħħ tossiċità inaċċettabbli.

Meta mogħtija flimkien ma' palbociclib, l-inibitur ta' aromatase għandu jingħata skont l-iskeda tad-doża rappurtata fis-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott. It-trattament ta' nisa qabel ma jkollhom il-menopawsa/waqt il-perimenopausal b'palbociclib flimkien ma' inibitur ta' aromatase għandu dejjem jiġi ikkombinat ma' agonista ta' LHRH (ara sezzjoni 4.4).

Meta mogħtija flimkien ma' palbociclib, id-doża rakkomandata ta' fulvestrant hija ta' 500 mg mogħtija għol-muskolu f'Jiem 1, 15, 29, u darba fix-xahar wara dan. Jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' fulvestrant. Qabel il-bidu tat-trattament bil-kombinazzjoni ta' palbociclib kif ukoll fulvestrant u matul it-tul ta' żmien tal-għoti tiegħu, in-nisa qabel ma jkollhom il-menopawsa/waqt il-perimenopawsa għandhom ikunu ttrattati b'agonisti ta' LHRH skont il-prattika klinika lokali.

Il-pazjenti għandhom ikunu mhegġa sabiex jieħdu d-doża bejn wieħed u ieħor fl-istess hin kuljum. Jekk pazjent jirremetti jew jaqbeż doża, m'għandhiex tittiehed doża addizzjonali dakinhar. Id-doża mogħtija b'riċetta tat-tabib li jmiss għandha tittiehed fil-hin tas-soltu.

Agġustamenti fid-doża

Il-modifikazzjoni tad-doża ta' IBRANCE hija rakkomandata abbażi tas-sigurtà u t-tollerabbiltà tal-individwu.

L-immaniġġjar ta' reazzjonijiet avversi jista' jeħtieġ interruzzjonijiet/dewmien, u/jew tnaqqis fid-doża, jew twaqqif permanenti skont l-iskedi tat-tnaqqis tad-doża pprovduti f'Tabelli 1, 2, u 3 (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

Tabella 1. Modifiki rakkomandati tad-doża ta' IBRANCE għal reazzjonijiet avversi

Livell tad-doża	Doża
Doża rakkomandata	125 mg/jum
L-ewwel tnaqqis tad-doża	100 mg/jum
It-tieni tnaqqis tad-doża	75 mg/jum*

*Jekk ikun meħtieġ aktar tnaqqis tad-doża taħt 75 mg/jum, waqqaf it-trattament.

L-għadd komplut tad-demmm għandu jkun immonitorjat qabel il-bidu tat-terapija b'IBRANCE u fil-bidu ta' kull ċiklu, kif ukoll f'Jum 15 tal-ewwel 2 ċikli, u kif klinikament indikat.

Għal pazjenti li jesperjenzaw newtopenija ta' massimu ta' Grad 1 jew 2 fl-ewwel 6 ċikli, l-għadd komplut tad-demmm għal ċikli sussegwenti għandu jiġi mmonitorjat kull 3 xhur, qabel il-bidu ta' ċiklu u kif indikat klinikament.

Għadd ta' newtrofili assolut (ANC, absolute neutrophil counts) ta' $\geq 1000/\text{mm}^3$ u għadd tal-plejtlits ta' $\geq 50\,000/\text{mm}^3$ huma rakkomandati li jirċievu IBRANCE.

Tabella 2. Modifikazzjoni u mmaniġġjar tad-doża ta' IBRANCE – Tossiċitajiet ematoloġiċi

Grad ta' CTCAE	Modifikazzjonijiet tad-doża
Grad 1 jew 2	Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament tad-doża.
Grad 3 ^a	<p><u>Jum 1 taċ-ċiklu:</u> Waqqaf IBRANCE, sa rkupru sa Grad ≤ 2, u rrepeti l-monitoraġġ tal-ghadd tad-demmm komplut fi żmien ġimgha. Meta tirkupra għal Grad ≤ 2, ibda ċ-ċiklu ġdid bl-<i>istess doża</i>.</p> <p><u>Jum 15 tal-ewwel 2 ċikli:</u> Jekk Grad 3 f' Jum 15, kompli IBRANCE bid-doża <i>attwali</i> sabiex tlesti ċ-ċiklu u rrepeti l-ghadd tad-demmm komplut f' Jum 22. Jekk Grad 4 f' Jum 22, ara l-linji gwidi għall-modifikazzjoni tad-doża ta' Grad 4 hawn taħt.</p> <p>Ikkunsidra t-tnaqqis tad-doża f' każijiet ta' rkupru mtawwal (>1 ġimgha) minn newtopenija ta' Grad 3 jew newtopenija rikorrenti ta' Grad 3 f' Jum 1 ta' ċikli sussegwenti.</p>
ANC ta' Grad 3 ^b (<1000 sa 500/mm ³) + Deni $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ u/jew infezzjoni	Fi kwalunkwe hin: Waqqaf IBRANCE sal-irkupru għal Grad ≤ 2 . Erga' kompli fid-doża aktar baxxa li jmiss.
Grad 4 ^a	Fi kwalunkwe hin: Waqqaf IBRANCE sal-irkupru għal Grad ≤ 2 . Erga' kompli fid-doża aktar baxxa li jmiss.

Klassifikazzjoni skont CTCAE 4.0.

CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events (Kriterji ta' Terminoloġija Komuni għall-Avvenimenti Avversi); LLN=lower limit of normal (limitu t'isfel tan-normal)

^a. It-tabella tapplika għar-reazzjonijiet avversi ematoloġiċi ħlief għal limfopenija (ħlief jekk mhux assoċjata ma' avvenimenti kliniċi, eż., infezzjonijiet opportunistiċi).

^b. ANC: Grad 1: ANC < LLN - 1500/mm³; Grad 2: ANC 1000 - <1500/mm³; Grad 3: ANC 500 - <1000/mm³; Grad 4: ANC <500/mm³.

Tabella 3. Modifikazzjoni u mmaniġġjar tad-doża ta' IBRANCE – Tossiċitajiet mhux ematoloġiċi

Grad ta' CTCAE	Modifikazzjonijiet tad-doża
Grad 1 jew 2	M'hu meħtieġ l-ebda aġġustament tad-doża.
Tossiċità mhux ematoloġika ta' Grad ≥ 3 (jekk tippersisti minkejja trattament mediku)	Waqqaf sakemm is-sintomi jitjiebu għal: <ul style="list-style-type: none"> • Grad ≤ 1; • Grad ≤ 2 (jekk mhux ikkunsidrat bħala riskju ta' sigurtà għall-pazjent) Erga' kompli fid-doża aktar baxxa li jmiss.

Klassifikazzjoni skont CTCAE 4.0.

CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events (Kriterji ta' Terminoloġija Komuni għall-Avvenimenti Avversi).

IBRANCE għandu jitwaqqaf b' mod permanenti f' pazjenti b' marda interstizjali tal-pulmun (ILD – *interstitial lung disease*)/pulmonite severa (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

L-ebda aġġustament tad-doża ta' IBRANCE mhuwa meħtieġ għal pazjenti li jkollhom ≥ 65 sena (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

L-ebda aġġustament tad-doża ta' IBRANCE mhuwa meħtieġ għal pazjenti b' indeboliment ħafif jew moderat tal-fwied (Klassijiet A u B ta' Child-Pugh). Għal pazjenti b' indeboliment sever tal-fwied

(klassi Ċ ta' Child-Pugh), id-doża rakkomandata ta' IBRANCE hija 75 mg darba kuljum fuq Skeda 3/1 (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Indeboliment tal-kliewi

L-ebda aġġustament fid-doża ta' IBRANCE mhu meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment hafif, moderat jew sever tal-kliewi (tneħħija tal-kreatinina [CrCl] ≥ 15 mL/min). M'hemmx biżżejjed *data* disponibbli f'pazjenti li jeħtieġu emodijalisi sabiex tiġi pprovduta kwalunkwe rakkomandazzjoni ta' aġġustament tad-doża f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' IBRANCE fit-tfal u adolexxenti <18-il sena ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

IBRANCE huwa għal użu orali. Għandu jittiehed mal-ikel, preferibbilment ma' ikla sabiex jiġi żgurat esponiment konsistenti ta' palbociclib (ara sezzjoni 5.2). Palbociclib m'għandux jittiehed mal-grejpfrut jew mal-meraq tal-grejpfrut (ara sezzjoni 4.5).

Il-kapsuli IBRANCE għandhom jinbelgħu sħaħ (m'għandhomx jintmagħdu, jitgħaffġu jew jinfethu qabel jinbelgħu). L-ebda kapsula m'għandha tittiehed jekk tkun miksura, maqsuma, jew tkun b'xi mod mhux intatta.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

L-użu ta' preparazzjonijiet li fihom St. John's Wort (ara sezzjoni 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

Nisa qabel ma jkollhom il-menopawsa/waqt il-perimenopawsa

L-ablazzjoni jew it-trażzin tal-ovarji b'agonist ta' LHRH huma meħtieġa meta n-nisa qabel ma jkollhom il-menopawsa/waqt il-perimenopawsa jingħataw IBRANCE flimkien ma' inibitur ta' aromatase minhabba l-mekkanizmu tal-azzjoni ta' inibituri ta' aromatase. Palbociclib flimkien ma' fulvestrant f'nisa qabel ma jkollhom il-menopawsa/waqt il-perimenopawsa ġie studjat biss f'kombinazzjoni ma' agonista ta' LHRH.

Mard vixxerali kritiku

L-effikaċja u s-sigurtà ta' palbociclib ma ġewx studjati f'pazjenti b'mard vixxerali kritiku (ara Sezzjoni 5.1).

Disturbi ematoloġiċi

L-interruzzjoni tad-doża, it-tnaqqis tad-doża, jew dewmien fil-bidu tat-ttrattament għal pazjenti li jiżviluppaw newtopenija ta' Grad 3 jew 4 huwa rakkomandat. Għandu jsir monitoraġġ xieraq (ara sezzjoni 4.2 u 4.8).

Marda interstizjali tal-pulmun/pulmonite

ILD u/jew pulmonite severa, ta' theddida għall-ħajja, jew fatali jistgħu jseħħu f'pazjenti ttrattati b'IBRANCE meta jittiehed flimkien ma' terapija tal-endokrina.

Fl-istudji kliniċi (PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3), 1.4% tal-pazjenti ttrattati b'IBRANCE

kellhom ILD/pulmonite ta' kwalunkwe grad, 0.1% kellhom Grad 3, u ma ġew irrappurtati l-ebda każijiet ta' Grad 4 jew fatali. Ġew osservati każijiet addizzjonali ta' ILD/pulmonite fil-kuntast ta' wara t-tqegħid fis-suq, b'rapporti ta' mwiet (ara sezzjoni 4.8).

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sintomi pulmonari indikattivi ta' ILD/pulmonite (eż. nuqqas ta' ossiġenu fit-tessuti, soġħla, qtugħ ta' nifs). F'pazjenti li għandhom sintomi respiratorji ġodda jew li qed jaggravaw u li huma suspettati li żviluppaw ILD/pulmonite, IBRANCE għandu jitwaqqaf immedjatement u l-pazjent għandu jiġi evalwat. IBRANCE għandu jitwaqqaf b'mod permanenti f'pazjenti b'ILD jew pulmonite severa (ara sezzjoni 4.2).

Infezzjonijiet

Minhabba li IBRANCE m'għandux karatteristiċi majelosoppressivi, jista' jippredisponi l-pazjenti għal infezzjonijiet.

L-infezzjonijiet ġew irrappurtati b'rata ogħla f'pazjenti ttrattati b'IBRANCE fi studji kliniċi fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali meta mqabbla ma' pazjenti ttrattati fil-parti tal-istudju dwar il-komparatur rispettiva. Infezzjonijiet ta' Grad 3 u Grad 4 seħħew rispettivament f'5.6% u 0.9% ta' pazjenti ttrattati b'IBRANCE fi kwalunke kombinazzjoni (ara sezzjoni 4.8).

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' infezzjoni u ttrattati kif medikament xieraq (ara sezzjoni 4.2).

It-tobba għandhom jinfurmaw lill-pazjenti sabiex jirrappurtaw episodji ta' deni minnufih.

Tromboemboliżmu fil-vini

Ġew irrappurtati avvenimenti tromboemboliċi fil-vini f'pazjenti ttrattati b'IBRANCE (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' trombozi fil-vini profondi u emboliżmu pulmonari, u ttrattati kif medikament xieraq.

Indeboliment tal-fwied

IBRANCE għandu jingħata b'kawtela lil pazjenti b'indeboliment moderat jew sever tal-fwied b'monitoraġġ mill-qrib ta' sinjali ta' tossiċità (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2)

Indeboliment tal-kliewi

IBRANCE għandu jingħata b'kawtela lil pazjenti b'indeboliment moderat jew sever tal-kliewi b'monitoraġġ mill-qrib ta' sinjali ta' tossiċità (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2)

Trattament fl-istess hin b'inibituri jew indutturi ta' CYP3A4

Inibituri qawwija ta' CYP3A4 jistgħu jwasslu għal żieda fit-tossiċità (ara sezzjoni 4.5).

L-użu fl-istess hin ta' inibituri qawwija ta' CYP3A waqt it-trattament b'palbociclib għandu jiġi evitat. L-għoti flimkien għandu jkun ikkunsidrat biss wara evalwazzjoni bir-reqqa tal-benefiċċji u tar-riskji potenzjali. Jekk dan ma jkunx jista' jiġi evitat, naqqas id-doża ta' IBRANCE għal 75 mg darba kuljum. Meta l-inibitur qawwi jitwaqqaf, id-doża ta' IBRANCE għandha tiżdied (wara 3-5 half-lives tal-inibitur) għad-doża użata qabel il-bidu tal-inibitur qawwi ta' CYP3A (ara sezzjoni 4.5).

L-għoti flimkien ta' indutturi ta' CYP3A jista' jwassal għal tnaqqis fl-esponiment ta' palbociclib u konsegwentement riskju ta' nuqqas ta' effikaċja. Għaldaqstant, l-użu fl-istess hin ta' palbociclib ma' indutturi qawwija ta' CYP3A4 għandu jiġi evitat. L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ għall-għoti flimkien ta' palbociclib ma' indutturi moderati ta' CYP3A (ara sezzjoni 4.5).

Nisa li jista' jkollhom it-tfal jew l-imsieħba tagħhom

In-nisa li jista' jkollhom it-tfal jew imsieħba ta' nisa li jista' jkollhom it-tfal iridu jużaw metodu effettiv hafna ta' kontraċezzjoni waqt li jieħdu IBRANCE (ara sezzjoni 4.6).

Lactose

Dan il-prodott mediċinali fih il-lactose. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jieħdu dan il-prodott mediċinali.

Sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Palbociclib hu primarjament metabolizzat minn CYP3A u l-enzima SULT2A1 ta' sulfotransferase (SULT). Palbociclib *in vivo*, huwa inibitur dgħajjed ta' CYP3A dipendenti fuq iż-żmien .

L-effetti ta' prodotti mediċinali oħrajn fuq il-farmakokinetika ta' palbociclib

Effett ta' inibituri ta' CYP3A

L-għoti flimkien ta' diversi doži ta' 200 mg ta' itraconazole ma' doża waħda ta' 125 mg ta' palbociclib żied l-esponiment totali ta' palbociclib (AUC_{inf}) u l-konċentrazzjoni massima (C_{max}) b'bejn wieheh u ieħor 87% u 34%, rispettivament, meta mqabbel ma' doża waħda ta' 125 mg ta' palbociclib mogħtija waħidha.

L-użu fl-istess hin ta' inibituri qawwija ta' CYP3A jinkludu, iżda mhumiex limitati għal: clarithromycin, indinavir, itraconazole, ketoconazole, lopinavir/ritonavir, nefazodone, nelfinavir, posaconazole, saquinavir, telaprevir, telithromycin, voriconazole, u l-grejpfrut jew il-meraġ tal-grejpfrut, għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.2 u 4.4).

L-ebda aġġustament fid-doża mhux meħtieġ għal inibituri ħfief u moderati ta' CYP3A.

Effett ta' indutturi ta' CYP3A

L-għoti flimkien ta' diversi doži ta' 600 mg ta' rifampin ma' doża waħda ta' 125 mg ta' palbociclib, naqqas l- AUC_{inf} u s- C_{max} ta' palbociclib bi 85% u 70%, rispettivament, meta mqabbel ma' doża waħda ta' 125 mg ta' palbociclib mogħtija waħidha.

L-użu fl-istess hin ta' indutturi qawwija ta' CYP3A li jinkludu, iżda li mhumiex limitati għal: carbamazepine, enzalutamide, phenytoin, rifampin, u St. John's Wort, għandu jiġi evitat (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

L-għoti flimkien ta' diversi doži ta' kuljum ta' 400 mg ta' modafinil, induttur moderat ta' CYP3A, ma' doża waħda ta' 125 mg ta' IBRANCE, naqqas l- AUC_{inf} u s- C_{max} ta' palbociclib bi 32% u 11%, rispettivament, meta mqabbel għal doża waħda ta' 125 mg ta' IBRANCE mogħtija waħidha. L-ebda aġġustament fid-doża mhux meħtieġ għal indutturi moderati ta' CYP3A (ara sezzjoni 4.4).

Effett ta' sustanzi li jnaqqsu l-aċidu

Taħt kundizzjonijiet meta l-individwu jkun kiel (it-teħid ta' ikla b'kontenut moderat ta' xaham), l-għoti flimkien ta' diversi doži tal-inibitur tal-pompa tal-protoni (PPI, proton pump inhibitor) rabeprazole ma' doża waħda ta' 125 mg ta' palbociclib, naqqas is- C_{max} ta' palbociclib b'41%, iżda kellu impatt limitat fuq l- AUC_{inf} (tnaqqis ta' 13%) meta mqabbel ma' doża waħda ta' 125 mg ta' palbociclib mogħti waħdu.

Taht kundizzjonijiet meta l-individwu jkun sajjem, l-għoti flimkien ta' diversi doži tal-PPI rabeprazole ma' doża waħda ta' 125 mg ta' palbociclib, naqqas l-AUC_{inf} u s-C_{max} ta' palbociclib bi 62% u 80%, rispettivament. Għaldaqstant, IBRANCE għandu jittiehed mal-ikel, preferibbilment ma' ikla (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Minhabba l-effett innaqqas tal-pH gastriku tal-antagonisti tar-riċetturi ta' H2 u l-antiaċidi lokali meta mqabbla mal-PPIs, l-ebda effett klinikament rilevanti tar-riċetturi ta' H2 u l-antiaċidi lokali fuq l-esponiment ta' palbociclib huwa mistenni meta palbociclib jittiehed mal-ikel.

L-effetti ta' palbociclib fuq il-farmakokinetika ta' prodotti mediċinali oħrajn

Palbociclib huwa inibitur dgħajjed ta' CYP3A dipendenti fuq iż-żmien wara doża ta' kuljum ta' 125 mg fl-istat fiss. L-għoti flimkien ta' diversi doži ta' palbociclib ma' midazolam żied il-valuri tal-AUC_{inf} u tas-C_{max} ta' midazolam b'61% u 37%, rispettivament, meta mqabbel mal-għoti ta' midazolam waħdu.

Id-doża ta' sottostrati sensitivi ta' CYP3A b'indici terapewtiku dejjaq (eż., alfentanil, cyclosporine, dihydroergotamine, ergotamine, everolimus, fentanyl, pimozide, quinidine, sirolimus, u tacrolimus) jista' jkun hemm b'żonn li tinnaqqas meta tingħata flimkien ma' IBRANCE minhabba li IBRANCE jista' jżid l-esponiment tagħhom.

Interazzjoni bejn palbociclib u letrozole

Id-*data* mill-parti tal-evalwazzjoni tal-interazzjonijiet bejn mediċina u oħra ta' studju kliniku f'pazjenti b'kanċer tas-sider turi li ma kienx hemm interazzjoni tal-mediċina bejn palbociclib u letrozole meta ż-żewġ prodotti mediċinali ingħataw flimkien.

Effett ta' tamoxifen fuq l-esponiment ta' palbociclib

Id-*data* minn studju tal-interazzjonijiet bejn mediċina u oħra f'individwi rgħiel f'saħħithom indikat li l-esponimenti ta' palbociclib kienu komparabbli meta doża waħda ta' palbociclib ingħatat flimkien ma' diversi doži ta' tamoxifen u meta palbociclib ingħatawa waħdu.

Interazzjoni bejn palbociclib u fulvestrant

Id-*data* minn studju kliniku f'pazjenti b'kanċer tas-sider turi li ma kienx hemm interazzjoni tal-mediċina klinikament rilevanti bejn palbociclib u fulvestrant meta ż-żewġ mediċini ngħataw flimkien.

Interazzjoni bejn Palbociclib u kontraċettivi orali

Ma twettqux studji ta' interazzjoni bejn il-mediċini ta' palbociclib ma' kontraċettivi orali (ara sezzjoni 4.6).

Studji bit-trasportaturi *in vitro*

Abbaži ta' *data in vitro*, palbociclib huwa mbassar li jinibixxi P-glycoprotein (P-gp) intestinali u t-trasport medjat tal-proteina tar-reżistenza tal-kanċer tas-sider (BCRP, breast cancer resistance protein). Għaldaqstant, l-għoti ta' palbociclib ma' prodotti mediċinali oħrajn li huma sottostrati ta' P-gp (eż., digoxin, dabigatran, colchicine) jew ta' BCRP (eż., pravastatin, rosuvastatin, sulfasalazine) jista' jżid l-effett terapewtiku tagħhom u r-reazzjonijiet avversi.

Abbaži ta' *data in vitro*, palbociclib jista' jinibixxi t-trasportatur tal-assorbiment tat-trasportatur organiku katajoniku OCT1 u mbagħad jista' jżid l-esponiment tas-sottostrati tal-mediċini ta' dan it-trasportatur (eż. metformin).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jista' jkollhom it-tfal/kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Nisa li jistgħu joħorġu tqal li jkunu qed jirċievu dan il-prodott mediċinali, jew l-imsieħba rġiel tagħhom għandhom jużaw metodi ta' kontraċezzjoni adegwati (eż., kontraċezzjoni tat-tip double-barrier) waqt it-terapija u mill-anqas 3 ġimgħat jew 14-il ġimgħa wara t-tlestija tat-terapija għan-nisa u l-irġiel, rispettivament (ara sezzjoni 4.5).

Tqala

M'hemmx *data* jew hemm *data* limitata dwar l-użu ta' palbociclib f'nisa tqal. Studji f'animali urew effetti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). IBRANCE mhux rakkomandat għal waqt it-tqala u fin-nisa li jistgħu joħorġu tqal li ma jkunux qed jużaw kontraċezzjoni.

Treddigh

Ma saru l-ebda studji fil-bnedmin jew fl-animali sabiex jiġi evalwat l-effett ta' palbociclib fuq il-produzzjoni tal-ħalib, il-preżenza tiegħu fil-ħalib tas-sider, jew l-effetti tiegħu fuq it-tarbija mredda'. Mhux magħruf jekk palbociclib jiġix eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Il-pazjenti li jirċievu palbociclib m'għandhomx iredgħu.

Fertilità

Ma kienx hemm effetti fuq iċ-ċiklu estruż (firien nisa) jew fuq it-tgħammir u fuq il-fertilità fil-firien (irġiel jew nisa) fi studji mhux kliniċi dwar is-sistema riproduttiva. Madankollu, ma nkisbet l-ebda *data* klinika dwar il-fertilità fil-bnedmin. Abbażi ta' sejbiet dwar l-organu riproduttiv tal-irġiel (deġenerazzjoni tat-tubi seminiferi fit-testikoli, ipospermija epididimali, motilità u densità aktar baxxa tal-isperma, u tnaqqis fit-tnixxija tal-isperma) fi studji mhux kliniċi dwar is-sigurtà, il-fertilità tal-irġiel tista' tkun kompromessa mit-trattament b'palbociclib (ara sezzjoni 5.3). Għaldaqstant, l-irġiel jistgħu jikkunsidraw il-preservazzjoni tal-isperma qabel ma jibdew it-terapija b'IBRANCE.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

IBRANCE għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Madankollu, IBRANCE jista' jikkawża l-għeja u l-pazjenti għandhom jużaw il-kawtela meta jsuqu jew iħaddmu magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-profil ġenerali dwar is-sigurtà ta' IBRANCE huwa bbażat fuq *data* miġbura minn 872 pazjent li rċievu palbociclib flimkien mat-terapija tal-endokrina (N=527 flimkien ma' letrozole u N=345 flimkien ma' fulvestrant) fi studji kliniċi li fihom il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, dwar kancer tas-sider pożittiv għal HR, negattiv għal HER2, avanzat jew metastatiku.

L-aktar reazzjonijiet avversi tal-mediċina (ADRs, adverse drug reactions) komuni ($\geq 20\%$) ta' kwalunkwe grad irrappurtati f'pazjenti li kienu qed jirċievu palbociclib fi studji kliniċi li fihom il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali kienu n-newtrogenija, l-infezzjonijiet, il-lewkopenija, l-għeja, id-dardir, l-istomatite, l-anemija, id-dijarea, l-alopeċja u t-tromboċitopenija. L-aktar reazzjonijiet avversi tal-mediċina komuni ($\geq 2\%$) ta' Grad ≥ 3 ta' palbociclib kienu n-newtrogenija, il-lewkopenija, infezzjonijiet, l-anemija, żieda f'aspartate aminotransferase (AST- *aspartate aminotransferase*), l-għeja u żieda f'alanine aminotransferase (ALT - *alanine aminotransferase*).

It-tnaqqis fid-doża jew il-modifikazzjonijiet tad-doża minhabba kwalunkwe reazzjoni avversa tal-medicina sehhew fi 38.4% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu IBRANCE fi studji kliniċi li fihom il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, irrispettivament mill-kombinazzjoni.

It-twaqqif permanenti minhabba reazzjoni avversa tal-medicina sehh f'5.2% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu IBRANCE fi studji kliniċi li fihom il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali irrispettivament mill-kombinazzjoni.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi tal-medicina

Tabella 4 tirrapporta l-ADRs mis-sett tad-data miġbur ta' 3 studji li fihom il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali. It-tul medjan tat-trattament b'palbociclib madwar d-dataset miġbura fiż-żmien tal-analiżi finali tas-sopravivenza globali (OS - *overall survival*) kien 14.8 xhur.

Tabella 5 tirrapporta l-anormalitajiet tal-laboratorju osservati f'settijiet tad-data miġbura minn 3 studji li fihom il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali.

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u l-kategorija tal-frekwenza. Il-kategoriji tal-frekwenzi huma definiti bħala: komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), u mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$). F'kull kategorija tal-frekwenzi, ir-reazzjonijiet huma pprezentati f'ordni ta' gravità dejjem jonqos.

Tabella 4. Reazzjonijiet avversi abbażi ta' sett tad-data miġbur minn 3 studji li fihom il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali (N= 872)

Sistema tal-klassifika tal-organi Frekwenza Terminu ppreferut ^a (PT)	Il-Gradi Kollha n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet <i>Komuni hafna</i> Infezzjonijiet ^b	516 (59.2)	49 (5.6)	8 (0.9)
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika <i>Komuni hafna</i> Newtrogenija ^c Lewkopenija ^d Anemija ^e Tromboċitopenija ^f <i>Mhux komuni</i> Newtrogenija bid-deni	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)
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni <i>Komuni hafna</i> Tnaqqis fl-aptit	152 (17.4)	8 (0.9)	0 (0.0)
Disturbi fis-sistema nervuża <i>Komuni</i> Tibdil fis-sens tat-togħma	79 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Disturbi fl-ghajnejn <i>Komuni</i> Vista mċajpra Żieda fid-dmugh Għajn xotta	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)
Disturbi vaskulari <i>Komuni</i> Tromboemboliżmu fil-vini ^{*j}	28 (3.2)	11 (1.3)	7 (0.8)
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali <i>Komuni</i> Epistassi ILD/pulmonite ^{*i}	77 (8.8) 12 (1.4)	0 (0.0) 1 (0.1)	0 (0.0) 0 (0.0)

Sistema tal-klassifika tal-organi Frekwenza Terminu ppreferut^a (PT)	Il-Gradi Kollha n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)
Disturbi gastro-intestinali			
<i>Komuni hafna</i>			
Stomatite ^g	264 (30.3)	8 (0.9)	0 (0.0)
Dardir	314 (36.0)	5 (0.6)	0 (0.0)
Dijarea	238 (27.3)	9 (1.0)	0 (0.0)
Rimettar	165 (18.9)	6 (0.7)	0 (0.0)
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda			
<i>Komuni hafna</i>			
Raxx ^h	158 (18.1)	7 (0.8)	0 (0.0)
Alopeċja	234 (26.8)	N/A	N/A
Ġilda xotta	93 (10.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
<i>Komuni</i>			
Sindrome tal-eritrodisestesija palmari-plantari*	16 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
<i>Mhux komuni</i>			
Lupus erythematosus tal-ġilda*	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Eritema multiformi	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata			
<i>Komuni hafna</i>			
Għeja	362 (41.5)	23 (2.6)	2 (0.2)
Astenija	118 (13.5)	14 (1.6)	1 (0.1)
Deni	115 (13.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
Investigazzjonijiet			
<i>Komuni hafna</i>			
Żieda fl-ALT	92 (10.6)	18 (2.1)	1 (0.1)
Żieda fl-AST	99 (11.4)	25 (2.9)	0 (0.0)

ALT=alanine aminotransferase; AST= aspartate aminotransferase; ILD=marda interstizjali tal-pulmun; n=numru ta' pazjenti; N/A=mhux applikabili

*. Reazzjoni avversa tal-medicina identifikata wara t-tqegħid fis-suq.

a. Il-PTs huma elenkati skont MedDRA 17.1.

b. Infazzjonijiet jinkludu l-PTs li huma parti mill-Infazzjonijiet u l-infestazzjonijiet tas-Sistema tal-Klassifika tal-Organi.

c. Newtropenja tinkludi l-PTs li ġejjin: Newtropenja, Tnaqqis fl-għadd tan-neutrofil.

d. Lewkopenija tinkludi l-PTs li ġejjin: Lewkopenija, Tnaqqis fl-għadd taċ-ċelluli bojod tad-demem.

e. Anemija tinkludi l-PTs li ġejjin: Anemija, Tnaqqis fl-emoglobina, Tnaqqis fl-ematokrit.

f. TROMBOCITOPENIJA tinkludi l-PTs li ġejjin: Trombocitopenija, Tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits.

g. Stomatite tinkludi l-PTs li ġejjin: Stomatite aphthous, Cheilitis, Glossite, Glossodinja, Ulċera fil-halq, Infjammazzjoni tal-mukoża, Uġigh orali, Skumdità orofaringeali, Uġigh orofaringeali, Stomatite.

h. Raxx jinkludi l-PTs li ġejjin: Raxx, Raxx makulopapulari, Raxx pruritu, Raxx papulari, Raxx eritematuż, Raxx papulari, Dermatite, Dermatite acneiform, Eruzzjoni tossika tal-ġilda.

i. ILD/pulmonite tinkludi kwalunkwe PTs irrappurtati li huma parti mid-Domanda ta' MedDRA Standardizzata Marda Interstizjali tal-Pulmun (dejqa).

j. Tromboembolizmu fil-vini jinkludi l-PTs li ġejjin: embolizmu pulmonari, embolizmu, trombozi fil-vini profondi, embolizmu periferali, trombozi.

Tabella 5. Anormalitajiet tal-laboratorju osservati f'sett tad-data miġbur minn 3 studji li fihom il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali (N=872)

Anormalitajiet tal-laboratorju	IBRANCE kif ukoll letrozole jew fulvestrant			Ferghat tal-komparatur*		
	Il-grad kollha %	Grad 3 %	Grad 4 %	Il-grad kollha %	Grad 3 %	Grad 4 %
WBC imnaqqsa	97.4	41.8	1.0	26.2	0.2	0.2
Newtrofil mnaqqsa	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
Plejtlits imnaqqsa	65.2	1.8	0.5	13.2	0.2	0.0
AST miżjud	55.5	3.9	0.0	43.3	2.1	0.0
ALT miżjud	46.1	2.5	0.1	33.2	0.4	0.0

WBC=ċelluli bojod tad-demm; AST=aspartate aminotransferase; ALT=alanine aminotransferase; N=numru ta' pazjenti; N/A=mhux applikabbli.

Nota: Ir-riżultati tal-laboratorju huma mmarkati skont il-grad ta' severità ta' NCI CTCAE verżjoni 4.0.

* letrozole jew fulvestrant

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

B'mod ġenerali, in-newtropsenja ta' kwalunkwe grad kienet irrappurtata f'716 (82.1%) -il pazjent li rċievw IBRANCE irrappurtata mill-kombinazzjoni, bin-newtropsenja ta' Grad 3 li għet irrappurtata f'500 (57.3%) pazjent, u n-newtropsenja ta' Grad 4 li għet irrappurtata f'97 (11.1 %) pazjent (ara Tabella 4).

Iż-żmien medju għall-ewwel episodju ta' newtropsenja ta' kwalunkwe grad kien ta' 15-il jum (12-700 jum) u d-dewmien medjan tan-newtropsenja ta' Grad ≥ 3 kien ta' 7 ijiem fit-3 studji kliniċi fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali.

In-newtropsenja bid-deni għet irrappurtata f'0.9% tal-pazjenti li jirċievw IBRANCE flimkien ma' fulvestrant, u f'1.7% tal-pazjenti li jirċievw palbociclib flimkien ma' letrozole.

In-newtropsenja bid-deni għet irrappurtata f' madwar 2% tal-pazjenti esposti għal IBRANCE fil-programm kliniku ġenerali.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tat-trattament tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Fil-każ ta' doża eċċessiva b'palbociclib, kemm tossiċità gastrointestinali (eż., dardir, rimettar) kif ukoll tossiċità ematoloġika (eż., newtropsenja) jistgħu jseħħu, u għandu jiġi pprovdut trattament ta' appoġġ.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastiċi, inibituri ta' protein kinase, Kodiċi ATC: L01EF01.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Palbociclib huwa inibitur reversibbli selettiv ħafna, ta' kinases dipendenti fuq is-cyclin (CDK) 4 u 6. Cyclin D1 u CDK4/6 huma 'l isfel mill-passaġġi ta' senjalar li jwasslu għal proliferazzjoni ċellulari.

Effetti farmakodinamiċi

Permezz tal-inibizzjoni ta' CDK4/6, palbociclib naqqas il-proliferazzjoni ċellulari billi mblokka l-progress taċ-ċellula minn G1 fil-fażi S taċ-ċiklu taċ-ċelluli. L-ittestjar ta' palbociclib f'panel ta' linji taċ-ċelluli tal-kanċer tas-sider bi profil molekulari, żvela attività għolja kontra kanċers tas-sider luminali, b'mod partikulari kanċers tas-sider pożittivi għal ER. Fil-linji taċ-ċelluli ttestjati it-telf tar-retinoblastoma (Rb) kienet assoċjata ma' inqas sensitività għal palbociclib. Madankollu, fi studju sussegwenti b'kampjuni ta' tumur frisk, ma għetx osservata relazzjoni bejn l-espressjoni RB1 u r-rispons tat-tumur. Bl-istess mod, ma għetx osservata relazzjoni meta kien qiegħed jiġi studjat ir-rispons

ta' palbociclib f' mudelli *in vivo* b' *xenografts* immislin minn pazjenti. *Data* klinika disponibbli huma rrapportati fit-taqsimha effikaċja klinika u sigurta (ara sezzjoni 5.1).

Elettrofizjoloġija tal-qalb

L-effett ta' palbociclib fuq l-intervall QT ikkoreġut għall-intervall tar-rata tal-qalb (QTc) kien evalwat bl-użu ta' elettrokardjogramma mqabbla mall-ħin (ECG) li tevalwa l-bidla mid-*data* ta' linja bażi u li tikkorrispondi ma' *data* farmakokinetika f'77 pazjenti b'kanċer tas-sider avvanzat. Palbociclib ma tawwalx il-QTc sa xi punt klinikament rilevanti bid-doża rakkomandata ta' 125 mg kuljum (Skeda 3/1).

Effikaċja klinika u sigurta

Studju PALOMA-2 tal-Fażi 3 li Fih il-Parteċipanti Ntghażlu b'Mod Każwali: IBRANCE flimkien ma' letrozole

L-effikaċja ta' palbociclib flimkien ma' letrozole meta mqabbla ma' letrozole kif ukoll plaċebo, kienet evalwata fi studju internazzjonali, li fih il-parteċipanti ntghażlu b' mod każwali, double-blind, ikkontrollat bi plaċebo, ta' grupp parallell, b' aktar minn ċentru wiehed, li twettaq f' nisa b' kanċer tas-sider pożittiv għal ER, negattiv għal HER2, kanċer tas-sider lokalment avvanzat li ma jistax jiġi soġġett għar-rispezzjon jew għat-terapija b' radjazzjoni b'intenzjoni kurattiva jew kanċer tas-sider metastatiku li ma kinux irċivew trattament sistemiku minn qabel għall-marda avvanzata tagħhom.

Total ta' 666 mara li għaddew mill-menopawsa ntghażlu b' mod każwali fi proporzjon ta' 2:1 għall-parti tal-istudju dwar palbociclib flimkien ma' letrozole, jew għall-parti tal-istudju dwar il-plaċebo flimkien ma' letrozole, u kienu stratifikati permezz tal-post tal-marda (vixxerali kontra mhux vixxerali), intervall hieles mill-marda mit-tmiem tat-trattament (neo) awżiljarja għal meta reġġet qabdhom il-marda (metastatiku *de novo* kontra ≤12-il xahar kontra >12-il xahar), u mit-tip ta' terapija kontra l-kanċer (neo) awżiljarji minn qabel (terapija ormonali minn qabel kontra l-ebda terapija ormonali minn qabel). Pazjenti b'firxa vixxerali, sintomatika avvanzata li kienu friskju ta' kumplikazzjonijiet ta' periklu għall-ħajja fit-terminu qasir (li jinkludu pazjenti bi effużjonijiet massiva mhux kontrollat [plewra, perikardjali, peritonali], lymphangitis pulmonari, u l-involvement tal-fwied aktar minn 50 %), ma kinux eligibbli għar-reġistrazzjoni fl-istudju

Il-pazjenti komplew jirċievu t-trattament assenjat sal-progressjoni oġġettiva tal-marda, deterjorazzjoni sintomatika, effett tossiku mhux aċċettabbli, mewt, jew twaqqif ta' kunsens, skont liema minnhom seħħ l-ewwel. Il-qlib bejn il-partijiet tal-istudju dwar it-trattament ma kienx permess.

Il-pazjenti tqabblu tajjeb għad-demografika fil-linja bażi u l-karatteristiċi pronjożiċi bejn il-parti tal-istudju dwar palbociclib flimkien ma' letrozole, u l-parti tal-istudju dwar tal-plaċebo flimkien ma' letrozole. L-età medjana tal-pazjenti rreġistrati f'dan l-istudju kienet ta' 62 sena (medda 28-89), 48.3% tal-pazjenti kienu rċievew il-kimoterapija u 56.3% kienu rċievew terapija kontra l-ormoni fl-isfond (neo) awżiljarju qabel id-dijanjożi tagħhom ta' kanċer avvanzat tas-sider filwaqt li 37.2% tal-pazjenti ma kienu rċievew l-ebda terapija sistemika minn qabel fl-isfond (neo) awżiljarju. Il-maġġoranza tal-pazjenti (97.4%) kellhom marda metastatika fil-linja bażi, 23.6% tal-pazjenti kellhom marda tal-għadam biss u 49.2% tal-pazjenti kellhom marda vixxerali.

Il-punt aħhari primarju tal-istudju kien is-sopravivenza bla progressjoni (PFS) evalwata skont il-Kriterji ta' Evalwazzjoni tar-Reazzjoni f' Tumuri Solidi (RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) v1.1. kif evalwata mill-investigatur. Punti aħharin dwar l-effikaċja sekondarja inkludew ir-rispons oġġettiv (OR, objective response), rispons ta' benefiċċju kliniku, sigurtà, u bidla fil-kwalità tal-ħajja (QoL, quality of life).

Fid-*data* tal-għeluq tas-26 ta' Frar 2016, l-istudju ssodisfa l-għan ewlieni tiegħu li jtejjeb il-PFS. Il-proporzjon ta' periklu (HR, hazard ratio) osservat kien ta' 0.576 (95% CI: 0.46-0.72) favur palbociclib flimkien ma' letrozole, permezz ta' test log-rank stratifikat b' valur-p ta' naħa waħda ta' <0.000001. Analizi aġġornata tal-punti aħharin primarji u sekondarji saret wara 15-il xahar addizzjonali ta'

segwitu (id-data tal-gheluq tad-data: 31 ta' Mejju 2017). Total ta' 405 avvenimenti ta' PFS ġew osservati; 245 avveniment (55.2%) fil-parti tal-istudju dwar palbociclib flimkien ma' letrozole u 160 (72.1%) fil-parti tal-istudju dwar il-komparatur rispettivament.

Tabella 6 turi r-riżultati tal-effikaċja bbażati fuq l-analiżi primarja u aġġornata mill-istudju PALOMA-2, kif evalwat mill-investigatur u mir-reviżjoni indipendenti.

Tabella 6. PALOMA-2 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata) – Riżultati dwar l-effikaċja abbażi tad-dati ta' gheluq primarji u aġġornati

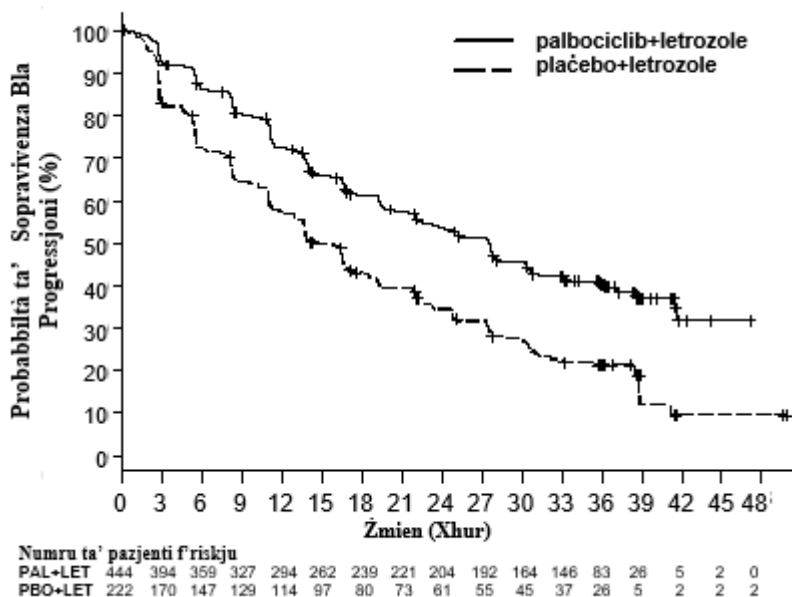
	Analizi Primarja (Data ta' gheluq 26 ta' Frar 2016)		Analizi Aġġornata (Data ta' gheluq 31 ta' Mejju 2017)	
	IBRANCE flimkien ma' Letrozole (N = 444)	Plaċebo flimkien ma' Letrozole (N = 222)	IBRANCE flimkien ma' Letrozole (N = 444)	Plaċebo flimkien ma' Letrozole (N = 222)
Sopravivenza bla Progressjoni mill-Evalwazzjoni tal-Investigatur				
Numru ta' avvenimenti (%)	194 (43.7)	137 (61.7)	245 (55.2)	160 (72.1)
PFS Medjan [xhur (95% CI)]	24.8 (22.1, NE)	14.5 (12.9, 17.1)	27.6 (22.4, 30.3)	14.5 (12.3, 17.1)
Proporzjon ta' periklu [(95% CI) u valur p]	0.576 (0.463, 0.718), p<0.000001		0.563 (0.461, 0.687), p<0.000001	
Sopravivenza bla Progressjoni mill-Evalwazzjoni Indipendenti				
Numru ta' avvenimenti (%)	152 (34.2)	96 (43.2)	193 (43.5)	118 (53.2)
PFS Medjan [xhur (95% CI)]	30.5 (27.4, NE)	19.3 (16.4, 30.6)	35.7 (27.7, 38.9)	19.5 (16.6, 26.6)
Proporzjon ta' periklu (95% CI) u valur p ta' naħa waħda	0.653 (0.505, 0.844), p=0.000532		0.611 (0.485, 0.769), p=0.000012	
OR* [% (95% CI)]	46.4 (41.7, 51.2)	38.3 (31.9, 45.0)	47.5 (42.8, 52.3)	38.7(32.3, 45.5)
OR* marda li titkejjel [% (95% CI)]	60.7 (55.2, 65.9)	49.1 (41.4, 56.9)	62.4 (57.0, 67.6)	49.7 (42.0, 57.4)
CBR* [% (95% CI)]	85.8 (82.2, 88.9)	71.2 (64.7, 77.0)	85.6 (82.0, 88.7)	71.2 (64.7, 77.0)

N=numru ta' pazjenti; CI=intervall ta' kunfidenza; NE=ma jistax jiġi stmat; OR=rispons oġġettiv; CBR=rispons ta' benefiċċju kliniku; PFS=Sopravivenza bla Progressjoni.

* Ir-riżultati tal-punti aħħarin huma bbażati fuq risponsi kkonfermati u mhux ikkonfermati skont RECIST 1.1.

Il-kurvi Kaplan-Meier għall-PFS ibbażati fuq id-data tal-għeluq agġornata tal-31 ta' Mejju 2017 huma murija f'Figura 1 hawn taht.

Figura 1. Dijagramma ta' Kaplan-Meier ta' sopravivenza bla progressjoni (evalwazzjoni tal-investigatur, popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata) – studju PALOMA-2 (31 ta' Mejju 2017)



PAL=palbociclib; LET=letrozole; PBO=placebo.

Saret serje ta' analiżi tal-PFS tas-sottogrupp speċifikat minn qabel abbażi ta' fatturi ta' tbassir u karatteristiċi fil-linja bażi sabiex tiġi investigata il-konsistenza interna tal-effett tat-trattament. Kien osservat tnaqqis fir-riskju tal-progressjoni tal-marda jew mewt fil-parti favur l-istudju dwar palbociclib flimkien ma' letrozole fis-sottogrupperi tal-pazjenti individwali kollha definiti permezz ta' fatturi ta' stratifikazzjoni u karatteristiċi fil-linja bażi fl-analiżi primarja u agġornata.

Abbażi tad-data tal-għeluq tad-data tal-31 ta' Mejju 2017, dan it-tnaqqis fir-riskju kompli jiġi osservat fis-sottogrupperi li ġejjin: (1) pazjenti jew b'metastasi vixxerali (HR ta' 0.62 [95% CI: 0.47, 0.81], medjan ta' sopravivenza bla progressjoni [mPFS] 19.3 xhur kontra 12.3 xhur) jew minghajr metastasi vixxerali (HR ta' 0.50 [95% CI: 0.37, 0.67], mPFS 35.9 xhur kontra 17.0 xhur) u (2) pazjenti jew b'marda tal-għadam biss (HR ta' 0.41 [95% CI: 0.26, 0.63], mPFS 36.2 xhur kontra 11.2 xhur) jew minghajr marda tal-għadam biss (HR ta' 0.62 [95% CI: 0.50, 0.78], mPFS 24.2 xhur kontra 14.5 xhur). Bl-istess mod, ġie osservat tnaqqis fir-riskju ta' progressjoni tal-marda jew mewt fl-istudju dwar palbociclib flimkien ma' letrozole f'512 pazjent li kellhom tumor li ttestja pożittiv għal espressjoni tal-proteina Rb mill-immunohistokemistrija (IHC) (HR ta' 0.543 [95% CI: 0.433, 0.681], mPFS 27.4 xhur kontra 13.7 xhur). Għal 51 pazjent b'IHC negattiv għall-espressjoni Rb, id-differenza bejn it-trattament ma kinitx statistikament sinifikanti (HR ta' 0.868 [95% CI: 0.424, 1.777], mPFS 23.2 kontra 18.5 -il xhar) għal palbociclib flimkien ma' letrozole kontra l-placebo plus letrozole, rispettivament.

Miżuri addizzjonali effikaċċi (OR u żmien sar-rispons [TTR - *time to response*]) evalwata fis-sotto-grupperi ta' pazjenti bi jew minghajr il-marda vixxerali bbażati fuq id-data tal-għeluq tad-data tal-31 ta' Mejju murija fit -Tabella 7 .

Tabella 7. Riżultati dwar l-effikaċja f'pazjenti b'mard vixxerali u mhux vixxerali minn studju PALOMA-2 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata; id-data tal-gheluq 31 ta' Mejju 2017)

	Mard Vixxerali		Mard Mhux Vixxerali	
	IBRANCE flimkien ma' letrozole (N=214)	Plaċebo flimkien ma' letrozole (N=110)	IBRANCE flimkien ma' letrozole (N=230)	Plaċebo flimkien ma' letrozole (N=112)
OR [% (95% CI)]	59.8 (52.9, 66.4)	46.4 (36.8, 56.1)	36.1 (29.9, 42.7)	31.3 (22.8, 40.7)
TTR, Medjan [xhur (medda)]	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=numru ta' pazjenti; CI=intervall ta' kunfidenza; OR=rispons oġġettiv ibbażat fuq risponsi kkonfermati u mhux ikkonfermati skont RECIST 1.1; TTR = żmien sal-ewwel rispons tat-tumur.

Fiz-żmien tal-analiżi aġġornatiż-żmien medjan *minn randomization* għat-tieni terapija sussegwenti kien ta' 38.8 xhar fil- palbociclib + letrozole u 28.8 xhur fil-plaċebo + letrozole HR 0.73 (95% CI: 0.58, 0.91).

Ir-riżultati mill-analiżi tal-OS finali mill-istudju PALOMA-2 huma ppreżentati f'Tabella 8. Wara żmien ta' segwitu medjan ta' 90 xhar, ir-riżultati finali tal-OS ma kinux statistikament sinifikanti. Id-dijagramma Kaplan-Meier tal-OS hi muriġa f'Figura 2.

Tabella 8. PALOMA-2 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata) – Riżultati tas-sopravivenza globali finali

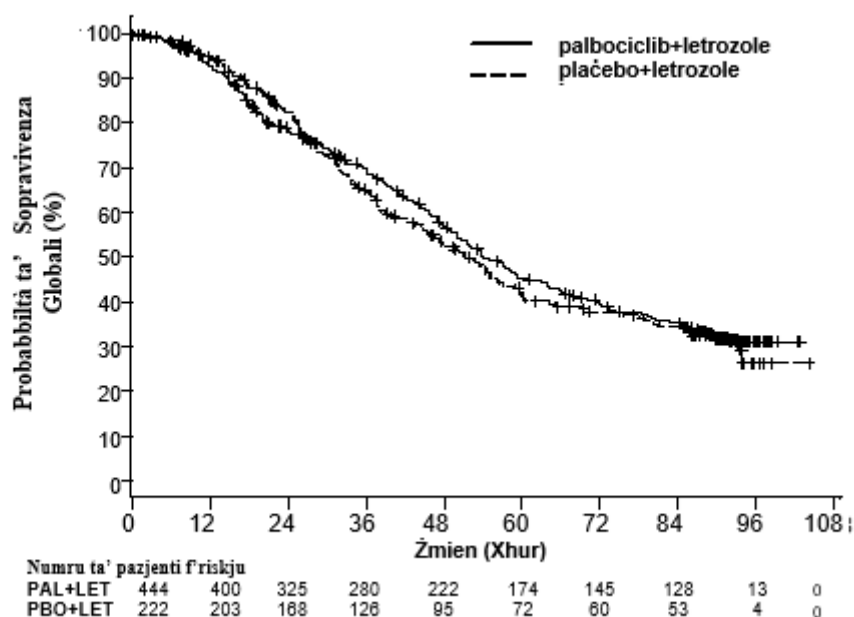
Sopravivenza Globali Finali (OS) (Data tal-gheluq: 15 ta' Novembru 2021)		
	IBRANCE u letrozole (N=444)	Plaċebo u letrozole (N=222)
Numru ta' avvenimenti (%)	273 (61.5)	132 (59.5)
Numru ta' individwi li baqgħu fis-segwitu (%)	112 (25.2)	43 (19.4)
OS medjana (xhur [95% CI])	53.9 (49.8, 60.8)	51.2 (43.7, 58.9)
Proporzjon ta' periklu (95% CI) u valur p [†]	0.956 (0.777, 1.177), p=0.6755 ^{**}	

CI=intervall ta' kunfidenza.

* Mhux statistikament sinifikanti.

† valur-p ta' żewġ naħat mit-test log-rank stratifikat skont is-sit tal-marda (vixxerali kontra mhux vixxerali) skont l-ghażla każwali.

Figura 2. Dijagramma ta' Kaplan-Meier tas-sopravivenza globali (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata) – PALOMA-2



PAL=palbociclib; LET=letrozole; PBO=placebo.

Studju PALOMA-3 tal-Fazi 3 li Fih il-Partecipanti Ntghazlu b'Mod Kazwali: IBRANCE flimkien ma' fulvestrant

L-effikaċja ta' palbociclib flimkien ma' fulvestrant meta mqabbla ma' fulvestrant flimkien ma' placebo, kienet evalwata fi studju internazzjonali, li fih il-partecipanti ntghazlu b'mod kazwali, double-blind, ta' grupp parallel, b'aktar minn ċentru wiehed, imwettaq f'nisa b'kanċer avanzat tas-sider, pożittiv għal HR, negattiv għal HER2, li ma jistax jiġi risezzjonat jew jirċievi terapija ta' radjazzjoni b'intenzjoni kurattivi jew kanċer tas-sider metastatiku irrispettivament mill-istatus tal-menopawsa tagħhom, fejn il-marda tagħhom avanzat wara terapija endokrinali minn qabel fl-isfond (neo)awżiljarju jew metastatiku.

Total ta' 521 mara ta' qabel ma kellhom il-menopawsa, ta' waqt il-menopawsa u li għaddew mill-menopawsa, li kienu għamlu progress fuq jew fi żmien 12-il xahar mit-tlestija tat-terapija endokrinali awżiljarja, jew fuq jew fi żmien xahar minn terapija endokrinali minn qabel għall-marda avanzata, intghazlu b'mod kazwali fi proporzjon ta' 2:1 għal palbociclib flimkien ma' fulvestrant jew placebo flimkien ma' fulvestrant, u stratifikati permezz ta' sensitività dokumentata għal terapija ormonali minn qabel, status tal-menopawsa meta daħlu fl-istudju (qabel ma kellhom il-menopawsa/waqt il-menopawsa meta mqabbla ma' dawk li kienu għaddew mill-menopawsa), u l-preżenza ta' metastasi vixxerali. Nisa qabel ma jkollhom il-menopawsa/waqt il-menopawsa, irċievw l-agonist LHRH goserelin. Pazjenti b'tixrid vixxerali ,avvanzat/metastatiku, sintomatiku, li kienu friskju ta' kumplikazzjonijiet ta' periklu għall-hajja fit-terminu qasir (inklużi pazjenti b'effużjonijiet massivi mhux kontrollati [-plewra, perikardjali, peritonali], b'lymphangitis pulmonari, u bl-involvement tal-fwied aktar minn 50 %), ma kinux eligibbli għar-registrazzjoni fl-istudju.

Il-pazjenti komplew jirċievw t-trattament assenjat sal-progressjoni oġġettiva tal-marda, deterjorazzjoni sintomatika, effett tossiku mhux aċċettabbli, mewt, jew twaqqif ta' kunsens, skont liema minnhom seħh l-ewwel. Il-qlib bejn il-partijiet tal-istudju dwar it-trattament ma kienx permess.

Il-pazjenti tqabblu tajjeb għad-demografika fil-linja bażi u l-karatteristiċi pronjostiċi bejn il-parti tal-istudju dwar palbociclib flimkien ma' fulvestrant u l-parti tal-istudju dwar tal-placebo flimkien ma' fulvestrant. L-età medjana tal-pazjenti rreġistrati f'dan l-istudju kienet ta' 57 sena (medda 29, 88).

F'kull parti tal-istudju dwar it-trattament, il-maġġoranza tal-pazjenti kienu Bojod, kellhom sensitività dokumentata għal terapija ormonali minn qabel, u kienu għaddew mill-menopawsa. Bejn wiehed u ieħor, 20% tal-pazjenti kienu nisa qabel ma jkollhom il-menopawsa/waqt il-perimenopawsa. Il-pazjenti kollha kienu rċivew terapija sistemika minn qabel, u hafna mill-pazjenti f'kull parti tal-istudju dwar it-trattament kienu rċivew skeda ta' kimoterapija minn qabel għad-dijanjsi primarja tagħhom. Aktar min nofs (62%) kellhom ECOG PS ta' 0, 60% kellhom metastasi vixxerali, u 60% kienu rċivew aktar minn skeda ormonali waħda minn qabel għad-dijanjsi primarja tagħhom.

Il-punt aħhari primarju ta' dan l-istudju kien PFS evalwata mill-investigatur skont RECIST 1.1. L-analizijiet ta' appoġġ tal-PFS kienu bbażati fuq Revizjoni Radjoloġika Ċentrali Indipendenti. Il-punti aħhari sekondarji inkludew OR, CBR, OS, sigurtà, u l-punt aħhari kompost taż-żmien għad-deterjorazzjoni.

L-istudju ssodisfa l-punt aħhari primarju tiegħu li jtawwal il-PFS evalwata mill-investigatur fl-analizi interim imwettqa fi 82% tal-avvenimenti ppjanati tal-PFS; ir-rizultati qasmu l-livell ta' effikaċja Haybittle-Peto speċifikat minn qabel ($\alpha=0.00135$), u dan juri titwil statistikament sinifikanti fil-PFS u effett tat-trattament b'rilevanza klinika sinifikanti. Aġġornament aktar matur dwar id-*data* tal-effikaċja huwa rrappurtat f'Tabella 9.

Wara żmien ta' segwitu medjan ta' 45 xahar, l-analizi tal-OS finali giet imwettqa abbażi ta' 310 avvenimenti (60% tal-pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali). Kienet osservata differenza ta' 6.9 xhur fl-OS medjan fil-fergħa ta' palbociclib flimkien ma' fulvestrant meta mqabbla mal-fergħa ta' placebo flimkien ma' fulvestrant; dan ir-rizultat ma kienx statistikament sinifikanti fil-livell ta' sinifikat speċifikat minn qabel ta' 0.0235 (naħa waħda). Fil-fergħa tal-placebo flimkien ma' fulvestrant, 15.5% tal-pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali rċivew palbociclib u inibituri ta' CDK oħra bħala trattamenti sussegwenti ta' wara l-progressjoni.

Ir-rizultati mid-*data* tal-PFS (*progression free survival* - sopravivenza mingħajr progressjoni) u l-OS finali evalwata mill-investigatur mill-istudju PALOMA-3 huma ppreżentati f'Tabella 9. Id-dijagrammi Kaplan-Meier rilevanti huma murija f'Figuri 3 u 4, rispettivament.

Tabella 9. Rizultati dwar l-effikaċja – PALOMA-3 (evalwazzjoni tal-investigatur, popolazzjoni bl-intenzjoni li titratta)

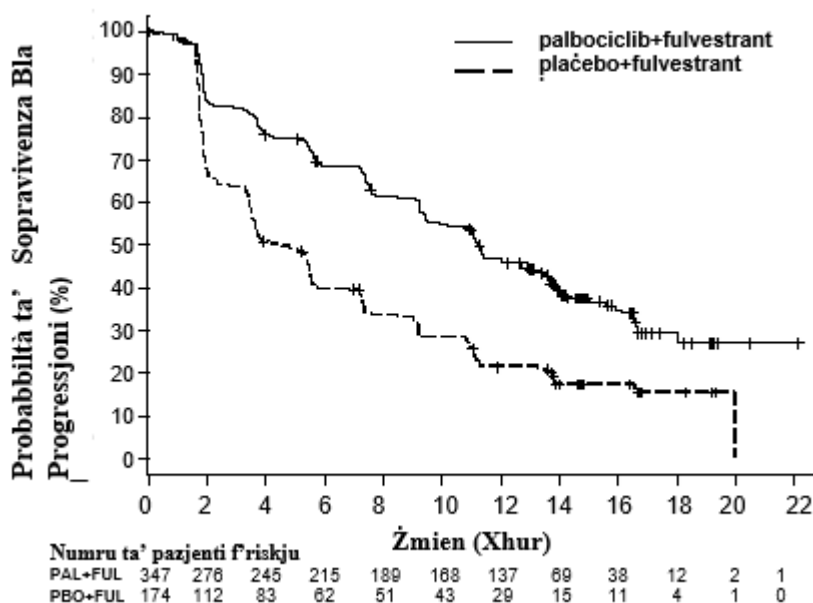
	Analizi Aġġornata (23 ta' Ottubru 2015, Data tal-Għeluq)	
	IBRANCE flimkien ma' Fulvestrant (N=347)	Plaċebo flimkien ma' Fulvestrant (N=174)
Sopravivenza Bla Progressjoni		
Numru ta' avvenimenti (%)	200(57.6)	133(76.4)
Medja [xhur (95% CI)]	11.2 (9.5, 12.9)	4.6 (3.5, 5.6)
Proporzjon ta' periklu (95% CI) u valur-p	0.497 (0.398-0.620), p<0.000001	
Punti tat-tmjem sekondarji tal-effikaċja (Evalwazzjoni tal-investigatur)		
OR [%] (95% CI)	26.2 (21.7, 31.2)	13.8 (9.0, 19.8)
OR (marda li titkejjel) [%] (95% CI)	33.7 (28.1, 39.7)	17.4 (11.5, 24.8)
CBR [%] (95% CI)	68.0 (62.8, 72.9)	39.7 (32.3, 47.3)
Sopravivenza globali (OS) finali (13 ta' April 2018 data tal-għeluq tad-data)		
Numru ta' avvenimenti (%)	201 (57.9)	109 (62.6)
Medjan [xhur (95% CI)]	34.9 (28.8, 40.0)	28.0 (23.6, 34.6)
Proporzjon ta' periklu (95% CI) u valur-p [†]	0.814 (0.644, 1.029) p=0.0429 ^{†*}	

CBR=rispons ta' benefiċċju kliniku; CI=intervall ta' kunfidenza; N=numru ta' pazjenti; OR=rispons oġġettiv. Ir-rizultati tal-punti aħharin sekondarji huma bbażati fuq risponsi kkonfermati u mhux ikkonfermati skont RECIST 1.1.

*Mhux statistikament sinifikanti.

[†]valur-p ta' naħa waħda mit-test log-rank stratifikat bil-preżenza ta' metastasi vixxerali u s-sensittività għal terapija tal-endokrina preċedenti skont l-għażla każwali.

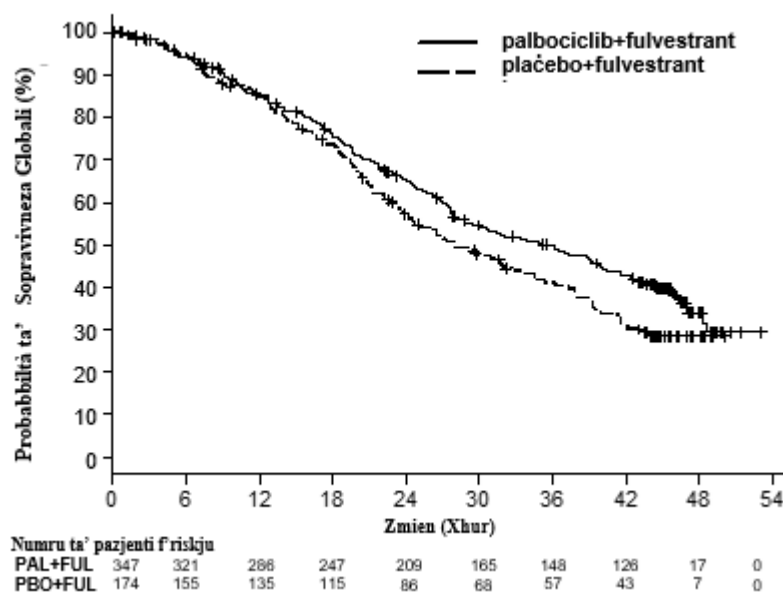
Figura 3. Dijagramma Kaplan-Meier ta' sopravivenza bla progressjoni (evalwazzjoni tal-investigatur, popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata) – minn studju PALOMA-3 (23 ta' Ottubru 2015 data tal-għeluq tad-data)



FUL=fulvestrant; PAL=palbociclib; PBO=plaċebo.

Ġie osservat tnaqqis fir-riskju tal-progressjoni tal-marda jew mewt fil-parti tal-istudju dwar palbociclib flimkien ma' fulvestrant fis-sottogruppi tal-pazjenti individwali kollha definit permezz ta' fatturi ta' stratifikazzjoni u karatteristiċi fil-linja bażi. Dan kien evidenti għal nisa qabel ma kellhom il-menopawsa/waqt il-perimenopawsa (HR ta' 0.46 [95% CI: 0.28-0.75]) u nisa li jkunu għaddew mill-menopawsa (HR ta' 0.52 [95% CI: 0.40-0.66]) u pazjenti b'sit vixxerali tal-marda metastatika (HR ta' 0.50 [95% CI: 0.38-0.65]) u b'sit mhux vixxerali tal-marda metastatika (HR ta' 0.48 [95% CI: 0.33-0.71]). Kien osservat ukoll benefiċċju irrISPETTIVAMENT mil-linji ta' terapija minn qabel fl-isfond metastatiku, kemm jekk 0 (HR ta' 0.59 [95% CI: 0.37-0.93]), 1 (HR ta' 0.46 [95% CI: 0.32-0.64]), 2 (HR ta' 0.48 [95% CI: 0.30-0.76]), jew ≥ 3 linji (HR ta' 0.59 [95% CI: 0.28-1.22]).

Figura 4 Dijagramma Kaplan-Meier ta' sopravivenza globali (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi trattata) - studju PALOMA-3 (13 ta' April 2018 data tal-gheluq tad-data)



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

Miżuri ta' effikaċja addizzjonali (OR u TTR) vvalutati fis-sotto gruppi ta' pazjenti bi jew mingħajr il-marda vixxri huma murija fit-Tabella 10.

Tabella 10. Riżultati dwar l-effikaċja f'mard vixxerali u mhux vixxerali minn studju PALOMA-3 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi trattata)

	Marda Vixxerali		Marda mhux Vixxerali	
	IBRANCE flimkien ma' fulvestrant (N=206)	Plaċebo flimkien ma' fulvestrant (N=105)	IBRANCE flimkien ma' fulvestrant (N=141)	Plaċebo flimkien ma' fulvestrant (N=69)
OR [%] (95% CI)	35.0 (28.5, 41.9)	13.3 (7.5, 21.4)	13.5 (8.3, 20.2)	14.5 (7.2, 25.0)
TTR, Medjan [xhur (medda)]	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=numru ta' pazjenti; CI=intervall ta' kunfidenza; OR=rispons oġġettiv ibbażat fuq risponsi kkonfermati u mhux ikkonfermati skont RECIST 1.1; TTR = żmien sal-ewwel rispons tat-tumur .

Is-sintomi rappurtati mill-pazjenti kienu evalwati bl-użu tal-kwestjonarju dwar il-kwalità tal-ħajja (QLQ)-C30 tal-Organizzazzjoni Ewropea għar-Riċerka u t-Trattament tal-Kanċer (EORTC, European Organisation for Research and Treatment of Cancer) u l-Modulu tal-Kanċer tas-Sider (EORTC QLQ-BR23). Total ta' 335 pazjent fil-parti tal-istudju dwar palbociclib flimkien ma' fulvestrant, u 166 pazjent fil-parti tal-istudju dwar fulvestrant biss temmew il-kwestjonarju fil-linja bażi u mill-anqas żjara waħda ta' wara l-linja bażi.

Iż-Żmien għad-Deterjorazzjoni kien speċifikat minn qabel bħala żmien bejn il-linja bażi u l-ewwel okkorrenza ta' żieda ≥ 10 punti mil-linja bażi f'punteġġi tas-sintomi tal-uġiġh. Iż-żieda ta' palbociclib ma' fulvestrant irriżulta f'benefiċċju għas-sintomi billi ż-żmien għad-deterjorazzjoni gie mdewwem fis-sintomi tal-uġiġh meta mqabbel ma' placebo flimkien ma' fulvestrant (medja ta' 8.0 xhur kontra 2.8 xhur. HR = 0.642 [95% CI 0.487, 0.846]; $p < 0.001$).

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'IBRANCE f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' karcinoma tas-sider (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2. Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' palbociclib kienet ikkaratterizata f'pazjenti b'tumuri solidi inkluż kanċer avanzat tas-sider u f'voluntiera f'saħħithom.

Assorbiment

Is- C_{max} medju ta' palbociclib huwa ġeneralment osservat bejn 6 sa 12-il siegħa wara l-ghoti orali. Il-bijodisponibbiltà assoluta medja ta' palbociclib wara doża orali ta' 125 mg hija ta' 46%. Fil-medda tad-doża ta' 25 mg sa 225 mg, l-erja taħt il-kurva l-AUC u s- C_{max} jiġdiedu b'mod proporzjonali mad-doża b'mod ġenerali. L-istat fiss intlaħaq fi żmien 8 ijiem wara doża ripetuta ta' darba kuljum. B'ghoti ripetut ta' darba kuljum, palbociclib jakkumula bi proporzjon t'akkumulazzjonim medja ta' 2.4 (medda 1.5-4.2).

Effett tal-ikel

L-assorbiment u l-esponiment ta' palbociclib kienu baxxi hafna f'bejn wieħed u iehor 13% tal-popolazzjoni taħt kundizzjoni ta' sawm. It-teħid tal-ikel zied l-esponiment ta' palbociclib f'dan is-subsett żgħir tal-popolazzjoni, iżda ma biddilx l-esponiment ta' palbociclib fil-bqija tal-popolazzjoni għal punt klinikament rilevanti. Meta mqabbel ma' palbociclib mogħti taħt kundizzjonijiet ta' sawm tul lej, l-AUC_{inf} u s- C_{max} ta' palbociclib ždiedu b'21% u bi 38% meta mogħti ma' ikel b'kontenut għoli ta' xaħam, bi 12% u b'27% meta mogħti ma' ikel b'kontenut baxx ta' xaħam, u bi 13% u b'24% meta ngħata ikel b'kontenut moderat ta' xaħam siegħa qabel u sagħtejn wara d-doża ta' palbociclib. Barra minn hekk, it-teħid tal-ikel naqqas il-varjabbiltà bejn individwu u iehor fl-individwi ta' palbociclib b'mod sinifikanti. Abbażi ta' dawn ir-riżultati, palbociclib għandu jittiehed mal-ikel (ara sezzjoni 4.2).

Distribuzzjoni

L-irbit ta' palbociclib ma' proteini fil-plażma tal-bniedem *in vitro* kien ~85%, mingħajr dipendenza ta' konċentrazzjoni. Il-frazzjoni medja mhux marbuta (f_u) ta' palbociclib fi plasma umana *in vivo* ždiedet b'mod inkrimentali hekk kif il-funzjoni tal-fwied bdiet tiggrava. Ma kien hemm ebda tendenza ovsja fil- f_u ta' palbociclib medja fi plasma umana *in vivo* hekk kif il-funzjoni tal-kliwi bdiet tiggrava. *In vitro*, l-użu ta' palbociclib fl-eptoċiti umani sehħew l-aktar permezz ta' diffużjoni passiva. Palbociclib mhux sustrat ta OATP1B1 jew OATP1B3.

Bijotrasformazzjoni

Studji *in vitro* u *in vivo* jindikaw li palbociclib jgħaddi minn metabolizmu estensiv fil-fwied fil-bnedmin. Wara għoti orali ta' doża ta' 125 mg ta' [¹⁴C]palbociclib lill-bnedmin, il-passaġġi metabolici primarji maġġuri għal palbociclib involvew l-ossidazzjoni u s-sulfonazzjoni, bl-aċilazzjoni u bil-glukoronidazzjoni jikkontribwixxu bħala passaġġi minuri. Palbociclib kien l-entità maġġuri derivata mill-medicina li tiċċirkola fil-plażma.

Il-maġġoranza tal-materjal kienet eliminata bħala metaboliti. Fl-ippurgar, il-konjugat tal-aċidu sulfamiku ta' palbociclib kien il-komponent maġġuri relatat mal-medicina, fejn ammonta għal 25.8% tad-doża mogħtija. L-istudji *in vitro* bl-eptoċiti tal-bnedmin, ċitostoliku tal-bnedmin u frazzjonijiet

S9, u enzimi ta' sulfotransferase (SULT) rikombinanti indikaw li CYP3A u UL2A1 prinċiparjament huma involuti fil-metabolizmu ta' palbociclib.

Eliminazzjoni

L-eliminazzjoni orali apparenti medja geometrika (CL/F) ta' palbociclib kienet ta' 63 L/h, u n-nofs haġja medja tal-eliminazzjoni fil-plażma kienet ta' 28.8 siegħa f'pazjenti b'kanċer avanzat tas-sider. F'6 individwi rġiel b'saħħithom mogħtija doża orali waħda ta' [¹⁴C]palbociclib, medjan ta' 92% tad-doża radjuattiva totali mogħtija gie rkuprat fi 15-il jum; l-ippurgar (74% tad-doża) kien ir-rotta maġġuri tal-eliminazzjoni, bi 17% tad-doża rkuprata fl-awrina. L-eliminazzjoni ta' palbociclib mhux mibdul fl-ippurgar u fl-awrina kien ta' 2% u ta' 7% tad-doża mogħtija, rispettivament.

In vitro, palbociclib mhuwiex inibitur ta' CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, u 2D6, u mhuwiex induttur ta' CYP1A2, 2B6, 2C8, u 3A4 f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti.

Evalwazzjonijiet *in vitro* jindikaw li palbociclib għandu potenzjal baxx sabiex jinibixxi l-attivitajiet tat-trasportatur anijonu organiku (OAT)1, OAT3, tat-trasportatur katjoniku organiku (OCT)2, tal-polyptide trasportanti anijoniku organiku (OATP)1B1, OATP1B3, u tal-pompa ta' esportazzjoni tal-melħ tal-bila (BSEP) f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti.

Popolazzjonijiet speċjali

Età, sess u piż tal-ġisem

Abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni f'183 pazjent b'kanċer (50 pazjent raġel u 133 pazjenti nisa, bl-età tvarja minn 22 sa 89 sena, u l-piż tal-ġisem li jvarja minn 38 sa 123 kg), is-sess ma kellux effett fuq l-esponiment ta' palbociclib, u l-età u l-piż tal-ġisem ma kellhom l-ebda effett klinikament importanti fuq l-esponiment ta' palbociclib.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetika ta' palbociclib ma ġewx evalwati f'pazjenti l-età ta' <18-il sena.

Indeboliment tal-fwied

Data minn studju farmakokinetiku f'individwi bi gradi li jvarjaw ta' funzjoni tal-fwied tindika li l-esponiment mhux marbut ta' palbociclib (AUC_{inf} mhux marbut) naqas bi 17% f'individwi b'indeboliment tal-fwied (Klassi A ta' Child-Pugh), u żdied b'34% u b'77% f'individwi b'indeboliment tal-fwied moderat (Klassi B ta' Child-Pugh) u sever (Klassi C ta' Child-Pugh), rispettivament, fir-rigward ta' individwi b'funzjoni tal-fwied normali. L-esponiment massimu mhux marbut ta' palbociclib (C_{max} mhux marbut) żdied b'7%, bi 38% u bi 72% għal indeboliment tal-fwied haġif, moderat u sever, rispettivament, fir-rigward ta' individwi b'funzjoni normali tal-fwied. Barra minn hekk, abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni li inkludiet 183 pazjent b'kanċer avanzat, fejn 40 pazjent kellhom indeboliment haġif tal-fwied abbażi ta' klassifikazzjoni tan-National Cancer Institute (NCI) (bilirubina totali \leq Limitu ta' Fuq tan-Normal (ULN), u Aspartate Aminotransferase (AST) $>$ ULN, jew bilirubina totali >1.0 sa $1.5 \times$ ULN u kwalunkwe AST), l-indeboliment haġif tal-fwied ma kellu l-ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' palbociclib.

Indeboliment tal-kliewi

Data minn studju farmakokinetiku f'individwi bi gradi li jvarjaw ta' funzjoni tal-kliewi tindika li l-esponiment totali għal palbociclib (AUC_{inf}) żdied b'39%, bi 42%, u b'31% b'indeboliment tal-kliewi haġif ($60 \text{ mL/min} \leq \text{CrCl} < 90 \text{ mL/min}$), moderat ($30 \text{ mL/min} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ mL/min}$), u sever ($\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$), rispettivament, fir-rigward ta' individwi b'funzjoni tal-kliewi normali ($\text{CrCl} \geq 90 \text{ mL/min}$). L-esponiment massimu għal palbociclib (C_{max}) żdied bi 17%, bi 12%, u bi 15% għal indeboliment tal-kliewi, haġif, moderat u sever, rispettivament, fir-rigward ta' individwi b'funzjoni tal-kliewi normali. Barra minn hekk, abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni li inkludiet 183 pazjent b'kanċer avanzat, fejn 73 pazjent kellhom indeboliment haġif tal-kliewi u 29 pazjent kellhom indeboliment moderat tal-kliewi, l-indeboliment haġif u moderat tal-kliewi ma kellu l-ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' palbociclib. Il-farmakokinetika ta' palbociclib ma ġietx studjata f'pazjenti li kienu jeħtieġu emodijaliżi.

Etniċità

Fi studju farmakokinetiku fuq voluntiera b'saħħithom, il-valuri tal-AUC_{inf} u s-C_{max} ta' palbociclib kienu 30% u 35% oġġla, rispettivament, f'individwi Ġappuniżi meta mqabbla ma' individwi mhux Asjatiċi wara doża orali waħda. Madankollu, din is-sejba ma gietx riprodotta b'mod konsistenti fi studji sussegwenti f'pazjenti tal-kanċer tas-sider Ġappuniżi jew Asjatiċi wara dożagġ multiplu. Abbażi ta' analiżi tad-*data* kumulattiva farmakokinetika, dwar is-sigurtà u l-effikaċja fost popolazzjonijiet Asjatiċi u mhux Asjatiċi, l-ebda aġġustament fid-doża mhu kkunsidrat meħtieġ abbażi tar-razza Asjatika.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Is-sejbiet dwar l-organi fil-mira primarji wara dożagġ wieħed u/jew dożagġ ripetut kienu jinkludu effetti ematolimfopojetici u tal-organi riproduttivi tal-irġiel, fil-firien u fil-klieb, u effetti fuq l-għadam u fuq l-inċizuri li jkun qed jikbru b'mod attiv fil-firien biss. Dawn l-effetti tossiċi sistemici kienu generalment osservati f'esponimenti klinikament rilevanti abbażi tal-AUC. Ġie stabbilit treġġiġh lura parzjali sa shiħ tal-effetti fuq is-sistema ematolimfopojetika, is-sistema riproduttiva tal-irġiel, u s-snien inċizuri, filwaqt li l-effett fuq l-għadam ma treġġax lura wara perjodu ta' 12-il ġimgħa bla doża. Barra minn hekk, titwil tal-effetti kardjovaskulari QTc, tnaqqis fir-rata ta' taħbit tal-qalb, u zieda fl-intervall tal-RR u tal-pressjoni tad-demem sistolika) kienu identifikati fi klieb telemetrati f'≥4 darbiet l-esponiment kliniku fil-bnedmin abbażi tas-C_{max}.

Karċinoġeniċità

Palbociclib ġie vvalutat għall-karċinoġeniċità fi studju transġeniku ta' sitt xhur fuq il-ġrieden u fi studju ta' sentejn fuq il-firien. Palbociclib kien negattiv għall-karċinoġeniċità fil-ġrieden transġenici f'doži sa 60 mg/kg/jum (Livell tal-Ebda Effett Osservat [No Observed Effect Level, NOEL] bejn wieħed u ieħor 11-il darba l-esponiment kliniku fil-bniedem abbażi tal-AUC). Is-sejba neoplastika relatata ma' palbociclib fil-firien inkludiet zieda fl-inċidenza ta' tumuri fiċ-celluli mikrogljali fis-sistema nervuża ċentrali tal-irġiel f'doża ta' 30 mg/kg/jum; ma kien hemm l-ebda sejba neoplastika fil-firien nisa fi kwalunkwe doża sa 200 mg/kg/jum. In-NOEL għal effetti ta' karċinoġeniċità relatati ma' palbociclib kien ta' 10 mg/kg/jum (bejn wieħed u ieħor darbtejn l-esponiment kliniku fil-bniedem abbażi tal-AUC) u 200 mg/kg/jum (bejn wieħed u ieħor 4 darbiet l-esponiment kliniku fil-bniedem abbażi tal-AUC) fl-irġiel u fin-nisa, rispettivament. Ir-rilevanza tas-sejba neoplastika fil-firien irġiel għall-bnedmin mhijiex magħrufa.

Ġenotossicità

Palbociclib ma kienx mutageniku f'assaġġ (Ames) tal-mutazzjoni batterjali inversa u ma induciex aberazzjonijiet kromożomali strutturali fl-assaġġ tal-aberazzjonijiet kromożomali tal-limfoċiti tal-bnedmin *in vitro*.

Palbociclib induċa mononukleji permezz ta' mekkaniżmu anewġeniku f'ċelluli tal-Ovarju tal-Hamster Ċiniż *in vitro* u fil-mudullun ta' firien irġiel f'doži ta' ≥100 mg/kg/jum. L-esponiment tal-annimali fil-livell tal-ebda effett osservat għal anewġeniċità kien bejn wieħed u ieħor 7 darbiet l-esponiment kliniku tal-bniedem abbażi tal-AUC.

Indeboliment tal-fertilità

Palbociclib ma affettwax it-tgħammir jew il-fertilità fil-firien nisa fi kwalunkwe doża ttestjata sa 300 mg/kg/jum (bejn wieħed u ieħor 3 darbiet l-esponiment kliniku tal-bniedem abbażi tal-AUC) u l-ebda effett avvers ma kien osservat fit-tessuti riproduttivi tan-nisa fi studji dwar l-effett tossiku b'doži ripetuti sa 300 mg/kg/jum fil-firien u 3 mg/kg/jum fil-klieb (bejn wieħed u ieħor 5 u 3 darbiet l-esponiment kliniku tal-bniedem abbażi tal-AUC, rispettivament).

Palbociclib huwa ikkunsidrat bħala li għandu l-potenzjal li jimpedixxi l-funzjoni riproduttiva u l-fertilità fl-irġiel umani abbażi ta' sejbiet mhux klinici fil-firien u fil-klieb. Sejbiet relatati ma'

palbociclib fit-testikoli, fl-epididimu, fil-prostata, u fil-bużżieqa seminali, inkludew tnaqqis fil-piż tal-organi, atrofija jew diġenerazzjoni, ipospermija, frak taċ-ċelluli intratubulari, tnaqqis fil-motilità jew fid-densità tal-isperma, u tnaqqis tat-tnixxija. Dawn is-sejbiet kienu osservati fil-firien u/jew klieb f'esponimenti ta' ≥ 9 darbiet aktar jew aktar baxxi minn dawk terapewtiċi meta mqabbla mal-esponiment kliniku tal-bniedem abbażi tal-AUC, rispettivament. Ir-riversibilità parzjali tal-effetti tal-organi riproduttivi tal-irġiel kienet osservata fil-firien u fil-klieb wara perjodu mingħajr doża ta' 4 u 12-il ġimgħa, rispettivament. Minkejja dawn is-sejbiet tal-organi riproduttivi tal-irġiel, ma kienx hemm effetti fuq it-tgħammir jew il-fertilità fil-firien irġiel fil-livelli tal-esponiment proġettat ta' 13-il darba tal-esponiment kliniku tal-bniedem abbażi tal-AUC.

Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva

Palbociclib huwa inibitur reversibbli ta' kinase 4 u 6 dipendenti fuq is-cyclin, li huma t-tnejn involuti fir-regolamentazzjoni taċ-ċiklu taċ-ċelluli. Għaldaqstant jista' jkun hemm riskju ta' ħsara lill-fetu jekk jintuża waqt it-tqala. Palbociclib kellu effett tossiku fuq il-fetu f'animali tqal. Kienet osservata żieda fil-inċidenza ta' varjazzjoni skeletrika (żieda fl-inċidenza ta' kustilja preżenti fis-seba' vertebra ċervikali) f'doża ta' ≥ 100 mg/kg/jum fil-firien. Kien osservat tnaqqis fil-piżijiet tal-ġisem tal-fetu f'doża tossika għall-omm ta' 300 mg/kg/jum fil-firien (3 darbiet l-esponiment kliniku tal-bniedem abbażi tal-AUC), u kienet osservata żieda fl-inċidenza ta' varjazzjonijiet skeletriċi, inkluż falanġi żgħar fis-saqajn ta' quddiem, f'doża tossika għall-omm ta' 20 mg/kg/jum fil-fniek (4 darbiet l-esponiment kliniku tal-bniedem abbażi tal-AUC). L-esponiment tal-fetu u t-trasferiment minn ġol-plaċenta attwali ma ġewx eżaminati.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Kontenut tal-kapsula

Microcrystalline cellulose
Lactose monohydrate
Sodium starch glycolate type A
Colloidal anhydrous silica
Magnesium stearate

Qoxra tal-kapsula

Gelatin
Red iron oxide (E172)
Yellow iron oxide (E172)
Titanium dioxide (E171)

Linka tal-istampar

Shellac
Titanium dioxide (E171)
Ammonium hydroxide (28% soluzzjoni)
Propylene glycol
Simeticone

6.2 Inkompatibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Erba snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ta' ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Strixxi bil-folji tal-PVC/PCTFE/PVC/Al li fihom 7 kapsuli iebsin (kapsula waħda għal kull ċellula). Kull kartuna fiha 21 kapsula iebsa (3 strixxi bil-folji għal kull pakkett) jew 63 kapsula iebsa (9 strixxi bil-folji għal kull pakkett).

Fliexken tal-HDPE b'tapp tal-PP li fih 21 kapsuli ibsin.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

IBRANCE 75 mg kapsuli ibsin

EU/1/16/1147/001

EU/1/16/1147/002

EU/1/16/1147/007

IBRANCE 100 mg kapsuli ibsin

EU/1/16/1147/003

EU/1/16/1147/004

EU/16/1147/008

IBRANCE 125 mg kapsuli ibsin

EU/1/16/1147/005

EU/1/16/1147/006

EU/1/16/1147/009

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 09 Novembru 2016

Data tal-aħħar tiġdid: 16 ta' Lulju 2021

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

IBRANCE 75 mg pilloli miksija b'rita
IBRANCE 100 mg pilloli miksija b'rita
IBRANCE 125 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

IBRANCE 75 mg pilloli miksija b'rita
Kull pillola miksija b'rita fiha 75 mg ta' palbociclib.

IBRANCE 100 mg pilloli miksija b'rita
Kull pillola miksija b'rita fiha 100 mg ta' palbociclib.

IBRANCE 125 mg pilloli miksija b'rita
Kull pillola miksija b'rita fiha 125 mg ta' palbociclib.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

IBRANCE 75 mg pilloli miksija b'rita

Pilloli miksija b'rita tondi, ta' 10.3 mm u ta' lewn vjola ċar imnaqqa b'"Pfizer" fuq naħa waħda u "PBC 75" fuq in-naħa l-oħra.

IBRANCE 100 mg pilloli miksija b'rita

Pilloli miksija b'rita ovali, ta' 15.0 x 8.0 mm u ta' lewn aħdar imnaqqa b'"Pfizer" fuq naħa waħda u "PBC 100" fuq in-naħa l-oħra.

IBRANCE 125 mg pilloli miksija b'rita

Pilloli miksija b'rita ovali, ta' 16.2 x 8.6 mm u ta' lewn vjola ċar imnaqqa b'"Pfizer" fuq naħa waħda u "PBC 125" fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

IBRANCE huwa indikat għat-trattament ta' kanċer tas-sider pożittiv għar-riċetturi tal-ormoni (HR, hormone receptor), negattiv għar-riċetturi 2 tal-fattur tat-tkabbir epidermali tal-bniedem (HER2, human epidermal growth factor receptor 2) lokalment avvanzat jew metastatiku:

- flimkien ma' inibitur ta' aromatase
- flimkien ma' fulvestrant f'nisa li rċivew terapija tal-endokrina qabel (ara sezzjoni 5.1)

F'nisa ta' qabel ma jkollhom il-menopawsa u li jkunu waqt il-perimenopawsa, it-terapija tal-endokrina għandha tkun ikkombinata ma' agonista ta' ormon li jstimula l-produzzjoni tal-ormon ta' lutejinazzjoni (LHRH, luteinizing hormone-releasing hormone).

4.2 Pożologija u metodu ta' kif għandu jinghata

It-trattament b'IBRANCE għandu jinbada u jkun issorveljat minn tabib b'esperjenza fl-użu ta' prodotti mediċinali kontra l-kanċer.

Požologija

Id-doża rakkomandata hija ta' 125 mg ta' palbociclib darba kuljum għal 21 jum konsekuttiv segwiti minn 7 ijiem mingħajr trattament (Skeda 3/1) li jinkludu ċiklu komplut ta' 28 jum. It-trattament b'IBRANCE għandu jitkompla sakemm il-pazjent ikun qed jikseb benefiċċju kliniku mit-terapija jew sakemm isseħħ tossiċità inaċċettabbli.

Meta mogħtija flimkien ma' palbociclib, l-inibitur ta' aromatase għandu jinghata skont l-iskeda tad-doża rrapportata fis-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott. It-trattament ta' nisa qabel ma jkollhom il-menopawsa/waqt il-perimenopausal b'palbociclib flimkien ma' inibitur ta' aromatase għandu dejjem jiġi ikkombinat ma' agonista ta' LHRH (ara sezzjoni 4.4).

Meta mogħtija flimkien ma' palbociclib, id-doża rakkomandata ta' fulvestrant hija ta' 500 mg mogħtija għol-muskolu f'Jiem 1, 15, 29, u darba fix-xahar wara dan. Jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' fulvestrant. Qabel il-bidu tat-trattament bil-kombinazzjoni ta' palbociclib kif ukoll fulvestrant u matul it-tul ta' żmien tal-għoti tiegħu, in-nisa qabel ma jkollhom il-menopawsa/waqt il-perimenopawsa għandhom ikunu ttrattati b'agonisti ta' LHRH skont il-prattika klinika lokali.

Il-pazjenti għandhom ikunu mhegġa sabiex jieħdu d-doża bejn wieħed u iehor fl-istess hin kuljum. Jekk pazjent jirremetti jew jaqbeż doża, m'għandhiex tittiehed doża addizzjonali dakinhar. Id-doża mogħtija b'riċetta tat-tabib li jmiss għandha tittiehed fil-hin tas-soltu.

Aġġustamenti fid-doża

Il-modifikazzjoni tad-doża ta' IBRANCE hija rakkomandata abbażi tas-sigurtà u t-tollerabbiltà tal-individwu.

L-immaniġġjar ta' reazzjonijiet avversi jista' jeħtieġ interruzzjonijiet/dewmien, u/jew tnaqqis fid-doża, jew twaqqif permanenti skont l-iskedi tat-tnaqqis tad-doża pprovduti f'Tabelli 1, 2, u 3 (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

Tabella 1. Modifiki rakkomandati tad-doża ta' IBRANCE għal reazzjonijiet avversi

Livell tad-doża	Doża
Doża rakkomandata	125 mg/jum
L-ewwel tnaqqis tad-doża	100 mg/jum
It-tieni tnaqqis tad-doża	75 mg/jum*

*Jekk ikun meħtieġ aktar tnaqqis tad-doża taħt 75 mg/jum, waqqaf it-trattament.

L-għadd komplut tad-demmi għandu jkun immonitorjat qabel il-bidu tat-terapija b'IBRANCE u fil-bidu ta' kull ċiklu, kif ukoll f'Jum 15 tal-ewwel 2 ċikli, u kif klinikament indikat.

Għal pazjenti li jesperjenzaw newtopenija ta' massimu ta' Grad 1 jew 2 fl-ewwel 6 ċikli, l-għadd komplut tad-demmi għal ċikli sussegwenti għandu jiġi mmonitorjat kull 3 xhur, qabel il-bidu ta' ċiklu u kif indikat klinikament.

Għadd ta' newtrofili assolut (ANC, absolute neutrophil counts) ta' $\geq 1,000/\text{mm}^3$ u għadd tal-plejtlits ta' $\geq 50,000/\text{mm}^3$ huma rakkomandati li jirċievu IBRANCE.

Tabella 2. Modifikazzjoni u mmaniġġjar tad-doża ta' IBRANCE – Tossiċitajiet ematoloġiċi

Grad ta' CTCAE	Modifikazzjonijiet tad-doża
Grad 1 jew 2	Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament tad-doża.
Grad 3 ^a	<p><u>Jum 1 taċ-ċiklu:</u> Waqqaf IBRANCE, sa rkupru sa Grad ≤ 2, u rrepeti l-monitoraġġ tal-ghadd tad-demmm komplut fi żmien ġimgha. Meta tirkupra għal Grad ≤ 2, ibda ċ-ċiklu ġdid bl-<i>istess doża</i>.</p> <p><u>Jum 15 tal-ewwel 2 ċikli:</u> Jekk Grad 3 f' Jum 15, kompli IBRANCE bid-doża <i>attwali</i> sabiex tlesti ċ-ċiklu u rrepeti l-ghadd tad-demmm komplut f' Jum 22. Jekk Grad 4 f' Jum 22, ara l-linji gwidi għall-modifikazzjoni tad-doża ta' Grad 4 hawn taħt.</p> <p>Ikkunsidra t-tnaqqis tad-doża f' każijiet ta' rkupru mtawwal (>1 ġimgha) minn newtopenija ta' Grad 3 jew newtopenija rikorrenti ta' Grad 3 f' Jum 1 ta' ċikli sussegwenti.</p>
ANC ta' Grad 3 ^b (<1,000 sa 500/mm ³) + Deni $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ u/jew infezzjoni	Fi kwalunkwe hin: Waqqaf IBRANCE sal-irkupru għal Grad ≤ 2 . Erga' kompli fid-doża aktar baxxa li jmiss.
Grad 4 ^a	Fi kwalunkwe hin: Waqqaf IBRANCE sal-irkupru għal Grad ≤ 2 . Erga' kompli fid-doża aktar baxxa li jmiss.

Klassifikazzjoni skont CTCAE 4.0.

CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events (Kriterji ta' Terminoloġija Komuni għall-Avvenimenti Avversi); LLN=lower limit of normal (limitu t'isfel tan-normal)

^a. It-tabella tapplika għar-reazzjonijiet avversi ematoloġiċi ħlief għal limfopenija (ħlief jekk mhux assoċjata ma' avvenimenti kliniċi, eż., infezzjonijiet opportunistiċi).

^b. ANC: Grad 1: ANC < LLN – 1,500/mm³; Grad 2: ANC 1,000 - <1500/mm³; Grad 3: ANC 500 - <1,000/mm³; Grad 4: ANC <500/mm³.

Tabella 3. Modifikazzjoni u mmaniġġjar tad-doża ta' IBRANCE – Tossiċitajiet mhux ematoloġiċi

Grad ta' CTCAE	Modifikazzjonijiet tad-doża
Grad 1 jew 2	M'hu meħtieġ l-ebda aġġustament tad-doża.
Tossiċità mhux ematoloġika ta' Grad ≥ 3 (jekk tippersisti minkejja trattament mediku)	Waqqaf sakemm is-sintomi jitjiebu għal: <ul style="list-style-type: none"> • Grad ≤ 1; • Grad ≤ 2 (jekk mhux ikkunsidrat bħala riskju ta' sigurtà għall-pazjent) Erga' kompli fid-doża aktar baxxa li jmiss.

Klassifikazzjoni skont CTCAE 4.0.

CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events (Kriterji ta' Terminoloġija Komuni għall-Avvenimenti Avversi).

IBRANCE għandu jitwaqqaf b' mod permanenti f' pazjenti b' marda interstizjali tal-pulmun (ILD – *interstitial lung disease*)/pulmonite severa (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

L-ebda aġġustament tad-doża ta' IBRANCE mhuwa meħtieġ għal pazjenti li jkollhom ≥ 65 sena (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

L-ebda aġġustament tad-doża ta' IBRANCE mhuwa meħtieġ għal pazjenti b' indeboliment ħafif jew moderat tal-fwied (Klassijiet A u B ta' Child-Pugh). Għal pazjenti b' indeboliment sever tal-fwied

(klassi Ċ ta' Child-Pugh), id-doża rakkomandata ta' IBRANCE hija 75 mg darba kuljum fuq Skeda 3/1 (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Indeboliment tal-kliewi

L-ebda aġġustament fid-doża ta' IBRANCE mhu meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment hafif, moderat jew sever tal-kliewi (tneħħija tal-kreatinina [CrCl] ≥ 15 mL/min). M'hemmx biżżejjed *data* disponibbli f'pazjenti li jeħtieġu emodijalisi sabiex tiġi pprovduta kwalunkwe rakkomandazzjoni ta' aġġustament tad-doża f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' IBRANCE fit-tfal u adolexxenti <18-il sena ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

IBRANCE huwa għal użu orali. Il-pilloli jistgħu jittieħdu mal-ikel jew mingħajr ikel (ara sezzjoni 5.2). Palbociclib m'għandux jittieħed mal-grejpfrut jew mal-meraġ tal-grejpfrut (ara sezzjoni 4.5).

Il-pilloli IBRANCE għandhom jinbelgħu shaħ (m'għandhomx jintmagħdu, jitgħaffġu, jew jinqasqu qabel ma jinbelgħu). L-ebda pillola m'għandha tittieħed jekk tkun miksura, maqsuma, jew tkun b'xi mod mhux intatta.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

L-użu ta' preparazzjonijiet li fihom St. John's Wort (ara sezzjoni 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

Nisa qabel ma jkollhom il-menopawsa/waqt il-perimenopawsa

L-ablazzjoni jew it-trażzin tal-ovarji b'agonist ta' LHRH huma meħtieġa meta n-nisa qabel ma jkollhom il-menopawsa/waqt il-perimenopawsa jingħataw IBRANCE flimkien ma' inibitur ta' aromatase minhabba l-mekkanizmu tal-azzjoni ta' inibituri ta' aromatase. Palbociclib flimkien ma' fulvestrant f'nisa qabel ma jkollhom il-menopawsa/waqt il-perimenopawsa ġie studjat biss f'kombinazzjoni ma' agonista ta' LHRH .

Mard vixxerali kritiku

L-effikaċja u s-sigurtà ta' palbociclib ma ġewx studjati f'pazjenti b'mard vixxerali kritiku (ara Sezzjoni 5.1).

Disturbi ematoloġiċi

L-interruzzjoni tad-doża, it-tnaqqis tad-doża, jew dewmien fil-bidu tat-trattament għal pazjenti li jiżviluppaw newtopenija ta' Grad 3 jew 4 huwa rakkomandat. Għandu jsir monitoraġġ xieraq (ara sezzjoni 4.2 u 4.8).

Marda interstizjali tal-pulmun/pulmonite

ILD u/jew pulmonite severa, ta' theddida għall-ħajja, jew fatali jistgħu jseħħu f'pazjenti ttrattati b'IBRANCE meta jittieħed flimkien ma' terapija tal-endokrina.

Fl-istudji kliniċi (PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3), 1.4% tal-pazjenti ttrattati b'IBRANCE kellhom ILD/pulmonite ta' kwalunkwe grad, 0.1% kellhom Grad 3, u ma ġew irrappurtati l-ebda

każijiet ta' Grad 4 jew fatali. Ġew osservati każijiet addizzjonali ta' ILD/pulmonite fil-kuntest ta' wara t-tqegħid fis-suq, b'rapporti ta' mwiet (ara sezzjoni 4.8).

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sintomi pulmonari indikattivi ta' ILD/pulmonite (eż. nuqqas ta' ossiġenu fit-tessuti, sogħla, qtugħ ta' nifs). F'pazjenti li għandhom sintomi respiratorji godda jew li qed jaggravaw u li huma suspettati li żviluppaw ILD/pulmonite, IBRANCE għandu jitwaqqaf immedjatement u l-pazjent għandu jiġi evalwat. IBRANCE għandu jitwaqqaf b'mod permanenti f'pazjenti b'ILD jew pulmonite severa (ara sezzjoni 4.2).

Infezzjonijiet

Minhabba li IBRANCE m'għandux karatteristiċi majelosoppressivi, jista' jippredisponi l-pazjenti għal infezzjonijiet.

L-infezzjonijiet ġew irrappurtati b'rata ogħla f'pazjenti ttrattati b'IBRANCE fi studji kliniċi fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali meta mqabbla ma' pazjenti ttrattati fil-parti tal-istudju dwar il-komparatur rispettiva. Infezzjonijiet ta' Grad 3 u Grad 4 seħħew rispettivament f'5.6% u 0.9% ta' pazjenti ttrattati b'IBRANCE fi kwalunke kombinazzjoni (ara sezzjoni 4.8).

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' infezzjoni u ttrattati kif medikament xieraq (ara sezzjoni 4.2).

It-tobba għandhom jinfirmaw lill-pazjenti sabiex jirrappurtaw episodji ta' deni minnufih.

Tromboemboliżmu fil-vini

Ġew irrappurtati avvenimenti tromboemboliċi fil-vini f'pazjenti ttrattati b'IBRANCE (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' trombozi fil-vini profondi u emboliżmu pulmonari, u ttrattati kif medikament xieraq.

Indeboliment tal-fwied

IBRANCE għandu jingħata b'kawtela lil pazjenti b'indeboliment moderat jew sever tal-fwied b'monitoraġġ mill-qrib ta' sinjali ta' tossiċità (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2)

Indeboliment tal-kliewi

IBRANCE għandu jingħata b'kawtela lil pazjenti b'indeboliment moderat jew sever tal-kliewi b'monitoraġġ mill-qrib ta' sinjali ta' tossiċità (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2)

Trattament fl-istess hin b'inibituri jew indutturi ta' CYP3A4

Inibituri qawwija ta' CYP3A4 jistgħu jwasslu għal zieda fit-tossiċità (ara sezzjoni 4.5).

L-użu fl-istess hin ta' inibituri qawwija ta' CYP3A waqt it-trattament b'palbociclib għandu jiġi evitat. L-għoti flimkien għandu jkun ikkunsidrat biss wara evalwazzjoni bir-reqqa tal-benefiċċji u tar-riskji potenzjali. Jekk dan ma jkunx jista' jiġi evitat, naqqas id-doża ta' IBRANCE għal 75 mg darba kuljum. Meta l-inibitur qawwi jitwaqqaf, id-doża ta' IBRANCE għandha tiżdied (wara 3-5 half-lives tal-inibitur) għad-doża użata qabel il-bidu tal-inibitur qawwi ta' CYP3A (ara sezzjoni 4.5).

L-għoti flimkien ta' indutturi ta' CYP3A jista' jwassal għal tnaqqis fl-esponiment ta' palbociclib u konsegwentement riskju ta' nuqqas ta' effikaċja. Għaldaqstant, l-użu fl-istess hin ta' palbociclib ma' indutturi qawwija ta' CYP3A4 għandu jiġi evitat. L-ebda aġġustament fid-doża mhux mehtieg għall-għoti flimkien ta' palbociclib ma' indutturi moderati ta' CYP3A (ara sezzjoni 4.5).

Nisa li jista' jkollhom it-tfal jew l-imsieħba tagħhom

In-nisa li jista' jkollhom it-tfal jew imsieħba ta' nisa li jista' jkollhom it-tfal iridu jużaw metodu effettiv hafna ta' kontraċezzjoni waqt li jieħdu IBRANCE (ara sezzjoni 4.6).

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Palbociclib hu primarjament metabolizzat minn CYP3A u l-enzima SULT2A1 ta' sulfotransferase (SULT). Palbociclib *in vivo*, huwa inibitur dgħajjed ta' CYP3A dipendenti fuq iż-żmien .

L-effetti ta' prodotti mediċinali oħrajn fuq il-farmakokinetika ta' palbociclib

Effett ta' inibituri ta' CYP3A

L-għoti flimkien ta' diversi doži ta' 200 mg ta' itraconazole ma' doża waħda ta' 125 mg ta' palbociclib żied l-esponiment totali ta' palbociclib (AUC_{inf}) u l-konċentrazzjoni massima (C_{max}) b'bejn wieħed u ieħor 87% u 34%, rispettivament, meta mqabbel ma' doża waħda ta' 125 mg ta' palbociclib mogħtija waħidha.

L-użu fl-istess hin ta' inibituri qawwija ta' CYP3A jinkludu, iżda mhumiex limitati għal: clarithromycin, indinavir, itraconazole, ketoconazole, lopinavir/ritonavir, nefazodone, nelfinavir, posaconazole, saquinavir, telaprevir, telithromycin, voriconazole, u l-grejpfrut jew il-meraġ tal-grejpfrut, għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.2 u 4.4).

L-ebda aġġustament fid-doża mhux meħtieġ għal inibituri ħfief u moderati ta' CYP3A.

Effett ta' indutturi ta' CYP3A

L-għoti flimkien ta' diversi doži ta' 600 mg ta' rifampin ma' doża waħda ta' 125 mg ta' palbociclib, naqqas l- AUC_{inf} u s- C_{max} ta' palbociclib bi 85% u 70%, rispettivament, meta mqabbel ma' doża waħda ta' 125 mg ta' palbociclib mogħtija waħidha.

L-użu fl-istess hin ta' indutturi qawwija ta' CYP3A li jinkludu, iżda li mhumiex limitati għal: carbamazepine, enzalutamide, phenytoin, rifampin, u St. John's Wort, għandu jiġi evitat (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

L-għoti flimkien ta' diversi doži ta' kuljum ta' 400 mg ta' modafinil, induttur moderat ta' CYP3A, ma' doża waħda ta' 125 mg ta' IBRANCE, naqqas l- AUC_{inf} u s- C_{max} ta' palbociclib bi 32% u 11%, rispettivament, meta mqabbel għal doża waħda ta' 125 mg ta' IBRANCE mogħtija waħidha. L-ebda aġġustament fid-doża mhux meħtieġ għal indutturi moderati ta' CYP3A (ara sezzjoni 4.4).

Effett ta' sustanzi li jnaqqsu l-aċidu

L-għoti flimkien ta' diversi doži tal-PPI rabeprazole ma' pillola IBRANCE waħda ta' 125 mg taħt kundizzjonijiet ta' sawm ma kellu l-ebda effett fuq ir-rata u l-firxa tal-assorbiment ta' palbociclib meta mqabbel ma' pillola IBRANCE waħda ta' 125 mg mogħtija waħidha.

Minhabba l-effett imnaqqas tal-pH gastriku tal-antagonisti tar-riċetturi ta' H₂ u l-antiaċidi lokali meta mqabbla mal-PPIs, l-ebda effett klinikament rilevanti tar-riċetturi ta' H₂ u l-antiaċidi lokali fuq l-esponiment ta' palbociclib ma huwa mistenni.

L-effetti ta' palbociclib fuq il-farmakokinetika ta' prodotti mediċinali oħrajn

Palbociclib huwa inibitur dgħajjed ta' CYP3A dipendenti fuq iż-żmien wara doża ta' kuljum ta' 125 mg fl-istat fiss. L-għoti flimkien ta' diversi doži ta' palbociclib ma' midazolam żied il-valuri tal- AUC_{inf} u tas- C_{max} ta' midazolam b'61% u 37%, rispettivament, meta mqabbel mal-għoti ta' midazolam waħdu.

Id-doża ta' sottostrati sensitivi ta' CYP3A b'indici terapewtiku dejjaq (eż., alfentanil, cyclosporine, dihydroergotamine, ergotamine, everolimus, fentanyl, pimozone, quinidine, sirolimus, u tacrolimus) jista' jkun hemm bżonn li titnaqqas meta tingħata flimkien ma' IBRANCE minħabba li IBRANCE jista' jżid l-esponiment tagħhom.

Interazzjoni bejn palbociclib u letrozole

Id-*data* mill-parti tal-evalwazzjoni tal-interazzjonijiet bejn medicina u oħra ta' studju kliniku f'pazjenti b'kanċer tas-sider turi li ma kienx hemm interazzjoni tal-medicina bejn palbociclib u letrozole meta ż-żewġ prodotti mediċinali ingħataw flimkien.

Effett ta' tamoxifen fuq l-esponiment ta' palbociclib

Id-*data* minn studju tal-interazzjonijiet bejn medicina u oħra f'individwi rġiel f'saħħithom indikat li l-esponimenti ta' palbociclib kienu komparabbli meta doża waħda ta' palbociclib ingħatat flimkien ma' diversi doži ta' tamoxifen u meta palbociclib ingħata waħdu.

Interazzjoni bejn palbociclib u fulvestrant

Id-*data* minn studju kliniku f'pazjenti b'kanċer tas-sider turi li ma kienx hemm interazzjoni tal-medicina klinikament rilevanti bejn palbociclib u fulvestrant meta ż-żewġ mediċini ngħataw flimkien.

Interazzjoni bejn Palbociclib u kontraċettivi orali

Ma twettqux studji ta' interazzjoni bejn il-mediċini ta' palbociclib ma' kontraċettivi orali (ara sezzjoni 4.6).

Studji bit-trasportaturi *in vitro*

Abbażi ta' *data in vitro*, palbociclib huwa mbassar li jinibixxi P-glycoprotein (P-gp) intestinali u t-trasport medjat tal-proteina tar-reżistenza tal-kanċer tas-sider (BCRP, breast cancer resistance protein). Għaldaqstant, l-ghoti ta' palbociclib ma' prodotti mediċinali oħrajn li huma sottostrati ta' P-gp (eż., digoxin, dabigatran, colchicine) jew ta' BCRP (eż., pravastatin, rosuvastatin, sulfasalazine) jista' jżid l-effett terapewtiku tagħhom u r-reazzjonijiet avversi.

Abbażi ta' *data in vitro*, palbociclib jista' jinibixxi t-trasportatur tal-assorbiment tat-trasportatur organiku katajoniku OCT1 u mbaġħad jista' jżid l-esponiment tas-sottostrati tal-mediċini ta' dan it-trasportatur (eż. metformin).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jista' jkollhom it-tfal/kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Nisa li jistgħu joħorġu tqal li jkun qad jirċievu dan il-prodott mediċinali, jew l-imsieħba rġiel tagħhom għandhom jużaw metodi ta' kontraċezzjoni adegwati (eż., kontraċezzjoni tat-tip double-barrier) waqt it-terapija u mill-anqas 3 ġimgħat jew 14-il ġimgħa wara t-tlestija tat-terapija għan-nisa u l-irġiel, rispettivament (ara sezzjoni 4.5).

Tqala

M'hemmx *data* jew hemm *data* limitata dwar l-użu ta' palbociclib f'nisa tqal. Studji f'annimali urew effetti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). IBRANCE mhuwiex rakkomandat għal waqt it-tqala u fin-nisa li jistgħu joħorġu tqal li ma ma jkunux qad jużaw kontraċezzjoni.

Treddigh

Ma saru l-ebda studji fil-bnedmin jew fl-annimali sabiex jiġi evalwat l-effett ta' palbociclib fuq il-produzzjoni tal-halib, il-preżenza tiegħu fil-halib tas-sider, jew l-effetti tiegħu fuq it-tarbija mredda'. Mhux magħruf jekk palbociclib jiġix eliminat fil-halib tas-sider tal-bniedem. Il-pazjenti li jirċievu palbociclib m'għandhomx iredgħu.

Fertilità

Ma kienx hemm effetti fuq iċ-ċiklu estruż (firien nisa) jew fuq it-tgħammir u fuq il-fertilità fil-firien (irġiel jew nisa) fi studji mhux kliniċi dwar is-sistema riproduttiva. Madankollu, ma nkisbet l-ebda *data* klinika dwar il-fertilità fil-bnedmin. Abbażi ta' sejbiet dwar l-organu riproduttiv tal-irġiel (deġenerazzjoni tat-tubi seminiferi fit-testikoli, ipospermija epididimali, motilità u densità aktar baxxa tal-isperma, u tnaqqis fit-tnixxija tal-isperma) fi studji mhux kliniċi dwar is-sigurtà, il-fertilità tal-irġiel tista' tkun compromessa mit-trattament b'palbociclib (ara sezzjoni 5.3). Għaldaqstant, l-irġiel jistgħu jikkunsidraw il-preservazzjoni tal-isperma qabel ma jibdew it-terapija b'IBRANCE.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

IBRANCE għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Madankollu, IBRANCE jista' jikkawża l-għeja u l-pazjenti għandhom jużaw il-kawtela meta jsuqu jew ihaddmu magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-profil ġenerali dwar is-sigurtà ta' IBRANCE huwa bbażat fuq *data* miġbura minn 872 pazjent li rċievu palbociclib flimkien mat-terapija tal-endokrina (N=527 flimkien ma' letrozole u N=345 flimkien ma' fulvestrant) fi studji kliniċi li fihom il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali, dwar kancer tas-sider pożittiv għal HR, negattiv għal HER2, avanzat jew metastatiku.

L-aktar reazzjonijiet avversi tal-medicina (ADRs, adverse drug reactions) komuni ($\geq 20\%$) ta' kwalunkwe grad irrappurtati f'pazjenti li kienu qed jirċievu palbociclib fi studji kliniċi li fihom il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali kienu n-newtopenija, l-infezzjonijiet, il-lewkopenija, l-għeja, id-dardir, l-istomatite, l-anemija, id-dijarea, l-alopeċja u t-tromboċitopenija. L-aktar reazzjonijiet avversi tal-medicina komuni ($\geq 2\%$) ta' Grad ≥ 3 ta' palbociclib kienu n-newtopenija, il-lewkopenija, infezzjonijiet, l-anemija, zieda f'aspartate aminotransferase (AST- *aspartate aminotransferase*), l-għeja u zieda f'alanine aminotransferase (ALT - *alanine aminotransferase*).

It-tnaqqis fid-doża jew il-modifikazzjonijiet tad-doża minhabba kwalunkwe reazzjoni avversa tal-medicina sehhew fi 38.4% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu IBRANCE fi studji kliniċi li fihom il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali, irrispettivament mill-kombinazzjoni.

It-twaqqif permanenti minhabba reazzjoni avversa tal-medicina sehh f'5.2% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu IBRANCE fi studji kliniċi li fihom il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali irrispettivament mill-kombinazzjoni.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi tal-medicina

Tabella 4 tirrapporta l-ADRs mis-sett tad-*data* miġbur ta' 3 studji li fihom il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali. It-tul medjan tat-trattament b'palbociclib madwar d-dataset miġbura fiż-żmien tal-analiżi finali tal-OS kien 14.8 xhur.

Tabella 5 tirrapporta l-anormalitajiet tal-laboratorju osservati f'settijiet tad-*data* miġbura minn 3 studji li fihom il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali.

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u l-kategorija tal-frekwenza. Il-kategoriji tal-frekwenzi huma definiti bħala: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), u mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$). F'kull kategorija tal-frekwenzi, ir-reazzjonijiet huma ppreżentati f'ordni ta' gravità dejjem jonqos.

Tabella 4. Reazzjonijiet avversi abbażi ta' sett tad-data miġbur minn 3 studji li fihom il-parteċipanti ntgħażlu b'mod każwali (N= 872)

Sistema tal-klassifika tal-organi Frekwenza Terminu ppreferut ^a (PT)	Il-grad i kollha n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet <i>Komuni ħafna</i> Infezzjonijiet ^b	516 (59.2)	49 (5.6)	8 (0.9)
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika <i>Komuni ħafna</i> Newtropenija ^c Lewkopenija ^d Anemija ^e Tromboċitopenija ^f <i>Mhux komuni</i> Newtropenija bid-deni	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)
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni <i>Komuni ħafna</i> Tnaqqis fl-aptit	152 (17.4)	8 (0.9)	0 (0.0)
Disturbi fis-sistema nervuża <i>Komuni</i> Tibdil fis-sens tat-togħma	79 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Disturbi fl-ghajnejn <i>Komuni</i> Vista m'cajpra Żieda fid-dmugh Għajn xotta	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)
Disturbi vaskulari <i>Komuni</i> Tromboemboliżmu fil-vini ^{*j}	28 (3.2)	11 (1.3)	7 (0.8)
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali <i>Komuni</i> Epistassi ILD/pulmonite ^{*i}	77 (8.8) 12 (1.4)	0 (0.0) 1 (0.1)	0 (0.0) 0 (0.0)
Disturbi gastro-intestinali <i>Komuni ħafna</i> Stomatite ^g Dardir Dijarea Rimettar	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)
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda <i>Komuni ħafna</i> Raxx ^h Alopeċja Ġilda xotta <i>Komuni</i> Sindrome tal-eritrodisestesija palmari-plantari [*] <i>Mhux komuni</i> Lupus erythematosus tal-ġilda [*] Eritema multiformi	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)

Sistema tal-klassifika tal-organi Frekwenza Terminu ppreferut ^a (PT)	Il-grad i kollha n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata <i>Komuni ħafna</i>			
Għeja	362 (41.5)	23 (2.6)	2 (0.2)
Astenija	118 (13.5)	14 (1.6)	1 (0.1)
Deni	115 (13.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
Investigazzjonijiet <i>Komuni ħafna</i>			
Żieda fl-ALT	92 (10.6)	18 (2.1)	1 (0.1)
Żieda fl-AST	99 (11.4)	25 (2.9)	0 (0.0)

ALT=alanine aminotransferase; AST= aspartate aminotransferase; ILD=marda interstizjali tal-pulmun; n=numru ta' pazjenti; N/A=mhux applikabbli

*. Reazzjoni avversa tal-medicina identifikata wara t-tqegħid fis-suq.

a. Il-PTs huma elenkati skont MedDRA 17.1.

b. Infezzjonijiet jinkludu l-PTs li huma parti mill-Infezzjonijiet u l-infestazzjonijiet tas-Sistema tal-Klassifika tal-Organi.

c. Newtropsenja tinkludi l-PTs li ġejjin: Newtropsenja, Tnaqqis fl-għadd tan-neutrofil.

d. Lewkopenija tinkludi l-PTs li ġejjin: Lewkopenija, Tnaqqis fl-għadd tač-ċelluli bojod tad-demem.

e. Anemija tinkludi l-PTs li ġejjin: Anemija, Tnaqqis fl-emoglobina, Tnaqqis fl-ematokrit.

f. TROMBOCITOPENIJA tinkludi l-PTs li ġejjin: Trombocitopenija, Tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits.

g. Stomatite tinkludi l-PTs li ġejjin: Stomatite aphthous, Cheilitis, Glossite, Glossodinja, Ulċera fil-halq, Infjammazzjoni tal-mukoža, Uġiġh orali, Skumdità orofaringeali, Uġiġh orofaringeali, Stomatite.

h. Raxx jinkludi l-PTs li ġejjin: Raxx, Raxx makulopapulari, Raxx pruritiku, Raxx papulari, Raxx eritematuż, Raxx papulari, Dermatite, Dermatite acneiform, Eruzzjoni tossika tal-ġilda.

i. ILD/pulmonite tinkludi kwalunkwe PTs irrappurtati li huma parti mid-Domanda ta' MedDRA Standardizzata Marda Interstizjali tal-Pulmun (dejqa).

j. Tromboembolizmu fil-vini jinkludi l-PTs li ġejjin: embolizmu pulmonari, embolizmu, trombozi fil-vini profondi, embolizmu periferali, trombozi.

Tabella 5. Anormalitajiet tal-laboratorju osservati f'sett tad-data miġbur minn 3 studji li fihom il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali (N=872)

Anormalitajiet tal-laboratorju	IBRANCE kif ukoll letrozole jew fulvestrant			Ferghat tal-komparatur*		
	Il-grad i kollha %	Grad 3 %	Grad 4 %	Il-grad i kollha %	Grad 3 %	Grad 4 %
WBC imnaqqsa	97.4	41.8	1.0	26.2	0.2	0.2
Newtrofil mnaqqsa	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
Plejtlits imnaqqsa	65.2	1.8	0.5	13.2	0.2	0.0
AST miżjud	55.5	3.9	0.0	43.3	2.1	0.0
ALT miżjud	46.1	2.5	0.1	33.2	0.4	0.0

WBC=ċelluli bojod tad-demem; AST=aspartate aminotransferase; ALT=alanine aminotransferase; N=numru ta' pazjenti; N/A=mhux applikabbli.

Nota: Ir-riżultati tal-laboratorju huma mmarkati skont il-grad ta' severità ta' NCI CTCAE verżjoni 4.0.

* letrozole jew fulvestrant

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula

B'mod ġenerali, in-newtropsenja ta' kwalunkwe grad kienet irrappurtata f'716 (82.1%) -il pazjent li rċievw IBRANCE irrappurtata mill-kombinazzjoni, bin-newtropsenja ta' Grad 3 li għet irrappurtata f'500 (57.3%) pazjent, u n-newtropsenja ta' Grad 4 li għet irrappurtata f'97 (11.1 %) pazjent (ara Tabella 4).

Iż-żmien medju għall-ewwel episodju ta' newtropsenja ta' kwalunkwe grad kien ta' 15-il jum (12-700 jum) u d-dewmien medjan tan-newtropsenja ta' Grad ≥ 3 kien ta' 7 ijiem fit-3 studji kliniċi fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali.

In-newtropsenja bid-deni giet irrappurtata f'0.9% tal-pazjenti li jirċievu IBRANCE flimkien ma' fulvestrant, u f'1.7% tal-pazjenti li jirċievu palbociclib flimkien ma' letrozole.

In-newtropsenja bid-deni giet irrappurtata f' madwar 2% tal-pazjenti esposti għal IBRANCE fil-programm kliniku ġenerali.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tat-trattament tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Fil-każ ta' doża eċċessiva b'palbociclib, kemm tossiċità gastrointestinali (eż., dardir, rimettar) kif ukoll tossiċità ematoloġika (eż., newtropsenja) jistgħu jsejnhu, u għandu jiġi pprovdut trattament ta' appoġġ.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastiċi, inibituri ta' protein kinase, Kodiċi ATC: L01EF01.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Palbociclib huwa inibitur riversibbli selettiv ħafna, ta' kinases dipendenti fuq is-cyclin (CDK) 4 u 6. Cyclin D1 u CDK4/6 huma 'l isfel mill-passaġġi ta' senjalar li jwasslu għal proliferazzjoni ċellulari.

Effetti farmakodinamiċi

Permezz tal-inibizzjoni ta' CDK4/6, palbociclib naqqas il-proliferazzjoni ċellulari billi mblokka l-progress taċ-ċellula minn G1 fil-fażi S taċ-ċiklu taċ-ċelluli. L-ittestjar ta' palbociclib f'panel ta' linji taċ-ċelluli tal-kanċer tas-sider bi profil molekulari, żvela attività għolja kontra kanċers tas-sider luminali, b'mod partikulari kanċers tas-sider pożittivi għal ER. Fil-linji taċ-ċelluli ttestjati it-telf tar-retinoblastoma (Rb) kienet assoċjata ma' inqas sensitività għal palbociclib. Madankollu, fi studju sussegwenti b'kampjuni ta' tumur frisk, ma' gietx osservata relazzjoni bejn l-espressjoni RB1 u r-rispons tat-tumur. Bl-istess mod, ma' gietx osservata relazzjoni meta kien qiegħed jiġi studjat ir-rispons ta' palbociclib f' mudelli *in vivo* b'*xenografts* immislin minn pazjenti. *Data* klinika disponibbli huma rrapportati fit-taqsimha effikaċja klinika u sigurta (ara sezzjoni 5.1).

Elettrofizjoloġija tal-qalb

L-effett ta' palbociclib fuq l-intervall QT ikkoreġut għall-intervall tar-rata tal-qalb (QTc) kien evalwat bl-użu ta' elettrokardjogramma mqabbla mall-ħin (ECG) li tevalwa l-bidla mid-*data* ta' linja bazi u li tikkorrispondi ma' *data* farmakokinetika f'77 pazjenti b'kanċer tas-sider avanzat. Palbociclib ma' tawwalx il-QTc sa xi punt klinikament rilevanti bid-doża rakkomandata ta' 125 mg kuljum (Skeda 3/1).

Effikaċja klinika u sigurtà

Studju PALOMA-2 tal-Fażi 3 li Fih il-Parteċipanti Ntghażlu b'Mod Każwali: IBRANCE flimkien ma' letrozole

L-effikaċja ta' palbociclib flimkien ma' letrozole meta mqabbla ma' letrozole kif ukoll plaċebo, kienet evalwata fi studju internazzjonali, li fih il-parteċipanti ntghażlu b'mod każwali, double-blind, ikkontrollat bi plaċebo, ta' grupp parallell, b'aktar minn ċentru wieħed, li twettaq f'nisa b'kanċer tas-sider pożittiv għal ER, negattiv għal HER2, kanċer tas-sider lokalment avvanzat li ma jistax jiġi soġġett għar-risezzjon jew għat-terapija b'radjazzjoni b'intenzjoni kurattiva jew kanċer tas-sider metastatiku li ma kinux irċiewew trattament sistemiku minn qabel għall-marda avvanzata tagħhom.

Total ta' 666 mara li għaddew mill-menopawsa ntghażlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 2:1 għall-parti tal-istudju dwar palbociclib flimkien ma' letrozole, jew għall-parti tal-istudju dwar il-plaċebo flimkien ma' letrozole, u kienu stratifikati permezz tal-post tal-marda (vixxerali kontra mhux vixxerali), intervall hieles mill-marda mit-tmiem tat-trattament (neo) awżiljarja għal meta reġgħet qabdithom il-marda (metastatiku *de novo* kontra ≤ 12 -il xahar kontra > 12 -il xahar), u mit-tip ta' terapiji kontra l-kanċer (neo) awżiljarji minn qabel (terapija ormonali minn qabel kontra l-ebda terapija ormonali minn qabel). Pazjenti b'firxa vixxerali, sintomatika avvanzata li kienu friskju ta' kumplikazzjonijiet ta' periklu għall-ħajja fit-terminu qasir (li jinkludu pazjenti bi effużjonijiet massiva mhux kontrollat [plewra, perikardjali, peritonali], lymphangitis pulmonari, u l-involvement tal-fwied aktar minn 50 %) , ma kinux eliġibbli għar-registrazzjoni fl-istudju

Il-pazjenti komplew jirċievu t-trattament assenjat sal-progressjoni oġġettiva tal-marda, deterjorazzjoni sintomatika, effett tossiku mhux aċċettabbli, mewt, jew twaqqif ta' kunsens, skont liema minnhom seħħ l-ewwel. Il-qlib bejn il-partijiet tal-istudju dwar it-trattament ma kienx permess.

Il-pazjenti tqabblu tajjeb għad-demografika fil-linja bażi u l-karatteristiċi pronjostiċi bejn il-parti tal-istudju dwar palbociclib flimkien ma' letrozole, u l-parti tal-istudju dwar tal-plaċebo flimkien ma' letrozole. L-età medjana tal-pazjenti rreġistrati f'dan l-istudju kienet ta' 62 sena (medda 28-89), 48.3% tal-pazjenti kienu rċiew il-kimoterapija u 56.3% kienu rċiew terapija kontra l-ormoni fl-isfond (neo) awżiljarju qabel id-dijanjosi tagħhom ta' kanċer avvanzat tas-sider filwaqt li 37.2% tal-pazjenti ma kienu rċiew l-ebda terapija sistemika minn qabel fl-isfond (neo) awżiljarju. Il-maġġoranza tal-pazjenti (97.4%) kellhom marda metastatika fil-linja bażi, 23.6% tal-pazjenti kellhom marda tal-għadam biss u 49.2% tal-pazjenti kellhom marda vixxerali.

Il-punt aħħari primarju tal-istudju kien is-sopravivenza bla progressjoni (PFS) evalwata skont il-Kriterji ta' Evalwazzjoni tar-Reazzjoni f'Tumuri Solidi (RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) v1.1. kif evalwata mill-investigatur. Punti aħħarin dwar l-effikaċja sekondarja inkludew ir-rispons oġġettiv (OR, objective response), rispons ta' benefiċċju kliniku, sigurtà, u bidla fil-kwalità tal-ħajja (QoL, quality of life).

Fid-data tal-għeluq tas-26 ta' Frar 2016, l-istudju ssodisfa l-għan ewlieni tiegħu li jtejjeb il-PFS. Il-proporzjon ta' periklu (HR, hazard ratio) osservat kien ta' 0.576 (95% CI: 0.46-0.72) favur palbociclib flimkien ma' letrozole, permezz ta' test log-rank stratifikat b'valur-p ta' naħa waħda ta' < 0.000001 . Analizi aġġornata tal-punti aħħarin primarji u sekondarji saret wara 15-il xahar addizzjonali ta' segwitu (id-data tal-għeluq tad-data: 31 ta' Mejju 2017). Total ta' 405 avvenimenti ta' PFS ġew osservati; 245 avveniment (55.2%) fil-parti tal-istudju dwar palbociclib flimkien ma' letrozole u 160 (72.1%) fil-parti tal-istudju dwar il-komparatur rispettivament.

Tabella 6 turi r-rizultati tal-effikaċja bbażati fuq l-analizi primarja u aġġornata mill-istudju PALOMA-2, kif evalwat mill-investigatur u mir-revizjoni indipendenti.

Tabella 6. PALOMA-2 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata) – Rizultati dwar l-effikaċja abbażi tad-dati ta' għeluq primarji u aġġornati

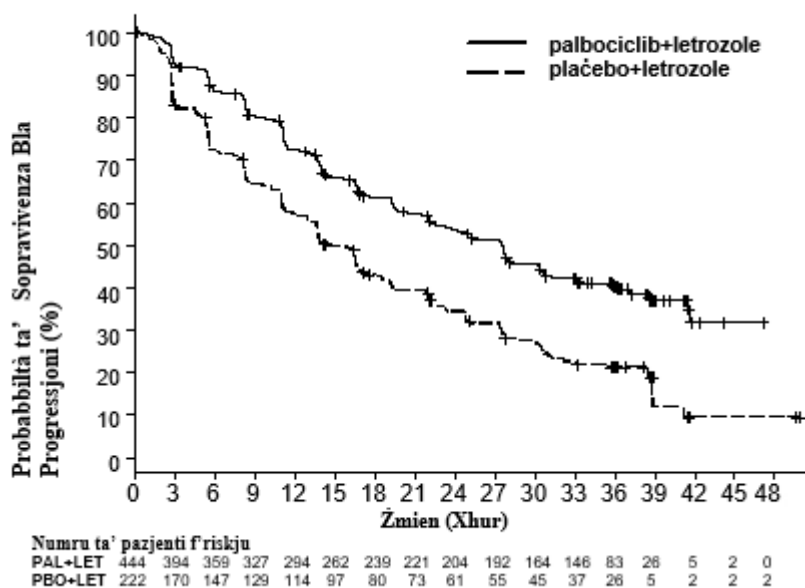
	Analizi primarja (Data ta' għeluq 26 ta' Frar 2016)		Analizi aġġornata (Data ta' għeluq 31 ta' Mejju 2017)	
	IBRANCE flimkien ma' letrozole (N = 444)	Plaċebo flimkien ma' letrozole (N = 222)	IBRANCE flimkien ma' letrozole (N = 444)	Plaċebo flimkien ma' letrozole (N = 222)
Sopravivenza bla Progressjoni mill-Evalwazzjoni tal-Investigatur				
Numru ta' avvenimenti (%)	194 (43.7)	137 (61.7)	245 (55.2)	160 (72.1)
PFS Medjan [xhur (95% CI)]	24.8 (22.1, NE)	14.5 (12.9, 17.1)	27.6 (22.4, 30.3)	14.5 (12.3, 17.1)
Proporzjon ta' periklu [(95% CI) u valur p]	0.576 (0.463, 0.718), p<0.,000001		0.563 (0.461, 0.687), p<0.,000001	
Sopravivenza bla Progressjoni mill-Evalwazzjoni Indipendenti				
Numru ta' avvenimenti (%)	152 (34.2)	96 (43.2)	193 (43.5)	118 (53.2)
PFS Medjan [xhur (95% CI)]	30.5 (27.4, NE)	19.3 (16.4, 30.6)	35.7 (27.7, 38.9)	19.5 (16.6, 26.6)
Proporzjon ta' periklu (95% CI) u valur p ta' naħa wahda	0.653 (0.505, 0.844), p=0.000532		0.611 (0.485, 0.769), p=0.000012	
OR* [% (95% CI)]	46.4 (41.7, 51.2)	38.3 (31.9, 45.0)	47.5 (42.8, 52.3)	38.7(32.3, 45.5)
OR* marda li titkejjel [% (95% CI)]	60.7 (55.2, 65.9)	49.1 (41.4, 56.9)	62.4 (57.0, 67.6)	49.7 (42.0, 57.4)
CBR* [% (95% CI)]	85.8 (82.2, 88.9)	71.2 (64.7, 77.0)	85.6 (82.0, 88.7)	71.2 (64.7, 77.0)

N=numru ta' pazjenti; CI=intervall ta' kunfidenza; NE=ma jistax jiġi stmat; OR=risonns oġġettiv; CBR=risonns ta' benefiċċju kliniku; PFS=Sopravivenza bla Progressjoni.

* Ir-rizultati tal-punti aħharin huma bbażati fuq risonnsi kkonfermati u mhux ikkonfermati skont RECIST 1.1.

Il-kurvi Kaplan-Meier għall-PFS ibbażati fuq id-data tal-għeluq aġġornata tal-31 ta' Mejju 2017 huma murija f'Figura 1 hawn taħt.

Figura 1. Dijagramma ta' Kaplan-Meier ta' sopravivenza bla progressjoni (evalwazzjoni tal-investigatur, popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata) – studju PALOMA-2 (31 ta' Mejju 2017)



PAL=palbociclib; LET=letrozole; PBO=plaċebo.

Saret serje ta' analiżi tal-PFS tas-sottogrupp speċifikat minn qabel abbażi ta' fatturi ta' tbassir u karatteristiċi fil-linja bażi sabiex tiġi investigata il-konsistenza interna tal-effett tat-trattament. Kien osservat tnaqqis fir-riskju tal-progressjoni tal-marda jew mewt fil-parti favur l-istudju dwar palbociclib flimkien ma' letrozole fis-sottogruppi tal-pazjenti individwali kollha definiti permezz ta' fatturi ta' stratifikazzjoni u karatteristiċi fil-linja bażi fl-analiżi primarja u aġġornata.

Abbażi tad-data tal-gheluq tad-data tal-31 ta' Mejju 2017, dan it-tnaqqis fir-riskju kompli jiġi osservat fis-sottogruppi li ġejjin: (1) pazjenti jew b' metastasi vixxerali (HR ta' 0.62 [95% CI: 0.47, 0.81], medjan ta' sopravivenza bla progressjoni [mPFS] 19.3 xhur kontra 12.3 xhur) jew mingħajr metastasi vixxerali (HR ta' 0.50 [95% CI: 0.37, 0.67], mPFS 35.9 xhur kontra 17.0 xhur) u (2) pazjenti jew b' marda tal-ghadam biss (HR ta' 0.41 [95% CI: 0.26, 0.63], mPFS 36.2 xhur kontra 11.2 xhur) jew mingħajr marda tal-ghadam biss (HR ta' 0.62 [95% CI: 0.50, 0.78], mPFS 24.2 xhur kontra 14.5 xhur). Bl-istess mod, ġie osservat tnaqqis fir-riskju ta' progressjoni tal-marda jew mewt fl-istudju dwar palbociclib flimkien ma' letrozole f' 512 pazjent li kellhom tumor li ttestja pożittiv għal espressjoni tal-proteina Rb mill-immunohistokemistrija (IHC) (HR ta' 0.543 [95% CI: 0.433, 0.681], mPFS 27.4 xhur kontra 13.7 xhur). Għal 51 pazjent b' IHC negattiv għall-espressjoni Rb, id-differenza bejn it-trattament ma kinitx statistikament sinifikanti (HR ta' 0.868 [95% CI: 0.424, 1.777], mPFS 23.2 kontra 18.5 -il xhur) għal palbociclib flimkien ma' letrozole kontra l-placebo plus letrozole, rispettivament.

Miżuri addizzjonali effikaċji (OR u żmien sar-rispons [TTR - *time to response*]) evalwata fis-sotto gruppi ta' pazjenti bi jew mingħajr il-marda vixxerali bbażati fuq id-data tal-gheluq tad-data tal-31 ta' Mejju murija fit -Tabella 7 .

Tabella 7. Riżultati dwar l-effikaċja f' pazjenti b' mard vixxerali u mhux vixxerali minn studju PALOMA-2 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata; id-data tal-gheluq 31 ta' Mejju 2017)

	Mard vixxerali		Mard mhux vixxerali	
	IBRANCE flimkien ma' letrozole (N=214)	Placebo flimkien ma' letrozole (N=110)	IBRANCE flimkien ma' letrozole (N=230)	Placebo flimkien ma' letrozole (N=112)
OR [% (95% CI)]	59.8 (52.9, 66.4)	46.4 (36.8, 56.1)	36.1 (29.9, 42.7)	31.3 (22.8, 40.7)
TTR, Medjan [xhur (medda)]	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=numru ta' pazjenti; CI =intervall ta' kunfidenza; OR =rispons oġġettiv ibbażat fuq risponsi kkonfermati u mhux ikkonfermati skont RECIST 1.1; TTR = żmien sal-ewwel rispons tat-tumur.

Fiz-żmien tal-analiżi aġġornatiż-żmien medjan *minn randomization* għat-tieni terapija sussegwenti kien ta' 38.8 xhur fil- palbociclib + letrozole u 28.8 xhur fil-placebo + letrozole HR 0.73 (95% CI: 0.58, 0.91).

Ir-riżultati mill-analiżi tal-OS finali mill-istudju PALOMA-2 huma ppreżentati f' Tabella 8. Wara żmien ta' segwitu medjan ta' 90 xhur, ir-riżultati finali tal-OS ma kinux statistikament sinifikanti. Id-dijagramma Kaplan-Meier tal-OS hi murija f' Figura 2.

Tabella 8. PALOMA-2 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata) – Riżultati tas-sopravivenza globali finali

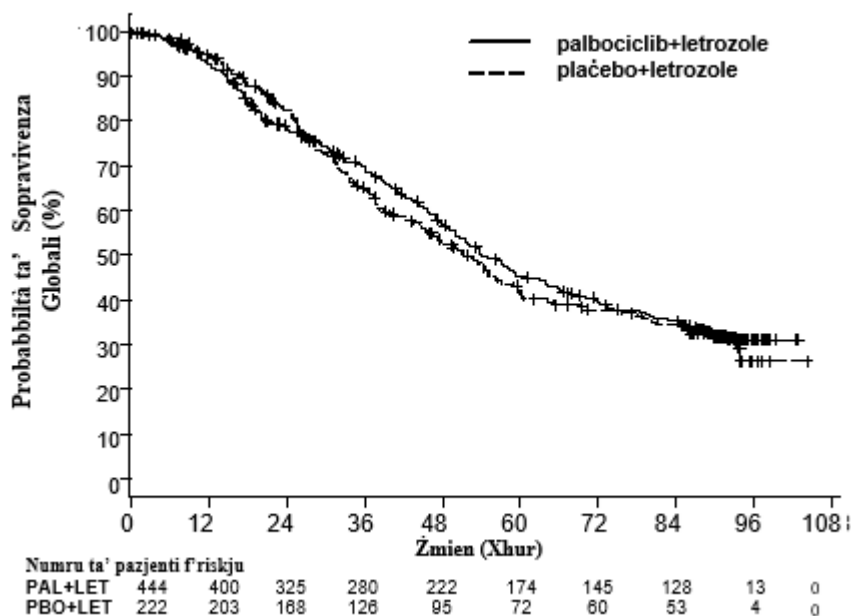
Sopravivenza Globali Finali (OS) (Data tal-gheluq: 15 ta' Novembru 2021)		
	IBRANCE u letrozole (N=444)	Plaċebo u letrozole (N=222)
Numru ta' avvenimenti (%)	273 (61.5)	132 (59.5)
Numru ta' individwi li baqgħu fis-segwitu (%)	112 (25.2)	43 (19.4)
OS medjana (xhur [95% CI])	53.9 (49.8, 60.8)	51.2 (43.7, 58.9)
Proporzjon ta' periklu (95% CI) u valur p [†]	0.956 (0.777, 1.177), p=0.6755 ^{†*}	

CI=intervall ta' kunfidenza.

* Mhux statistikament sinifikanti.

[†] valur-p ta' żewġ naħat mit-test log-rank stratifikat skont is-sit tal-marda (vixxerali kontra mhux vixxerali) skont l-ghażla każwali.

Figura 2. Dijagramma ta' Kaplan-Meier tas-sopravivenza globali (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata) – PALOMA-2



PAL=palbociclib; LET=letrozole; PBO=plaċebo.

Studju PALOMA-3 tal-Fażi 3 li Fih il-Parteċipanti Ntġhażlu b'Mod Każwali: IBRANCE flimkien ma' fulvestrant

L-effikaċja ta' palbociclib flimkien ma' fulvestrant meta mqabbla ma' fulvestrant flimkien ma' plaċebo, kienet evalwata fi studju internazzjonali, li fih il-parteċipanti ntġhażlu b' mod każwali, double-blind, ta' grupp parallel, b' aktar minn ċentru wieħed, imwettaq f' nisa b' kancer avanzat tas-sider, pożittiv għal HR, negattiv għal HER2, li ma jistax jiġi risezzjonat jew jirċievi terapija ta' radjazzjoni b'intenzjoni kurattivi jew kancer tas-sider metastatiku irrISPettivament mill-istatus tal-menopawsa tagħhom, fejn il-marda tagħhom avanzat wara terapija endokrinali minn qabel fl-isfond (neo)awżiljarju jew metastatiku.

Total ta' 521 mara ta' qabel ma kellhom il-menopawsa, ta' waqt il-menopawsa u li għaddew mill-menopawsa, li kienu għamlu progress fuq jew fi żmien 12-il xahar mit-tlestija tat-terapija endokrinali awżiljarja, jew fuq jew fi żmien xahar minn terapija endokrinali minn qabel għall-marda avanzata,

intgħażlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 2:1 għal palbociclib flimkien ma' fulvestrant jew placebo flimkien ma' fulvestrant, u stratifikati permezz ta' sensitività dokumentata għal terapija ormonali minn qabel, status tal-menopawsa meta daħlu fl-istudju (qabel ma kellhom il-menopawsa/waqt il-menopawsa meta mqabbla ma' dawk li kienu għaddew mill-menopawsa), u l-preżenza ta' metastasi vixxerali. Nisa qabel ma jkollhom il-menopawsa/waqt il-menopawsa, irċievew l-agonist LHRH goserelin. Pazjenti b'tixrid vixxerali ,avvanzat/metastatiku, sintomatiku, li kienu friskju ta' kumplikazzjonijiet ta' periklu għall-ħajja fit-terminu qasir (inklużi pazjenti b'effużjonijiet massivi mhux kontrollati [-plewra, perikardjali, peritoneali], b'lymphangitis pulmonari, u bl-involvement tal-fwied aktar minn 50 %), ma kinux eliġibbli għar-registrazzjoni fl-istudju.

Il-pazjenti komplew jirċievu t-trattament assenjat sal-progressjoni oġġettiva tal-marda, deterjorazzjoni sintomatika, effett tossiku mhux aċċettabbli, mewt, jew twaqqif ta' kunsens, skont liema minnhom seħħ l-ewwel. Il-qlib bejn il-partijiet tal-istudju dwar it-trattament ma kienx permess.

Il-pazjenti tqabblu tajjeb għad-demografika fil-linja bażi u l-karatteristiċi pronjostiċi bejn il-parti tal-istudju dwar palbociclib flimkien ma' fulvestrant u l-parti tal-istudju dwar tal-placebo flimkien ma' fulvestrant. L-età medjana tal-pazjenti rreġistrati f'dan l-istudju kienet ta' 57 sena (medda 29, 88). F'kull parti tal-istudju dwar it-trattament, il-maġġoranza tal-pazjenti kienu Bojod, kellhom sensitività dokumentata għal terapija ormonali minn qabel, u kienu għaddew mill-menopawsa. Bejn wieħed u ieħor, 20% tal-pazjenti kienu nisa qabel ma jkollhom il-menopawsa/waqt il-perimenopawsa. Il-pazjenti kollha kienu rċievew terapija sistemika minn qabel, u ħafna mill-pazjenti f'kull parti tal-istudju dwar it-trattament kienu rċievew skeda ta' kimoterapija minn qabel għad-dijanjsi primarja tagħhom. Aktar min nofs (62%) kellhom ECOG PS ta' 0, 60% kellhom metastasi vixxerali, u 60% kienu rċievew aktar minn skeda ormonali waħda minn qabel għad-dijanjsi primarja tagħhom.

Il-punt aħħari primarju ta' dan l-istudju kien PFS evalwata mill-investigatur skont RECIST 1.1. L-analizzijiet ta' appoġġ tal-PFS kienu bbażati fuq Revizjoni Radjoloġika Ċentrali Indipendenti. Il-punti aħħari sekondarji inkludew OR, CBR, OS, sigurtà, u l-punt aħħari kompost taż-żmien għad-deterjorazzjoni.

L-istudju ssodisfa l-punt aħħari primarju tiegħu li jtawwal il-PFS evalwata mill-investigatur fl-analizi interim imwettqa fi 82% tal-avvenimenti pjanati tal-PFS; ir-riżultati qasmu l-livell ta' effikaċja Haybittle-Peto speċifikat minn qabel ($\alpha=0.00135$), u dan juri titwil statistikament sinifikanti fil-PFS u effett tat-trattament b'rilevanza klinika sinifikanti. Aġġornament aktar matur dwar id-*data* tal-effikaċja huwa rrappurtat f'Tabella 9.

Wara żmien ta' segwitu medjan ta' 45 xahar, l-analizi tal-OS finali giet imwettqa abbażi ta' 310 avvenimenti (60% tal-pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali). Kienet osservata differenza ta' 6.9 xhur fl-OS medjan fil-fergħa ta' palbociclib flimkien ma' fulvestrant meta mqabbla mal-fergħa ta' placebo flimkien ma' fulvestrant; dan ir-riżultat ma kienx statistikament sinifikanti fil-livell ta' sinifikat speċifikat minn qabel ta' 0.0235 (naħa waħda). Fil-fergħa tal-placebo flimkien ma' fulvestrant, 15.5% tal-pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali rċievew palbociclib u inibituri ta' CDK oħra bħala trattamenti sussegwenti ta' wara l-progressjoni.

Ir-riżultati mid-*data* tal-PFS (*progression free survival* - sopravivenza mingħajr progressjoni) u l-OS finali evalwata mill-investigatur mill-istudju PALOMA-3 huma ppreżentati f'Tabella 9. Id-dijagrammi Kaplan-Meier rilevanti huma murija f'Figuri 3 u 4, rispettivament.

Tabella 9. Rizultati dwar l-effikaċja – PALOMA-3 (evalwazzjoni tal-investigatur, popolazzjoni bl-intenzjoni li titratta)

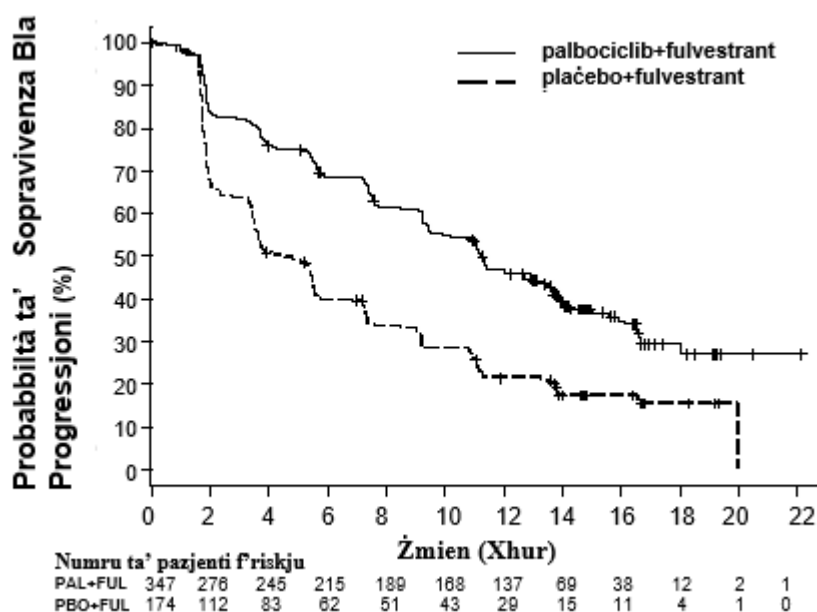
	Analizi Aġġornata (23 ta' Ottubru 2015, Data tal-Għeluq)	
	IBRANCE flimkien ma' Fulvestrant (N=347)	Plaċebo flimkien ma' Fulvestrant (N=174)
Sopravivenza Bla Progressjoni		
Numru ta' avvenimenti (%)	200(57.6)	133(76.4)
Medja [xhur (95% CI)]	11.2 (9.5, 12.9)	4.6 (3.5, 5.6)
Proporzjon ta' periklu (95% CI) u valur-p	0.497 (0.398-0.620), p<0.,000001	
Punti tat-tmjem sekondarji tal-effikaċja (Evalwazzjoni tal-investigatur)		
OR [%] (95% CI)	26.2 (21.7, 31.2)	13.8 (9.0, 19.8)
OR (marda li titkejjel) [%] (95% CI)	33.7 (28.1, 39.7)	17.4 (11.5, 24.8)
CBR [%] (95% CI)	68.0 (62.8, 72.9)	39.7 (32.3, 47.3)
Sopravivenza globali (OS) finali (13 ta' April 2018 data tal-għeluq tad-data)		
Numru ta' avvenimenti (%)	201 (57.9)	109 (62.6)
Medjan [xhur (95% CI)]	34.9 (28.8, 40.0)	28.0 (23.6, 34.6)
Proporzjon ta' periklu (95% CI) u valur-p [†]	0.814 (0.644, 1.029) p=0.0429 ^{†*}	

CBR=rispons ta' benefiċċju kliniku; CI=intervall ta' kunfidenza; N=numru ta' pazjenti; OR=rispons oġġettiv. Ir-rizultati tal-punti aħharin sekondarji huma bbażati fuq risponsi kkonfermati u mhux ikkonfermati skont RECIST 1.1.

*Mhux statistikament sinifikanti.

[†]valur-p ta' naħa waħda mit-test log-rank stratifikat bil-preżenza ta' metastasi vixxerali u s-sensittività għal terapija tal-endokrina preċedenti skont l-għażla każwali.

Figura 3. Dijagramma Kaplan-Meier ta' sopravivenza bla progressjoni (evalwazzjoni tal-investigatur, popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata) – minn studju PALOMA-3 (23 ta' Ottubru 2015 data tal-għeluq tad-data)

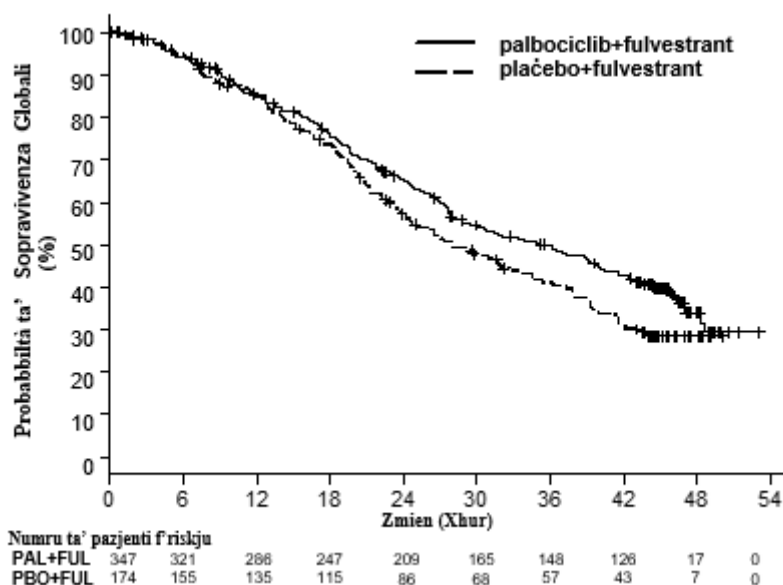


FUL=fulvestrant; PAL=palbociclib; PBO=plaċebo.

Gie osservat tnaqqis fir-riskju tal-progressjoni tal-marda jew mewt fil-parti tal-istudju dwar palbociclib

flimkien ma' fulvestrant fis-sottogruppi tal-pazjenti individwali kollha definit permezz ta' fatturi ta' stratifikazzjoni u karatteristiċi fil-linja bażi. Dan kien evidenti għal nisa qabel ma kellhom il-menopawsa/waqt il-perimenopawsa (HR ta' 0.46 [95% CI: 0.28-0.75]) u nisa li jkunu għaddew mill-menopawsa (HR ta' 0.52 [95% CI: 0.40-0.66]) u pazjenti b'sit vixxerali tal-marda metastatika (HR ta' 0.50 [95% CI: 0.38-0.65]) u b'sit mhux vixxerali tal-marda metastatika (HR ta' 0.48 [95% CI: 0.33-0.71]). Kien osservat ukoll benefiċċju irrISPettivament mil-linji ta' terapija minn qabel fl-isfond metastatiku, kemm jekk 0 (HR ta' 0.59 [95% CI: 0.37-0.93]), 1 (HR ta' 0.46 [95% CI: 0.32-0.64]), 2 (HR ta' 0.48 [95% CI: 0.30-0.76]), jew ≥ 3 linji (HR ta' 0.59 [95% CI: 0.28-1.22]).

Figura 4 Dijagramma Kaplan-Meier ta' sopravivenza globali (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi trattata) - studju PALOMA-3 (13 ta' April 2018 data tal-għeluq tad-data)



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

Miżuri ta' effikaċja addizzjonali (OR u TTR) vvalutati fis-sotto gruppi ta' pazjenti bi jew mingħajr il-marda vixxri huma muriġa fit-Tabella 10.

Tabella 10. Riżultati dwar l-effikaċja f'mard vixxerali u mhux vixxerali minn studju PALOMA-3 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi trattata)

	Marda vixxerali		Marda mhux vixxerali	
	IBRANCE flimkien ma' fulvestrant (N=206)	Plaċebo flimkien ma' fulvestrant (N=105)	IBRANCE flimkien ma' fulvestrant (N=141)	Plaċebo flimkien ma' fulvestrant (N=69)
OR [%] (95% CI)	35.0 (28.5, 41.9)	13.3 (7.5, 21.4)	13.5 (8.3, 20.2)	14.5 (7.2, 25.0)
TTR, Medjan [xhur (medda)]	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=numru ta' pazjenti; CI=intervall ta' kunfidenza; OR=rispons oġġettiv ibbażat fuq risponsi kkonfermati u mhux ikkonfermati skont RECIST 1.1; TTR = żmien sal-ewwel rispons tat-tumur .

Is-sintomi rrapportati mill-pazjenti kienu evalwati bl-użu tal-kwestjonarju dwar il-kwalità tal-ħajja (QLQ)-C30 tal-Organizzazzjoni Ewropea għar-Riċerka u t-Trattament tal-Kanċer (EORTC, European Organisation for Research and Treatment of Cancer) u l-Modulu tal-Kanċer tas-Sider (EORTC QLQ-BR23). Total ta' 335 pazjent fil-parti tal-istudju dwar palbociclib flimkien ma' fulvestrant, u 166 pazjent fil-parti tal-istudju dwar fulvestrant biss temmew il-kwestjonarju fil-linja bażi u mill-anqas żjara waħda ta' wara l-linja bażi.

Iż-Żmien għad-Deterjorazzjoni kien speċifikat minn qabel bħala żmien bejn il-linja bażi u l-ewwel okkorrenza ta' żieda ≥ 10 punti mil-linja bażi f'punteġġi tas-sintomi tal-uġiġh. Iż-żieda ta' palbociclib ma' fulvestrant irriżulta f'benefiċċju għas-sintomi billi ż-żmien għad-deterjorazzjoni ġie mdewwem fis-sintomi tal-uġiġh meta mqabbel ma' placebo flimkien ma' fulvestrant (medja ta' 8.0 xhur kontra 2.8 xhur. HR = 0.642 [95% CI 0.487, 0.846]; p < 0.001).

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'IBRANCE f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' karċinoma tas-sider (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2. Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' palbociclib kienet ikkaratterizata f'pazjenti b'tumuri solidi inkluż kanċer avanzat tas-sider u f'voluntiera f'saħħithom.

Assorbiment

Is- C_{max} ta' palbociclib huwa ġeneralment osservat bejn 4 sa 12-il siegħa (hin sakemm tintlaħaq konċentrazzjoni massima [T_{max}]) wara l-ġhotti orali ta' pilloli IBRANCE. Il-bijodisponibbiltà assoluta medja ta' palbociclib wara doża orali ta' 125 mg hija ta' 46%. Fil-medda tad-doża ta' 25 mg sa 225 mg, l-erja taħt il-kurva l-AUC u s- C_{max} jidiedu b'mod proporzjonali mad-doża b'mod ġenerali. L-istat fiss intlaħaq fi żmien 8 ijiem wara doża ripetuta ta' darba kuljum. B'ġhotti ripetut ta' darba kuljum, palbociclib jakkumula bi proporzjon t'akkumulazzjonim medja ta' 2.4 (medda 1.5-4.2).

Effett tal-ikel

L-AUC_{inf} u s- C_{max} ta' palbociclib ždiedu bi 22% u b'26%, rispettivament, meta l-pilloli IBRANCE ngħataw ma' ikla b'kontenut għoli ta' xaħam u b'kontenut għoli ta' kaloriji (madwar 800 sa 1,000 kalorija b'150, 250, u 500 sa 600 kalorija minn proteini, karboidrati, u xaħam, rispettivament), u sa 9% u 10%, rispettivament, meta l-pilloli IBRANCE ngħataw ma' ikla b'kontenut moderat ta' xaħam u b'kontenut standard ta' kaloriji (madwar 500 sa 700 kalorija b'75 sa 105, 250 sa 350, u 175 sa 245 kalorija minn proteini, karboidrati, u xaħam, rispettivament), meta mqabbla ma' pilloli IBRANCE mogħtija taħt kundizzjonijiet ta' sawm tul lejl. Abbażi ta' dawn ir-riżultati, il-pilloli ta' palbociclib jistgħu jittieħdu mal-ikel jew mingħajr ikel.

Distribuzzjoni

L-irbit ta' palbociclib ma' proteini fil-plażma tal-bniedem *in vitro* kien ~85%, mingħajr dipendenza ta' konċentrazzjoni. Il-frazzjoni medja mhux marbuta (f_u) ta' palbociclib fi plasma umana *in vivo* ždiedet b'mod inkrimentali hekk kif il-funzjoni tal-fwied bdiet tiggrava. Ma kien hemm ebda tendenza ovsja fil- f_u ta' palbociclib medja fi plasma umana *in vivo* hekk kif il-funzjoni tal-kliwi bdiet tiggrava. *In vitro*, l-użu ta' palbociclib fl-epatoċiti umani seħħew l-aktar permezz ta' diffużjoni passiva. Palbociclib mhux sustrat ta' OATP1B1 jew OATP1B3.

Bijotrasformazzjoni

Studji *in vitro* u *in vivo* jindikaw li palbociclib jgħaddi minn metabolizmu estensiv fil-fwied fil-bnedmin. Wara għotti orali ta' doża ta' 125 mg ta' [^{14}C]palbociclib lill-bnedmin, il-passaġġi metabolici primarji maġġuri għal palbociclib involvew l-ossidazzjoni u s-sulfonazzjoni, bl-aċilazzjoni u bil-glukoronidazzjoni jikkontribwixxu bħala passaġġi minuri. Palbociclib kien l-entità maġġuri derivata mill-mediċina li tiċċirkola fil-plażma.

Il-maġġoranza tal-materjal kienet eliminata bħala metaboliti. Fl-ippurġar, il-konjugat tal-aċidu sulfamiku ta' palbociclib kien il-komponent maġġuri relatat mal-mediċina, fejn ammonta għal 25.8% tad-doża mogħtija. L-istudji *in vitro* bl-epatoċiti tal-bnedmin, ċitostoliku tal-bnedmin u frazzjonijiet S9, u enzimi ta' sulfotransferase (SULT) rikombinanti indikaw li CYP3A u ULT2A1 prinċiparjament huma involuti fil-metabolizmu ta' palbociclib.

Eliminazzjoni

L-eliminazzjoni orali apparenti medja ġeometrika (CL/F) ta' palbociclib kienet ta' 63 L/h, u n-nofs haġġa medja tal-eliminazzjoni fil-plażma kienet ta' 28.8 siegħa f'pazjenti b'kanċer avanzat tas-sider. F'6 individwi rġiel b'saħħithom mogħtija doża orali waħda ta' [¹⁴C]palbociclib, medjan ta' 92% tad-doża radjuattiva totali mogħtija ġie rkuprat fi 15-il jum; l-ippurgar (74% tad-doża) kien ir-rotta maġġuri tal-eliminazzjoni, bi 17% tad-doża rkuprata fl-awrina. L-eliminazzjoni ta' palbociclib mhux mibdul fl-ippurgar u fl-awrina kien ta' 2% u ta' 7% tad-doża mogħtija, rispettivament.

In vitro, palbociclib mhuwiex inibitur ta' CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, u 2D6, u mhuwiex induttur ta' CYP1A2, 2B6, 2C8, u 3A4 f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti.

Evalwazzjonijiet *in vitro* jindikaw li palbociclib għandu potenzjal baxx sabiex jinibixxi l-attivitajiet tat-trasportatur anijonu organiku (OAT)1, OAT3, tat-trasportatur katjoniku organiku (OCT)2, tal-polyptide trasportanti anijoniku organiku (OATP)1B1, OATP1B3, u tal-pompa ta' esportazzjoni tal-melħ tal-bila (BSEP) f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti.

Popolazzjonijiet speċjali

Età, sess u piż tal-ġisem

Abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni f'183 pazjent b'kanċer (50 pazjent raġel u 133 pazjenti nisa, bl-età tvarja minn 22 sa 89 sena, u l-piż tal-ġisem li jvarja minn 38 sa 123 kg), is-sess ma kellux effett fuq l-esponiment ta' palbociclib, u l-età u l-piż tal-ġisem ma kellhom l-ebda effett klinikament importanti fuq l-esponiment ta' palbociclib.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetika ta' palbociclib ma ġewx evalwati f'pazjenti l-età ta' <18-il sena.

Indeboliment tal-fwied

Data minn studju farmakokinetiku f'individwi bi gradi li jvarjaw ta' funzjoni tal-fwied tindika li l-esponiment mhux marbut ta' palbociclib (AUC_{inf} mhux marbut) naqas bi 17% f'individwi b'indeboliment tal-fwied (Klassi A ta' Child-Pugh), u żdied b'34% u b'77% f'individwi b'indeboliment tal-fwied moderat (Klassi B ta' Child-Pugh) u sever (Klassi C ta' Child-Pugh), rispettivament, fir-rigward ta' individwi b'funzjoni tal-fwied normali. L-esponiment massimu mhux marbut ta' palbociclib (C_{max} mhux marbut) żdied b'7%, bi 38% u bi 72% għal indeboliment tal-fwied haġġ, moderat u sever, rispettivament, fir-rigward ta' individwi b'funzjoni normali tal-fwied. Barra minn hekk, abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni li inkludiet 183 pazjent b'kanċer avanzat, fejn 40 pazjent kellhom indeboliment haġġ tal-fwied abbażi ta' klassifikazzjoni tan-National Cancer Institute (NCI) (bilirubina totali \leq Limitu ta' Fuq tan-Normal (ULN), u Aspartate Aminotransferase (AST) $>$ ULN, jew bilirubina totali >1.0 sa $1.5 \times$ ULN u kwalunkwe AST), l-indeboliment haġġ tal-fwied ma kellu l-ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' palbociclib.

Indeboliment tal-kliewi

Data minn studju farmakokinetiku f'individwi bi gradi li jvarjaw ta' funzjoni tal-kliewi tindika li l-esponiment totali għal palbociclib (AUC_{inf}) żdied b'39%, bi 42%, u b'31% b'indeboliment tal-kliewi haġġ ($60 \text{ mL/min} \leq \text{CrCl} < 90 \text{ mL/min}$), moderat ($30 \text{ mL/min} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ mL/min}$), u sever ($\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$), rispettivament, fir-rigward ta' individwi b'funzjoni tal-kliewi normali ($\text{CrCl} \geq 90 \text{ mL/min}$). L-esponiment massimu għal palbociclib (C_{max}) żdied bi 17%, bi 12%, u bi 15% għal indeboliment tal-kliewi, haġġ, moderat u sever, rispettivament, fir-rigward ta' individwi b'funzjoni tal-kliewi normali. Barra minn hekk, abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni li inkludiet 183 pazjent b'kanċer avanzat, fejn 73 pazjent kellhom indeboliment haġġ tal-kliewi u 29 pazjent kellhom indeboliment moderat tal-kliewi, l-indeboliment haġġ u moderat tal-kliewi ma kellu l-ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' palbociclib. Il-farmakokinetika ta' palbociclib ma ġietx studjata f'pazjenti li kienu jeħtieġu emodjalizi.

Etniċità

Fi studju farmakokinetiku fuq voluntiera b'saħħithom, il-valuri tal-AUC_{inf} u s-C_{max} ta' palbociclib kienu 30% u 35% oghla, rispettivament, f'individwi Ġappuniżi meta mqabbla ma' individwi mhux Asjatiċi wara doża orali waħda. Madankollu, din is-sejba ma gietx riprodotta b'mod konsistenti fi studji sussegwenti f'pazjenti tal-kanċer tas-sider Ġappuniżi jew Asjatiċi wara dożagġ multiplu. Abbażi ta' analiżi tad-*data* kumulattiva farmakokinetika, dwar is-sigurtà u l-effikaċja fost popolazzjonijiet Asjatiċi u mhux Asjatiċi, l-ebda aġġustament fid-doża mhu kkunsidrat meħtieġ abbażi tar-razza Asjatika.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Is-sejbiet dwar l-organi fil-mira primarji wara dożagġ wiehed u/jew dożagġ ripetut kienu jinkludu effetti ematolimfopojetici u tal-organi riproduttivi tal-irġiel, fil-firien u fil-klieb, u effetti fuq l-għadam u fuq l-inċiżuri li jkunu qed jikbru b'mod attiv fil-firien biss. Dawn l-effetti tossiċi sistemici kienu ġeneralment osservati f'esponimenti klinikament rilevanti abbażi tal-AUC. Ġie stabbilit tregġiġh lura parzjali sa shiħ tal-effetti fuq is-sistema ematolimfopojetika, is-sistema riproduttiva tal-irġiel, u s-sniien inċiżuri, filwaqt li l-effett fuq l-għadam ma tregġax lura wara perjodu ta' 12-il ġimgħa bla doża. Barra minn hekk, titwil tal-effetti kardjovaskulari QTc, tnaqqis fir-rata ta' tahbit tal-qalb, u zieda fl-intervall tal-RR u tal-pressjoni tad-demem sistolika) kienu identifikati fi klieb telemetrati f' ≥ 4 darbiet l-esponiment kliniku fil-bnedmin abbażi tas-C_{max}.

Karċinoġeniċità

Palbociclib ġie vvalutat għall-karċinoġeniċità fi studju transġeniku ta' sitt xhur fuq il-ġrieden u fi studju ta' sentejn fuq il-firien. Palbociclib kien negattiv għall-karċinoġeniċità fil-ġrieden transġenici f'doži sa 60 mg/kg/jum (Livell tal-Ebda Effett Osservat [No Observed Effect Level, NOEL] bejn wiehed u ieħor 11-il darba l-esponiment kliniku fil-bniedem abbażi tal-AUC). Is-sejba neoplastika relatata ma' palbociclib fil-firien inkludiet zieda fl-inċidenza ta' tumuri fiċ-ċelluli mikrogljali fis-sistema nervuża ċentrali tal-irġiel f'doża ta' 30 mg/kg/jum; ma kien hemm l-ebda sejba neoplastika fil-firien nisa fi kwalunkwe doża sa 200 mg/kg/jum. In-NOEL għal effetti ta' karċinoġeniċità relatati ma' palbociclib kien ta' 10 mg/kg/jum (bejn wiehed u ieħor darbtejn l-esponiment kliniku fil-bniedem abbażi tal-AUC) u 200 mg/kg/jum (bejn wiehed u ieħor 4 darbiet l-esponiment kliniku fil-bniedem abbażi tal-AUC) fl-irġiel u fin-nisa, rispettivament. Ir-rilevanza tas-sejba neoplastika fil-firien irġiel għall-bnedmin mhijiex magħrufa.

Ġenotossicità

Palbociclib ma kienx mutageniku f'assagġ (Ames) tal-mutazzjoni batterjali inversa u ma induciex aberazzjonijiet kromożomali strutturali fl-assagġ tal-aberazzjonijiet kromożomali tal-limfoċiti tal-bnedmin *in vitro*.

Palbociclib induċa mononukleji permezz ta' mekkaniżmu anewġeniku f'ċelluli tal-Ovarju tal-Hamster Ċiniż *in vitro* u fil-mudullun ta' firien irġiel f'doži ta' ≥ 100 mg/kg/jum. L-esponiment tal-animali fil-livell tal-ebda effett osservat għal anewġeniċità kien bejn wiehed u ieħor 7 darbiet l-esponiment kliniku tal-bniedem abbażi tal-AUC.

Indeboliment tal-fertilità

Palbociclib ma affettwax it-tgħammir jew il-fertilità fil-firien nisa fi kwalunkwe doża ttestjata sa 300 mg/kg/jum (bejn wiehed u ieħor 3 darbiet l-esponiment kliniku tal-bniedem abbażi tal-AUC) u l-ebda effett avvers ma kien osservat fit-tessuti riproduttivi tan-nisa fi studji dwar l-effett tossiku b'doži ripetuti sa 300 mg/kg/jum fil-firien u 3 mg/kg/jum fil-klieb (bejn wiehed u ieħor 5 u 3 darbiet l-esponiment kliniku tal-bniedem abbażi tal-AUC, rispettivament).

Palbociclib huwa ikkunsidrat bħala li għandu l-potenzjal li jimpedixxi l-funzjoni riproduttiva u l-fertilità fl-irġiel umani abbażi ta' sejbiet mhux klinici fil-firien u fil-klieb. Sejbiet relatati ma' palbociclib fit-testikoli, fl-epididimu, fil-prostata, u fil-bużżieqa seminali, inkludew tnaqqis fil-piż tal-

organi, atrofija jew diġenerazzjoni, ipospermija, frak taċ-ċelluli intratubulari, tnaqqis fil-motilità jew fid-densità tal-isperma, u tnaqqis tat-tnixxija. Dawn is-sejbiet kienu osservati fil-firien u/jew klieb f'esponimenti ta' ≥ 9 darbiet aktar jew aktar baxxi minn dawk terapewtiċi meta mqabbla mal-esponiment kliniku tal-bniedem abbażi tal-AUC, rispettivament. Ir-riversibilità parzjali tal-effetti tal-organi riproduttivi tal-irġiel kienet osservata fil-firien u fil-klieb wara perjodu mingħajr doża ta' 4 u 12-il ġimgħa, rispettivament. Minkejja dawn is-sejbiet tal-organi riproduttivi tal-irġiel, ma kienx hemm effetti fuq it-tgħammir jew il-fertilità fil-firien irġiel fil-livelli tal-esponiment proġettat ta' 13-il darba tal-esponiment kliniku tal-bniedem abbażi tal-AUC.

Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva

Palbociclib huwa inibitur riversibbli ta' kinase 4 u 6 dipendenti fuq is-cyclin, li huma t-tnejn involuti fir-regolamentazzjoni taċ-ċiklu taċ-ċelluli. Għaldaqstant jista' jkun hemm riskju ta' ħsara lill-fetu jekk jintuża waqt it-tqala. Palbociclib kellu effett tossiku fuq il-fetu f'animali tqal. Kienet osservata żieda fil-inċidenza ta' varjazzjoni skeletrika (żieda fl-inċidenza ta' kustilja preżenti fis-seba' vertebra ċervikali) f'doża ta' ≥ 100 mg/kg/jum fil-firien. Kien osservat tnaqqis fil-piżizzjoni tal-ġisem tal-fetu f'doża tossika għall-omm ta' 300 mg/kg/jum fil-firien (3 darbiet l-esponiment kliniku tal-bniedem abbażi tal-AUC), u kienet osservata żieda fl-inċidenza ta' varjazzjonijiet skeletriċi, inkluż falanġi żgħar fis-saqajn ta' quddiem, f'doża tossika għall-omm ta' 20 mg/kg/jum fil-fniek (4 darbiet l-esponiment kliniku tal-bniedem abbażi tal-AUC). L-esponiment tal-fetu u t-trasferiment minn ġol-plaċenta attwali ma ġewx eżaminati.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-qalba tal-pillola

Microcrystalline cellulose
Colloidal silicon dioxide
Crospovidone
Magnesium stearate
Succinic acid

Il-kisja b'rita

Hypromellose (E464)
Titanium dioxide (E171)
Triacetin
Indigo carmine aluminum lake (E132)
Iron oxide aħmar (E172) (pilloli ta' 75 mg u 125 mg biss)
Iron oxide isfar (E172) (pilloli ta' 100 mg biss)

6.2 Inkompatibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandu bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna. Aħżen fil-pakkett tal-folja oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Strixxa bil-folja tal-PVC/OPA/Al/PVC/Al li fiha 7 pilloli miksija b'rita (pillola miksija b'rita waħda għal kull ċellula). Kull kartuna fiha 21 pillola miksija b'rita (3 strixxi bil-folji għal kull kartuna) jew 63 pillola miksija b'rita (9 strixxi bil-folji għal kull kartuna).

Strixxa bil-folja tal-PVC/OPA/Al/PVC/Al li fiha 7 pilloli miksija b'rita (pillola miksija b'rita waħda għal kull ċellula) f'kartuna għall-kartiera. Kull kartuna fiha 21 pillola miksija b'rita (3 kartuniet għall-kartiera għal kull kartuna).

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-lijigijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

IBRANCE 75 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/16/1147/010 (21 pillola miksija b'rita f'kartuna)

EU/1/16/1147/011 (63 pillola miksija b'rita f'kartuna)

EU/1/16/1147/016 (21 pillola miksija b'rita f'kartuna)

IBRANCE 100 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/16/1147/012 (21 pillola miksija b'rita f'kartuna)

EU/1/16/1147/013 (63 pillola miksija b'rita f'kartuna)

EU/1/16/1147/017 (21 pillola miksija b'rita f'kartuna)

IBRANCE 125 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/16/1147/014 (21 pillola miksija b'rita f'kartuna)

EU/1/16/1147/015 (63 pillola miksija b'rita f'kartuna)

EU/1/16/1147/018 (21 pillola miksija b'rita f'kartuna)

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 09 Novembru 2016

Data tal-aħħar tiġdid: 16 ta' Lulju 2021

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAL-AWTORIZ FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
GERMANY

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA – KAPSULI TA' 75 MG

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

IBRANCE 75 mg kapsuli ibsin
palbociclib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebsa fiha 75 mg palbociclib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal iktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

21 kapsula iebsa
63 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/16/1147/001 (21 kapsula iebsa)
EU/1/16/1147/007 (63 kapsula iebsa)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

IBRANCE 75 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

75 MG KAPSULI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

IBRANCE 75 mg kapsuli ibsin
palbociclib

2. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTA TAL-FLIXKUN – KAPSULI TA’ 75 MG

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

IBRANCE 75 mg kapsuli ibsin
palbociclib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebsa fiha 75 mg palbociclib.

3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI

Fih il-lactose. Ara l-fuljett ta’ tagħrif għal iktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

21 kapsula iebsa

5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA’ SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/16/1147/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

IBRANCE 75 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA – 100 MG KAPSULI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

IBRANCE 100 mg kapsuli ibsin
palbociclib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebsa fiha 100 mg palbociclib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal iktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

21 kapsula iebsa
63 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/16/1147/003 (21 kapsula iebsa)
EU/1/16/1147/008 (63 kapsula iebsa)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

IBRANCE 100 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

100 MG KAPSULLI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

IBRANCE 100 mg kapsuli ibsin
palbociclib

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID
FIS-SUQ**

Pfizer Europe MA EEIG

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTA GHAL FLIXKUN– 100 MG KAPSULI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

IBRANCE 100 mg kapsuli ibsin
palbociclib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebsa fiha 100 mg palbociclib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal iktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

21 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/16/1147/004

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

IBRANCE 100 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA – 125 MG KAPSULI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

IBRANCE 125 mg kapsuli ibsin
palbociclib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebsa fiha 125 mg palbociclib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal iktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

21 kapsula iebsa
63 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/16/1147/005 (21 kapsula iebsa)
EU/1/16/1147/009 (63 kapsula iebsa)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

IBRANCE 125 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

125 MG KAPSULI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

IBRANCE 125 mg kapsuli ibsin
palbociclib

2. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTA GHAL FLIXKUN – 125 MG KAPSULI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

IBRANCE 125 mg kapsuli ibsin
palbociclib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebsa fiha 125 mg palbociclib

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal iktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

21 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/16/1147/006

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

IBRANCE 125 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA – 75 MG PILLOLI KARTUNA GHAL FOLJI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

IBRANCE 75 mg pilloli miksijin b'rita
palbociclib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 75 mg palbociclib.

3 LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

21 pillola miksija b'rita f'folji
63 pillola miksija b'rita f'folji

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/16/1147/010 (21 pillola miksija b'rita)
EU/1/16/1147/011 (63 pillola miksija b'rita)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

IBRANCE 75 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW L-ISTRIXXI

75 MG PILLOLI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

IBRANCE 75 mg pilloli
palbociclib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

T, TL, E, H, Ġ, S, H

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA – KARTUNA GHALL-KARTUN GHALL-KARTIERA B'FOLJI TAL-PILLOLI TA' 75 MG

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

IBRANCE 75 mg pilloli miksija b'rita
palbociclib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 75 mg palbociclib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Ara l-fuljett ta' tagħrif għal iktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

21 pillola miksija b'rita (3 kartuniet għall-kartiera, kull waħda b'folja ta' 7 pilloli)

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fil-pakkett tal-folja originali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/16/1147/016

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

IBRANCE 75 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' ĠEWWA

KARTUNA TA' ĠEWWA – KARTUNA GHALL-KARTIERA TAL-PILLOLI TA' 75 MG

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

IBRANCE 75 mg pilloli miksija b'rita
palbociclib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 75 mg palbociclib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Ara l-fuljett ta' tagħrif għal iktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

7 pilloli miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

IBRANCE huwa għal użu orali. Hu IBRANCE darba kuljum madwar l-istess hin kuljum mal-ikel jew mhux mal-ikel.

Ibla' l-pillola sħiħa b'tazza ilma. Toghmodx u tfarrakx il-pilloli. Taqsamx il-pilloli qabel tiblaxhom. L-ebda pillola m'għandha tinbela' jekk tkun miksura, maqsuma, jew mhux sħiħa bi kwalunkwe mod ieħor.

Jekk taqbeż doża jew tirremetti, hu d-doża li jmissek kif skedat. Tiħux doża doppja biex tpatti għall-pilloli li tkun insejt tieħu.

Tiqafx tieħu IBRANCE sakemm ma jgħidlekx it-tabib tiegħek. Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

Ġimgħa: 1 2 3

Ġimgħa: 4 Tiħux IBRANCE

Għal dan il-pakkett ta' kull ġimgħa,
Agħmel ċirku fuq il-ġimgħa ta'
trattament li qiegħed fiha.

Ibda fuq IBRANCE f'dak il-jum
tal-ġimgħa meta tircievi l-
medicina tiegħek.

Fuq d-doża tiegħek ta' IBRANCE bejn
wieħed u ieħor fl-istess ħin kuljum.

Ikteb il-ħin ta' meta tiegħu
d-doża tiegħek ta' kuljum:

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett tal-folja oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GħAT-TQEGħID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/16/1147/016

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

IBRANCE 75 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

KARTUNA GHALL-KARTIERA TAL-PILLOLI TA' 75 MG

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

IBRANCE 75 mg pilloli
palbociclib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG

3. DATA TA' SKADENZA

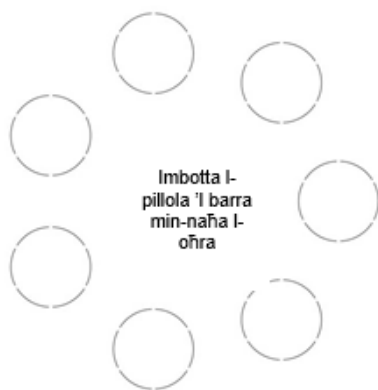
JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

T, TL, E, H, Ġ, S, H
Aghfas biex tohroġ il-pillola



TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA – 100 MG PILLOLI KARTUNA GHAL FOLJI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

IBRANCE 100 mg pilloli miksijin b'rita
palbociclib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 100 mg palbociclib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

21 pillola miksija b'rita f'folji
63 pillola miksija b'rita f'folji

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/16/1147/012 (21 pillola miksija b'rita)
EU/1/16/1147/013 (63 pillola miksija b'rita)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

IBRANCE 100 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW L-ISTRIXXI

100 MG PILLOLI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

IBRANCE 100 mg pilloli
palbociclib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

T, TL, E, H, Ġ, S, H

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA – KARTUNA GHALL-KARTUN GHALL-KARTIERA B'FOLJI TAL-PILLOLI TA' 100 MG

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

IBRANCE 100 mg pilloli miksija b'rita
palbociclib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 100 mg palbociclib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Ara l-fuljett ta' tagħrif għal iktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

21 pillola miksija b'rita (3 kartuniet għall-kartiera, kull waħda b'folja ta' 7 pilloli)

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fil-pakkett tal-folja originali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/16/1147/017

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

IBRANCE 100 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' ĠEWWA

KARTUNA TA' ĠEWWA – KARTUNA GHALL-KARTIERA TAL-PILLOLI TA' 100 MG

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

IBRANCE 100 mg pilloli miksija b'rita
palbociclib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 100 mg palbociclib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Ara l-fuljett ta' tagħrif għal iktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

7 pilloli miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

IBRANCE huwa għal użu orali. Hu IBRANCE darba kuljum madwar l-istess hin kuljum mal-ikel jew mhux mal-ikel.

Ibla' l-pillola sħiħa b'tazza ilma. Toghmodx u tfarrakx il-pilloli. Taqsamx il-pilloli qabel tiblagħhom. L-ebda pillola m'għandha tinbela' jekk tkun miksura, maqsuma, jew mhux sħiħa bi kwalunkwe mod ieħor.

Jekk taqbeż doża jew tirremetti, hu d-doża li jmissek kif skedat. Tiħux doża doppja biex tpatti għall-pilloli li tkun insejt tieħu.

Tiqafx tieħu IBRANCE sakemm ma jgħidlekx it-tabib tiegħek. Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

Ġimgħa: 1 2 3

Ġimgħa: 4 Tiñux IBRANCE

Għal dan il-pakkett ta' kull ġimgħa,
Agħmel ċirku fuq il-ġimgħa ta'
trattament li qiegħed fiha.

Ibda ñu IBRANCE f'dak il-ġum
tal-ġimgħa meta tircievi l-
medicina tiegħek.

Ñu d-doża tiegħek ta' IBRANCE bejn
wieħed u ieħor fl-istess ñin kuljum.

Ikteb il-ñin ta' meta tieñu
d-doża tiegħek ta' kuljum:

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħžen fil-pakkett tal-folja oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/16/1147/017

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

IBRANCE 100 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

KARTUNA GHALL-KARTIERA TAL-PILLOLI TA' 100 MG

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

IBRANCE 100 mg pilloli
palbociclib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG

3. DATA TA' SKADENZA

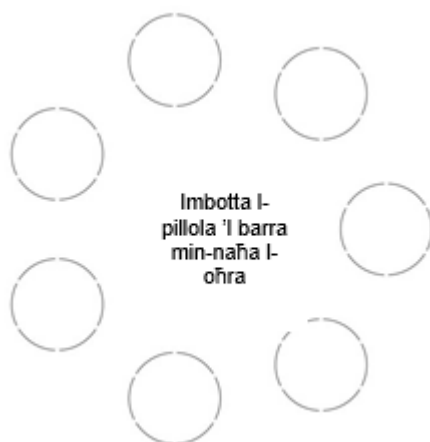
JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

T, TL, E, H, Ġ, S, H
Aghfas biex tohroġ il-pillola



TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA – 125 MG PILLOLI KARTUNA GHAL FOLJI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

IBRANCE 125 mg pilloli miksijin b'rita
palbociclib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 125 mg palbociclib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

21 pillola miksija b'rita f'folji
63 pillola miksija b'rita f'folji

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/16/1147/014 (21 pillola miksija b'rita)
EU/1/16/1147/015 (63 pillola miksija b'rita)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

IBRANCE 125 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW L-ISTRIXXI

125 MG PILLOLI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

IBRANCE 125 mg pilloli
palbociclib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

T, TL, E, H, Ġ, S, H

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA – KARTUNA GHALL-KARTUN GHALL-KARTIERA B'FOLJI TAL-PILLOLI TA' 125 MG

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

IBRANCE 125 mg pilloli miksija b'rita
palbociclib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 125 mg palbociclib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Ara l-fuljett ta' tagħrif għal iktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

21 pillola miksija b'rita (3 kartuniet għall-kartiera, kull waħda b'folja ta' 7 pilloli)

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett tal-folja originali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/16/1147/018

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

IBRANCE 125 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' ĠEWWA

KARTUNA TA' ĠEWWA – KARTUNA GHALL-KARTIERA TAL-PILLOLI TA' 125 MG

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

IBRANCE 125 mg pilloli miksija b'rita
palbociclib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 125 mg palbociclib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Ara l-fuljett ta' tagħrif għal iktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

7 pilloli miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

IBRANCE huwa għal użu orali. Hu IBRANCE darba kuljum madwar l-istess hin kuljum mal-ikel jew mhux mal-ikel.

Ibla' l-pillola sħiħa b'tazza ilma. Toghmodx u tfarrakx il-pilloli. Taqsamx il-pilloli qabel tiblaxhom. L-ebda pillola m'għandha tinbela' jekk tkun miksura, maqsuma, jew mhux sħiħa bi kwalunkwe mod ieħor.

Jekk taqbeż doża jew tirremetti, hu d-doża li jmissek kif skedat. Tiħux doża doppja biex tpatti għall-pilloli li tkun insejt tieħu.

Tiqafx tieħu IBRANCE sakemm ma jgħidlekx it-tabib tiegħek. Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

Ġimgħa: 1 2 3

Ġimgħa: 4 Tiħux IBRANCE

Għal dan il-pakkett ta' kull ġimgħa, Agħmel ċirku fuq il-ġimgħa ta' trattament li qiegħed fiha.

Ibda fuq IBRANCE f'dak il-jum tal-ġimgħa meta tircievi l-medicina tiegħek.

Fuq d-doża tiegħek ta' IBRANCE bejn wieħed u ieħor fl-istess ħin kuljum.

Ikteb il-ħin ta' meta tiegħu d-doża tiegħek ta' kuljum:

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett tal-folja oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GħAT-TQEGħID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/16/1147/018

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

IBRANCE 125 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

KARTUNA GHALL-KARTIERA TAL-PILLOLI TA' 125 MG

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

IBRANCE 125 mg pilloli
palbociclib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG

3. DATA TA' SKADENZA

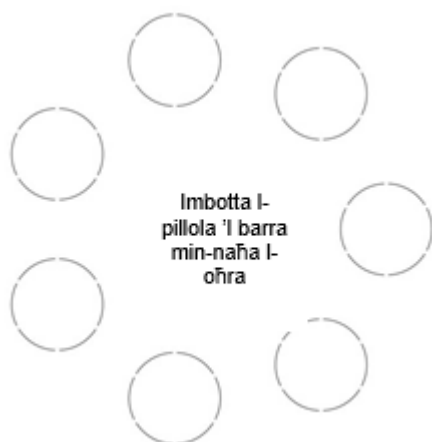
JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

T, TL, E, H, Ġ, S, H
Aghfas biex tohroġ il-pillola



B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

IBRANCE 75 mg kapsula iebsa
IBRANCE 100 mg kapsula iebsa
IBRANCE 125 mg kapsula iebsa
palbociclib

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarji, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu IBRANCE u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel tieħu IBRANCE
3. Kif għandek tieħu IBRANCE
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen IBRANCE
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu IBRANCE u għalxiex jintuża

IBRANCE huwa mediċina ta' kontra l-kanċer li fiha s-sustanza attiva palbociclib.

Palbociclib jaħdem billi jimblokka proteini li jissejħu kinase 4 u 6 li jiddependu fuq is-cyclin, li jirregolaw it-tkabbir u d-diviżjoni taċ-ċelluli. L-imblokk ta' dawn il-proteini jista' jnaqqas it-tkabbir taċ-ċelluli tal-kanċer u jdewwem il-progressjoni tal-kanċer tiegħek.

IBRANCE jintuża sabiex jittratta pazjenti b'ċerti tipi ta' kanċer tas-sider (pożittiv għar-riċetturi tal-ormoni, negattiv għar-riċetturi tal-fattur tat-tkabbir epidermali tal-bniedem 2) li jkunu nfirxu lil hinn mit-tumur oriġinali u/jew għal organi oħrajn. Dan jingħata flimkien ma' inibituri ta' aromatase jew fulvestrant, li jintużaw bħala terapiji ormonali ta' kontra l-kanċer.

2. X'għandek tkun taf qabel tieħu IBRANCE

Tihux IBRANCE

- jekk inti allergiku għal palbociclib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (elenkata fis-sezzjoni 6).
- Użu ta' preparazzjonijiet li fihom St John's Wort, prodott erbali użat għat-trattament ta' dipressjoni u ansjetà ħafifa, għandu jiġi evitat waqt li qed tieħu IBRANCE.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel tieħu IBRANCE.

IBRANCE jista' jnaqqas l-għadd ta' ċelluli bojod tad-demem u jdghajjef is-sistema immuni tiegħek. Għaldaqstant, tista' tkun f'riskju akbar li tieħu infezzjoni waqt li qed tieħu IBRANCE.

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek jekk ikollok sinjali jew sintomi ta' infezzjoni, bħal tertir jew deni.

Ser ikollok testijiet tad-demmm regolari sabiex tiċċekkja jekk IBRANCE jaffettwax iċ-ċelluli tad-demmm tiegħek (ċelluli tad-demmm bojod, ċelluli tad-demmm ħomor u plejtlits).

IBRANCE jista' jikkawża emboli tad-demmm fil-vini. Kellew lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek jekk tesperjenza sinjali jew sintomi ta' emboli tad-demmm fil-vini bħal uġiġh jew ebusija, nefħa u ħmura fis-sieq (jew driegħ) affettwata, uġiġh fis-sider, qtugħ ta' nifs jew sturdament ħafif.

IBRANCE jista' jikkawża infjammazzjoni tal-pulmun severa jew ta' theddida għall-ħajja waqt it-trattament li tista' twassal għal mewt. Għid lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek minnufih jekk ikollok kwalunkwe sintomi ġodda jew li qed jaggravaw inklużi:

- diffikultà biex tieħu n-nifs jew qtugħ ta' nifs
- sogħla xotta
- uġiġh fis-sider

Tfal u adolexxenti

IBRANCE m'għandux jintuza fit-tfal jew fl-adolexxenti (taħt it-18-il sena).

Mediċini oħra u IBRANCE

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra. IBRANCE jista' jaffettwa l-mod kif jaħdmu xi mediċini oħrajn.

B'mod partikulari, dawn li ġejjin jistgħu jżidu r-riskju ta' effetti sekondarji b'IBRANCE:

- Lopinavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, telaprevir, u saquinavir użati sabiex jittrattaw infezzjoni tal-HIV/AIDS.
- Antibijotiċi clarithromycin u telithromycin li jintużaw għat-trattament ta' infezzjonijiet batteriċi.
- Voriconazole, itraconazole, ketoconazole u posaconazole-użati sabiex jittrattaw infezzjonijiet fungali.
- Nefazodone użat sabiex jittratta d-depressjoni.

Il-mediċini li ġejjin jista' jkollhom zieda fir-riskju ta' effetti sekondarji meta jingħataw flimkien ma' IBRANCE:

- Quinidine ġeneralment użat sabiex jittratta problemi bir-ritmu tat-taħbit tal-qalb.
- Colchicine użat sabiex jittratta l-gotta.
- Pravastatin u rosuvastatin, użati sabiex jittrattaw il-livelli għoljin tal-kolesterol.
- Sulfasalazine użat sabiex jittratta l-artrite rewmatika.
- Alfentanil użat għal-loppju fil-kirurgija; fentanyl użat fil-proċeduri minn qabel bħala sustanza li ttaffi l-uġiġh kif ukoll bħala loppju.
- Cyclosporine, everolimus, tacrolimus, sirolimus użati fit-trapjanti tal-organi sabiex jipprevjenu r-rifjut.
- Dihydroergotamine u ergotamine użati sabiex jittrattaw il-migranja.
- Pimozide użat sabiex jittratta l-iskizofrenija u l-psikozi kronika.

Il-mediċini li ġejjin jistgħu jnaqqsu l-effettività ta' IBRANCE:

- Carbamazepine, u phenytoin, użati sabiex iwaqqfu l-aċċessjonijiet.
- Enzalutamide għat-trattament ta' kanċer tal-prostata.
- Rifampin użat sabiex jittratta t-tuberkulozi (TB).
- St. John's Wort, prodott tal-ħxejjex użat sabiex jittratta depressjoni ħafifa u l-ansjetà.

IBRANCE ma' ikel u xorb

Evita l-grejpfrut u l-meraq tal-grejpfrut waqt li qed tiehu IBRANCE minhabba li jista' jzid l-effetti sekondarji ta' IBRANCE.

Tqala u treddigh u fertilità

M'għandekx tuża IBRANCE jekk inti tqila.

Għandek tevita li tinqabad tqila waqt li qed tiehu IBRANCE.

Iddiskuti l-kontraċezzjoni mat-tabib tiegħek jekk hemm possibbiltà li inti jew is-sieheb tiegħek tista' tinqabad tqila.

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

Nisa li jistgħu joħorgu tqal li jkunu qed jirċievu dan il-prodott mediċinali, jew l-imsieħba rġiel tagħhom għandhom jużaw metodi ta' kontraċezzjoni adegwati (eż, kontraċezzjoni double-barriera bħall-kondom u dijaframma). Dawn il-metodi għandhom jintużaw matul it-terapija u għal mill-inqas 3 ġimgħat wara li jitlestew terapija għan-nisa u għal mill-inqas 14-il ġimgħa għall-irġiel.

Treddigh

M'għandekx tredda' waqt li qed tiehu IBRANCE. Mhuwiex magħruf jekk IBRANCE jitneħhiex fil-ħalib tas-sider.

Fertilità

Palbociclib jista' jnaqqas il-fertilità fl-irġiel.

Għaldaqstant l-irġiel jistgħu jikkunsidraw il-preservazzjoni tal-isperma qabel jieħdu IBRANCE.

Sewqan u thaddim ta' magni

L-gheja hija effett sekondarju komuni ħafna ta' IBRANCE. Jekk thossok għajjen/a b'mod mhux tas-soltu, oqgħod attent b'mod speċjali meta ssuq jew thaddem magni.

IBRANCE fih il-lactose u sodium

Din il-medicina fiha lactose (misjuba fi ħalib jew prodotti tal-ħalib).

Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'ħielsa mis-sodium'.

3. Kif għandek tiehu IBRANCE

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata ta' IBRANCE hija ta' 125 mg meħuda darba kuljum għal 3 ġimgħat, segwita minn ġimgħa mingħajr ma tiehu IBRANCE. It-tabib tiegħek ser jgħidlek kemm għandek tiehu kapsuli ta' IBRANCE.

Jekk ikollok ċerti effetti sekondarji waqt li qed tiehu IBRANCE (ara sezzjoni 4 "Effetti sekondarji possibbli"), it-tabib tiegħek jista' jbaxxi d-doża tiegħek jew iwaqqaf it-trattament, b'mod temporanju jew b'mod permanenti. Id-doża tista' titnaqqas għal waħda mis-saħħiet oħra disponibbli 100 mg jew 75 mg .

Hu IBRANCE darba kuljum f'bejn wiehed u ieħor l-istess ħin kuljum mal-ikel.

Ibla' l-kapsula kollha ma' tazza ilma. Togħmodx u tgħaffiġx il-kapsuli. M'għandekx tiftaħ il-kapsuli.

Jekk tieħu IBRANCE aktar milli suppost

Jekk tkun ħadt wisq IBRANCE, ara tabib jew mur fi sptar minnufih. Jista' jkun meħtieġ trattament urgenti.

Hu l-kartuna u dan il-fuljett, sabiex it-tabib ikun jaf x'kont qed tieħu.

Jekk tinsa tieħu IBRANCE

Jekk taqbez doħa jew tirremetti, ħu d-doħa tiegħek li jkun imiss kif skedat. M'għandekx tieħu doħa doppja biex tpatti għall-kapsuli li tkun insejt tieħu.

Jekk tieqaf tieħu IBRANCE

Tiqafx tieħu IBRANCE ħlief jekk it-tabib tiegħek jgħidlek biex tagħmel hekk.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-uħu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawħa effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok xi wħud minn dawn is-sintomi:

- deni, tertir, dgħufija, qtugħ ta' nifs, ħruġ ta' demm, jew li titbenġel faċilment, li jistgħu jkunu sinjali ta' disturb serju fid-demm.
- diffikultà biex tieħu n-nifs, sogħla xotta jew uġiġħ fis-sider li jistgħu jkunu sinjali ta' infjammazzjoni tal-pulmun.
- sieq minfuħa bl-uġiġħ, uġiġħ fis-sider, qtugħ ta' nifs, nifs mgħaġġel jew rata tal-qalb mgħaġġla peress li dawn jistgħu jkunu sinjali ta' emboli tad-demm fil-vina (li jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10).

Effetti sekondarji oħra b'IBRANCE jistgħu jinkludu:

Effetti sekondarji komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10):

Infezzjonijiet

Tnaqqis fiċ-ċelluli bojod tad-demm, fiċ-ċelluli ħomor tad-demm u fil-plejtlits tad-demm

Sensazzjoni ta' għeja

Tnaqqis fl-aptit

Infjammazzjoni tal-ħalq u tax-xufftejn (stomatite), dardir, rimettar, dijarea

Raxx

Telf ta' xagħar

Dgħufija

Deni

Anormalitajiet fit-testijiet tad-demm tal-fwied

Ġilda xotta

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

Deni bi tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli bojod tad-demm (newtrogenija bid-deni)

Vista mċajpra, žieda fid-dmugħ, għajnejn xotti

Bidla fit-togħma (tibdil fis-sens tat-togħma)

Tinfaraġ

Ħmura, uġiġħ, tqaxxir, nefħa u nfafet fil-pali tal-idejn u/jew qiġħan tas-saqajn (Sindrome tal-Eritrodisestesija Palmari-Plantari [PPES])

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100):

Infjammazzjoni tal-ġilda li tikkawża rqajja' ħomor bil-qxur u li possibbilment isseħħ flimkien ma' uġiġħ fil-ġogi u deni (Lupus Erythematosus tal-Ġilda [CLE, *Cutaneous Lupus Erythematosus*]).

Reazzjoni tal-ġilda li tikkawża tikek jew rqajja' ħomor fuq il-ġilda, li jistgħu jidhru qishom leżjoni tonda jew "ħuta tal-kardinal is-sewda" b'ċentru aħmar skur imdawwar bi ċrieki ħomor ċari (eritema multiformi).

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji, tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħžen IBRANCE

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-flixxun jew il-folja u l-kartuna wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Dan il-prodott medicinali m'għandux bżonn ta' ħażna speċjali.

Tużax din il-medicina jekk tinnota li l-pakkett għandu l-ħsara jew juri sinjali ta' tbaġħbis.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadexx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih IBRANCE

- Is-sustanza attiva hija palbociclib. IBRANCE kapsuli ibsin jiġu f'qawwiet differenti:

- IBRANCE 75 mg kapsula iebsa: kull kapsula fiha 75 mg palbociclib.
- IBRANCE 100 mg kapsula iebsa: kull kapsula fiha 100 mg palbociclib.
- IBRANCE 125 mg kapsula iebsa: kull kapsula fiha 125 mg palbociclib.

- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:

Kontenut tal-kapsula: microcrystalline cellulose, lactose monohydrate, sodium starch glycolate, colloidal silicon dioxide, magnesium stearate.

Qoxra tal-kapsula: gelatin, red iron oxide (E172), yellow iron oxide (E172), titanium dioxide (E171).

Inka tal-istampar: shellac, titanium dioxide (E171), ammonium hydroxide, propylene glycol, simeticone (ara sezzjoni 2 "IBRANCE fih lactose u sodium").

Kif jidher IBRANCE u l-kontenut tal-pakkett

- IBRANCE 75 mg huwa fornuta bħala kapsuli opaki, ibsin, b'korp oranġjo ċar ("PBC 75" ipprintjata bl-abjad) u għatu oranġjo ċar ("Pfizer" ipprintjata bl-abjad).
- IBRANCE 100 mg huwa fornuta bħala kapsuli opaki, ibsin, b'korp oranġjo ċar ("PBC 100" ipprintjata bl-abjad) u għatu kulur il-karamell ("Pfizer" ipprintjata bl-abjad).

- IBRANCE 125 mg huwa fornut bhala kapsuli opaki, ibsin, b'korp kulur il-karamell ("PBC 125" ipprintjata bl-abjad) u ghatu kulur il-karamell ("Pfizer" ipprintjata bl-abjad).

IBRANCE 75 mg, 100 mg u 125 mg huma disponibbli bhala folji ta' 21 jew 63 kapsula iebsa u fi fliexken tal-plastik b'21 kapsula iebsa.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq u Manifattur

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

Manifattur

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq:

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 A.E.
Τηλ: +30 210 6785800

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

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>.

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

IBRANCE 75 mg pilloli miksija b'rita
IBRANCE 100 mg pilloli miksija b'rita
IBRANCE 125 mg pilloli miksija b'rita
palbociclib

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarji, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum IBRANCE u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel tieħu IBRANCE
3. Kif għandek tieħu IBRANCE
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif tahžen IBRANCE
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum IBRANCE u għalxiex jintuza

IBRANCE huwa mediċina ta' kontra l-kanċer li fiha s-sustanza attiva palbociclib.

Palbociclib jaħdem billi jimblokka proteini li jissejħu kinase 4 u 6 li jiddependu fuq is-cyclin, li jirregolaw it-tkabbir u d-diviżjoni taċ-ċelluli. L-imblokk ta' dawn il-proteini jista' jnaqqas it-tkabbir taċ-ċelluli tal-kanċer u jdewwem il-progressjoni tal-kanċer tiegħek.

IBRANCE jintuza sabiex jittratta pazjenti b'ċerti tipi ta' kanċer tas-sider (pożittiv għar-riċetturi tal-ormoni, negattiv għar-riċetturi tal-fattur tat-tkabbir epidermali tal-bniedem 2) li jkunu nfirxu lil hinn mit-tumur oriġinali u/jew għal organi oħrajn. Dan jingħata flimkien ma' inibituri ta' aromatase jew fulvestrant, li jintużaw bħala terapiji ormonali ta' kontra l-kanċer.

2. X'għandek tkun taf qabel tieħu IBRANCE

Tihux IBRANCE

- jekk inti allergiku għal palbociclib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (elenkata fis-sezzjoni 6).
- Użu ta' preparazzjonijiet li fihom St John's Wort, prodott erbali użat għat-trattament ta' dipressjoni u ansjetà ħafifa, għandu jiġi evitat waqt li qed tieħu IBRANCE.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel tieħu IBRANCE.

IBRANCE jista' jnaqqas l-għadd ta' ċelluli bojod tad-demem u jdghajjed is-sistema immuni tiegħek. Għaldaqstant, tista' tkun f'riskju akbar li tieħu infezzjoni waqt li qed tieħu IBRANCE.

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek jekk ikollok sinjali jew sintomi ta' infezzjoni, bħal tertir jew deni.

Ser ikollok testijiet tad-demmm regolari sabiex tiċċekkja jekk IBRANCE jaffettwax iċ-ċelluli tad-demmm tiegħek (ċelluli tad-demmm bojod, ċelluli tad-demmm ħomor u plejtlits).

IBRANCE jista' jikkawża emboli tad-demmm fil-vini. Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek jekk tesperjenza sinjali jew sintomi ta' emboli tad-demmm fil-vini bħal uġiġħ jew ebusija, nefha u ħmura fis-sieq (jew driegħ) affettwata, uġiġħ fis-sider, qtugħ ta' nifs jew sturdament ħafif.

IBRANCE jista' jikkawża infjammazzjoni tal-pulmun severa jew ta' theddida għall-ħajja waqt it-trattament li tista' twassal għal mewt. Għid lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek minnufih jekk ikollok kwalunkwe sintomi ġodda jew li qed jaggravaw inklużi:

- diffikultà biex tieħu n-nifs jew qtugħ ta' nifs
- soġħla xotta
- uġiġħ fis-sider

Tfal u adolexxenti

IBRANCE m'għandux jintuza fit-tfal jew fl-adolexxenti (taħt it-18-il sena).

Mediċini oħra u IBRANCE

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra. IBRANCE jista' jaffettwa l-mod kif jaħdmu xi mediċini oħrajn.

B'mod partikulari, dawn li ġejjin jistgħu jzidu r-riskju ta' effetti sekondarji b'IBRANCE:

- Lopinavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, telaprevir, u saquinavir użati sabiex jittrattaw infezzjoni tal-HIV/AIDS.
- Antibijotiċi clarithromycin u telithromycin li jintużaw għat-trattament ta' infezzjonijiet batteriċi.
- Voriconazole, itraconazole, ketoconazole u posaconazole-użati sabiex jittrattaw infezzjonijiet fungali.
- Nefazodone użat sabiex jittratta d-depressjoni.

Il-mediċini li ġejjin jista' jkollhom zieda fir-riskju ta' effetti sekondarji meta jingħataw flimkien ma' IBRANCE:

- Quinidine ġeneralment użat sabiex jittratta problemi bir-ritmu tat-taħbit tal-qalb.
- Colchicine użat sabiex jittratta l-gotta.
- Pravastatin u rosuvastatin, użati sabiex jittrattaw il-livelli għoljin tal-kolesterol.
- Sulfasalazine użat sabiex jittratta l-artrite reumatika.
- Alfentanil użat għal-loppju fil-kirurgija; fentanyl użat fil-proċeduri minn qabel bħala sustanza li ttaffi l-uġiġħ kif ukoll bħala loppju.
- Cyclosporine, everolimus, tacrolimus, sirolimus użati fit-trapjanti tal-organi sabiex jipprevjenu r-rifjut.
- Dihydroergotamine u ergotamine użati sabiex jittrattaw il-migranja.
- Pimozide użat sabiex jittratta l-iskizofrenija u l-psikozi kronika.

Il-mediċini li ġejjin jistgħu jnaqqsu l-effettività ta' IBRANCE:

- Carbamazepine, u phenytoin, użati sabiex iwaqqfu l-aċċessjonijiet.
- Enzalutamide għat-trattament ta' kancer tal-prostata.
- Rifampin użat sabiex jittratta t-tuberkulozi (TB).
- St. John's Wort, prodott tal-ħxejjex użat sabiex jittratta depressjoni ħafifa u l-ansjetà.

IBRANCE ma' ikel u xorb

Il-pilloli IBRANCE jistgħu jittieħdu mal-ikel jew mhux mal-ikel.

Evita l-grejpfrut u l-meraq tal-grejpfrut waqt li qed tieħu IBRANCE minhabba li jista' jżid l-effetti sekondarji ta' IBRANCE.

Tqala u treddiġh u fertilità

M'għandekx tuża IBRANCE jekk inti tqila.

Għandek tevita li tinqabad tqila waqt li qed tieħu IBRANCE.

Iddiskuti l-kontraċezzjoni mat-tabib tiegħek jekk hemm possibbiltà li inti jew is-sieheb tiegħek tista' tinqabad tqila.

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-medicina.

Nisa li jistgħu joħorġu tqal li jkunu qed jirċievu dan il-prodott medicinali, jew l-imsieħba rġiel tagħhom għandhom jużaw metodi ta' kontraċezzjoni adegwati (eż, kontraċezzjoni double-barriera bhall-kondom u dijaframma). Dawn il-metodi għandhom jintużaw matul it-terapija u għal mill-inqas 3 ġimgħat wara li jitlestew terapija għan-nisa u għal mill-inqas 14-il ġimgħa għall-irġiel.

Treddiġh

M'għandekx tredda' waqt li qed tieħu IBRANCE. Mhuwiex magħruf jekk IBRANCE jitneħhiex fil-ħalib tas-sider.

Fertilità

Palbociclib jista' jnaqqas il-fertilità fl-irġiel.

Għaldaqstant l-irġiel jistgħu jikkunsidraw il-preservazzjoni tal-isperma qabel jieħdu IBRANCE.

Sewqan u thaddim ta' magni

L-għeja hija effett sekondarju komuni ħafna ta' IBRANCE. Jekk thossok għajjen/a b'mod mhux tas-soltu, oqgħod attent b'mod speċjali meta ssuq jew thaddem magni.

3. Kif għandek tieħu IBRANCE

Dejjem għandek tieħu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata ta' IBRANCE hija ta' 125 mg meħuda darba kuljum għal 3 ġimgħat, segwita minn ġimgħa mingħajr ma tieħu IBRANCE. It-tabib tiegħek ser jgħidlek kemm għandek tieħu pilloli ta' IBRANCE.

Jekk ikollok ċerti effetti sekondarji waqt li qed tieħu IBRANCE (ara sezzjoni 4 "Effetti sekondarji possibbli"), it-tabib tiegħek jista' jbaxxi d-doża tiegħek jew iwaqqaf it-trattament, b'mod temporanju jew b'mod permanenti. Id-doża tista' titnaqqas għal waħda mis-saħħiet oħra disponibbli 100 mg jew 75 mg .

Ħu IBRANCE darba kuljum f'bejn wieħed u ieħor l-istess ħin kuljum mal-ikel jew mingħajr ikel.

Ibla' l-pillola kollha ma' tazza ilma. Togħmodx u tgħaffiġx il-pilloli. Taqsamx il-pilloli qabel ma tiblagħhom. L-ebda pillola m'għandha tittieħed jekk tkun miksur, maqsuma, jew tkun b'xi mod mhux intatta.

Jekk tiehu IBRANCE aktar milli suppost

Jekk tkun ħadt wisq IBRANCE, ara tabib jew mur fi sptar minnufih. Jista' jkun meħtieġ trattament urgenti.

Ħu l-kartuna u dan il-fuljett, sabiex it-tabib ikun jaf x'kont qed tiehu.

Jekk tinsa tiehu IBRANCE

Jekk taqbeż doża jew tirremetti, hu d-doża tiegħek li jkun imiss kif skedat. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għall-pilloli li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu IBRANCE

Tiqafx tiehu IBRANCE ħlief jekk it-tabib tiegħek jgħidlek biex tagħmel hekk.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok xi wħud minn dawn is-sintomi:

- deni, tertir, dgħufija, qtugħ ta' nifs, ħrug ta' demm, jew li titbengel faċilment, li jistgħu jkunu sinjali ta' disturb serju fid-demm.
- diffikultà biex tiehu n-nifs, sogħla xotta jew uġiġħ fis-sider li jistgħu jkunu sinjali ta' infjammazzjoni tal-pulmun.
- sieq minfuħa bl-uġiġħ, uġiġħ fis-sider, qtugħ ta' nifs, nifs mgħagġel jew rata tal-qalb mgħagġla peress li dawn jistgħu jkunu sinjali ta' emboli tad-demm fil-vina (li jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10).

Effetti sekondarji oħra b'IBRANCE jistgħu jinkludu:

Effetti sekondarji komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10):

Infezzjonijiet

Tnaqqis fiċ-ċelluli bojod tad-demm, fiċ-ċelluli ħomor tad-demm u fil-plejtlits tad-demm

Sensazzjoni ta' għeja

Tnaqqis fl-aptit

Infjammazzjoni tal-ħalq u tax-xufftejn (stomatite), dardir, rimettar, dijarea

Raxx

Telf ta' xagħar

Dgħufija

Deni

Anormalitajiet fit-testijiet tad-demm tal-fwied

Ġilda xotta

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

Deni bi tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli bojod tad-demm (newtrogenija bid-deni)

Vista mċajpra, zieda fid-dmugħ, għajnejn xotti

Bidla fit-togħma (tibdil fis-sens tat-togħma)

Tinfaraġ

Ħmura, uġiġħ, tqaxxir, nefħa u nfafet fil-pali tal-idejn u/jew qigħan tas-saqajn (Sindrome tal-Eritrodisestesija Palmari-Plantari [PPES])

Effetti sekundarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100):

Infjammazzjoni tal-ġilda li tikkawża rqajja' ħomor bil-qxur u li possibbilment isseħħ flimkien ma' uġiġħ fil-ġogi u deni (Lupus Erythematosus tal-Ġilda [CLE, *Cutaneous Lupus Erythematosus*]).

Reazzjoni tal-ġilda li tikkawża tikek jew rqajja' ħomor fuq il-ġilda, li jistgħu jidhru qishom leżjoni tonda jew "huta tal-kardinal is-sewda" b'ċentru aħmar skur imdawwar bi ċrieki ħomor ċari (eritema multiformi).

Rappurtar tal-effetti sekundarji

Jekk ikollok xi effett sekundarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekundarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekundarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekundarji, tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħžen IBRANCE

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-folja u l-kartuna wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Dan il-prodott medicinali m'għandu bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna. Aħžen fil-pakkett tal-folja oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

Tużax din il-medicina jekk tinnota li l-pakkett għandu l-ħsara jew juri sinjali ta' tbaġħbis.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadexx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih IBRANCE

- Is-sustanza attiva hija palbociclib. IBRANCE pilloli miksija b'rita jiġu f'qawwiet differenti:
 - IBRANCE 75 mg pillola miksija b'rita: kull pillola fiha 75 mg palbociclib.
 - IBRANCE 100 mg pillola miksija b'rita: kull pillola fiha 100 mg palbociclib.
 - IBRANCE 125 mg pillola miksija b'rita: kull pillola fiha 125 mg palbociclib.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
 - Il-qalba tal-pillola: microcrystalline cellulose, colloidal silicon dioxide, crospovidone, magnesium stearate, succinic acid.
 - Il-kisja b'rita: hypromellose (E464), titanium dioxide (E171), triacetin, Indigo carmine aluminum lake (E132), iron oxide aħmar (E172) (pilloli ta' 75 mg u 125 mg biss), iron oxide isfar (E172) (pilloli ta' 100 mg biss).

Kif jidher IBRANCE u l-kontenut tal-pakkett

- IBRANCE 75 mg pilloli huma fornuti bħala pilloli miksija b'rita tondi u ta' lewn vjola ċar b'"Pfizer" fuq naħa waħda u "PBC 75" fuq in-naħa l-oħra.
- IBRANCE 100 mg pilloli huma fornuti bħala pilloli miksija b'rita ovali u ta' lewn aħdar b'"Pfizer" fuq naħa waħda u "PBC 100" fuq in-naħa l-oħra.
- IBRANCE 125 mg pilloli huma fornuti bħala pilloli miksija b'rita ovali u ta' lewn vjola ċar b'"Pfizer" fuq naħa waħda u "PBC 125" fuq in-naħa l-oħra.

IBRANCE 75 mg, 100 mg u 125 mg huma disponibbli f'pakketti tal-folji ta' 21 pillola jew 63 pillola f'kartuna.

IBRANCE 75 mg, 100 mg u 125 mg huma disponibbli fi strixxa b'folja b'7 pilloli (pillola waħda f'kull ċellula) kull waħda f'kartuna għall-kartiera. Kull kartuna fiha 21 pillola (3 kartuniet għall-kartiera f'kartuna).

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u Manifattur

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

Manifattur

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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 A.E.
Τηλ: +30 210 6785800

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

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>.