

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

IBRANCE 75 mg capsule
IBRANCE 100 mg capsule
IBRANCE 125 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

IBRANCE 75 mg capsule

Fiecare capsulă conține palbociclib 75 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare capsulă conține lactoză 56 mg (sub formă de monohidrat).

IBRANCE 100 mg capsule

Fiecare capsulă conține palbociclib 100 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare capsulă conține lactoză 74 mg (sub formă de monohidrat).

IBRANCE 125 mg capsule

Fiecare capsulă conține palbociclib 125 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare capsulă conține lactoză 93 mg (sub formă de monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă.

IBRANCE 75 mg capsule

Capsulă opacă cu corp de culoare portocaliu deschis (inscripționat cu „PBC 75” cu alb) și capac de culoare portocaliu deschis (inscripționat cu „Pfizer” cu alb). Lungimea capsulei este de $18,0 \pm 0,3$ mm.

IBRANCE 100 mg capsule

Capsulă opacă cu corp de culoare portocaliu deschis (inscripționat cu „PBC 100” cu alb) și capac de culoare caramel (inscripționat cu „Pfizer” cu alb). Lungimea capsulei este de $19,4 \pm 0,3$ mm.

IBRANCE 125 mg capsule

Capsulă opacă cu corp de culoare caramel (inscripționat „PBC 125” cu alb) și capac de culoare caramel (inscripționat cu „Pfizer” cu alb). Lungimea capsulei este de $21,7 \pm 0,3$ mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

IBRANCE este indicat în tratamentul cancerului mamar avansat local sau metastatic, pozitiv pentru receptorul pentru hormoni (HR) și negativ pentru receptorul 2 pentru factorul uman de creștere epidermală (HER2):

- în asociere cu un inhibitor de aromatază
- în asociere cu fulvestrant la femei cărora li s-a administrat tratament endocrin anterior (vezi pct. 5.1)

La femeile în pre- sau perimenopauză, tratamentul endocrin trebuie combinat cu un agonist al hormonului de eliberare al hormonului luteinizant (LHRH).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu IBRANCE trebuie inițiat și supravegheat de un medic cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice.

Doze

Doza recomandată este de palbociclib 125 mg o dată pe zi timp de 21 de zile consecutive, urmate de 7 zile fără tratament (schema 3/1), pentru a realiza un ciclu complet de 28 de zile. Tratamentul cu IBRANCE trebuie să fie continuat atâta timp cât pacientul înregistrează un beneficiu clinic de la tratament sau până când apare toxicitatea inacceptabilă.

Atunci când este administrat concomitent cu palbociclib, inhibitorul de aromatază trebuie administrat în conformitate cu schema de tratament prezentată în Rezumatul caracteristicilor produsului. Tratamentul femeilor în pre-/perimenopauză cu combinația palbociclib plus un inhibitor de aromatază trebuie întotdeauna combinat cu un agonist al LHRH (vezi pct. 4.4).

Atunci când este administrat concomitent cu palbociclib, doza recomandată de fulvestrant este de 500 mg, administrată intramuscular în zilele 1, 15, 29 și, ulterior o dată pe lună. Vă rugăm să consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru fulvestrant.

Înainte de a începe tratamentul cu combinația de palbociclib plus fulvestrant și pe parcursul duratei acestuia, femeile în pre-/perimenopauză trebuie să fie tratate cu agoniști de LHRH, în conformitate cu practica clinică locală.

Pacienții trebuie să fie încurajați să își ia doza la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Dacă pacientul are vărsături sau omite o doză, nu trebuie luată o doză suplimentară în aceeași zi. Următoarea doză prescrisă trebuie luată la ora obișnuită.

Ajustări ale dozei

Se recomandă modificarea dozei de IBRANCE în funcție de profilul de siguranță și de tolerabilitate al fiecărui pacient.

Controlul unora dintre reacțiile adverse poate necesita întreruperi/întârzieri temporare ale administrării dozei și/sau reducerea dozei sau oprirea permanentă a terapiei, conform schemelor de reducere a dozei prevăzute în Tabelele 1, 2 și 3 (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Tabelul 1. Modificările recomandate ale dozei de IBRANCE pentru reacții adverse

Nivelul dozei	Doză
Doza recomandată	125 mg/zi
Prima reducere a dozei	100 mg/zi
A doua reducere a dozei	75 mg/zi*

*Dacă este nevoie în continuare de reducerea dozei, sub valoarea de 75 mg/zi, tratamentul se oprește.

Hemoleucograma completă trebuie monitorizată anterior începerii tratamentului cu IBRANCE și la începutul fiecărui ciclu, precum și în ziua 15 din primele 2 cicluri, și așa cum este indicat clinic.

În cazul pacienților care prezintă neutropenie de Grad 1 sau 2, maxim, în primele 6 cicluri, hemoleucogramele complete pentru ciclurile ulterioare trebuie monitorizate la interval de 3 luni, înainte de începutul unui ciclu și așa cum este indicat clinic.

Se recomandă un număr absolut de neutrofile (NAN) $\geq 1000/\text{mm}^3$ și un număr de trombocite $\geq 50000/\text{mm}^3$ pentru administrarea IBRANCE.

Tabelul 2. Modificările și controlul dozei de IBRANCE – toxicități hematologice

Gradul CTCAE	Modificări ale dozei
Grad 1 sau 2	Nu este necesară ajustarea dozei.
Grad 3 ^a	<u>Ziua 1 a ciclului:</u> Se oprește temporar administrarea IBRANCE, până la remiterea la Grad ≤ 2, și se repetă monitorizarea hemoleucogramei complete peste 1 săptămână. Atunci când evenimentul se remite la Grad ≤ 2, se începe ciclul următor cu <i>aceeași doză</i>. <u>Ziua 15 a primelor 2 cicluri:</u> În caz de Grad 3 în ziua 15, se continuă administrarea IBRANCE cu <i>doza curentă</i> pentru a finaliza ciclul și se repetă hemoleucograma completă în ziua 22. În caz de Grad 4 în ziua 22, se consultă instrucțiunile de mai jos privind modificarea dozei pentru Gradul 4. Se va lua în considerare reducerea dozei în cazuri de recuperare prelungită (>1 săptămână) în urma neutropeniei de Grad 3 sau de neutropenie de Grad 3 recurentă în ziua 1 a ciclurilor ulterioare.
Grad 3 NAN ^b (< 1000 până la $500/\text{mm}^3$) + febră $\geq 38,5$ °C și/sau infecție	În orice moment: Se întrerupe temporar administrarea IBRANCE până când evenimentul se remite la Grad ≤ 2. Se reia cu următoarea doză mai scăzută.
Grad 4 ^a	În orice moment: Se întrerupe temporar administrarea IBRANCE până când evenimentul se remite la Grad ≤ 2. Se reia cu următoarea doză mai scăzută.

Clasificare conform CTCAE 4.0.

NAN=număr absolut de neutrofile; CTCAE=Criteriile de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse, LIVN=limita inferioară a valorilor normale

- a. Tabelul se aplică tuturor reacțiilor adverse hematologice, cu excepția limfopeniei (dacă nu este asociată cu evenimente clinice, de exemplu infecții oportuniste).
- b. NAN: Grad 1: NAN $< \text{LIVN} - 1500/\text{mm}^3$; Grad 2: NAN $1000 - < 1500/\text{mm}^3$; Grad 3: NAN $500 - < 1000/\text{mm}^3$; Grad 4: NAN $< 500/\text{mm}^3$.

Tabelul 3. Modificările și controlul dozei de IBRANCE – toxicități non-hematologice

Gradul CTCAE	Modificări ale dozei
Grad 1 sau 2	Nu este necesară ajustarea dozei.
Grad ≥ 3 toxicitate non-hematologică (dacă persistă în ciuda tratamentului medical)	Se întrerupe temporar administrarea până se remit simptomele la: - Grad ≤ 1; - Grad ≤ 2 (dacă nu se consideră drept risc de siguranță pentru pacient) Se reia cu următoarea doză mai scăzută.

Clasificare conform CTCAE 4.0.

CTCAE=Criteriile de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse.

Administrarea IBRANCE trebuie să fie oprită permanent la pacienții cu boală pulmonară interstițială (BPI)/pneumonită severă (vezi pct.4.4).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară nicio ajustare a dozei de IBRANCE la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de IBRANCE pentru pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (Clasele Child-Pugh A și B). Pentru pacienții cu insuficiență hepatică severă (Clasa Child-Pugh C), doza recomandată de IBRANCE este de 75 mg o dată pe zi, conform schemei 3/1 (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei de IBRANCE pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă (clearance-ul creatininei [ClCr] $\geq$ 15 ml/minut). Sunt disponibile date insuficiente de la pacienți care necesită hemodializă pentru a oferi orice recomandări privind ajustarea dozei la această grupă de pacienți. (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Nu există o utilizare relevantă a IBRANCE la copii și adolescenți pentru tratamentul cancerului mamar. Eficacitatea IBRANCE la copii și adolescenți cu vârsta < 18 ani nu a fost demonstrată. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2.

Mod de administrare

IBRANCE se administrează pe cale orală. Trebuie administrat cu alimente, de preferință în timpul mesei, pentru a asigura o expunere uniformă la palbociclib (vezi pct. 5.2). Palbociclib nu trebuie administrat cu grepfrut sau suc de grepfrut (vezi pct. 4.5).

Capsulele de IBRANCE trebuie înghițite întregi (nu trebuie mestecate, sfărâmate sau desfăcute înaintea înghițirii). Nicio capsulă nu trebuie ingerată dacă este sfărâmată, crăpată sau dacă nu este altfel intactă.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Utilizarea preparatelor conținând sunătoare (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Femei în pre-/perimenopauză

Ablația ovariană sau supresia cu un agonist de LHRH este obligatorie atunci când se administrează IBRANCE în asociere cu un inhibitor de aromatază la femei în pre-/perimenopauză, din cauza mecanismului de acțiune al inhibitorilor de aromatază. Administrarea de palbociclib în asociere cu fulvestrant la femei în pre-/perimenopauză a fost studiată doar în combinație cu un agonist LHRH.

Boală viscerală critică

Eficacitatea și siguranța palbociclib nu au fost studiate la pacienți cu boală viscerală critică (vezi pct. 5.1).

Tulburări hematologice

Este recomandată întreruperea dozei, reducerea dozei sau întârziere în începerea ciclurilor de tratament pentru pacienții care dezvoltă neutropenie de Grad 3 sau 4. Trebuie efectuată monitorizarea adecvată (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Boală pulmonară interstițială/pneumonită

Pot apărea BPI și/sau pneumonita severă, care pot pune viața în pericol sau pot fi letale la pacienții tratați cu IBRANCE, în combinație cu terapie endocrină.

În cadrul studiilor clinice (PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3), 1,4% dintre pacienții tratați cu IBRANCE au avut BPI/pneumonită de orice grad, 0,1% au avut gradul 3 și nu a fost raportat niciun caz de gradul 4 sau de deces. După punerea pe piață au fost observate cazuri suplimentare de BPI/pneumonită, cu decese raportate (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie monitorizați pentru simptome pulmonare indicatoare de BPI/ pneumonită (de exemplu hipoxie, tuse, dispnee). La pacienții care au simptome respiratorii noi sau agravate și se suspectează că ar fi dezvoltat BPI/ pneumonită, IBRANCE trebuie întrerupt imediat și pacientul trebuie evaluat. IBRANCE trebuie oprit permanent la pacienții cu BPI sau pneumonită severă (vezi pct. 4.2).

Infecții

Deoarece IBRANCE are proprietăți mielosupresoare, poate predis pune pacienții la infecții.

În studiile clinice randomizate, infecțiile au fost raportate cu o rată mai crescută la pacienții tratați cu IBRANCE, comparativ cu pacienții tratați în brațul de comparație corespunzător. Infecțiile de Grad 3 și Grad 4 au apărut la 5,6% și, respectiv, la 0,9% dintre pacienții tratați cu IBRANCE în orice combinație (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de infecție și tratați așa cum este corespunzător din punct de vedere medical (vezi pct 4.2).

Medicii trebuie să îi avertizeze pe pacienți să raporteze prompt orice episod de febră.

Tromboembolism venos

Au fost raportate evenimente tromboembolice venoase la pacienții tratați cu IBRANCE (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară și tratați așa cum este corespunzător din punct de vedere medical.

Insuficiență hepatică

IBRANCE trebuie administrat cu precauție pacienților cu insuficiență hepatică moderată sau severă, cu monitorizarea riguroasă a semnelor de toxicitate (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Insuficiență renală

IBRANCE trebuie administrat cu precauție pacienților cu insuficiență renală moderată sau severă, cu monitorizarea riguroasă a semnelor de toxicitate (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Tratament concomitent cu inhibitori sau inductori ai CYP3A4

Inhibitorii puternici ai CYP3A4 pot conduce la o toxicitate crescută (vezi pct. 4.5). Utilizarea concomitentă de inhibitori puternici ai CYP3A în timpul tratamentului cu palbociclib trebuie evitată. Administrarea concomitentă trebuie avută în vedere numai după o evaluare atentă a potențialelor beneficii și riscuri. Dacă administrarea concomitentă cu un inhibitor puternic al CYP3A nu poate fi evitată, doza de IBRANCE se reduce la 75 mg o dată pe zi. Atunci când inhibitorul puternic este întrerupt, doza de IBRANCE trebuie crescută (după o perioadă echivalentă cu de 3 – 5 ori timpul de înjumătățire plasmatică al inhibitorului) până la doza utilizată anterior inițierii administrării inhibitorului puternic al CYP3A (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă de inductori ai CYP3A poate conduce la o expunere scăzută la palbociclib și, în consecință, la un risc pentru lipsă de eficacitate. Prin urmare, utilizarea concomitentă de palbociclib cu inductori puternici ai CYP3A4 trebuie să fie evitată. Nu sunt necesare ajustări ale dozei pentru administrarea concomitentă de palbociclib cu inductori moderați ai CYP3A (vezi

pct. 4.5).

Femeile aflate la vârsta fertilă sau partenerii lor

Femeile aflate la vârsta fertilă sau partenerii femeilor aflate la vârsta fertilă trebuie să folosească o metodă contraceptivă deosebit de eficientă în timpul tratamentului cu IBRANCE (vezi pct. 4.6).

Lactoză

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per capsulă, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Palbociclib este metabolizat în principal de CYP3A și de enzima (SULT) sulfotransferază SULT2A1. *In vivo*, palbociclib este un inhibitor slab și dependent de timp al CYP3A.

Efecte ale altor medicamente asupra farmacocineticii palbociclib

Efectul inhibitorilor CYP3A

Administrarea concomitentă de doze repetate de itraconazol 200 mg cu o doză unică de de palbociclib 125 mg a crescut expunerea totală la palbociclib (ASC_{inf}) și concentrația maximă (C_{max}) cu aproximativ 87% și, respectiv 34%, față de o doză unică de palbociclib 125 mg administrată în monoterapie.

Utilizarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP3A, inclusiv, dar nu limitat la claritromicină, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir/ritonavir, nefazodonă, nelfinavir, posaconazol, saquinavir, telaprevir, telitromicină, voriconazol și grepfrut sau suc de grepfrut trebuie evitată (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Nu sunt necesare ajustări ale dozei pentru inhibitori ușori și moderați ai CYP3A.

Efectul inductorilor CYP3A

Administrarea concomitentă de doze repetate de rifampicină 600 mg cu o unică doză de palbociclib 125 mg a scăzut ASC_{inf} și C_{max} ale palbociclib cu 85% și, respectiv, 70%, față de o doză unică de palbociclib 125 mg administrat în monoterapie.

Utilizarea concomitentă cu inductori puternici ai CYP3A inclusiv, dar nu limitat la carbamazepină, enzalutamidă, fenitoină, rifampicină și sunătoare trebuie evitată (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Administrarea concomitentă de doze repetate de modafinil 400 mg, un inductor moderat al CYP3A, cu o doză unică de IBRANCE 125 mg a scăzut ASC_{inf} și C_{max} ale palbociclib cu 32% și, respectiv, 11%, față de o doză unică de IBRANCE 125 mg administrat în monoterapie. Nu sunt necesare ajustări ale dozei pentru inductori moderați ai CYP3A (vezi pct. 4.4).

Efectul agenților reducători de acizi

În condiții postprandiale (ingestia unei mese cu conținut moderat de grăsime), administrarea concomitentă de doze repetate de inhibitor al pompei de protoni (IPP) rabeprazol cu o doză unică de IBRANCE 125 mg a scăzut C_{max} a palbociclib cu 41%, dar a avut un impact limitat asupra ASC_{inf} (scădere de 13%), comparativ cu o doză unică de IBRANCE 125 mg administrat în monoterapie.

În condiții de repaus alimentar, administrarea concomitentă de doze repetate de IPP rabeprazol cu o unică doză de IBRANCE 125 mg a scăzut ASC_{inf} și C_{max} ale palbociclib cu 62% și, respectiv, 80%. Prin urmare, IBRANCE trebuie administrat cu alimente, de preferință în timpul mesei (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Având în vedere efectul redus asupra pH-ului gastric al antagoniștilor de receptori H2 și al antiacidelor locale, comparativ cu IPP, nu este așteptat niciun efect relevant clinic al antagoniștilor de receptori H2 sau al antiacidelor locale asupra expunerii la palbociclib, atunci când palbociclib este administrat cu alimente.

Efectele palbociclib asupra farmacocineticii altor medicamente

Palbociclib este un inhibitor slab și dependent de timp al CYP3A, în cazul administrării dozei zilnice de 125 mg, la starea de echilibru. Administrarea concomitentă de doze repetate de palbociclib cu midazolam a crescut valorile ASC_{inf} și C_{max} ale midazolam cu 61% și, respectiv, 37%, comparativ cu administrarea midazolam în monoterapie.

Poate fi necesară reducerea dozei de substraturi CYP3A sensibile, cu un indice terapeutic îngust (de exemplu alfentanil, ciclosporină, dihidroergotamină, ergotamină, everolimus, fentanil, pimozidă, chinidină, sirolimus și tacrolimus) atunci când sunt administrate concomitent cu IBRANCE, deoarece IBRANCE poate crește expunerea la aceste substraturi.

Interacțiunea medicamentoasă între palbociclib și letrozol

Datele din partea de evaluare a interacțiunilor medicamentoase dintr-un studiu clinic cu pacienți cu cancer mamar au arătat că nu a existat nicio interacțiune medicamentoasă între palbociclib și letrozol, atunci când cele două medicamente au fost administrate concomitent.

Efectul tamoxifenului asupra expunerii la palbociclib

Datele dintr-un studiu despre interacțiunile medicamentoase cu subiecți sănătoși de sex masculin au arătat că expunerile la palbociclib erau comparabile atunci când o doză unică de palbociclib a fost administrată concomitent cu doze repetate de tamoxifen și atunci când palbociclib a fost administrat în monoterapie.

Interacțiunea medicamentoasă între palbociclib și fulvestrant

Datele dintr-un studiu clinic cu pacienți cu cancer mamar au arătat că nu au existat interacțiuni medicamentoase relevante între palbociclib și fulvestrant atunci când cele două medicamente au fost administrate concomitent.

Interacțiunea medicamentoasă între palbociclib și contraceptivele orale

Nu au fost efectuate studii de interacțiune medicamentoasă între palbociclib și contraceptivele orale (vezi pct. 4.6).

Studii *in vitro* cu transportori

Pe baza datelor *in vitro*, se anticipează că palbociclib va inhiba transportul mediat de glicoproteina intestinală P (gp-P) și de proteina de rezistență la cancerul mamar (BCRP). Prin urmare, administrarea de palbociclib concomitent cu medicamente care sunt substrat pentru gp-P (de exemplu digoxină, dabigatran, colchicină) sau BCRP (de exemplu pravastatină, fluvastatină, rosuvastatină, sulfasalazină) poate crește efectul terapeutic al acestora și reacțiile adverse. Pe baza datelor *in vitro*, palbociclib poate inhiba absorbția transportorului cationic organic OCT1 și apoi poate crește expunerea la medicamentele substrat pentru acest transportor (de exemplu metformină).

Interacțiunea medicamentoasă între palbociclib și statine

Utilizarea concomitentă a palbociclib cu statine care sunt substraturi CYP3A4 și/sau BCRP poate crește riscul de rabdomioliză, din cauza concentrației plasmatice crescute de statine. Au fost raportate cazuri de rabdomioliză, inclusiv cazuri letale, în urma administrării concomitente de palbociclib cu simvastatină sau atorvastatină.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă/Contracepția masculină și feminină

Femeile aflate la vârsta fertilă cărora li se administrează acest medicament sau partenerii lor de sex masculin trebuie să folosească metode contraceptive corespunzătoare (de exemplu, contracepția de tip barieră dublă) în timpul tratamentului și pentru cel puțin 3 săptămâni (femeile) sau 14 săptămâni (bărbații) după încheierea tratamentului (vezi pct. 4.5).

Sarcina

Datele provenite din utilizarea palbociclib la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). IBRANCE nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Alăptarea

Nu s-au efectuat studii la om sau animale pentru a evalua efectul palbociclib asupra producerii de lapte, a prezenței sale în laptele matern sau efectele sale asupra copilului alăptat la sân. Nu se cunoaște dacă palbociclib se excretă în laptele uman. Pacientele cărora li se administrează palbociclib nu trebuie să alăpteze.

Fertilitatea

Nu au existat efecte asupra ciclului estral (șobolani femele) sau asupra împerecherii și fertilității la șobolani (masculi sau femele) în studii non-clinice cu privire la funcția de reproducere. Totuși, nu s-au obținut date clinice despre fertilitate la om. Pe baza constatărilor despre organele reproducătoare masculine (degenerare a tubilor seminiferi în testicul, hipospermie epididimală, motilitate și densitate mai scăzută a spermei și secreție prostatică scăzută) în studii non-clinice de siguranță, fertilitatea masculină poate fi compromisă de tratamentul cu palbociclib (vezi pct. 5.3).

Astfel, bărbații pot lua în considerare conservarea spermei anterior începerii tratamentului cu IBRANCE.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

IBRANCE are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, IBRANCE poate cauza oboseală și pacienții trebuie să manifeste precauție atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Profilul general de siguranță al IBRANCE se bazează pe date cumulate de la 872 pacienți cărora li s-a administrat palbociclib în asociere cu terapie endocrină (N=527 în asociere cu letrozol și N=345 în asociere cu fulvestrant), în studii clinice randomizate pentru cancerul mamar avansat sau metastatic HR-pozitiv, HER2-negativ.

Cele mai frecvente ($\geq 20\%$) reacții adverse de orice grad raportate la pacienții cărora li s-a administrat palbociclib în studii clinice randomizate au fost neutropenie, infecții, leucopenie, oboseală, greață,

stomatită, anemie, diaree, alopecie și trombocitopenie. Cele mai frecvente ($\geq 2\%$) reacții adverse la medicament, de Grad ≥ 3 , pentru palbociclib au fost neutropenie, leucopenie, infecții, anemie, creștere a valorii serice a aspartat aminotransferazei (AST), oboseală și creștere a valorii serice a alanin aminotransferazei (ALT).

Reducerea dozei sau modificările dozei din cauza oricărei reacții adverse la medicament s-au efectuat la 38,4% dintre pacienții cărora li s-a administrat IBRANCE în studii clinice randomizate, indiferent de combinație.

Oprirea permanentă din cauza unei reacții adverse la medicament a avut loc la 5,2% dintre pacienții cărora li s-a administrat IBRANCE în studii clinice randomizate, indiferent de combinație.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul 4 include raportări de reacții adverse din datele cumulate de la 3 studii randomizate. Durata medie a tratamentului cu palbociclib din datele totale în momentul analizei supraviețuirii globale (SG) finale a fost de 14,8 luni.

Tabelul 5 include raportări de modificări ale testelor de laborator observate în datele cumulate de la 3 studii randomizate.

Aceste reacții adverse sunt enumerate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și de categoria de frecvență. Categoriile de frecvență sunt definite ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) și mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea scăderii gravității.

Tabelul 4. Reacțiile adverse pe baza datelor cumulate de la 3 studii randomizate (N=872) și pe parcursul experienței după punerea pe piață

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe Frecvență	Toate gradele n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)
Termen preferat^a (TP)	n (%)	n (%)	n (%)
Infecții și infestări			
<i>Foarte frecvente</i>			
Infecții ^b	516 (59,2)	49 (5,6)	8 (0,9)
Tulburări hematologice și limfatice			
<i>Foarte frecvente</i>			
Neutropenie ^c	716 (82,1)	500 (57,3)	97 (11,1)
Leucopenie ^d	424 (48,6)	254 (29,1)	7 (0,8)
Anemie ^e	258 (29,6)	45 (5,2)	2 (0,2)
Trombocitopenie ^f	194 (22,2)	16 (1,8)	4 (0,5)
<i>Frecvente</i>			
Neutropenie febrilă	12 (1,4)	10 (1,1)	2 (0,2)
Tulburări metabolice și de nutriție			
<i>Foarte frecvente</i>			
Scădere a apetitului alimentar	152 (17,4)	8 (0,9)	0 (0,0)
Tulburări ale sistemului nervos			
<i>Frecvente</i>			
Disgeuzie	79 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tulburări oculare			
<i>Frecvente</i>			
Vedere încețoșată	48 (5,5)	1 (0,1)	0 (0,0)
Lacrimație crescută	59 (6,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Xeroftalmie	36 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tulburări vasculare			
<i>Frecvente</i>			
Tromboembolism venos ^l	28 (3,2)	11 (1,3)	7 (0,8)
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			
<i>Frecvente</i>			

Epistaxis	77 (8,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
BPI/pneumonită ⁱ	12 (1,4)	1 (0,1)	0 (0,0)
Tulburări gastro-intestinale			
<i>Foarte frecvente</i>			
Stomatită ^g	264 (30,3)	8 (0,9)	0 (0,0)
Greață	314 (36,0)	5 (0,6)	0 (0,0)
Diaree	238 (27,3)	9 (1,0)	0 (0,0)
Vărsături	165 (18,9)	6 (0,7)	0 (0,0)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			
<i>Foarte frecvente</i>			
Erupție cutanată tranzitorie ^h	158 (18,1)	7 (0,8)	0 (0,0)
Alopecie	234 (26,8)	N/A	N/A
Xerodermie	93 (10,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Frecvente</i>			
Sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară	16 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Mai puțin frecvente</i>			
Lupus eritematos cutanat	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Eritem polimorf	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			
<i>Foarte frecvente</i>			
Oboseală	362 (41,5)	23 (2,6)	2 (0,2)
Astenie	118 (13,5)	14 (1,6)	1 (0,1)
Pirexie	115 (13,2)	1 (0,1)	0 (0,0)
Investigații diagnostice			
<i>Foarte frecvente</i>			
Valori serice crescute ale ALT	92 (10,6)	18 (2,1)	1 (0,1)
Valori serice crescute ale AST	99 (11,4)	25 (2,9)	0 (0,0)
<i>Frecvente</i>			
Valori serice crescute ale creatininei	57 (6,5)	3 (0,3)	2 (0,2)

ALT = alanin aminotransferază; AST = aspartat aminotransferază; BPI = boală pulmonară interstițială; N/n=număr de pacienți; N/A=nu se aplică.

^a TP sunt enumerați în conformitate cu MedDRA 17.1.

^b Infecții include toți TP care fac parte din Clasificarea pe aparate, sisteme și organe Infecții și infestări.

^c Neutropenie include următorii TP: neutropenie, număr de neutrofile scăzut.

^d Leucopenie include următorii TP: leucopenie, număr de globule albe scăzut.

^e Anemie include următorii TP: anemie, hemoglobină scăzută, hematocrit scăzut.

^f Trombocitopenie include următorii TP: trombocitopenie, număr de trombocite scăzut.

^g Stomatită include următorii TP: stomatită aftoasă, cheilită, glosită, glosodinie, ulceratii bucale, inflamație a mucoasei, durere bucală, disconfort orofaringian, durere orofaringiană, stomatită.

^h Erupție cutanată tranzitorie include următorii TP: erupție cutanată tranzitorie, erupție cutanată maculo-papulară, erupție cutanată pruriginoasă, erupție cutanată eritematoasă, erupție cutanată papulară, dermatită, dermatită acneiformă, erupție cutanată toxică.

ⁱ BPI/pneumonita include orice TP raportați care fac parte din Chestionarul standardizat MedDRA pentru boala pulmonară interstițială (limitați).

^j Tromboembolismul venos include următorii TP: embolie pulmonară, embolie, tromboză venoasă profundă, embolie periferică, tromboză.

Tabelul 5. Anomalii ale testelor de laborator observate în datele cumulate de la 3 studii randomizate (N=872)

Anomalii ale testelor de laborator	IBRANCE plus letrozol sau fulvestrant			Brațele de comparație*		
	Toate gradele %	Gradul 3 %	Gradul 4 %	Toate gradele %	Gradul 3 %	Gradul 4 %
Număr de globule albe scăzut	97,4	41,8	1,0	26,2	0,2	0,2
Neutrofile scăzute	95,6	57,5	11,7	17,0	0,9	0,6

Valori serice crescute ale creatininei	95,5	1,6	0,3	86,8	0,0	0,0
Anemie	80,1	5,6	N/A	42,1	2,3	N/A
Număr de trombocite scăzut	65,2	1,8	0,5	13,2	0,2	0,0
Valori serice ale AST crescute	55,5	3,9	0,0	43,3	2,1	0,0
Valori serice ale ALT crescute	46,1	2,5	0,1	33,2	0,4	0,0

AST=aspartat aminotransferază; ALT=alanin aminotransferază; N=număr de pacienți; N/A=nu se aplică.

Notă: Rezultatele de laborator sunt clasificate în conformitate cu gradele de severitate NCI CTCAE versiunea 4.0.

* letrozol sau fulvestrant

Descrierea reacțiilor adverse selectate

În general, neutropenia de orice grad a fost raportată la 716 (82,1%) pacienți cărora li s-a administrat IBRANCE, indiferent de combinație, neutropenia de Grad 3 a fost raportată la 500 (57,3%) pacienți, iar neutropenia de Grad 4 a fost raportată la 97 (11,1%) pacienți (vezi tabelul 4).

Intervalul median până la primul episod de neutropenie de orice grad a fost de 15 zile (12-700 de zile), iar durata mediană a neutropeniei de Grad ≥ 3 a fost de 7 zile, pe parcursul a 3 studii clinice randomizate.

Neutropenia febrilă a fost raportată la 0,9% dintre pacienții cărora li s-a administrat IBRANCE în combinație cu fulvestrant și la 1,7% dintre pacienții cărora li s-a administrat palbociclib în combinație cu letrozol.

Neutropenia febrilă a fost raportată la aproximativ 2% dintre pacienții expuși la IBRANCE pe parcursul programului clinic în general.

Copii și adolescenți

Palbociclib, în asociere cu chimioterapie, a fost evaluat la 79 de pacienți copii și adolescenți cu tumori solide, inclusiv sarcom Ewing r/r (EWS) în studiul A5481092 (vezi pct. 5.1). Profilul de siguranță al palbociclib la această grupă de pacienți copii și adolescenți a fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut la grupa de pacienți adulți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În eventualitatea unui supradozaj cu palbociclib, se poate produce atât toxicitate gastro-intestinală (de exemplu greață, vărsături), cât și toxicitate hematologică (de exemplu neutropenie) și trebuie asigurate măsuri suportive generale.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antineoplazice, inhibitori de protein kinază; codul ATC: L01EF01.

Mecanism de acțiune

Palbociclib este un inhibitor înalt selectiv, reversibil, al kinazelor ciclin-dependente (KCD) 4 și 6. Ciclina D1 și KCD 4/6 se află în aval de multiple căi de semnalizare care conduc la proliferare celulară.

Efecte farmacodinamice

Prin inhibarea KCD 4/6, palbociclib a redus proliferarea celulară prin blocarea progresiei celulelor din faza G1 în faza S a ciclului celular. Testarea palbociclib pe un grup de linii celulare de cancer mamar profilate molecular a arătat o activitate crescută împotriva cancerelor mamare lumenale, în special a cancerelor mamare ER-pozitive. În liniile celulare testate, pierderea de retinoblastom (Rb) a fost asociată cu pierderea activității palbociclib. Totuși, într-un studiu de monitorizare cu probe tumorale proaspete nu a fost observată nicio relație între expresia RB1 și răspunsul tumorii. În mod similar, nu a fost observată nicio relație în urma analizei răspunsului modelelor palbociclib *in vivo* cu xenogrefe derivate de la pacient (modele PDX). Datele clinice disponibile sunt raportate la pct. Eficacitate și siguranță clinică (vezi pct. 5.1).

Electrofiziologie cardiacă

Efectul palbociclib asupra intervalului QT corectat pentru frecvență cardiacă (QTc) a fost evaluat utilizând electrocardiograma (ECG) corelată cu timpul evaluând modificarea față de valoarea inițială și datele farmacocinetice corespunzătoare de la 77 de pacienți cu cancer mamar avansat. Palbociclib nu a prelungit QTc într-o măsură relevantă clinic pentru doza recomandată de 125 mg zilnic (Schema 3/1).

Eficacitate și siguranță clinică

Studiul randomizat de fază 3 PALOMA-2: IBRANCE în combinație cu letrozol

Eficacitatea palbociclib în combinație cu letrozol comparativ cu letrozol plus placebo a fost evaluată într-un studiu multicentric internațional randomizat, dublu orb, controlat cu placebo, cu grupuri paralele, efectuat la femei cu cancer mamar avansat local sau metastatic ER-pozitiv, HER2-negativ care nu putea fi tratat prin rezecție sau radioterapie cu intenție curativă cărora nu li s-a administrat anterior tratament sistemic pentru boala lor în stadiu avansat.

Au fost randomizate în total 666 de femei în postmenopauză, în raport 2:1 către brațul palbociclib plus letrozol sau brațul placebo plus letrozol și au fost stratificate în funcție de localizarea bolii (viscerală sau non-viscerală), intervalul fără boală de la terminarea tratamentului (neo)adjuvant până la recurența bolii (metastaze de novo versus ≤ 12 luni și versus > 12 luni) și de tipul tratamentelor antineoplazice (neo)adjuvante anterioare (cu tratament hormonal anterior sau fără tratament hormonal anterior). Pacientele cu boală viscerală simptomatică avansată, cu risc de complicații care pun viața în pericol pe termen scurt (incluzând paciente cu efuziuni masive necontrolate [pleurale, pericardice, peritoneale], limfangită pulmonară și implicare hepatică peste 50%) nu au fost eligibile pentru înrolarea în studiu.

Pacientele au continuat să primească tratamentul alocat până la progresia obiectivă a bolii, deteriorare simptomatică, toxicitate inacceptabilă, deces sau retragere a consimțământului, oricare a survenit mai întâi. Trecerea de la un braț de tratament la altul nu a fost permisă.

Caracteristicile demografice și prognostice la momentul inițial au fost echilibrate între brațul palbociclib plus letrozol și brațul placebo plus letrozol. Vârsta mediană a pacientelor înrolate în acest studiu a fost de 62 de ani (interval 28 – 89), 48,3% dintre paciente făcuseră chimioterapie și 56,3% urmaseră tratament antihormonal (neo)adjuvant anterior diagnosticului lor de cancer mamar avansat, în timp de 37,2% din paciente nu utilizaseră niciun tratament sistemic anterior (neo)adjuvant. Majoritatea pacientelor (97,4%) au avut boală metastazată la momentul inițial, 23,6% din paciente au avut numai boală osoasă și 49,2% din paciente au avut boală viscerală.

Criteriul principal al studiului a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) evaluată în concordanță cu Criteriile de Evaluare a Răspunsului în Tumorile Solide (RECIST) v1.1, așa cum a fost evaluată de către investigator. Criteriile secundare de evaluare a eficacității au inclus răspunsul obiectiv (RO), răspunsul cu beneficiu clinic (RBC), siguranța și schimbarea în calitatea vieții (QoL).

La data limită de colectare a datelor, 26 februarie 2016, studiul și-a îndeplinit criteriul principal de îmbunătățire a SFP. Rata de risc (RR) observată a fost de 0,576 (ÎI 95%: 0,46 – 0,72) în favoarea palbociclib plus letrozol, cu o valoare p a testului log-rank stratificat (unilateral) < 0,000001. O analiză actualizată a criteriilor finale principale și secundare a fost efectuată după o perioadă de monitorizare suplimentară de 15 luni (data limită de colectare a datelor: 31 mai 2017). Au fost observate în total 405 evenimente SFP; 245 evenimente (55,2%) în brațul palbociclib plus letrozol și, respectiv, 160 (72,1%) în brațul de comparație.

Tabelul 6 prezintă rezultatele de eficacitate pe baza analizei primare și a celei actualizate din studiul PALOMA-2, așa cum au fost evaluate de investigator și de analiza independentă.

Tabelul 6. PALOMA-2 (populația cu intenție de tratament) – Rezultate de eficacitate pe baza datelor limită de colectare primare și actualizate

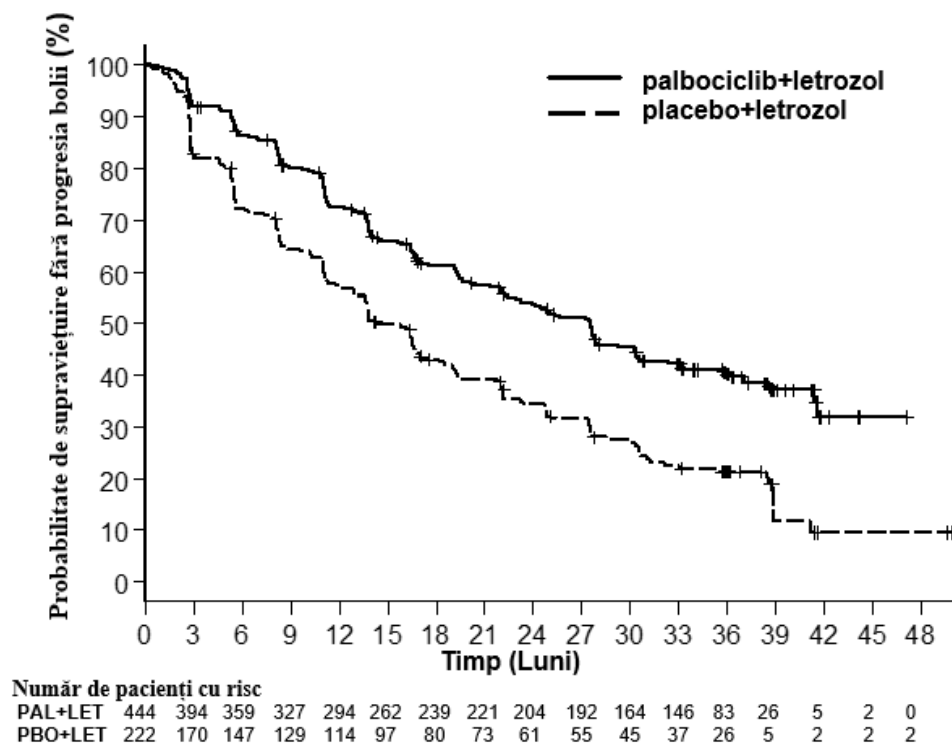
	Analiza primară (data limită de colectare 26 februarie 2016)		Analiza actualizată (data limită de colectare 31 mai 2017)	
	IBRANCE plus letrozol (N = 444)	Placebo plus letrozol (N = 222)	IBRANCE plus letrozol (N = 444)	Placebo plus letrozol (N = 222)
Supraviețuirea fără progresia bolii după evaluarea investigatorului				
Număr de evenimente (%)	194 (43,7)	137 (61,7)	245 (55,2)	160 (72,1)
SFP mediană [luni (ÎÎ 95%)]	24,8 (22,1, NE)	14,5 (12,9, 17,1)	27,6 (22,4, 30,3)	14,5 (12,3, 17,1)
Rata de risc [(ÎÎ 95%) și valoarea p]	0,576 (0,463, 0,718), p< 0,000001		0,563 (0,461, 0,687), p< 0,000001	
Supraviețuirea fără progresia bolii după evaluarea independentă				
Număr de evenimente (%)	152 (34,2)	96 (43,2)	193 (43,5)	118 (53,2)
SFP mediană [luni (ÎÎ 95%)]	30,5 (27,4, NE)	19,3 (16,4, 30,6)	35,7 (27,7, 38,9)	19,5 (16,6, 26,6)
Rata de risc (ÎÎ 95%) și valoarea p unilaterală	0,653 (0,505, 0,844), p=0,000532		0,611 (0,485, 0,769), p=0,000012	
RO* [% (ÎÎ 95%)]	46,4 (41,7, 51,2)	38,3 (31,9, 45,0)	47,5 (42,8, 52,3)	38,7 (32,3, 45,5)
RO* (boală măsurabilă) [% (ÎÎ 95%)]	60,7 (55,2, 65,9)	49,1 (41,4, 56,9)	62,4 (57,0, 67,6)	49,7 (42,0, 57,4)
RBC* [% (ÎÎ 95%)]	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=număr de pacienți; ÎI=interval de încredere; NE=ne-estimabil; RO=răspuns obiectiv; RBC=răspuns cu beneficiu clinic; SFP=supraviețuirea fără progresia bolii.

* Rezultatele pentru criteriile secundare se bazează pe răspunsuri confirmate și neconfirmate în conformitate cu RECIST 1.1.

Curbele Kaplan-Meier pentru SFP pe baza datei limită de colectare actualizate 31 mai 2017 sunt prezentate în Figura 1 de mai jos.

Figura 1. Diagrama Kaplan-Meier a supraviețuirii fără progresia bolii (evaluarea investigatorului, populația cu intenție de tratament) – studiul PALOMA-2 (31 mai 2017)



PAL=palbociclib; LET=letrozol; PBO=placebo

O serie de analize SFP de subgrup prespecificate au fost efectuate pe baza factorilor de prognostic și a caracteristicilor de la momentul inițial pentru a investiga consecvența internă a efectului tratamentului. A fost observată o reducere a riscului de progresie a bolii sau deces în favoarea brațului palbociclib plus letrozol la toate subgrupurile individuale de pacienți definite de factorii de stratificare și caracteristicile de la momentul inițial în analiza primară și în cea actualizată.

Pe baza datei limită de colectare a datelor 31 mai 2017, această reducere a riscului a continuat să fie observată la următoarele subgrupuri: (1) pacienți fie cu metastaze viscerale (RR de 0,62 [ÎI 95%: 0,47, 0,81], supraviețuirea fără progresia bolii mediană [SFPm] 19,3 luni comparativ cu 12,3 luni) sau fără metastaze viscerale (RR de 0,50 [ÎI 95%: 0,37, 0,67], SFPm 35,9 luni comparativ cu 17,0 luni) și (2) pacienți având numai boală osoasă (RR de 0,41 [ÎI 95%: 0,26, 0,63], SFPm 36,2 luni comparativ cu 11,2 luni) sau fără boală osoasă (RR de 0,62 [ÎI 95%: 0,50, 0,78], SFPm 24,2 luni comparativ cu 14,5 luni). În mod similar, o reducere a riscului de progresie a bolii sau deces la brațul palbociclib plus letrozol a fost observată la 512 pacienți a căror tumoră a avut un răspuns pozitiv la testul imunohistochimic (IHC) pentru proteina Rb (RR de 0,543 [ÎI 95%: 0,433, 0,681], SFPm 27,4 luni versus 13,7 luni). Pentru 51 de pacienți cu răspuns negativ la testul IHC pentru proteina Rb, diferența dintre brațele de tratament palbociclib plus letrozol față de, respectiv, placebo plus letrozol nu a fost statistic semnificativă (RR de 0,868 [ÎI 95%: 0,424, 1,777], SFPm 23,2 versus 18,5 luni).

Rezultate adiționale de eficacitate (RO și timpul până la răspuns [TRT]) evaluate în subgrupurile de pacienți cu sau fără boală viscerală pe baza datei limită de colectare actualizate 31 mai 2017 sunt prezentate în Tabelul 7.

Tabelul 7. Rezultatele de evaluare a eficacității la pacienții cu boală viscerală sau non-viscerală din studiul PALOMA-2 (populația cu intenție de tratament; data limită de colectare 31 mai 2017)

	Boală viscerală		Boală non-viscerală	
	IBRANCE plus letrozol (N=214)	Placebo plus letrozol (N=110)	IBRANCE plus letrozol (N=230)	Placebo plus letrozol (N=112)
RO [% (Î 95%)]	59,8 (52,9, 66,4)	46,4 (36,8, 56,1)	36,1 (29,9, 42,7)	31,3 (22,8, 40,7)
TRT, Mediană [luni] (interval)	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=număr de pacienți; Î=interval de încredere; RO=răspuns obiectiv pe baza răspunsurilor confirmate și neconfirmate în conformitate cu RECIST 1.1; TRT=timpul până la primul răspuns tumoral.

În momentul analizelor actualizate, intervalul median de la randomizare până la al doilea tratament ulterior a fost de 38,8 luni în brațul palbociclib + letrozol și 28,8 luni în brațul placebo + letrozol, RR 0,73 (Î 95%: 0,58, 0,91).

Rezultatele analizei finale ale SG din studiul PALOMA-2 sunt prezentate în Tabelul 8. După un timp median de monitorizare de 90 de luni, rezultatele finale ale SG nu au fost semnificative statistic. Diagrama Kaplan-Meier a SG este prezentată în Figura 2.

Tabelul 8. PALOMA-2 (populația cu intenție de tratament) – Rezultatele finale ale supraviețuirii globale

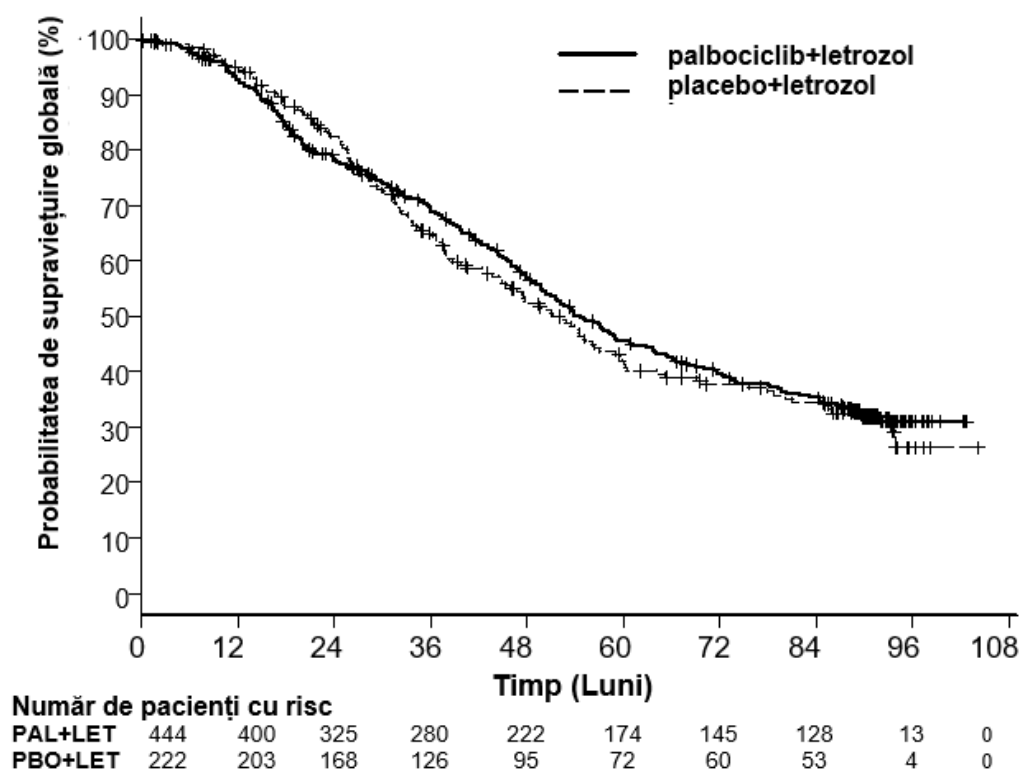
Supraviețuirea globală (SG) finală (Data limită de colectare a datelor 15 noiembrie 2021)		
	IBRANCE plus letrozol (N=444)	Placebo plus letrozol (N=222)
Număr de evenimente (%)	273 (61,5)	132 (59,5)
Număr de subiecți care rămân în monitorizare (%)	112 (25,2)	43 (19,4)
SG mediană (luni [Î 95%])	53,9 (49,8, 60,8)	51,2 (43,7, 58,9)
Rata de risc (Î 95%) și valoarea p [†]	0,956 (0,777, 1,177), p=0,6755 ^{†*}	

Î= interval de încredere.

* Nesemnificativ statistic.

[†] valoarea p bilaterală din testul log-rank stratificat pe localizarea bolii (viscerală vs. non-viscerală) per randomizare.

Figura 2. Diagrama Kaplan-Meier a supraviețuirii globale (populația cu intenție de tratament) –PALOMA-2



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

Studiul randomizat de fază 3 PALOMA-3: IBRANCE în combinație cu fulvestrant

Eficacitatea palbociclib în combinație cu fulvestrant față de fulvestrant plus placebo a fost evaluată într-un studiu multicentric internațional randomizat, dublu orb, cu grupuri paralele, efectuat la femei cu cancer mamar HR-pozitiv, HER2-negativ avansat local care nu putea fi tratat prin rezecție sau radioterapie cu intenție curativă sau metastazat, indiferent de starea lor referitoare la menopauză, a căror boală a progresat după tratamentul endocrin anterior în configurație (neo)adjuvantă sau metastazată.

În total, 521 de femei în pre-/peri- și postmenopauză a căror afecțiune a progresat după sau în interval de 12 luni de la terminarea tratamentului endocrin adjuvant, ori după sau în interval de 1 lună de la tratamentul endocrin anterior pentru boală în stadiu avansat, au fost randomizate 2:1 către palbociclib plus fulvestrant sau placebo plus fulvestrant și stratificate după sensibilitatea dovedită la tratamentul hormonal anterior, starea referitoare la menopauză la intrarea în studiu (pre-/peri- versus postmenopauză) și prezența metastazelor viscerale. La femeile în pre-/peri-/menopauză s-a administrat agonistul LHRH goserelină. Pacientele cu boală viscerală simptomatică avansată/metastazată, cu risc de complicații care pun viața în pericol pe termen scurt (incluzând paciente cu efuziuni masive necontrolate [pleurale, pericardice, peritoneale], limfangită pulmonară și implicare hepatică peste 50%) nu au fost eligibile pentru înrolarea în studiu.

Pacientele au continuat să primească tratamentul alocat până la progresia obiectivă a bolii, deteriorare simptomatică, toxicitate inacceptabilă, deces sau retragere a consimțământului, oricare a survenit mai întâi. Trecerea de la un braț de tratament la altul nu a fost permisă.

Caracteristicile demografice și prognostice la momentul inițial au fost echilibrate între brațul palbociclib plus fulvestrant și brațul placebo plus fulvestrant. Vârsta mediană a pacienților înrolați în acest studiu a fost de 57 de ani (interval 29 – 88). În fiecare braț de tratament majoritatea pacienților au fost caucaziene, au avut o sensibilitate dovedită la tratamentul hormonal anterior și erau în

postmenopauză. Aproximativ 20% dintre paciente erau în pre-/perimenopauză. Toate pacientele au utilizat anterior tratament sistemic și majoritatea pacientelor din fiecare braț de tratament a utilizat anterior un regim de chimioterapie pentru diagnosticul lor primar. Mai mult de jumătate (62%) au avut un SP ECOG de 0, 60% au avut metastaze viscerale și 60% au utilizat anterior mai mult de 1 regim hormonal pentru diagnosticul lor primar.

Criteriul principal al studiului a fost SFP evaluată de investigator, în conformitate cu RECIST 1.1. Analizele SFP de susținere s-au bazat pe o evaluare radiologică centrală independentă. Criteriile secundare au inclus RO, RBC, SG, siguranța și criteriul compus al intervalului de timp până la deteriorare (ITD) pentru durere.

Studiul și-a atins criteriul principal de prelungire a SFP evaluată de investigator la analiza intermediară realizată la 82% din evenimentele SFP planificate; rezultatele au intersectat limita de eficacitate prespecificată Haybittle-Peto ($\alpha=0,00135$), demonstrând o prelungire semnificativă statistic a SFP și un efect semnificativ clinic al tratamentului. O actualizare mai precisă a datelor de eficacitate este raportată în Tabelul 9.

După un interval median de monitorizare de 45 de luni, analiza SG finale a fost efectuată pe baza a 310 evenimente (60% dintre pacienții randomizați). A fost observată o diferență de 6,9 luni pentru SG mediană în brațul cu administrare de palbociclib plus fulvestrant, comparativ cu brațul cu administrare placebo plus fulvestrant; acest rezultat nu a fost semnificativ statistic la nivelul de semnificație predeterminat de 0,0235 (unilateral). În brațul cu administrare placebo plus fulvestrant, 15,5% dintre pacienții randomizați au fost tratați cu palbociclib și alți inhibitori CDK ca terapii ulterioare, ca urmare a progresiei bolii.

Rezultatele privind SFP după evaluarea investigatorului și datele privind SG finală din studiul PALOMA-3 sunt prezentate în Tabelul 9. Diagramele Kaplan-Meier relevante sunt prezentate în Figurile 3 și respectiv 4.

Tabelul 9. Rezultate de eficacitate – studiul PALOMA-3 (evaluarea investigatorului, populație cu intenție de tratament)

	Analiza actualizată (Data limită de colectare 23 octombrie 2015)	
	IBRANCE plus fulvestrant (N=347)	Placebo plus fulvestrant (N=174)
Supraviețuirea fără progresia bolii (SFP)		
Număr de evenimente	200 (57,6)	133 (76,4)
Mediană [luni (Î 95%)]	11,2 (9,5 – 12,9)	4,6 (3,5 – 5,6)
Rata de risc (Î 95%) și valoarea p	0,497 (0,398-0,620), p< 0,000001	
Criteriile secundare de evaluare a eficacității		
RO [% (Î 95%)]	26,2 (21,7, 31,2)	13,8 (9,0, 19,8)
RO (boală măsurabilă) [% (Î 95%)]	33,7 (28,1, 39,7)	17,4 (11,5, 24,8)
RBC [% (Î 95%)]	68,0 (62,8, 72,9)	39,7 (32,3 – 47,3)
Supraviețuirea globală finală (SG) (data limită de colectare 13 aprilie 2018)		
Număr de evenimente (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Mediană [luni (Î 95%)]	34,9 (28,8, 40,0)	28,0 (23,6, 34,6)
Rata de risc (Î 95%) și valoarea p [†]	0,814 (0,644, 1,029) p=0.0429 ^{†*}	

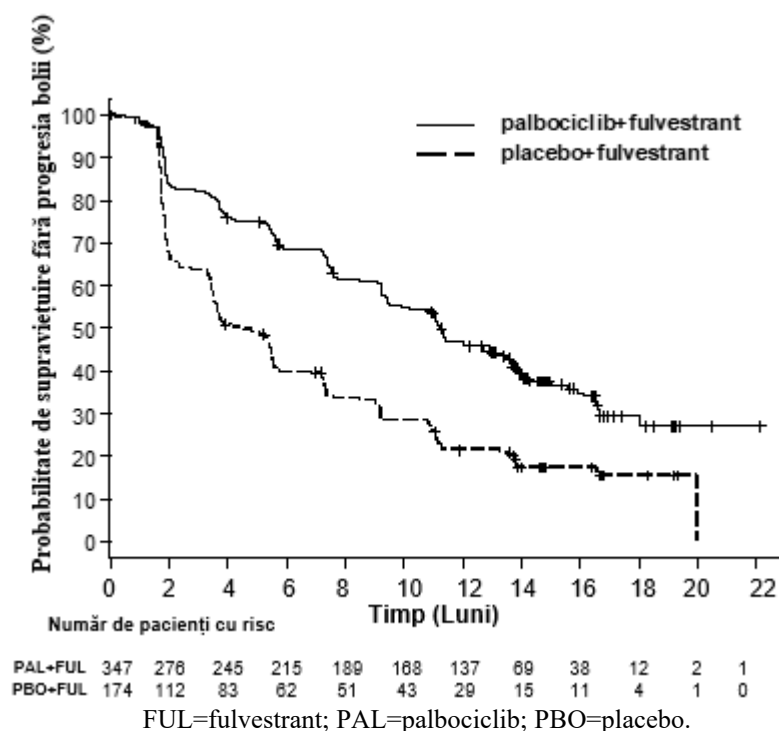
RBC=răspuns cu beneficiu clinic; Î=interval de încredere; N=număr de pacienți; RO=răspuns obiectiv. Rezultatele la obiectivul secundar se bazează pe răspunsuri confirmate și neconfirmate în conformitate cu RECIST 1.1.

* Nu este semnificativă statistic.

	Analiza actualizată (Data limită de colectare 23 octombrie 2015)	
	IBRANCE plus fulvestrant (N=347)	Placebo plus fulvestrant (N=174)

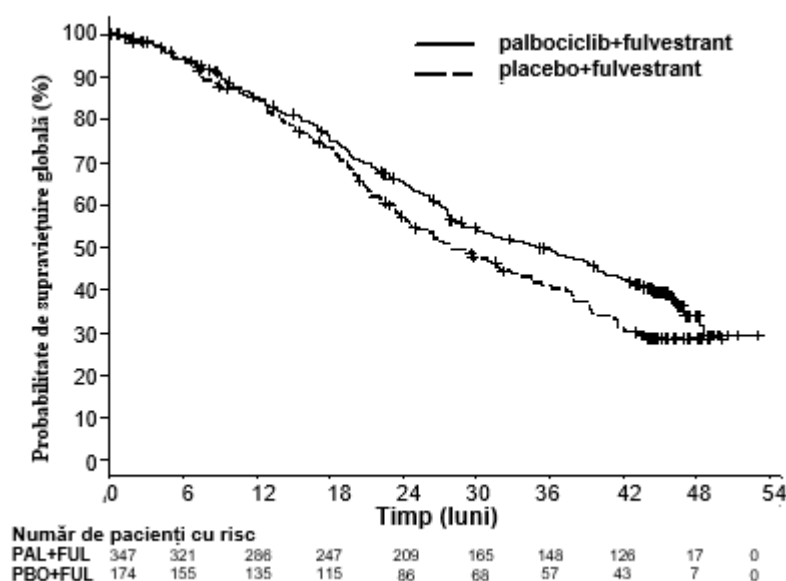
† Valoarea p unilaterală din testul log-rank stratificat în funcție de prezența metastazelor viscerale și sensibilitatea la tratamentul endocrin anterior per randomizare.

Figura 3. Diagrama Kaplan-Meier a supraviețuirii fără progresia bolii (evaluarea investigatorului, populația cu intenție de tratament) – studiul PALOMA-3 (data limită de colectare a datelor 23 octombrie 2015)



A fost observată o reducere a riscului de progresie a bolii sau deces în brațul de tratament cu palbociclib plus fulvestrant la toate subgrupurile individuale de pacienți definite de factorii de stratificare și caracteristicile de la momentul inițial. Aceasta a fost evidentă pentru femeile în pre-/perimenopauză (RR de 0,46 [ÎI 95%: 0,28 – 0,75]) și la femeile în postmenopauză (RR de 0,52 [ÎI 95%: 0,40 – 0,66]) și la paciențele cu localizare viscerală a bolii metastazate (RR de 0,50 [ÎI 95%: 0,38 – 0,65]) și cu localizare non-viscerală a bolii metastazate (RR de 0,48 [ÎI 95%: 0,33 – 0,71]). Au fost de asemenea observate beneficii indiferent de liniile de tratament anterior în configurația metastazată, fie 0 (RR de 0,59 [ÎI 95%: 0,37 – 0,93]), 1 (RR de 0,46 [ÎI 95%: 0,32 – 0,64]), 2 (RR de 0,48 [ÎI 95%: 0,30 – 0,76]), sau ≥ 3 linii (RR de 0,59 [ÎI 95%: 0,28 – 1,22]).

Figura 4. Diagrama Kaplan-Meier a supraviețuirii globale (populația cu intenție de tratament) – studiul PALOMA-3 (data limită de colectare a datelor 13 aprilie 2018)



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

Rezultate adiționale de eficacitate (RO și TRT) evaluate în subgrupurile de pacienți cu sau fără boală viscerală sunt prezentate în Tabelul 10.

Table 10. Rezultatele de evaluare a eficacității în boala viscerală și non-viscerală din studiul PALOMA-3 (populația cu intenție de tratament)

	Boală viscerală		Boală non-viscerală	
	IBRANCE plus fulvestrant (N=206)	Placebo plus fulvestrant (N=105)	IBRANCE plus fulvestrant (N=141)	Placebo plus fulvestrant (N=69)
RO [% (ÎI 95%)]	35,0 (28,5, 41,9)	13,3 (7,5, 21,4)	13,5 (8,3, 20,2)	14,5 (7,2, 25,0)
TRT, Mediană [luni (interval)]	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=număr de pacienți; ÎI=interval de încredere; RO=răspuns obiectiv pe baza răspunsurilor confirmate și neconfirmate în conformitate cu RECIST 1.1; TRT=timpul până la primul răspuns tumoral.

Simptomele raportate de pacienți au fost evaluate utilizând chestionarul privind calitatea vieții (QLQ)-C30 de la Organizația Europeană pentru Cercetarea și Tratarea Cancerului (EORTC) și modulul său pentru cancerul mamar (EORTC QLQ-BR23). În total, 335 de pacienți din brațul de tratament cu palbociclib plus fulvestrant și 166 de pacienți din brațul de tratament cu fulvestrant în monoterapie au completat chestionarul la momentul inițial și la cel puțin o vizită ulterioară momentului inițial.

Intervalul de timp până la deteriorare a fost prestabilit ca intervalul de timp între momentul inițial și prima creștere cu ≥ 10 puncte față de momentul inițial a punctajelor cu privire la simptomul durere. Adăugarea palbociclib la fulvestrant a dus la ameliorarea simptomelor prin întârzierea semnificativă a intervalul de timp până la deteriorare pentru durere comparativ cu placebo plus fulvestrant (mediana 8,0 luni versus 2,8 luni; RR = 0,64 [ÎI 95% 0,49 - 0,85]; $p < 0,001$).

Copii și adolescenți

O parte în regim deschis, randomizată, de fază 2, a studiului A5481092 a comparat eficacitatea asocierii dintre palbociclib cu irinotecan (IRN) și temozolomidă (TMZ) față de combinația IRN și

TMZ pentru tratamentul copiilor și adolescenților (vârsta de la 2 până la < 18 ani) și adulților tineri (vârsta de la 18 la 20 ani) cu sarcom Ewing r/r pentru care nu este disponibil tratamentul standard.

Analiza interimară prespecificată a fost efectuată pe baza celor 33 de evenimente de supraviețuire fără evenimente (EFS) (61,1% din 54 de participanți). RR observată pentru palbociclib + IRN + TMZ comparativ cu IRN + TMZ a fost de 2,03 (Î 95%: 0,902, 4,572; valoarea p stratificată unilaterală = 0,9621).

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu IBRANCE la toate subgrupurile de copii și adolescenți în tratament pentru cancerul mamar (vezi pct. 4.2 pentru informații despre utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica palbociclib a fost caracterizată la pacienți cu tumori solide, inclusiv cancer mamar în stadiu avansat, și la voluntari sănătoși.

Absorbție

Media C_{max} pentru palbociclib este observată în general între 6 și 12 ore după administrarea orală. Biodisponibilitatea medie absolută a palbociclib după o doză de 125 mg administrată oral este de 46%. În intervalul de doze de la 25 mg la 225 mg, aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) și C_{max} cresc, în general, proporțional cu doza. Starea de echilibru a fost atinsă în decurs de 8 zile, ca urmare a administrării de doze repetate o dată pe zi. În cazul administrării de doze repetate o dată pe zi, palbociclib se acumulează cu o rată mediană de acumulare de 2,4 (interval 1,5 – 4,2).

Efectul alimentelor

Absorbția și expunerea palbociclib au fost foarte scăzute la aproximativ 13% din populație, în condiții de repaus alimentar. Ingestia de alimente a crescut expunerea la palbociclib în acest mic subgrup de populație, dar nu a modificat expunerea la palbociclib la restul populației într-o măsură relevantă clinic. Comparativ cu palbociclib administrat în condiții de repaus alimentar nocturn, ASC_{inf} și C_{max} ale palbociclib au crescut cu 21% și 38% atunci când a fost administrat cu alimente cu conținut ridicat de grăsimi, cu 12% și 27% atunci când a fost administrat cu alimente cu conținut scăzut de grăsimi și cu 13% și 24% împreună cu alimente cu conținut moderat de grăsimi, când fiecare dintre acestea au fost oferite cu 1 oră înainte și 2 ore după doza de palbociclib. În plus, ingestia de alimente a redus semnificativ variabilitatea expunerii la palbociclib între subiecți și la același subiect. Pe baza acestor rezultate, palbociclib trebuie luat cu alimente (vezi pct. 4.2).

Distribuție

Legarea palbociclib de proteinele plasmatice umane *in vitro* a fost de ~85%, indiferent de concentrație. Frația medie nelegată (f_u) de palbociclib în plasma umană *in vivo* a crescut treptat odată cu deteriorarea funcției hepatice. Nu a existat nicio tendință evidentă privind f_u medie de palbociclib în plasma umană *in vivo* odată cu deteriorarea funcției renale. *In vitro*, captarea palbociclib în hepatocitele umane a avut loc, în principal, prin difuziune pasivă. Palbociclib nu este un substrat pentru OATP1B1 sau OATP1B3.

Metabolizare

Studiile *in vitro* și *in vivo* indică faptul că palbociclib prezintă o metabolizare hepatică extensivă la om. În urma administrării orale a unei doze unice de 125 mg de [^{14}C]palbociclib la om, căile metabolice primare majore pentru palbociclib au implicat oxidarea și sulfonarea, acilarea și glucuronoconjugarea contribuind în calitate de căi minore. Palbociclib a fost principala entitate circulantă plasmatică derivată din medicament.

Majoritatea materialului a fost excretat ca metaboliți. În materiile fecale, palbociclib conjugat cu acid sulfamic a fost principalul component legat de medicament, reprezentând 25,8% din doza administrată. Studiile *in vitro* cu hepatocite umane, enzimele hepatice din citosol și fracțiunile S9, precum și sulfotransferaza recombinantă (SULT) au indicat că CYP3A și SULT2A1 sunt în principal implicate în metabolizarea palbociclib.

Eliminare

Media geometrică a clearance-ului oral aparent (Cl/F) al palbociclib a fost de 63 l/oră, iar timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost de 28,8 ore la pacienții cu cancer mamar în stadiu avansat. La 6 subiecți sănătoși de sex masculin cărora li s-a administrat oral o doză unică de [¹⁴C]palbociclib, o mediană de 92% din totalul dozei radioactive administrate a fost recuperată în 15 zile; calea principală de excreție (74% din doză) a fost prin materiile fecale, cu 17% din doză recuperată din urină. Excreția de palbociclib nemodificat în materiile fecale și urină a fost de 2% și, respectiv, 7% din doza administrată.

In vitro, palbociclib nu este un inhibitor al CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 și 2D6, și nu este un inductor al CYP1A2, 2B6, 2C8 și 3A4 la concentrațiile relevante clinic.

Evaluările *in vitro* indică faptul că palbociclib are potențial scăzut de a inhiba activitățile transportorului anionic organic (TAO)1, TAO3, ale transportorului cationic organic (TCO)2, ale polipeptidului transportor al anionilor organici (PTAO)1B1, PTAO1B3 și ale pompei de export a sărurilor biliare (BSEP) la concentrațiile relevante clinic.

Grupe speciale de pacienți

Vârstă, sex și greutate corporală

Pe baza unei analize farmacocinetice populaționale la 183 pacienți cu cancer (50 de pacienți de sex masculin și 133 de pacienți de sex feminin, cu vârsta cuprinsă între 22 și 89 de ani, și greutatea corporală variind de la 38 la 123 kg), sexul nu a avut niciun efect asupra expunerii la palbociclib, iar vârsta și greutatea corporală nu au avut niciun efect clinic important asupra expunerii la palbociclib.

Copii și adolescenți

Expunerea la palbociclib la copii, adolescenți și adulți tineri cu tumori solide r/r a fost similară între grupele de vârstă (≤ 6 ani, > 6 până la < 12 ani, ≥ 12 până la < 18 ani și ≥ 18 ani), în cadrul intervalului de doze de 55 – 95 mg/m² (doza de palbociclib normalizată în funcție de suprafața corporală), cu administrare pe cale orală, o dată pe zi, în zilele de la 1 la 14, urmată de 7 zile pauză. Expunerea la palbociclib la starea de echilibru în cazul administrării dozei de 75 mg/m² o dată pe zi la grupa de pacienți copii și adolescenți a fost similară cu cea observată la participanții adulți în cazul administrării dozei aprobate de 125 mg o dată pe zi (cu administrare o dată pe zi, în zilele de la 1 la 21, urmată de 7 zile pauză).

Insuficiență hepatică

Datele dintr-un studiu farmacocinetic la subiecți cu grade diferite ale funcției hepatice indică faptul că expunerea la palbociclib liber (ASC_{inf} a fracției neconjugate) a scăzut cu 17% la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară (Clasa Child-Pugh A) și a crescut cu 34% și 77% la subiecții cu insuficiență hepatică moderată (Clasa Child-Pugh B), respectiv severă (Clasa Child-Pugh C), față de subiecții cu funcție hepatică normală. Expunerea maximă la palbociclib liber (C_{max} a fracției neconjugate) a crescut cu 7%, 38% și 72% pentru insuficiența hepatică ușoară, moderată și respectiv severă, față de subiecții cu funcție hepatică normală. În plus, pe baza unei analize farmacocinetice populaționale care a inclus 183 de pacienți cu cancer avansat, în care 40 de pacienți aveau insuficiență hepatică ușoară pe baza clasificării Institutului Național de Cancer (INC) (bilirubina totală $\leq$ limita superioară a valorilor normale (LSVN) și aspartat aminotransferaza (AST) $>$ LSVN sau bilirubina totală $> 1,0$ până la $1,5 \times$ LSVN și orice valoare a AST), insuficiența hepatică ușoară nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii palbociclib.

Insuficiență renală

Datele dintr-un studiu farmacocinetic la subiecți cu grade diferite ale funcției renale indică faptul că expunerea totală la palbociclib (ASC_{inf}) a crescut cu 39%, 42% și 31% la subiecții cu insuficiență renală ușoară ($60 \text{ ml/minut} \leq ClCr < 90 \text{ ml/minut}$), moderată ($30 \text{ ml/minut} \leq ClCr < 60 \text{ ml/minut}$) și, respectiv, severă ($ClCr < 30 \text{ ml/minut}$), față de subiecții cu funcție renală normală ($ClCr \geq 90 \text{ ml/minut}$). Expunerea maximă la palbociclib (C_{max}) a crescut cu 17%, 12% și 15% pentru insuficiența renală ușoară, moderată și, respectiv, severă, față de subiecții cu funcție renală normală. În plus, pe baza unei analize farmacocinetice populaționale care a inclus 183 de pacienți cu cancer avansat, din care 73 de pacienți aveau insuficiență renală ușoară și 29 de pacienți aveau insuficiență renală moderată, insuficiența renală ușoară și moderată nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii palbociclib. Farmacocinetica palbociclib nu a fost studiată la pacienții care necesită hemodializă.

Rasă

Într-un studiu de farmacocinetică efectuat la voluntari sănătoși, valorile ASC_{inf} și C_{max} pentru palbociclib au fost cu 30% și respectiv 35% mai mari la subiecții japonezi, comparativ cu subiecții non-asiatici, după administrarea orală a unei doze unice. Totuși, această observație nu a fost reprodusă în mod sistematic în cadrul studiilor ulterioare cu pacienții cu cancer mamar japonezi sau asiatici, după administrarea de doze repetate. Pe baza analizei datelor cumulative de farmacocinetică, siguranță și eficacitate în cadrul populațiilor asiatice și non-asiatice, nu se consideră necesară nicio ajustare a dozei pentru pacienții de rasă asiatică.

5.3 Date preclinice de siguranță

Constatările principale despre organul țintă în urma administrării dozelor unice și/sau repetate au inclus efecte asupra organelor hematolimpopoietice și organelor reproducătoare masculine la șobolan și câine, și efecte asupra oaselor și incisivi cu creștere activă exclusiv la șobolan. Aceste toxicități sistemice au fost observate, în general, la expuneri relevante clinic pe baza ASC. A fost stabilită inversarea parțială până la completă a efectelor asupra sistemelor hematolimpopoietic și reproducător masculin și asupra incisivilor, în timp ce efectul asupra oaselor nu a fost inversat în urma unei perioade fără administrare a dozelor de 12 săptămâni. În plus, au fost identificate efecte cardiovasculare (prelungire a intervalului QTc, ritm cardiac scăzut și interval RR crescut și tensiune arterială sistolică crescută) la câini telemăsurați, la valori de expunere de ≥ 4 ori expunerea clinică la om, bazată pe C_{max} .

Carcinogenitate

Carcinogenitatea palbociclib a fost evaluată în cadrul unui studiu de 6 luni, efectuat la șoareci transgenici și unui studiu de 2 ani efectuat la șobolani. Rezultatele de carcinogenitate au fost negative pentru palbociclib la șoareci transgenici la doze de până la 60 mg/kg/zi (valoarea dozei la care nu se observă reacții adverse [NOEL] la o expunere de aproximativ 11 ori mai mare decât expunerea clinică la om, bazată pe ASC). Constatările neoplazice asociate palbociclib la șobolani au inclus o incidență crescută de tumori cu celule microgliale în sistemul nervos central al masculilor, la o doză de 30 mg/kg/zi ; nu au existat constatări neoplazice la femelele de șobolan, la nicio doză de până la 200 mg/kg/zi . NOEL pentru efectele de carcinogenitate asociată palbociclib a fost de 10 mg/kg/zi (de aproximativ 2 ori mai mare decât expunerea clinică la om bazată pe ASC) și de 200 mg/kg/zi (de aproximativ 4 ori mai mare decât expunerea clinică la om bazată pe ASC) la masculi și, respectiv, la femele. Nu este cunoscută relevanța pentru om a constatărilor neoplazice la șobolanii masculi.

Genotoxicitate

Palbociclib nu a fost mutagen într-un test de mutație inversă bacteriană (Ames) și nu a indus aberații cromozomiale structurale în testul *in vitro* pentru aberații cromozomiale ale limfocitelor umane.

Palbociclib a indus micronucleii printr-un mecanism aneugenic la celule ovariene de hamster chinezesc *in vitro* și în măduva osoasă a șobolanilor masculi la doze $\geq 100 \text{ mg/kg/zi}$. Expunerea animalelor la valori ale dozelor la care nu se observă reacții adverse pentru aneugenicitate a fost de aproximativ 7 ori expunerea clinică la om bazată pe ASC.

Afectarea fertilității

Palbociclib nu a afectat împerecherea sau fertilitatea la șobolanii femele la nicio doză testată până la 300 mg/kg/zi (aproximativ de 3 ori expunerea clinică la om bazată pe ASC) și nu au fost observate efecte adverse în țesuturile reproducătoare feminine în studii de toxicitate cu doză repetată până la 300 mg/kg/zi la șobolan și 3 mg/kg/zi la câine (aproximativ de 5 și, respectiv, 3 ori expunerea clinică umană bazată pe ASC).

Se consideră că palbociclib are potențial de a deteriora funcția de reproducere și fertilitatea la bărbați pe baza constatărilor non-clinice la șobolan și câine. Constatările legate de palbociclib în testicul, epididim, prostată și veziculele seminale au inclus greutate scăzută a organului, atrofie sau degenerare, hipospermie, detritus celular intratubular, motilitate și densitate mai scăzută a spermei și secreție scăzută. Aceste constatări au fost observate la șobolan și/sau la câine la expuneri de ≥ 9 ori sau subterapeutice comparativ cu expunerea clinică umană bazată pe ASC, respectiv. Reversibilitatea parțială a efectelor asupra organelor reproducătoare masculine a fost observată la șobolan și câine după o perioadă fără doze de 4 și respectiv 12 săptămâni. În ciuda acestor constatări la nivelul organelor reproducătoare masculine, nu a existat niciun efect asupra împerecherii sau fertilității la șobolanii masculi la niveluri de expunere proiectate de 13 ori față de expunerea clinică umană bazată pe ASC.

Toxicitate asupra dezvoltării

Palbociclib este un inhibitor reversibil al kinazelor ciclin-dependente 4 și 6 care sunt implicate în reglarea ciclului celular. Prin urmare, ar putea prezenta un risc de afectare fetală dacă este folosit în timpul sarcinii. Palbociclib a fost fetotoxic la animalele gestante. A fost observată o incidență crescută a variației scheletice (incidență crescută a unei coaste prezente la cea de-a șaptea vertebră cervicală) la ≥ 100 mg/kg/zi la șobolan. Au fost observate greutate corporale fetale scăzute la doza toxică maternă de 300 mg/kg/zi la șobolan (de 3 ori expunerea clinică umană bazată pe ASC) și o incidență crescută a variațiilor scheletice, inclusiv falange mici la membrele anterioare, la doza toxică maternă de 20 mg/kg/zi la iepuri (de 4 ori expunerea clinică umană bazată pe ASC). Expunerea fetală reală și transferul transplacentar nu au fost examinate.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Celuloză microcristalină
Lactoză monohidrat
Amidonglicolat de sodiu tip A
Siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu

Capsula

Gelatină
Oxid roșu de fier (E172)
Oxid galben de fier (E172)
Dioxid de titan (E171)

Cerneală pentru inscripționare

Șelac
Dioxid de titan (E171)

Hidroxid de amoniu (soluție 28%)
Propilenglicol
Simeticonă

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PVC-PCTFE-PVC/Al conținând 7 capsule (o capsulă per spațiu). Fiecare cutie conține 21 capsule (cutie cu 3 blistere) sau 63 capsule (cutie cu 9 blistere).

Flacoane din PEID cu capac din PP ce conțin 21 capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

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

8. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

IBRANCE 75 mg capsule

EU/1/16/1147/001

EU/1/16/1147/002

EU/1/16/1147/007

IBRANCE 100 mg capsule

EU/1/16/1147/003

EU/1/16/1147/004

EU/1/16/1147/008

IBRANCE 125 mg capsule

EU/1/16/1147/005

EU/1/16/1147/006

EU/1/16/1147/009

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 09 noiembrie 2016

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 16 iulie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

IBRANCE 75 mg comprimate filmate
IBRANCE 100 mg comprimate filmate
IBRANCE 125 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

IBRANCE 75 mg comprimate filmate
Fiecare comprimat filmat conține palbociclib 75 mg.

IBRANCE 100 mg comprimate filmate
Fiecare comprimat filmat conține palbociclib 100 mg.

IBRANCE 125 mg comprimate filmate
Fiecare comprimat filmat conține palbociclib 125 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

IBRANCE 75 mg comprimate filmate
Comprimate filmate rotunde, de 10,3 mm, de culoare violet deschis, marcate cu „Pfizer” pe o față și cu „PBC 75” pe cealaltă față.

IBRANCE 100 mg comprimate filmate
Comprimate filmate ovale, de 15,0 x 8,0 mm, de culoare verde, marcate cu „Pfizer” pe o față și cu „PBC 100” pe cealaltă față.

IBRANCE 125 mg comprimate filmate
Comprimate filmate ovale, de 16,2 x 8,6 mm, de culoare violet deschis, marcate cu „Pfizer” pe o față și cu „PBC 125” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

IBRANCE este indicat în tratamentul cancerului mamar avansat local sau metastatic, pozitiv pentru receptorul pentru hormoni (HR) și negativ pentru receptorul 2 pentru factorul uman de creștere epidermală (HER2):

- în asociere cu un inhibitor de aromatază
- în asociere cu fulvestrant la femei cărora li s-a administrat tratament endocrin anterior (vezi pct. 5.1)

La femeile în pre- sau perimenopauză, tratamentul endocrin trebuie combinat cu un agonist al hormonului de eliberare al hormonului luteinizant (LHRH).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu IBRANCE trebuie inițiat și supravegheat de un medic cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice.

Doze

Doza recomandată este de palbociclib 125 mg o dată pe zi timp de 21 de zile consecutive, urmate de 7 zile fără tratament (schema 3/1), pentru a realiza un ciclu complet de 28 de zile. Tratamentul cu IBRANCE trebuie să fie continuat atâta timp cât pacientul înregistrează un beneficiu clinic de la tratament sau până când apare toxicitatea inacceptabilă.

Atunci când este administrat concomitent cu palbociclib, inhibitorul de aromatază trebuie administrat în conformitate cu schema de tratament prezentată în Rezumatul caracteristicilor produsului. Tratamentul femeilor în pre-/perimenopauză cu combinația palbociclib plus un inhibitor de aromatază trebuie întotdeauna combinat cu un agonist al LHRH (vezi pct. 4.4).

Atunci când este administrat concomitent cu palbociclib, doza recomandată de fulvestrant este de 500 mg, administrată intramuscular în zilele 1, 15, 29 și, ulterior o dată pe lună. Vă rugăm să consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru fulvestrant.

Înainte de a începe tratamentul cu combinația de palbociclib plus fulvestrant și pe parcursul duratei acestuia, femeile în pre-/perimenopauză trebuie să fie tratate cu agoniști de LHRH, în conformitate cu practica clinică locală.

Pacienții trebuie să fie încurajați să își ia doza la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Dacă pacientul are vărsături sau omite o doză, nu trebuie luată o doză suplimentară în aceeași zi. Următoarea doză prescrisă trebuie luată la ora obișnuită.

Ajustări ale dozei

Se recomandă modificarea dozei de IBRANCE în funcție de profilul de siguranță și de tolerabilitate al fiecărui pacient.

Controlul unora dintre reacțiile adverse poate necesita întreruperi/întârzieri temporare ale administrării dozei și/sau reducerea dozei sau oprirea permanentă a terapiei, conform schemelor de reducere a dozei prevăzute în Tabelele 1, 2 și 3 (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Tabelul 1. Modificările recomandate ale dozei de IBRANCE pentru reacții adverse

Nivelul dozei	Doză
Doza recomandată	125 mg/zi
Prima reducere a dozei	100 mg/zi
A doua reducere a dozei	75 mg/zi*

*Dacă este nevoie în continuare de reducere a dozei sub valoarea de 75 mg/zi, tratamentul se oprește.

Hemoleucograma completă trebuie monitorizată anterior începerii tratamentului cu IBRANCE și la începutul fiecărui ciclu, precum și în ziua 15 din primele 2 cicluri, și așa cum este indicat clinic.

În cazul pacienților care prezintă neutropenie de Grad 1 sau 2, maxim, în primele 6 cicluri, hemoleucogramele complete pentru ciclurile ulterioare trebuie monitorizate la interval de 3 luni, înainte de începutul unui ciclu și așa cum este indicat clinic.

Se recomandă un număr absolut de neutrofile (NAN) $\geq 1000/\text{mm}^3$ și un număr de trombocite $\geq 50000/\text{mm}^3$ pentru administrarea IBRANCE.

Tabelul 2. Modificările și controlul dozei de IBRANCE – toxicități hematologice

Gradul CTCAE	Modificări ale dozei
Grad 1 sau 2	Nu este necesară ajustarea dozei.
Grad 3 ^a	<u>Ziua 1 a ciclului:</u> Se oprește temporar administrarea IBRANCE, până la remiterea la Grad ≤ 2, și se repetă monitorizarea hemoleucogramei complete peste 1 săptămână. Atunci când evenimentul se remite la Grad ≤ 2, se începe ciclul următor cu <i>aceeași doză</i>. <u>Ziua 15 a primelor 2 cicluri:</u> În caz de Grad 3 în ziua 15, se continuă administrarea IBRANCE cu <i>doza curentă</i> pentru a finaliza ciclul și se repetă hemoleucograma completă în ziua 22. În caz de Grad 4 în ziua 22, se consultă instrucțiunile de mai jos privind modificarea dozei pentru Gradul 4. Se va lua în considerare reducerea dozei în cazuri de recuperare prelungită (> 1 săptămână) în urma neutropeniei de Grad 3 sau de neutropenie de Grad 3 recurentă în ziua 1 a ciclurilor ulterioare.
Grad 3 NAN ^b (< 1000 până la $500/\text{mm}^3$) + febră $\geq 38,5$ °C și/sau infecție	În orice moment: Se întrerupe temporar administrarea IBRANCE până când evenimentul se remite la Grad ≤ 2. Se reia cu următoarea doză mai scăzută.
Grad 4 ^a	În orice moment: Se întrerupe temporar administrarea IBRANCE până când evenimentul se remite la Grad ≤ 2. Se reia cu următoarea doză mai scăzută.

Clasificare conform CTCAE 4.0.

NAN=număr absolut de neutrofile; CTCAE=Criteriile de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse, LIVN=limita inferioară a valorilor normale

- a. Tabelul se aplică tuturor reacțiilor adverse hematologice cu excepția limfopeniei (dacă nu este asociată cu evenimente clinice, de exemplu infecții oportuniste).
- b. NAN: Grad 1: NAN $< \text{LIVN} - 1500/\text{mm}^3$; Grad 2: NAN $1000 - < 1500/\text{mm}^3$;
Grad 3: NAN $500 - < 1000/\text{mm}^3$; Grad 4: NAN $< 500/\text{mm}^3$.

Tabelul 3. Modificările și controlul dozei de IBRANCE – toxicități non-hematologice

Gradul CTCAE	Modificări ale dozei
Grad 1 sau 2	Nu este necesară ajustarea dozei.
Grad ≥ 3 toxicitate non-hematologică (dacă persistă în ciuda tratamentului medical)	Se întrerupe temporar administrarea până se remit simptomele la: • Grad ≤ 1; • Grad ≤ 2 (dacă nu se consideră drept risc de siguranță pentru pacient) Se reia cu următoarea doză mai scăzută.

Clasificare conform CTCAE 4.0.

CTCAE=Criteriile de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse.

Administrarea IBRANCE trebuie să fie oprită permanent la pacienții cu boală pulmonară interstițială (BPI)/pneumonită severă (vezi pct.4.4).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară nicio ajustare a dozei de IBRANCE la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de IBRANCE pentru pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (Clasele Child-Pugh A și B). Pentru pacienții cu insuficiență hepatică severă (Clasa Child-Pugh C), doza recomandată de IBRANCE este de 75 mg o dată pe zi conform schemei 3/1 (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei de IBRANCE pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă (clearance-ul creatininei [ClCr] $\geq$ 15 ml/minut). Sunt disponibile date insuficiente de la pacienți care necesită hemodializă pentru a oferi orice recomandări privind ajustarea dozei la această grupă de pacienți. (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Nu există o utilizare relevantă a IBRANCE la copii și adolescenți pentru tratamentul cancerului mamar. Eficacitatea IBRANCE la copii și adolescenți cu vârsta < 18 ani nu a fost demonstrată. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2.

Mod de administrare

IBRANCE se administrează pe cale orală. Comprimatele pot fi administrate cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2). Palbociclib nu trebuie administrat cu grepfrut sau suc de grepfrut (vezi pct. 4.5).

Comprimatele de IBRANCE trebuie înghițite întregi (nu trebuie mestecate, sfărâmate sau divizate înaintea înghițirii). Niciun comprimat nu trebuie ingerat dacă este sfărâmat, crăpat sau dacă este altfel decât intact.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Utilizarea preparatelor conținând sunătoare (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Femei în pre-/perimenopauză

Ablația ovariană sau supresia cu un agonist de LHRH este obligatorie atunci când se administrează IBRANCE în asociere cu un inhibitor de aromatază la femei în pre-/perimenopauză, din cauza mecanismului de acțiune al inhibitorilor de aromatază. Administrarea de palbociclib în asociere cu fulvestrant la femei în pre-/perimenopauză a fost studiată doar în combinație cu un agonist LHRH.

Boală viscerală critică

Eficacitatea și siguranța palbociclib nu au fost studiate la pacienți cu boală viscerală critică (vezi pct. 5.1).

Tulburări hematologice

Este recomandată întreruperea dozei, reducerea dozei sau întârziere în începerea ciclurilor de tratament pentru pacienții care dezvoltă neutropenie de Grad 3 sau 4. Trebuie efectuată monitorizarea adecvată (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Boală pulmonară interstițială/pneumonie

Pot apărea BPI și/sau pneumonie severă, care pot pune viața în pericol sau pot fi letale la pacienții tratați cu IBRANCE, în combinație cu terapie endocrină.

În cadrul studiilor clinice (PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3), 1,4% dintre pacienții tratați cu IBRANCE au avut BPI/pneumonită de orice grad, 0,1% au avut gradul 3 și nu a fost raportat niciun caz de gradul 4 sau de deces. După punerea pe piață au fost observate cazuri suplimentare de BPI/pneumonită, cu decese raportate (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie monitorizați pentru simptome pulmonare indicatoare de BPI/ pneumonită (de exemplu hipoxie, tuse, dispnee). La pacienții care au simptome respiratorii noi sau agravate și se suspectează că ar fi dezvoltat BPI/ pneumonită, IBRANCE trebuie întrerupt imediat și pacientul trebuie evaluat. IBRANCE trebuie să fie oprit permanent la pacienții cu BPI sau pneumonită severă (vezi pct. 4.2).

Infecții

Deoarece IBRANCE are proprietăți mielosupresoare, poate predispune pacienții la infecții.

În studiile clinice randomizate, infecțiile au fost raportate cu o rată mai crescută la pacienții tratați cu IBRANCE comparativ cu pacienții tratați în brațul de comparație corespunzător. Infecțiile de Grad 3 și Grad 4 au apărut la 5,6% și, respectiv, la 0,9% dintre pacienții tratați cu IBRANCE în orice combinație (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de infecție și tratați așa cum este corespunzător din punct de vedere medical (vezi pct. 4.2).

Medicii trebuie să îi avertizeze pe pacienți să raporteze prompt orice episod de febră.

Tromboembolism venos

Au fost raportate evenimente tromboembolice venoase la pacienții tratați cu IBRANCE (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară și tratați așa cum este corespunzător din punct de vedere medical.

Insuficiență hepatică

IBRANCE trebuie administrat cu precauție pacienților cu insuficiență hepatică moderată sau severă, cu monitorizarea riguroasă a semnelor de toxicitate (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Insuficiență renală

IBRANCE trebuie administrat cu precauție pacienților cu insuficiență renală moderată sau severă, cu monitorizarea riguroasă a semnelor de toxicitate (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Tratament concomitent cu inhibitori sau inductori ai CYP3A4

Inhibitorii puternici ai CYP3A4 pot conduce la o toxicitate crescută (vezi pct. 4.5). Utilizarea concomitentă de inhibitori puternici ai CYP3A în timpul tratamentului cu palbociclib trebuie evitată. Administrarea concomitentă trebuie avută în vedere numai după o evaluare atentă a potențialelor beneficii și riscuri. Dacă administrarea concomitentă cu un inhibitor puternic al CYP3A nu poate fi evitată, doza de IBRANCE se reduce la 75 mg o dată pe zi. Atunci când inhibitorul puternic este întrerupt, doza de IBRANCE trebuie crescută (după o perioadă echivalentă cu de 3 – 5 ori timpul de înjumătățire plasmatică al inhibitorului) până la doza utilizată anterior inițierii administrării inhibitorului puternic al CYP3A (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă de inductori ai CYP3A poate conduce la o expunere scăzută la palbociclib și, în consecință, la un risc pentru lipsă de eficacitate. Prin urmare, utilizarea concomitentă de palbociclib cu inductori puternici ai CYP3A4 trebuie să fie evitată. Nu sunt necesare ajustări ale

dozei pentru administrarea concomitentă de palbociclib cu inductori moderați ai CYP3A (vezi pct. 4.5).

Femeile aflate la vârsta fertilă sau partenerii lor

Femeile aflate la vârsta fertilă sau partenerii femeilor aflate la vârsta fertilă trebuie să folosească o metodă contraceptivă deosebit de eficientă în timpul tratamentului cu IBRANCE (vezi pct. 4.6).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Palbociclib este metabolizat în principal de CYP3A și de enzima (SULT) sulfotransferază SULT2A1. *In vivo*, palbociclib este un inhibitor slab și dependent de timp al CYP3A.

Efecte ale altor medicamente asupra farmacocineticii palbociclib

Efectul inhibitorilor CYP3A

Administrarea concomitentă de doze repetate de itraconazol 200 mg cu o doză unică de palbociclib 125 mg a crescut expunerea totală la palbociclib (ASC_{inf}) și concentrația maximă (C_{max}) cu aproximativ 87% și, respectiv 34%, față de o doză unică de palbociclib 125 mg administrată în monoterapie.

Utilizarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP3A, inclusiv, dar nu limitat la claritromicină, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir/ritonavir, nefazodonă, nelfinavir, posaconazol, saquinavir, telaprevir, telitromicină, voriconazol și grepfrut sau suc de grepfrut trebuie evitată (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Nu sunt necesare ajustări ale dozei pentru inhibitori ușori și moderați ai CYP3A.

Efectul inductorilor CYP3A

Administrarea concomitentă de doze repetate de rifampicină 600 mg cu o doză unică de palbociclib 125 mg a scăzut ASC_{inf} și C_{max} ale palbociclib cu 85% și, respectiv, 70%, față de o doză unică de palbociclib 125 mg administrat în monoterapie.

Utilizarea concomitentă cu inductori puternici ai CYP3A inclusiv, dar nu limitat la carbamazepină, enzalutamidă, fenitoină, rifampicină și sunătoare trebuie evitată (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Administrarea concomitentă de doze repetate de modafinil 400 mg, un inductor moderat al CYP3A, cu o doză unică de IBRANCE 125 mg a scăzut ASC_{inf} și C_{max} ale palbociclib cu 32% și, respectiv, 11%, față de o doză unică de IBRANCE 125 mg administrat în monoterapie. Nu sunt necesare ajustări ale dozei pentru inductori moderați ai CYP3A (vezi pct. 4.4).

Efectul agenților reducători de acizi

Administrarea concomitentă de doze repetate de IPP rabeprazol cu o doză unică de un comprimat IBRANCE 125 mg, în condiții de repaus alimentar nu a avut niciun efect asupra ratei și măsurii de absorbție a palbociclib comparativ cu o doză unică de un comprimat IBRANCE 125 mg administrat în monoterapie.

Având în vedere efectul redus asupra pH-ului gastric al antagoniștilor de receptori H2 și al antiacidelor locale, comparativ cu IPP, nu este așteptat niciun efect relevant clinic al antagoniștilor de receptori H2 sau al antiacidelor locale asupra expunerii la palbociclib.

Efectele palbociclib asupra farmacocineticii altor medicamente

Palbociclib este un inhibitor slab și dependent de timp al CYP3A în cazul administrării dozei zilnice de 125 mg, la starea de echilibru. Administrarea concomitentă de doze multiple de palbociclib cu

midazolam a crescut valorile ASC_{inf} și C_{max} ale midazolam cu 61% și, respectiv, 37%, comparativ cu administrarea midazolam în monoterapie.

Poate fi necesară reducerea dozei de substraturi CYP3A sensibile cu un indice terapeutic îngust (de exemplu alfentanil, ciclosporină, dihidroergotamină, ergotamină, everolimus, fentanil, pimozidă, chinidină, sirolimus și tacrolimus) atunci când sunt administrate concomitent cu IBRANCE, deoarece IBRANCE poate crește expunerea la aceste substraturi.

Interacțiunea medicamentoasă între palbociclib și letrozol

Datele din partea de evaluare a interacțiunilor medicamentoase dintr-un studiu clinic cu pacienți cu cancer mamar au arătat că nu a existat nicio interacțiune medicamentoasă între palbociclib și letrozol atunci când cele două medicamente au fost administrate concomitent.

Efectul tamoxifenului asupra expunerii la palbociclib

Datele dintr-un studiu despre interacțiunile medicamentoase cu subiecți sănătoși de sex masculin au arătat că expunerile la palbociclib erau comparabile atunci când o doză unică de palbociclib a fost administrată concomitent cu doze repetate de tamoxifen și atunci când palbociclib a fost administrat în monoterapie.

Interacțiunea medicamentoasă între palbociclib și fulvestrant

Datele dintr-un studiu clinic cu pacienți cu cancer mamar au arătat că nu au existat interacțiuni medicamentoase relevante între palbociclib și fulvestrant atunci când cele două medicamente au fost administrate concomitent.

Interacțiunea medicamentoasă între palbociclib și contraceptivele orale

Nu au fost efectuate studii de interacțiune medicamentoasă între palbociclib și contraceptivele orale (vezi pct. 4.6).

Studii *in vitro* cu transportori

Pe baza datelor *in vitro*, se anticipează că palbociclib va inhiba transportul mediat de glicoproteina intestinală P (gp-P) și de proteina de rezistență la cancerul mamar (BCRP). Prin urmare, administrarea de palbociclib concomitent cu medicamente care sunt substrat pentru gp-P (de exemplu digoxină, dabigatran, colchicină) sau BCRP (de exemplu pravastatină, rosuvastatină, fluvastatină, sulfasalazină) poate crește efectul terapeutic al acestora și reacțiile adverse. Pe baza datelor *in vitro*, palbociclib poate inhiba absorbția transportorului cationic organic OCT1 și apoi poate crește expunerea la medicamentele substrat pentru acest transportor (de exemplu metformină).

Interacțiunea medicamentoasă între palbociclib și statine

Utilizarea concomitentă a palbociclib cu statine care sunt substraturi CYP3A4 și/sau BCRP poate crește riscul de rabdomioliză, din cauza concentrației plasmatice crescute de statine. Au fost raportate cazuri de rabdomioliză, inclusiv cazuri letale, în urma administrării concomitente de palbociclib cu simvastatină sau atorvastatină.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă/Contracepția masculină și feminină

Femeile aflate la vârsta fertilă cărora li se administrează acest medicament sau partenerii lor de sex masculin trebuie să folosească metode contraceptive corespunzătoare (de exemplu, contracepția de tip

barieră dublă) în timpul tratamentului și pentru cel puțin 3 săptămâni (femeile) sau 14 săptămâni (bărbații) după încheierea tratamentului (vezi pct. 4.5).

Sarcina

Datele provenite din utilizarea palbociclib la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). IBRANCE nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Alăptarea

Nu s-au efectuat studii la om sau animale pentru a evalua efectul palbociclib asupra producerii de lapte, a prezenței sale în laptele matern sau efectele sale asupra copilului alăptat la sân. Nu se cunoaște dacă palbociclib se excretă în laptele uman. Pacientele cărora li se administrează palbociclib nu trebuie să alăpteze.

Fertilitatea

Nu au existat efecte asupra ciclului estral (șobolani femele) sau asupra împerecherii și fertilității la șobolani (masculi sau femele) în studii non-clinice cu privire la funcția de reproducere. Totuși, nu s-au obținut date clinice despre fertilitate la om. Pe baza constatărilor despre organele reproducătoare masculine (degenerarea tubilor seminiferi în testicul, hipospermie epididimală, motilitate și densitate mai scăzută a spermei și secreție prostatică scăzută) în studii non-clinice de siguranță, fertilitatea masculină poate fi compromisă de tratamentul cu palbociclib (vezi pct. 5.3). Astfel, bărbații pot lua în considerare conservarea spermei anterior începerii tratamentului cu IBRANCE.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

IBRANCE are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, IBRANCE poate cauza oboseală și pacienții trebuie să manifeste precauție atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Profilul general de siguranță al IBRANCE se bazează pe date cumulate de la 872 pacienți cărora li s-a administrat palbociclib în asociere cu terapie endocrină (N=527 în asociere cu letrozol și N=345 în asociere cu fulvestrant), în studii clinice randomizate pentru cancerul mamar avansat sau metastatic HR-pozitiv, HER2-negativ.

Cele mai frecvente ($\geq 20\%$) reacții adverse de orice grad raportate la pacienții cărora li s-a administrat palbociclib în studii clinice randomizate au fost neutropenie, infecții, leucopenie, oboseală, greață, stomatită, anemie, diaree, alopecie și trombocitopenie. Cele mai frecvente ($\geq 2\%$) reacții adverse la medicament, de Grad ≥ 3 , pentru palbociclib au fost neutropenie, leucopenie, infecții, anemie, creștere a valorii serice a aspartat aminotransferazei (AST), oboseală și creștere a valorii serice a alanin aminotransferazei (ALT).

Reducerea dozei sau modificările dozei din cauza oricărei reacții adverse la medicament s-au efectuat la 38,4% dintre pacienții cărora li s-a administrat IBRANCE în studii clinice randomizate, indiferent de combinație.

Oprirea permanentă din cauza unei reacții adverse la medicament a avut loc la 5,2% dintre pacienții cărora li s-a administrat IBRANCE în studii clinice randomizate, indiferent de combinație.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul 4 include raportări de reacții adverse din datele cumulate de la 3 studii randomizate. Durata medie a tratamentului cu palbociclib din datele totale în momentul analizei SG finale a fost de 14,8 luni.

Tabelul 5 include raportări de modificări ale testelor de laborator observate în datele cumulate de la 3 studii randomizate.

Aceste reacții adverse sunt enumerate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și de categoria de frecvență. Categoriile de frecvență sunt definite ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) și mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea scăderii gravității.

Tabelul 4. Reacțiile adverse pe baza datelor cumulate de la 3 studii randomizate (N=872) și pe parcursul experienței după punerea pe piață

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe Frecvență	Toate gradele n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)
Termen preferat^a (TP)	n (%)	n (%)	n (%)
Infecții și infestări			
<i>Foarte frecvente</i>			
Infecții ^b	516 (59,2)	49 (5,6)	8 (0,9)
Tulburări hematologice și limfatice			
<i>Foarte frecvente</i>			
Neutropenie ^c	716 (82,1)	500 (57,3)	97 (11,1)
Leucopenie ^d	424 (48,6)	254 (29,1)	7 (0,8)
Anemie ^e	258 (29,6)	45 (5,2)	2 (0,2)
Trombocitopenie ^f	194 (22,2)	16 (1,8)	4 (0,5)
<i>Frecvente</i>			
Neutropenie febrilă	12 (1,4)	10 (1,1)	2 (0,2)
Tulburări metabolice și de nutriție			
<i>Foarte frecvente</i>			
Scăderea apetitului alimentar	152 (17,4)	8 (0,9)	0 (0,0)
Tulburări ale sistemului nervos			
<i>Frecvente</i>			
Disgeuzie	79 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tulburări oculare			
<i>Frecvente</i>			
Vedere încețoșată	48 (5,5)	1 (0,1)	0 (0,0)
Lacrimație crescută	59 (6,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Xeroftalmie	36 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tulburări vasculare			
<i>Frecvente</i>			
Tromboembolism venos ^l	28 (3,2)	11 (1,3)	7 (0,8)
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			
<i>Frecvente</i>			
Epistaxis	77 (8,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
BPI/pneumonită ⁱ	12 (1,4)	1 (0,1)	0 (0,0)
Tulburări gastro-intestinale			
<i>Foarte frecvente</i>			
Stomatită ^g	264 (30,3)	8 (0,9)	0 (0,0)
Greață	314 (36,0)	5 (0,6)	0 (0,0)
Diaree	238 (27,3)	9 (1,0)	0 (0,0)
Vărsături	165 (18,9)	6 (0,7)	0 (0,0)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			
<i>Foarte frecvente</i>			
Erupție cutanată tranzitorie ^h	158 (18,1)	7 (0,8)	0 (0,0)
Alopecie	234 (26,8)	N/A	N/A
Xerodermie	93 (10,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Frecvente</i>			

Sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară	16 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Mai puțin frecvente</i>			
Lupus eritematos cutanat	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Eritem polimorf	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			
<i>Foarte frecvente</i>			
Oboseală	362 (41,5)	23 (2,6)	2 (0,2)
Astenie	118 (13,5)	14 (1,6)	1 (0,1)
Pirexie	115 (13,2)	1 (0,1)	0 (0,0)
Investigații diagnostice			
<i>Foarte frecvente</i>			
Valori serice crescute ale ALT	92 (10,6)	18 (2,1)	1 (0,1)
Valori serice crescute ale AST	99 (11,4)	25 (2,9)	0 (0,0)
<i>Frecvente</i>			
Valori serice crescute ale creatininei	57 (6,5)	3 (0,3)	2 (0,2)

ALT = alanin aminotransferază; AST = aspartat aminotransferază; BPI = boală pulmonară interstițială;

N/n=număr de pacienți; N/A=nu se aplică.

^a TP sunt enumerați în conformitate cu MedDRA 17.1.

^b Infecții include toți TP care fac parte din Clasificarea pe aparate, sisteme și organe Infecții și infestări.

^c Neutropenie include următorii TP: neutropenie, număr de neutrofile scăzut.

^d Leucopenie include următorii TP: leucopenie, număr de globule albe scăzut.

^e Anemie include următorii TP: anemie, hemoglobină scăzută, hematocrit scăzut.

^f Trombocitopenie include următorii TP: trombocitopenie, număr de trombocite scăzut.

^g Stomatită include următorii TP: stomatită aftoasă, cheilită, glosită, glosodinie, ulceratii bucale, inflamație a mucoasei, durere bucală, disconfort orofaringian, durere orofaringiană, stomatită.

^h Erupecie cutanată tranzitorie include următorii TP: erupție cutanată tranzitorie, erupție cutanată maculo-papulară, erupție cutanată pruriginoasă, erupție cutanată eritematoasă, erupție cutanată papulară, dermatită, dermatită acneiformă, erupție cutanată toxică.

ⁱ BPI/pneumonita include orice TP raportați care fac parte din Chestionarul standardizat MedDRA pentru boala pulmonară interstițială (limitați).

^j Tromboembolismul venos include următorii TP: embolie pulmonară, embolie, tromboză venoasă profundă, embolie periferică, tromboză.

Tabelul 5. Anomalii ale testelor de laborator observate în datele cumulate de la 3 studii randomizate (N=872)

Anomalii ale testelor de laborator	IBRANCE plus letrozol sau fulvestrant			Brațele de comparație*		
	Toate gradele %	Gradul 3 %	Gradul 4 %	Toate gradele %	Gradul 3 %	Gradul 4 %
Număr de globule albe scăzut	97,4	41,8	1,0	26,2	0,2	0,2
Neutrofile scăzute	95,6	57,5	11,7	17,0	0,9	0,6
Valori serice crescute ale creatininei	95,5	1,6	0,3	86,8	0,0	0,0
Anemie	80,1	5,6	N/A	42,1	2,3	N/A
Număr de trombocite scăzut	65,2	1,8	0,5	13,2	0,2	0,0
Valori serice ale AST crescute	55,5	3,9	0,0	43,3	2,1	0,0
Valori serice ale ALT crescute	46,1	2,5	0,1	33,2	0,4	0,0

AST=aspartat aminotransferază; ALT=alanin aminotransferază; N=număr de pacienți; N/A=nu se aplică.

Notă: Rezultatele de laborator sunt clasificate în conformitate cu gradele de severitate NCI CTCAE versiunea 4.0.

* letrozol sau fulvestrant

Descrierea reacțiilor adverse selectate

În general, neutropenia de orice grad a fost raportată la 716 (82,1%) pacienți cărora li s-a administrat IBRANCE, indiferent de combinație, neutropenia de Grad 3 a fost raportată la 500 (57,3%) pacienți, iar neutropenia de Grad 4 a fost raportată la 97 (11,1%) pacienți (vezi tabelul 4).

Intervalul median până la primul episod de neutropenie de orice grad a fost de 15 zile (12-700 de zile), iar durata mediană a neutropeniei de Grad ≥ 3 a fost de 7 zile, pe parcursul a 3 studii clinice randomizate.

Neutropenia febrilă a fost raportată la 0,9% dintre pacienții cărora li s-a administrat IBRANCE în combinație cu fulvestrant și la 1,7% dintre pacienții cărora li s-a administrat palbociclib în combinație cu letrozol.

Neutropenia febrilă a fost raportată la aproximativ 2% dintre pacienții expuși la IBRANCE pe parcursul programului clinic în general.

Copii și adolescenți

Palbociclib, în asociere cu chimioterapie, a fost evaluat la 79 de pacienți copii și adolescenți cu tumori solide, inclusiv sarcom Ewing r/r (EWS) în studiul A5481092 (vezi pct. 5.1). Profilul de siguranță al palbociclib la această grupă de pacienți copii și adolescenți a fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut la grupa de pacienți adulți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În eventualitatea unui supradozaj cu palbociclib, se poate produce atât toxicitate gastro-intestinală (de exemplu greață, vărsături), cât și toxicitate hematologică (de exemplu neutropenie) și trebuie asigurate măsuri suportive generale.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antineoplazice, inhibitori de protein kinază; codul ATC: L01EF01.

Mecanism de acțiune

Palbociclib este un inhibitor înalt selectiv, reversibil, al kinazelor ciclin-dependente (KCD) 4 și 6. Ciclina D1 și KCD 4/6 se află în aval de multiple căi de semnalizare care conduc la proliferare celulară.

Efecte farmacodinamice

Prin inhibarea KCD 4/6, palbociclib a redus proliferarea celulară prin blocarea progresiei celulelor din faza G1 în faza S a ciclului celular. Testarea palbociclib pe un grup de linii celulare de cancer mamar profilate molecular a arătat o activitate crescută împotriva cancerelor mamare luminale, în special a cancerelor mamare ER-pozitive. În liniile celulare testate, pierderea de retinoblastom (Rb) a fost

asociată cu pierderea activității palbociclib. Totuși, într-un studiu de monitorizare cu probe tumorale proaspete nu a fost observată nicio relație între expresia RB1 și răspunsul tumorii. În mod similar, nu a fost observată nicio relație în urma analizei răspunsului modelelor palbociclib *in vivo* cu xenogrefe derivate de la pacient (modele PDX). Datele clinice disponibile sunt raportate la pct. Eficacitate și siguranță clinică (vezi pct. 5.1).

Electrofiziologie cardiacă

Efectul palbociclib asupra intervalului QT corectat pentru frecvență cardiacă (QTc) a fost evaluat utilizând electrocardiograma (ECG) corelată cu timpul evaluând modificarea față de valoarea inițială și datele farmacocinetice corespunzătoare de la 77 de pacienți cu cancer mamar avansat. Palbociclib nu a prelungit QTc într-o măsură relevantă clinic pentru doza recomandată de 125 mg zilnic (Schema 3/1).

Eficacitate și siguranță clinică

Studiul randomizat de fază 3 PALOMA-2: IBRANCE în combinație cu letrozol

Eficacitatea palbociclib în combinație cu letrozol comparativ cu letrozol plus placebo a fost evaluată într-un studiu multicentric internațional randomizat, dublu orb, controlat cu placebo, cu grupuri paralele, efectuat la femei cu cancer mamar avansat local sau metastatic ER-pozitiv, HER2-negativ care nu putea fi tratat prin rezecție sau radioterapie cu intenție curativă cărora nu li s-a administrat anterior tratament sistemic pentru boala lor în stadiu avansat.

Au fost randomizate în total 666 de femei în postmenopauză, în raport 2:1 către brațul palbociclib plus letrozol sau brațul placebo plus letrozol și au fost stratificate în funcție de localizarea bolii (viscerală sau non-viscerală), intervalul fără boală de la terminarea tratamentului (neo)adjuvant până la recurența bolii (metastaze de novo versus ≤ 12 luni și versus > 12 luni) și de tipul tratamentelor antineoplazice (neo)adjuvante anterioare (cu tratament hormonal anterior sau fără tratament hormonal anterior). Pacientele cu boală viscerală simptomatică avansată, cu risc de complicații care pun viața în pericol pe termen scurt (incluzând pacienți cu efuziuni masive necontrolate [pleurale, pericardice, peritoneale], limfangită pulmonară și implicare hepatică peste 50%) nu au fost eligibile pentru înrolarea în studiu.

Pacientele au continuat să primească tratamentul alocat până la progresia obiectivă a bolii, deteriorare simptomatică, toxicitate inacceptabilă, deces sau retragere a consimțământului, oricare a survenit mai întâi. Trecerea de la un braț de tratament la altul nu a fost permisă.

Caracteristicile demografice și prognostice la momentul inițial au fost echilibrate între brațul palbociclib plus letrozol și brațul placebo plus letrozol. Vârsta mediană a pacientelor înrolate în acest studiu a fost de 62 de ani (interval 28 – 89), 48,3% dintre paciente făcuseră chimioterapie și 56,3% urmaseră tratament antihormonal (neo)adjuvant anterior diagnosticului lor de cancer mamar avansat, în timp ce 37,2% din paciente nu utilizaseră niciun tratament sistemic anterior (neo)adjuvant. Majoritatea pacientelor (97,4%) au avut boală metastazată la momentul inițial, 23,6% din paciente au avut numai boală osoasă și 49,2% din paciente au avut boală viscerală.

Criteriul principal al studiului a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) evaluată în concordanță cu Criteriile de Evaluare a Răspunsului în Tumorile Solide (RECIST) v1.1, așa cum a fost evaluată de către investigator. Criteriile secundare de evaluare a eficacității au inclus răspunsul obiectiv (RO), răspunsul cu beneficiu clinic (RBC), siguranța și schimbarea în calitatea vieții (QoL).

La data limită de colectare a datelor, 26 februarie 2016, studiul și-a îndeplinit criteriul principal de îmbunătățire a SFP. Rata de risc (RR) observată a fost de 0,576 (ÎI 95%: 0,46 – 0,72) în favoarea palbociclib plus letrozol, cu o valoare p a testului log-rank stratificat (unilateral) $< 0,000001$. O analiză actualizată a criteriilor finale principale și secundare a fost efectuată după o perioadă de monitorizare suplimentară de 15 luni (data limită de colectare a datelor: 31 mai 2017). Au fost observate în total 405

evenimente SFP; 245 evenimente (55,2%) în brațul palbociclib plus letrozol și, respectiv, 160 (72,1%) în brațul de comparație.

Tabelul 6 prezintă rezultatele de eficacitate pe baza analizei primare și a celei actualizate din studiul PALOMA-2, așa cum au fost evaluate de investigator și de analiza independentă.

Tabelul 6. PALOMA-2 (populația cu intenție de tratament) – Rezultate de eficacitate pe baza datelor limită de colectare primare și actualizate

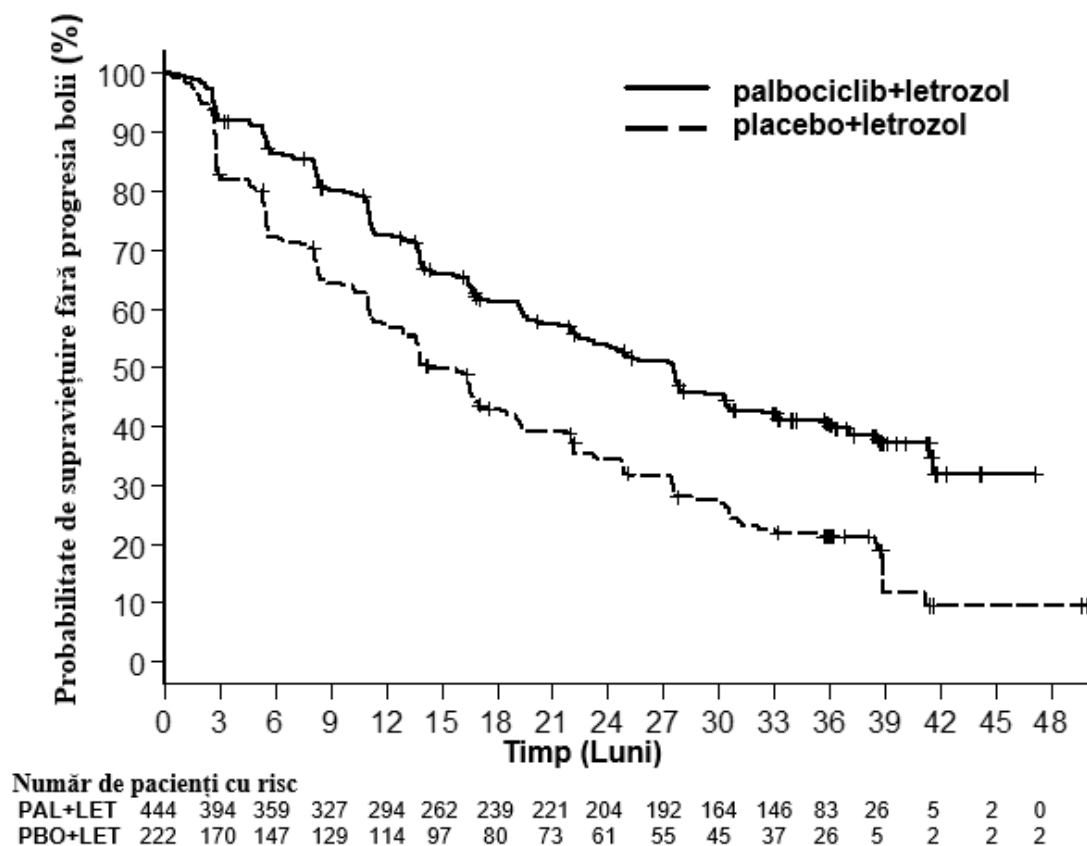
	Analiza primară (data limită de colectare 26 februarie 2016)		Analiza actualizată (data limită de colectare 31 mai 2017)	
	IBRANCE plus letrozol (N = 444)	Placebo plus letrozol (N = 222)	IBRANCE plus letrozol (N = 444)	Placebo plus letrozol (N = 222)
Supraviețuirea fără progresia bolii după evaluarea investigatorului				
Număr de evenimente (%)	194 (43,7)	137 (61,7)	245 (55,2)	160 (72,1)
SFP mediană [luni (Î 95%)]	24,8 (22,1, NE)	14,5 (12,9, 17,1)	27,6 (22,4, 30,3)	14,5 (12,3, 17,1)
Rata de risc [(Î 95%) și valoarea p]	0,576 (0,463, 0,718), p<0,000001		0,563 (0,461, 0,687), p<0,000001	
Supraviețuirea fără progresia bolii după evaluarea independentă				
Număr de evenimente (%)	152 (34,2)	96 (43,2)	193 (43,5)	118 (53,2)
SFP mediană [luni (Î 95%)]	30,5 (27,4, NE)	19,3 (16,4, 30,6)	35,7 (27,7, 38,9)	19,5 (16,6, 26,6)
Rata de risc (Î 95%) și valoarea p unilaterală	0,653 (0,505, 0,844), p=0,000532		0,611 (0,485, 0,769), p=0,000012	
RO* [% (Î 95%)]	46,4 (41,7, 51,2)	38,3 (31,9, 45,0)	47,5 (42,8, 52,3)	38,7 (32,3, 45,5)
RO* (boală măsurabilă) [% (Î 95%)]	60,7 (55,2, 65,9)	49,1 (41,4, 56,9)	62,4 (57,0, 67,6)	49,7 (42,0, 57,4)
RBC* [% (Î 95%)]	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=număr de pacienți; Î=interval de încredere; NE=ne-estimabil; RO=răspuns obiectiv; RBC=răspuns cu beneficiu clinic; SFP=supraviețuirea fără progresia bolii.

* Rezultatele pentru criteriile secundare se bazează pe răspunsuri confirmate și neconfirmate în conformitate cu RECIST 1.1.

Curbele Kaplan-Meier pentru SFP pe baza datei limită de colectare actualizate 31 mai 2017 sunt prezentate în Figura 1 de mai jos.

Figura 1. Diagrama Kaplan-Meier a supraviețuirii fără progresia bolii (evaluarea investigatorului, populația cu intenție de tratament) – studiul PALOMA-2 (31 mai 2017)



PAL=palbociclib; LET=letrozol; PBO=placebo

O serie de analize SFP de subgrup prespecificate au fost efectuate pe baza factorilor de prognostic și a caracteristicilor de la momentul inițial pentru a investiga consecvența internă a efectului tratamentului. A fost observată o reducere a riscului de progresie a bolii sau deces în favoarea brațului palbociclib plus letrozol la toate subgrupurile individuale de pacienți definite de factorii de stratificare și caracteristicile de la momentul inițial în analiza primară și în cea actualizată.

Pe baza datei limită de colectare a datelor 31 mai 2017, această reducere a riscului a continuat să fie observată la următoarele subgrupuri: (1) pacienți fie cu metastaze viscerale (RR de 0,62 [ÎI 95%: 0,47, 0,81], supraviețuirea fără progresia bolii mediană [SFPm] 19,3 luni comparativ cu 12,3 luni) sau fără metastaze viscerale (RR de 0,50 [ÎI 95%: 0,37, 0,67], SFPm 35,9 luni comparativ cu 17,0 luni) și (2) pacienți având numai boală osoasă (RR de 0,41 [ÎI 95%: 0,26, 0,63], SFPm 36,2 luni comparativ cu 11,2 luni) sau fără boală osoasă (RR de 0,62 [ÎI 95%: 0,50, 0,78], SFPm 24,2 luni comparativ cu 14,5 luni). În mod similar, o reducere a riscului de progresie a bolii sau deces la brațul palbociclib plus letrozol a fost observată la 512 pacienți a căror tumoră a avut un răspuns pozitiv la testul imunohistochimic (IHC) pentru proteina Rb (RR de 0,543 [ÎI 95%: 0,433, 0,681], SFPm 27,4 luni versus 13,7 luni). Pentru 51 de pacienți cu răspuns negativ la testul IHC pentru proteina Rb, diferența dintre brațele de tratament palbociclib plus letrozol față de, respectiv, placebo plus letrozol nu a fost statistic semnificativă (RR de 0,868 [ÎI 95%: 0,424, 1,777], SFPm 23,2 versus 18,5 luni).

Rezultate adiționale de eficacitate (RO și timpul până la răspuns [TRT]) evaluate în subgrupurile de pacienți cu sau fără boală viscerală pe baza datei limită de colectare actualizate 31 mai 2017 sunt prezentate în Tabelul 7.

Tabelul 7. Rezultatele de evaluare a eficacității la pacienții cu boală viscerală sau non-viscerală din studiul PALOMA-2 (populația cu intenție de tratament; data limită de colectare 31 mai 2017)

	Boală viscerală		Boală non-viscerală	
	IBRANCE plus letrozol (N=214)	Placebo plus letrozol (N=110)	IBRANCE plus letrozol (N=230)	Placebo plus letrozol (N=112)
RO [% (Î 95%)]	59,8 (52,9, 66,4)	46,4 (36,8, 56,1)	36,1 (29,9, 42,7)	31,3 (22,8, 40,7)
TRT, Mediană [luni] (interval)	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=număr de pacienți; Î=interval de încredere; RO=răspuns obiectiv pe baza răspunsurilor confirmate și neconfirmate în conformitate cu RECIST 1.1; TRT=timpul până la primul răspuns tumoral.

În momentul analizelor actualizate, intervalul median de la randomizare până la al doilea tratament ulterior a fost de 38,8 luni în brațul palbociclib + letrozol și 28,8 luni în brațul placebo + letrozol, RR 0,73 (Î 95%: 0,58, 0,91).

Rezultatele analizei finale ale SG din studiul PALOMA-2 sunt prezentate în Tabelul 8. După un timp median de monitorizare de 90 de luni, rezultatele finale ale SG nu au fost semnificative statistic. Diagrama Kaplan-Meier a SG este prezentată în Figura 2.

Tabelul 8. PALOMA-2 (populația cu intenție de tratament) – Rezultatele finale ale supraviețuirii globale

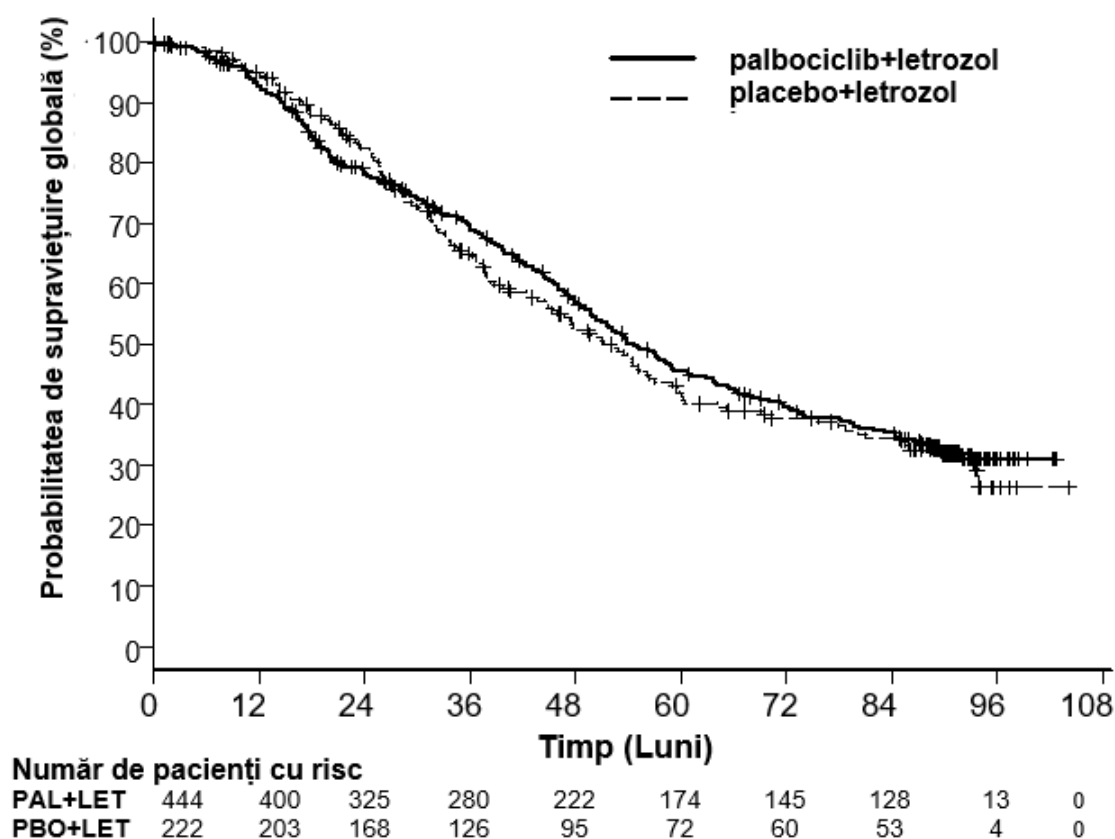
Supraviețuirea globală (SG) finală (Data limită de colectare a datelor 15 noiembrie 2021)		
	IBRANCE plus letrozol (N=444)	Placebo plus letrozol (N=222)
Număr de evenimente (%)	273 (61,5)	132 (59,5)
Număr de subiecți care rămân în monitorizare (%)	112 (25,2)	43 (19,4)
SG mediană (luni [Î 95%])	53,9 (49,8, 60,8)	51,2 (43,7, 58,9)
Rata de risc (Î 95%) și valoarea p [†]	0,956 (0,777, 1,177), p=0,6755 ^{†*}	

Î= interval de încredere.

* Nesemnificativ statistic.

[†] valoarea p bilaterală din testul log-rank stratificat pe localizarea bolii (viscerală vs. non-viscerală) per randomizare.

Figura 2. Diagrama Kaplan-Meier a supraviețuirii globale (populația cu intenție de tratament) –PALOMA-2



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

Studiul randomizat de fază 3 PALOMA-3: IBRANCE în combinație cu fulvestrant

Eficacitatea palbociclib în combinație cu fulvestrant față de fulvestrant plus placebo a fost evaluată într-un studiu multicentric internațional randomizat, dublu orb, cu grupuri paralele, efectuat la femei cu cancer mamar HR-pozitiv, HER2-negativ avansat local care nu putea fi tratat prin rezecție sau radioterapie cu intenție curativă sau metastazat, indiferent de starea lor referitoare la menopauză, a căror boală a progresat după tratamentul endocrin anterior în configurație (neo)adjuvantă sau metastazată.

În total, 521 de femei în pre-/peri- și postmenopauză a căror afecțiune a progresat după sau în interval de 12 luni de la terminarea tratamentului endocrin adjuvant, ori după sau în interval de 1 lună de la tratamentul endocrin anterior pentru boală în stadiu avansat, au fost randomizate 2:1 către palbociclib plus fulvestrant sau placebo plus fulvestrant și stratificate după sensibilitatea dovedită la tratamentul hormonal anterior, starea referitoare la menopauză la intrarea în studiu (pre-/peri- versus postmenopauză) și prezența metastazelor viscerale. La femeile în pre-/peri-/menopauză s-a administrat agonistul LHRH goserelină. Pacientele cu boală viscerală simptomatică avansată/metastazată, cu risc de complicații care pun viața în pericol pe termen scurt (incluzând paciente cu efuziuni masive necontrolate [pleurale, pericardice, peritoneale], limfangită pulmonară și implicare hepatică peste 50%) nu au fost eligibile pentru înrolarea în studiu.

Pacientele au continuat să primească tratamentul alocat până la progresia obiectivă a bolii, deteriorare simptomatică, toxicitate inacceptabilă, deces sau retragere a consimțământului, oricare a survenit mai întâi. Trecerea de la un braț de tratament la altul nu a fost permisă.

Caracteristicile demografice și prognostice la momentul inițial au fost echilibrate între brațul palbociclib plus fulvestrant și brațul placebo plus fulvestrant. Vârsta mediană a pacienților înrolați în

acest studiu a fost de 57 de ani (interval 29 – 88). În fiecare braț de tratament majoritatea pacienților au fost caucaziene, au avut o sensibilitate dovedită la tratamentul hormonal anterior și erau în postmenopauză. Aproximativ 20% dintre paciente erau în pre-/perimenopauză. Toate pacientele au utilizat anterior tratament sistemic și majoritatea pacienților din fiecare braț de tratament a utilizat anterior un regim de chimioterapie pentru diagnosticul lor primar. Mai mult de jumătate (62%) au avut un SP ECOG de 0, 60% au avut metastaze viscerale și 60% au utilizat anterior mai mult de 1 regim hormonal pentru diagnosticul lor primar.

Criteriul principal al studiului a fost SFP evaluată de investigator, în conformitate cu RECIST 1.1. Analizele SFP de susținere s-au bazat pe o evaluare radiologică centrală independentă. Criteriile secundare au inclus RO, RBC, SG, siguranța și criteriul compus al intervalului de timp până la deteriorare (ITD) pentru durere.

Studiul și-a atins criteriul principal de prelungire a SFP evaluată de investigator la analiza intermediară realizată la 82% din evenimentele SFP planificate; rezultatele au intersectat limita de eficacitate prespecificată Haybittle-Peto ($\alpha=0,00135$), demonstrând o prelungire semnificativă statistic a SFP și un efect semnificativ clinic al tratamentului. O actualizare mai precisă a datelor de eficacitate este raportată în Tabelul 9.

După un interval median de monitorizare de 45 de luni, analiza SG finale a fost efectuată pe baza a 310 evenimente (60% dintre pacienții randomizați). A fost observată o diferență de 6,9 luni pentru SG mediană în brațul cu administrare de palbociclib plus fulvestrant, comparativ cu brațul cu administrare placebo plus fulvestrant; acest rezultat nu a fost semnificativ statistic la nivelul de semnificație predeterminat de 0,0235 (unilateral). În brațul cu administrare placebo plus fulvestrant, 15,5% dintre pacienții randomizați au fost tratați cu palbociclib și alți inhibitori CDK ca terapii ulterioare, ca urmare a progresiei bolii.

Rezultatele privind SFP după evaluarea investigatorului și datele privind SG finală din studiul PALOMA-3 sunt prezentate în Tabelul 9. Diagramele Kaplan-Meier relevante sunt prezentate în Figurile 3 și respectiv 4.

Tabelul 9. Rezultate de eficacitate – studiul PALOMA-3 (evaluarea investigatorului, populație cu intenție de tratament)

	Analiza actualizată (data limită de colectare 23 octombrie 2015)	
	IBRANCE plus fulvestrant (N=347)	Placebo plus fulvestrant (N=174)
Supraviețuirea fără progresia bolii (SFP)		
Număr de evenimente	200 (57,6)	133 (76,4)
Mediană [luni (Î 95%)]	11,2 (9,5 – 12,9)	4,6 (3,5 – 5,6)
Rata de risc (Î 95%) și valoarea p	0,497 (0,398-0,620), p< 0,000001	
Criteriile secundare de evaluare a eficacității		
RO [% (Î 95%)]	26,2 (21,7, 31,2)	13,8 (9,0, 19,8)
RO (boală măsurabilă) [% (Î 95%)]	33,7 (28,1, 39,7)	17,4 (11,5, 24,8)
RBC [% (Î 95%)]	68,0 (62,8, 72,9)	39,7 (32,3 – 47,3)
Supraviețuirea globală finală (SG) (data limită de colectare 13 aprilie 2018)		
Număr de evenimente (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Mediană [luni (Î 95%)]	34,9 (28,8, 40,0)	28,0 (23,6, 34,6)
Rata de risc (Î 95%) și valoarea p [†]	0,814 (0,644, 1,029) p=0.0429 ^{†*}	

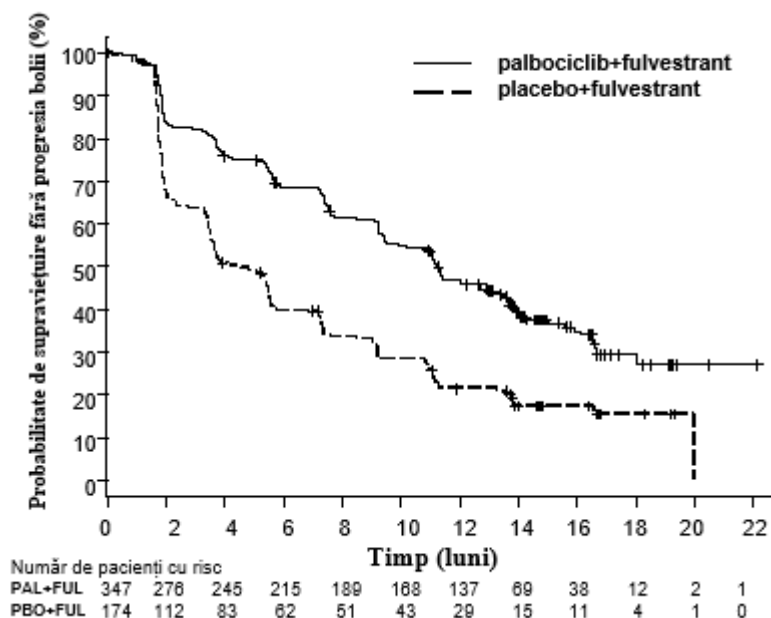
RBC=răspuns cu beneficiu clinic; Î=interval de încredere; N=număr de pacienți; RO=răspuns obiectiv. Rezultatele la obiectivul secundar se bazează pe răspunsuri confirmate și neconfirmate în conformitate cu

RECIST 1.1.

* Nu este semnificativă statistic.

† Valoarea p unilaterală din testul log-rank stratificat în funcție de prezența metastazelor viscerale și sensibilitatea la tratamentul endocrin anterior per randomizare.

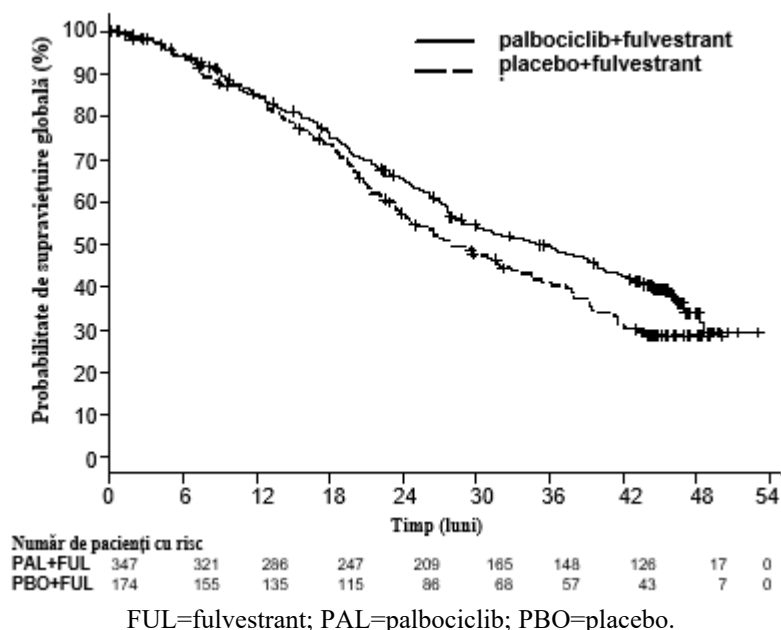
Figura 3. Diagrama Kaplan-Meier a supraviețuirii fără progresia bolii (evaluarea investigatorului, populația cu intenție de tratament) – studiul PALOMA-3 (data limită de colectare a datelor 23 octombrie 2015)



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

A fost observată o reducere a riscului de progresie a bolii sau deces în brațul de tratament cu palbociclib plus fulvestrant la toate subgrupurile individuale de pacienți definite de factorii de stratificare și caracteristicile de la momentul inițial. Aceasta a fost evidentă pentru femeile în pre-/perimenopauză (RR de 0,46 [ÎI 95%: 0,28 – 0,75]) și la femeile în postmenopauză (RR de 0,52 [ÎI 95%: 0,40 – 0,66]) și la pacientele cu localizare viscerală a bolii metastazate (RR de 0,50 [ÎI 95%: 0,38 – 0,65]) și cu localizare non-viscerală a bolii metastazate (RR de 0,48 [ÎI 95%: 0,33 – 0,71]). Au fost de asemenea observate beneficii indiferent de liniile de tratament anterior în configurația metastazată, fie 0 (RR de 0,59 [ÎI 95%: 0,37 – 0,93]), 1 (RR de 0,46 [ÎI 95%: 0,32 – 0,64]), 2 (RR de 0,48 [ÎI 95%: 0,30 – 0,76]), sau ≥ 3 linii (RR de 0,59 [ÎI 95%: 0,28 – 1,22]).

Figura 4. Diagrama Kaplan-Meier a supraviețuirii globale (populația cu intenție de tratament) – studiul PALOMA-3 (data limită de colectare a datelor 13 aprilie 2018)



Rezultate adiționale de eficacitate (RO și TRT) evaluate în subgrupurile de pacienți cu sau fără boală viscerală sunt prezentate în Tabelul 10.

Table 10. Rezultatele de evaluare a eficacității în boala viscerală și non-viscerală din studiul PALOMA-3 (populația cu intenție de tratament)

	Boală viscerală		Boală non-viscerală	
	IBRANCE plus fulvestrant (N=206)	Placebo plus fulvestrant (N=105)	IBRANCE plus fulvestrant (N=141)	Placebo plus fulvestrant (N=69)
RO [% (ÎI 95%)]	35,0 (28,5, 41,9)	13,3 (7,5, 21,4)	13,5 (8,3, 20,2)	14,5 (7,2, 25,0)
TRT, Mediană [luni (interval)]	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=număr de pacienți; ÎI=interval de încredere; RO=răspuns obiectiv pe baza răspunsurilor confirmate și neconfirmate în conformitate cu RECIST 1.1; TRT=timpul până la primul răspuns tumoral.

Simptomele raportate de pacienți au fost evaluate utilizând chestionarul privind calitatea vieții (QLQ)-C30 de la Organizația Europeană pentru Cercetarea și Tratarea Cancerului (EORTC) și modulul său pentru cancerul mamar (EORTC QLQ-BR23). În total, 335 de pacienți din brațul de tratament cu palbociclib plus fulvestrant și 166 de pacienți din brațul de tratament cu fulvestrant în monoterapie au completat chestionarul la momentul inițial și la cel puțin o vizită ulterioară momentului inițial.

Intervalul de timp până la deteriorare a fost prestabilit ca intervalul de timp între momentul inițial și prima creștere cu ≥ 10 puncte față de momentul inițial a punctajelor cu privire la simptomul durere. Adăugarea palbociclib la fulvestrant a dus la ameliorarea simptomelor prin întârzierea semnificativă a intervalul de timp până la deteriorare pentru durere comparativ cu placebo plus fulvestrant (mediana 8,0 luni versus 2,8 luni; RR = 0,64 [ÎI 95% 0,49 - 0,85]; $p < 0,001$).

Copii și adolescenți

O parte în regim deschis, randomizată, de fază 2, a studiului A5481092 a comparat eficacitatea asocierii dintre palbociclib cu irinotecan (IRN) și temozolomidă (TMZ) față de combinația IRN și

TMZ pentru tratamentul copiilor și adolescenților (vârsta de la 2 până la < 18 ani) și adulților tineri (vârsta de la 18 la 20 ani) cu sarcom Ewing r/r pentru care nu este disponibil tratamentul standard.

Analiza interimară prespecificată a fost efectuată pe baza celor 33 de evenimente de supraviețuire fără evenimente (EFS) (61,1% din 54 de participanți). RR observată pentru palbociclib + IRN + TMZ comparativ cu IRN + TMZ a fost de 2,03 (ÎI 95%: 0,902, 4,572; valoarea p stratificată unilaterală = 0,9621).

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu IBRANCE la toate subgrupurile de copii și adolescenți în tratament pentru cancerul mamar (vezi pct. 4.2 pentru informații despre utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica palbociclib a fost caracterizată la pacienți cu tumori solide, inclusiv cancer mamar în stadiu avansat, și la voluntari sănătoși.

Absorbție

C_{max} pentru palbociclib este observată în general între 4 și 12 ore (intervalul până la atingerea concentrației maxime [T_{max}]) după administrarea orală de IBRANCE comprimate. Biodisponibilitatea medie absolută a palbociclib după o doză de 125 mg administrată oral este de 46%. În intervalul de doze de la 25 mg la 225 mg, aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) și C_{max} cresc în general proporțional cu doza. Starea de echilibru a fost atinsă în decurs de 8 zile ca urmare a administrării de doze repetate o dată pe zi. În cazul administrării de doze repetate o dată pe zi, palbociclib se acumulează cu o rată mediană de acumulare de 2,4 (interval 1,5 – 4,2).

Efectul alimentelor

ASC_{inf} și C_{max} ale palbociclib au crescut cu 22% și, respectiv, 26% atunci când comprimatele IBRANCE au fost administrate cu o masă cu conținut mare de grăsimi și hipercalorică (aproximativ 800 până la 1000 de calorii cu 150, 250 și 500 până la 600 de calorii din proteine, carbohidrați și respectiv grăsimi) și cu 9% și, respectiv, 10% când comprimatele IBRANCE au fost administrate cu o masă cu conținut moderat de grăsimi și un număr standard de calorii (aproximativ 500 până la 700 de calorii cu 75 până la 105, 250 până la 350 și 175 până la 245 de calorii din proteine, carbohidrați și respectiv grăsimi), comparativ cu comprimatele IBRANCE administrate în condiții de repaus alimentar nocturn. Pe baza acestor rezultate, comprimatele cu palbociclib pot fi luate cu sau fără alimente.

Distribuție

Legarea palbociclib de proteinele plasmatice umane *in vitro* a fost de ~85%, indiferent de concentrație. Frația medie nelegată (f_u) de palbociclib în plasma umană *in vivo* a crescut treptat odată cu deteriorarea funcției hepatice. Nu a existat nicio tendință evidentă privind f_u medie de palbociclib în plasma umană *in vivo* odată cu deteriorarea funcției renale. *In vitro*, captarea palbociclib în hepatocitele umane a avut loc, în principal, prin difuziune pasivă. Palbociclib nu este un substrat pentru OATP1B1 sau OATP1B3.

Metabolizare

Studiile *in vitro* și *in vivo* indică faptul că palbociclib prezintă o metabolizare hepatică extensivă la om. În urma administrării orale a unei doze unice de 125 mg de [^{14}C]palbociclib la om, căile metabolice primare majore pentru palbociclib au implicat oxidarea și sulfonarea, acilarea și glucuronoconjugarea contribuind în calitate de căi minore. Palbociclib a fost principala entitate circulantă plasmatică derivată din medicament.

Majoritatea materialului a fost excretat ca metaboliți. În materiile fecale, palbociclib conjugat cu acid sulfamic a fost principalul component legat de medicament, reprezentând 25,8% din doza administrată. Studiile *in vitro* cu hepatocite umane, enzimele hepatice din citosol și fracțiunile S9, precum și sulfotransferaza recombinantă (SULT) au indicat că CYP3A și SULT2A1 sunt în principal implicate în metabolizarea palbociclib.

Eliminare

Media geometrică a clearance-ului oral aparent (Cl/F) al palbociclib a fost de 63 l/oră, iar timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost de 28,8 ore la pacienții cu cancer mamar în stadiu avansat. La 6 subiecți sănătoși de sex masculin cărora li s-a administrat oral o doză unică de [¹⁴C]palbociclib, o mediană de 92% din totalul dozei radioactive administrate a fost recuperată în 15 zile; calea principală de excreție (74% din doză) a fost prin materiile fecale, cu 17% din doză recuperată din urină. Excreția de palbociclib nemodificat în materiile fecale și urină a fost de 2% și, respectiv, 7% din doza administrată.

In vitro, palbociclib nu este un inhibitor al CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 și 2D6, și nu este un inductor al CYP1A2, 2B6, 2C8 și 3A4 la concentrațiile relevante clinic.

Evaluările *in vitro* indică faptul că palbociclib are potențial scăzut de a inhiba activitățile transportorului anionic organic (TAO)1, TAO3, ale transportorului cationic organic (TCO)2, ale polipeptidului transportor al anionilor organici (PTAO)1B1, PTAO1B3 și ale pompei de export a sărurilor biliare (BSEP) la concentrațiile relevante clinic.

Grupe speciale de pacienți

Vârstă, sex și greutate corporală

Pe baza unei analize farmacocinetice populaționale la 183 pacienți cu cancer (50 de pacienți de sex masculin și 133 de pacienți de sex feminin, cu vârsta cuprinsă între 22 și 89 de ani, și greutatea corporală variind de la 38 la 123 kg), sexul nu a avut niciun efect asupra expunerii la palbociclib, iar vârsta și greutatea corporală nu au avut niciun efect clinic important asupra expunerii la palbociclib.

Copii și adolescenți

Expunerea la palbociclib la copii, adolescenți și adulți tineri cu tumori solide r/r a fost similară în cadrul grupelor de vârstă (≤ 6 ani, > 6 până la < 12 ani, ≥ 12 până la < 18 ani și ≥ 18 ani) în cadrul intervalului de dozare de 55 – 95 mg/m² (dozarea de palbociclib normalizată în funcție de suprafața corporală) administrat pe cale orală o dată pe zi în zilele de la 1 la 14, urmate de 7 zile pauză. Expunerea la palbociclib în starea de echilibru la doza de 75 mg/m² o dată pe zi la grupa de pacienți copii și adolescenți a fost similară cu cea observată la participanții adulți la doza aprobată de 125 mg o dată pe zi (administrat o dată pe zi în zilele de la 1 la 21, urmate de 7 zile pauză).

Insuficiență hepatică

Datele dintr-un studiu farmacocinetic la subiecți cu grade diferite ale funcției hepatice indică faptul că expunerea la palbociclib liber (ASC_{inf} a fracției neconjugate) a scăzut cu 17% la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară (Clasa Child-Pugh A) și a crescut cu 34% și 77% la subiecții cu insuficiență hepatică moderată (Clasa Child-Pugh B), respectiv severă (Clasa Child-Pugh C) față de subiecții cu funcție hepatică normală. Expunerea maximă la palbociclib liber (C_{max} a fracției neconjugate) a crescut cu 7%, 38% și 72% pentru insuficiența hepatică ușoară, moderată și respectiv severă față de subiecții cu funcție hepatică normală. În plus, pe baza unei analize farmacocinetice populaționale care a inclus 183 de pacienți cu cancer avansat, în care 40 de pacienți aveau insuficiență hepatică ușoară pe baza clasificării Institutului Național de Cancer (INC) (bilirubina totală $\leq$ limita superioară a valorilor normale (LSVN) și aspartat aminotransferaza (AST) $>$ LSVN sau bilirubina totală $> 1,0$ până la $1,5 \times$ LSVN și orice valoare a AST), insuficiența hepatică ușoară nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii palbociclib.

Insuficiență renală

Datele dintr-un studiu farmacocinetic la subiecți cu grade diferite ale funcției renale indică faptul că expunerea totală la palbociclib (ASC_{inf}) a crescut cu 39%, 42% și 31% la subiecții cu insuficiență renală ușoară ($60 \text{ ml/minut} \leq ClCr < 90 \text{ ml/minut}$), moderată ($30 \text{ ml/minut} \leq ClCr < 60 \text{ ml/minut}$) și respectiv severă ($ClCr < 30 \text{ ml/minut}$) față de subiecții cu funcție renală normală ($ClCr \geq 90 \text{ ml/minut}$). Expunerea maximă la palbociclib (C_{max}) a crescut cu 17%, 12% și 15% pentru insuficiența renală ușoară, moderată și respectiv severă față de subiecții cu funcție renală normală. În plus, pe baza unei analize farmacocinetice populaționale care a inclus 183 de pacienți cu cancer avansat, din care 73 de pacienți aveau insuficiență renală ușoară și 29 de pacienți aveau insuficiență renală moderată, insuficiența renală ușoară și moderată nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii palbociclib. Farmacocinetica palbociclib nu a fost studiată la pacienții care necesită hemodializă.

Rasă

Într-un studiu de farmacocinetică efectuat la voluntari sănătoși, valorile ASC_{inf} și C_{max} pentru palbociclib au fost cu 30% și respectiv 35% mai mari la subiecții japonezi comparativ cu subiecții non-asiatici după administrarea orală a unei doze unice. Totuși, această observație nu a fost reprodusă în mod sistematic în cadrul studiilor ulterioare cu pacienții cu cancer mamar japonezi sau asiatici, după administrarea de doze repetate. Pe baza analizei datelor cumulative de farmacocinetică, siguranță și eficacitate în cadrul populațiilor asiatice și non-asiatice, nu se consideră necesară nicio ajustare a dozei pentru pacienții de rasă asiatică.

5.3 Date preclinice de siguranță

Constatările principale despre organul țintă în urma administrării dozelor unice și/sau repetate au inclus efecte asupra organelor hematolimpopoietice și organelor reproducătoare masculine la șobolan și câine, și efecte asupra oaselor și incisivi cu creștere activă exclusiv la șobolan. Aceste toxicități sistemice au fost observate, în general, la expuneri relevante clinic pe baza ASC. A fost stabilită inversarea parțială până la completă a efectelor asupra sistemelor hematolimpopoietic și reproducător masculin și asupra incisivilor, în timp ce efectul asupra oaselor nu a fost inversat în urma unei perioade fără administrare a dozelor de 12 săptămâni. În plus, au fost identificate efecte cardiovasculare (prelungirea intervalului QTc, ritm cardiac scăzut și interval RR crescut și tensiune arterială sistolică crescută) la câini telemăsurați, la valori de expunere de ≥ 4 ori expunerea clinică la om bazată pe C_{max} .

Carcinogenitate

Carcinogenitatea palbociclib a fost evaluată în cadrul unui studiu de 6 luni, efectuat la șoareci transgenici și unui studiu de 2 ani efectuat la șobolani. Rezultatele de carcinogenitate au fost negative pentru palbociclib la șoareci transgenici la doze de până la 60 mg/kg/zi (valoarea dozei la care nu se observă reacții adverse [NOEL] la o expunere de aproximativ 11 ori mai mare decât expunerea clinică la om, bazată pe ASC). Constatările neoplazice asociate palbociclib la șobolani au inclus o incidență crescută de tumori cu celule microgliale în sistemul nervos central al masculilor la o doză de 30 mg/kg/zi ; nu au existat constatări neoplazice la femelele de șobolan, la nicio doză de până la 200 mg/kg/zi . NOEL pentru efectele de carcinogenitate asociată palbociclib a fost de 10 mg/kg/zi (de aproximativ 2 ori mai mare decât expunerea clinică la om bazată pe ASC) și de 200 mg/kg/zi (de aproximativ 4 ori mai mare decât expunerea clinică la om bazată pe ASC) la masculi și, respectiv, la femele. Nu este cunoscută relevanța pentru om a constatărilor neoplazice la șobolanii masculi.

Genotoxicitate

Palbociclib nu a fost mutagen într-un test de mutație inversă bacteriană (Ames) și nu a indus aberații cromozomiale structurale în testul *in vitro* pentru aberații cromozomiale ale limfocitelor umane.

Palbociclib a indus micronucleii printr-un mecanism aneugenic la celule ovariene de hamster chinezesc *in vitro* și în măduva osoasă a șobolanilor masculi la doze $\geq 100 \text{ mg/kg/zi}$. Expunerea animalelor la valori ale dozelor la care nu se observă reacții adverse pentru aneugenicitate a fost de aproximativ 7 ori expunerea clinică la om bazată pe ASC.

Afectarea fertilității

Palbociclib nu a afectat împerecherea sau fertilitatea la șobolanii femele la nicio doză testată până la 300 mg/kg/zi (aproximativ de 3 ori expunerea clinică la om bazată pe ASC) și nu au fost observate efecte adverse în țesuturile reproducătoare feminine în studii de toxicitate cu doză repetată până la 300 mg/kg/zi la șobolan și 3 mg/kg/zi la câine (aproximativ de 5 și, respectiv, 3 ori expunerea clinică umană bazată pe ASC).

Se consideră că palbociclib are potențial de a deteriora funcția de reproducere și fertilitatea la bărbați pe baza constatărilor non-clinice la șobolan și câine. Constatările legate de palbociclib în testicul, epididim, prostată și veziculele seminale au inclus greutate scăzută a organului, atrofie sau degenerare, hipospermie, detritus celular intratubular, motilitate și densitate mai scăzută a spermei și secreție scăzută. Aceste constatări au fost observate la șobolan și/sau la câine la expuneri de ≥ 9 ori sau subterapeutice comparativ cu expunerea clinică umană bazată pe ASC, respectiv. Reversibilitatea parțială a efectelor asupra organelor reproducătoare masculine a fost observată la șobolan și câine după o perioadă fără doze de 4 și respectiv 12 săptămâni. În ciuda acestor constatări la nivelul organelor reproducătoare masculine, nu a existat niciun efect asupra împerecherii sau fertilității la șobolanii masculi la niveluri de expunere proiectate de 13 ori față de expunerea clinică umană bazată pe ASC.

Toxicitate asupra dezvoltării

Palbociclib este un inhibitor reversibil al kinazelor ciclin-dependente 4 și 6 care sunt implicate în reglarea ciclului celular. Prin urmare, ar putea prezenta un risc de afectare fetală dacă este folosit în timpul sarcinii. Palbociclib a fost fetotoxic la animalele gestante. A fost observată o incidență crescută a variației scheletice (incidență crescută a unei coaste prezente la cea de-a șaptea vertebră cervicală) la ≥ 100 mg/kg/zi la șobolan. Au fost observate greutate corporale fetale scăzute la doza toxică maternă de 300 mg/kg/zi la șobolan (de 3 ori expunerea clinică umană bazată pe ASC) și o incidență crescută a variațiilor scheletice, inclusiv falange mici la membrele anterioare, la doza toxică maternă de 20 mg/kg/zi la iepuri (de 4 ori expunerea clinică umană bazată pe ASC). Expunerea fetală reală și transferul transplacentar nu au fost examinate.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Celuloză microcristalină
Dioxid de siliciu coloidal
Crospovidonă
Stearat de magneziu
Acid succinic

Stratul filmat

Hipromeloză (E464)
Dioxid de titan (E171)
Triacetină
Lac aluminiu indigo carmin (E132)
Oxid roșu de fer (E172) (numai comprimatele de 75 mg și 125 mg)
Oxid galben de fer (E172) (numai comprimatele de 100 mg)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.
A se păstra în ambalajul original cu blistere pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister din PVC/OPA/Al/PVC/Al conținând 7 comprimate filmate (1 comprimat filmat pe spațiu). Fiecare cutie conține 21 comprimate filmate (cutie cu 3 blistere) sau 63 comprimate filmate (cutie cu 9 blistere).

Blister din PVC/OPA/Al/PVC/Al conținând 7 comprimate filmate (1 comprimat filmat pe spațiu) într-un blister tip portofel. Fiecare cutie conține 21 comprimate filmate (cutie cu 3 blistere tip portofel).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

IBRANCE 75 mg comprimate filmate

EU/1/16/1147/010 (21 comprimate filmate în cutie)
EU/1/16/1147/011 (63 comprimate filmate în cutie)
EU/1/16/1147/016 (21 comprimate filmate în cutie)

IBRANCE 100 mg comprimate filmate

EU/1/16/1147/012 (21 comprimate filmate în cutie)
EU/1/16/1147/013 (63 comprimate filmate în cutie)
EU/1/16/1147/017 (21 comprimate filmate în cutie)

IBRANCE 125 mg comprimate filmate

EU/1/16/1147/014 (21 comprimate filmate în cutie)
EU/1/16/1147/015 (63 comprimate filmate în cutie)
EU/1/16/1147/018 (21 comprimate filmate în cutie)

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 09 noiembrie 2016

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 16 iulie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Germania

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE – 75 MG CAPSULE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

IBRANCE 75 mg capsule
palbociclib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține palbociclib 75 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

21 capsule
63 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1147/001 (21 capsule)
EU/1/16/1147/007 (63 capsule)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

IBRANCE 75 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

75 MG CAPSULE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

IBRANCE 75 mg capsule
palbociclib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pfizer Europe MA EEIG (ca siglă a DAPP)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA FLACONULUI - 75 MG CAPSULE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

IBRANCE 75 mg capsule
palbociclib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține palbociclib 75 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

21 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1147/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

IBRANCE 75 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE – 100 MG CAPSULE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

IBRANCE 100 mg capsule
palbociclib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține palbociclib 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

21 capsule
63 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1147/003 (21 capsule)
EU/1/16/1147/008 (63 capsule)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

IBRANCE 100 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

100 MG CAPSULE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

IBRANCE 100 mg capsule
palbociclib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pfizer Europe MA EEIG (ca siglă a DAPP)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETA PENTRU FLACON – 100 MG CAPSULE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

IBRANCE 100 mg capsule
palbociclib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține palbociclib 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

21 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1147/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

IBRANCE 100 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE – 125 MG CAPSULE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

IBRANCE 125 mg capsule
palbociclib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține palbociclib 125 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

21 capsule
63 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1147/005 (21 capsule)
EU/1/16/1147/009 (63 capsule)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

IBRANCE 125 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

125 MG CAPSULE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

IBRANCE 125 mg capsule
palbociclib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pfizer Europe MA EEIG (ca siglă a DAPP)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETA PENTRU FLACON – 125 MG CAPSULE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

IBRANCE 125 mg capsule
palbociclib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține palbociclib 125 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

21 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1147/006

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

IBRANCE 125 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE – CUTIE PENTRU BLISTERE CU 75 MG COMPRIMATE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

IBRANCE 75 mg comprimate filmate
palbociclib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține palbociclib 75 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

21 comprimate filmate în blistere
63 comprimate filmate în blistere

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original cu blistere pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1147/010 (21 comprimate filmate)
EU/1/16/1147/011 (63 comprimate filmate)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

IBRANCE 75 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

75 MG COMPRIMATE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

IBRANCE 75 mg comprimate
palbociclib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pfizer Europe MA EEIG (ca siglă a DAPP)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Lu, Ma, Mi, Jo, Vi, Sb, Du

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE – CUTIE PENTRU BLISTERE TIP PORTOFEL CU BLISTERE CU 75 MG COMPRIMATE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

IBRANCE 75 mg comprimate filmate
palbociclib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține palbociclib 75 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

21 comprimate filmate (3 blistere tip portofel, fiecare cu câte un blister cu 7 comprimate)

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original cu blistere pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1147/016

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

IBRANCE 75 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**CUTIE INTERIOARĂ – BLISTER TIP PORTOFEL CU 75 MG COMPRIMATE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

IBRANCE 75 mg comprimate filmate
palbociclib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține palbociclib 75 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

7 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

IBRANCE se administrează pe cale orală. Luați IBRANCE o dată pe zi aproximativ la aceeași oră în fiecare zi, cu sau fără alimente.

Înghițiți comprimatul întreg, cu un pahar cu apă. Nu mestecați sau striviți comprimatele. Nu divizați comprimatele înainte de înghițire. Niciun comprimat nu trebuie ingerat dacă este sfărâmat, crăpat sau dacă este altfel decât intact.

Dacă omiteți o doză sau aveți vărsături, luați următoarea doză așa cum este programat. Nu luați o doză dublă pentru a compensa comprimatele uitate.

Nu încetați să luați IBRANCE decât dacă medicul dumneavoastră vă spune să o faceți. Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Săptămâna: 1 2 3

Săptămâna: 4 Fără IBRANCE

Pentru acest pachet săptămânal,
Încercuiți deasupra săptămâna de
tratament în care vă aflați în prezent.

Începeți să luați IBRANCE în ziua
săptămânii în care primiți
medicamentul.

Luați doza de IBRANCE la
aproximativ **aceeași oră** în fiecare zi.

Completați ora la
care luați doza
zilnică:

____:____

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original cu blistere pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1147/016

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
--

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

IBRANCE 75 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER TIP PORTOFEL CU 75 MG COMPRIMATE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

IBRANCE 75 mg comprimate
palbociclib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pfizer Europe MA EEIG (ca siglă a DAPP)

3. DATA DE EXPIRARE

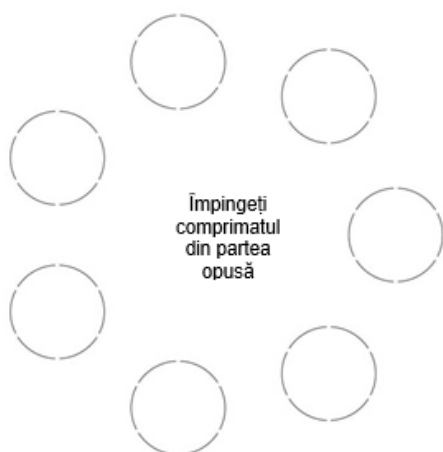
EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Lu, Ma, Mi, Jo, Vi, Sb, Du
Împingeți pentru a scoate comprimatul



INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE – CUTIE PENTRU BLISTERE CU 100 MG COMPRIMATE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

IBRANCE 100 mg comprimate filmate
palbociclib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține palbociclib 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

21 comprimate filmate în blistere
63 comprimate filmate în blistere

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original cu blistere pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1147/012 (21 comprimate filmate)
EU/1/16/1147/013 (63 comprimate filmate)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

IBRANCE 100 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

100 MG COMPRIMATE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

IBRANCE 100 mg comprimate
palbociclib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pfizer Europe MA EEIG (ca siglă a DAPP)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Lu, Ma, Mi, Jo, Vi, Sb, Du

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE – CUTIE PENTRU BLISTERE TIP PORTOFEL CU BLISTERE CU 100 MG COMPRIMATE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

IBRANCE 100 mg comprimate filmate
palbociclib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține palbociclib 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

21 comprimate filmate (3 blistere tip portofel, fiecare cu câte un blister cu 7 comprimate)

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original cu blistere pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1147/017

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

IBRANCE 100 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**CUTIE INTERIOARĂ – BLISTER TIP PORTOFEL CU 100 MG COMPRIMATE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

IBRANCE 100 mg comprimate filmate
palbociclib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține palbociclib 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

7 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

IBRANCE se administrează pe cale orală. Luați IBRANCE o dată pe zi aproximativ la aceeași oră în fiecare zi, cu sau fără alimente.

Înghițiți comprimatul întreg, cu un pahar cu apă. Nu mestecați sau striviți comprimatele. Nu divizați comprimatele înainte de înghițire. Niciun comprimat nu trebuie ingerat dacă este sfărâmat, crăpat sau dacă este altfel decât intact.

Dacă omiteți o doză sau aveți vărsături, luați următoarea doză așa cum este programat. Nu luați o doză dublă pentru a compensa comprimatele uitate.

Nu încetați să luați IBRANCE decât dacă medicul dumneavoastră vă spune să o faceți. Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Săptămâna: 1 2 3

Săptămâna: 4 Fără IBRANCE

Pentru acest pachet săptămânal,
Încercuiți deasupra săptămâna de
tratament în care vă aflați în prezent.

Începeți să luați IBRANCE în ziua
săptămânii în care primiți
medicamentul.

Luați doza de IBRANCE la
aproximativ **aceeași oră** în fiecare zi.

Completați ora la
care luați doza
zilnică:

____:____

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original cu blistere pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1147/017

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
--

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

IBRANCE 100 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER TIP PORTOFEL CU 100 MG COMPRIMATE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

IBRANCE 100 mg comprimate
palbociclib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pfizer Europe MA EEIG (ca siglă a DAPP)

3. DATA DE EXPIRARE

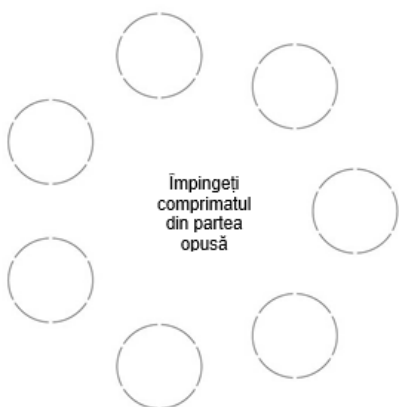
EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Lu, Ma, Mi, Jo, Vi, Sb, Du
Împingeți pentru a scoate comprimatul



INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE – CUTIE PENTRU BLISTERE CU 125 MG COMPRIMATE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

IBRANCE 125 mg comprimate filmate
palbociclib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține palbociclib 125 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

21 comprimate filmate în blistere
63 comprimate filmate în blistere

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original cu blistere pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1147/014 (21 comprimate filmate)
EU/1/16/1147/015 (63 comprimate filmate)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

IBRANCE 125 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

125 MG COMPRIMATE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

IBRANCE 125 mg comprimate
palbociclib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pfizer Europe MA EEIG (ca siglă a DAPP)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Lu, Ma, Mi, Jo, Vi, Sb, Du

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE – CUTIE PENTRU BLISTERE TIP PORTOFEL CU BLISTERE CU 125 MG COMPRIMATE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

IBRANCE 125 mg comprimate filmate
palbociclib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține palbociclib 125 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

21 comprimate filmate (3 blistere tip portofel, fiecare cu câte un blister cu 7 comprimate)

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original cu blistere pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1147/018

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

IBRANCE 125 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**CUTIE INTERIOARĂ – BLISTER TIP PORTOFEL CU 125 MG COMPRIMATE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

IBRANCE 125 mg comprimate filmate
palbociclib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține palbociclib 125 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

7 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

IBRANCE se administrează pe cale orală. Luați IBRANCE o dată pe zi aproximativ la aceeași oră în fiecare zi, cu sau fără alimente.

Înghițiți comprimatul întreg, cu un pahar cu apă. Nu mestecați sau striviți comprimatele. Nu divizați comprimatele înainte de înghițire. Niciun comprimat nu trebuie ingerat dacă este sfărâmat, crăpat sau dacă este altfel decât intact.

Dacă omiteți o doză sau aveți vărsături, luați următoarea doză așa cum este programat. Nu luați o doză dublă pentru a compensa comprimatele uitate.

Nu încetați să luați IBRANCE decât dacă medicul dumneavoastră vă spune să o faceți. Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Săptămâna: 1 2 3

Săptămâna: 4 Fără IBRANCE

Pentru acest pachet săptămânal,
Încercuiți deasupra săptămâna de
tratament în care vă aflați în prezent.

Începeți să luați IBRANCE în ziua
săptămânii în care primiți
medicamentul.

Luați doza de IBRANCE la
aproximativ **aceeași oră** în fiecare zi.

Completați ora la
care luați doza
zilnică:

____:____

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original cu blistere pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1147/018

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
--

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

IBRANCE 125 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER TIP PORTOFEL CU 125 MG COMPRIMATE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

IBRANCE 125 mg comprimate
palbociclib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pfizer Europe MA EEIG (ca siglă a DAPP)

3. DATA DE EXPIRARE

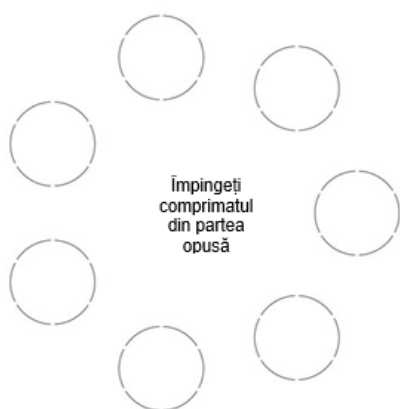
EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Lu, Ma, Mi, Jo, Vi, Sb, Du
Împingeți pentru a scoate comprimatul



B. PROSPECTUL

Prospectul: Informații pentru pacient

IBRANCE 75 mg capsule
IBRANCE 100 mg capsule
IBRANCE 125 mg capsule
palbociclib

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este IBRANCE și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați IBRANCE
3. Cum să luați IBRANCE
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează IBRANCE
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este IBRANCE și pentru ce se utilizează

IBRANCE este un medicament antineoplazic ce conține substanța activă palbociclib.

Palbociclib acționează prin blocarea proteinelor numite kinazele ciclin-dependente 4 și 6, care reglează creșterea și diviziunea celulară. Blocarea acestor proteine poate încetini creșterea celulelor canceroase și întârzia progresia cancerului de care suferiți.

IBRANCE este utilizat pentru a trata pacienții cu anumite tipuri de cancer mamar (pozitiv pentru receptorul pentru hormoni, negativ pentru receptorul 2 pentru factorul uman de creștere epidermală) care s-a răspândit dincolo de tumora inițială și/sau la alte organe. Se administrează împreună cu inhibitori de aromatază sau fulvestrant, care sunt utilizate ca tratamente hormonale antineoplazice.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați IBRANCE

Nu luați IBRANCE

- dacă sunteți alergic la palbociclib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- utilizarea preparatelor conținând sunătoare, un medicament din plante utilizat pentru a trata depresia ușoară și anxietatea, trebuie evitată în timp ce luați IBRANCE.

Atenționări și precauții

Înainte să luați IBRANCE, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

IBRANCE vă poate reduce numărul globulelor albe și poate slăbi sistemul dumneavoastră imunitar. Prin urmare puteți avea un risc mai mare de a contracta o infecție în timp ce luați IBRANCE.

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă prezentați semne sau simptome ale unei infecții, precum frisoane sau febră.

Vi se vor efectua analize de sânge la intervale regulate în timpul tratamentului, pentru a verifica dacă IBRANCE vă afectează sau nu celulele din sânge (globule albe, globule roșii și trombocite).

IBRANCE poate provoca cheaguri de sânge în vene. Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă prezentați semne sau simptome de cheaguri de sânge în vene, cum sunt durere sau rigiditate, umflături și înroșire în piciorul (sau brațul) afectat, durere în piept, scurtarea respirației sau amețală.

IBRANCE poate provoca în timpul tratamentului inflamație a plămânilor, severă sau care poate pune viața în pericol, care poate duce la deces. Spuneți imediat personalului medical dacă aveți orice simptome noi sau agravate, inclusiv:

- dificultate la respirație sau scurtare a respirației
- tuse uscată
- durere în piept

Copii și adolescenți

IBRANCE nu trebuie utilizat la copii sau adolescenți (cu vârsta mai mică de 18 ani).

IBRANCE împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. IBRANCE poate afecta modul în care acționează alte medicamente.

În special următoarele pot crește riscul de reacții adverse cu IBRANCE:

- Lopinavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, telaprevir și saquinavir, utilizate pentru a trata infecția HIV/SIDA.
- Claritromicină și telitromicină, antibiotice utilizate pentru a trata infecții bacteriene.
- Voriconazol, itraconazol, ketoconazol și posaconazol, utilizate pentru a trata infecții fungice.
- Nefazodonă, utilizată pentru a trata depresia.

Următoarele medicamente pot avea un risc crescut de reacții adverse atunci când sunt administrate cu IBRANCE:

- Chinidină, folosită în general pentru a trata tulburările de ritm al inimii.
- Colchicină, utilizată pentru a trata guta.
- Pravastatină, simvastatină, atorvastatină, fluvastatină și rosuvastatină, utilizate pentru a trata concentrațiile crescute de colesterol.
- Sulfasalazină, utilizată pentru a trata poliartrita reumatoidă.
- Alfentanil, utilizat pentru anestezie în intervenții chirurgicale; fentanil, utilizat în procedurile preanestezice ca analgezic, precum și ca anestezic.
- Ciclosporină, everolimus, tacrolimus și sirolimus, utilizate în transplantul de organe pentru a preveni rejetul.
- Dihidroergotamină și ergotamină, utilizate pentru a trata migrenele.
- Pimozidă, utilizată pentru a trata schizofrenia și psihoza cronică.

Următoarele medicamente pot reduce eficacitatea IBRANCE:

- Carbamazepină și fenitoină, utilizate pentru a opri convulsiile sau crizele.
- Enzalutamidă, utilizată pentru a trata cancerul de prostată.
- Rifampicină, utilizată pentru a trata tuberculoza (TB).
- Sunătoare, un produs din plante utilizat pentru a trata depresia ușoară și anxietatea.

IBRANCE împreună cu alimente și băuturi

Evitați grapefruitul și sucul de grapefruit în timp ce luați IBRANCE, deoarece pot crește reacțiile adverse la IBRANCE.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Nu trebuie să utilizați IBRANCE dacă sunteți gravidă.

Trebuie să evitați să rămâneți gravidă în timp ce luați IBRANCE.

Discutați cu medicul dumneavoastră despre contracepție, dacă există vreo posibilitate ca dumneavoastră sau partenera dumneavoastră să rămâneți/să rămână gravidă.

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Femeile cu potențial fertil care urmează tratament cu acest medicament, sau partenerii acestora, trebuie să utilizeze metode de contracepție adecvate (de exemplu metode de contracepție de tip barieră dublă, cum sunt prezervativul sau diafragma). Aceste metode trebuie utilizate în timpul tratamentului și timp de cel puțin 3 săptămâni de la terminarea tratamentului pentru femei și timp de cel puțin 14 săptămâni pentru bărbați.

Alăptarea

Nu trebuie să alăptați în timpul tratamentului cu IBRANCE. Nu se cunoaște dacă IBRANCE poate trece în laptele matern.

Fertilitatea

Palbociclib poate scădea fertilitatea la bărbați.

Prin urmare, bărbații pot lua în considerare conservarea spermei înainte de a lua IBRANCE.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Oboseala este o reacție adversă foarte frecventă la IBRANCE. Dacă vă simțiți neobișnuit de obosit, fiți precaut atunci când conduceți vehicule sau folosiți utilaje.

IBRANCE conține lactoză și sodiu

Acest medicament conține lactoză (care se găsește în lapte sau produse lactate). Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveți intoleranță la anumite categorii de glucide, întrebați-l pe medicul dumneavoastră înainte de a lua acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per capsulă, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați IBRANCE

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată de IBRANCE este de 125 mg, luată o dată pe zi timp de 3 săptămâni, urmat de 1 săptămână fără să luați IBRANCE. Medicul dumneavoastră vă va spune câte capsule de IBRANCE să luați.

Dacă prezentați anumite reacții adverse în timp ce luați IBRANCE (vezi pct. 4 “Reacții adverse posibile”), medicul dumneavoastră vă poate reduce doza ori întrerupe tratamentul, fie temporar, fie permanent. Doza poate fi redusă la una dintre celelalte concentrații disponibile, 100 mg sau 75 mg.

Luați IBRANCE o dată pe zi, la aproximativ la aceeași oră, cu alimente, de preferință în timpul mesei.

Înghițiți capsula întregă, cu un pahar cu apă. Nu mestecați sau striviți capsulele. Nu deschideți capsulele.

Dacă luați mai mult IBRANCE decât trebuie

Dacă ați luat prea mult IBRANCE, adresați-vă unui medic sau mergeți imediat la spital. Poate fi necesar tratament de urgență.

Luați cutia și acest prospect, astfel încât medicul să știe ce ați luat.

Dacă uitați să luați IBRANCE

Dacă omiteți o doză sau aveți vărsături, luați următoarea doză așa cum este programat. Nu luați o doză dublă pentru a compensa capsulele uitate.

Dacă încetați să luați IBRANCE

Nu încetați să luați IBRANCE decât dacă medicul dumneavoastră vă spune să o faceți.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Contactați imediat medicul dumneavoastră dacă aveți oricare din aceste simptome:

- febră, frisoane, slăbiciune, respirație dificilă, sângerare sau apariție de vânătăi cu ușurință, care ar putea fi semne ale unei tulburări grave ale sângelui.
- dificultate la respirație, tuse uscată sau durere în piept, care ar putea fi un semn al inflamației plămânilor.
- picior umflat dureros, durere în piept, scurtarea respirației, respirație rapidă sau puls rapid, deoarece acestea ar putea fi semne ale unor cheaguri de sânge în venă (care pot afecta până la 1 din 10 persoane).

Alte reacții adverse cu IBRANCE pot include:

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

Infecții

Scădere a numărului globulelor albe, globulelor roșii și trombocitelor

Senzație de oboseală

Scădere a poftei de mâncare

Inflamație a gurii și buzelor (stomatită), greață, vărsături, diaree

Erupție trecătoare pe piele

Cădere a părului

Slăbiciune

Febră

Modificări ale analizelor de sânge care investighează funcția ficatului

Piele uscată

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

Febră însoțită de o scădere bruscă a numărului de globule albe (neutropenie febrilă)
Vedere încețoșată, lacrimație crescută, ochi uscați
Modificare a gustului (disgeuzie)
Sângerări nazale
Roșeață, durere, descuamare, umflare și formare de vezicule la nivelul palmelor mâinilor și/sau tălpilor picioarelor (Sindromul de eritrodisestezie palmo-plantară [SEPP])
Rezultate anormale ale analizelor de sânge care investighează rinichiul (valori mari ale creatininei în sânge)

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

Inflamație a pielii care provoacă pete roșii, ce se descuamează și este posibil să apară împreună cu durere la nivelul articulațiilor și febră (Lupus eritematos cutanat [LEC])
O reacție pe piele care cauzează puncte sau pete roșii pe piele, care pot arăta ca o țintă sau un „ochi de taur”, cu un centru roșu închis înconjurat de inele roșii mai palide (eritem polimorf).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează IBRANCE

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe flacon sau pe folia blister sau pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că ambalajul este deteriorat sau prezintă semne de deteriorare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații**Ce conține IBRANCE**

- Substanța activă este palbociclib. IBRANCE capsule este disponibil în diferite concentrații:
 - IBRANCE 75 mg capsule: fiecare capsulă conține palbociclib 75 mg.
 - IBRANCE 100 mg capsule: fiecare capsulă conține palbociclib 100 mg.
 - IBRANCE 125 mg capsule: fiecare capsulă conține palbociclib 125 mg.
- Celelalte componente sunt:
Conținutul capsulei: celuloză microcristalină, lactoză monohidrat, amidonglicolat de sodiu tip A, siliciu coloidal anhidru, stearat de magneziu.
Capsula: gelatină, oxid roșu de fer (E172), oxid galben de fer (E172), dioxid de titan (E171).
Cerneala pentru inscripționare: șelac, dioxid de titan (E171), hidroxid de amoniu (soluție 28%), propilenglicol, simeticonă (vezi pct. 2 “IBRANCE conține lactoză și sodiu”).

IBRANCE conține lactoză (vezi pct. 2).

Cum arată IBRANCE și conținutul ambalajului

- IBRANCE 75 mg se prezintă sub formă de capsule opace, cu corp de culoare portocaliu deschis (inscripționat cu „PBC 75” cu alb) și capac de culoare portocaliu deschis (inscripționat cu „Pfizer” cu alb).
- IBRANCE 100 mg se prezintă sub formă de capsule opace, cu corp de culoare portocaliu deschis (inscripționat cu „PBC 100” cu alb) și capac de culoare caramel (inscripționat cu „Pfizer” cu alb).
- IBRANCE 125 mg se prezintă sub formă de capsule opace, cu corp de culoare caramel (inscripționat cu „PBC 125” cu alb) și capac de culoare caramel (inscripționat cu „Pfizer” cu alb).

IBRANCE 75 mg, 100 mg și 125 mg sunt disponibile în cutii cu blistere care conțin 21 sau 63 capsule și în flacoane de plastic care conțin 21 capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

España

Pfizer, S.L.

Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company

Tel: 1800 633 363 (toll free)

+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)

Τηλ: +357 22817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel: +371 670 35 775

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.

Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer Romania S.R.L.

Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana

Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy

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

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

Prospectul: Informații pentru pacient

IBRANCE 75 mg comprimate filmate
IBRANCE 100 mg comprimate filmate
IBRANCE 125 mg comprimate filmate
palbociclib

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este IBRANCE și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați IBRANCE
3. Cum să luați IBRANCE
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează IBRANCE
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este IBRANCE și pentru ce se utilizează

IBRANCE este un medicament antineoplazic ce conține substanța activă palbociclib.

Palbociclib acționează prin blocarea proteinelor numite kinazele ciclin-dependente 4 și 6, care reglează creșterea și diviziunea celulară. Blocarea acestor proteine poate încetini creșterea celulelor canceroase și întârzia progresia cancerului de care suferiți.

IBRANCE este utilizat pentru a trata pacienții cu anumite tipuri de cancer mamar (pozitiv pentru receptorul pentru hormoni, negativ pentru receptorul 2 pentru factorul uman de creștere epidermală) care s-a răspândit dincolo de tumora inițială și/sau la alte organe. Se administrează împreună cu inhibitori de aromatază sau fulvestrant, care sunt utilizate ca tratamente hormonale antineoplazice.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați IBRANCE

Nu luați IBRANCE

- dacă sunteți alergic la palbociclib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- utilizarea preparatelor conținând sunătoare, un medicament din plante utilizat pentru a trata depresia ușoară și anxietatea, trebuie evitată în timp ce luați IBRANCE.

Atenționări și precauții

Înainte să luați IBRANCE, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

IBRANCE vă poate reduce numărul globulelor albe și poate slăbi sistemul dumneavoastră imunitar. Prin urmare puteți avea un risc mai mare de a contracta o infecție în timp ce luați IBRANCE.

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă prezentați semne sau simptome ale unei infecții, precum frisoane sau febră.

Vi se vor efectua analize de sânge la intervale regulate în timpul tratamentului pentru a verifica dacă IBRANCE vă afectează sau nu celulele din sânge (globule albe, globule roșii și trombocite).

IBRANCE poate provoca cheaguri de sânge în vene. Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă prezentați semne sau simptome de cheaguri de sânge în vene, cum sunt durere sau rigiditate, umflături și înroșire în piciorul (sau brațul) afectat, durere în piept, scurtarea respirației sau amețală.

IBRANCE poate provoca în timpul tratamentului inflamație a plămânilor, severă sau care poate pune viața în pericol, care poate duce la deces. Spuneți imediat personalului medical dacă aveți orice simptome noi sau agravate, inclusiv:

- dificultate la respirație sau scurtare a respirației
- tuse uscată
- durere în piept

Copii și adolescenți

IBRANCE nu trebuie utilizat la copii sau adolescenți (cu vârsta mai mică de 18 ani).

IBRANCE împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. IBRANCE poate afecta modul în care acționează alte medicamente.

În special următoarele pot crește riscul de reacții adverse cu IBRANCE:

- Lopinavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, telaprevir și saquinavir, utilizate pentru a trata infecția HIV/SIDA.
- Claritromicină și telitromicină, antibiotice utilizate pentru a trata infecții bacteriene.
- Voriconazol, itraconazol, ketoconazol și posaconazol, utilizate pentru a trata infecții fungice.
- Nefazodonă, utilizată pentru a trata depresia.

Următoarele medicamente pot avea un risc crescut de reacții adverse atunci când sunt administrate cu IBRANCE:

- Chinidină, folosită în general pentru a trata tulburările de ritm al inimii.
- Colchicină, utilizată pentru a trata guta.
- Pravastatină, simvastatină, atorvastatină, fluvastatină și rosuvastatină, utilizate pentru a trata concentrațiile crescute de colesterol.
- Sulfasalazină, utilizată pentru a trata poliartrita reumatoidă.
- Alfentanil, utilizat pentru anestezie în intervenții chirurgicale; fentanil, utilizat în procedurile preanestezice ca analgezic, precum și ca anestezic.
- Ciclosporină, everolimus, tacrolimus și sirolimus, utilizate în transplantul de organe pentru a preveni rejetul.
- Dihidroergotamină și ergotamină, utilizate pentru a trata migrenele.
- Pimozidă, utilizată pentru a trata schizofrenia și psihoza cronică.

Următoarele medicamente pot reduce eficacitatea IBRANCE:

- Carbamazepină și fenitoină, utilizate pentru a opri convulsiile sau crizele.
- Enzalutamidă, utilizată pentru a trata cancerul de prostată.
- Rifampicină, utilizată pentru a trata tuberculoza (TB).
- Sunătoare, un produs din plante utilizat pentru a trata depresia ușoară și anxietatea.

IBRANCE împreună cu alimente și băuturi

Comprimatele IBRANCE pot fi administrate cu sau fără alimente.

Evitați grapefruitul și sucul de grapefruit în timp ce luați IBRANCE, deoarece pot crește reacțiile adverse la IBRANCE.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Nu trebuie să utilizați IBRANCE dacă sunteți gravidă.

Trebuie să evitați să rămâneți gravidă în timp ce luați IBRANCE.

Discutați cu medicul dumneavoastră despre contracepție, dacă există vreo posibilitate ca dumneavoastră sau partenera dumneavoastră să rămâneți/să rămână gravidă.

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Femeile cu potențial fertil care urmează tratament cu acest medicament, sau partenerii acestora, trebuie să utilizeze metode de contracepție adecvate (de exemplu metode de contracepție de tip barieră dublă, cum sunt prezervativul sau diafragma). Aceste metode trebuie utilizate în timpul tratamentului și timp de cel puțin 3 săptămâni de la terminarea tratamentului pentru femei și timp de cel puțin 14 săptămâni pentru bărbați.

Alăptarea

Nu trebuie să alăptați în timpul tratamentului cu IBRANCE. Nu se cunoaște dacă IBRANCE poate trece în laptele matern.

Fertilitatea

Palbociclib poate scădea fertilitatea la bărbați.

Prin urmare, bărbații pot lua în considerare conservarea spermei înainte de a lua IBRANCE.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Oboseala este o reacție adversă foarte frecventă la IBRANCE. Dacă vă simțiți neobișnuit de obosit, fiți precaut atunci când conduceți vehicule sau folosiți utilaje.

3. Cum să luați IBRANCE

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată de IBRANCE este de 125 mg luată o dată pe zi timp de 3 săptămâni, urmat de 1 săptămână fără să luați IBRANCE. Medicul dumneavoastră vă va spune câte comprimate de IBRANCE să luați.

Dacă prezentați anumite reacții adverse în timp ce luați IBRANCE (vezi pct. 4 “Reacții adverse posibile”), medicul dumneavoastră vă poate reduce doza ori întrerupe tratamentul, fie temporar, fie permanent. Doza poate fi redusă la una dintre celelalte concentrații disponibile, 100 mg sau 75 mg.

Luați IBRANCE o dată pe zi la aproximativ la aceeași oră, cu sau fără alimente.

Înghițiți comprimatul întreg, cu un pahar cu apă. Nu mestecați sau striviți comprimatele. Nu divizați comprimatele înainte de înghițire. Niciun comprimat nu trebuie ingerat dacă este sfărâmat, crăpat sau dacă este altfel decât intact.

Dacă luați mai mult IBRANCE decât trebuie

Dacă ați luat prea mult IBRANCE, adresați-vă unui medic sau mergeți imediat la spital. Poate fi necesar tratament de urgență.

Luați cutia și acest prospect, astfel încât medicul să știe ce ați luat.

Dacă uitați să luați IBRANCE

Dacă omiteți o doză sau aveți vărsături, luați următoarea doză așa cum este programat. Nu luați o doză dublă pentru a compensa comprimatele uitate.

Dacă încetați să luați IBRANCE

Nu încetați să luați IBRANCE decât dacă medicul dumneavoastră vă spune să o faceți.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Contactați imediat medicul dumneavoastră dacă aveți oricare din aceste simptome:

- febră, frisoane, slăbiciune, respirație dificilă, sângerare, sau apariție de vânătăi cu ușurință, care ar putea fi semne ale unei tulburări grave ale sângelui.
- dificultate la respirație, tuse uscată sau durere în piept, care ar putea fi un semn al inflamației plămânilor.
- picior umflat dureros, durere în piept, scurtarea respirației, respirație rapidă sau puls rapid, deoarece acestea ar putea fi semne ale unor cheaguri de sânge în venă (care pot afecta până la 1 din 10 persoane).

Alte reacții adverse cu IBRANCE pot include:

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

Infecții

Scădere a numărului globulelor albe, globulelor roșii și trombocitelor

Senzație de oboseală

Scădere a poftei de mâncare

Inflamație a gurii și buzelor (stomatită), greață, vărsături, diaree

Erupție trecătoare pe piele

Cădere a părului

Slăbiciune

Febră

Modificări ale analizelor de sânge care investighează funcția ficatului

Piele uscată

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

Febră însoțită de o scădere bruscă a numărului de globule albe (neutropenie febrilă)

Vedere încețoșată, lacrimație crescută, ochi uscați

Modificare a gustului (disgeuzie)

Sângerări nazale

Roșeață, durere, descumare, umflare și formare de vezicule la nivelul palmelor mâinilor și/sau tălpile picioarelor (Sindromul de eritrodisestezie palmo-plantară [SEPP])
Rezultate anormale ale analizelor de sânge care investighează rinichiul (valori mari ale creatininei în sânge)

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

Inflamație a pielii care provoacă pete roșii ce se descuamează și este posibil să apară împreună cu durere la nivelul articulațiilor și febră (Lupus eritematos cutanat [LEC])
O reacție pe piele care cauzează puncte sau pete roșii pe piele, care pot arăta ca o țință sau un „ochi de taur”, cu un centru roșu închis înconjurat de inele roșii mai palide (eritem polimorf).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează IBRANCE

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe folia blister sau pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare. A se păstra în ambalajul original cu blistere pentru a fi protejat de umiditate.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că ambalajul este deteriorat sau prezintă semne de deteriorare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține IBRANCE

- Substanța activă este palbociclib. IBRANCE comprimate filmate este disponibil în diferite concentrații:
 - IBRANCE 75 mg comprimat filmat: fiecare comprimat conține palbociclib 75 mg.
 - IBRANCE 100 mg comprimate filmate: fiecare comprimat conține palbociclib 100 mg.
 - IBRANCE 125 mg comprimat filmat: fiecare comprimat conține palbociclib 125 mg.
- Celelalte componente sunt:
 - Nucleul comprimatului: celuloză microcristalină, dioxid de siliciu coloidal, crospovidonă, stearat de magneziu, acid succinic.
 - Stratul filmat: hipromeloză (E464), dioxid de titan (E171), triacetină, lac aluminiu indigo carmin (E132), oxid roșu de fer (E172) (numai comprimatele de 75 mg și 125 mg), oxid galben de fer (E172) (numai comprimatele de 100 mg).

Cum arată IBRANCE și conținutul ambalajului

- IBRANCE 75 mg comprimate se prezintă sub formă de comprimate filmate rotunde, de culoare violet deschis, marcate cu „Pfizer” pe o față și cu „PBC 75” pe cealaltă față.
- IBRANCE 100 mg comprimate se prezintă sub formă de comprimate filmate ovale, de culoare verde, marcate cu „Pfizer” pe o față și cu „PBC 100” pe cealaltă față.

- IBRANCE 125 mg comprimate se prezintă sub formă de comprimate filmate ovale, de culoare violet deschis, marcate cu „Pfizer” pe o față și cu „PBC 125” pe cealaltă față.

IBRANCE 75 mg, 100 mg și 125 mg sunt disponibile în blistere cu câte 21 de comprimate sau 63 de comprimate per cutie.

IBRANCE 75 mg, 100 mg și 125 mg sunt disponibile în blister cu câte 7 comprimate (1 comprimat pe lăcaș), într-un blister tip portofel. Fiecare cutie conține 21 de comprimate (cutie cu 3 blistere tip portofel).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

España

Pfizer, S.L.

Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company

Tel: 1800 633 363 (toll free)

+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)

Τηλ: +357 22817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel: +371 670 35 775

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.

Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer Romania S.R.L.

Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana

Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy

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

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.