

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

IBRANCE 75 mg σκληρά καψάκια
IBRANCE 100 mg σκληρά καψάκια
IBRANCE 125 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

IBRANCE 75 mg σκληρά καψάκια

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 75 mg palbociclib.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 56 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

IBRANCE 100 mg σκληρά καψάκια

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 100 mg palbociclib.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 74 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

IBRANCE 125 mg σκληρά καψάκια

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 125 mg palbociclib.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 93 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο.

IBRANCE 75 mg σκληρά καψάκια

Αδιαφανές, σκληρό καψάκιο, με ανοικτό πορτοκαλί κύριο μέρος (που φέρει τυπωμένη την ένδειξη «PBC 75» σε λευκό χρώμα) και ανοικτό πορτοκαλί κάλυμμα (που φέρει τυπωμένη την ένδειξη «Pfizer» σε λευκό χρώμα). Το μήκος του καψακίου είναι $18,0 \pm 0,3$ mm.

IBRANCE 100 mg σκληρά καψάκια

Αδιαφανές, σκληρό καψάκιο, με ανοικτό πορτοκαλί κύριο μέρος (που φέρει τυπωμένη την ένδειξη «PBC 100» σε λευκό χρώμα) και καστανοκίτρινο κάλυμμα (που φέρει τυπωμένη την ένδειξη «Pfizer» σε λευκό χρώμα). Το μήκος του καψακίου είναι $19,4 \pm 0,3$ mm.

IBRANCE 125 mg σκληρά καψάκια

Αδιαφανές, σκληρό καψάκιο, με καστανοκίτρινο κύριο μέρος (που φέρει τυπωμένη την ένδειξη «PBC 125» σε λευκό χρώμα) και καστανοκίτρινο κάλυμμα (που φέρει τυπωμένη την ένδειξη «Pfizer» σε λευκό χρώμα). Το μήκος του καψακίου είναι $21,7 \pm 0,3$ mm.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το IBRANCE ενδείκνυται για τη θεραπεία του τοπικά προχωρημένου ή μεταστατικού καρκίνου του μαστού ο οποίος είναι θετικός στους ορμονικούς υποδοχείς (HR) και αρνητικός στον υποδοχέα τύπου 2 του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (HER2):

- σε συνδυασμό με αναστολέα της αρωματάσης,
- σε συνδυασμό με φουλβεστράντη σε γυναίκες που έχουν λάβει προηγούμενη ενδοκρινική θεραπεία (βλ. παράγραφο 5.1).

Σε προ- ή περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες η ενδοκρινική θεραπεία πρέπει να συνδυάζεται με αγωνιστή της ορμόνης απελευθέρωσης της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LHRH).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη και η παρακολούθηση της θεραπείας με IBRANCE πρέπει να γίνεται από γιατρό με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 125 mg palbociclib μία φορά την ημέρα για 21 συνεχόμενες ημέρες ακολουθούμενη από 7 ημέρες χωρίς θεραπεία (Σχήμα 3/1), ώστε να σχηματίζεται ένας πλήρης κύκλος 28 ημερών. Η θεραπεία με το IBRANCE πρέπει να συνεχίζεται για όσο διάστημα ο ασθενής έχει κλινικό όφελος από τη θεραπεία ή μέχρι να εμφανιστεί μη αποδεκτή τοξικότητα.

Όταν συγχρηγείται με palbociclib, ο αναστολέας αρωματάσης θα πρέπει να χορηγείται σύμφωνα με το χρονοδιάγραμμα δόσεων που αναφέρεται στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος. Η θεραπεία προ/περιεμμηνοπαυσιακών γυναικών με το συνδυασμό palbociclib μαζί με έναν αναστολέα αρωματάσης θα πρέπει πάντα να συνδυάζεται με ένα αγωνιστή LHRH (βλ. παράγραφο 4.4).

Όταν συγχρηγείται με palbociclib, η συνιστώμενη δόση της φουλβεστράντης είναι 500 mg χορηγούμενα ενδομυϊκά τις Ημέρες 1, 15, 29 και μία φορά το μήνα στη συνέχεια. Παρακαλούμε αναφερθείτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της φουλβεστράντης. Πριν από την έναρξη της θεραπείας με το συνδυασμό του palbociclib μαζί με φουλβεστράντη και καθ' όλη τη διάρκειά της, οι προ/περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με αγωνιστές LHRH σύμφωνα με την τοπική κλινική πρακτική.

Οι ασθενείς πρέπει να προτρέπονται ώστε να λαμβάνουν τη δόση τους περίπου την ίδια ώρα κάθε ημέρα. Εάν ένας ασθενής κάνει εμετό ή χάσει μία δόση, δεν πρέπει να λάβει επιπλέον δόση εκείνη την ημέρα. Η επόμενη συνταγογραφημένη δόση πρέπει να ληφθεί τη συνηθισμένη ώρα.

Προσαρμογές της δόσης

Η τροποποίηση της δόσης του IBRANCE συνιστάται με βάση την εξατομικευμένη ασφάλεια και ανεκτικότητα.

Η διαχείριση ορισμένων ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να απαιτήσει προσωρινές διακοπές/καθυστερήσεις στη χορήγηση της δόσης και/ή μειώσεις στη δόση ή οριστική διακοπή σύμφωνα με τα σχήματα μείωσης της δόσης που παρέχονται στους Πίνακες 1, 2 και 3 (βλ. επίσης τις παραγράφους 4.4 και 4.8).

Πίνακας 1. Συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης του IBRANCE για ανεπιθύμητες ενέργειες

Επίπεδο δόσης	Δόση
Συνιστώμενη δόση	125 mg/ημέρα
Πρώτη μείωση δόσης	100 mg/ημέρα
Δεύτερη μείωση δόσης	75 mg/ημέρα*

*Εάν απαιτείται περαιτέρω μείωση της δόσης κάτω από τα 75 mg/ημέρα, διακόψτε τη θεραπεία.

Πρέπει να εκτελείται πλήρης αιματολογικός έλεγχος πριν από την έναρξη της θεραπείας με IBRANCE και κατά την έναρξη του κάθε κύκλου, καθώς και την Ημέρα 15 των πρώτων 2 κύκλων και όπως ενδείκνυται κλινικά.

Οι ασθενείς που εκδηλώνουν ουδετεροπενία μέγιστου Βαθμού 1 ή 2 κατά τους πρώτους 6 κύκλους, θα πρέπει να παρακολουθούνται με πλήρη αιματολογικό έλεγχο κάθε 3 μήνες για τους επόμενους κύκλους, πριν από την έναρξη κάποιου κύκλου και όπως ενδείκνυται κλινικά.

Για τη λήψη του IBRANCE συνιστάται ο απόλυτος αριθμός των ουδετερόφιλων (ANC) να είναι $\geq 1.000/\text{mm}^3$ και ο αριθμός των αιμοπεταλίων να είναι $\geq 50.000/\text{mm}^3$.

Πίνακας 2. Τροποποίηση και διαχείριση της δόσης του IBRANCE – Αιματολογικές τοξικότητες

Βαθμός CTCAE	Τροποποιήσεις της δόσης
Βαθμός 1 ή 2	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Βαθμός 3 ^α	<u>Ημέρα 1 του κύκλου:</u> Διακόψτε προσωρινά το IBRANCE, μέχρι επαναφοράς σε Βαθμού ≤ 2 και επαναλάβετε τον πλήρη αιματολογικό έλεγχο παρακολούθησης εντός 1 εβδομάδας. Όταν υπάρξει επαναφορά σε Βαθμό ≤ 2, ξεκινήστε τον επόμενο κύκλο στην ίδια δόση. <u>Ημέρα 15 των πρώτων 2 κύκλων:</u> Εάν Βαθμού 3 την Ημέρα 15, συνεχίστε το IBRANCE στην τρέχουσα δόση για να ολοκληρωθεί ο κύκλος και επαναλάβετε τον πλήρη αιματολογικό έλεγχο την Ημέρα 22. Εάν Βαθμού 4 την Ημέρα 22, δείτε τις κατευθυντήριες οδηγίες τροποποίησης της δόσης για Βαθμού 4 παρακάτω. Εξετάστε το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης σε περιπτώσεις παρατεταμένης διάρκειας (> 1 εβδομάδα) επαναφοράς από ουδετεροπενία Βαθμού 3 ή υποτροπιάζουσας ουδετεροπενίας Βαθμού 3 την Ημέρα 1 των επόμενων κύκλων.
ANC ^β Βαθμού 3 (< 1.000 έως $500/\text{mm}^3$) + Πυρετός $\geq 38,5^\circ\text{C}$ και/ή λοίμωξη	Οποιαδήποτε χρονική στιγμή: Διακόψτε προσωρινά το IBRANCE μέχρι επαναφοράς σε Βαθμού ≤ 2 Επαναχορηγείστε στην αμέσως χαμηλότερη δόση.
Βαθμός 4 ^α	Οποιαδήποτε χρονική στιγμή: Διακόψτε προσωρινά το IBRANCE μέχρι επαναφοράς σε Βαθμού ≤ 2 . Επαναχορηγείστε στην αμέσως χαμηλότερη δόση.

Βαθμολογία σύμφωνα με τα CTCAE 4.0.

ANC= απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων, CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) = Κοινά Κριτήρια Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες, LLN (lower limit of normal) = Κατώτερο Φυσιολογικό Όριο

α. Ο πίνακας εφαρμόζεται για όλες τις αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες εκτός από τη λεμφοπενία (εκτός αν συσχετίζεται με κλινικά συμβάντα, π.χ. ευκαιριακές λοιμώξεις).

β. ANC: Βαθμού 1: $\text{ANC} < \text{LLN} - 1.500/\text{mm}^3$, Βαθμού 2: $\text{ANC} 1.000 - < 1.500/\text{mm}^3$, Βαθμού 3: $\text{ANC} 500 - < 1.000/\text{mm}^3$, Βαθμού 4: $\text{ANC} < 500/\text{mm}^3$.

Πίνακας 3. Τροποποίηση και διαχείριση της δόσης του IBRANCE – Μη αιματολογικές τοξικότητες

Βαθμός CTCAE	Τροποποιήσεις της δόσης
Βαθμός 1 ή 2	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Μη αιματολογική τοξικότητα Βαθμού ≥ 3 (εάν επιμένει παρά την ιατρική θεραπεία)	Προσωρινή διακοπή μέχρι να αποκατασταθούν τα συμπτώματα σε: - Βαθμού ≤ 1, - Βαθμού ≤ 2 (εάν δεν θεωρείται ότι θέτει σε κίνδυνο την ασφάλεια του ασθενή) Επαναχορήγηση στην αμέσως χαμηλότερη δόση.

Βαθμολογία σύμφωνα με τα CTCAE 4.0.

CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events)=κοινά κριτήρια ορολογίας για ανεπιθύμητες ενέργειες.

Το IBRANCE θα πρέπει να διακοπεί οριστικά σε ασθενείς με βαριάς μορφής διάμεση πνευμονοπάθεια (interstitial lung disease, ILD)/πνευμονίτιδα (βλ. παράγραφο 4.4).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του IBRANCE σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται καμία προσαρμογή της δόσης του IBRANCE για ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορίες A και B κατά Child-Pugh). Για ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία C κατά Child-Pugh), η συνιστώμενη δόση του IBRANCE είναι 75 mg μία φορά την ημέρα σε Σχήμα 3/1 (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται καμία προσαρμογή της δόσης του IBRANCE για ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης $[CrCl] \geq 15$ ml/min). Τα δεδομένα που διατίθενται σε ασθενείς για τους οποίους απαιτείται αιμοδιύλιση είναι ανεπαρκή για να δοθεί οποιαδήποτε σύσταση για την προσαρμογή της δόσης σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του IBRANCE σε παιδιά και εφήβους ηλικίας < 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το IBRANCE προορίζεται για από στόματος χρήση. Πρέπει να λαμβάνεται μαζί με τροφή, κατά προτίμηση ένα γεύμα, ώστε να διασφαλιστεί συνέπεια στην έκθεση στο palbociclib (βλ. παράγραφο 5.2). Το palbociclib δεν πρέπει να λαμβάνεται μαζί με φρούτο ή χυμό γκρέιπφρουτ (βλ. παράγραφο 4.5).

Τα καψάκια IBRANCE πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα (δεν πρέπει να μασώνται, να θρυμματίζονται ή να ανοίγονται πριν την κατάποση). Δε θα πρέπει να ληφθεί κανένα καψάκιο εάν είναι σπασμένο, ραγισμένο ή αν δεν είναι άθικτο με οποιοδήποτε τρόπο.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Χρήση σκευασμάτων που περιέχουν υπερικό/βαλσαμόχορτο (St. John's Wort) (βλ. παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Προ/περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες

Όταν το IBRANCE χορηγείται σε προ/περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες σε συνδυασμό με αναστολέα αρωματάσης, είναι υποχρεωτική η ωοθηκεκτομή ή η καταστολή της λειτουργίας των ωοθηκών με χορήγηση αγωνιστή LHRH, λόγω του μηχανισμού δράσης των αναστολέων της αρωματάσης. Ο συνδυασμός του palbociclib με τη φουλβεστράντη σε προ/περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έχει μελετηθεί μόνο σε συνδυασμό με ένα αγωνιστή LHRH.

Κρίσιμη σπλαγγνική νόσος

Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του palbociclib δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με κρίσιμη σπλαγγνική νόσο (βλ. παράγραφο 5.1)

Αιματολογικές διαταραχές

Για ασθενείς που εμφανίζουν ουδετεροπενία Βαθμού 3 ή 4 συνιστάται διακοπή της δόσης, μείωση της δόσης ή καθυστέρηση στην έναρξη των κύκλων της θεραπείας. Θα πρέπει να διεξάγεται κατάλληλη παρακολούθηση (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Διάμεση πνευμονοπάθεια/πνευμονίτιδα

Μπορεί να παρουσιαστεί βαριάς μορφής, απειλητική για τη ζωή ή θανατηφόρα ILD ή/και πνευμονίτιδα σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με IBRANCE, όταν λαμβάνεται σε συνδυασμό με ενδοκρινική θεραπεία.

Σε κλινικές μελέτες (PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3), το 1,4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με το IBRANCE παρουσίασε ILD/πνευμονίτιδα οποιουδήποτε βαθμού, 0,1% παρουσίασε βαθμού 3, ενώ δεν αναφέρθηκαν περιπτώσεις βαθμού 4 ή θανατηφόρες περιπτώσεις. Επιπλέον περιπτώσεις ILD/πνευμονίτιδας έχουν παρατηρηθεί μετά την κυκλοφορία στην αγορά, με την αναφορά θανατηφόρων περιστατικών (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για πνευμονικά συμπτώματα ενδεικτικά ILD/πνευμονίτιδας (π.χ. υποξία, βήχας, δύσπνοια). Σε ασθενείς που παρουσιάζουν νέα ή επιδεινούμενα αναπνευστικά συμπτώματα και υπάρχει η υποψία ανάπτυξης ILD/πνευμονίτιδας, το IBRANCE θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και ο ασθενής θα πρέπει να αξιολογείται. Το IBRANCE θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε ασθενείς με βαριάς μορφής ILD ή πνευμονίτιδα (βλ. παράγραφο 4.2).

Λοιμώξεις

Καθώς το IBRANCE έχει μυελοκατασταλτικές ιδιότητες, μπορεί να προδιαθέσει τους ασθενείς για λοιμώξεις.

Λοιμώξεις έχουν αναφερθεί σε υψηλότερο ποσοστό σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το IBRANCE σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν θεραπεία στο αντίστοιχο σκέλος σύγκρισης. Λοιμώξεις Βαθμού 3 και Βαθμού 4 εμφανίστηκαν αντίστοιχα στο 5,6% και το 0,9% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με το IBRANCE σε οποιονδήποτε συνδυασμό (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα λοίμωξης και τα οποία θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις ιατρικές ενδείξεις (βλ. παράγραφο 4.2).

Οι γιατροί θα πρέπει να ενημερώσουν τους ασθενείς ώστε να αναφέρουν αμέσως οποιαδήποτε επεισόδια πυρετού.

Φλεβική θρομβοεμβολή

Συμβάντα φλεβικής θρομβοεμβολής αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το IBRANCE (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής και να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις ιατρικές ενδείξεις.

Ηπατική δυσλειτουργία

Το IBRANCE θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, υπό στενή παρακολούθηση για σημεία τοξικότητας (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Το IBRANCE θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, υπό στενή παρακολούθηση για σημεία τοξικότητας (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Ταυτόχρονη θεραπεία με αναστολείς ή επαγωγείς του CYP3A4

Οι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένη τοξικότητα (βλ. παράγραφο 4.5). Θα πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών αναστολέων του CYP3A κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το palbociclib. Το ενδεχόμενο συγχωρήγησης θα πρέπει να εξετάζεται μόνο μετά από προσεκτική αξιολόγηση των δυνητικών οφελών και κινδύνων. Εάν η συγχωρήγηση με ισχυρό αναστολέα του CYP3A δεν μπορεί να αποφευχθεί, μειώστε τη δόση του IBRANCE στα 75 mg μία φορά την ημέρα. Όταν διακοπεί ο ισχυρός αναστολέας, η δόση του IBRANCE θα πρέπει να αυξάνεται (μετά από 3 - 5 ημιπεριόδους ζωής του αναστολέα) έως τη δόση που χρησιμοποιείται πριν την έναρξη του ισχυρού αναστολέα του CYP3A (βλ. παράγραφο 4.5).

Η συγχωρήγηση επαγωγών του CYP3A μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη έκθεση στο palbociclib και κατά συνέπεια σε κίνδυνο έλλειψης αποτελεσματικότητας. Συνεπώς, η ταυτόχρονη χρήση του palbociclib με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 θα πρέπει να αποφεύγεται. Δεν απαιτείται καμία προσαρμογή της δόσης για τη συγχωρήγηση του palbociclib με μέτριους επαγωγείς του CYP3A (βλ. παράγραφο 4.5).

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία ή οι σύντροφοί τους

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία ή οι άνδρες σύντροφοί τους πρέπει να χρησιμοποιούν μία μέθοδο αντισύλληψης υψηλής αποτελεσματικότητας ενώ παίρνουν το IBRANCE (βλ. παράγραφο 4.6).

Λακτόζη

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά καψάκιο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το palbociclib μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A και το ένζυμο SULT2A1 της οικογένειας των σουλφοτρανσφερασών (SULT). *In vivo*, το palbociclib είναι ένας ασθενής, χρονοεξαρτώμενος αναστολέας του CYP3A.

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμοκοκινητική του palbociclib

Επίδραση των αναστολέων του CYP3A

Η συγχωρήγηση πολλαπλών δόσεων 200 mg ιτρακοναζόλης με μία μεμονωμένη δόση 125 mg palbociclib αύξησε τη συνολική έκθεση στο palbociclib (AUC_{inf}) και τη μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}) κατά περίπου 87% και 34%, αντίστοιχα, σε σχέση με μία μεμονωμένη δόση 125 mg palbociclib που χορηγήθηκε μόνη της.

Η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών αναστολέων του CYP3A συμπεριλαμβανομένων μεταξύ άλλων, των: κλαριθρομυκίνης, ινδιναβίρης, ιτρακοναζόλης, κετοκοναζόλης, λοπιναβίρης/ριτοναβίρης, νεφαζοδόνης, νελφίναβιρης, ποσακοναζόλης, σακουιναβίρης, τελαπρεβίρης, τελιθρομυκίνης και βορικοναζόλης και του φρούτου ή του χυμού γκρέιπφρουτ, πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Δεν χρειάζεται καμία προσαρμογή της δόσης για ήπιους και μέτριους αναστολείς του CYP3A.

Επίδραση των επαγωγέων του CYP3A

Η συγχορήγηση πολλαπλών δόσεων 600 mg ριφαμπικίνης με μία μεμονωμένη δόση 125 mg palbociclib μείωσε την AUC_{inf} και τη C_{max} του palbociclib κατά 85% και 70%, αντίστοιχα, σε σχέση με μία μεμονωμένη δόση 125 mg palbociclib που χορηγήθηκε μόνη της.

Η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών επαγωγέων του CYP3A συμπεριλαμβανομένων, μεταξύ άλλων, των: καρβαμαζεπίνης, ενζαλουταμίδης, φαινυτοΐνης, ριφαμπικίνης και υπερικού/βαλσαμόχορτου (St. John's Wort) πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Η συγχορήγηση πολλαπλών ημερήσιων δόσεων 400 mg μοδαφινίλης, ενός μέτριου επαγωγέα του CYP3A, με μία μεμονωμένη δόση 125 mg IBRANCE μείωσε την AUC_{inf} και την C_{max} του palbociclib κατά 32% και 11%, αντίστοιχα, σε σχέση με μία μεμονωμένη δόση 125 mg IBRANCE που χορηγήθηκε μόνη της. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για μέτριους επαγωγείς του CYP3A (βλ. παράγραφο 4.4).

Επίδραση παραγόντων μείωσης των οξέων

Υπό συνθήκες σίτισης (πρόσληψη γεύματος με μέτρια περιεκτικότητα σε λιπαρά), η συγχορήγηση πολλαπλών δόσεων του αναστολέα αντλίας πρωτονίων (PPI) ραμπεπραζόλης με μία μεμονωμένη δόση 125 mg palbociclib μείωσε τη C_{max} του palbociclib κατά 41%, αλλά είχε περιορισμένη επίδραση στην AUC_{inf} (μείωση 13%) σε σύγκριση με μία μεμονωμένη δόση 125 mg IBRANCE που χορηγήθηκε μόνη της.

Υπό συνθήκες νηστείας, η συγχορήγηση πολλαπλών δόσεων του PPI ραμπεπραζόλης με μία μεμονωμένη δόση 125 mg IBRANCE μείωσε την AUC_{inf} και την C_{max} του palbociclib κατά 62% και 80%, αντίστοιχα. Συνεπώς, το IBRANCE πρέπει να λαμβάνεται μαζί με τροφή, κατά προτίμηση ένα γεύμα (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Δεδομένης της μειωμένης επίδρασης των ανταγωνιστών των H₂-υποδοχέων και των τοπικών αντιόξινων στο γαστρικό pH σε σύγκριση με τους PPI, δεν αναμένεται κλινικά σχετική επίδραση των ανταγωνιστών των H₂-υποδοχέων ή των τοπικών αντιόξινων στην έκθεση σε palbociclib, όταν το palbociclib λαμβάνεται μαζί με τροφή.

Επιδράσεις του palbociclib στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Το palbociclib είναι ένας ασθενής, χρονοεξαρτώμενος αναστολέας του CYP3A μετά από καθημερινή χορήγηση δόσεων 125 mg σε σταθερή κατάσταση. Η συγχορήγηση πολλαπλών δόσεων του palbociclib με μιδαζολάμη αύξησε τις τιμές της AUC_{inf} και της C_{max} της μιδαζολάμης κατά 61% και 37%, αντίστοιχα, σε σύγκριση με τη χορήγηση μιδαζολάμης μόνο.

Μπορεί να χρειαστεί μείωση της δόσης των ευαίσθητων υποστρωμάτων του CYP3A με στενό θεραπευτικό δείκτη (π.χ., αλφαιντανύλη, κυκλοσπορίνη, διυδροεργοταμίνη, εργοταμίνη, εβερόλιμους, φαιντανύλη, πιμοζίδη, κινιδίνη, σιρόλιμους και τακρόλιμους) όταν συγχορηγούνται με το IBRANCE, καθώς το IBRANCE μπορεί να αυξήσει την έκθεση σε αυτά.

Φαρμακευτική αλληλεπίδραση μεταξύ palbociclib και λετροζόλης

Δεδομένα από το μέρος της αξιολόγησης φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων μίας κλινικής μελέτης σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού κατέδειξαν ότι δεν υπήρξε φαρμακευτική αλληλεπίδραση μεταξύ του palbociclib και της λετροζόλης, όταν συγχορηγήθηκαν τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα.

Επίδραση της ταμοξιφαίνης στην έκθεση σε palbociclib

Δεδομένα από μία μελέτη φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης σε υγιείς άνδρες υπέδειξε ότι οι εκθέσεις στο palbociclib ήταν συγκρίσιμες όταν συγχρηγήθηκε μία μεμονωμένη δόση palbociclib με πολλαπλές δόσεις ταμοξιφαίνης και όταν το palbociclib χορηγήθηκε μόνο του.

Φαρμακευτική αλληλεπίδραση μεταξύ palbociclib και φουλβεστράντης

Δεδομένα από μία κλινική μελέτη σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού κατέδειξαν ότι δεν υπήρξε κλινικά σχετική φαρμακευτική αλληλεπίδραση μεταξύ του palbociclib και της φουλβεστράντης, όταν τα δύο φάρμακα συγχρηγήθηκαν.

Φαρμακευτική αλληλεπίδραση μεταξύ palbociclib και από στόματος χορηγούμενων αντισυλληπτικών

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης του palbociclib με από στόματος χορηγούμενα αντισυλληπτικά (βλ. παράγραφο 4.6).

Μελέτες *in vitro* με μεταφορείς

Με βάση τα δεδομένα *in vitro*, προβλέπεται ότι το palbociclib θα αναστέλλει τη μεταφορά που διαμεσολαβείται από την εντερική P-γλυκοπρωτεΐνη (P-gp) και την πρωτεΐνη αντίστασης του καρκίνου του μαστού (BCRP). Συνεπώς, η χορήγηση του palbociclib με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι υποστρώματα της P-gp (π.χ., διγοξίνη, δαβιγατράνη, κολχικίνη) ή της BCRP (π.χ., πραβαστατίνη, ροσουβαστατίνη, σουλφασαλαζίνη) ενδέχεται να αυξήσει τη θεραπευτική δράση και τις ανεπιθύμητες ενέργειές τους.

Με βάση τα δεδομένα *in vitro*, το palbociclib ενδέχεται να αναστείλει την επαναπρόσληψη του μεταφορέα οργανικών κατιόντων OCT1 και στη συνέχεια ενδέχεται να αυξήσει την έκθεση σε φάρμακα που είναι υποστρώματα αυτού του μεταφορέα (π.χ., μετφορμίνη).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία οι οποίες λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν ή οι άνδρες σύντροφοί τους, πρέπει να χρησιμοποιούν επαρκείς αντισυλληπτικές μεθόδους (π.χ. αντισύλληψη διπλού φραγμού) κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 3 εβδομάδες ή 14 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας για τις γυναίκες και τους άνδρες, αντίστοιχα (βλ. παράγραφο 4.5).

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα από τη χρήση του palbociclib σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Δε συνιστάται το IBRANCE κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη.

Θηλασμός

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σε ανθρώπους ή ζώα για την αξιολόγηση της επίδρασης του palbociclib στη γαλακτοφορία, την παρουσία του στο μητρικό γάλα ή τις επιδράσεις του στο θηλάζον

βρέφος. Δεν είναι γνωστό εάν το palbociclib απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Οι ασθενείς που λαμβάνουν το palbociclib δεν πρέπει να θηλάζουν.

Γονιμότητα

Δεν υπήρξαν επιδράσεις στον οιστρικό κύκλο (θηλυκοί αρουραίοι) ή το ζευγάρι και τη γονιμότητα σε αρουραίους (αρσενικούς ή θηλυκούς) σε μη κλινικές μελέτες για την αναπαραγωγή. Ωστόσο, δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για τη γονιμότητα σε ανθρώπους. Με βάση τα ευρήματα στα ανδρικά όργανα αναπαραγωγής (εκφυλισμός σπερματικών σωληναρίων στους όρχεις, υποσπερμία επιδιδυμίδας, χαμηλή κινητικότητα και πυκνότητα σπέρματος, και μειωμένη προστατική έκκριση) σε μη κλινικές μελέτες ασφάλειας, η ανδρική γονιμότητα μπορεί να επηρεαστεί αρνητικά από τη θεραπεία με το palbociclib (βλ. παράγραφο 5.3). Συνεπώς, οι άνδρες μπορούν να εξετάσουν το ενδεχόμενο της συντήρησης σπέρματος πριν την έναρξη της θεραπείας με το IBRANCE.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το IBRANCE έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, το IBRANCE ενδέχεται να προκαλέσει κόπωση και οι ασθενείς πρέπει να είναι προσεκτικοί όταν οδηγούν ή χρησιμοποιούν μηχανήματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Το συνολικό προφίλ ασφάλειας του IBRANCE βασίζεται σε συγκεντρωτικά δεδομένα από 872 ασθενείς που έλαβαν palbociclib σε συνδυασμό με ενδοκρινική θεραπεία (N = 527 σε συνδυασμό με λετροζόλη και N = 345 σε συνδυασμό με φουλβεστράντη) σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες σε HR-θετικό, HER2-αρνητικό προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 20\%$) οποιουδήποτε βαθμού που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν palbociclib σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες ήταν ουδετεροπενία, λοιμώξεις, λευκοπενία, κόπωση, ναυτία, στοματίτιδα, αναιμία, διάρροια, αλωπεκία και θρομβοπενία. Οι πιο συχνές ($\geq 2\%$) ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού ≥ 3 του palbociclib ήταν ουδετεροπενία, λευκοπενία, λοιμώξεις, αναιμία, αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST), κόπωση και αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT).

Μειώσεις της δόσης ή τροποποιήσεις της δόσης λόγω οποιασδήποτε ανεπιθύμητης ενέργειας αναφέρθηκαν στο 38,4% των ασθενών που έλαβαν το IBRANCE σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες ανεξαρτήτως συνδυασμού.

Οριστική διακοπή λόγω ανεπιθύμητης ενέργειας αναφέρθηκε στο 5,2% των ασθενών που έλαβαν το IBRANCE σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες ανεξαρτήτως συνδυασμού.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Στον Πίνακα 4 αναφέρονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες από το συγκεντρωτικό σύνολο δεδομένων 3 τυχαιοποιημένων μελετών. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας με palbociclib στο συγκεντρωτικό σύνολο δεδομένων κατά την τελική ανάλυση της συνολικής επιβίωσης (OS) ήταν 14,8 μήνες.

Στον Πίνακα 5 αναφέρονται οι εργαστηριακές παθολογικές τιμές που παρατηρήθηκαν σε συγκεντρωτικό σύνολο δεδομένων 3 τυχαιοποιημένων μελετών.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και κατηγορία συχνότητας. Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται ως ακολούθως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$) και όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 4. Ανεπιθύμητες ενέργειες που βασίζονται στο συγκεντρωτικό σύνολο δεδομένων από 3 τυχαιοποιημένες μελέτες (N = 872)

Κατηγορία οργανικού συστήματος Συχνότητα Προτιμώμενος όρος ^a (PT)	Όλοι οι Βαθμοί n (%)	Βαθμός 3	Βαθμός 4
		n (%)	n (%)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις <i>Πολύ συχνές</i> Λοιμώξεις ^b	516 (59,2)	49 (5,6)	8 (0,9)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος <i>Πολύ συχνές</i> Ουδετεροπενία ^γ Λευκοπενία ^δ Αναμία ^ε Θρομβοπενία ^{στ} <i>Συχνές</i> Εμπύρετη ουδετεροπενία	716 (82,1) 424 (48,6) 258 (29,6) 194 (22,2) 12 (1,4)	500 (57,3) 254 (29,1) 45 (5,2) 16 (1,8) 10 (1,1)	97 (11,1) 7 (0,8) 2 (0,2) 4 (0,5) 2 (0,2)
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης <i>Πολύ συχνές</i> Μειωμένη όρεξη	152 (17,4)	8 (0,9)	0 (0,0)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος <i>Συχνές</i> Δυσγευσία	79 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Οφθαλμικές διαταραχές <i>Συχνές</i> Όραση θαμπή Δακρύρροια αυξημένη Ξηροφθαλμία	48 (5,5) 59 (6,8) 36 (4,1)	1 (0,1) 0 (0,0) 0 (0,0)	0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0)
Αγγειακές διαταραχές <i>Συχνές</i> Φλεβική θρομβοεμβολή ^{*ι}	28 (3,2)	11 (1,3)	7 (0,8)
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου <i>Συχνές</i> Επίσταξη ILD/πνευμονίτιδα ^{*,θ}	77 (8,8) 12 (1,4)	0 (0,0) 1 (0,1)	0 (0,0) 0 (0,0)
Διαταραχές του γαστρεντερικού <i>Πολύ συχνές</i> Στοματίτιδα ^ς Ναυτία Διάρροια Έμετος	264 (30,3) 314 (36,0) 238 (27,3) 165 (18,9)	8 (0,9) 5 (0,6) 9 (1,0) 6 (0,7)	0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού <i>Πολύ συχνές</i> Εξάνθημα ^η Αλωπεκία Ξηροδερμία <i>Συχνές</i> Σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας [*] <i>Όχι συχνές</i> Δερματικός ερυθματώδης λύκος [*]	158 (18,1) 234 (26,8) 93 (10,7) 16 (1,8) 1 (0,1)	7 (0,8) N/A 0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0)	0 (0,0) N/A 0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0)
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης <i>Πολύ συχνές</i> Κόπωση Εξασθένιση Πυρεξία	362 (41,5) 118 (13,5) 115 (13,2)	23 (2,6) 14 (1,6) 1 (0,1)	2 (0,2) 1 (0,1) 0 (0,0)
Παρακλινικές εξετάσεις <i>Πολύ συχνές</i> ALT αυξημένη AST αυξημένη	92 (10,6) 99 (11,4)	18 (2,1) 25 (2,9)	1 (0,1) 0 (0,0)

ALT= αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, AST= ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, ILD=διάμεση πνευμονοπάθεια, N/n = αριθμός ασθενών. N/A=δεν εφαρμόζεται

* Ανεπιθύμητη αντίδραση στο φάρμακο που εντοπίζεται μετά την κυκλοφορία στην αγορά.

- α. Οι PT αναγράφονται σύμφωνα με το MedDRA 17.1.
- β. Οι λοιμώξεις περιλαμβάνουν όλους τους PT που αποτελούν μέρος της Κατηγορίας Οργανικού Συστήματος «Λοιμώξεις και παρασιτώσεις».
- γ. Η ουδετεροπενία περιλαμβάνει τους ακόλουθους PT: Ουδετεροπενία, Αριθμός ουδετεροφίλων μειωμένος.
- δ. Η λευκοπενία περιλαμβάνει τους ακόλουθους PT: Λευκοπενία, Αριθμός λευκοκυττάρων μειωμένος.
- ε. Η αναιμία περιλαμβάνει τους ακόλουθους PT: Αναιμία, Αιμοσφαιρίνη μειωμένη, Αιματοκρίτης μειωμένος.
- στ. Η θρομβοπενία περιλαμβάνει τους ακόλουθους PT: Θρομβοπενία, Αριθμός αιμοπεταλίων μειωμένος.
- ζ. Η στοματίτιδα περιλαμβάνει τους ακόλουθους PT: Αφθώδης στοματίτιδα, Χειλίτιδα, Γλωσσίτιδα, Γλωσσοδυνία, Εξέλκωση του στόματος, Φλεγμονή βλεννογόνου, Άλγος του στόματος, Στοματοφαρυγγική δυσφορία, Στοματοφαρυγγικό άλγος, Στοματίτιδα.
- η. Το εξάνθημα περιλαμβάνει τους ακόλουθους PT: Εξάνθημα, Κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, Κνησμώδες εξάνθημα, Ερυθματώδες εξάνθημα, Βλατιδώδες εξάνθημα, Δερματίτιδα, Δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή, Τοξικό εξάνθημα δέρματος.
- θ. Η ILD/πνευμονίτιδα περιλαμβάνει κάθε αναφερόμενο PT που αποτελεί μέρος του Τυποποιημένου Ερωτήματος MedDRA για τη διάμεση πνευμονοπάθεια (με τη στενή έννοια).
- ι. Η φλεβική θρομβοεμβολή περιλαμβάνει τους ακόλουθους PT: πνευμονική εμβολή, εμβολή, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, περιφερικός εμβολισμός, θρόμβωση.

Πίνακας 5. Εργαστηριακές παθολογικές τιμές που παρατηρήθηκαν σε συγκεντρωτικό σύνολο δεδομένων 3 τυχαιοποιημένων μελετών (N=872)

Εργαστηριακές παθολογικές τιμές	IBRANCE συν λετροζόλη ή φουλβεστράντη			Σκέλη συγκριτικού παράγοντα*		
	Κάθε Βαθμού %	Βαθμού 3 %	Βαθμού 4 %	Κάθε βαθμού %	Βαθμού 3 %	Βαθμού 4 %
WBC μειωμένα	97,4	41,8	1,0	26,2	0,2	0,2
Ουδετερόφιλα μειωμένα	95,6	57,5	11,7	17,0	0,9	0,6
Αναιμία	80,1	5,6	Δ/Ι	42,1	2,3	Δ/Ι
Αιμοπετάλια μειωμένα	65,2	1,8	0,5	13,2	0,2	0,0
AST αυξημένη	55,5	3,9	0,0	43,3	2,1	0,0
ALT αυξημένη	46,1	2,5	0,1	33,2	0,4	0,0

WBC=λευκά αιμοσφαίρια, AST=ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, ALT=αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, N=αριθμός ασθενών, Δ/Ι=δεν ισχύει.

Σημείωση: Τα αποτελέσματα των εργαστηριακών εξετάσεων βαθμολογούνται ανάλογα με τον βαθμό βαρύτητας της έκδοσης 4.0 των NCI CTCAE.

* λετροζόλη ή φουλβεστράντη

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Συνολικά, ουδετεροπενία οποιουδήποτε βαθμού αναφέρθηκε σε 716 (82,1%) ασθενείς που έλαβαν IBRANCE ανεξαρτήτως συνδυασμού, με ουδετεροπενία Βαθμού 3 να έχει αναφερθεί σε 500 (57,3%) ασθενείς και ουδετεροπενία Βαθμού 4 να έχει αναφερθεί σε 97 (11,1%) ασθενείς (βλ. Πίνακα 4).

Ο διάμεσος χρόνος μέχρι το πρώτο επεισόδιο ουδετεροπενίας οποιουδήποτε βαθμού ήταν 15 ημέρες (12-700 ημέρες) και η διάμεση διάρκεια ουδετεροπενίας Βαθμού ≥ 3 στις 3 τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες ήταν 7 ημέρες,

Εμπύρετη ουδετεροπενία αναφέρθηκε στο 0,9% των ασθενών που έλαβαν IBRANCE σε συνδυασμό με φουλβεστράντη και στο 1,7% των ασθενών που έλαβαν palbociclib σε συνδυασμό με λετροζόλη.

Εμπύρετη ουδετεροπενία αναφέρθηκε σε περίπου 2% των ασθενών που εκτέθηκαν στο IBRANCE κατά τη διάρκεια του συνολικού κλινικού προγράμματος.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης

οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Υπουργείο Υγείας
CY-1475 Λευκωσία
Τηλ: +357 22608607
Φαξ: + 357 22608669
Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας με palbociclib, μπορεί να εμφανιστεί τοξικότητα τόσο γαστρεντερική (π.χ., ναυτία, έμετος) όσο και αιματολογική (π.χ., ουδετεροπενία) και πρέπει να παρασχεθεί γενική υποστηρικτική φροντίδα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολείς της πρωτεϊνικής κινάσης, κωδικός ATC: L01EF01.

Μηχανισμός δράσης

Το palbociclib είναι ένας εξαιρετικά εκλεκτικός, αναστρέψιμος αναστολέας των κυκλινοεξαρτώμενων κινασών (CDK) 4 και 6. Η κυκλίνη D1 και οι CDK4/6 ρυθμίζονται από πολλά σηματοδοτικά μονοπάτια που οδηγούν στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Το palbociclib μειώνει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, μέσω της αναστολής της CDK4/6, παρεμποδίζοντας την μετάβαση του κυττάρου από τη φάση G1 στη φάση S του κυτταρικού κύκλου. Η προσθήκη του palbociclib σε ένα σύνολο κυτταρικών γραμμών καρκίνου του μαστού με ταυτοποιημένο μοριακό προφίλ αποκάλυψε υψηλή δραστηριότητα έναντι των αυλικών (luminal) καρκίνων του μαστού, ειδικά των ER-θετικών καρκίνων του μαστού. Στις κυτταρικές σειρές που εξετάστηκαν, η απώλεια της πρωτεΐνης του ρετινοβλαστώματος (Rb) συσχετίστηκε με απώλεια δραστηριότητας του palbociclib. Ωστόσο, σε μια μελέτη παρακολούθησης με προσφάτως συλλεγμένα δείγματα όγκου, δεν παρατηρήθηκε καμία σχέση μεταξύ έκφρασης RB1 και απόκρισης όγκου. Παρομοίως, δεν παρατηρήθηκε καμία σχέση όταν μελετήσαμε την ανταπόκριση σε palbociclib σε in vivo μοντέλα με ξενομοσχεύματα που προέρχονται από ασθενή (μοντέλα PDX). Τα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα αναφέρονται στην παράγραφο για την κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια (βλ. παράγραφο 5.1).

Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

Η επίδραση του palbociclib στο διορθωμένο για την καρδιακή συχνότητα διάστημα QT (QTc) αξιολογήθηκε με τη χρήση αντίστοιχων ως προς το χρόνο δεδομένων που αξιολογούν τη μεταβολή στο ΗΚΓ από την έναρξη με τα αντίστοιχα φαρμακοκινητικά δεδομένα, σε 77 ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του μαστού. Το palbociclib δεν παρέτεινε το QTc σε οποιονδήποτε κλινικά σημαντικό βαθμό στη συνιστώμενη δόση των 125 mg ημερησίως (Σχήμα 3/1).

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Τυχαιοποιημένη μελέτη Φάσης 3 PALOMA-2: Το IBRANCE σε συνδυασμό με λετροζόλη

Η αποτελεσματικότητα του palbociclib σε συνδυασμό με λετροζόλη έναντι της λετροζόλης μαζί με εικονικό φάρμακο αξιολογήθηκε σε μία διεθνή, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, παράλληλων ομάδων, πολυκεντρική μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε γυναίκες με ER-θετικό, HER2-αρνητικό τοπικά προχωρημένο καρκίνο του μαστού που δεν επιδέχεται εκτομή ή ακτινοθεραπεία με θεραπευτική πρόθεση ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού, οι οποίες δεν είχαν λάβει στο παρελθόν συστηματική θεραπεία στα πλαίσια της προχωρημένης νόσου τους.

Συνολικά 666 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 στο σκέλος palbociclib μαζί με λετροζόλη ή το σκέλος εικονικού φαρμάκου μαζί με λετροζόλη και στρωματοποιήθηκαν με βάση τον εντοπισμό της νόσου (σπλαγχνική έναντι μη σπλαγχνικής), το διάστημα χωρίς εκδήλωση της νόσου από το τέλος της (νεο)επικουρικής θεραπείας έως την επανεμφάνιση της νόσου (de novo μεταστατικός έναντι ≤ 12 μήνες έναντι >12 μήνες), και τον τύπο των προηγούμενων (νεο)επικουρικών αντικαρκινικών θεραπειών (με προηγούμενη ορμονοθεραπεία έναντι χωρίς προηγούμενη ορμονοθεραπεία). Οι ασθενείς με προχωρημένη, συμπτωματική, επεκταμένη σπλαγχνική νόσο, οι οποίοι βρίσκονταν σε κίνδυνο απειλητικών για τη ζωή επιπλοκών βραχυπρόθεσμα (συμπεριλαμβανομένων ασθενών με μαζικές μη ελεγχόμενες συλλογές [πλευρική, περικαρδιακή, περιτοναϊκή], με πνευμονική λεμφαγγειίτιδα και με πάνω από 50% εμπλοκής του ήπατος), δεν ήταν κατάλληλοι για ένταξη στη μελέτη.

Οι ασθενείς συνέχισαν να λαμβάνουν την καθορισμένη θεραπεία μέχρι την αντικειμενική εξέλιξη της νόσου, τη συμπτωματική επιδείνωση, τη μη αποδεκτή τοξικότητα, το θάνατο ή την απόσυρση της συγκατάθεσης, οποιοδήποτε από αυτά συνέβη πρώτο. Η μετάταξη μεταξύ θεραπευτικών σκελών δεν επιτρεπόταν.

Οι ασθενείς είχαν καλή αντιστοίχιση αρχικών δημογραφικών και προγνωστικών χαρακτηριστικών μεταξύ του σκέλους του palbociclib μαζί με λετροζόλη και του σκέλους του εικονικού φαρμάκου μαζί με λετροζόλη. Η διάμεση ηλικία των ασθενών που εντάχθηκαν στη μελέτη αυτή ήταν τα 62 χρόνια (εύρος 28-89), το 48,3% των ασθενών είχε λάβει χημειοθεραπεία και το 56,3% είχε λάβει αντιορμονική θεραπεία στο (νεο)επικουρικό πλαίσιο πριν από τη διάγνωσή τους με προχωρημένο καρκίνο του μαστού, ενώ το 37,2% των ασθενών δεν είχε λάβει προηγούμενη συστηματική θεραπεία στο (νεο)επικουρικό πλαίσιο. Η πλειοψηφία των ασθενών (97,4%) είχε μεταστατική νόσο κατά την έναρξη, το 23,6% των ασθενών είχε μόνο οστική νόσο και το 49,2% των ασθενών είχε σπλαγχνική νόσο.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση (PFS) αξιολογούμενη σύμφωνα με τα Κριτήρια Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης σε Συμπαγείς Όγκους (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST) έκδοση 1.1, όπως εκτιμήθηκε από τον ερευνητή. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας περιλάμβαναν την αντικειμενική ανταπόκριση (OR), την ανταπόκριση κλινικού οφέλους (CBR), την ασφάλεια, και τη μεταβολή στην ποιότητα ζωής (QoL).

Κατά την ημερομηνία αποκοπής δεδομένων, την 26-Φεβρουαρίου-2016, η μελέτη πέτυχε τον κύριο στόχο της για τη βελτίωση της PFS. Ο παρατηρηθείς λόγος κινδύνου (HR) ήταν 0,576 (95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI]: 0,46, 0,72) υπέρ του palbociclib μαζί με λετροζόλη, με τιμή $p < 0,000001$ στη στρωματοποιημένη μονόπλευρη διαδικασία ελέγχου log-rank. Πραγματοποιήθηκε μια επικαιροποιημένη ανάλυση του πρωτεύοντος και των δευτερευόντων καταληκτικών σημείων μετά από 15 μήνες επιπλέον παρακολούθησης (ημερομηνία αποκοπής δεδομένων: 31-Μαΐου-2017). Παρατηρήθηκαν συνολικά 405 συμβάντα PFS, 245 συμβάντα (55,2%) στο σκέλος του palbociclib μαζί με λετροζόλη και 160 (72,1%) στο συγκριτικό σκέλος, αντίστοιχα.

Στον πίνακα 6 παρουσιάζονται τα δεδομένα αποτελεσματικότητας με βάση την πρωτεύουσα και την επικαιροποιημένη ανάλυση της μελέτης PALOMA-2, με βάση την αξιολόγηση από τον ερευνητή καθώς και την ανεξάρτητη αξιολόγηση.

Πίνακας 6. PALOMA-2 (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία) - Δεδομένα αποτελεσματικότητας με βάση την πρωτεύουσα και την επικαιροποιημένη ημερομηνία αποκοπής

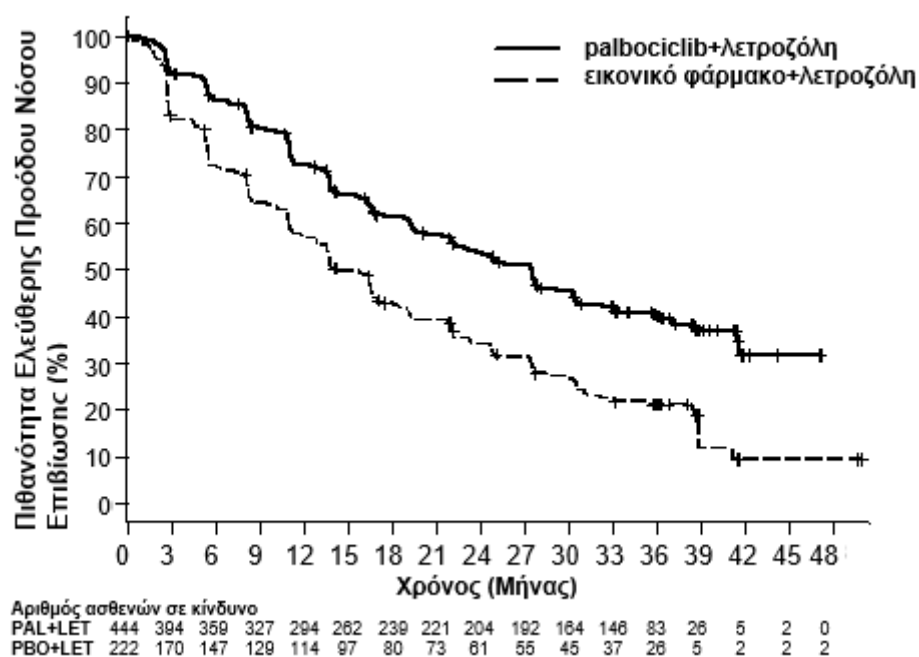
	Πρωτεύουσα ανάλυση (αποκοπή 26 Φεβρουαρίου 2016)		Επικαιροποιημένη ανάλυση (αποκοπή 31 Μαΐου 2017)	
	IBRANCE μαζί με λετροζόλη (N = 444)	Εικονικό φάρμακο μαζί με λετροζόλη (N = 222)	IBRANCE μαζί με λετροζόλη (N = 444)	Εικονικό φάρμακο μαζί με λετροζόλη (N = 222)
Ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση με βάση την αξιολόγηση του ερευνητή				
Αριθμός συμβάντων (%)	194 (43,7)	137 (61,7)	245 (55,2)	160 (72,1)
Διάρκηση PFS [μήνες (95% CI)]	24,8 (22,1, NE)	14,5 (12,9, 17,1)	27,6 (22,4, 30,3)	14,5 (12,3, 17,1)
Λόγος κινδύνου [(95% CI) και τιμή-p]	0,576 (0,463, 0,718), p<0,000001		0,563 (0,461, 0,687), p<0,000001	
Ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση με βάση την ανεξάρτητη αξιολόγηση				
Αριθμός συμβάντων (%)	152 (34,2)	96 (43,2)	193 (43,5)	118 (53,2)
Διάρκηση PFS [μήνες (95% CI)]	30,5 (27,4, NE)	19,3 (16,4, 30,6)	35,7 (27,7, 38,9)	19,5 (16,6, 26,6)
Λόγος κινδύνου (95% CI) και μονόπλευρη τιμή-p	0,653 (0,505, 0,844), p=0,000532		0,611 (0,485, 0,769), p=0,000012	
OR* [% (95% CI)]	46,4 (41,7, 51,2)	38,3 (31,9, 45,0)	47,5 (42,8, 52,3)	38,7 (32,3, 45,5)
OR*, μετρήσιμη νόσος [% (95% CI)]	60,7 (55,2, 65,9)	49,1 (41,4, 56,9)	62,4 (57,0, 67,6)	49,7 (42,0, 57,4)
CBR* [% (95% CI)]	85.8 (82.2, 88.9)	71.2 (64.7, 77.0)	85.6 (82.0, 88.7)	71.2 (64.7, 77.0)

N=αριθμός ασθενών, CI=διάστημα εμπιστοσύνης, NE=δεν μπορεί να εκτιμηθεί, OR=αντικειμενική ανταπόκριση, CBR=ανταπόκριση κλινικού οφέλους, PFS=ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση.

* Τα αποτελέσματα για τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία βασίστηκαν σε επιβεβαιωμένες και μη επιβεβαιωμένες ανταποκρίσεις σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST 1.1.

Οι καμπύλες Kaplan-Meier για την PFS που βασίστηκαν στην επικαιροποιημένη ημερομηνία αποκοπής, 31 Μαΐου 2017, εμφανίζονται στην Εικόνα 1 παρακάτω.

Εικόνα 1. Σχεδιάγραμμα Kaplan-Meier για την ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση (αξιολόγηση του ερευνητή, πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία) – μελέτη PALOMA-2 (31-Μαΐου-2017)



PAL=palbociclib, LET=λετροζόλη, PBO=εικονικό φάρμακο.

Πραγματοποιήθηκε μία σειρά αναλύσεων της PFS σε προκαθορισμένες υποομάδες με βάση προγνωστικούς παράγοντες και χαρακτηριστικά κατά την έναρξη, ώστε να ερευνηθεί η εσωτερική συνέπεια του θεραπευτικού αποτελέσματος. Παρατηρήθηκε μία μείωση του κινδύνου για εξέλιξη της νόσου ή θάνατο υπέρ του σκέλους του palbociclib μαζί με λετροζόλη σε όλες τις μεμονωμένες υποομάδες ασθενών, όπως ορίστηκαν από τους παράγοντες στρωματοποίησης και τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη στην πρωτεύουσα και την επικαιροποιημένη ανάλυση.

Με βάση την ημερομηνία αποκοπής δεδομένων 31-Μαΐου-2017, αυτή η μείωση του κινδύνου συνέχισε να παρατηρείται στις παρακάτω υποομάδες: (1) ασθενείς είτε με σπλαγχνικές μεταστάσεις (HR 0,62 [95% CI: 0,47, 0,81], διάμεση ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση [mPFS] 19,3 μήνες έναντι 12,3 μηνών), είτε χωρίς σπλαγχνικές μεταστάσεις (HR 0,50 [95% CI: 0,37, 0,67], mPFS 35,9 μήνες έναντι 17,0 μηνών) και (2) ασθενείς είτε μόνο με οστική νόσο (HR 0,41 [95% CI: 0,26, 0,63], mPFS 36,2 μήνες έναντι 11,2 μηνών) είτε χωρίς οστική νόσο μόνο (HR 0,62 [95% CI: 0,50, 0,78], mPFS 24,2 μήνες έναντι 14,5 μηνών). Παρομοίως, παρατηρήθηκε μία μείωση του κινδύνου για εξέλιξη της νόσου ή θάνατο στο σκέλος του palbociclib μαζί με λετροζόλη σε 512 ασθενείς στους οποίους ο όγκος ήταν θετικός για έκφραση της πρωτεΐνης Rb με ανοσοϊστοχημεία (IHC) (HR 0,543 [95% CI: 0,433, 0,681], mPFS 27,4 μήνες έναντι 13,7 μηνών)]. Για τους 51 ασθενείς αρνητικούς για έκφραση της πρωτεΐνης Rb με IHC, η διαφορά μεταξύ των σκελών θεραπείας δεν ήταν στατιστικά σημαντική (HR 0,868 [95% CI: 0,424, 1,777], mPFS 23,2 μήνες έναντι 18,5 μηνών) για το σκέλος του palbociclib μαζί με λετροζόλη έναντι του σκέλους του εικονικού φαρμάκου μαζί με λετροζόλη, αντίστοιχα.

Επιπρόσθετες μετρήσεις αποτελεσματικότητας (OR και χρόνος ως την ανταπόκριση [TTR]) που αξιολογήθηκαν στις υποομάδες των ασθενών με ή χωρίς σπλαγχνική νόσο με βάση την επικαιροποιημένη ημερομηνία αποκοπής 31-Μαΐου-2017 απεικονίζονται στον Πίνακα 7.

Πίνακας 7. Δεδομένα αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με σπλαγγχνική ή μη-σπλαγγχνική νόσο από τη μελέτη PALOMA-2 (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία, ημερομηνία αποκοπής 31-Μαΐου-2017)

	Σπλαγγχνική Νόσος		Μη-σπλαγγχνική Νόσος	
	IBRANCE μαζί με λετροζόλη (N=214)	Εικονικό φάρμακο μαζί με λετροζόλη (N=110)	IBRANCE μαζί με λετροζόλη (N=230)	Εικονικό φάρμακο μαζί με λετροζόλη (N=112)
OR [% (95% CI)]	59,8 (52,9, 66,4)	46,4 (36,8, 56,1)	36,1 (29,9, 42,7)	31,3 (22,8, 40,7)
TTR, Διάμεσος [μήνες (εύρος)]	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=αριθμός ασθενών, CI=διάστημα εμπιστοσύνης, OR=αντικειμενική ανταπόκριση με βάση επιβεβαιωμένες και μη επιβεβαιωμένες ανταποκρίσεις σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST 1.1, TTR=χρόνος έως την πρώτη ανταπόκριση του όγκου.

Κατά την ανάλυση των επικαιροποιημένων δεδομένων, ο διάμεσος χρόνος από την τυχαιοποίηση έως τη δεύτερη επακόλουθη θεραπεία ήταν 38,8 μήνες στο σκέλος palbociclib + λετροζόλη και 28,8 μήνες στο σκέλος εικονικού φαρμάκου + λετροζόλη, HR 0.73 (95% CI: 0.58, 0.91).

Τα αποτελέσματα από την τελική ανάλυση της OS από τη μελέτη PALOMA-2 παρουσιάζονται στον Πίνακα 8. Μετά από διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 90 μηνών, τα τελικά αποτελέσματα της OS δεν ήταν στατιστικά σημαντικά. Το σχεδιάγραμμα Kaplan-Meier για την OS παρουσιάζεται στην Εικόνα 2.

Πίνακας 8. PALOMA-2 (πληθυσμός με πρόθεση θεραπείας) – Τελικά συνολικά αποτελέσματα επιβίωσης

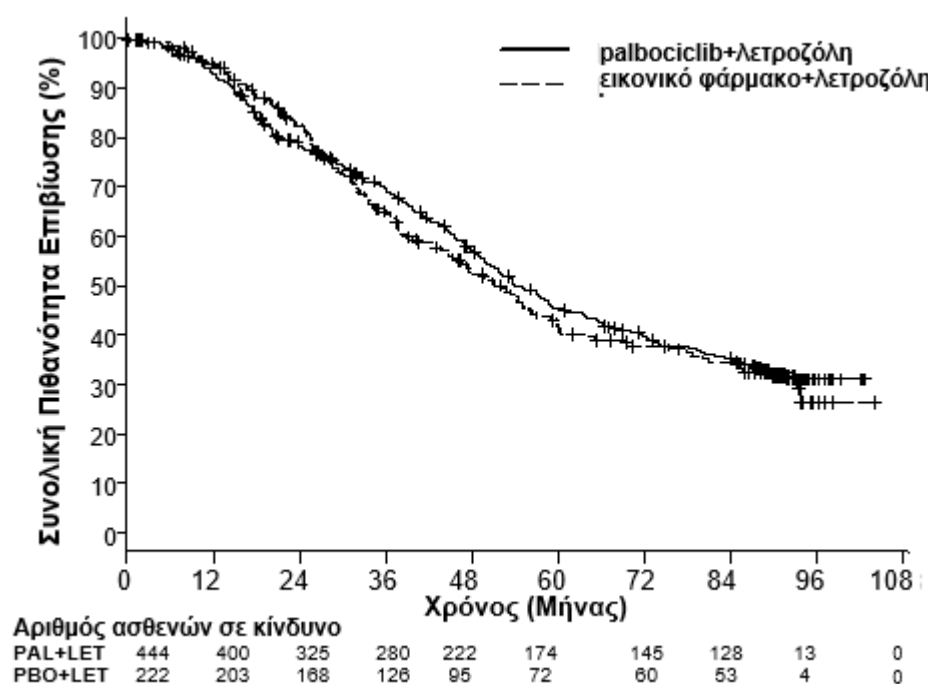
Τελική συνολική επιβίωση (OS) (ημερομηνία αποκοπής 15 Νοεμβρίου 2021)		
	IBRANCE μαζί με λετροζόλη (N=444)	Εικονικό φάρμακο μαζί με λετροζόλη (N=222)
Αριθμός συμβάντων (%)	273 (61,5)	132 (59,5)
Αριθμός συμμετεχόντων που παρέμειναν στην παρακολούθηση (%)	112 (25,2)	43 (19,4)
Διάμεση OS (μήνες [95% CI])	53,9 (49,8, 60,8)	51,2 (43,7, 58,9)
Λόγος κινδύνου (95% CI) και τιμή p [†]	0,956 (0,777, 1,177), p=0,6755 ^{†*}	

CI=διάστημα εμπιστοσύνης.

* Στατιστικά μη σημαντικά.

[†] Αμφίπλευρη τιμή p από τη διαδικασία ελέγχου log-rank στρωματοποιημένη σύμφωνα με τον εντοπισμό της νόσου (σπλαγγχνική έναντι μη σπλαγγχνικής) ανά τυχαιοποίηση.

Εικόνα 2. Σχεδιάγραμμα Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία) - PALOMA-2



PAL=palbociclib, LET=λετροζόλη, PBO=εικονικό φάρμακο.

Τυχαιοποιημένη μελέτη Φάσης 3 PALOMA-3: Το IBRANCE σε συνδυασμό με φουλβεστράντη

Η αποτελεσματικότητα του palbociclib σε συνδυασμό με φουλβεστράντη έναντι της φουλβεστράντης μαζί με εικονικό φάρμακο αξιολογήθηκε σε μία διεθνή, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, παράλληλων ομάδων, πολυκεντρική μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε γυναίκες με HR-θετικό, HER2-αρνητικό τοπικά προχωρημένο καρκίνο του μαστού που δεν επιδέχεται εκτομή ή ακτινοθεραπεία με θεραπευτική πρόθεση ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού, ανεξαρτήτως της εμμηνοπαυσιακής τους κατάστασης, των οποίων η νόσος εξελίχθηκε μετά από προηγούμενη ενδοκρινική θεραπεία σε (νεο)επικουρικό ή μεταστατικό πλαίσιο.

Συνολικά 521 προ/ περι- και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες των οποίων η νόσος είχε εξελιχθεί κατά την διάρκεια ή εντός 12 μηνών από την ολοκλήρωση της επικουρικής ενδοκρινικής θεραπείας ή κατά την διάρκεια ή εντός 1 μηνός από προηγούμενη ενδοκρινική θεραπεία για προχωρημένη νόσο, τυχαιοποιήθηκαν 2:1 σε palbociclib μαζί με φουλβεστράντη ή εικονικό φάρμακο μαζί με φουλβεστράντη και στρωματοποιήθηκαν με βάση την τεκμηριωμένη ευαισθησία σε προηγούμενη ορμονοθεραπεία, την εμμηνοπαυσιακή κατάσταση κατά την εισαγωγή στη μελέτη (προ/περι-έναντι μετεμμηνοπαυσιακών) και την παρουσία σπλαγχνικών μεταστάσεων. Οι προ/περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έλαβαν τον αγωνιστή LHRH γοσερελίνη. Οι ασθενείς με προχωρημένη/μεταστατική, συμπτωματική, επεκταμένη σπλαγχνική νόσο, οι οποίοι βρίσκονταν σε κίνδυνο απειλητικών για τη ζωή επιπλοκών βραχυπρόθεσμα (συμπεριλαμβανομένων ασθενών με μαζικές μη ελεγχόμενες συλλογές [πλευρική, περικαρδιακή, περιτοναϊκή], με πνευμονική λεμφαγγειίτιδα και με πάνω από 50% εμπλοκής του ήπατος), δεν ήταν κατάλληλοι για ένταξη στη μελέτη.

Οι ασθενείς συνέχισαν να λαμβάνουν την καθορισμένη θεραπεία μέχρι την αντικειμενική εξέλιξη της νόσου, τη συμπτωματική επιδείνωση, τη μη αποδεκτή τοξικότητα, το θάνατο ή την απόσυρση της συγκατάθεσης, οποιοδήποτε από αυτά συνέβη πρώτο. Η μετάταξη μεταξύ θεραπευτικών σκελών δεν επιτρεπόταν.

Οι ασθενείς είχαν καλή αντιστοίχιση αρχικών δημογραφικών και προγνωστικών χαρακτηριστικών μεταξύ του σκέλους του palbociclib μαζί με φουλβεστράντη και του σκέλους του εικονικού φαρμάκου μαζί με φουλβεστράντη. Η διάμεση ηλικία των ασθενών που εντάχθηκαν στη μελέτη αυτή ήταν τα

57 χρόνια (εύρος 29, 88). Σε κάθε σκέλος θεραπείας οι ασθενείς στην πλειοψηφία τους ήταν Λευκές, είχαν τεκμηριωμένη ευαισθησία σε προηγούμενη ορμονοθεραπεία, και ήταν μετεμμηνοπαυσιακές. Περίπου το 20% των ασθενών ήταν προ/περιεμμηνοπαυσιακές. Όλες οι ασθενείς είχαν λάβει προηγουμένως συστηματική θεραπεία και οι περισσότερες ασθενείς σε κάθε σκέλος θεραπείας είχαν λάβει προηγούμενο σχήμα χημειοθεραπείας για την πρωτοπαθή τους διάγνωση. Περισσότερες από τις μισές (62%) είχαν PS κατά ECOG 0, 60% είχαν σπλαγχνικές μεταστάσεις, και 60% είχαν λάβει προηγουμένως περισσότερα από 1 ορμονικά σχήματα θεραπείας για την πρωτοπαθή τους διάγνωση.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η PFS όπως εκτιμήθηκε από τον ερευνητή με αξιολόγηση σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST 1.1. Υποστηρικτικές αναλύσεις της PFS βασίστηκαν σε Ανεξάρτητη Κεντρική Ακτινολογική Αξιολόγηση. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν τις OR, CBR, OS, την ασφάλεια και το σύνθετο καταληκτικό σημείο του χρόνου μέχρι την επιδείνωση του πόνου (TTD).

Η μελέτη πέτυχε το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της παράτασης της PFS όπως εκτιμήθηκε από τον ερευνητή κατά την ενδιάμεση ανάλυση που διεξήχθη στο 82% των προγραμματισμένων συμβάντων PFS. Τα αποτελέσματα ξεπέρασαν το προκαθορισμένο όριο αποτελεσματικότητας κατά Haybittle-Peto ($\alpha = 0,00135$), καταδεικνύοντας μία στατιστικά σημαντική παράταση στην PFS και ένα κλινικά σημαντικό θεραπευτικό αποτέλεσμα. Πιο ώριμα επικαιροποιημένα δεδομένα αποτελεσματικότητας αναφέρονται στον Πίνακα 9.

Μετά από διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 45 μηνών, η τελική ανάλυση της OS πραγματοποιήθηκε με βάση 310 συμβάντα (60% τυχαιοποιημένων ασθενών). Παρατηρήθηκε διαφορά 6,9 μηνών στη διάμεση OS στο σκέλος του palbociclib μαζί με φουλβεστράντη σε σύγκριση με το σκέλος του εικονικού φαρμάκου μαζί με φουλβεστράντη. Αυτό το αποτέλεσμα δεν ήταν στατιστικά σημαντικό βάσει του προκαθορισμένου επιπέδου σημαντικότητας 0,0235 (μονόπλευρο). Στο σκέλος εικονικού φαρμάκου μαζί με φουλβεστράντη, το 15,5% των τυχαιοποιημένων ασθενών έλαβε palbociclib και άλλους αναστολείς CDK ως μετέπειτα θεραπεία μετά την εξέλιξη της νόσου.

Τα αποτελέσματα από την PFS όπως εκτιμήθηκε από τον ερευνητή και τα δεδομένα τελικής OS από τη μελέτη PALOMA-3 παρουσιάζονται στον Πίνακα 9. Τα σχετικά σχεδιαγράμματα Kaplan-Meier παρουσιάζονται στις Εικόνες 3 και 4, αντίστοιχα.

Πίνακας 9. Δεδομένα αποτελεσματικότητας– Μελέτη PALOMA-3 (Αξιολόγηση ερευνητή, πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία)

	Επικαιροποιημένη ανάλυση (Αποκοπή 23 Οκτωβρίου 2015)	
	IBRANCE μαζί με φουλβεστράντη (N = 347)	Εικονικό φάρμακο μαζί με φουλβεστράντη (N = 174)
Ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση (PFS)		
Αριθμός συμβάντων (%)	200 (57,6%)	133 (76,4%)
Διάμεση [μήνες (95% CI)]	11,2 (9,5, 12,9)	4,6 (3,5, 5,6)
Λόγος κινδύνου (95% CI) και τιμή p	0,497 (0,398, 0,620), p < 0,000001	
Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας		
OR [% (95% CI)]	26,2 (21,7, 31,2)	13,8 (9,0, 19,8)
OR (μετρήσιμη νόσος) [% (95% CI)]	33,7 (28,1, 39,7)	17,4 (11,5, 24,8)
CBR [% (95% CI)]	68,0 (62,8, 72,9)	39,7 (32,3, 47,3)
Τελική συνολική επιβίωση (OS) (Αποκοπή 13 Απριλίου 2018)		
Αριθμός συμβάντων (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Διάμεση [μήνες (95% CI)]	34,9 (28,8, 40,0)	28,0 (23,6, 34,6)
Λόγος κινδύνου (95% CI) και τιμή p [†]	0,814 (0,644, 1,029) p=0.0429 ^{†*}	

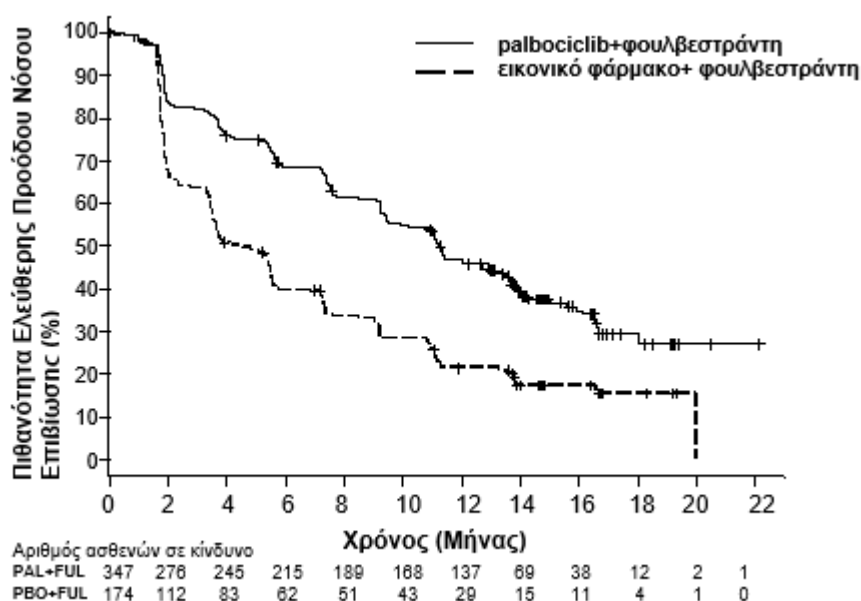
CBR=ανταπόκριση κλινικού οφέλους, CI=διάστημα εμπιστοσύνης, N=αριθμός ασθενών, OR=αντικειμενική ανταπόκριση.

Τα αποτελέσματα για το δευτερεύον καταληκτικό σημείο βασίστηκαν σε επιβεβαιωμένες και μη επιβεβαιωμένες ανταποκρίσεις σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST 1.1.

*Μη στατιστικά σημαντικό.

† Μονόπλευρη τιμή p από τη διαδικασία ελέγχου log-rank στρωματοποιημένη με βάση την παρουσία σπλαγχνικών μεταστάσεων και την ευαισθησία σε προηγούμενη ενδοκρινική θεραπεία ανά τυχαιοποίηση.

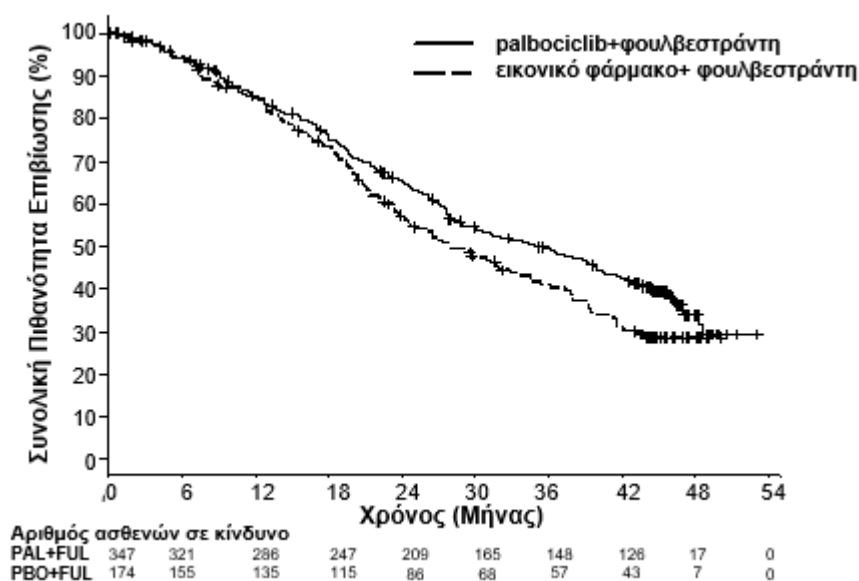
Εικόνα 3. Σχεδιάγραμμα Kaplan-Meier για την ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση (αξιολόγηση του ερευνητή, πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία) – Μελέτη PALOMA-3 (Αποκοπή 23 Οκτωβρίου 2015)



FUL=φουλβεστράντη, PAL=palbociclib, PBO=εικονικό φάρμακο.

Παρατηρήθηκε μείωση στον κίνδυνο για εξέλιξη της νόσου ή θάνατο στο σκέλος του palbociclib μαζί με φουλβεστράντη σε όλες τις μεμονωμένες υποομάδες ασθενών, όπως ορίστηκαν από τους παράγοντες στρωματοποίησης και τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη. Αυτό ήταν εμφανές για τις προ/περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (HR 0,46 [95% CI: 0,28, 0,75]) και τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (HR 0,52 [95% CI: 0,40, 0,66]) και για ασθενείς με σπλαγχνικές προσβολές μεταστατικής νόσου (HR 0,50 [95% CI: 0,38, 0,65]) και μη-σπλαγχνικές προσβολές μεταστατικής νόσου (HR 0,48 [95% CI: 0,33, 0,71]). Όφελος παρατηρήθηκε επίσης ανεξάρτητα από τις γραμμές της προηγούμενης θεραπείας στο μεταστατικό πλαίσιο, είτε 0 (HR 0,59 [95% CI: 0,37, 0,93]), 1 (HR 0,46 [95% CI: 0,32, 0,64]), 2 (HR 0,48 [95% CI: 0,30, 0,76]), ή ≥ 3 γραμμές (HR 0,59 [95% CI: 0,28, 1,22]).

Εικόνα 4. Σχεδιάγραμμα Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία) – Μελέτη PALOMA-3 (Αποκοπή 13 Απριλίου 2018)



FUL=φουλβεστράντη, PAL=palbociclib, PBO=εικονικό φάρμακο.

Πρόσθετες μετρήσεις αποτελεσματικότητας (OR και TTR) που αξιολογήθηκαν στις υποομάδες ασθενών με ή χωρίς σπλαγχνική νόσο παρουσιάζονται στον Πίνακα 10.

Πίνακας 10. Δεδομένα αποτελεσματικότητας σε σπλαγχνική και μη-σπλαγχνική νόσο από τη μελέτη PALOMA-3 (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία)

	Σπλαγχνική Νόσος		Μη-σπλαγχνική Νόσος	
	IBRANCE μαζί με φουλβεστράντ η (N=206)	Εικονικό φάρμακο μαζί με φουλβεστράντη (N=105)	IBRANCE μαζί με φουλβεστράντ η (N=141)	Εικονικό φάρμακο μαζί με φουλβεστράντ η (N=69)
OR [% , (95% CI)]	35,0 (28,5, 41,9)	13,3 (7,5, 21,4)	13,5 (8,3, 20,2)	14,5 (7,2, 25,0)
TTR, Διάμεσος [μήνες (εύρος)]	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=αριθμός ασθενών, CI=διάστημα εμπιστοσύνης, OR= αντικειμενική ανταπόκριση με βάση επιβεβαιωμένες και μη επιβεβαιωμένες ανταποκρίσεις σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST 1.1, TTR=χρόνος έως την πρώτη ανταπόκριση του όγκου.

Τα συμπτώματα που αναφέρθηκαν από τους ασθενείς αξιολογήθηκαν με βάση το ερωτηματολόγιο για την ποιότητα ζωής (QLQ)-C30 του Ευρωπαϊκού Οργανισμού για την Έρευνα και τη Θεραπεία του Καρκίνου (European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC) και την ενότητά του για τον καρκίνο του μαστού (EORTC QLQ-BR23). Συνολικά 335 ασθενείς στο σκέλος του palbociclib μαζί με φουλβεστράντη και 166 ασθενείς στο σκέλος μόνο με φουλβεστράντη συμπλήρωσαν το ερωτηματολόγιο κατά την έναρξη και σε μία τουλάχιστον επίσκεψη μετά την έναρξη.

Ο χρόνος μέχρι την επιδείνωση είχε προκαθοριστεί ως ο χρόνος μεταξύ της έναρξης και της πρώτης εμφάνισης αύξησης ≥ 10 βαθμών, από την έναρξη στις βαθμολογίες, των συμπτωμάτων του πόνου. Η προσθήκη του palbociclib στη φουλβεστράντη οδήγησε σε όφελος όσον αφορά στα συμπτώματα, καθυστερώντας σημαντικά το χρόνο μέχρι την επιδείνωση των συμπτωμάτων του πόνου σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο μαζί με φουλβεστράντη (διάμεση τιμή 8,0 μήνες έναντι 2,8 μηνών. HR = 0,64 [95% CI 0,49, 0,85], $p < 0,001$).

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το IBRANCE σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία του καρκινώματος του μαστού (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική του palbociclib χαρακτηρίστηκε σε ασθενείς με συμπαγείς όγκους, συμπεριλαμβανομένου του προχωρημένου καρκίνου του μαστού, και σε υγιείς εθελοντές.

Απορρόφηση

Η μέση C_{max} του palbociclib παρατηρείται γενικά μεταξύ 6 και 12 ωρών μετά την από στόματος χορήγηση. Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του palbociclib μετά από μία δόση 125 mg από στόματος είναι 46%. Στο δοσολογικό εύρος από 25 mg έως 225 mg, η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη (AUC) και η C_{max} αυξάνουν γενικά αναλογικά με τη δόση. Σταθερή κατάσταση επιτεύχθηκε εντός 8 ημερών μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση μία φορά την ημέρα. Με επαναλαμβανόμενη χορήγηση μία φορά την ημέρα, το palbociclib συσσωρεύεται με διάμεσο ρυθμό συσσώρευσης 2,4 (εύρος 1,5-4,2).

Επίδραση της τροφής

Η απορρόφηση και η έκθεση στο palbociclib ήταν πολύ χαμηλές σε περίπου 13% του πληθυσμού σε κατάσταση νηστείας. Η πρόσληψη τροφής αύξησε την έκθεση στο palbociclib σε αυτή τη μικρή υποομάδα του πληθυσμού, αλλά δεν μετέβαλλε την έκθεση στο palbociclib στον υπόλοιπο πληθυσμό σε κλινικά σημαντική έκταση. Σε σύγκριση με το palbociclib που χορηγήθηκε μετά από ολονύκτια νηστεία, οι AUC_{inf} και C_{max} του palbociclib αυξήθηκαν κατά 21% και 38% όταν χορηγήθηκε μαζί με τροφή με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά, κατά 12% και 27% όταν χορηγήθηκε μαζί με τροφή με χαμηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά, και κατά 13% και 24% όταν χορηγήθηκε μαζί με τροφή με μέτρια περιεκτικότητα σε λιπαρά, όταν η τροφή χορηγήθηκε 1 ώρα πριν και 2 ώρες μετά τη χορήγηση του palbociclib. Επιπλέον, η πρόσληψη τροφής μείωσε σημαντικά την ενδοατομική και διατομική μεταβλητότητα της έκθεσης στο palbociclib. Με βάση αυτά τα αποτελέσματα, το palbociclib πρέπει να λαμβάνεται μαζί με τροφή (βλ. παράγραφο 4.2).

Κατανομή

Η σύνδεση του palbociclib με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος *in vitro* ήταν ~85%, χωρίς εξάρτηση από τη συγκέντρωση. Το μέσο αδέσμευτο κλάσμα (f_u) του palbociclib στο ανθρώπινο πλάσμα *in vivo* αυξήθηκε σταδιακά με την επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας. Δεν υπήρξε εμφανής τάση στο μέσο f_u του palbociclib στο ανθρώπινο πλάσμα *in vivo* με την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. *In vitro*, η επαναπρόσληψη του palbociclib στα ανθρώπινα ηπατοκύτταρα πραγματοποιήθηκε κυρίως μέσω παθητικής διάχυσης. Το palbociclib δεν αποτελεί υπόστρωμα του OATP1B1 ή του OATP1B3.

Βιομετασχηματισμός

Μελέτες *in vitro* και *in vivo* υποδεικνύουν ότι το palbociclib υπόκειται σε εκτεταμένο ηπατικό μεταβολισμό στον άνθρωπο. Μετά την από στόματος χορήγηση μίας μεμονωμένης δόσης 125 mg [^{14}C]palbociclib σε ανθρώπους, οι μείζονες κύριες μεταβολικές οδοί για το palbociclib περιλάμβαναν την οξείδωση και τη σουλφούρωση, με την ακυλίωση και τη γλυκουρονιδίωση να συμβάλλουν ως ελάσσονες οδοί. Το palbociclib ήταν η κύρια ουσία που κυκλοφορούσε στο πλάσμα και προερχόταν από το φάρμακο.

Το μεγαλύτερο μέρος του υλικού απεκκρίθηκε με τη μορφή μεταβολιτών. Στα κόπρανα, το σύζευγμα του palbociclib με σουλφamikό οξύ ήταν ο κύριος παράγοντας που σχετιζόταν με το φάρμακο, αποτελώντας το 25,8% της χορηγούμενης δόσης. Μελέτες *in vitro* με ανθρώπινα ηπατοκύτταρα,

ηπατικά κυτταροπλασματικά και S9 κλάσματα, και ανασυνδυασμένα ένζυμα σουλφοτρανσφεράσης (SULT) υπέδειξαν ότι κυρίως τα CYP3A και SULT2A1 εμπλέκονται στο μεταβολισμό του palbociclib.

Αποβολή

Η γεωμετρική μέση φαινόμενη κάθαρση από στόματος (CL/F) του palbociclib ήταν 63 l/h, και η μέση ημιπερίοδος ζωής απέκκρισης στο πλάσμα ήταν 28,8 ώρες σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του μαστού. Σε 6 υγιείς άνδρες που χορηγήθηκε από στόματος μία μεμονωμένη δόση [^{14}C]palbociclib, διάμεσο ποσοστό 92% της συνολικής χορηγηθείσας ραδιενεργού δόσης ανακτήθηκε σε 15 ημέρες. Τα κόπρανα (74% της δόσης) ήταν η κύρια οδός απέκκρισης, ενώ το 17% της δόσης ανακτήθηκε στα ούρα. Η απέκκριση του αμετάβλητου palbociclib στα κόπρανα και τα ούρα ήταν 2% και 7% της χορηγούμενης δόσης, αντίστοιχα.

In vitro, το palbociclib δεν είναι αναστολέας των CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, και 2D6, και δεν είναι επαγωγέας των CYP1A2, 2B6, 2C8, και 3A4 σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις.

In vitro αξιολογήσεις υποδεικνύουν ότι το palbociclib έχει χαμηλό δυναμικό αναστολής των δραστηριοτήτων των μεταφορέων οργανικών ανιόντων (OAT)1, OAT3, του μεταφορέα οργανικών κατιόντων (OCT)2, των πολυπεπτιδίων μεταφοράς οργανικών ανιόντων (OATP)1B1, OATP1B3, και της αντλίας εξόδου χολικών αλάτων (BSEP) σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις.

Ειδικό πληθυσμοί

Ηλικία, φύλο, και σωματικό βάρος

Με βάση μία φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού σε 183 ασθενείς με καρκίνο (50 άνδρες και 133 γυναίκες ασθενείς, με ηλικία που κυμαινόταν από 22 έως 89 ετών, και σωματικό βάρος που κυμαινόταν από 38 έως 123 kg), το φύλο δεν είχε καμία επίδραση στην έκθεση σε palbociclib, και η ηλικία και το σωματικό βάρος δεν είχαν κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση σε palbociclib.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική του palbociclib δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς ηλικίας <18 ετών.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεδομένα από μελέτη φαρμακοκινητικής σε ασθενείς με διαφόρους βαθμούς ηπατικής λειτουργίας υποδεικνύουν ότι η έκθεση σε αδέσμευτο palbociclib (AUC_{inf} αδέσμευτου) μειώθηκε κατά 17% σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία A κατά Child-Pugh) και αυξήθηκε κατά 34% και 77% σε ασθενείς με μέτρια (κατηγορία B κατά Child-Pugh) και σοβαρή (κατηγορία C κατά Child-Pugh) ηπατική δυσλειτουργία αντίστοιχα, σε σχέση με ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Η μέγιστη έκθεση σε αδέσμευτο palbociclib (C_{max} αδέσμευτου) αυξήθηκε κατά 7%, 38% και 72% στην ήπια, μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία αντίστοιχα, σε σχέση με ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Επιπλέον, βάσει μίας φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού που περιλάμβανε 183 ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο, όπου 40 ασθενείς είχαν ήπια ηπατική δυσλειτουργία βάσει της ταξινόμησης του Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου (National Cancer Institute, NCI) [ολική χολερυθρίνη $\leq$ ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) και ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) $>$ ULN, ή ολική χολερυθρίνη $>$ 1,0 έως 1,5 $\times$ ULN και οποιαδήποτε τιμή AST], η ήπια ηπατική δυσλειτουργία δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική (ΦΚ) του palbociclib.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεδομένα από μελέτη φαρμακοκινητικής σε ασθενείς με διαφόρους βαθμούς νεφρικής λειτουργίας υποδεικνύουν ότι η ολική έκθεση σε palbociclib (AUC_{inf}) αυξήθηκε κατά 39%, 42% και 31% στην ήπια ($60 \text{ mL/min} \leq \text{CrCl} < 90 \text{ mL/min}$), μέτρια ($30 \text{ mL/min} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ mL/min}$) και σοβαρή ($\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$) νεφρική δυσλειτουργία, αντίστοιχα, σε σχέση με ασθενείς με φυσιολογική ($\text{CrCl} \geq 90 \text{ mL/min}$) νεφρική λειτουργία. Η μέγιστη έκθεση σε palbociclib (C_{max}) αυξήθηκε κατά 17%, 12% και 15% στην ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία αντίστοιχα, σε σχέση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Επιπλέον, βάσει μίας φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού που

περιέλαβε 183 ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο, όπου 73 ασθενείς είχαν ήπια νεφρική δυσλειτουργία και 29 ασθενείς είχαν μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, η ήπια και η μέτρια νεφρική δυσλειτουργία δεν είχαν καμία επίδραση στη ΦΚ του palbociclib. Η φαρμακοκινητική του palbociclib δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς για τους οποίους απαιτείται αιμοδιύλιση.

Εθνικότητα

Σε μια μελέτη φαρμακοκινητικής σε υγιείς εθελοντές, οι τιμές των AUC_{inf} και C_{max} του palbociclib ήταν 30% και 35% υψηλότερες, αντίστοιχα, σε Ιάπωνες ασθενείς σε σύγκριση με τις τιμές σε μη Ασιάτες ασθενείς μετά από μία μοναδική δόση από του στόματος. Ωστόσο, αυτό το εύρημα δεν αναπαράχθηκε σταθερά σε επόμενες μελέτες σε Ιάπωνες ή Ασιάτες ασθενείς με καρκίνο του μαστού μετά από χορήγηση πολλαπλών δόσεων. Βάσει μιας ανάλυσης των αθροιστικών δεδομένων φαρμακοκινητικής, ασφάλειας και αποτελεσματικότητας μεταξύ ασιατικών και μη ασιατικών πληθυσμών, δεν θεωρείται απαραίτητη καμία προσαρμογή της δόσης με βάση την ασιατική φυλή.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα κύρια ευρήματα σε όργανα στόχους έπαιτα από τη χορήγηση μεμονωμένων ή/και επανειλημμένων δόσεων περιλάμβαναν επιδράσεις στο αιμολεμφοποιητικό σύστημα και στα ανδρικά όργανα αναπαραγωγής, σε αρουραίους και σκύλους και επιδράσεις στα οστά και τους δραστικά αναπτυσσόμενους κοπτήρες στους αρουραίους μόνο. Αυτές οι συστηματικές τοξικότητες παρατηρήθηκαν γενικά σε κλινικά σχετικές εκθέσεις με βάση την AUC. Διαπιστώθηκε μερική έως πλήρης αντιστροφή των επιδράσεων στο αιμολεμφοποιητικό, το ανδρικό αναπαραγωγικό σύστημα και τους κοπτήρες, ενώ οι επιδράσεις στα οστά δεν αντιστράφηκαν έπειτα από διάστημα 12 εβδομάδων χωρίς χορήγηση δόσεων. Επιπρόσθετα, καρδιαγγειακές επιδράσεις (παράταση του QTc, μειωμένη καρδιακή συχνότητα, και αυξημένο διάστημα RR και συστολική αρτηριακή πίεση) διαπιστώθηκαν σε σκύλους που μετρήθηκαν εξ' αποστάσεως σε επίπεδα ≥ 4 φορές υψηλότερα της κλινικής έκθεσης σε ανθρώπους με βάση τη C_{max} .

Καρκινογένεση

Το palbociclib αξιολογήθηκε για καρκινογένεση σε μια μελέτη με διαγονιδιακά ποντίκια, διάρκειας 6 μηνών και σε μια μελέτη με αρουραίους, διάρκειας 2 ετών. Το palbociclib ήταν αρνητικό για καρκινογένεση σε διαγονιδιακά ποντίκια, σε δόσεις έως και 60 mg/kg/ημέρα (επίπεδο που δεν παρατηρούνται επιδράσεις [No Observed Effect Level, NOEL] περίπου 11πλάσιο της ανθρώπινης κλινικής έκθεσης με βάση την AUC). Τα νεοπλασματικά ευρήματα στους αρουραίους που σχετίζονταν με το palbociclib περιλάμβαναν αυξημένη επίπτωση όγκων μικρογλοιακών κυττάρων στο κεντρικό νευρικό σύστημα αρσενικών, σε δόση 30 mg/kg/ημέρα. Δεν υπήρχαν νεοπλασματικά ευρήματα σε θηλυκούς αρουραίους σε οποιαδήποτε δόση έως και τα 200 mg/kg/ημέρα. Το NOEL για τις επιδράσεις καρκινογένεσης που σχετίζονται με το palbociclib ήταν 10 mg/kg/ημέρα (περίπου 2πλάσιο της ανθρώπινης κλινικής έκθεσης με βάση την AUC) και 200 mg/kg/ημέρα (περίπου 4πλάσιο της ανθρώπινης κλινικής έκθεσης με βάση την AUC) σε αρσενικά και θηλυκά, αντίστοιχα. Ο συσχετισμός των νεοπλασματικών ευρημάτων στους αρσενικούς αρουραίους με τους ανθρώπους δεν είναι γνωστός.

Γονοτοξικότητα

Το palbociclib δεν ήταν μεταλλαξιογόνο σε μία δοκιμή αντιστροφής βακτηριακής μετάλλαξης (Ames) και δεν προκάλεσε δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες στην *in vitro* δοκιμή χρωμοσωμικών ανωμαλιών σε ανθρώπινα λεμφοκύτταρα.

Το palbociclib προκάλεσε επαγωγή των μικροπυρήνων μέσω ενός ανευπλοειδογόνου μηχανισμού σε κύτταρα ωοθήκης Κινεζικού κρικητού (Chinese Hamster Ovary) *in vitro* και στο μυελό των οστών αρσενικών αρουραίων σε δόσεις ≥ 100 mg/kg/ημέρα. Η έκθεση των ζώων στο επίπεδο που δεν παρατηρούνται επιδράσεις για την ανευπλοειδία ήταν περίπου 7πλάσια της ανθρώπινης κλινικής έκθεσης με βάση την AUC.

Μείωση της γονιμότητας

Το palbociclib δεν επηρέασε το ζευγάριωμα ή τη γονιμότητα σε θηλυκούς αρουραίους σε οποιαδήποτε δόση ελέγχθηκε έως και τα 300 mg/kg/ημέρα (περίπου 3πλάσια της ανθρώπινης κλινικής έκθεσης με βάση την AUC) και δεν παρατηρήθηκε καμία ανεπιθύμητη ενέργεια στους θηλυκούς αναπαραγωγικούς ιστούς σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης έως και 300 mg/kg/ημέρα στον αρουραίο και 3 mg/kg/ημέρα στο σκύλο (περίπου 5πλάσια και 3πλάσια της ανθρώπινης κλινικής έκθεσης με βάση την AUC, αντίστοιχα).

Το palbociclib θεωρείται ότι έχει τη δυνατότητα να προκαλέσει δυσχέρεια στην αναπαραγωγική λειτουργία και τη γονιμότητα σε άνδρες με βάση μη κλινικά δεδομένα σε αρουραίους και σκύλους. Τα ευρήματα που σχετίζονται με το palbociclib στους όρχεις, την επιδιδυμίδα, τον προστάτη, και τη σπερματοδόχο κύστη περιλάμβαναν μειωμένο βάρος οργάνου, ατροφία ή εκφύλιση, υποσπερμία, ενδοσωληνιακά κυτταρικά υπολείμματα, χαμηλή κινητικότητα και πυκνότητα σπέρματος, και μειωμένη έκκριση. Αυτά τα ευρήματα παρατηρήθηκαν σε αρουραίους και/ή σκύλους σε εκθέσεις ≥ 9 πλάσιες ή υποθεραπευτικές σε σύγκριση με την ανθρώπινη κλινική έκθεση με βάση την AUC, αντίστοιχα. Στον αρουραίο και το σκύλο παρατηρήθηκε μερική αναστρεψιμότητα των επιδράσεων στα όργανα αναπαραγωγής των αρσενικών μετά από περίοδο χωρίς χορήγηση φαρμάκου διάρκειας 4 και 12 εβδομάδων, αντίστοιχα. Παρά αυτά τα ευρήματα στα όργανα αναπαραγωγής των αρσενικών ζώων, δεν υπήρξαν επιδράσεις στο ζευγάριωμα ή τη γονιμότητα σε αρσενικούς αρουραίους σε προεκβαλλόμενα επίπεδα έκθεσης 13 φορές μεγαλύτερα από την ανθρώπινη κλινική έκθεση με βάση την AUC.

Αναπτυξιακή τοξικότητα

Το palbociclib είναι ένας αναστρέψιμος αναστολέας των κυκλινοεξαρτώμενων κινασών 4 και 6, οι οποίες εμπλέκονται και οι δύο στη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου. Συνεπώς μπορεί να ενέχει κίνδυνο εμβρυϊκής βλάβης εάν χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Το palbociclib ήταν εμβρυοτοξικό σε κυοφορούντα ζώα. Σε αρουραίους παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση μίας σκελετικής διαφοροποίησης (αυξημένη επίπτωση ενός πλευρού στη θέση του έβδομου αυχενικού σπονδύλου) με ≥ 100 mg/kg/ημέρα. Σε αρουραίους παρατηρήθηκαν μειωμένα σωματικά βάρη εμβρύων σε τοξική για τη μητέρα δόση των 300 mg/kg/ημέρα (3 φορές υψηλότερα από την κλινική έκθεση του ανθρώπου βάσει της AUC), και αυξημένη επίπτωση σκελετικών διαφοροποιήσεων, περιλαμβανομένων των μικρών φαλαγγών στο πρόσθιο σκέλος, παρατηρήθηκε στην τοξική για τη μητέρα δόση των 20 mg/kg/ημέρα σε κουνέλια (4 φορές υψηλότερα από την κλινική έκθεση του ανθρώπου βάσει της AUC). Η πραγματική εμβρυϊκή έκθεση και η μεταφορά διαμέσου του πλακούντα δεν έχουν εξεταστεί.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Λακτόζη μονοϋδρική
Αμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίουχο Τύπου Α
Πυριτίου διοξείδιο κolloειδές, άνυδρο
Μαγνήσιο στεατικό

Περίβλημα καψακίου

Ζελατίνη
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

Τιτανίου διοξειδίου (E171)

Μελάνι εκτύπωσης

Κόμμεα λάκκας

Τιτανίου διοξειδίου (E171)

Υδροξείδιο του αμμωνίου (28% διάλυμα)

Προπυλενογλυκόλη

Σιμεθικόνη

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

4 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

PVC/PCTFE/PVC/Al ταινία κυψέλης (blister) που περιέχει 7 σκληρά καψάκια (ένα καψάκιο ανά κοιλότητα). Κάθε κουτί περιέχει 21 σκληρά καψάκια [3 ταινίες κυψέλης (blister) ανά συσκευασία] ή 63 σκληρά καψάκια [9 ταινίες κυψέλης (blister) ανά συσκευασία].

Φιάλη HDPE με πόμα από PP που περιέχει 21 σκληρά καψάκια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

IBRANCE 75 mg σκληρά καψάκια

EU/1/16/1147/001

EU/1/16/1147/002

EU/1/16/1147/007

IBRANCE 100 mg σκληρά καψάκια

EU/1/16/1147/003

EU/1/16/1147/004

EU/1/16/1147/008

IBRANCE 125 mg σκληρά καψάκια

EU/1/16/1147/005

EU/1/16/1147/006

EU/1/16/1147/009

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 09 Νοεμβρίου 2016

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 16 Ιουλίου 2021

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

05/2023

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

IBRANCE 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
IBRANCE 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
IBRANCE 125 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

IBRANCE 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 75 mg palbociclib.

IBRANCE 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg palbociclib.

IBRANCE 125 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 125 mg palbociclib.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

IBRANCE 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Στρογγυλά, 10,3 mm, ανοικτά μωβ, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία που φέρουν ανάγλυφη την ένδειξη «Pfizer» στη μία πλευρά και την ένδειξη «PCB 75» στην άλλη πλευρά.

IBRANCE 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Ωοειδή, 15,0 x 8,0 mm, πράσινα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία που φέρουν ανάγλυφη την ένδειξη «Pfizer» στη μία πλευρά και την ένδειξη «PCB 100» στην άλλη πλευρά.

IBRANCE 125 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Ωοειδή, 16,2 x 8,6 mm, ανοικτά μωβ, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία που φέρουν ανάγλυφη την ένδειξη «Pfizer» στη μία πλευρά και την ένδειξη «PCB 125» στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το IBRANCE ενδείκνυται για τη θεραπεία του τοπικά προχωρημένου ή μεταστατικού καρκίνου του μαστού ο οποίος είναι θετικός στους ορμονικούς υποδοχείς (HR) και αρνητικός στον υποδοχέα τύπου 2 του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (HER2):

- σε συνδυασμό με αναστολέα της αρωματάσης,
- σε συνδυασμό με φουλβεστράντη σε γυναίκες που έχουν λάβει προηγούμενη ενδοκρινική θεραπεία (βλ. παράγραφο 5.1).

Σε προ- ή περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες η ενδοκρινική θεραπεία πρέπει να συνδυάζεται με αγωνιστή της ορμόνης απελευθέρωσης της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LHRH).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη και η παρακολούθηση της θεραπείας με IBRANCE πρέπει να γίνεται από γιατρό με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 125 mg palbociclib μία φορά την ημέρα για 21 συνεχόμενες ημέρες ακολουθούμενη από 7 ημέρες χωρίς θεραπεία (Σχήμα 3/1), ώστε να σχηματίζεται ένας πλήρης κύκλος 28 ημερών. Η θεραπεία με το IBRANCE πρέπει να συνεχίζεται για όσο διάστημα ο ασθενής έχει κλινικό όφελος από τη θεραπεία ή μέχρι να εμφανιστεί μη αποδεκτή τοξικότητα.

Όταν συγχωρηγείται με palbociclib, ο αναστολέας αρωματάσης θα πρέπει να χορηγείται σύμφωνα με το χρονοδιάγραμμα δόσεων που αναφέρεται στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος. Η θεραπεία προ/περιεμμηνοπαυσιακών γυναικών με το συνδυασμό palbociclib μαζί με έναν αναστολέα αρωματάσης θα πρέπει πάντα να συνδυάζεται με ένα αγωνιστή LHRH (βλ. παράγραφο 4.4).

Όταν συγχωρηγείται με palbociclib, η συνιστώμενη δόση της φουλβεστράντης είναι 500 mg χορηγούμενα ενδομυϊκά τις Ημέρες 1, 15, 29 και μία φορά το μήνα στη συνέχεια. Παρακαλούμε αναφερθείτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της φουλβεστράντης. Πριν από την έναρξη της θεραπείας με το συνδυασμό του palbociclib μαζί με φουλβεστράντη και καθ' όλη τη διάρκειά της, οι προ/περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με αγωνιστές LHRH σύμφωνα με την τοπική κλινική πρακτική.

Οι ασθενείς πρέπει να προτρέπονται ώστε να λαμβάνουν τη δόση τους περίπου την ίδια ώρα κάθε ημέρα. Εάν ένας ασθενής κάνει εμετό ή χάσει μία δόση, δεν πρέπει να λάβει επιπλέον δόση εκείνη την ημέρα. Η επόμενη συνταγογραφημένη δόση πρέπει να ληφθεί τη συνηθισμένη ώρα.

Προσαρμογές της δόσης

Η τροποποίηση της δόσης του IBRANCE συνιστάται με βάση την εξατομικευμένη ασφάλεια και ανεκτικότητα.

Η διαχείριση ορισμένων ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να απαιτήσει προσωρινές διακοπές/καθυστερήσεις στη χορήγηση της δόσης και/ή μειώσεις στη δόση ή οριστική διακοπή σύμφωνα με τα σχήματα μείωσης της δόσης που παρέχονται στους Πίνακες 1, 2 και 3 (βλ. επίσης τις παραγράφους 4.4 και 4.8).

Πίνακας 1. Συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης του IBRANCE για ανεπιθύμητες ενέργειες

Επίπεδο δόσης	Δόση
Συνιστώμενη δόση	125 mg/ημέρα
Πρώτη μείωση δόσης	100 mg/ημέρα
Δεύτερη μείωση δόσης	75 mg/ημέρα*

*Εάν απαιτείται περαιτέρω μείωση της δόσης κάτω από τα 75 mg/ημέρα, διακόψτε τη θεραπεία.

Πρέπει να εκτελείται πλήρης αιματολογικός έλεγχος πριν από την έναρξη της θεραπείας με IBRANCE και κατά την έναρξη του κάθε κύκλου, καθώς και την Ημέρα 15 των πρώτων 2 κύκλων και όπως ενδείκνυται κλινικά.

Οι ασθενείς που εκδηλώνουν ουδετεροπενία μέγιστου Βαθμού 1 ή 2 κατά τους πρώτους 6 κύκλους, θα πρέπει να παρακολουθούνται με πλήρη αιματολογικό έλεγχο κάθε 3 μήνες για τους επόμενους κύκλους, πριν από την έναρξη κάποιου κύκλου και όπως ενδείκνυται κλινικά.

Για τη λήψη του IBRANCE συνιστάται ο απόλυτος αριθμός των ουδετερόφιλων (ANC) να είναι $\geq 1.000/\text{mm}^3$ και ο αριθμός των αιμοπεταλίων να είναι $\geq 50.000/\text{mm}^3$.

Πίνακας 2. Τροποποίηση και διαχείριση της δόσης του IBRANCE – Αιματολογικές τοξικότητες

Βαθμός CTCAE	Τροποποιήσεις της δόσης
Βαθμός 1 ή 2	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Βαθμός 3 ^a	<u>Ημέρα 1 του κύκλου:</u> Διακόψτε προσωρινά το IBRANCE, μέχρι επαναφοράς σε Βαθμού ≤ 2 και επαναλάβετε τον πλήρη αιματολογικό έλεγχο παρακολούθησης εντός 1 εβδομάδας. Όταν υπάρξει επαναφορά σε Βαθμό ≤ 2, ξεκινήστε τον επόμενο κύκλο στην <i>ίδια δόση</i>. <u>Ημέρα 15 των πρώτων 2 κύκλων:</u> Εάν Βαθμού 3 την Ημέρα 15, συνεχίστε το IBRANCE στην <i>τρέχουσα δόση</i> για να ολοκληρωθεί ο κύκλος και επαναλάβετε τον πλήρη αιματολογικό έλεγχο την Ημέρα 22. Εάν Βαθμού 4 την Ημέρα 22, δείτε τις κατευθυντήριες οδηγίες τροποποίησης της δόσης για Βαθμού 4 παρακάτω. Εξετάστε το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης σε περιπτώσεις παρατεταμένης διάρκειας (> 1 εβδομάδα) επαναφοράς από ουδετεροπενία Βαθμού 3 ή υποτροπιάζουσας ουδετεροπενίας Βαθμού 3 την Ημέρα 1 των επόμενων κύκλων.
ANC ^b Βαθμού 3 (< 1.000 έως $500/\text{mm}^3$) + Πυρετός $\geq 38,5$ °C και/ή λοίμωξη	Οποιαδήποτε χρονική στιγμή: Διακόψτε προσωρινά το IBRANCE μέχρι επαναφοράς σε Βαθμού ≤ 2 Επαναχορηγίστε στην αμέσως χαμηλότερη δόση.
Βαθμός 4 ^a	Οποιαδήποτε χρονική στιγμή: Διακόψτε προσωρινά το IBRANCE μέχρι επαναφοράς σε Βαθμού ≤ 2 . Επαναχορηγίστε στην αμέσως χαμηλότερη δόση.

Βαθμολογία σύμφωνα με τα CTCAE 4.0.

ANC= απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων, CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) = Κοινά Κριτήρια Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες, LLN (lower limit of normal) = Κατώτερο Φυσιολογικό Όριο

α. Ο πίνακας εφαρμόζεται για όλες τις αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες εκτός από τη λεμφοπενία (εκτός αν συσχετίζεται με κλινικά συμβάντα, π.χ. ευκαιριακές λοιμώξεις).

β. ANC: Βαθμού 1: $\text{ANC} < \text{LLN} - 1.500/\text{mm}^3$, Βαθμού 2: $\text{ANC} 1.000 - < 1.500/\text{mm}^3$, Βαθμού 3: $\text{ANC} 500 - < 1.000/\text{mm}^3$, Βαθμού 4: $\text{ANC} < 500/\text{mm}^3$.

Πίνακας 3. Τροποποίηση και διαχείριση της δόσης του IBRANCE – Μη αιματολογικές τοξικότητες

Βαθμός CTCAE	Τροποποιήσεις της δόσης
Βαθμός 1 ή 2	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Μη αιματολογική τοξικότητα Βαθμού ≥ 3 (εάν επιμένει παρά την ιατρική θεραπεία)	Προσωρινή διακοπή μέχρι να αποκατασταθούν τα συμπτώματα σε: - Βαθμού ≤ 1, - Βαθμού ≤ 2 (εάν δεν θεωρείται ότι θέτει σε κίνδυνο την ασφάλεια του ασθενή) Επαναχορήγηση στην αμέσως χαμηλότερη δόση.

Βαθμολογία σύμφωνα με τα CTCAE 4.0.

CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events)=κοινά κριτήρια ορολογίας για ανεπιθύμητες ενέργειες.

Το IBRANCE θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε ασθενείς με βαριάς μορφής διάμεση πνευμονοπάθεια (interstitial lung disease, ILD)/πνευμονίτιδα (βλ. παράγραφο 4.4).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του IBRANCE σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών (βλ.

παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται καμία προσαρμογή της δόσης του IBRANCE για ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορίες A και B κατά Child-Pugh). Για ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία C κατά Child-Pugh), η συνιστώμενη δόση του IBRANCE είναι 75 mg μία φορά την ημέρα σε Σχήμα 3/1 (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται καμία προσαρμογή της δόσης του IBRANCE για ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης $[CrCl] \geq 15$ ml/min). Τα δεδομένα που διατίθενται σε ασθενείς για τους οποίους απαιτείται αιμοδιύλιση είναι ανεπαρκή για να δοθεί οποιαδήποτε σύσταση για την προσαρμογή της δόσης σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του IBRANCE σε παιδιά και εφήβους ηλικίας < 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το IBRANCE προορίζεται για από στόματος χρήση. Τα δισκία μπορούν να λαμβάνονται μαζί με τροφή ή χωρίς (βλ. παράγραφο 5.2). Το palbociclib δεν πρέπει να λαμβάνεται μαζί με φρούτο ή χυμό γκρέιπφρουτ (βλ. παράγραφο 4.5).

Τα δισκία IBRANCE πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα (δεν πρέπει να μασώνται, να θρυμματίζονται ή να διαχωρίζονται πριν την κατάποση). Δε θα πρέπει να ληφθεί κανένα δισκίο εάν είναι σπασμένο, ραγισμένο ή αν δεν είναι άθικτο με οποιοδήποτε τρόπο.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Χρήση σκευασμάτων που περιέχουν υπερικό/βαλσαμόχορτο (St. John's Wort) (βλ. παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Προ/περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες

Όταν το IBRANCE χορηγείται σε προ/περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες σε συνδυασμό με αναστολέα αρωματάσης, είναι υποχρεωτική η ωοθηκεκτομή ή η καταστολή της λειτουργίας των ωοθηκών με χορήγηση αγωνιστή LHRH, λόγω του μηχανισμού δράσης των αναστολέων της αρωματάσης. Ο συνδυασμός του palbociclib με τη φουλβεστράντη σε προ/περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έχει μελετηθεί μόνο σε συνδυασμό με ένα αγωνιστή LHRH.

Κρίσιμη σπλαγγχνική νόσος

Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του palbociclib δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με κρίσιμη σπλαγγχνική νόσο (βλ. παράγραφο 5.1)

Αιματολογικές διαταραχές

Για ασθενείς που εμφανίζουν ουδετεροπενία Βαθμού 3 ή 4 συνιστάται διακοπή της δόσης, μείωση της δόσης ή καθυστέρηση στην έναρξη των κύκλων της θεραπείας. Θα πρέπει να διεξάγεται κατάλληλη παρακολούθηση (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Διάμεση πνευμονοπάθεια/πνευμονίτιδα

Μπορεί να παρουσιαστεί βαριάς μορφής, απειλητική για τη ζωή ή θανατηφόρα ILD ή/και πνευμονίτιδα σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με IBRANCE, όταν λαμβάνεται σε συνδυασμό με ενδοκρινική θεραπεία.

Σε κλινικές μελέτες (PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3), το 1,4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με το IBRANCE παρουσίασε ILD/πνευμονίτιδα οποιουδήποτε βαθμού, 0,1% παρουσίασε βαθμού 3, ενώ δεν αναφέρθηκαν περιπτώσεις βαθμού 4 ή θανατηφόρες περιπτώσεις. Επιπλέον περιπτώσεις ILD/πνευμονίτιδας έχουν παρατηρηθεί μετά την κυκλοφορία στην αγορά, με την αναφορά θανατηφόρων περιστατικών (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για πνευμονικά συμπτώματα ενδεικτικά ILD/πνευμονίτιδας (π.χ. υποξία, βήχας, δύσπνοια). Σε ασθενείς που παρουσιάζουν νέα ή επιδεινούμενα αναπνευστικά συμπτώματα και υπάρχει η υποψία ανάπτυξης ILD/πνευμονίτιδας, το IBRANCE θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και ο ασθενής θα πρέπει να αξιολογείται. Το IBRANCE θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε ασθενείς με βαριάς μορφής ILD ή πνευμονίτιδα (βλ. παράγραφο 4.2).

Λοιμώξεις

Καθώς το IBRANCE έχει μυελοκατασταλτικές ιδιότητες, μπορεί να προδιαθέσει τους ασθενείς για λοιμώξεις.

Λοιμώξεις έχουν αναφερθεί σε υψηλότερο ποσοστό σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το IBRANCE σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν θεραπεία στο αντίστοιχο σκέλος σύγκρισης. Λοιμώξεις Βαθμού 3 και Βαθμού 4 εμφανίστηκαν αντίστοιχα στο 5,6% και το 0,9% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με το IBRANCE σε οποιονδήποτε συνδυασμό (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα λοίμωξης και τα οποία θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις ιατρικές ενδείξεις (βλ. παράγραφο 4.2).

Οι γιατροί θα πρέπει να ενημερώσουν τους ασθενείς ώστε να αναφέρουν αμέσως οποιαδήποτε επεισόδια πυρετού.

Φλεβική θρομβοεμβολή

Συμβάντα φλεβικής θρομβοεμβολής αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το IBRANCE (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής και να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις ιατρικές ενδείξεις.

Ηπατική δυσλειτουργία

Το IBRANCE θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, υπό στενή παρακολούθηση για σημεία τοξικότητας (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Το IBRANCE θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, υπό στενή παρακολούθηση για σημεία τοξικότητας (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Ταυτόχρονη θεραπεία με αναστολείς ή επαγωγείς του CYP3A4

Οι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένη τοξικότητα (βλ. παράγραφο 4.5). Θα πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών αναστολέων του CYP3A κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το palbociclib. Το ενδεχόμενο συγχωρήγησης θα πρέπει να εξετάζεται μόνο μετά από προσεκτική αξιολόγηση των δυνητικών οφελών και κινδύνων. Εάν η συγχωρήγηση με ισχυρό αναστολέα του CYP3A δεν μπορεί να αποφευχθεί, μειώστε τη δόση του IBRANCE στα 75 mg μία φορά την ημέρα. Όταν διακοπεί ο ισχυρός αναστολέας, η δόση του IBRANCE θα πρέπει να αυξάνεται (μετά από 3 - 5 ημιπεριόδους ζωής του αναστολέα) έως τη δόση που χρησιμοποιείτο πριν την έναρξη του ισχυρού αναστολέα του CYP3A (βλ. παράγραφο 4.5).

Η συγχωρήγηση επαγωγών του CYP3A μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη έκθεση στο palbociclib και κατά συνέπεια σε κίνδυνο έλλειψης αποτελεσματικότητας. Συνεπώς, η ταυτόχρονη χρήση του palbociclib με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 θα πρέπει να αποφεύγεται. Δεν απαιτείται καμία προσαρμογή της δόσης για τη συγχωρήγηση του palbociclib με μέτριους επαγωγείς του CYP3A (βλ. παράγραφο 4.5).

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία ή οι σύντροφοί τους

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία ή οι άνδρες σύντροφοί τους πρέπει να χρησιμοποιούν μία μέθοδο αντισύλληψης υψηλής αποτελεσματικότητας ενώ παίρνουν το IBRANCE (βλ. παράγραφο 4.6).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το palbociclib μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A και το ένζυμο SULT2A1 της οικογένειας των σουλφοτρανσφερασών (SULT). *In vivo*, το palbociclib είναι ένας ασθενής, χρονοεξαρτώμενος αναστολέας του CYP3A.

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμοκοκινητική του palbociclib

Επίδραση των αναστολέων του CYP3A

Η συγχωρήγηση πολλαπλών δόσεων 200 mg ιτρακοναζόλης με μία μεμονωμένη δόση 125 mg palbociclib αύξησε τη συνολική έκθεση στο palbociclib (AUC_{inf}) και τη μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}) κατά περίπου 87% και 34%, αντίστοιχα, σε σχέση με μία μεμονωμένη δόση 125 mg palbociclib που χορηγήθηκε μόνη της.

Η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών αναστολέων του CYP3A συμπεριλαμβανομένων μεταξύ άλλων, των: κλαριθρομυκίνης, ινδιναβίρης, ιτρακοναζόλης, κετοκοναζόλης, λοπιναβίρης/ριτοναβίρης, νεφαζοδόνης, νελφιναβίρης, ποσακοναζόλης, σακουιναβίρης, τελαπρεβίρης, τελιθρομυκίνης και βορικοναζόλης και του φρούτου ή του χυμού γκρέιπφρουτ, πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Δεν χρειάζεται καμία προσαρμογή της δόσης για ήπιους και μέτριους αναστολείς του CYP3A.

Επίδραση των επαγωγών του CYP3A

Η συγχωρήγηση πολλαπλών δόσεων 600 mg ριφαμπικίνης με μία μεμονωμένη δόση 125 mg palbociclib μείωσε την AUC_{inf} και τη C_{max} του palbociclib κατά 85% και 70%, αντίστοιχα, σε σχέση με μία μεμονωμένη δόση 125 mg palbociclib που χορηγήθηκε μόνη της.

Η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών επαγωγών του CYP3A συμπεριλαμβανομένων, μεταξύ άλλων, των: καρβαμαζεπίνης, ενζαλουταμίδης, φαινοτοίνης, ριφαμπικίνης και υπερικού/βαλσαμόχορτου (St. John's Wort) πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Η συγχωρήγηση πολλαπλών ημερήσιων δόσεων 400 mg μοδαφινίλης, ενός μέτριου επαγωγέα του CYP3A, με μία μεμονωμένη δόση 125 mg IBRANCE μείωσε την AUC_{inf} και την C_{max} του palbociclib κατά 32% και 11%, αντίστοιχα, σε σχέση με μία μεμονωμένη δόση 125 mg IBRANCE που

χορηγήθηκε μόνη της. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για μέτριους επαγωγείς του CYP3A (βλ. παράγραφο 4.4).

Επίδραση παραγόντων μείωσης των οξέων

Η συγχορήγηση πολλαπλών δόσεων του PPI ραμπεπραζόλης με μία μεμονωμένη δόση δισκίου IBRANCE 125 mg υπό συνθήκες νηστείας δεν είχε καμία επίδραση στον ρυθμό και την έκταση απορρόφησης του palbociclib, σε σύγκριση με τη χορήγηση ενός μεμονωμένου δισκίου IBRANCE 125 mg.

Δεδομένης της μειωμένης επίδρασης των ανταγωνιστών των H₂-υποδοχέων και των τοπικών αντιόξινων στο γαστρικό pH σε σύγκριση με τους PPI, δεν αναμένεται κλινικά σχετική επίδραση των ανταγωνιστών των H₂-υποδοχέων ή των τοπικών αντιόξινων στην έκθεση σε palbociclib.

Επιδράσεις του palbociclib στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Το palbociclib είναι ένας ασθενής, χρονοεξαρτώμενος αναστολέας του CYP3A μετά από καθημερινή χορήγηση δόσεων 125 mg σε σταθερή κατάσταση. Η συγχορήγηση πολλαπλών δόσεων του palbociclib με μιδαζολάμη αύξησε τις τιμές της AUC_{inf} και της C_{max} της μιδαζολάμης κατά 61% και 37%, αντίστοιχα, σε σύγκριση με τη χορήγηση μιδαζολάμης μόνο.

Μπορεί να χρειαστεί μείωση της δόσης των ευαίσθητων υποστρωμάτων του CYP3A με στενό θεραπευτικό δείκτη (π.χ., αλφαιντανύλη, κυκλοσπορίνη, διυδροεργοταμίνη, εργοταμίνη, εβερόλιμους, φαιντανύλη, πιμοζίδη, κινιδίνη, σιρόλιμους και τακρόλιμους) όταν συγχορηγούνται με το IBRANCE, καθώς το IBRANCE μπορεί να αυξήσει την έκθεση σε αυτά.

Φαρμακευτική αλληλεπίδραση μεταξύ palbociclib και λετροζόλης

Δεδομένα από το μέρος της αξιολόγησης φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων μίας κλινικής μελέτης σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού κατέδειξαν ότι δεν υπήρξε φαρμακευτική αλληλεπίδραση μεταξύ του palbociclib και της λετροζόλης, όταν συγχορηγήθηκαν τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα.

Επίδραση της ταμοξιφαίνης στην έκθεση σε palbociclib

Δεδομένα από μία μελέτη φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης σε υγιείς άνδρες υπέδειξε ότι οι εκθέσεις στο palbociclib ήταν συγκρίσιμες όταν συγχορηγήθηκε μία μεμονωμένη δόση palbociclib με πολλαπλές δόσεις ταμοξιφαίνης και όταν το palbociclib χορηγήθηκε μόνο του.

Φαρμακευτική αλληλεπίδραση μεταξύ palbociclib και φουλβεστράντης

Δεδομένα από μία κλινική μελέτη σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού κατέδειξαν ότι δεν υπήρξε κλινικά σχετική φαρμακευτική αλληλεπίδραση μεταξύ του palbociclib και της φουλβεστράντης, όταν τα δύο φάρμακα συγχορηγήθηκαν.

Φαρμακευτική αλληλεπίδραση μεταξύ palbociclib και από στόματος χορηγούμενων αντισυλληπτικών

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης του palbociclib με από στόματος χορηγούμενα αντισυλληπτικά (βλ. παράγραφο 4.6).

Μελέτες *in vitro* με μεταφορείς

Με βάση τα δεδομένα *in vitro*, προβλέπεται ότι το palbociclib θα αναστέλλει τη μεταφορά που διαμεσολαβείται από την εντερική P-γλυκοπρωτεΐνη (P-gp) και την πρωτεΐνη αντίστασης του καρκίνου του μαστού (BCRP). Συνεπώς, η χορήγηση του palbociclib με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι υποστρώματα της P-gp (π.χ., διγοξίνη, δαβιγατράνη, κολχικίνη) ή της BCRP (π.χ., πραβαστατίνη, ροσουβαστατίνη, σουλφασαλαζίνη) ενδέχεται να αυξήσει τη θεραπευτική δράση και τις ανεπιθύμητες ενέργειές τους.

Με βάση τα δεδομένα *in vitro*, το palbociclib ενδέχεται να αναστείλει την επαναπρόσληψη του μεταφορέα οργανικών κατιόντων OCT1 και στη συνέχεια ενδέχεται να αυξήσει την έκθεση σε φάρμακα που είναι υποστρώματα αυτού του μεταφορέα (π.χ., μετοφορμίνη).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε άντρες και γυναίκες

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία οι οποίες λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν ή οι άνδρες σύντροφοί τους, πρέπει να χρησιμοποιούν επαρκείς αντισυλληπτικές μεθόδους (π.χ. αντισύλληψη διπλού φραγμού) κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 3 εβδομάδες ή 14 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας για τις γυναίκες και τους άνδρες, αντίστοιχα (βλ. παράγραφο 4.5).

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα από τη χρήση του palbociclib σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Δε συνιστάται το IBRANCE κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη.

Θηλασμός

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σε ανθρώπους ή ζώα για την αξιολόγηση της επίδρασης του palbociclib στη γαλακτοφορία, την παρουσία του στο μητρικό γάλα ή τις επιδράσεις του στο θηλάζον βρέφος. Δεν είναι γνωστό εάν το palbociclib απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Οι ασθενείς που λαμβάνουν το palbociclib δεν πρέπει να θηλάζουν.

Γονιμότητα

Δεν υπήρξαν επιδράσεις στον οιστρικό κύκλο (θηλυκοί αρουραίοι) ή το ζευγάρωμα και τη γονιμότητα σε αρουραίους (αρσενικούς ή θηλυκούς) σε μη κλινικές μελέτες για την αναπαραγωγή. Ωστόσο, δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για τη γονιμότητα σε ανθρώπους. Με βάση τα ευρήματα στα ανδρικά όργανα αναπαραγωγής (εκφυλισμός σπερματικών σωληναρίων στους όρχεις, υποσπερμία επιδιδυμίδας, χαμηλή κινητικότητα και πυκνότητα σπέρματος, και μειωμένη προστατική έκκριση) σε μη κλινικές μελέτες ασφάλειας, η ανδρική γονιμότητα μπορεί να επηρεαστεί αρνητικά από τη θεραπεία με το palbociclib (βλ. παράγραφο 5.3). Συνεπώς, οι άνδρες μπορούν να εξετάσουν το ενδεχόμενο της συντήρησης σπέρματος πριν την έναρξη της θεραπείας με το IBRANCE.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το IBRANCE έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, το IBRANCE ενδέχεται να προκαλέσει κόπωση και οι ασθενείς πρέπει να είναι προσεκτικοί όταν οδηγούν ή χρησιμοποιούν μηχανήματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Το συνολικό προφίλ ασφάλειας του IBRANCE βασίζεται σε συγκεντρωτικά δεδομένα από 872 ασθενείς που έλαβαν palbociclib σε συνδυασμό με ενδοκρινική θεραπεία (N = 527 σε συνδυασμό με λετροζόλη και N = 345 σε συνδυασμό με φουλβεστράντη) σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες σε HR-θετικό, HER2-αρνητικό προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 20\%$) οποιουδήποτε βαθμού που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν palbociclib σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες ήταν ουδετεροπενία, λοιμώξεις,

λευκοπενία, κόπωση, ναυτία, στοματίτιδα, αναιμία, διάρροια, αλωπεκία και θρομβοπενία. Οι πιο συχνές ($\geq 2\%$) ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού ≥ 3 του palbociclib ήταν ουδετεροπενία, λευκοπενία, λοιμώξεις, αναιμία, αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST), κόπωση και αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT).

Μειώσεις της δόσης ή τροποποιήσεις της δόσης λόγω οποιασδήποτε ανεπιθύμητης ενέργειας αναφέρθηκαν στο 38,4% των ασθενών που έλαβαν το IBRANCE σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες ανεξαρτήτως συνδυασμού.

Οριστική διακοπή λόγω ανεπιθύμητης ενέργειας αναφέρθηκε στο 5,2% των ασθενών που έλαβαν το IBRANCE σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες ανεξαρτήτως συνδυασμού.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Στον Πίνακα 4 αναφέρονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες από το συγκεντρωτικό σύνολο δεδομένων 3 τυχαιοποιημένων μελετών. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας με palbociclib στο συγκεντρωτικό σύνολο δεδομένων κατά την τελική ανάλυση της OS ήταν 14,8 μήνες.

Στον Πίνακα 5 αναφέρονται οι εργαστηριακές παθολογικές τιμές που παρατηρήθηκαν σε συγκεντρωτικό σύνολο δεδομένων 3 τυχαιοποιημένων μελετών.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και κατηγορία συχνότητας. Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται ως ακολούθως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$) και όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 4. Ανεπιθύμητες ενέργειες που βασίζονται στο συγκεντρωτικό σύνολο δεδομένων από 3 τυχαιοποιημένες μελέτες (N = 872)

Κατηγορία οργανικού συστήματος Συχνότητα Προτιμώμενος όρος ^a (PT)	Όλοι οι βαθμοί n (%)	Βαθμός 3	Βαθμός 4
		n (%)	n (%)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις <i>Πολύ συχνές</i> Λοιμώξεις ^b	516 (59,2)	49 (5,6)	8 (0,9)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος <i>Πολύ συχνές</i> Ουδετεροπενία ^γ Λευκοπενία ^δ Αναμία ^ε Θρομβοπενία ^{στ} <i>Συχνές</i> Εμπύρετη ουδετεροπενία	716 (82,1) 424 (48,6) 258 (29,6) 194 (22,2) 12 (1,4)	500 (57,3) 254 (29,1) 45 (5,2) 16 (1,8) 10 (1,1)	97 (11,1) 7 (0,8) 2 (0,2) 4 (0,5) 2 (0,2)
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης <i>Πολύ συχνές</i> Μειωμένη όρεξη	152 (17,4)	8 (0,9)	0 (0,0)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος <i>Συχνές</i> Δυσγευσία	79 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Οφθαλμικές διαταραχές <i>Συχνές</i> Όραση θαμπή Δακρύρροια αυξημένη Ξηροφθαλμία	48 (5,5) 59 (6,8) 36 (4,1)	1 (0,1) 0 (0,0) 0 (0,0)	0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0)
Αγγειακές διαταραχές <i>Συχνές</i> Φλεβική θρομβοεμβολή ^{*ι}	28 (3,2)	11 (1,3)	7 (0,8)
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου <i>Συχνές</i> Επίσταξη ILD/πνευμονίτιδα ^{*,θ}	77 (8,8) 12 (1,4)	0 (0,0) 1 (0,1)	0 (0,0) 0 (0,0)
Διαταραχές του γαστρεντερικού <i>Πολύ συχνές</i> Στοματίτιδα ^ζ Ναυτία Διάρροια Έμετος	264 (30,3) 314 (36,0) 238 (27,3) 165 (18,9)	8 (0,9) 5 (0,6) 9 (1,0) 6 (0,7)	0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού <i>Πολύ συχνές</i> Εξάνθημα ^η Αλωπεκία Ξηροδερμία	158 (18,1) 234 (26,8) 93 (10,7)	7 (0,8) N/A 0 (0,0)	0 (0,0) N/A 0 (0,0)

Πίνακας 4. Ανεπιθύμητες ενέργειες που βασίζονται στο συγκεντρωτικό σύνολο δεδομένων από 3 τυχαιοποιημένες μελέτες (N = 872)

Κατηγορία οργανικού συστήματος Συχνότητα Προτιμώμενος όρος ^α (PT)	Όλοι οι βαθμοί n (%)	Βαθμός 3	Βαθμός 4
		n (%)	n (%)
<i>Συχνές</i> Σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας*	16 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Όχι συχνές</i> Δερματικός ερυθματώδης λύκος*	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης			
<i>Πολύ συχνές</i> Κόπωση	362 (41,5)	23 (2,6)	2 (0,2)
Εξασθένιση	118 (13,5)	14 (1,6)	1 (0,1)
Πυρεξία	115 (13,2)	1 (0,1)	0 (0,0)
Παρακλινικές εξετάσεις			
<i>Πολύ συχνές</i> ALT αυξημένη	92 (10,6)	18 (2,1)	1 (0,1)
AST αυξημένη	99 (11,4)	25 (2,9)	0 (0,0)

ALT= αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, AST= ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, ILD=διάμεση πνευμονοπάθεια, N/n = αριθμός ασθενών. N/A=δεν εφαρμόζεται

* Ανεπιθύμητη αντίδραση στο φάρμακο που εντοπίζεται μετά την κυκλοφορία στην αγορά.

^α. Οι PT αναγράφονται σύμφωνα με το MedDRA 17.1.

^β. Οι λοιμώξεις περιλαμβάνουν όλους τους PT που αποτελούν μέρος της Κατηγορίας Οργανικού Συστήματος «Λοιμώξεις και παρασιτώσεις».

^γ. Η ουδετεροπενία περιλαμβάνει τους ακόλουθους PT: Ουδετεροπενία, Αριθμός ουδετεροφίλων μειωμένος.

^δ. Η λευκοπενία περιλαμβάνει τους ακόλουθους PT: Λευκοπενία, Αριθμός λευκοκυττάρων μειωμένος.

^ε. Η αναιμία περιλαμβάνει τους ακόλουθους PT: Αναιμία, Αιμοσφαιρίνη μειωμένη, Αιματοκρίτης μειωμένος.

^{στ}. Η θρομβοπενία περιλαμβάνει τους ακόλουθους PT: Θρομβοπενία, Αριθμός αιμοπεταλίων μειωμένος.

^ζ. Η στοματίτιδα περιλαμβάνει τους ακόλουθους PT: Αφθώδης στοματίτιδα, Χειλίτιδα, Γλωσσίτιδα, Γλωσσοδυνία, Εξέλκωση του στόματος, Φλεγμονή βλεννογόνου, Άλγος του στόματος, Στοματοφαρυγγική δυσφορία, Στοματοφαρυγγικό άλγος, Στοματίτιδα.

^η. Το εξάνθημα περιλαμβάνει τους ακόλουθους PT: Εξάνθημα, Κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, Κνησμώδες εξάνθημα, Ερυθματώδες εξάνθημα, Βλατιδώδες εξάνθημα, Δερματίτιδα, Δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή, Τοξικό εξάνθημα δέρματος.

^θ. Η ILD/πνευμονίτιδα περιλαμβάνει κάθε αναφερόμενο PT που αποτελεί μέρος του Τυποποιημένου Ερωτήματος MedDRA για τη διάμεση πνευμονοπάθεια (με τη στενή έννοια).

^ι. Η φλεβική θρομβοεμβολή περιλαμβάνει τους ακόλουθους PT: πνευμονική εμβολή, εμβολή, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, περιφερικός εμβολισμός, θρόμβωση.

Πίνακας 5. Εργαστηριακές παθολογικές τιμές που παρατηρήθηκαν σε συγκεντρωτικό σύνολο δεδομένων 3 τυχαιοποιημένων μελετών (N=872)

Εργαστηριακές παθολογικές τιμές	IBRANCE συν λετροζόλη ή φουλβεστράντη			Σκέλη συγκριτικού παράγοντα*		
	Κάθε βαθμού %	Βαθμού 3 %	Βαθμού 4 %	Κάθε βαθμού %	Βαθμού 3 %	Βαθμού 4 %
WBC μειωμένα	97,4	41,8	1,0	26,2	0,2	0,2
Ουδετερόφιλα μειωμένα	95,6	57,5	11,7	17,0	0,9	0,6
Αναιμία	80,1	5,6	Δ/Ι	42,1	2,3	Δ/Ι
Αιμοπετάλια μειωμένα	65,2	1,8	0,5	13,2	0,2	0,0
AST αυξημένη	55,5	3,9	0,0	43,3	2,1	0,0
ALT αυξημένη	46,1	2,5	0,1	33,2	0,4	0,0

WBC=λευκά αιμοσφαίρια, AST=ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, ALT=αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, N=αριθμός ασθενών, Δ/Ι=δεν ισχύει.

Σημείωση: Τα αποτελέσματα των εργαστηριακών εξετάσεων βαθμολογούνται ανάλογα με τον βαθμό βαρύτητας της έκδοσης 4.0 των NCI CTCAE.

* λετροζόλη ή φουλβεστράντη

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Συνολικά, ουδετεροπενία οποιουδήποτε βαθμού αναφέρθηκε σε 716 (82,1%) ασθενείς που έλαβαν IBRANCE ανεξαρτήτως συνδυασμού, με ουδετεροπενία Βαθμού 3 να έχει αναφερθεί σε 500 (57,3%) ασθενείς και ουδετεροπενία Βαθμού 4 να έχει αναφερθεί σε 97 (11,1%) ασθενείς (βλ. Πίνακα 4).

Ο διάμεσος χρόνος μέχρι το πρώτο επεισόδιο ουδετεροπενίας οποιουδήποτε βαθμού ήταν 15 ημέρες (12-700 ημέρες) και η διάμεση διάρκεια ουδετεροπενίας Βαθμού ≥ 3 στις 3 τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες ήταν 7 ημέρες,

Εμπύρετη ουδετεροπενία αναφέρθηκε στο 0,9% των ασθενών που έλαβαν IBRANCE σε συνδυασμό με φουλβεστράντη και στο 1,7% των ασθενών που έλαβαν palbociclib σε συνδυασμό με λετροζόλη.

Εμπύρετη ουδετεροπενία αναφέρθηκε σε περίπου 2% των ασθενών που εκτέθηκαν στο IBRANCE κατά τη διάρκεια του συνολικού κλινικού προγράμματος.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Υπουργείο Υγείας
CY-1475 Λευκωσία
Τηλ: +357 22608607
Φαξ: + 357 22608669
Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας με palbociclib, μπορεί να εμφανιστεί τοξικότητα τόσο γαστρεντερική (π.χ., ναυτία, έμετος) όσο και αιματολογική (π.χ., ουδετεροπενία) και πρέπει να παρασχεθεί γενική υποστηρικτική φροντίδα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολείς της πρωτεϊνικής κινάσης, κωδικός ATC: L01EF01.

Μηχανισμός δράσης

Το palbociclib είναι ένας εξαιρετικά εκλεκτικός, αναστρέψιμος αναστολέας των κυκλινοεξαρτώμενων κινασών (CDK) 4 και 6. Η κυκλίνη D1 και οι CDK4/6 ρυθμίζονται από πολλά σηματοδοτικά μονοπάτια που οδηγούν στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Το palbociclib μειώνει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, μέσω της αναστολής της CDK4/6, παρεμποδίζοντας την μετάβαση του κυττάρου από τη φάση G1 στη φάση S του κυτταρικού κύκλου. Η προσθήκη του palbociclib σε ένα σύνολο κυτταρικών γραμμών καρκίνου του μαστού με

ταυτοποιημένο μοριακό προφίλ αποκάλυψε υψηλή δραστικότητα έναντι των αυλικών (luminal) καρκίνων του μαστού, ειδικά των ER-θετικών καρκίνων του μαστού. Στις κυτταρικές σειρές που εξετάστηκαν, η απώλεια της πρωτεΐνης του ρετινοβλαστώματος (Rb) συσχετίστηκε με απώλεια δραστικότητας του palbociclib. Ωστόσο, σε μια μελέτη παρακολούθησης με προσφάτως συλλεγμένα δείγματα όγκου, δεν παρατηρήθηκε καμία σχέση μεταξύ έκφρασης RB1 και απόκρισης όγκου. Παρομοίως, δεν παρατηρήθηκε καμία σχέση όταν μελετήσαμε την ανταπόκριση σε palbociclib σε in vivo μοντέλα με ξενομοσχεύματα που προέρχονται από ασθενή (μοντέλα PDX). Τα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα αναφέρονται στην παράγραφο για την κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια (βλ. παράγραφο 5.1).

Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

Η επίδραση του palbociclib στο διορθωμένο για την καρδιακή συχνότητα διάστημα QT (QTc) αξιολογήθηκε με τη χρήση αντίστοιχων ως προς το χρόνο δεδομένων που αξιολογούν τη μεταβολή στο ΗΚΓ από την έναρξη με τα αντίστοιχα φαρμακοκινητικά δεδομένα, σε 77 ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του μαστού. Το palbociclib δεν παρέτεινε το QTc σε οποιονδήποτε κλινικά σημαντικό βαθμό στη συνιστώμενη δόση των 125 mg ημερησίως (Σχήμα 3/1).

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Τυχαιοποιημένη μελέτη Φάσης 3 PALOMA-2: Το IBRANCE σε συνδυασμό με λετροζόλη

Η αποτελεσματικότητα του palbociclib σε συνδυασμό με λετροζόλη έναντι της λετροζόλης μαζί με εικονικό φάρμακο αξιολογήθηκε σε μία διεθνή, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, παράλληλων ομάδων, πολυκεντρική μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε γυναίκες με ER-θετικό, HER2-αρνητικό τοπικά προχωρημένο καρκίνο του μαστού που δεν επιδέχεται εκτομή ή ακτινοθεραπεία με θεραπευτική πρόθεση ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού, οι οποίες δεν είχαν λάβει στο παρελθόν συστηματική θεραπεία στα πλαίσια της προχωρημένης νόσου τους.

Συνολικά 666 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 στο σκέλος palbociclib μαζί με λετροζόλη ή το σκέλος εικονικού φαρμάκου μαζί με λετροζόλη και στρωματοποιήθηκαν με βάση τον εντοπισμό της νόσου (σπλαγχνική έναντι μη σπλαγχνικής), το διάστημα χωρίς εκδήλωση της νόσου από το τέλος της (νεο)επικουρικής θεραπείας έως την επανεμφάνιση της νόσου (de novo μεταστατικός έναντι ≤ 12 μήνες έναντι >12 μήνες), και τον τύπο των προηγούμενων (νεο)επικουρικών αντικαρκινικών θεραπειών (με προηγούμενη ορμονοθεραπεία έναντι χωρίς προηγούμενη ορμονοθεραπεία). Οι ασθενείς με προχωρημένη, συμπτωματική, επεκταμένη σπλαγχνική νόσο, οι οποίοι βρίσκονταν σε κίνδυνο απειλητικών για τη ζωή επιπλοκών βραχυπρόθεσμα (συμπεριλαμβανομένων ασθενών με μαζικές μη ελεγχόμενες συλλογές [πλευρική, περικαρδιακή, περιτοναϊκή], με πνευμονική λεμφαγγειίτιδα και με πάνω από 50% εμπλοκής του ήπατος), δεν ήταν κατάλληλοι για ένταξη στη μελέτη.

Οι ασθενείς συνέχισαν να λαμβάνουν την καθορισμένη θεραπεία μέχρι την αντικειμενική εξέλιξη της νόσου, τη συμπτωματική επιδείνωση, τη μη αποδεκτή τοξικότητα, το θάνατο ή την απόσυρση της συγκατάθεσης, οποιοδήποτε από αυτά συνέβη πρώτο. Η μετάταξη μεταξύ θεραπευτικών σκελών δεν επιτρεπόταν.

Οι ασθενείς είχαν καλή αντιστοίχιση αρχικών δημογραφικών και προγνωστικών χαρακτηριστικών μεταξύ του σκέλους του palbociclib μαζί με λετροζόλη και του σκέλους του εικονικού φαρμάκου μαζί με λετροζόλη. Η διάμεση ηλικία των ασθενών που εντάχθηκαν στη μελέτη αυτή ήταν τα 62 χρόνια (εύρος 28-89), το 48,3% των ασθενών είχε λάβει χημειοθεραπεία και το 56,3% είχε λάβει αντιορμονική θεραπεία στο (νεο)επικουρικό πλαίσιο πριν από τη διάγνωσή τους με προχωρημένο καρκίνο του μαστού, ενώ το 37,2% των ασθενών δεν είχε λάβει προηγούμενη συστηματική θεραπεία στο (νεο)επικουρικό πλαίσιο. Η πλειοψηφία των ασθενών (97,4%) είχε μεταστατική νόσο κατά την έναρξη, το 23,6% των ασθενών είχε μόνο οστική νόσο και το 49,2% των ασθενών είχε σπλαγχνική νόσο.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση (PFS) αξιολογούμενη σύμφωνα με τα Κριτήρια Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης σε Συμπαγείς Όγκους (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST) έκδοση 1.1, όπως εκτιμήθηκε από τον ερευνητή. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας περιλάμβαναν την αντικειμενική ανταπόκριση (OR), την ανταπόκριση κλινικού οφέλους (CBR), την ασφάλεια, και τη μεταβολή στην ποιότητα ζωής (QoL).

Κατά την ημερομηνία αποκοπής δεδομένων, την 26-Φεβρουαρίου-2016, η μελέτη πέτυχε τον κύριο στόχο της για τη βελτίωση της PFS. Ο παρατηρηθείς λόγος κινδύνου (HR) ήταν 0,576 (95% διάστημα εμπιστοσύνης[CI]: 0,46, 0,72) υπέρ του palbociclib μαζί με λετροζόλη, με τιμή $p < 0,000001$ στη στρωματοποιημένη μονόπλευρη διαδικασία ελέγχου log-rank. Πραγματοποιήθηκε μια επικαιροποιημένη ανάλυση του πρωτεύοντος και των δευτερευόντων καταληκτικών σημείων μετά από 15 μήνες επιπλέον παρακολούθησης (ημερομηνία αποκοπής δεδομένων: 31-Μαΐου-2017). Παρατηρήθηκαν συνολικά 405 συμβάντα PFS, 245 συμβάντα (55,2%) στο σκέλος του palbociclib μαζί με λετροζόλη και 160 (72,1%) στο συγκριτικό σκέλος, αντίστοιχα.

Στον πίνακα 6 παρουσιάζονται τα δεδομένα αποτελεσματικότητας με βάση την πρωτεύουσα και την επικαιροποιημένη ανάλυση της μελέτης PALOMA-2, με βάση την αξιολόγηση από τον ερευνητή καθώς και την ανεξάρτητη αξιολόγηση.

Πίνακας 6. PALOMA-2 (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία) - Δεδομένα αποτελεσματικότητας με βάση την πρωτεύουσα και την επικαιροποιημένη ημερομηνία αποκοπής

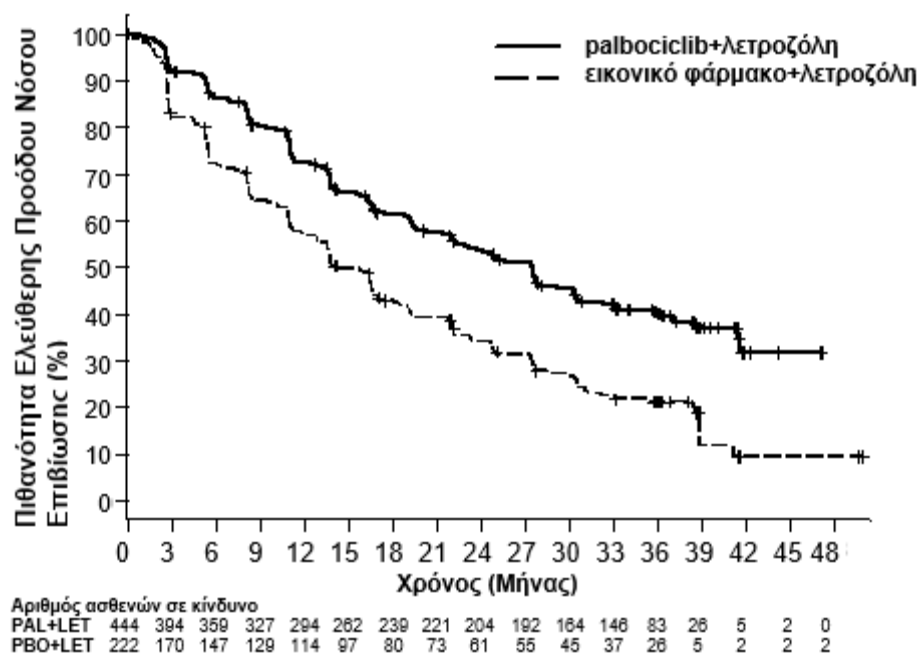
	Πρωτεύουσα ανάλυση (αποκοπή 26 Φεβρουαρίου 2016)		Επικαιροποιημένη ανάλυση (αποκοπή 31 Μαΐου 2017)	
	IBRANCE μαζί με λετροζόλη (N = 444)	Εικονικό φάρμακο μαζί με λετροζόλη (N = 222)	IBRANCE μαζί με λετροζόλη (N = 444)	Εικονικό φάρμακο μαζί με λετροζόλη (N = 222)
Ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση με βάση την αξιολόγηση του ερευνητή				
Αριθμός συμβάντων (%)	194 (43,7)	137 (61,7)	245 (55,2)	160 (72,1)
Διάρκηση PFS [μήνες (95% CI)]	24,8 (22,1, NE)	14,5 (12,9, 17,1)	27,6 (22,4, 30,3)	14,5 (12,3, 17,1)
Λόγος κινδύνου [(95% CI) και τιμή-p]	0,576 (0,463, 0,718), p<0,000001		0,563 (0,461, 0,687), p<0,000001	
Ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση με βάση την ανεξάρτητη αξιολόγηση				
Αριθμός συμβάντων (%)	152 (34,2)	96 (43,2)	193 (43,5)	118 (53,2)
Διάρκηση PFS [μήνες (95% CI)]	30,5 (27,4, NE)	19,3 (16,4, 30,6)	35,7 (27,7, 38,9)	19,5 (16,6, 26,6)
Λόγος κινδύνου (95% CI) και μονόπλευρη τιμή-p	0,653 (0,505, 0,844), p=0,000532		0,611 (0,485, 0,769), p=0,000012	
OR* [% (95% CI)]	46,4 (41,7, 51,2)	38,3 (31,9, 45,0)	47,5 (42,8, 52,3)	38,7 (32,3, 45,5)
OR*, μετρήσιμη νόσος [% (95% CI)]	60,7 (55,2, 65,9)	49,1 (41,4, 56,9)	62,4 (57,0, 67,6)	49,7 (42,0, 57,4)
CBR* [% (95% CI)]	85,8 (82,2, 88,9)	71,2 (64,7, 77,0)	85,6 (82,0, 88,7)	71,2 (64,7, 77,0)

N=αριθμός ασθενών, CI=διάστημα εμπιστοσύνης, NE=δεν μπορεί να εκτιμηθεί, OR=αντικειμενική ανταπόκριση, CBR=ανταπόκριση κλινικού οφέλους, PFS=ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση.

* Τα αποτελέσματα για τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία βασίστηκαν σε επιβεβαιωμένες και μη επιβεβαιωμένες ανταποκρίσεις σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST 1.1.

Οι καμπύλες Kaplan-Meier για την PFS που βασίστηκαν στην επικαιροποιημένη ημερομηνία αποκοπής, 31 Μαΐου 2017, εμφανίζονται στην Εικόνα 1 παρακάτω.

Εικόνα 1. Σχεδιάγραμμα Kaplan-Meier για την ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση (αξιολόγηση του ερευνητή, πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία) – μελέτη PALOMA-2 (31-Μαΐου-2017)



PAL=palbociclib, LET=λετροζόλη, PBO=εικονικό φάρμακο.

Πραγματοποιήθηκε μία σειρά αναλύσεων της PFS σε προκαθορισμένες υποομάδες με βάση προγνωστικούς παράγοντες και χαρακτηριστικά κατά την έναρξη, ώστε να ερευνηθεί η εσωτερική συνέπεια του θεραπευτικού αποτελέσματος. Παρατηρήθηκε μία μείωση του κινδύνου για εξέλιξη της νόσου ή θάνατο υπέρ του σκέλους του palbociclib μαζί με λετροζόλη σε όλες τις μεμονωμένες υποομάδες ασθενών, όπως ορίστηκαν από τους παράγοντες στρωματοποίησης και τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη στην πρωτεύουσα και την επικαιροποιημένη ανάλυση.

Με βάση την ημερομηνία αποκοπής δεδομένων 31-Μαΐου-2017, αυτή η μείωση του κινδύνου συνέχισε να παρατηρείται στις παρακάτω υποομάδες: (1) ασθενείς είτε με σπλαγχνικές μεταστάσεις (HR 0,62 [95% CI: 0,47, 0,81], διάμεση ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση [mPFS] 19,3 μήνες έναντι 12,3 μηνών), είτε χωρίς σπλαγχνικές μεταστάσεις (HR 0,50 [95% CI: 0,37, 0,67], mPFS 35,9 μήνες έναντι 17,0 μηνών) και (2) ασθενείς είτε μόνο με οστική νόσο (HR 0,41 [95% CI: 0,26, 0,63], mPFS 36,2 μήνες έναντι 11,2 μηνών) είτε χωρίς οστική νόσο μόνο (HR 0,62 [95% CI: 0,50, 0,78], mPFS 24,2 μήνες έναντι 14,5 μηνών). Παρομοίως, παρατηρήθηκε μία μείωση του κινδύνου για εξέλιξη της νόσου ή θάνατο στο σκέλος του palbociclib μαζί με λετροζόλη σε 512 ασθενείς στους οποίους ο όγκος ήταν θετικός για έκφραση της πρωτεΐνης Rb με ανοσοϊστοχημεία (IHC) (HR 0,543 [95% CI: 0,433, 0,681], mPFS 27,4 μήνες έναντι 13,7 μηνών)]. Για τους 51 ασθενείς αρνητικούς για έκφραση της πρωτεΐνης Rb με IHC, η διαφορά μεταξύ των σκελών θεραπείας δεν ήταν στατιστικά σημαντική (HR 0,868 [95% CI: 0,424, 1,777], mPFS 23,2 μήνες έναντι 18,5 μηνών) για το σκέλος του palbociclib μαζί με λετροζόλη έναντι του σκέλους του εικονικού φαρμάκου μαζί με λετροζόλη, αντίστοιχα.

Επιπρόσθετες μετρήσεις αποτελεσματικότητας (OR και χρόνος ως την ανταπόκριση [TTR]) που αξιολογήθηκαν στις υποομάδες των ασθενών με ή χωρίς σπλαγχνική νόσο με βάση την επικαιροποιημένη ημερομηνία αποκοπής 31-Μαΐου-2017 απεικονίζονται στον Πίνακα 7.

Πίνακας 7. Δεδομένα αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με σπλαγγχνική ή μη-σπλαγγχνική νόσο από τη μελέτη PALOMA-2 (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία, ημερομηνία αποκοπής 31-Μαΐου-2017)

	Σπλαγγχνική νόσος		Μη-σπλαγγχνική νόσος	
	IBRANCE μαζί με λετροζόλη (N=214)	Εικονικό φάρμακο μαζί με λετροζόλη (N=110)	IBRANCE μαζί με λετροζόλη (N=230)	Εικονικό φάρμακο μαζί με λετροζόλη (N=112)
OR [% (95% CI)]	59,8 (52,9, 66,4)	46,4 (36,8, 56,1)	36,1 (29,9, 42,7)	31,3 (22,8, 40,7)
TTR, Διάμεσος [μήνες (εύρος)]	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=αριθμός ασθενών, CI=διάστημα εμπιστοσύνης, OR=αντικειμενική ανταπόκριση με βάση επιβεβαιωμένες και μη επιβεβαιωμένες ανταποκρίσεις σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST 1.1, TTR=χρόνος έως την πρώτη ανταπόκριση του όγκου.

Κατά την ανάλυση των επικαιροποιημένων δεδομένων, ο διάμεσος χρόνος από την τυχαιοποίηση έως τη δεύτερη επακόλουθη θεραπεία ήταν 38,8 μήνες στο σκέλος palbociclib + λετροζόλη και 28,8 μήνες στο σκέλος εικονικού φαρμάκου + λετροζόλη, HR 0.73 (95% CI: 0.58, 0.91).

Τα αποτελέσματα από την τελική ανάλυση της OS από τη μελέτη PALOMA-2 παρουσιάζονται στον Πίνακα 8. Μετά από διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 90 μηνών, τα τελικά αποτελέσματα της OS δεν ήταν στατιστικά σημαντικά. Το σχεδιάγραμμα Kaplan-Meier για την OS παρουσιάζεται στην Εικόνα 2.

Πίνακας 8. PALOMA-2 (πληθυσμός με πρόθεση θεραπείας) – Τελικά συνολικά αποτελέσματα επιβίωσης

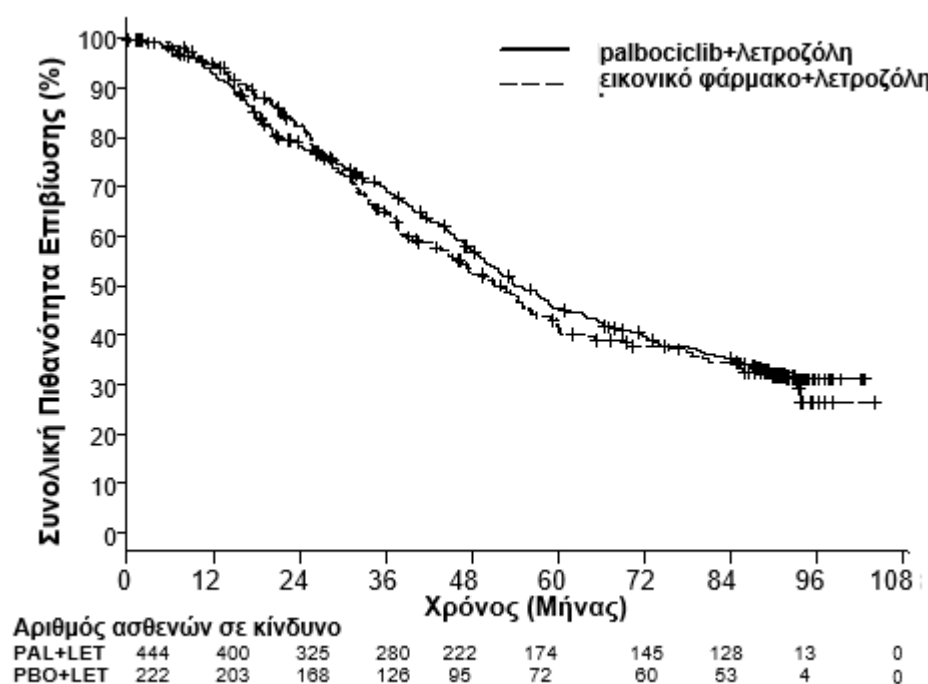
Τελική συνολική επιβίωση (OS) (ημερομηνία αποκοπής 15 Νοεμβρίου 2021)		
	IBRANCE μαζί με λετροζόλη (N=444)	Εικονικό φάρμακο μαζί με λετροζόλη (N=222)
Αριθμός συμβάντων (%)	273 (61,5)	132 (59,5)
Αριθμός συμμετεχόντων που παρέμειναν στην παρακολούθηση (%)	112 (25,2)	43 (19,4)
Διάμεση OS (μήνες [95% CI])	53,9 (49,8, 60,8)	51,2 (43,7, 58,9)
Λόγος κινδύνου (95% CI) και τιμή p [†]	0,956 (0,777, 1,177), p=0,6755 ^{†*}	

CI=διάστημα εμπιστοσύνης.

* Στατιστικά μη σημαντικά.

† Αμφίπλευρη τιμή p από τη διαδικασία ελέγχου log-rank στρωματοποιημένη σύμφωνα με τον εντοπισμό της νόσου (σπλαγγχνική έναντι μη σπλαγγχνικής) ανά τυχαιοποίηση.

Εικόνα 2. Σχεδιάγραμμα Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία) - PALOMA-2



PAL=palbociclib, LET=λετροζόλη, PBO=εικονικό φάρμακο.

Τυχαιοποιημένη μελέτη Φάσης 3 PALOMA-3: Το IBRANCE σε συνδυασμό με φουλβεστράντη

Η αποτελεσματικότητα του palbociclib σε συνδυασμό με φουλβεστράντη έναντι της φουλβεστράντης μαζί με εικονικό φάρμακο αξιολογήθηκε σε μία διεθνή, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, παράλληλων ομάδων, πολυκεντρική μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε γυναίκες με HR-θετικό, HER2-αρνητικό τοπικά προχωρημένο καρκίνο του μαστού που δεν επιδέχεται εκτομή ή ακτινοθεραπεία με θεραπευτική πρόθεση ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού, ανεξαρτήτως της εμμηνοπαυσιακής τους κατάστασης, των οποίων η νόσος εξελίχθηκε μετά από προηγούμενη ενδοκρινική θεραπεία σε (νεο)επικουρικό ή μεταστατικό πλαίσιο.

Συνολικά 521 προ/ περι- και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες των οποίων η νόσος είχε εξελιχθεί κατά την διάρκεια ή εντός 12 μηνών από την ολοκλήρωση της επικουρικής ενδοκρινικής θεραπείας ή κατά την διάρκεια ή εντός 1 μηνός από προηγούμενη ενδοκρινική θεραπεία για προχωρημένη νόσο, τυχαιοποιήθηκαν 2:1 σε palbociclib μαζί με φουλβεστράντη ή εικονικό φάρμακο μαζί με φουλβεστράντη και στρωματοποιήθηκαν με βάση την τεκμηριωμένη ευαισθησία σε προηγούμενη ορμονοθεραπεία, την εμμηνοπαυσιακή κατάσταση κατά την εισαγωγή στη μελέτη (προ/περι-έναντι μετεμμηνοπαυσιακών) και την παρουσία σπλαγχνικών μεταστάσεων. Οι προ/περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έλαβαν τον αγωνιστή LHRH γοσερελίνη. Οι ασθενείς με προχωρημένη/μεταστατική, συμπτωματική, επεκταμένη σπλαγχνική νόσο, οι οποίοι βρίσκονταν σε κίνδυνο απειλητικών για τη ζωή επιπλοκών βραχυπρόθεσμα (συμπεριλαμβανομένων ασθενών με μαζικές μη ελεγχόμενες συλλογές [πλευρική, περικαρδιακή, περιτοναϊκή], με πνευμονική λεμφαγγειίτιδα και με πάνω από 50% εμπλοκής του ήπατος), δεν ήταν κατάλληλοι για ένταξη στη μελέτη.

Οι ασθενείς συνέχισαν να λαμβάνουν την καθορισμένη θεραπεία μέχρι την αντικειμενική εξέλιξη της νόσου, τη συμπτωματική επιδείνωση, τη μη αποδεκτή τοξικότητα, το θάνατο ή την απόσυρση της συγκατάθεσης, οποιοδήποτε από αυτά συνέβη πρώτο. Η μετάταξη μεταξύ θεραπευτικών σκελών δεν επιτρεπόταν.

Οι ασθενείς είχαν καλή αντιστοίχιση αρχικών δημογραφικών και προγνωστικών χαρακτηριστικών μεταξύ του σκέλους του palbociclib μαζί με φουλβεστράντη και του σκέλους του εικονικού φαρμάκου μαζί με φουλβεστράντη. Η διάμεση ηλικία των ασθενών που εντάχθηκαν στη μελέτη αυτή ήταν τα

57 χρόνια (εύρος 29, 88). Σε κάθε σκέλος θεραπείας οι ασθενείς στην πλειοψηφία τους ήταν Λευκές, είχαν τεκμηριωμένη ευαισθησία σε προηγούμενη ορμονοθεραπεία, και ήταν μετεμμηνοπαυσιακές. Περίπου το 20% των ασθενών ήταν προ/περιεμμηνοπαυσιακές. Όλες οι ασθενείς είχαν λάβει προηγουμένως συστηματική θεραπεία και οι περισσότερες ασθενείς σε κάθε σκέλος θεραπείας είχαν λάβει προηγούμενο σχήμα χημειοθεραπείας για την πρωτοπαθή τους διάγνωση. Περισσότερες από τις μισές (62%) είχαν PS κατά ECOG 0, 60% είχαν σπλαγχνικές μεταστάσεις, και 60% είχαν λάβει προηγουμένως περισσότερα από 1 ορμονικά σχήματα θεραπείας για την πρωτοπαθή τους διάγνωση.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η PFS όπως εκτιμήθηκε από τον ερευνητή με αξιολόγηση σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST 1.1. Υποστηρικτικές αναλύσεις της PFS βασίστηκαν σε Ανεξάρτητη Κεντρική Ακτινολογική Αξιολόγηση. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν τις OR, CBR, OS, την ασφάλεια και το σύνθετο καταληκτικό σημείο του χρόνου μέχρι την επιδείνωση του πόνου (TTD).

Η μελέτη πέτυχε το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της παράτασης της PFS όπως εκτιμήθηκε από τον ερευνητή κατά την ενδιάμεση ανάλυση που διεξήχθη στο 82% των προγραμματισμένων συμβάντων PFS. Τα αποτελέσματα ξεπέρασαν το προκαθορισμένο όριο αποτελεσματικότητας κατά Haybittle-Peto ($\alpha = 0,00135$), καταδεικνύοντας μία στατιστικά σημαντική παράταση στην PFS και ένα κλινικά σημαντικό θεραπευτικό αποτέλεσμα. Πιο ώριμα επικαιροποιημένα δεδομένα αποτελεσματικότητας αναφέρονται στον Πίνακα 9.

Μετά από διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 45 μηνών, η τελική ανάλυση της OS πραγματοποιήθηκε με βάση 310 συμβάντα (60% τυχαιοποιημένων ασθενών). Παρατηρήθηκε διαφορά 6,9 μηνών στη διάμεση OS στο σκέλος του palbociclib μαζί με φουλβεστράντη σε σύγκριση με το σκέλος του εικονικού φαρμάκου μαζί με φουλβεστράντη. Αυτό το αποτέλεσμα δεν ήταν στατιστικά σημαντικό βάσει του προκαθορισμένου επιπέδου σημαντικότητας 0,0235 (μονόπλευρο). Στο σκέλος εικονικού φαρμάκου μαζί με φουλβεστράντη, το 15,5% των τυχαιοποιημένων ασθενών έλαβε palbociclib και άλλους αναστολείς CDK ως μετέπειτα θεραπεία μετά την εξέλιξη της νόσου.

Τα αποτελέσματα από την PFS όπως εκτιμήθηκε από τον ερευνητή και τα δεδομένα τελικής OS από τη μελέτη PALOMA-3 παρουσιάζονται στον Πίνακα 9. Τα σχετικά σχεδιαγράμματα Kaplan-Meier παρουσιάζονται στις Εικόνες 3 και 4, αντίστοιχα.

Πίνακας 9. Δεδομένα αποτελεσματικότητας– Μελέτη PALOMA-3 (Αξιολόγηση ερευνητή, πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία)

	Επικαιροποιημένη ανάλυση (Αποκοπή 23 Οκτωβρίου 2015)	
	IBRANCE μαζί με φουλβεστράντη (N = 347)	Εικονικό φάρμακο μαζί με φουλβεστράντη (N = 174)
Ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση (PFS)		
Αριθμός συμβάντων (%)	200 (57,6%)	133 (76,4%)
Διάμεση [μήνες (95% CI)]	11,2 (9,5, 12,9)	4,6 (3,5, 5,6)
Λόγος κινδύνου (95% CI) και τιμή p	0,497 (0,398, 0,620), p < 0,000001	
Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας		
OR [% (95% CI)]	26,2 (21,7, 31,2)	13,8 (9,0, 19,8)
OR (μετρήσιμη νόσος) [% (95% CI)]	33,7 (28,1, 39,7)	17,4 (11,5, 24,8)
CBR [% (95% CI)]	68,0 (62,8, 72,9)	39,7 (32,3, 47,3)
Τελική συνολική επιβίωση (OS) (Αποκοπή 13 Απριλίου 2018)		
Αριθμός συμβάντων (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Διάμεση [μήνες (95% CI)]	34,9 (28,8, 40,0)	28,0 (23,6, 34,6)
Λόγος κινδύνου (95% CI) και τιμή p [†]	0,814 (0,644, 1,029) p=0.0429 ^{†*}	

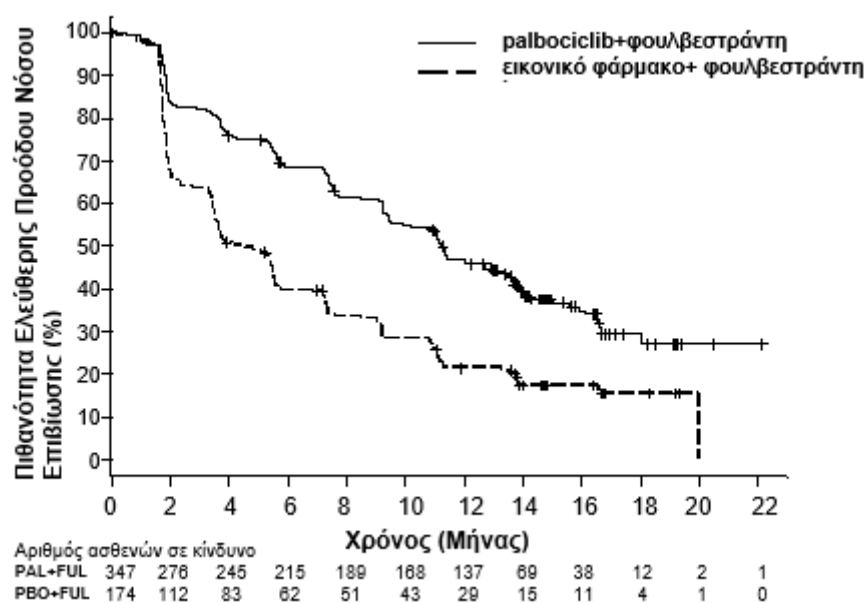
CBR=ανταπόκριση κλινικού οφέλους, CI=διάστημα εμπιστοσύνης, N=αριθμός ασθενών, OR=αντικειμενική ανταπόκριση.

Τα αποτελέσματα για το δευτερεύον καταληκτικό σημείο βασίστηκαν σε επιβεβαιωμένες και μη επιβεβαιωμένες ανταποκρίσεις σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST 1.1.

*Μη στατιστικά σημαντικό.

† Μονόπλευρη τιμή p από τη διαδικασία ελέγχου log-rank στρωματοποιημένη με βάση την παρουσία σπλαγχνικών μεταστάσεων και την ευαισθησία σε προηγούμενη ενδοκρινική θεραπεία ανά τυχαιοποίηση.

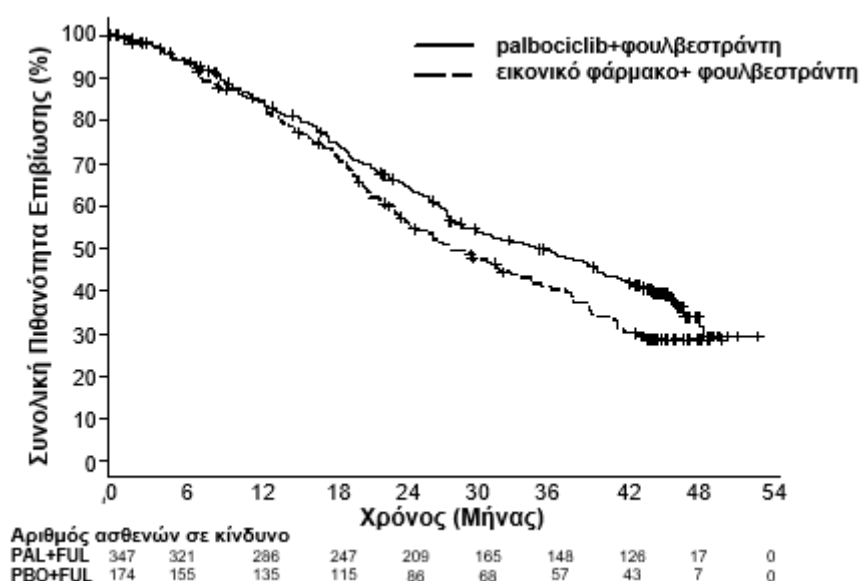
Εικόνα 3. Σχεδιάγραμμα Kaplan-Meier για την ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση (αξιολόγηση του ερευνητή, πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία) – Μελέτη PALOMA-3 (Αποκοπή 23 Οκτωβρίου 2015)



FUL=φουλβεστράντη, PAL=palbociclib, PBO=εικονικό φάρμακο.

Παρατηρήθηκε μείωση στον κίνδυνο για εξέλιξη της νόσου ή θάνατο στο σκέλος του palbociclib μαζί με φουλβεστράντη σε όλες τις μεμονωμένες υποομάδες ασθενών, όπως ορίστηκαν από τους παράγοντες στρωματοποίησης και τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη. Αυτό ήταν εμφανές για τις προ/περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (HR 0,46 [95% CI: 0,28, 0,75]) και τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (HR 0,52 [95% CI: 0,40, 0,66]) και για ασθενείς με σπλαγχνικές προσβολές μεταστατικής νόσου (HR 0,50 [95% CI: 0,38, 0,65]) και μη-σπλαγχνικές προσβολές μεταστατικής νόσου (HR 0,48 [95% CI: 0,33, 0,71]). Όφελος παρατηρήθηκε επίσης ανεξάρτητα από τις γραμμές της προηγούμενης θεραπείας στο μεταστατικό πλαίσιο, είτε 0 (HR 0,59 [95% CI: 0,37, 0,93]), 1 (HR 0,46 [95% CI: 0,32, 0,64]), 2 (HR 0,48 [95% CI: 0,30, 0,76]), ή ≥ 3 γραμμές (HR 0,59 [95% CI: 0,28, 1,22]).

Εικόνα 4. Σχεδιάγραμμα Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία) – Μελέτη PALOMA-3 (Αποκοπή 13 Απριλίου 2018)



FUL=φουλβεστράντη, PAL=palbociclib, PBO=εικονικό φάρμακο.

Πρόσθετες μετρήσεις αποτελεσματικότητας (OR και TTR) που αξιολογήθηκαν στις υποομάδες ασθενών με ή χωρίς σπλαγχνική νόσο παρουσιάζονται στον Πίνακα 10.

Πίνακας 10. Δεδομένα αποτελεσματικότητας σε σπλαγχνική και μη-σπλαγχνική νόσο από τη μελέτη PALOMA-3 (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία)

	Σπλαγχνική νόσος		Μη-σπλαγχνική νόσος	
	IBRANCE μαζί με φουλβεστράντη η (N=206)	Εικονικό φάρμακο μαζί με φουλβεστράντη (N=105)	IBRANCE μαζί με φουλβεστράντη η (N=141)	Εικονικό φάρμακο μαζί με φουλβεστράντη η (N=69)
OR [% , (95% CI)]	35,0 (28,5, 41,9)	13,3 (7,5, 21,4)	13,5 (8,3, 20,2)	14,5 (7,2, 25,0)
TTR, Διάμεσος [μήνες (εύρος)]	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=αριθμός ασθενών, CI=διάστημα εμπιστοσύνης, OR= αντικειμενική ανταπόκριση με βάση επιβεβαιωμένες και μη επιβεβαιωμένες ανταποκρίσεις σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST 1.1, TTR=χρόνος έως την πρώτη ανταπόκριση του όγκου.

Τα συμπτώματα που αναφέρθηκαν από τους ασθενείς αξιολογήθηκαν με βάση το ερωτηματολόγιο για την ποιότητα ζωής (QLQ)-C30 του Ευρωπαϊκού Οργανισμού για την Έρευνα και τη Θεραπεία του Καρκίνου (European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC) και την ενότητά του για τον καρκίνο του μαστού (EORTC QLQ-BR23). Συνολικά 335 ασθενείς στο σκέλος του palbociclib μαζί με φουλβεστράντη και 166 ασθενείς στο σκέλος μόνο με φουλβεστράντη συμπλήρωσαν το ερωτηματολόγιο κατά την έναρξη και σε μία τουλάχιστον επίσκεψη μετά την έναρξη.

Ο χρόνος μέχρι την επιδείνωση είχε προκαθοριστεί ως ο χρόνος μεταξύ της έναρξης και της πρώτης εμφάνισης αύξησης ≥ 10 βαθμών, από την έναρξη στις βαθμολογίες, των συμπτωμάτων του πόνου. Η προσθήκη του palbociclib στη φουλβεστράντη οδήγησε σε όφελος όσον αφορά στα συμπτώματα, καθυστερώντας σημαντικά το χρόνο μέχρι την επιδείνωση των συμπτωμάτων του πόνου σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο μαζί με φουλβεστράντη (διάμεση τιμή 8,0 μήνες έναντι 2,8 μηνών. HR = 0,64 [95% CI 0,49, 0,85], $p < 0,001$).

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το IBRANCE σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία του καρκινώματος του μαστού (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική του palbociclib χαρακτηρίστηκε σε ασθενείς με συμπαγείς όγκους, συμπεριλαμβανομένου του προχωρημένου καρκίνου του μαστού, και σε υγιείς εθελοντές.

Απορρόφηση

Η μέση C_{max} του palbociclib παρατηρείται γενικά μεταξύ 4 και 12 ωρών ωρών (χρόνος για την επίτευξη της μέγιστης συγκέντρωσης [T_{max}]) μετά την από στόματος χορήγηση δισκίων IBRANCE. Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του palbociclib μετά από μία δόση 125 mg από στόματος είναι 46%. Στο δοσολογικό εύρος από 25 mg έως 225 mg, η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη (AUC) και η C_{max} αυξάνουν γενικά αναλογικά με τη δόση. Σταθερή κατάσταση επιτεύχθηκε εντός 8 ημερών μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση μία φορά την ημέρα. Με επαναλαμβανόμενη χορήγηση μία φορά την ημέρα, το palbociclib συσσωρεύεται με διάμεσο ρυθμό συσσώρευσης 2,4 (εύρος 1,5-4,2).

Επίδραση της τροφής

Οι AUC_{inf} και C_{max} του palbociclib αυξήθηκαν κατά 22% και 26% αντίστοιχα, όταν τα δισκία IBRANCE χορηγήθηκαν με ένα γεύμα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά, υψηλής θερμιδικής αξίας (περίπου 800 έως 1.000 θερμίδες με 150, 250 και 500 έως 600 θερμίδες από πρωτεΐνες, υδατάνθρακες και λίπη, αντίστοιχα) και κατά 9% και 10% αντίστοιχα, όταν τα δισκία IBRANCE χορηγήθηκαν με ένα γεύμα με μέση περιεκτικότητα σε λιπαρά, συνήθους θερμιδικής αξίας (περίπου 500 έως 700 θερμίδες με 75 έως 150, 250 έως 350 και 175 έως 245 θερμίδες από πρωτεΐνες, υδατάνθρακες και λίπη, αντίστοιχα), σε σύγκριση με τη χορήγηση των δισκίων IBRANCE υπό συνθήκες ολονύχτιας νηστείας. Με βάση αυτά τα αποτελέσματα, τα δισκία palbociclib μπορούν να λαμβάνονται μαζί με τροφή ή χωρίς τροφή.

Κατανομή

Η σύνδεση του palbociclib με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος *in vitro* ήταν ~85%, χωρίς εξάρτηση από τη συγκέντρωση. Το μέσο αδέσμευτο κλάσμα (f_u) του palbociclib στο ανθρώπινο πλάσμα *in vivo* αυξήθηκε σταδιακά με την επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας. Δεν υπήρξε εμφανής τάση στο μέσο f_u του palbociclib στο ανθρώπινο πλάσμα *in vivo* με την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. *In vitro*, η επαναπρόσληψη του palbociclib στα ανθρώπινα ηπατοκύτταρα πραγματοποιήθηκε κυρίως μέσω παθητικής διάχυσης. Το palbociclib δεν αποτελεί υπόστρωμα του OATP1B1 ή του OATP1B3.

Βιομετασχηματισμός

Μελέτες *in vitro* και *in vivo* υποδεικνύουν ότι το palbociclib υπόκειται σε εκτεταμένο ηπατικό μεταβολισμό στον άνθρωπο. Μετά την από στόματος χορήγηση μίας μεμονωμένης δόσης 125 mg [^{14}C]palbociclib σε ανθρώπους, οι μείζονες κύριες μεταβολικές οδοί για το palbociclib περιλάμβαναν την οξειδωση και τη σουλφούρωση, με την ακυλίωση και τη γλυκουρονιδίωση να συμβάλλουν ως ελάσσονες οδοί. Το palbociclib ήταν η κύρια ουσία που κυκλοφορούσε στο πλάσμα και προερχόταν από το φάρμακο.

Το μεγαλύτερο μέρος του υλικού απεκκρίθηκε με τη μορφή μεταβολιτών. Στα κόπρανα, το σύζευγμα του palbociclib με σουλφamikό οξύ ήταν ο κύριος παράγοντας που σχετιζόταν με το φάρμακο, αποτελώντας το 25,8% της χορηγούμενης δόσης. Μελέτες *in vitro* με ανθρώπινα ηπατοκύτταρα, ηπατικά κυτταροπλασματικά και S9 κλάσματα, και ανασυνδυασμένα ένζυμα σουλφοτρανσφοράσης

(SULT) υπέδειξαν ότι κυρίως τα CYP3A και SULT2A1 εμπλέκονται στο μεταβολισμό του palbociclib.

Αποβολή

Η γεωμετρική μέση φαινόμενη κάθαρση από στόματος (CL/F) του palbociclib ήταν 63 l/h, και η μέση ημιπερίοδος ζωής απέκκρισης στο πλάσμα ήταν 28,8 ώρες σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του μαστού. Σε 6 υγιείς άνδρες που χορηγήθηκε από στόματος μία μεμονωμένη δόση [¹⁴C]palbociclib, διάμεσο ποσοστό 92% της συνολικής χορηγηθείσας ραδιενεργού δόσης ανακτήθηκε σε 15 ημέρες. Τα κόπρανα (74% της δόσης) ήταν η κύρια οδός απέκκρισης, ενώ το 17% της δόσης ανακτήθηκε στα ούρα. Η απέκκριση του αμετάβλητου palbociclib στα κόπρανα και τα ούρα ήταν 2% και 7% της χορηγούμενης δόσης, αντίστοιχα.

In vitro, το palbociclib δεν είναι αναστολέας των CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, και 2D6, και δεν είναι επαγωγέας των CYP1A2, 2B6, 2C8, και 3A4 σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις.

In vitro αξιολογήσεις υποδεικνύουν ότι το palbociclib έχει χαμηλό δυναμικό αναστολής των δραστηριοτήτων των μεταφορέων οργανικών ανιόντων (OAT)1, OAT3, του μεταφορέα οργανικών κατιόντων (OCT)2, των πολυπεπτιδίων μεταφοράς οργανικών ανιόντων (OATP)1B1, OATP1B3, και της αντλίας εξόδου χολικών αλάτων (BSEP) σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικία, φύλο, και σωματικό βάρος

Με βάση μία φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού σε 183 ασθενείς με καρκίνο (50 άνδρες και 133 γυναίκες ασθενείς, με ηλικία που κυμαινόταν από 22 έως 89 ετών, και σωματικό βάρος που κυμαινόταν από 38 έως 123 kg), το φύλο δεν είχε καμία επίδραση στην έκθεση σε palbociclib, και η ηλικία και το σωματικό βάρος δεν είχαν κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση σε palbociclib.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική του palbociclib δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς ηλικίας <18 ετών.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεδομένα από μελέτη φαρμακοκινητικής σε ασθενείς με διαφόρους βαθμούς ηπατικής λειτουργίας υποδεικνύουν ότι η έκθεση σε αδέσμευτο palbociclib (AUC_{inf} αδέσμευτου) μειώθηκε κατά 17% σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία A κατά Child-Pugh) και αυξήθηκε κατά 34% και 77% σε ασθενείς με μέτρια (κατηγορία B κατά Child-Pugh) και σοβαρή (κατηγορία C κατά Child-Pugh) ηπατική δυσλειτουργία αντίστοιχα, σε σχέση με ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Η μέγιστη έκθεση σε αδέσμευτο palbociclib (C_{max} αδέσμευτου) αυξήθηκε κατά 7%, 38% και 72% στην ήπια, μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία αντίστοιχα, σε σχέση με ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Επιπλέον, βάσει μίας φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού που περιλάμβανε 183 ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο, όπου 40 ασθενείς είχαν ήπια ηπατική δυσλειτουργία βάσει της ταξινόμησης του Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου (National Cancer Institute, NCI) [ολική χολερυθρίνη ≤ ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) και ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) > ULN, ή ολική χολερυθρίνη > 1,0 έως 1,5 × ULN και οποιαδήποτε τιμή AST], η ήπια ηπατική δυσλειτουργία δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική (ΦΚ) του palbociclib.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεδομένα από μελέτη φαρμακοκινητικής σε ασθενείς με διαφόρους βαθμούς νεφρικής λειτουργίας υποδεικνύουν ότι η ολική έκθεση σε palbociclib (AUC_{inf}) αυξήθηκε κατά 39%, 42% και 31% στην ήπια (60 mL/min ≤ CrCl < 90 mL/min), μέτρια (30 mL/min ≤ CrCl < 60 mL/min) και σοβαρή (CrCl < 30 mL/min) νεφρική δυσλειτουργία, αντίστοιχα, σε σχέση με ασθενείς με φυσιολογική (CrCl ≥ 90 mL/min) νεφρική λειτουργία. Η μέγιστη έκθεση σε palbociclib (C_{max}) αυξήθηκε κατά 17%, 12% και 15% στην ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία αντίστοιχα, σε σχέση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Επιπλέον, βάσει μίας φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού που περιέλαβε 183 ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο, όπου 73 ασθενείς είχαν ήπια νεφρική

δυσλειτουργία και 29 ασθενείς είχαν μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, η ήπια και η μέτρια νεφρική δυσλειτουργία δεν είχαν καμία επίδραση στη ΦΚ του palbociclib. Η φαρμακοκινητική του palbociclib δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς για τους οποίους απαιτείται αιμοδιύλιση.

Εθνικότητα

Σε μια μελέτη φαρμακοκινητικής σε υγιείς εθελοντές, οι τιμές των AUC_{inf} και C_{max} του palbociclib ήταν 30% και 35% υψηλότερες, αντίστοιχα, σε Ιάπωνες ασθενείς σε σύγκριση με τις τιμές σε μη Ασιάτες ασθενείς μετά από μία μοναδική δόση από του στόματος. Ωστόσο, αυτό το εύρημα δεν αναπαράχθηκε σταθερά σε επόμενες μελέτες σε Ιάπωνες ή Ασιάτες ασθενείς με καρκίνο του μαστού μετά από χορήγηση πολλαπλών δόσεων. Βάσει μιας ανάλυσης των αθροιστικών δεδομένων φαρμακοκινητικής, ασφάλειας και αποτελεσματικότητας μεταξύ ασιατικών και μη ασιατικών πληθυσμών, δεν θεωρείται απαραίτητη καμία προσαρμογή της δόσης με βάση την ασιατική φυλή.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα κύρια ευρήματα σε όργανα στόχους έπεται από τη χορήγηση μεμονωμένων ή/και επανειλημμένων δόσεων περιλάμβαναν επιδράσεις στο αιμολεμφοποιητικό σύστημα και στα ανδρικά όργανα αναπαραγωγής, σε αρουραίους και σκύλους και επιδράσεις στα οστά και τους δραστικά αναπτυσσόμενους κοπτήρες στους αρουραίους μόνο. Αυτές οι συστηματικές τοξικότητες παρατηρήθηκαν γενικά σε κλινικά σχετικές εκθέσεις με βάση την AUC. Διαπιστώθηκε μερική έως πλήρης αντιστροφή των επιδράσεων στο αιμολεμφοποιητικό, το ανδρικό αναπαραγωγικό σύστημα και τους κοπτήρες, ενώ οι επιδράσεις στα οστά δεν αντιστράφηκαν έπειτα από διάστημα 12 εβδομάδων χωρίς χορήγηση δόσεων. Επιπρόσθετα, καρδιαγγειακές επιδράσεις (παράταση του QTc, μειωμένη καρδιακή συχνότητα, και αυξημένο διάστημα RR και συστολική αρτηριακή πίεση) διαπιστώθηκαν σε σκύλους που μετρήθηκαν εξ' αποστάσεως σε επίπεδα ≥ 4 φορές υψηλότερα της κλινικής έκθεσης σε ανθρώπους με βάση τη C_{max} .

Καρκινογένεση

Το palbociclib αξιολογήθηκε για καρκινογένεση σε μια μελέτη με διαγονιδιακά ποντίκια, διάρκειας 6 μηνών και σε μια μελέτη με αρουραίους, διάρκειας 2 ετών. Το palbociclib ήταν αρνητικό για καρκινογένεση σε διαγονιδιακά ποντίκια, σε δόσεις έως και 60 mg/kg/ημέρα (επίπεδο που δεν παρατηρούνται επιδράσεις [No Observed Effect Level, NOEL] περίπου 11πλάσιο της ανθρώπινης κλινικής έκθεσης με βάση την AUC). Τα νεοπλασματικά ευρήματα στους αρουραίους που σχετίζονταν με το palbociclib περιλάμβαναν αυξημένη επίπτωση όγκων μικρογλοιακών κυττάρων στο κεντρικό νευρικό σύστημα αρσενικών, σε δόση 30 mg/kg/ημέρα. Δεν υπήρχαν νεοπλασματικά ευρήματα σε θηλυκούς αρουραίους σε οποιαδήποτε δόση έως και τα 200 mg/kg/ημέρα. Το NOEL για τις επιδράσεις καρκινογένεσης που σχετίζονται με το palbociclib ήταν 10 mg/kg/ημέρα (περίπου 2πλάσιο της ανθρώπινης κλινικής έκθεσης με βάση την AUC) και 200 mg/kg/ημέρα (περίπου 4πλάσιο της ανθρώπινης κλινικής έκθεσης με βάση την AUC) σε αρσενικά και θηλυκά, αντίστοιχα. Ο συσχετισμός των νεοπλασματικών ευρημάτων στους αρσενικούς αρουραίους με τους ανθρώπους δεν είναι γνωστός.

Γονοτοξικότητα

Το palbociclib δεν ήταν μεταλλαξιογόνο σε μία δοκιμή αντίστροφης βακτηριακής μετάλλαξης (Ames) και δεν προκάλεσε δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες στην *in vitro* δοκιμή χρωμοσωμικών ανωμαλιών σε ανθρώπινα λεμφοκύτταρα.

Το palbociclib προκάλεσε επαγωγή των μικροπυρήνων μέσω ενός ανευπλοειδογόνου μηχανισμού σε κύτταρα ωοθήκης Κινεζικού κρικητού (Chinese Hamster Ovary) *in vitro* και στο μυελό των οστών αρσενικών αρουραίων σε δόσεις ≥ 100 mg/kg/ημέρα. Η έκθεση των ζώων στο επίπεδο που δεν παρατηρούνται επιδράσεις για την ανευπλοειδία ήταν περίπου 7πλάσια της ανθρώπινης κλινικής έκθεσης με βάση την AUC.

Μείωση της γονιμότητας

Το palbociclib δεν επηρέασε το ζευγάρωμα ή τη γονιμότητα σε θηλυκούς αρουραίους σε οποιαδήποτε δόση ελέγχθηκε έως και τα 300 mg/kg/ημέρα (περίπου 3πλάσια της ανθρώπινης κλινικής έκθεσης με βάση την AUC) και δεν παρατηρήθηκε καμία ανεπιθύμητη ενέργεια στους θηλυκούς αναπαραγωγικούς ιστούς σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης έως και 300 mg/kg/ημέρα στον αρουραίο και 3 mg/kg/ημέρα στο σκύλο (περίπου 5πλάσια και 3πλάσια της ανθρώπινης κλινικής έκθεσης με βάση την AUC, αντίστοιχα).

Το palbociclib θεωρείται ότι έχει τη δυνατότητα να προκαλέσει δυσχέρεια στην αναπαραγωγική λειτουργία και τη γονιμότητα σε άνδρες με βάση μη κλινικά δεδομένα σε αρουραίους και σκύλους. Τα ευρήματα που σχετίζονται με το palbociclib στους όρχεις, την επιδιδυμίδα, τον προστάτη, και τη σπερματοδόχο κύστη περιλάμβαναν μειωμένο βάρος οργάνου, ατροφία ή εκφύλιση, υποσπερμία, ενδοσωληναριακά κυτταρικά υπολείμματα, χαμηλή κινητικότητα και πυκνότητα σπέρματος, και μειωμένη έκκριση. Αυτά τα ευρήματα παρατηρήθηκαν σε αρουραίους και/ή σκύλους σε εκθέσεις ≥ 9 πλάσιες ή υποθεραπευτικές σε σύγκριση με την ανθρώπινη κλινική έκθεση με βάση την AUC, αντίστοιχα. Στον αρουραίο και το σκύλο παρατηρήθηκε μερική αναστρεψιμότητα των επιδράσεων στα όργανα αναπαραγωγής των αρσενικών μετά από περίοδο χωρίς χορήγηση φαρμάκου διάρκειας 4 και 12 εβδομάδων, αντίστοιχα. Παρά αυτά τα ευρήματα στα όργανα αναπαραγωγής των αρσενικών ζώων, δεν υπήρξαν επιδράσεις στο ζευγάρωμα ή τη γονιμότητα σε αρσενικούς αρουραίους σε προεκβαλλόμενα επίπεδα έκθεσης 13 φορές μεγαλύτερα από την ανθρώπινη κλινική έκθεση με βάση την AUC.

Αναπτυξιακή τοξικότητα

Το palbociclib είναι ένας αναστρέψιμος αναστολέας των κυκλινοεξαρτώμενων κινασών 4 και 6, οι οποίες εμπλέκονται και οι δύο στη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου. Συνεπώς μπορεί να ενέχει κίνδυνο εμβρυϊκής βλάβης εάν χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Το palbociclib ήταν εμβρυοτοξικό σε κυοφορούντα ζώα. Σε αρουραίους παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση μίας σκελετικής διαφοροποίησης (αυξημένη επίπτωση ενός πλευρού στη θέση του έβδομου αυχενικού σπονδύλου) με ≥ 100 mg/kg/ημέρα. Σε αρουραίους παρατηρήθηκαν μειωμένα σωματικά βάρη εμβρύων σε τοξική για τη μητέρα δόση των 300 mg/kg/ημέρα (3 φορές υψηλότερα από την κλινική έκθεση του ανθρώπου βάσει της AUC), και αυξημένη επίπτωση σκελετικών διαφοροποιήσεων, περιλαμβανομένων των μικρών φαλαγγών στο πρόσθιο σκέλος, παρατηρήθηκε στην τοξική για τη μητέρα δόση των 20 mg/kg/ημέρα σε κουνέλια (4 φορές υψηλότερα από την κλινική έκθεση του ανθρώπου βάσει της AUC). Η πραγματική εμβρυϊκή έκθεση και η μεταφορά διαμέσου του πλακούντα δεν έχουν εξεταστεί.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Πυριτίου διοξείδιο κolloειδές
Κροσποβιδόνη
Μαγνήσιο στεατικό
Ηλεκτρικό οξύ

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο

Υπρομελλόζη (E464)
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Τριακετίνη

Λάκκα αργιλίου ινδοκαρμινίου (E132)
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172) (δισκία 75 mg και 125 mg μόνο)
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172) (δισκία 100 mg μόνο)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξή του. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία κυψέλης (blister) για να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

PVC/OPA/Al/PVC/Al κάρτα κυψέλης (blister) που περιέχει 7 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο ανά κοιλότητα). Κάθε κουτί περιέχει 21 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία [3 κάρτες κυψέλης (blister) ανά κουτί] ή 63 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία [9 κάρτες κυψέλης (blister) ανά κουτί].

PVC/OPA/Al/PVC/Al κάρτα κυψέλης (blister) που περιέχει 7 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο ανά κοιλότητα) σε μια καρτέλα. Κάθε κουτί περιέχει 21 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (3 καρτέλες ανά κουτί).

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε χρησιμοποιημένο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

IBRANCE 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/16/1147/010 (21 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε κουτί)

EU/1/16/1147/011 (63 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε κουτί)

EU/1/16/1147/016 (21 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε κουτί)

IBRANCE 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/16/1147/012 (21 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε κουτί)

EU/1/16/1147/013 (63 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε κουτί)

EU/1/16/1147/017 (21 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε κουτί)

IBRANCE 125 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/16/1147/014 (21 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε κουτί)
EU/1/16/1147/015 (63 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε κουτί)
EU/1/16/1147/018 (21 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε κουτί)

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 09 Νοεμβρίου 2016
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 16 Ιουλίου 2021

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

05/2023

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.