

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

IBRANCE 75 mg tvrdé tobolky
IBRANCE 100 mg tvrdé tobolky
IBRANCE 125 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

IBRANCE 75 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje palbociclibum 75 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 56 mg monohydrátu laktózy.

IBRANCE 100 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje palbociclibum 100 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 74 mg monohydrátu laktózy.

IBRANCE 125 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje palbociclibum 125 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 93 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

IBRANCE 75 mg tvrdé tobolky

Neprůhledná, tvrdá tobolka se světle oranžovým tělem (bíle vytištěno „PBC 75“) a světle oranžovým víčkem (bíle vytištěno „Pfizer“). Délka tobolky je $18,0 \pm 0,3$ mm.

IBRANCE 100 mg tvrdé tobolky

Neprůhledná, tvrdá tobolka se světle oranžovým tělem (bíle vytištěno „PBC 100“) a karamelovým víčkem (bíle vytištěno „Pfizer“). Délka tobolky je $19,4 \pm 0,3$ mm.

IBRANCE 125 mg tvrdé tobolky

Neprůhledná, tvrdá tobolka s karamelovým tělem (bíle vytištěno „PBC 125“) a karamelovým víčkem (bíle vytištěno „Pfizer“). Délka tobolky je $21,7 \pm 0,3$ mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek IBRANCE je indikován k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího karcinomu prsu s pozitivním hormonálním receptorem (HR) a negativním receptorem lidského epidermálního růstového faktoru typu 2 (HER2):

- v kombinaci s inhibitory aromatázy;
- v kombinaci s fulvestrantem u žen, které předtím užívaly hormonální léčbu (viz bod 5.1).

U pre- nebo perimenopauzálních žen je třeba endokrinní léčbu kombinovat s agonistou hormonu uvolňujícího luteinizační hormon (LHRH – luteinizing hormone-releasing hormone).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem IBRANCE musí zahájit a dohlížet na ni lékař se zkušenostmi s používáním protinádorových léčivých přípravků.

Dávkování

Doporučená dávka je 125 mg palbociklibu jednou denně po dobu 21 po sobě jdoucích dnů následovaná 7denní přestávkou v léčbě (režim 3/1), což představuje kompletní cyklus 28 dnů. S léčbou přípravkem IBRANCE je možné pokračovat tak dlouho, dokud z ní má pacient klinický přínos nebo dokud nedojde k nepřijatelné toxicitě.

Pokud je souběžně s palbociklibem podáván inhibitor aromatázy, má se podávat v souladu s harmonogramem dávek stanoveným v souhrnu údajů o přípravku. U pre- nebo perimenopauzálních žen je třeba palbociklib s inhibitorem aromatázy kombinovat s agonistou LHRH (viz bod 4.4).

Pokud je souběžně s palbociklibem podáván fulvestrant, jeho doporučená dávka 500 mg se podává intramuskulárně 1., 15. a 29. den a následně jednou měsíčně. Přečtěte si souhrn údajů o přípravku pro fulvestrant. Před zahájením léčby kombinací palbociklibu s fulvestrantem a během jejího trvání je třeba pre/perimenopauzální ženy léčit agonisty LHRH v souladu s místní klinickou praxí.

Pacienty je třeba poučit, aby dávku užívali každý den přibližně ve stejnou dobu. Pokud pacient zvrací nebo vynechá dávku, další dávka se daný den již nesmí užívat. Další předepsanou dávku je třeba užít v obvyklém čase.

Úprava dávky

Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti se doporučuje úprava dávky přípravku IBRANCE.

Zvládnutí některých nežádoucích účinků může vyžadovat dočasné přerušování/odložení podávání dávky a/nebo snížení dávky nebo trvalé ukončení, jak uvádí harmonogramy snížení dávky v tabulkách 1, 2 a 3 (viz body 4.4 a 4.8).

Tabulka 1. Doporučené úpravy dávky přípravku IBRANCE z důvodu nežádoucích účinků

Úroveň dávky	Dávka
Doporučená dávka	125 mg/den
První snížení dávky	100 mg/den
Druhé snížení dávky	75 mg/den*

*Pokud je nutné další snížení dávky pod 75 mg/den, přerušete léčbu.

Před zahájením léčby přípravkem IBRANCE a na začátku každého cyklu je nutné zkontrolovat krevní obraz, a stejně tak 15. den během prvních 2 cyklů a tehdy, když je to klinicky indikováno.

U pacientů, u kterých během prvních 6 cyklů nastane neutropenie nejvýše stupně 1 nebo 2, je třeba kompletní krevní obraz kontrolovat každé tři měsíce, před zahájením následujících cyklů a tehdy, když je to klinicky indikováno.

Pro podání palbociklibu se doporučuje absolutní počet neutrofilů (ANC) $\geq 1000/\text{mm}^3$ a počet trombocytů $\geq 50\,000/\text{mm}^3$.

Tabulka 2. Úprava dávky a léčba přípravkem IBRANCE – hematologické toxicity

Stupeň podle CTCAE	Úpravy dávky
Stupeň 1 nebo 2	Není nutná žádná úprava dávky.
Stupeň 3 ^a	<p><u>1. den cyklu:</u> Až do zotavení na stupeň ≤ 2 nepodávejte přípravek IBRANCE, zopakujte kontrolu krevního obrazu do 1 týdne. Pokud dojde k úpravě na stupeň ≤ 2, zahajte další cyklus se <i>stejnou dávkou</i>.</p> <p><u>15. den během prvních 2 cyklů:</u> Při výskytu stupně 3 v den 15 pokračujte s přípravkem IBRANCE v <i>aktuální dávce</i> do dokončení cyklu a opakujte krevní obraz 22. den. Při výskytu stupně 4 v den 22 viz níže uvedené pokyny pro úpravu dávky v případě stupně 4.</p> <p>V 1. den následujících cyklů zvažte snížení dávky v případech prodlouženého (> 1 týden) zotavení z neutropenie stupně 3 nebo rekurentní neutropenie stupně 3.</p>
Stupeň 3 ANC ^b (< 1000 až $500/\text{mm}^3$) + horečka $\geq 38,5$ °C a/nebo infekce	Kdykoli: Přerušete podávání přípravku IBRANCE až do zotavení na stupeň ≤ 2 . Obnovte léčbu další nižší dávkou.
Stupeň 4 ^a	Kdykoli: Přerušete podávání přípravku IBRANCE až do zotavení na stupeň ≤ 2 . Obnovte léčbu další nižší dávkou.

Stupnice podle CTCAE 4.0.

ACN = absolutní počet neutrofilů

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (Obecná terminologická kritéria pro nežádoucí účinky); LLN = lower limit of normal (dolní mez normálu).

- a. Tabulka se týká všech hematologických nežádoucích účinků kromě lymfopenie (pokud není spojena s klinickými příhodami, např. oportunními infekcemi).
- b. ANC: stupeň 1: $\text{ANC} < \text{LLN} - 1500/\text{mm}^3$; stupeň 2: $\text{ANC} 1000 - < 1500/\text{mm}^3$; stupeň 3: $\text{ANC} 500 - < 1000/\text{mm}^3$; stupeň 4: $\text{ANC} < 500/\text{mm}^3$.

Tabulka 3. Úprava dávky a léčba přípravkem IBRANCE – nehematologické toxicity

Stupeň podle CTCAE	Úpravy dávky
Stupeň 1 nebo 2	Není nutná žádná úprava dávky.
Stupeň ≥ 3 nehematologické toxicity (pokud přetrvává navzdory farmakologické léčbě)	<p>Přerušete do doby, než se příznaky upraví na:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stupeň ≤ 1; • stupeň ≤ 2 (pokud pro pacienta nepředstavují bezpečnostní riziko). <p>Obnovte léčbu další nižší dávkou.</p>

Stupnice podle CTCAE 4.0.

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (Obecná terminologická kritéria pro nežádoucí účinky).

U pacientů s těžkým intersticiálním plicním onemocněním (ILD) / pneumonitidou je třeba léčbu přípravkem IBRANCE natrvalo ukončit (viz bod 4.4).

Zvláštní populace

Starší pacienti

U pacientů ve věku ≥ 65 let není nutná žádná úprava dávky přípravku IBRANCE (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (třídy Child-Pugh A a B) není nutná žádná úprava dávky přípravku IBRANCE. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída Child-Pugh C) je doporučena dávka přípravku IBRANCE 75 mg jednou denně v režimu 3/1 (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou, středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu $[CrCl] \geq 15$ ml/min) není nutná žádná úprava dávky přípravku IBRANCE. U pacientů vyžadujících hemodialýzu nejsou k dispozici dostatečné údaje pro vytvoření jakýchkoli doporučení na úpravu dávky pro tuto skupinu pacientů (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku IBRANCE u dětí a dospívajících do < 18 let nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek IBRANCE je určen k perorálnímu podání. Užívá se s jídlem, nejlépe s takovým, které zajistí konzistentní expozici palbociklibu (viz bod 5.2). Palbociklib se nemá užívat s grapefruitem nebo grapefruitovou šťávou (viz bod 4.5).

Tobolky přípravku IBRANCE se musí polykat v celku (před spolknutím se nesmí kousat, drtit ani otevírat). Pokud je tobolka rozbitá, prasklá nebo jinak poškozená, nesmí se polykat.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Užívání přípravků obsahujících třezalku tečkovanou (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pre/perimenopauzální ženy

Pokud je pre/perimenopauzálním ženám podáván palbociklib v kombinaci s inhibítorem aromatázy, je nutná ablace ovarií nebo suprese agonistou LHRH, vzhledem k mechanismu účinku inhibitorů aromatázy. Palbociklib v kombinaci s fulvestrantem byl u pre/perimenopauzálních žen sledován pouze při současném podání LHRH agonisty.

Viscerální krize

Účinnost a bezpečnost palbociklibu nebyly sledovány u pacientů se závažnou viscerální krizí (viz bod 5.1).

Hematologické poruchy

U pacientů, u nichž se rozvine neutropenie stupně 3 nebo 4 se doporučuje přerušování podávání dávky, snížení dávky nebo odložení zahájení léčebných cyklů. Je nutné provádět příslušné monitorování (viz body 4.2 a 4.8).

Intersticiální plicní onemocnění / pneumonitida

U pacientů léčených přípravkem IBRANCE v kombinaci s endokrinní léčbou se může vyskytnout těžké, život ohrožující nebo fatálníILD a/nebo pneumonitida.

V klinických studiích (PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3) mělo 1,4 % pacientů léčených přípravkem IBRANCEILD/pneumonitidu jakéhokoli stupně, 0,1 % mělo stupeň 3 a nebyly hlášeny žádné případy stupně 4 ani fatální případy. V období po uvedení přípravku na trh byly pozorovány další případyILD/pneumonitidy s hlášenými úmrtími (viz bod 4.8).

Pacienty je třeba sledovat, zda nejeví příznaky plicního onemocnění svědčící oILD/pneumonitidě (např. hypoxie, kašel, dyspnoe). U pacientů s novými nebo zhoršujícími se respiračními příznaky, u nichž existuje podezření, že se u nich rozvinuloILD/pneumonitida, je třeba okamžitě přerušit podávání přípravku IBRANCE a zhodnotit stav pacienta. U pacientů s těžkýmILD nebo pneumonitidou je třeba léčbu přípravkem IBRANCE natrvalo ukončit (viz bod 4.2).

Infekce

Protože má přípravek IBRANCE myelosupresivní účinky, může pacienty predisponovat k infekcím.

V randomizovaných klinických studiích byly u pacientů léčených přípravkem IBRANCE hlášeny infekce s vyšší četností než u pacientů léčených ve srovnávacím rameni. Infekce stupně 3 se objevily u 5,6 % pacientů a infekce stupně 4 u 0,9 % pacientů léčených přípravkem IBRANCE v jakékoli kombinaci (viz bod 4.8).

Pacienty je třeba sledovat, zda nejeví známky a příznaky infekce, a léčit je vhodným způsobem (viz body 4.2).

Lékaři musí pacienty informovat, aby jakoukoli epizodu horečky ihned nahlásili.

Žilní tromboembolizmus

U pacientů léčených přípravkem IBRANCE byly hlášeny žilní tromboembolické příhody (viz bod 4.8). Pacienty je třeba sledovat, zda nejeví známky a příznaky hluboké žilní trombózy a plicní embolie, a léčit je vhodným způsobem.

Porucha funkce jater

Přípravek IBRANCE se má podávat s opatrností pacientům se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater za důsledného sledování známek toxicity (viz body 4.2 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

Přípravek IBRANCE se má podávat s opatrností pacientům se středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin za důsledného sledování známek toxicity (viz body 4.2 a 5.2).

Souběžná léčba inhibitory nebo induktory CYP3A4

Silné inhibitory CYP3A4 mohou zvyšovat toxicitu (viz bod 4.5). Během léčby palbociklibem se vyvarujte souběžného podávání silných inhibitorů CYP3A.

Souběžné podávání lze zvážit pouze po důkladném vyhodnocení možných přínosů a rizik. Pokud je to nevyhnutelné, redukuje dávku přípravku IBRANCE na 75 mg jednou denně. Pokud je podávání silného inhibitoru ukončeno, je třeba dávku přípravku IBRANCE zvýšit (po 3–5 poločasech inhibitoru) na dávku použitou před zahájením podávání silného inhibitoru CYP3A (viz bod 4.5).

Souběžné podávání induktorů CYP3A může vést ke snížení expozice palbociklibu a následně k riziku ztráty účinnosti. Proto je třeba se souběžného podávání palbociklibu se silnými induktory CYP3A4 vyvarovat. Při souběžném podávání palbociklibu se středně silnými induktory CYP3A není nutná žádná úprava dávky (viz bod 4.5).

Ženy ve fertilním věku nebo jejich partneři

Ženy ve fertilním věku nebo jejich partneři musí během užívání přípravku IBRANCE používat vysoce účinnou metodu antikoncepce (viz bod 4.6).

Laktóza

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento léčivý přípravek užívat.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Palbociklib je primárně metabolizován CYP3A a sulfotransferázovým (SULT) enzymem SULT2A1. *In vivo* je palbociklib slabý, na čase závislý inhibitor CYP3A.

Účinky jiných léčivých přípravků na farmakokinetiku palbociklibu

Účinek inhibitorů CYP3A

Souběžné podání několika 200mg dávek itraconazolu s jednou dávkou 125 mg palbociklibu zvýšilo celkovou expozici palbociklibu (AUC_{inf}) přibližně o 87 % a maximální koncentraci (C_{max}) přibližně o 34 % oproti jedné dávce 125 mg palbociklibu podané samostatně.

Je třeba se vyvarovat souběžného používání silných inhibitorů CYP3A, mezi které patří mimo jiné: klarithromycin, indinavir, itraconazol, ketokonazol, lopinavir/ritonavir, nefazodon, nefinavir, posakonazol, sachinavir, telaprevir, telithromycin, vorikonazol a grapefruit nebo grapefruitová šťáva (viz body 4.2 a 4.4).

U mírných nebo středně silných inhibitorů CYP3A není nutná žádná úprava dávky.

Účinek induktorů CYP3A

Souběžné podání několika 600mg dávek rifampinu s jednou dávkou 125 mg palbociklibu snížilo AUC_{inf} palbociklibu o 85 % a C_{max} o 70 % oproti jedné dávce 125 mg palbociklibu podané samostatně.

Je třeba se vyvarovat souběžného používání silných induktorů CYP3A, mezi které patří mimo jiné: karbamazepin, enzalutamid, fenytoin, rifampicin a třezalka tečkovaná (viz body 4.3 a 4.4).

Souběžné podání několika 400mg dávek modafinilu, středně silného induktoru CYP3A, s jednou dávkou 125 mg přípravku IBRANCE snížilo AUC_{inf} palbociklibu o 32 % a C_{max} o 11 % oproti jedné dávce 125 mg přípravku IBRANCE podané samostatně. U středně silných induktorů CYP3A není nutná žádná úprava dávky (viz bod 4.4).

Účinek látek redukujících kyseliny

Po jídle (požití středně tučného jídla) souběžné podání více dávek inhibitoru protonové pumpy (PPI – proton pump inhibitor) rabeprazolu s jednou dávkou 125 mg palbociklibu snížilo C_{max} palbociklibu o 41 %, ale mělo omezený vliv na AUC_{inf} (13% snížení) v porovnání s jednou dávkou 125 mg palbociklibu podanou samostatně.

Nalačno souběžné podání více dávek inhibitoru PPI rabeprazolu s jednou dávkou 125 mg palbociklibu snížilo AUC_{inf} palbociklibu o 62 % a C_{max} o 80 %. Proto se má přípravek IBRANCE užívat spolu s jídlem, nejlépe s větším jídlem (viz body 4.2 a 5.2).

Na základě sníženého účinku antagonistů H₂-receptorů a lokálních antacid na žaludeční pH v porovnání s PPI se neočekává žádný klinicky významný účinek antagonistů H₂-receptorů nebo lokálních antacid na expozici palbociklibu při jeho užívání spolu s jídlem.

Účinky palbociklibu na farmakokinetiku jiných léčivých přípravků

Palbociklib je v ustáleném stavu při každodenním užívání dávky 125 mg slabý, na čase závislý inhibitor CYP3A. Souběžné podání více dávek palbociklibu s midazolamem zvýšilo ve srovnání s podáním samotného midazolamu hodnoty AUC_{inf} midazolamu o 61 % a C_{max} o 37 %.

Při souběžném podávání s přípravkem IBRANCE může být nutné snížit dávku substrátů senzitivních k CYP3A s úzkým terapeutickým indexem (např. alfentanil, cyklosporin, dihydroergotamin, ergotamin, everolimus, fentanyl, pimozid, chinidin, sirolimus a takrolimus), protože přípravek IBRANCE může zvyšovat jejich expozici.

Lékové interakce mezi palbociklibem a letrozolem

Údaje z hodnocení lékových interakcí (drug-drug interaction – DDI) v rámci klinické studie u pacientů s karcinomem prsu ukázaly, že nedošlo k žádným lékovým interakcím mezi palbociklibem a letrozolem, pokud byly tyto 2 léčivé přípravky podávány souběžně.

Účinek tamoxifenu na expozici palbociklibu

Údaje ze studie DDI u zdravých subjektů mužského pohlaví naznačují, že expozice palbociklibu byly při podání jedné dávky palbociklibu souběžně s více dávkami tamoxifenu srovnatelné s podáním samotného palbociklibu.

Lékové interakce mezi palbociklibem a fulvestrantem

Údaje z klinické studie u pacientů s nádorovým onemocněním prsu ukázaly, že nedošlo k žádným klinicky významným lékovým interakcím mezi palbociklibem a fulvestrantem, pokud byly tyto dva léčivé přípravky podávány souběžně.

Lékové interakce mezi palbociklibem a perorální antikoncepcí

DDI studie palbociklibu s perorální antikoncepcí nebyly provedeny (viz bod 4.6).

Studie *in vitro* s transportéry

Na základě údajů získaných *in vitro* se předpokládá, že palbociklib inhibuje transport zprostředkovaný intestinálním P-glykoproteinem (P-gp) a proteinem rezistence nádorového onemocnění prsu (BCRP – breast cancer resistance protein). Proto podávání palbociklibu s léčivými přípravky, které jsou substráty P-gp (např. digoxin, dabigatran, kolchicin) nebo BCRP (např. pravastatin, rosuvastatin, sulfasalazin), může zvyšovat jejich terapeutický účinek a nežádoucí účinky.

Na základě údajů získaných *in vitro* může palbociklib inhibovat vychytávání organického kationtového transportéru OCT1 a poté může zvyšovat expozici substrátů léčiv tohoto transportéru (např. metforminu).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/Antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku, stejně tak i muži užívající tento léčivý přípravek musí během léčby a ještě nejméně 3 týdny (ženy) a 14 týdnů (muži) po ukončení terapie používat vhodnou antikoncepční metodu (např. dvoubariérovou antikoncepci), (viz bod 4.5).

Těhotenství

Údaje o podávání palbociklibu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Podávání přípravku IBRANCE se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

Kojení

Nebyly provedeny žádné studie na lidech nebo zvířatech ke zhodnocení účinku palbociklibu na laktaci, jeho přítomnost v mateřském mléce ani jeho účinků na kojené dítě. Není známo, zda se palbociklib vylučuje do lidského mateřského mléka. Pacientky užívající palbociklib nemají kojit.

Fertilita

V neklinických reprodukčních studiích nebyly pozorovány žádné účinky na estrální cyklus (samice potkanů) ani na páření či fertilitu potkanů (sameců i samic). Nicméně nebyly získány žádné klinické údaje o fertilitě u člověka. Na základě nálezů na samcích reprodukčních orgánech (degenerace semenotvorných tubulů ve varlatech, epididymální hypospermie, snížená motilita a hustota spermií a snížená prostatická sekrece) v neklinických studiích bezpečnosti může léčba palbociklibem negativně ovlivnit mužskou fertilitu (viz bod 5.3).

Muži tedy mohou před zahájením léčby přípravkem IBRANCE zvážit uchování spermií.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek IBRANCE má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Nicméně, přípravek IBRANCE může způsobovat únavu a pacienti musí být při řízení nebo obsluze strojů opatrní.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Celkový bezpečnostní profil přípravku IBRANCE vychází z poolovaných dat 872 pacientů léčených palbociklibem v kombinaci s hormonální terapií (n = 527 v kombinaci s letrozolem a n = 345 v kombinaci s fluvestrantem) v randomizovaných klinických studiích u HR-pozitivního, HER2-negativního pokročilého nebo metastazujícího karcinomu prsu.

Nejčastější ($\geq 20\%$) nežádoucí účinky léčivého přípravku jakéhokoli stupně hlášené u pacientů dostávajících palbociklib v randomizovaných klinických studiích byly neutropenie, infekce, leukopenie, únava, nauzea, stomatitida, anemie, průjem, alopecie a trombocytopenie. Nejčastější ($\geq 2\%$) nežádoucí účinky léčivého přípravku palbociklib stupně ≥ 3 byly neutropenie, leukopenie, infekce, anemie, zvýšená aspartátaminotransferáza (AST), únava a zvýšená alaninaminotransferáza (ALT).

V randomizovaných klinických studiích došlo bez ohledu na kombinaci ke snížení nebo úpravě dávky z důvodu jakéhokoli nežádoucího účinku léčivého přípravku u 38,4 % pacientů dostávajících přípravek IBRANCE.

V randomizovaných klinických studiích došlo bez ohledu na kombinaci k trvalému ukončení léčby z důvodu nežádoucího účinku léčivého přípravku u 5,2 % pacientů dostávajících přípravek IBRANCE.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Tabulka 4 uvádí nežádoucí účinky léčivého přípravku ze souboru poolovaných údajů ze 3 randomizovaných klinických studií. Medián trvání léčby palbociklibem napříč poolovaných dat byl v době konečné analýzy celkového přežití (OS) 14,8 měsíců.

Tabulka 5 uvádí abnormality v laboratorních hodnotách zaznamenané v souborech poolovaných údajů ze 3 randomizovaných klinických studií.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle třídy orgánových systémů a kategorie četnosti. Kategorie četnosti jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) a méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 4. Nežádoucí účinky léčivého přípravku IBRANCE na základě souboru souhrnných údajů ze 3 randomizovaných studií (n = 872)

Třídy orgánových systémů Četnost Preferovaný termín ^a (PT)	Všechny stupně n (%)	Stupeň 3 n (%)	Stupeň 4 n (%)
Infekce a infestace <i>Velmi časté</i> Infekce ^b	516 (59,2)	49 (5,6)	8 (0,9)
Poruchy krve a lymfatického systému <i>Velmi časté</i> Neutropenie ^c Leukopenie ^d Anemie ^e Trombocytopenie ^f <i>Časté</i> Febrilní neutropenie	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)
Poruchy metabolismu a výživy <i>Velmi časté</i> Snížená chuť k jídlu	152 (17,4)	8 (0,9)	0 (0,0)
Poruchy nervového systému <i>Časté</i> Dysgeuzie	79 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Poruchy oka <i>Časté</i> Rozmazané vidění Zvýšená tvorba slz Suché oko	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)
Cévní poruchy <i>Časté</i> Žilní tromboembolizmus ^{*j}	28 (3,2)	11 (1,3)	7 (0,8)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy <i>Časté</i> Epistaxe ILD/pneumonitida ^{*i}	77 (8,8) 12 (1,4)	0 (0,0) 1 (0,1)	0 (0,0) 0 (0,0)
Gastrointestinální poruchy <i>Velmi časté</i> Stomatitida ^g Nauzea Průjem Zvracení	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)
Poruchy kůže a podkožní tkáň <i>Velmi časté</i> Vyrážka ^h Alopecie Suchá kůže <i>Časté</i> Syndrom palmoplantární erytrodysestezie [*] <i>Méně časté</i> Kožní lupus erythematodes [*]	158 (18,1) 234 (26,8) 93 (10,7) 16 (1,8) 1 (0,1)	7 (0,8) Není k dispozici 0 (0,0) 0 (0,00) 0 (0,0)	0 (0,0) Není k dispozici 0 (0,0) 0 (0,00) 0 (0,0)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace <i>Velmi časté</i> Únava	362 (41,5)	23 (2,6)	2 (0,2)

Astenie	118 (13,5)	14 (1,6)	1 (0,1)
Pyrexie	115 (13,2)	1 (0,1)	0 (0,0)
Vyšetření			
<i>Velmi časté</i>			
Zvýšená ALT ¹	92 (10,6 %)	18 (2,1)	1 (0,1 %)
Zvýšená AST ²	99 (11,4 %)	25 (2,9)	0 (0,0 %)

ALT=alaninaminotransferáza; AST=aspartátaminotransferáza; ILD=intersticiální plicní onemocnění; n=počet pacientů.

* Nežádoucí účinek léčivého přípravku identifikovaný po uvedení přípravku na trh.

- PT jsou uvedeny v souladu s databází MedDRA 17.1.
- Infekce zahrnují všechny PT, které jsou součástí třídy orgánových systémů Infekce a infestace.
- Neutropenie zahrnuje následující PT: neutropenie, snížený počet neutrofilů.
- Leukopenie zahrnuje následující PT: leukopenie, snížený počet leukocytů.
- Anemie zahrnuje následující PT: anemie, snížený hemoglobin, snížený hematokrit.
- Trombocytopenie zahrnuje následující PT: trombocytopenie, snížený počet trombocytů.
- Stomatitida zahrnuje následující PT: aftózní stomatitida, cheilitida, glositida, glosodynie, vřed úst, zánět sliznice, bolest úst, orofaryngeální diskomfort, orofaryngeální bolest, stomatitida.
- Vyrážka zahrnuje následující PT: vyrážka, makulopapulózní vyrážka, svědivá vyrážka, erytematózní vyrážka, papulózní vyrážka, dermatitida, akneiformní dermatitis, toxická kožní erupce.
- ILD/pneumonitida zahrnuje jakékoli hlášené PT, které jsou součástí standardizovaného dotazu MedDRA (SMQ) Intersticiální plicní onemocnění (úzké vyhledávání).
- Žilní tromboembolizmus zahrnuje následující PT: plicní embolie, embolizace, hluboká žilní trombóza, periferní embolizace, trombóza.

Tabulka 5. Abnormality v laboratorních hodnotách zaznamenané v souboru poolovaných údajů ze 3 randomizovaných klinických studií (n = 872)

Abnormality v laboratorních hodnotách	Přípravek IBRANCE plus letrozol nebo fulvestrant			Srovnávací ramena*		
	Všechny stupně %	Stupeň 3 %	Stupeň 4 %	Všechny stupně %	Stupeň 3 %	Stupeň 4 %
Snížený počet leukocytů	97,4	41,8	1,0	26,25	0,2	0,2
Snížený počet neutrofilů	95,6	57,5	11,7	17,0	0,9	0,6
Anemie	80,1	5,6	N/A	42,1	2,3	N/A
Snížený počet trombocytů	65,2	1,8	0,5	13,2	0,2	0,0
Zvýšená AST	55,5	3,9	0,0	43,3	2,1	0,0
Zvýšená ALT	46,1	2,5	0,1	33,2	0,4	0,0

AST = aspartátaminotransferáza; ALT = alaninaminotransferáza; n = počet pacientů; N/A = není k dispozici.

Poznámka: Laboratorní hodnoty jsou klasifikovány podle stupňů závažnosti dle stupnice NCI CTCAE verze 4.0.

*letrozol nebo fulvestrant

Popis vybraných nežádoucích účinků

V souhrnu byla neutropenie jakéhokoli stupně bez ohledu na kombinaci hlášena u 716 (82,1 %) pacientů dostávajících přípravek IBRANCE, neutropenie stupně 3 byla hlášena u 500 (57,3 %) pacientů a neutropenie stupně 4 u 97 (11,1 %) pacientů (viz tabulka 4).

Medián doby do první epizody neutropenie jakéhokoli stupně byl 15 dnů (12–700 dnů) a medián doby trvání neutropenie stupně ≥ 3 byl 7 dnů, a to napříč 3 randomizovanými klinickými studiemi.

Febrilní neutropenie byla hlášena u 0,9 % pacientů léčených přípravkem IBRANCEv kombinaci s fulvestrantem a u 1,7 % pacientů léčených palbociklibem v kombinaci s letrozolem.

Febrilní neutropenie byla hlášena přibližně u 2 % pacientů vystavených přípravku IBRANCE napříč celým klinickým programem.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky,

aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V případě předávkování palbociklibem se může objevit jak gastrointestinální toxicita (např. nauzea, zvracení), tak i hematologická toxicita (např. neutropenie) a je třeba poskytnout obecnou podpůrnou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiná cytostatika, inhibitory proteinkináz, ATC kód: L01EF01.

Mechanismus účinku

Palbociklib je vysoce selektivní, reverzibilní inhibitor cyklin-dependentní kinázy (CDK) 4 a 6. Cyklin D1 a CDK4/6 jsou součástí několika signalizačních drah, které vedou k buněčné proliferaci.

Farmakodynamické účinky

Prostřednictvím inhibice CDK4/6 palbociklib snižoval buněčnou proliferaci zablokováním progresu buněk z fáze G1 do S fáze buněčného cyklu. Testování palbociklibu na panelu buněčných linií molekulárně profilovaného nádorového onemocnění prsu odhalilo vysokou účinnost na luminální karcinom prsu, především ER-pozitivní karcinom prsu. Při testování v preklinických modelech bylo zjištěno, že ztráta retinoblastomu (Rb) byla spojena s nižší citlivostí k palbociklibu. Nicméně v následném sledování studie s čerstvými vzorky tumoru nebyl pozorován vztah mezi expresí RB1 a odpovědí tumoru. Podobně nebyl pozorován vztah při studování odpovědi na palbociklib u *in vivo* modelů s xenografty pocházejícími od pacientů (PDX modely). Dostupná klinická data jsou uvedena v bodu klinické účinnosti a bezpečnosti (viz bod 5.1).

Srdeční elektrofyziologie

Účinek palbociklibu na QT interval s korekcí na srdeční frekvenci (QTc) byl hodnocen pomocí časově odpovídajících EKG vyhodnocujících změnu oproti výchozímu stavu a odpovídajících farmakokinetických údajů od 77 pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním prsu. Palbociklib neprodloužil QTc na klinicky významnou míru při doporučené denní dávce 125 mg (režim 3/1).

Klinická účinnost a bezpečnost

Randomizovaná studie PALOMA-2 fáze III: Přípravek IBRANCE v kombinaci s letrozolem

Účinnost palbociklibu v kombinaci s letrozolem versus letrozol plus placebo byla hodnocena v mezinárodní, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované multicentrické studii s paralelními skupinami vedené u žen s ER-pozitivním, HER2-negativním lokálně pokročilým karcinomem prsu nevhodným k resekci nebo radioterapii s léčebným záměrem nebo metastazujícím karcinomem prsu, které nepodstoupily předchozí systémovou léčbu pokročilého onemocnění.

Celkem bylo randomizováno 666 postmenopauzálních žen v poměru 2 : 1 do ramene s palbociklibem a letrozolem nebo do ramene s placebem a letrozolem a byly stratifikovány podle lokalizace onemocnění (viscerální versus neviscerální), intervalu bez onemocnění od konce (neo)adjuvantní léčby do recidivy onemocnění (*de novo* metastazování versus ≤ 12 měsíců versus > 12 měsíců) a podle typu předchozí (neo) adjuvantní protinádorové léčby (předchozí hormonální léčba versus žádná předchozí hormonální léčba). Pacientky s pokročilým, symptomatickým, orgánovým šířením, které měly riziko život ohrožujících komplikací v krátkém časovém intervalu (včetně pacientek s masivním

nekontrolovatelným výpotkem [pleuralním, perikardiálním, peritoneálním], plicní lymfangiitidou, a postižením jater více než 50 %), nebyly vhodné pro zařazení do studie.

Pacientky dále dostávaly přiřazenou léčbu až do objektivní progresy onemocnění, zhoršení příznaků, nepřijatelné toxicity, úmrtí nebo odvolání souhlasu podle toho, co nastalo dříve. Přestup mezi léčebnými rameny nebyl povolen.

Pacientky byly rovnoměrně rozděleny podle základních demografických a prognostických parametrů mezi rameno s palbociklibem a letrozolem a rameno s placebem a letrozolem. Medián věku patientek zahrnutých do této studie byl 62 let (rozmezí 28–89), 48,3 % patientek podstoupilo chemoterapii a 56,3 % podstoupilo antihormonální léčbu v (neo)adjuvantním režimu před tím, než jim byl diagnostikován pokročilý karcinom prsu, zatímco 37,2 % patientek nepodstoupilo žádnou předchozí systémovou léčbu v (neo) adjuvantním režimu. Většina patientek (97,4 %) měla na počátku studie metastazující onemocnění, 23,6 % patientek mělo pouze postižení kostí a 49,2 % patientek mělo viscerální postižení.

Primárním cílovým parametrem studie bylo přežití bez progresy (PFS – progression-free survival) hodnocené podle kritérií hodnocení odpovědi u solidních tumorů (RECIST – Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) v1.1 na základě zhodnocení zkoušejícím. Sekundární cílové parametry zahrnovaly objektivní odpověď (OR – objective response), výskyt klinické odpovědi, bezpečnost a změnu kvality života (QoL – quality of life).

K datu uzavření sběru údajů 26. února 2016 splnila studie svůj primární cílový parametr zlepšení PFS. Pozorovaný poměr rizik (HR – hazard ratio) byl 0,576 (95% konfidenční interval [CI]: 0,463–0,718) ve prospěch palbociklibu s letrozolem s jednostrannou p-hodnotou stratifikovaného log-rank testu < 0,000001. Po dalších 15 měsících následného sledování (datum uzavření sběru údajů: 31. květen 2017) byla provedena aktualizovaná analýza primárních a sekundárních cílových parametrů. Celkem bylo pozorováno 405 příhod PFS; 245 příhod (55,2 %) v rameni palbociklibu s letrozolem a 160 (72,1 %) ve srovnávacím rameni.

Tabulka 6 uvádí výsledky účinnosti z primární a aktualizované analýzy studie PALOMA-2 na základě zhodnocení zkoušejícím a nezávislé kontroly.

Tabulka 6. Studie PALOMA-2 (populace Intent-to-Treat [ITT]) – výsledky účinnosti na základě primárního a aktualizovaného data uzavření sběru údajů

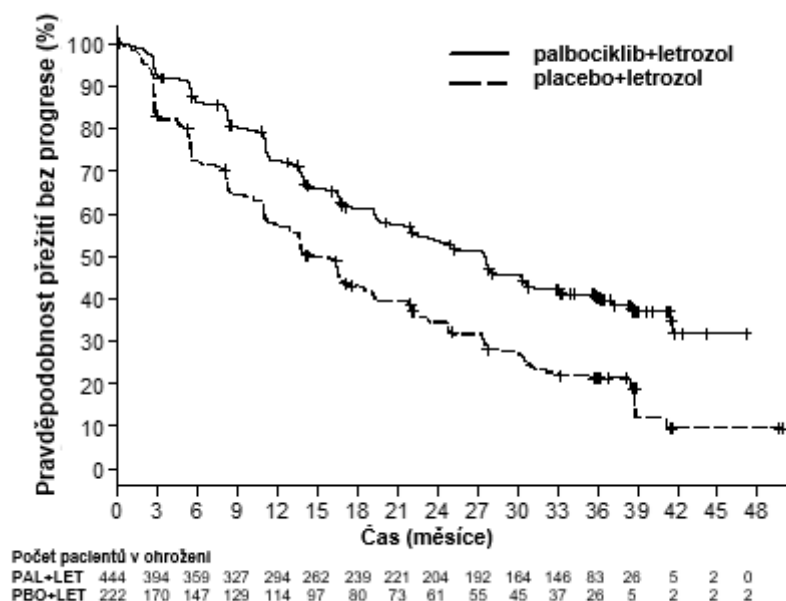
	Primární analýza (datum uzavření sběru údajů dne 26. února 2016)		Aktualizovaná analýza (datum uzavření sběru údajů dne 31. května 2017)	
	IBRANCE s letrozolem (n = 444)	Placebo s letrozolem (n = 222)	IBRANCE s letrozolem (n = 444)	Placebo s letrozolem (n = 222)
Přežití bez progresy dle zhodnocení zkoušejícího				
Počet příhod (%)	194 (43,7)	137 (61,7)	245 (55,2)	160 (72,1)
Medián PFS [měsíce (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)
Poměr rizik [(95% CI) a p-hodnota]	0,576 (0,463; 0,718), p < 0,000001		0,563 (0,461; 0,687), p < 0,000001	
Přežití bez progresy dle nezávislého hodnocení				
Počet příhod (%)	152 (34,2)	96 (43,2)	193 (43,5)	118 (53,2)
Medián PFS [měsíce (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)
Poměr rizik (95% CI) a 1stranná p-hodnota	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* měřitelné onemocnění [% (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 = počet pacientů; CI = interval spolehlivosti; NE = nelze stanovit; OR = objektivní odpověď; CBR = výskyt klinické odpovědi; PFS = přežití bez progresse.

* Sekundární cílové parametry jsou založeny na potvrzených i nepotvrzených odpovědích podle kritérií RECIST 1.1.

Na obrázku 1 níže jsou znázorněny Kaplanovy-Meierovy křivky PFS na základě aktualizovaného data uzavření sběru údajů 31. května 2017.

Obrázek 1. Kaplanův-Meierův graf přežití bez progresse (zhodnocení zkoušejícím, populace Intent-to-Treat) – studie PALOMA-2 (31. května 2017)



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

Byla provedena série analýz PFS u předem specifikovaných podskupin na základě prognostických faktorů a výchozích parametrů s cílem prozkoumat vnitřní konzistenci účinku léčby. Bylo pozorováno snížení rizika progresse onemocnění nebo úmrtí ve prospěch ramene s palbociklibem a letrozolem ve všech jednotlivých podskupinách pacientek definovaných podle stratifikačních faktorů a výchozích parametrů v primární a aktualizované analýze.

Toto snížení rizika, na základě data uzavření sběru údajů 31. května 2017, bylo pozorováno i nadále v těchto podskupinách: (1) pacientky s viscerálními metastázami (HR 0,62 [95% CI: 0,47, 0,81], medián přežití bez progresse [mPFS] 19,3 měsíce versus 12,3 měsíce), nebo bez viscerálních metastáz (HR 0,50 [95% CI: 0,37, 0,67], mPFS 35,9 měsíce versus 17,0 měsíce) a (2) pacientky s pouze kostním postižením (HR 0,41 [95% CI: 0,26, 0,63], mPFS 36,2 měsíce versus 11,2 měsíce), nebo bez pouze kostního postižení (HR 0,62 [95% CI: 0,50, 0,78], mPFS 24,2 měsíce versus 14,5 měsíce). Snížení rizika progresse onemocnění nebo úmrtí v rameni palbociklibu s letrozolem bylo pozorováno u 512 pacientek, u kterých byla nádorová tkáň testována pozitivně na expresi Rb proteinu imunohistochemicky (IHC), (HR 0,543 [95% CI: 0,433, 0,681], mPFS 27,4 měsíce versus 13,7 měsíce). U 51 pacientek IHC negativních na expresi Rb proteinu nebyl rozdíl mezi léčebnými rameny statisticky signifikantní (HR 0,868 [95% CI: 0,424, 1,777], mPFS 23,2 měsíce versus 18,5 měsíce) pro rameno palbociklibu s letrozolem vs. rameno placebo s letrozolem.

Další sledované parametry účinnosti (OR a doba do první odpovědi [TTR]) v podskupinách pacientek s nebo bez viscerálního postižení na základě aktualizovaného data uzavření sběru údajů 31. května 2017 jsou zobrazeny v tabulce č. 7.

Tabulka 7. Výsledky účinnosti u pacientek s viscerálním nebo bez viscerálního postižení ve studii PALOMA-2 (populace Intent-to-Treat; datum uzavření sběru údajů 31. května 2017)

	Viscerální postižení		Bez viscerálního postižení	
	IBRANCE s letrozolem (n = 214)	Placebo s letrozolem (n = 110)	IBRANCE s letrozolem (n = 230)	Placebo s letrozolem (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, medián [měsíce (rozmezí)]	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 = počet pacientů; CI = interval spolehlivosti; OR = objektivní odpověď na základě potvrzených i nepotvrzených odpovědí podle kritérií RECIST 1.1; TTR = doba do první odpovědi v nádoru.

V rámci aktualizovaných analýz byl medián doby od randomizace do druhé následné terapie 38,8 měsíců v rameni palbociklib + letrozol a 28,8 měsíců v rameni placebo + letrozol, HR 0,73 (95% CI: 0,58, 0,91).

Výsledky konečné analýzy OS ze studie PALOMA-2 jsou uvedeny v tabulce 8. Po mediánu doby sledování 90 měsíců nebyly konečné výsledky OS statisticky významné. Kaplanův-Meierův graf OS je vyobrazen na obrázku 2.

Tabulka 8. PALOMA-2 (populace Intent-to-Treat) – konečné výsledky celkového přežití

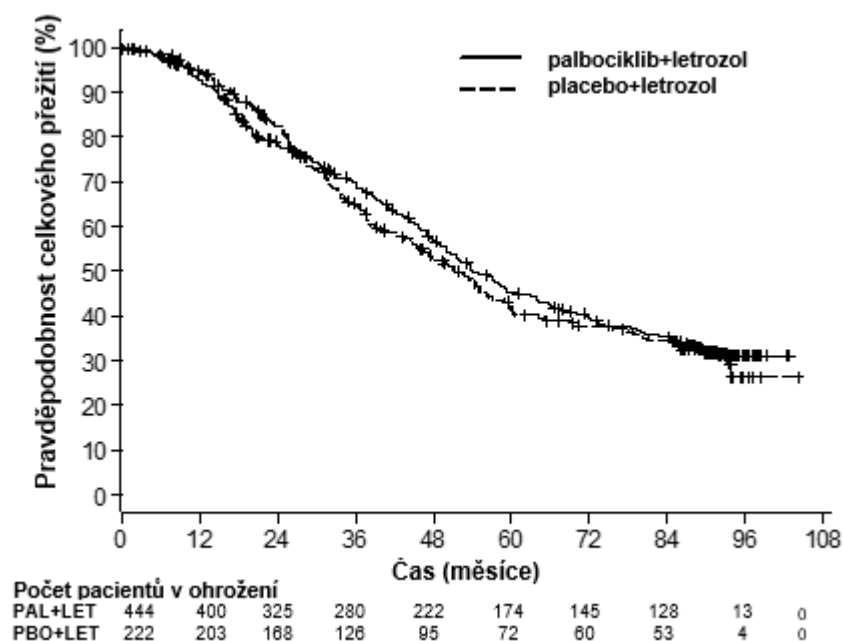
Konečný údaj celkového přežití (OS) (uzavření sběru údajů 15. listopadu 2021)		
	IBRANCE plus letrozol (n = 444)	Placebo plus letrozol (n = 222)
Počet příhod (%)	273 (61,5)	132 (59,5)
Počet subjektů zůstávajících ve sledování (%)	112 (25,2)	43 (19,4)
Medián OS (měsíce [95% CI])	53,9 (49,8; 60,8)	51,2 (43,7; 58,9)
Poměr rizik (95% CI) a p-hodnota [†]	0,956 (0,777; 1,177), p = 0,6755 ^{†*}	

CI = interval spolehlivosti.

* Statisticky nevýznamné.

[†] 2stranná p-hodnota log-rank testu stratifikovaného dle místa onemocnění (viscerální vs. neviscerální) na základě randomizace.

Obrázek 2. Kaplanův-Meierův graf celkového přežití (populace Intent-to-Treat) - PALOMA-2



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

Randomizovaná studie PALOMA-3 fáze III: Přípravek IBRANCE v kombinaci s fulvestrantem

Účinnost palbociklibu v kombinaci s fulvestrantem versus fulvestrant plus placebo byla hodnocena v mezinárodní, randomizované, dvojitě zaslepené, multicentrické studii s paralelními skupinami vedené u žen s HR-pozitivním, HER2-negativním pokročilým karcinomem prsu, nevhodným k resekci nebo radioterapii s léčebným záměrem, bez ohledu na jejich menopauzální stav, jejichž onemocnění po předchozí endokrinní léčbě pokročilo do (neo)adjuvantního nebo metastazujícího stadia.

Celkem bylo randomizováno 521 pre-/peri- a postmenopauzálních žen, u nichž onemocnění dále progredovalo nebo došlo k progresi do 12 měsíců od dokončení adjuvantní endokrinní léčby nebo u nichž onemocnění dále progredovalo nebo došlo k progresi do 1 měsíce od předchozí endokrinní léčby pokročilého onemocnění, a to v poměru 2 : 1 do ramene s palbociklibem a fulvestrantem nebo placebem a fulvestrantem a byly stratifikovány podle zdokumentované senzitivity na předchozí hormonální léčbu, menopauzálního stavu při vstupu do studie (pre-/peri- versus postmenopauzální) a podle přítomnosti viscerálních metastáz. Pre/perimenopauzální ženy dostaly agonistu LHRH goserelin. Pacientky s pokročilým, symptomatickým, orgánovým šířením, které měly riziko život ohrožujících komplikací v krátkém časovém intervalu (včetně pacientek s masivním nekontrolovatelným výpotkem [pleurálním, perikardiálním, peritoneálním], plicní lymfangitidou, a postižením jater více než 50 %), nebyly vhodné pro zařazení do studie.

Pacientky dále dostávaly přiřazenou léčbu až do objektivní progresy onemocnění, zhoršení příznaků, nepřijatelné toxicity, úmrtí nebo odvolání souhlasu podle toho, co nastalo dříve. Přestup mezi léčebnými rameny nebyl povolen.

Pacientky byly rovnoměrně rozděleny podle základních demografických a prognostických parametrů mezi rameno s palbociklibem plus fulvestrantem a rameno s placebem plus fulvestrantem. Medián věku pacientek zahrnutých do této studie byl 57 let (rozmezí 29-88). V každém léčebném ramenu byla většina pacientek bělošek, měla zdokumentovanou senzitivitu na předchozí hormonální léčbu a byla v postmenopauze. Přibližně 20 % pacientek byla v pre/perimenopauze. Všechny pacientky podstoupily předchozí systémovou léčbu a většina pacientek v každém léčebném ramenu podstoupila předchozí režim chemoterapie kvůli své primární diagnóze. Více než polovina (62 %) měla funkční stav podle

škály ECOG PS 0, 60 % mělo viscerální metastázy a 60 % podstoupilo více než 1 předchozí hormonální režim kvůli své primární diagnóze.

Primárním cílovým parametrem studie bylo zkoušejícím hodnocené PFS podle kritérií RECIST 1.1. Podpůrné analýzy PFS byly založeny na nezávislém centrálním radiologickém zhodnocení (ICRR – Independent Central Radiology Review). Sekundární cílové parametry zahrnovaly OR, CBR, OS, bezpečnost a dobu do zhoršení sledovaného cílového parametru (TTD – time to deterioration), bolest jako sledovaný cílový parametr.

Studie splnila svůj primární cílový parametr prodloužení zkoušejícím stanoveného PFS v průběžné analýze provedené u 82 % plánovaných příhod PFS; výsledky překročily předem specifikovanou hranici účinnosti dle Haybittle-Petoa ($\alpha = 0,00135$) představující statisticky významné prodloužení PFS a klinicky smysluplný účinek léčby.

Novější aktualizace údajů účinnosti je uvedena v tabulce 9.

Při mediánu doby sledování 45 měsíců byla provedena konečná analýza OS, a to na základě 310 příhod (60 % randomizovaných patientek). Ve srovnání s ramenem placebo s fulvestrantem byl v rameni palbociklibu s fulvestrantem pozorován 6,9měsíční rozdíl v mediánu OS. Tento výsledek nebyl statisticky významný s ohledem na předem specifikovanou hladinu významnosti 0,0235 (1stranná). V rameni placebo s fulvestrantem podstoupilo 15,5 % randomizovaných patientek léčbu palbociklibem a jinými inhibitory CDK jako následnou léčbu po progresi onemocnění.

Výsledky zkoušejícím stanoveného PFS a konečné údaje OS ze studie PALOMA-3 jsou uvedeny v tabulce 9. Příslušné Kaplanovy-Meierovy křivky jsou znázorněny na obrázcích 3 a 4.

Tabulka 9. Výsledky účinnosti – studie PALOMA-3 (zhodnocení zkoušejícím, Intent-to-Treat population)

	Aktualizovaná analýza (datum uzavření údajů 23. říjen 2015)	
	IBRANCE s fulvestrantem (n=347)	Placebo s fulvestrantem (n=174)
Přežití bez progresse (PFS)		
Počet příhod (%)	200 (57,6)	133 (70)
Medián [měsíce (95% CI)]	11,2 (9,5; 12,9)	4,6 (3,5; 5,6)
Poměr rizik (95% CI) a p-hodnota	0,497 (0,398; 0,620), p<0,000001	
Sekundární cílové parametry účinnosti		
OR [% (95% CI)]	26,2 (21,7; 31,2)	13,8 (9,0; 19,8)
OR (měřitelné onemocnění) [% (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)
Konečný údaj celkového přežití (OS) (datum uzavření sběru údajů: 13. dubna 2018)		
Počet příhod (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Medián [měsíce (95% CI)]	34,9 (28,8; 40,0)	28,0 (23,6; 34,6)
Poměr rizik (95% CI) a p-hodnota [†]	0,814 (0,644; 1,029) p = 0,0429 ^{†*}	

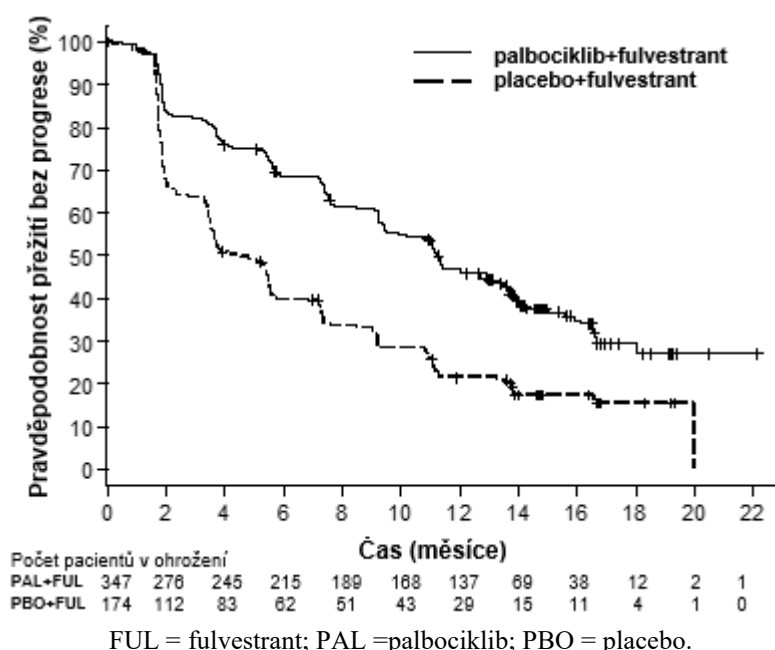
CBR = klinický benefit; CI = interval spolehlivosti; n = počet pacientů; OR = objektivní odpověď.

Sekundární cílové parametry jsou založeny na potvrzených i nepotvrzených odpovědích podle kritérií RECIST 1.1.

*Není statisticky významné.

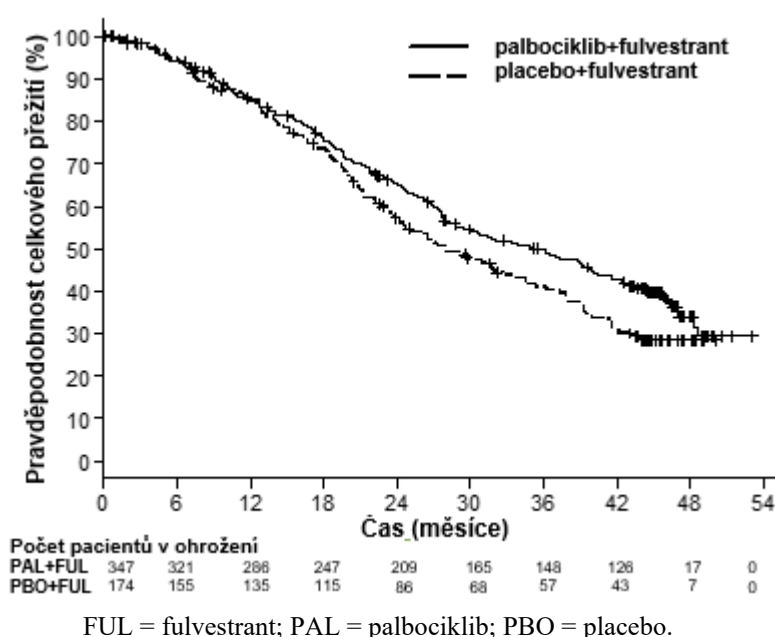
[†]1stranná p-hodnota log-rank testu stratifikovaného dle přítomnosti viscerálních metastáz a senzitivity na předchozí endokrinní léčbu na základě randomizace.

Obrázek 3. Kaplanův–Meierův graf přežití bez progresce (zhodnocení zkoušejícím, populace Intent-to-Treat) – studie PALOMA-3 (datum uzavření sběru údajů: 23. října 2015)



Bylo pozorováno snížení rizika progresce onemocnění nebo úmrtí v rameni s palbociklibem plus fulvestrantem ve všech jednotlivých podskupinách pacientek definovaných podle stratifikačních faktorů a výchozích parametrů. To bylo patrné u pre/perimenopauzálních žen (HR 0,46 [95% CI: 0,28, 0,75]) a postmenopauzálních žen (HR 0,52 [95% CI: 0,40,0,66]) a pacientek s viscerální lokalizací metastazujícího onemocnění (HR 0,50 [95% CI: 0,38,0,65]) a pacientek s neviscerální lokalizací metastazujícího onemocnění (HR 0,48 [95% CI: 0,33,0,71]). Přínos byl rovněž pozorován bez ohledu na linie předchozí léčby v případě metastazujícího onemocnění, ať už šlo o linii 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]) nebo ≥ 3 (HR 0,59 [95% CI: 0,28,1,22]).

Obrázek 4. Kaplanův–Meierův graf celkového přežití (populace Intent-to-Treat) – studie PALOMA-3 (datum uzavření sběru údajů: 13. dubna 2018)



Další hodnocené účinnostní parametry (OR a TTR) v podskupinách pacientek s nebo bez viscerálního postižení jsou zobrazeny v tabulce 10.

Tabulka 10. Výsledky účinnosti u onemocnění s viscerálním a bez viscerálního postižení ve studii PALOMA-3 (Intent-to-Treat populace)

	Viscerální postižení		Bez viscerálního postižení	
	IBRANCE s fulvestrantem (n=206)	Placebo s fulvestrantem (n=105)	IBRANCE s fulvestrantem (n=141)	Placebo s fulvestrantem (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, Medián [měsíce (rozmezí)]	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 = počet pacientů; CI = interval spolehlivosti; OR = objektivní odpověď na základě potvrzených i nepotvrzených odpovědí podle kritérií RECIST 1.1; TTR = doba do první odpovědi v nádoru (time to first tumour response).

Pacientkami nahlášené příznaky byly zhodnoceny pomocí dotazníku kvality života (QLQ)-C30 Evropské organizace pro výzkum a léčbu rakoviny (EORTC – European Organisation for Research and Treatment of Cancer) a jejího modulu pro nádorové onemocnění prsu (EORTC QLQ-BR23). Celkem 335 pacientů v rameni s palbociklibem plus fulvestrantem a 166 pacientů v rameni pouze s fulvestrantem vyplnilo dotazník při vstupní návštěvě a alespoň při jedné z následných návštěv.

Doba do zhoršení byla předem specifikována jako doba mezi vstupem do studie a prvním výskytem ≥ 10 bodového zvýšení skóre příznaku bolesti od výchozí hodnoty. Přidání palbociklibu k fulvestrantu vedlo ke zlepšení příznaků ve smyslu významného prodloužení doby do zhoršení příznaku bolesti v porovnání s placebem plus fulvestrantem (medián 8,0 měsíců versus 2,8 měsíců; HR = 0,642 [95% CI 0,487, 0,846]; $p < 0,001$).

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem IBRANCE u všech podskupin pediatrické populace v léčbě karcinomu prsu (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika palbociklibu byla charakterizována u pacientů se solidními nádory včetně pokročilého nádorového onemocnění prsu a u zdravých dobrovolníků.

Absorpce

Průměrná C_{max} palbociklibu je po perorálním podání obecně pozorována za 6 až 12 hodin. Průměrná absolutní biologická dostupnost palbociklibu po perorální dávce 125 mg je 46 %. V dávkovém rozmezí 25 mg až 225 mg, se plocha pod křivkou (AUC) a C_{max} proporcionálně s dávkou obecně zvyšovaly. Ustálený stav byl dosažen do 8 dnů po opakovaném podávání jednou denně. Při opakovaném podávání jednou denně se palbociklib kumuluje s mediánem míry kumulace 2,4 (rozmezí 1,5–4,2).

Vliv stravy

Absorpce a expozice palbociklibu byly nalačno velmi nízké přibližně u 13 % populace. Příjem stravy v této malé podskupině populace zvýšil expozici palbociklibu, ale v klinicky významné míře nezměnil expozici palbociklibu ve zbytku populace. Ve srovnání s palbociklibem podávaným za podmínek nočního lačnění se AUC_{inf} zvýšila o 21 % a C_{max} o 38 % při podání s vysoce tučným jídlem, o 12 % a 27 % při podání s nízkotučným jídlem a o 13 % a 24 %, pokud bylo středně tučné jídlo podáno 1 hodinu před a 2 hodiny po podání palbociklibu. Navíc příjem jídla významně snižoval interindividuální a intraindividuální variabilitu expozice palbociklibu. Na základě těchto výsledků je vhodné palbociklib užívat spolu s jídlem (viz bod 4.2).

Distribuce

Vazba palbociklibu na proteiny v lidské plazmě *in vitro* byla ~85% bez závislosti na koncentraci. Průměrná frakce nenavázaného palbociklibu (f_u) v lidské plazmě *in vivo* se postupně zvyšovala se zhoršující se jaterní funkcí. Zhoršující se renální funkce nebyla spojena se žádnými zjevnými trendy v průměrné f_u palbociklibu v lidské plazmě *in vivo*. *In vitro* vychytávání palbociklibu v lidských hepatocytech bylo způsobeno pasivní difúzí. Palbociklib není substrátem OATP1B1 nebo OATP1B3.

Biotransformace

Studie *in vitro* a *in vivo* naznačují, že palbociklib je u člověka značně metabolizován játry. Po perorálním podání jedné 125mg dávky [14 C]-palbociklibu člověku zahrnovaly hlavní primární cesty metabolismu palbociklibu oxidaci a sulfonaci, v menší míře přispěla i acylace a glukuronidace. Palbociklib byl hlavní látkou derivovanou z cirkulujícího léčiva v plazmě.

Většina materiálu byla vyloučena ve formě metabolitů. Ve stolici byl hlavní komponentou odvozenou z léčiva konjugát palbociklibu s kyselinou sulfamovou čítající 25,8 % podané dávky, Studie *in vitro* s lidskými hepatocyty, frakcemi jaterního cytozolu a S9 a enzymy rekombinantní sulfotransferázy (SULT) ukazují, že do metabolismu palbociklibu jsou převážně zapojeny CYP3A a SULT2A1.

Eliminace

U pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním prsu byl geometrický průměr zjevné perorální clearance (CL/F) palbociklibu 63 l/h a průměrný poločas eliminace z plazmy 28,8 hodin. U 6 zdravých subjektů mužského pohlaví, jimž byla podána jedna perorální dávka [14 C]-palbociklibu, byl medián 92 % celkově podané radioaktivní dávky odbourán za 15 dnů; stolice (74 % dávky) představovala hlavní cestu exkrece, 17 % dávky se vyloučilo v moči. Exkrece nezměněného palbociklibu ve stolici byla 2 % a v moči 7 % podané dávky.

In vitro není palbociklib při klinicky relevantních koncentracích inhibítorem CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 a 2D6 ani není induktorem CYP1A2, 2B6, 2C8 a 3A4.

Hodnocení *in vitro* ukazují, že při klinicky relevantních koncentracích má palbociklib malý potenciál inhibovat aktivitu organického aniontového transportéru (OAT)1, OAT3, organického kationtového transportéru (OCT)2, organického aniontového transportního polypeptidu (OATP)1B1, OATP1B3 a exportní pumpu žlučových solí (BSEP – bile salt export pump).

Zvláštní populace

Věk, pohlaví a tělesná hmotnost

Na základě populační farmakokinetické analýzy u 183 pacientů s nádorovým onemocněním (50 mužů a 133 žen ve věku od 22 do 89 let a s tělesnou hmotností od 38 do 123 kg) nemělo pohlaví žádný vliv na expozici palbociklibu a věk a tělesná hmotnost neměly žádný klinicky důležitý vliv na expozici palbociklibu.

Pediatrická populace

Farmakokinetika palbociklibu nebyla u pacientů ve věku < 18 let hodnocena.

Porucha funkce jater

Z údajů získaných z farmakokinetických studií subjektů s různými stupni jaterní funkce bylo zjištěno, že expozice nenavázanému palbociklibu (nenavázaná AUC_{inf}) se u subjektů s lehkou poruchou funkce jater (třída Child-Pugh A) snížila o 17 %, u subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater (třída Child-Pugh B) se zvýšila o 34 % a u subjektů s těžkou poruchou funkce jater (třída Child-Pugh C) se

zvýšila o 77 % v porovnání se subjekty s normální jaterní funkcí. Maximální expozice nenavázanému palbociklibu (nenavázaná C_{max}) se v případě lehké poruchy funkce jater zvýšila o 7 %, v případě středně těžké poruchy o 38 % a v případě těžké poruchy o 72 % v porovnání se subjekty s normální jaterní funkcí. Dále na základě populační farmakokinetické analýzy, která zahrnovala 183 pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním, kde 40 pacientů mělo lehkou poruchu funkce jater na základě klasifikace Národního institutu pro výzkum rakoviny (NCI), (celkový bilirubin \leq horní mez normálu (ULN) a aspartátaminotransferáza (AST) $>$ ULN nebo celkový bilirubin $>1,0$ až $1,5 \times$ ULN a jakákoli AST), neměla lehká porucha funkce jater žádný vliv na farmakokinetiku palbociklibu.

Porucha funkce ledvin

Z údajů získaných z farmakokinetických studií subjektů s různými stupni funkce ledvin naznačují, že celková expozice palbociklibu (AUC_{inf}) se u lehké poruchy funkce ledvin ($60 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 90 \text{ ml/min}$) zvýšila o 39 %, u středně těžké poruchy funkce ledvin ($30 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$) se zvýšila o 42 % a u těžké poruchy funkce ledvin ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) se zvýšila o 31 % v porovnání se subjekty s normální funkcí ledvin ($\text{CrCl} \geq 90 \text{ ml/min}$). Maximální expozice palbociklibu (C_{max}) se v případě lehké poruchy funkce ledvin zvýšila o 17 %, v případě středně těžké poruchy o 12 % a v případě těžké poruchy o 15 % v porovnání se subjekty s normální funkcí ledvin. Dále na základě populační farmakokinetické analýzy, která zahrnovala 183 pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním, kde 73 pacientů mělo lehkou poruchu funkce ledvin a 29 pacientů mělo středně těžkou poruchu funkce ledvin, neměla lehká ani středně těžká porucha funkce ledvin žádný vliv na farmakokinetiku palbociklibu. Farmakokinetika palbociklibu nebyla hodnocena u pacientů vyžadujících hemodialýzu.

Etnický původ

Ve farmakokinetické studii se zdravými dobrovolníky byly hodnoty pro AUC_{inf} palbociklibu o 30 % a pro C_{max} o 35 % vyšší u japonských subjektů v porovnání s hodnotami od neasijských subjektů po jednorázové perorální dávce. V následujících studiích u japonských nebo asijských pacientů s karcinomem prsu po více dávkách však tento nálezný nebyl spolehlivě zopakován. Z analýzy kumulativních údajů o farmakokinetice, bezpečnosti a účinnosti u asijské a neasijské populace nevyplývá potřeba úprava dávky na základě asijského původu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Primární nálezy na cílových orgánech u potkanů a psů po jednorázové a/nebo opakované dávce zahrnovaly účinky na hematolymfopoetické a samčí reprodukční orgány a pouze u potkanů účinky na kosti a aktivně rostoucí řezáky. Tyto systémové toxicity byly obecně pozorovány při klinicky relevantních expozicích na základě AUC. Byla zjištěna částečná nebo úplná reverzibilita účinků na hematolymfopoetický systém, samčí reprodukční systém a řezáky, naopak účinky na kosti nebyly po 12týdenním období bez podávání reverzibilní. Dále byly u psů na telemetrii zjištěny kardiovaskulární účinky (prodloužení QTc, snížená srdeční frekvence a prodloužený RR interval a zvýšený systolický krevní tlak) při ≥ 4 násobné lidské klinické expozici na základě C_{max} .

Kancerogenita

Palbociklib byl hodnocen z hlediska kancerogenity v 6měsíční studii u transgenních myši a ve 2leté studii u potkanů. Palbociklib neměl kancerogenní účinek na transgenní myši při dávkách až 60 mg/kg/den (hladina bez pozorovaného účinku [NOEL – No Observed Effect Level] byla přibližně 1 násobkem klinické expozice u člověka podle AUC). Neoplastické nálezy u potkanů související s palbociklibem zahrnovaly zvýšenou incidenci nádorů mikroglie v centrálním nervovém systému u samců při dávkách 30 mg/kg/den , zatímco u samic nebyly pozorovány žádné neoplastické nálezy při dávkách až do 200 mg/kg/den . Hodnota NOEL pro kancerogenní účinky související s palbociklibem byla 10 mg/kg/den (přibližně 2 násobek klinické expozice u člověka podle AUC) u samců a 200 mg/kg/den (přibližně 4 násobek klinické expozice u člověka podle AUC) u samic. Význam

neoplastických nálezů u samců potkanů pro člověka není znám.

Genotoxicita

Palbociklib nebyl v analýze bakteriálních reverzních mutací (Ames) mutagenní a nevyvolával strukturální chromozomální aberace v *in vitro* analýze chromozomálních aberací lidských lymfocytů.

Palbociklib indukoval prostřednictvím aneugenního mechanismu vznik mikrojader v ovariálních buňkách křečička čínského *in vitro* a v kostní dřeni samců potkanů při dávkách ≥ 100 mg/kg/den. Expozice zvířat při hladinách bez pozorovaného účinku na míru aneugenicity byla přibližně 7násobkem lidské klinické expozice podle AUC.

Snížení fertility

Palbociklib neovlivnil u samic potkana páření ani fertilitu při žádné testované dávce až do 300 mg/kg/den (přibližně 3násobek lidské klinické expozice podle AUC) a ve studiích toxicity po opakovaném podávání nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na tkáně samičích reprodukčních orgánů až do dávky 300 mg/kg/den u potkanů (přibližně 5násobek lidské klinické expozice podle AUC) a 3 mg/kg/den u psů (přibližně 3násobek lidské klinické expozice podle AUC).

Na základě neklinických nálezů u potkanů a psů se má za to, že palbociklib má potenciál poškodit reprodukční funkci a fertilitu u mužů. Nálezy související s palbociklibem na varlatech, nadvarlatech, prostatě a semenných váčcích zahrnovaly sníženou hmotnost orgánů, atrofii nebo degeneraci, hypospermii, intratubulární buněčné zbytky, sníženou motilitu a hustotu spermií a sníženou sekreci. Tyto nálezy byly pozorovány u potkanů při ≥ 9 násobných expozicích a/nebo u psů při subterapeutických expozicích v porovnání s lidskou klinickou expozicí podle AUC. Po 4týdenním období bez podávání přípravku u potkanů a 12týdenním bez podávání přípravku u psů byla pozorována částečná reverzibilita účinků na samčí reprodukční orgány. Navzdory těmto nálezům na samčích reprodukčních orgánech nebyly patrné žádné účinky na páření nebo fertilitu u samců potkanů vystavených hladinám expozice odpovídajícím 13násobku lidské klinické expozice podle AUC.

Vývojová toxicita

Palbociklib je reverzibilní inhibitor cyklin-dependentní kinázy 4 a 6, které jsou obě zapojeny do regulace buněčného cyklu. Proto může hrozit riziko poškození plodu, pokud dojde k použití v těhotenství. Palbociklib byl u březích zvířat fetotoxický. U potkanů byla pozorována zvýšená incidence odchylek skeletu (zvýšená incidence přítomnosti žebra u sedmého krčního obratle) při dávkách ≥ 100 mg/kg/den. U potkanů byla při dávkách toxických pro matku 300 mg/kg/den (3násobek lidské klinické expozice podle AUC) pozorována snížená tělesná hmotnost plodu a u králíků bylo při dávkách toxických pro matku 20 mg/kg/den (4násobek lidské klinické expozice podle AUC) pozorována zvýšená incidence odchylek skeletu, včetně malých článků prstů na přední končetině. Skutečná expozice plodu a přestup přes placentu nebyly zkoumány.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky

Mikrokrystalická celulóza
Monohydrát laktózy
Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)
Kolloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát

Plášť tobolky

Želatina

Červený oxid železitý (E 172)

Žlutý oxid železitý (E 172)

Oxid titaničitý (E 171)

Potiskový inkoust

Šelak

Oxid titaničitý (E 171)

Koncentrovaný roztok amoniaku (28% roztok)

Propylenglykol

Simetikon

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PCTFE/PVC/Al blistr obsahující 7 tvrdých tobolek (jedna tvrdá tobolka v komůrce). Krabička obsahuje 21 tvrdých tobolek (3 blistry v balení) nebo 63 tvrdých tobolek (9 blisterů v balení).

HDPE (high-density polyethylene) lahvičky s PP (polypropylen) uzávěrem obsahující 21 tvrdých tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

IBRANCE 75 mg tvrdé tobolky

EU/1/16/1147/001

EU/1/16/1147/002

EU/1/16/1147/007

IBRANCE 100 mg tvrdé tobolky

EU/1/16/1147/003

EU/1/16/1147/004

EU/1/16/1147/008

IBRANCE 125 mg tvrdé tobolky

EU/1/16/1147/005

EU/1/16/1147/006

EU/1/16/1147/009

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 9. listopadu 2016

Datum posledního prodloužení registrace: 16. července 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

IBRANCE 75 mg potahované tablety
IBRANCE 100 mg potahované tablety
IBRANCE 125 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

IBRANCE 75 mg potahované tablety
Jedna potahovaná tableta obsahuje palbociclibum 75 mg.

IBRANCE 100 mg potahované tablety
Jedna potahovaná tableta obsahuje palbociclibum 100 mg.

IBRANCE 125 mg potahované tablety
Jedna potahovaná tableta obsahuje palbociclibum 125 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

IBRANCE 75 mg potahované tablety
Kulaté, 10,3 mm velké, světle fialové potahované tablety s vyraženým nápisem „Pfizer“ na jedné straně a „PBC 75“ na straně druhé.

IBRANCE 100 mg potahované tablety
Oválné, 15,0 x 8,0 mm velké, zelené potahované tablety s vyraženým nápisem „Pfizer“ na jedné straně a „PBC 100“ na straně druhé.

IBRANCE 125 mg potahované tablety
Oválné, 16,2 x 8,6 mm, světle fialové potahované tablety s vyraženým nápisem „Pfizer“ na jedné straně a „PBC 125“ na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek IBRANCE je indikován k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího karcinomu prsu s pozitivním hormonálním receptorem (HR) a negativním receptorem lidského epidermálního růstového faktoru typu 2 (HER2):

- v kombinaci s inhibitory aromatázy;
- v kombinaci s fulvestrantem u žen, které předtím užívaly hormonální léčbu (viz bod 5.1).

U pre- nebo perimenopauzálních žen je třeba endokrinní léčbu kombinovat s agonistou hormonu uvolňujícího luteinizační hormon (LHRH – luteinizing hormone-releasing hormone).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem IBRANCE musí zahájit a dohlížet na ni lékař se zkušenostmi s používáním protinádorových léčivých přípravků.

Dávkování

Doporučená dávka je 125 mg palbociklibu jednou denně po dobu 21 po sobě jdoucích dnů následovaná 7denní přestávkou v léčbě (režim 3/1), což představuje kompletní cyklus 28 dnů. S léčbou přípravkem IBRANCE je možné pokračovat tak dlouho, dokud z ní má pacient klinický přínos nebo dokud nedojde k nepřijatelné toxicitě.

Pokud je souběžně s palbociklibem podáván inhibitor aromatázy, má se podávat v souladu s harmonogramem dávek stanoveným v souhrnu údajů o přípravku. U pre- nebo perimenopauzálních žen je třeba palbociklib s inhibitorem aromatázy kombinovat s agonistou LHRH (viz bod 4.4).

Pokud je souběžně s palbociklibem podáván fulvestrant, jeho doporučená dávka 500 mg se podává intramuskulárně 1., 15. a 29. den a následně jednou měsíčně. Přečtěte si souhrn údajů o přípravku pro fulvestrant. Před zahájením léčby kombinací palbociklibu s fulvestrantem a během jejího trvání je třeba pre/perimenopauzální ženy léčit agonisty LHRH v souladu s místní klinickou praxí.

Pacienty je třeba poučit, aby dávku užívali každý den přibližně ve stejnou dobu. Pokud pacient zvrací nebo vynechá dávku, další dávka se daný den již nesmí užívat. Další předepsanou dávku je třeba užít v obvyklém čase.

Úprava dávky

Na základě individuální bezpečnosti a snášenlivosti se doporučuje úprava dávky přípravku IBRANCE.

Zvládnutí některých nežádoucích účinků může vyžadovat dočasné přerušení/odložení podávání dávky a/nebo snížení dávky nebo trvalé ukončení, jak uvádí harmonogramy snížení dávky v tabulkách 1, 2 a 3 (viz body 4.4 a 4.8).

Tabulka 1. Doporučené úpravy dávky přípravku IBRANCE z důvodu nežádoucích účinků

Úroveň dávky	Dávka
Doporučená dávka	125 mg/den
První snížení dávky	100 mg/den
Druhé snížení dávky	75 mg/den*

*Pokud je nutné další snížení dávky pod 75 mg/den, přerušte léčbu.

Před zahájením léčby přípravkem IBRANCE a na začátku každého cyklu je nutné zkontrolovat krevní obraz, a stejně tak 15. den během prvních 2 cyklů a tehdy, když je to klinicky indikováno.

U pacientů, u kterých během prvních 6 cyklů nastane neutropenie nejvýše stupně 1 nebo 2, je třeba kompletní krevní obraz kontrolovat každé tři měsíce, před zahájením následujících cyklů a tehdy, když je to klinicky indikováno.

Pro podání palbociklibu se doporučuje absolutní počet neutrofilů (ANC) $\geq 1000/\text{mm}^3$ a počet trombocytů $\geq 50\,000/\text{mm}^3$.

Tabulka 2. Úprava dávky a léčba přípravkem IBRANCE – hematologické toxicity

Stupeň podle CTCAE	Úpravy dávky
Stupeň 1 nebo 2	Není nutná žádná úprava dávky.
Stupeň 3 ^a	<p><u>1. den cyklu:</u> Až do zotavení na stupeň ≤ 2 nepodávejte přípravek IBRANCE, zopakujte kontrolu krevního obrazu do 1 týdne. Pokud dojde k úpravě na stupeň ≤ 2, zahajte další cyklus se <i>stejnou dávkou</i>.</p> <p><u>15. den během prvních 2 cyklů:</u> Při výskytu stupně 3 v den 15 pokračujte s přípravkem IBRANCE v <i>aktuální dávce</i> do dokončení cyklu a opakujte krevní obraz 22. den. Při výskytu stupně 4 v den 22 viz níže uvedené pokyny pro úpravu dávky v případě stupně 4.</p> <p>V 1. den následujících cyklů zvažte snížení dávky v případech prodlouženého (> 1 týden) zotavení z neutropenie stupně 3 nebo rekurentní neutropenie stupně 3.</p>
Stupeň 3 ANC ^b (< 1000 až $500/\text{mm}^3$) + horečka $\geq 38,5$ °C a/nebo infekce	Kdykoli: Přerušete podávání přípravku IBRANCE až do zotavení na stupeň ≤ 2 . Obnovte léčbu další nižší dávkou.
Stupeň 4 ^a	Kdykoli: Přerušete podávání přípravku IBRANCE až do zotavení na stupeň ≤ 2 . Obnovte léčbu další nižší dávkou.

Stupnice podle CTCAE 4.0.

ACN = absolutní počet neutrofilů

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (Obecná terminologická kritéria pro nežádoucí účinky); LLN = lower limit of normal (dolní mez normálu).

- a. Tabulka se týká všech hematologických nežádoucích účinků kromě lymfopenie (pokud není spojena s klinickými příhodami, např. oportunními infekcemi).
- b. ANC: stupeň 1: $\text{ANC} < \text{LLN} - 1500/\text{mm}^3$; stupeň 2: $\text{ANC} 1000 - < 1500/\text{mm}^3$; stupeň 3: $\text{ANC} 500 - < 1000/\text{mm}^3$; stupeň 4: $\text{ANC} < 500/\text{mm}^3$.

Tabulka 3. Úprava dávky a léčba přípravkem IBRANCE – nehematologické toxicity

Stupeň podle CTCAE	Úpravy dávky
Stupeň 1 nebo 2	Není nutná žádná úprava dávky.
Stupeň ≥ 3 nehematologické toxicity (pokud přetrvává navzdory farmakologické léčbě)	<p>Přerušete do doby, než se příznaky upraví na:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stupeň ≤ 1; • stupeň ≤ 2 (pokud pro pacienta nepředstavují bezpečnostní riziko). <p>Obnovte léčbu další nižší dávkou.</p>

Stupnice podle CTCAE 4.0.

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (Obecná terminologická kritéria pro nežádoucí účinky).

U pacientů s těžkým intersticiálním plicním onemocněním (ILD) / pneumonitidou je třeba léčbu přípravkem IBRANCE natrvalo ukončit (viz bod 4.4).

Zvláštní populace

Starší pacienti

U pacientů ve věku ≥ 65 let není nutná žádná úprava dávky přípravku IBRANCE (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (třídy Child-Pugh A a B) není nutná žádná úprava dávky přípravku IBRANCE. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída Child-Pugh C) je doporučena dávka přípravku IBRANCE 75 mg jednou denně v režimu 3/1 (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou, středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu $[CrCl] \geq 15$ ml/min) není nutná žádná úprava dávky přípravku IBRANCE. U pacientů vyžadujících hemodialýzu nejsou k dispozici dostatečné údaje pro vytvoření jakýchkoli doporučení na úpravu dávky pro tuto skupinu pacientů (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku IBRANCE u dětí a dospívajících do < 18 let nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek IBRANCE je určen k perorálnímu podání. Tablety lze užívat s jídlem nebo bez jídla (viz bod 5.2). Palbociklib se nemá užívat s grapefruitem nebo grapefruitovou šťávou (viz bod 4.5).

Tablety přípravku IBRANCE se musí polykat v celku (před spolknutím se nesmí kousat, drtit ani dělit). Pokud je tableta rozbitá, prasklá nebo jinak poškozená, nesmí se polykat.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Užívání přípravků obsahujících třezalku tečkovanou (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pre/perimenopauzální ženy

Pokud je pre/perimenopauzálním ženám podáván palbociklib v kombinaci s inhibítozem aromatázy, je nutná ablace ovarií nebo suprese agonistou LHRH, vzhledem k mechanismu účinku inhibitorů aromatázy. Palbociklib v kombinaci s fulvestrantem byl u pre/perimenopauzálních žen sledován pouze při současném podání LHRH agonisty.

Viscerální krize

Účinnost a bezpečnost palbociklibu nebyly sledovány u pacientů se závažnou viscerální krizí (viz bod 5.1).

Hematologické poruchy

U pacientů, u nichž se rozvine neutropenie stupně 3 nebo 4 se doporučuje přerušování podávání dávky, snížení dávky nebo odložení zahájení léčebných cyklů. Je nutné provádět příslušné monitorování (viz body 4.2 a 4.8).

Intersticiální plicní onemocnění / pneumonitida

U pacientů léčených přípravkem IBRANCE v kombinaci s endokrinní léčbou se může vyskytnout těžké, život ohrožující nebo fatálníILD a/nebo pneumonitida.

V klinických studiích (PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3) mělo 1,4 % pacientů léčených přípravkem IBRANCEILD/pneumonitidu jakéhokoli stupně, 0,1 % mělo stupeň 3 a nebyly hlášeny

žádné případy stupně 4 ani fatální případy. V období po uvedení přípravku na trh byly pozorovány další případy ILD/pneumonitidy s hlášenými úmrtími (viz bod 4.8).

Pacienty je třeba sledovat, zda nejeví příznaky plicního onemocnění svědčící o ILD/pneumonitidě (např. hypoxie, kašel, dyspnoe). U pacientů s novými nebo zhoršujícími se respiračními příznaky, u nichž existuje podezření, že se u nich rozvinulo ILD/pneumonitida, je třeba okamžitě přerušit podávání přípravku IBRANCE a zhodnotit stav pacienta. U pacientů s těžkým ILD nebo pneumonitidou je třeba léčbu přípravkem IBRANCE natrvalo ukončit (viz bod 4.2).

Infekce

Protože má přípravek IBRANCE myelosupresivní účinky, může pacienty predisponovat k infekcím.

V randomizovaných klinických studiích byly u pacientů léčených přípravkem IBRANCE hlášeny infekce s vyšší četností než u pacientů léčených ve srovnávacím rameni. Infekce stupně 3 se objevily u 5,6 % pacientů a infekce stupně 4 u 0,9 % pacientů léčených přípravkem IBRANCE v jakékoli kombinaci (viz bod 4.8).

Pacienty je třeba sledovat, zda nejeví známky a příznaky infekce, a léčit je vhodným způsobem (viz body 4.2).

Lékaři musí pacienty informovat, aby jakoukoli epizodu horečky ihned nahlásili.

Žilní tromboembolismus

U pacientů léčených přípravkem IBRANCE byly hlášeny žilní tromboembolické příhody (viz bod 4.8). Pacienty je třeba sledovat, zda nejeví známky a příznaky hluboké žilní trombózy a plicní embolie, a léčit je vhodným způsobem.

Porucha funkce jater

Přípravek IBRANCE se má podávat s opatrností pacientům se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater za důsledného sledování známek toxicity (viz body 4.2 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

Přípravek IBRANCE se má podávat s opatrností pacientům se středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin za důsledného sledování známek toxicity (viz body 4.2 a 5.2).

Souběžná léčba inhibitory nebo induktory CYP3A4

Silné inhibitory CYP3A4 mohou zvyšovat toxicitu (viz bod 4.5). Během léčby palbociklibem se vyvarujte souběžného podávání silných inhibitorů CYP3A.

Souběžné podávání lze zvážit pouze po důkladném vyhodnocení možných přínosů a rizik. Pokud je to nevyhnutelné, redukuje dávku přípravku IBRANCE na 75 mg jednou denně. Pokud je podávání silného inhibitoru ukončeno, je třeba dávku přípravku IBRANCE zvýšit (po 3–5 poločasech inhibitoru) na dávku použitou před zahájením podávání silného inhibitoru CYP3A (viz bod 4.5).

Souběžné podávání induktorů CYP3A může vést ke snížení expozice palbociklibu a následně k riziku ztráty účinnosti. Proto je třeba se souběžného podávání palbociklibu se silnými induktory CYP3A4 vyvarovat. Při souběžném podávání palbociklibu se středně silnými induktory CYP3A není nutná žádná úprava dávky (viz bod 4.5).

Ženy ve fertilním věku nebo jejich partneři

Ženy ve fertilním věku nebo jejich partneři musí během užívání přípravku IBRANCE používat vysoce účinnou metodu antikoncepce (viz bod 4.6).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Palbociklib je primárně metabolizován CYP3A a sulfotransferázovým (SULT) enzymem SULT2A1. *In vivo* je palbociklib slabý, na čase závislý inhibitor CYP3A.

Účinky jiných léčivých přípravků na farmakokinetiku palbociklibu

Účinek inhibitorů CYP3A

Souběžné podání několika 200mg dávek itraconazolu s jednou dávkou 125 mg palbociklibu zvýšilo celkovou expozici palbociklibu (AUC_{inf}) přibližně o 87 % a maximální koncentraci (C_{max}) přibližně o 34 % oproti jedné dávce 125 mg palbociklibu podané samostatně.

Je třeba se vyvarovat souběžného používání silných inhibitorů CYP3A, mezi které patří mimo jiné: klarithromycin, indinavir, itraconazol, ketokonazol, lopinavir/ritonavir, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, sachinavir, telaprevir, telithromycin, vorikonazol a grapefruit nebo grapefruitová šťáva (viz body 4.2 a 4.4).

U mírných nebo středně silných inhibitorů CYP3A není nutná žádná úprava dávky.

Účinek induktorů CYP3A

Souběžné podání několika 600mg dávek rifampinu s jednou dávkou 125 mg palbociklibu snížilo AUC_{inf} palbociklibu o 85 % a C_{max} o 70 % oproti jedné dávce 125 mg palbociklibu podané samostatně.

Je třeba se vyvarovat souběžného používání silných induktorů CYP3A, mezi které patří mimo jiné: karbamazepin, enzalutamid, fenytoin, rifampicin a třezalka tečkovaná (viz body 4.3 a 4.4).

Souběžné podání několika 400mg dávek modafinilu, středně silného induktoru CYP3A, s jednou dávkou 125 mg přípravku IBRANCE snížilo AUC_{inf} palbociklibu o 32 % a C_{max} o 11 % oproti jedné dávce 125 mg přípravku IBRANCE podané samostatně. U středně silných induktorů CYP3A není nutná žádná úprava dávky (viz bod 4.4).

Účinek látek redukcujících kyseliny

Souběžné podání více dávek inhibitoru PPI rabeprazolu s jednou tabletou přípravku IBRANCE 125 mg nalačno nemělo žádný účinek na rychlost a rozsah absorpce palbociklibu ve srovnání s jednou tabletou přípravku IBRANCE 125 mg podanou samostatně.

Na základě sníženého účinku antagonistů H₂-receptorů a lokálních antacid na žaludeční pH v porovnání s PPI se neočekává žádný klinicky významný účinek antagonistů H₂-receptorů nebo lokálních antacid na expozici palbociklibu.

Účinky palbociklibu na farmakokinetiku jiných léčivých přípravků

Palbociklib je v ustáleném stavu při každodenním užívání dávky 125 mg slabý, na čase závislý inhibitor CYP3A. Souběžné podání více dávek palbociklibu s midazolamem zvýšilo ve srovnání s podáním samotného midazolamu hodnoty AUC_{inf} midazolamu o 61 % a C_{max} o 37 %.

Při souběžném podávání s přípravkem IBRANCE může být nutné snížit dávku substrátů senzitivních k CYP3A s úzkým terapeutickým indexem (např. alfentanil, cyklosporin, dihydroergotamin, ergotamin, everolimus, fentanyl, pimozid, chinidin, sirolimus a takrolimus), protože přípravek IBRANCE může zvyšovat jejich expozici.

Lékové interakce mezi palbociklibem a letrozolem

Údaje z hodnocení lékových interakcí (drug-drug interaction – DDI) v rámci klinické studie u pacientů s karcinomem prsu ukázaly, že nedošlo k žádným lékovým interakcím mezi palbociklibem a letrozolem, pokud byly tyto 2 léčivé přípravky podávány souběžně.

Účinek tamoxifenu na expozici palbociklibu

Údaje ze studie DDI u zdravých subjektů mužského pohlaví naznačují, že expozice palbociklibu byly při podání jedné dávky palbociklibu souběžně s více dávkami tamoxifenu srovnatelné s podáním samotného palbociklibu.

Lékové interakce mezi palbociklibem a fulvestrantem

Údaje z klinické studie u pacientů s nádorovým onemocněním prsu ukázaly, že nedošlo k žádným klinicky významným lékovým interakcím mezi palbociklibem a fulvestrantem, pokud byly tyto dva léčivé přípravky podávány souběžně.

Lékové interakce mezi palbociklibem a perorální antikoncepcí

DDI studie palbociklibu s perorální antikoncepcí nebyly provedeny (viz bod 4.6).

Studie *in vitro* s transportéry

Na základě údajů získaných *in vitro* se předpokládá, že palbociklib inhibuje transport zprostředkovaný intestinálním P-glykoproteinem (P-gp) a proteinem rezistence nádorového onemocnění prsu (BCRP – breast cancer resistance protein). Proto podávání palbociklibu s léčivými přípravky, které jsou substráty P-gp (např. digoxin, dabigatran, kolchicin) nebo BCRP (např. pravastatin, rosuvastatin, sulfasalazin), může zvyšovat jejich terapeutický účinek a nežádoucí účinky.

Na základě údajů získaných *in vitro* může palbociklib inhibovat vychytávání organického kationtového transportéru OCT1 a poté může zvyšovat expozici substrátů léčiv tohoto transportéru (např. metforminu).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/Antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku, stejně tak i muži užívající tento léčivý přípravek musí během léčby a ještě nejméně 3 týdny (ženy) a 14 týdnů (muži) po ukončení terapie používat vhodnou antikoncepční metodu (např. dvoubariérovou antikoncepci), (viz bod 4.5).

Těhotenství

Údaje o podávání palbociklibu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Podávání přípravku IBRANCE se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

Kojení

Nebyly provedeny žádné studie na lidech nebo zvířatech ke zhodnocení účinku palbociklibu na laktaci, jeho přítomnost v mateřském mléce ani jeho účinků na kojene dítě. Není známo, zda se palbociklib vylučuje do lidského mateřského mléka. Pacientky užívající palbociklib nemají kojit.

Fertilita

V neklinických reprodukčních studiích nebyly pozorovány žádné účinky na estrální cyklus (samice potkanů) ani na páření či fertilitu potkanů (samců i samic). Nicméně nebyly získány žádné klinické údaje o fertilitě u člověka. Na základě nálezů na samčích reprodukčních orgánech (degenerace semenotvorných tubulů ve varlatech, epididymální hypospermie, snížená motilita a hustota spermií a snížená prostatická sekrece) v neklinických studiích bezpečnosti může léčba palbociklibem negativně ovlivnit mužskou fertilitu (viz bod 5.3).

Muži tedy mohou před zahájením léčby přípravkem IBRANCE zvážit uchování spermií.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek IBRANCE má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Nicméně, přípravek IBRANCE může způsobovat únavu a pacienti musí být při řízení nebo obsluze strojů opatrní.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Celkový bezpečnostní profil přípravku IBRANCE vychází z poolovaných dat 872 pacientů léčených palbociklibem v kombinaci s hormonální terapií (n = 527 v kombinaci s letrozolem a n = 345 v kombinaci s fluevstrantem) v randomizovaných klinických studiích u HR-pozitivního, HER2-negativního pokročilého nebo metastazujícího karcinomu prsu.

Nejčastější ($\geq 20\%$) nežádoucí účinky léčivého přípravku jakéhokoli stupně hlášené u pacientů dostávajících palbociklib v randomizovaných klinických studiích byly neutropenie, infekce, leukopenie, únava, nauzea, stomatitida, anemie, průjem, alopecie a trombocytopenie. Nejčastější ($\geq 2\%$) nežádoucí účinky léčivého přípravku palbociklib stupně ≥ 3 byly neutropenie, leukopenie, infekce, anemie, zvýšená aspartátaminotransferáza (AST), únava a zvýšená alaninaminotransferáza (ALT).

V randomizovaných klinických studiích došlo bez ohledu na kombinaci ke snížení nebo úpravě dávky z důvodu jakéhokoli nežádoucího účinku léčivého přípravku u 38,4 % pacientů dostávajících přípravek IBRANCE.

V randomizovaných klinických studiích došlo bez ohledu na kombinaci k trvalému ukončení léčby z důvodu nežádoucího účinku léčivého přípravku u 5,2 % pacientů dostávajících přípravek IBRANCE.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Tabulka 4 uvádí nežádoucí účinky léčivého přípravku ze souboru poolovaných údajů ze 3 randomizovaných klinických studií. Medián trvání léčby palbociklibem napříč poolovaných dat byl v době konečné analýzy OS 14,8 měsíců.

Tabulka 5 uvádí abnormality v laboratorních hodnotách zaznamenané v souborech poolovaných údajů ze 3 randomizovaných klinických studií.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle třídy orgánových systémů a kategorie četnosti. Kategorie četnosti jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) a méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 4. Nežádoucí účinky léčivého přípravku IBRANCE na základě souboru souhrnných údajů ze 3 randomizovaných studií (n = 872)

Třídy orgánových systémů Četnost Preferovaný termín ^a (PT)	Všechny stupně n (%)	Stupeň 3 n (%)	Stupeň 4 n (%)
Infekce a infestace <i>Velmi časté</i> Infekce ^b	516 (59,2)	49 (5,6)	8 (0,9)
Poruchy krve a lymfatického systému <i>Velmi časté</i> Neutropenie ^c Leukopenie ^d Anemie ^e	716 (82,1) 424 (48,6) 258 (29,6)	500 (57,3) 254 (29,1) 45 (5,2)	97 (11,1) 7 (0,8) 2 (0,2)
<i>Časté</i> Trombocytopenie ^f Febrilní neutropenie	194 (22,2) 12 (1,4)	16 (1,8) 10 (1,1)	4 (0,5) 2 (0,2)
Poruchy metabolismu a výživy <i>Velmi časté</i> Snížená chuť k jídlu	152 (17,4)	8 (0,9)	0 (0,0)
Poruchy nervového systému <i>Časté</i> Dysgeuzie	79 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Poruchy oka <i>Časté</i> Rozmazané vidění Zvýšená tvorba slz Suché oko	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)
Cévní poruchy <i>Časté</i> Žilní tromboembolizmus ^{*j}	28 (3,2)	11 (1,3)	7 (0,8)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy <i>Časté</i> Epistaxe ILD/pneumonitida ^{*i}	77 (8,8) 12 (1,4)	0 (0,0) 1 (0,1)	0 (0,0) 0 (0,0)
Gastrointestinální poruchy <i>Velmi časté</i> Stomatitida ^g Nauzea Průjem Zvracení	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)
Poruchy kůže a podkožní tkáň <i>Velmi časté</i> Vyrážka ^h Alopecie Suchá kůže <i>Časté</i> Syndrom palmoplantární erythrodysestezie [*] <i>Méně časté</i> Kožní lupus erythematodes [*]	158 (18,1) 234 (26,8) 93 (10,7) 16 (1,89) 1 (0,1)	7 (0,8) Není k dispozici 0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0)	0 (0,0) Není k dispozici 0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace <i>Velmi časté</i> Únava Astenie Pyrexie	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)
Vyšetření <i>Velmi časté</i> Zvýšená ALT ¹ Zvýšená AST ²	92 (10,6 %) 99 (11,4 %)	18 (2,1) 25 (2,9)	1 (0,1 %) 0 (0,0 %)

Třídy orgánových systémů Četnost Preferovaný termín ^a (PT)	Všechny stupně n (%)	Stupeň 3 n (%)	Stupeň 4 n (%)
-----------------------------------------------------------------------------	----------------------------	-------------------	-------------------

ALT=alaninaminotransferáza; AST=aspartátaminotransferáza; ILD=intersticiální plicní onemocnění;
n=počet pacientů.

* Nežádoucí účinek léčivého přípravku identifikovaný po uvedení přípravku na trh.

- PT jsou uvedeny v souladu s databází MedDRA 17.1.
- Infekce zahrnují všechny PT, které jsou součástí třídy orgánových systémů Infekce a infestace.
- Neutropenie zahrnuje následující PT: neutropenie, snížený počet neutrofilů.
- Leukopenie zahrnuje následující PT: leukopenie, snížený počet leukocytů.
- Anemie zahrnuje následující PT: anemie, snížený hemoglobin, snížený hematokrit.
- Trombocytopenie zahrnuje následující PT: trombocytopenie, snížený počet trombocytů.
- Stomatitida zahrnuje následující PT: aftózní stomatitida, cheilitida, glositida, glosodynie, vřed úst, zánět sliznice, bolest úst, orofaryngeální diskomfort, orofaryngeální bolest, stomatitida.
- Vyrážka zahrnuje následující PT: vyrážka, makulopapulózní vyrážka, svědivá vyrážka, erytematózní vyrážka, papulózní vyrážka, dermatitida, akneiformní dermatitis, toxická kožní erupce.
- ILD/pneumonitida zahrnuje jakékoli hlášené PT, které jsou součástí standardizovaného dotazu MedDRA (SMQ) Intersticiální plicní onemocnění (úzké vyhledávání).
- Žilní tromboembolizmus zahrnuje následující PT: plicní embolie, embolizace, hluboká žilní trombóza, periferní embolizace, trombóza.

Tabulka 5. Abnormality v laboratorních hodnotách zaznamenané v souboru poolovaných údajů ze 3 randomizovaných klinických studií (n = 872)

Abnormality v laboratorních hodnotách	Přípravek IBRANCE plus letrozol nebo fulvestrant			Srovnávací ramena*		
	Všechny stupně %	Stupeň 3 %	Stupeň 4 %	Všechny stupně %	Stupeň 3 %	Stupeň 4 %
Snížený počet leukocytů	97,4	41,8	1,0	26,25	0,2	0,2
Snížený počet neutrofilů	95,6	57,5	11,7	17,0	0,9	0,6
Anemie	80,1	5,6	N/A	42,1	2,3	N/A
Snížený počet trombocytů	65,2	1,8	0,5	13,2	0,2	0,0
Zvýšená AST	55,5	3,9	0,0	43,3	2,1	0,0
Zvýšená ALT	46,1	2,5	0,1	33,2	0,4	0,0

AST = aspartátaminotransferáza; ALT = alaninaminotransferáza; n = počet pacientů; N/A = není k dispozici.

Poznámka: Laboratorní hodnoty jsou klasifikovány podle stupňů závažnosti dle stupnice NCI CTCAE verze 4.0.

*letrozol nebo fulvestrant

Popis vybraných nežádoucích účinků

V souhrnu byla neutropenie jakéhokoli stupně bez ohledu na kombinaci hlášena u 716 (82,1 %) pacientů dostávajících přípravek IBRANCE, neutropenie stupně 3 byla hlášena u 500 (57,3 %) pacientů a neutropenie stupně 4 u 97 (11,1 %) pacientů (viz tabulka 4).

Medián doby do první epizody neutropenie jakéhokoli stupně byl 15 dnů (12–700 dnů) a medián doby trvání neutropenie stupně ≥ 3 byl 7 dnů, a to napříč 3 randomizovanými klinickými studiemi.

Febrilní neutropenie byla hlášena u 0,9 % pacientů léčených přípravkem IBRANCE v kombinaci s fulvestrantem a u 1,7 % pacientů léčených palbociklibem v kombinaci s letrozolem.

Febrilní neutropenie byla hlášena přibližně u 2 % pacientů vystavených přípravku IBRANCE napříč celým klinickým programem.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V případě předávkování palbociklibem se může objevit jak gastrointestinální toxicita (např. nauzea, zvracení), tak i hematologická toxicita (např. neutropenie) a je třeba poskytnout obecnou podpůrnou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiná cytostatika, inhibitory proteinkináz, ATC kód: L01EF01.

Mechanismus účinku

Palbociklib je vysoce selektivní, reverzibilní inhibitor cyklin-dependentní kinázy (CDK) 4 a 6. Cyklin D1 a CDK4/6 jsou součástí několika signalizačních drah, které vedou k buněčné proliferaci.

Farmakodynamické účinky

Prostřednictvím inhibice CDK4/6 palbociklib snižoval buněčnou proliferaci zablokováním progresu buněk z fáze G1 do S fáze buněčného cyklu. Testování palbociklibu na panelu buněčných linií molekulárně profilovaného nádorového onemocnění prsu odhalilo vysokou účinnost na lumenální karcinom prsu, především ER-pozitivní karcinom prsu. Při testování v preklinických modelech bylo zjištěno, že ztráta retinoblastomu (Rb) byla spojena s nižší citlivostí k palbociklibu. Nicméně v následném sledování studie s čerstvými vzorky tumoru nebyl pozorován vztah mezi expresí RB1 a odpovědí tumoru. Podobně nebyl pozorován vztah při studování odpovědi na palbociklib u *in vivo* modelů s xenografty pocházejícími od pacientů (PDX modely). Dostupná klinická data jsou uvedena v bodu klinické účinnosti a bezpečnosti (viz bod 5.1).

Srdeční elektrofyziologie

Účinek palbociklibu na QT interval s korekcí na srdeční frekvenci (QTc) byl hodnocen pomocí časově odpovídajících EKG vyhodnocujících změnu oproti výchozímu stavu a odpovídajících farmakokinetických údajů od 77 pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním prsu. Palbociklib neprodloužil QTc na klinicky významnou míru při doporučené denní dávce 125 mg (režim 3/1).

Klinická účinnost a bezpečnost

Randomizovaná studie PALOMA-2 fáze III: Přípravek IBRANCE v kombinaci s letrozolem

Účinnost palbociklibu v kombinaci s letrozolem versus letrozol plus placebo byla hodnocena v mezinárodní, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované multicentrické studii s paralelními skupinami vedené u žen s ER-pozitivním, HER2-negativním lokálně pokročilým karcinomem prsu nevhodným k resekci nebo radioterapii s léčebným záměrem nebo metastazujícím karcinomem prsu, které nepodstoupily předchozí systémovou léčbu pokročilého onemocnění.

Celkem bylo randomizováno 666 postmenopauzálních žen v poměru 2 : 1 do ramene s palbociklibem a letrozolem nebo do ramene s placebem a letrozolem a byly stratifikovány podle lokalizace onemocnění (viscerální versus neviscerální), intervalu bez onemocnění od konce (neo)adjuvantní léčby do recidivy onemocnění (*de novo* metastazování versus ≤ 12 měsíců versus > 12 měsíců) a podle typu předchozí (neo) adjuvantní protinádorové léčby (předchozí hormonální léčba versus žádná předchozí hormonální léčba). Pacientky s pokročilým, symptomatickým, orgánovým šířením, které měly riziko život ohrožujících komplikací v krátkém časovém intervalu (včetně pacientek s masivním nekontrolovatelným výpotkem [pleurálním, perikardiálním, peritoneálním], plicní lymfangiitidou, a postižením jater více než 50 %), nebyly vhodné pro zařazení do studie.

Pacientky dále dostávaly přiřazenou léčbu až do objektivní progresy onemocnění, zhoršení příznaků, nepřijatelné toxicity, úmrtí nebo odvolání souhlasu podle toho, co nastalo dříve. Přestup mezi léčebnými rameny nebyl povolen.

Pacientky byly rovnoměrně rozděleny podle základních demografických a prognostických parametrů mezi rameno s palbociklibem a letrozolem a rameno s placebem a letrozolem. Medián věku patientek zahrnutých do této studie byl 62 let (rozmezí 28–89), 48,3 % patientek podstoupilo chemoterapii a 56,3 % podstoupilo antihormonální léčbu v (neo)adjuvantním režimu před tím, než jim byl diagnostikován pokročilý karcinom prsu, zatímco 37,2 % patientek nepodstoupilo žádnou předchozí systémovou léčbu v (neo) adjuvantním režimu. Většina patientek (97,4 %) měla na počátku studie metastazující onemocnění, 23,6 % patientek mělo pouze postižení kostí a 49,2 % patientek mělo viscerální postižení.

Primárním cílovým parametrem studie bylo přežití bez progresy (PFS – progression-free survival) hodnocené podle kritérií hodnocení odpovědi u solidních tumorů (RECIST – Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) v1.1 na základě zhodnocení zkoušejícím. Sekundární cílové parametry zahrnovaly objektivní odpověď (OR – objective response), výskyt klinické odpovědi, bezpečnost a změnu kvality života (QoL – quality of life).

K datu uzavření sběru údajů 26. února 2016 splnila studie svůj primární cílový parametr zlepšení PFS. Pozorovaný poměr rizik (HR – hazard ratio) byl 0,576 (95% konfidenční interval [CI]: 0,463–0,718) ve prospěch palbociklibu s letrozolem s jednostrannou p-hodnotou stratifikovaného log-rank testu < 0,000001. Po dalších 15 měsících následného sledování (datum uzavření sběru údajů: 31. květen 2017) byla provedena aktualizovaná analýza primárních a sekundárních cílových parametrů. Celkem bylo pozorováno 405 příhod PFS; 245 příhod (55,2 %) v rameni palbociklibu s letrozolem a 160 (72,1 %) ve srovnávacím rameni.

Tabulka 6 uvádí výsledky účinnosti z primární a aktualizované analýzy studie PALOMA-2 na základě zhodnocení zkoušejícím a nezávislé kontroly.

Tabulka 6. Studie PALOMA-2 (populace Intent-to-Treat [ITT]) – výsledky účinnosti na základě primárního a aktualizovaného data uzavření sběru údajů

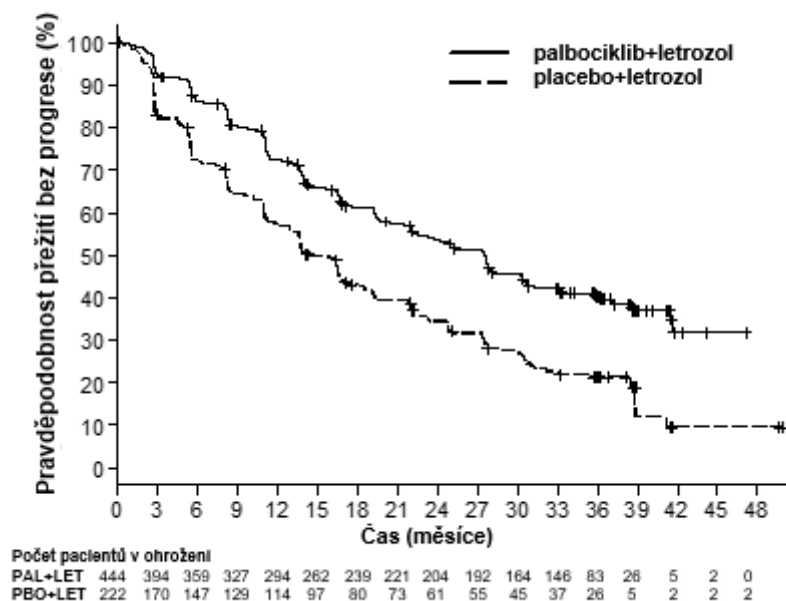
	Primární analýza (datum uzavření sběru údajů dne 26. února 2016)		Aktualizovaná analýza (datum uzavření sběru údajů dne 31. května 2017)	
	IBRANCE s letrozolem (n = 444)	Placebo s letrozolem (n = 222)	IBRANCE s letrozolem (n = 444)	Placebo s letrozolem (n = 222)
Přežití bez progresy dle zhodnocení zkoušejícím				
Počet příhod (%)	194 (43,7)	137 (61,7)	245 (55,2)	160 (72,1)
Medián PFS [měsíce (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)
Poměr rizik [(95% CI) a p-hodnota]	0,576 (0,463; 0,718), p < 0,000001		0,563 (0,461; 0,687), p < 0,000001	
Přežití bez progresy dle nezávislého hodnocení				
Počet příhod (%)	152 (34,2)	96 (43,2)	193 (43,5)	118 (53,2)
Medián PFS [měsíce (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)
Poměr rizik (95% CI) a 1stranná p-hodnota	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* měřitelné onemocnění [% (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 = počet pacientů; CI = interval spolehlivosti; NE = nelze stanovit; OR = objektivní odpověď; CBR = výskyt klinické odpovědi; PFS = přežití bez progresy.

* Sekundární cílové parametry jsou založeny na potvrzených i nepotvrzených odpovědích podle kritérií RECIST 1.1.

Na obrázku 1 níže jsou znázorněny Kaplanovy-Meierovy křivky PFS na základě aktualizovaného data uzavření sběru údajů 31. května 2017.

Obrázek 1. Kaplanův-Meierův graf přežití bez progresce (zhodnocení zkoušejícím, populace Intent-to-Treat) – studie PALOMA-2 (31. května 2017)



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

Byla provedena série analýz PFS u předem specifikovaných podskupin na základě prognostických faktorů a výchozích parametrů s cílem prozkoumat vnitřní konzistenci účinku léčby. Bylo pozorováno snížení rizika progresce onemocnění nebo úmrtí ve prospěch ramene s palbociklibem a letrozolem ve všech jednotlivých podskupinách pacientek definovaných podle stratifikačních faktorů a výchozích parametrů v primární a aktualizované analýze.

Toto snížení rizika, na základě data uzavření sběru údajů 31. května 2017, bylo pozorováno i nadále v těchto podskupinách: (1) pacientky s viscerálními metastázami (HR 0,62 [95% CI: 0,47, 0,81], medián přežití bez progresce [mPFS] 19,3 měsíce versus 12,3 měsíce), nebo bez viscerálních metastáz (HR 0,50 [95% CI: 0,37, 0,67], mPFS 35,9 měsíce versus 17,0 měsíce) a (2) pacientky s pouze kostním postižením (HR 0,41 [95% CI: 0,26, 0,63], mPFS 36,2 měsíce versus 11,2 měsíce), nebo bez pouze kostního postižení (HR 0,62 [95% CI: 0,50, 0,78], mPFS 24,2 měsíce versus 14,5 měsíce). Snížení rizika progresce onemocnění nebo úmrtí v rameni palbociklibu s letrozolem bylo pozorováno u 512 pacientek, u kterých byla nádorová tkáň testována pozitivně na expresi Rb proteinu imunohistochemicky (IHC), (HR 0,543 [95% CI: 0,433, 0,681], mPFS 27,4 měsíce versus 13,7 měsíce). U 51 pacientek IHC negativních na expresi Rb proteinu nebyl rozdíl mezi léčebnými rameny statisticky signifikantní (HR 0,868 [95% CI: 0,424, 1,777], mPFS 23,2 měsíce versus 18,5 měsíce) pro rameno palbociklibu s letrozolem vs. rameno placebo s letrozolem.

Další sledované parametry účinnosti (OR a doba do první odpovědi [TTR]) v podskupinách pacientek s nebo bez viscerálního postižení na základě aktualizovaného data uzavření sběru údajů 31. května 2017 jsou zobrazeny v tabulce č. 7.

Tabulka 7. Výsledky účinnosti u pacientek s viscerálním nebo bez viscerálního postižení ve studii PALOMA-2 (populace Intent-to-Treat; datum uzavření sběru údajů 31. května 2017)

	Viscerální postižení		Bez viscerálního postižení	
	IBRANCE s letrozolem (n = 214)	Placebo s letrozolem (n = 110)	IBRANCE s letrozolem (n = 230)	Placebo s letrozolem (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, medián [měsíce (rozmezí)]	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 = počet pacientů; CI = interval spolehlivosti; OR = objektivní odpověď na základě potvrzených i nepotvrzených odpovědí podle kritérií RECIST 1.1; TTR = doba do první odpovědi v nádoru.

V rámci aktualizovaných analýz byl medián doby od randomizace do druhé následné terapie 38,8 měsíců v rameni palbociklib + letrozol a 28,8 měsíců v rameni placebo + letrozol, HR 0,73 (95% CI: 0,58, 0,91).

Výsledky konečné analýzy OS ze studie PALOMA-2 jsou uvedeny v tabulce 8. Po mediánu doby sledování 90 měsíců nebyly konečné výsledky OS statisticky významné. Kaplanův-Meierův graf OS je vyobrazen na obrázku 2.

Tabulka 8. PALOMA-2 (populace Intent-to-Treat) – konečné výsledky celkového přežití

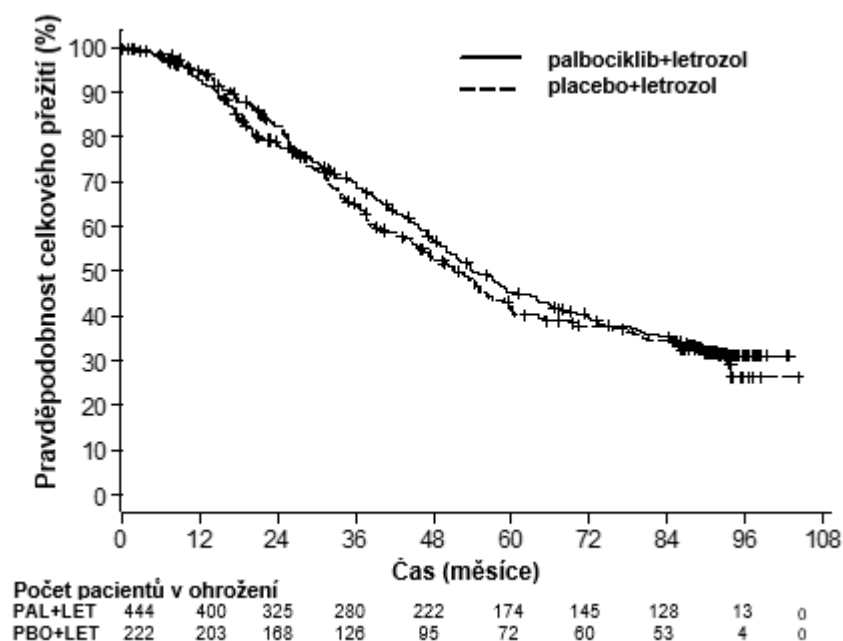
Konečný údaj celkového přežití (OS) (uzavření sběru údajů 15. listopadu 2021)		
	IBRANCE plus letrozol (n = 444)	Placebo plus letrozol (n = 222)
Počet příhod (%)	273 (61,5)	132 (59,5)
Počet subjektů zůstávajících ve sledování (%)	112 (25,2)	43 (19,4)
Medián OS (měsíce [95% CI])	53,9 (49,8; 60,8)	51,2 (43,7; 58,9)
Poměr rizik (95% CI) a p-hodnota [†]	0,956 (0,777; 1,177), p = 0,6755 ^{†*}	

CI = interval spolehlivosti.

* Statisticky nevýznamné.

[†] 2stranná p-hodnota log-rank testu stratifikovaného dle místa onemocnění (viscerální vs. neviscerální) na základě randomizace.

Obrázek 2. Kaplanův-Meierův graf celkového přežití (populace intent-to-treat) - PALOMA-2



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

Randomizovaná studie PALOMA-3 fáze III: Přípravek IBRANCE v kombinaci s fulvestrantem

Účinnost palbociclibu v kombinaci s fulvestrantem versus fulvestrant plus placebo byla hodnocena v mezinárodní, randomizované, dvojitě zaslepené, multicentrické studii s paralelními skupinami vedené u žen s HR-pozitivním, HER2-negativním pokročilým karcinomem prsu, nevhodným k resekci nebo radioterapii s léčebným záměrem, bez ohledu na jejich menopauzální stav, jejichž onemocnění po předchozí endokrinní léčbě pokročilo do (neo)adjuvantního nebo metastazujícího stadia.

Celkem bylo randomizováno 521 pre-/peri- a postmenopauzálních žen, u nichž onemocnění dále progredovalo nebo došlo k progresi do 12 měsíců od dokončení adjuvantní endokrinní léčby nebo u nichž onemocnění dále progredovalo nebo došlo k progresi do 1 měsíce od předchozí endokrinní léčby pokročilého onemocnění, a to v poměru 2 : 1 do ramene s palbociclibem a fulvestrantem nebo placebem a fulvestrantem a byly stratifikovány podle zdokumentované senzitivity na předchozí hormonální léčbu, menopauzálního stavu při vstupu do studie (pre-/peri- versus postmenopauzální) a podle přítomnosti viscerálních metastáz. Pre/perimenopauzální ženy dostaly agonistu LHRH goserelin. Pacientky s pokročilým, symptomatickým, orgánovým šířením, které měly riziko život ohrožujících komplikací v krátkém časovém intervalu (včetně pacientek s masivním nekontrolovatelným výpotkem [pleuralním, perikardiálním, peritoneálním], plicní lymfangiitidou, a postižením jater více než 50 %), nebyly vhodné pro zařazení do studie.

Pacientky dále dostávaly přiřazenou léčbu až do objektivní progresy onemocnění, zhoršení příznaků, nepřijatelné toxicity, úmrtí nebo odvolání souhlasu podle toho, co nastalo dříve. Přestup mezi léčebnými rameny nebyl povolen.

Pacientky byly rovnoměrně rozděleny podle základních demografických a prognostických parametrů mezi rameno s palbociclibem plus fulvestrantem a rameno s placebem plus fulvestrantem. Medián věku pacientek zahrnutých do této studie byl 57 let (rozmezí 29-88). V každém léčebném ramenu byla většina pacientek bělošek, měla zdokumentovanou senzitivitu na předchozí hormonální léčbu a byla v postmenopauze. Přibližně 20 % pacientek byla v pre/perimenopauze. Všechny pacientky podstoupily předchozí systémovou léčbu a většina pacientek v každém léčebném ramenu podstoupila předchozí režim chemoterapie kvůli své primární diagnóze. Více než polovina (62 %) měla funkční stav podle

škály ECOG PS 0, 60 % mělo viscerální metastázy a 60 % podstoupilo více než 1 předchozí hormonální režim kvůli své primární diagnóze.

Primárním cílovým parametrem studie bylo zkoušejícím hodnocené PFS podle kritérií RECIST 1.1. Podpůrné analýzy PFS byly založeny na nezávislém centrálním radiologickém zhodnocení (ICRR – Independent Central Radiology Review). Sekundární cílové parametry zahrnovaly OR, CBR, OS, bezpečnost a dobu do zhoršení sledovaného cílového parametru (TTD – time to deterioration), bolest jako sledovaný cílový parametr.

Studie splnila svůj primární cílový parametr prodloužení zkoušejícím stanoveného PFS v průběžné analýze provedené u 82 % plánovaných příhod PFS; výsledky překročily předem specifikovanou hranici účinnosti dle Haybittle-Petoa ($\alpha = 0,00135$) představující statisticky významné prodloužení PFS a klinicky smysluplný účinek léčby.

Novější aktualizace údajů účinnosti je uvedena v tabulce 9.

Při mediánu doby sledování 45 měsíců byla provedena konečná analýza OS, a to na základě 310 příhod (60 % randomizovaných patientek). Ve srovnání s ramenem placebo s fulvestrantem byl v rameni palbociklibu s fulvestrantem pozorován 6,9měsíční rozdíl v mediánu OS. Tento výsledek nebyl statisticky významný s ohledem na předem specifikovanou hladinu významnosti 0,0235 (1stranná). V rameni placebo s fulvestrantem podstoupilo 15,5 % randomizovaných patientek léčbu palbociklibem a jinými inhibitory CDK jako následnou léčbu po progresi onemocnění.

Výsledky zkoušejícím stanoveného PFS a konečné údaje OS ze studie PALOMA-3 jsou uvedeny v tabulce 9. Příslušné Kaplanovy-Meierovy křivky jsou znázorněny na obrázcích 3 a 4.

Tabulka 9. Výsledky účinnosti – studie PALOMA-3 (zhodnocení zkoušejícím, Intent-to-Treat population)

	Aktualizovaná analýza (datum uzavření údajů 23. říjen 2015)	
	IBRANCE s fulvestrantem (n=347)	Placebo s fulvestrantem (n=174)
Přežití bez progresse (PFS)		
Počet příhod (%)	200 (57,6)	133 (70)
Medián [měsíce (95% CI)]	11,2 (9,5; 12,9)	4,6 (3,5; 5,6)
Poměr rizik (95% CI) a p-hodnota	0,497 (0,398; 0,620), p<0,000001	
Sekundární cílové parametry účinnosti		
OR [% (95% CI)]	26,2 (21,7; 31,2)	13,8 (9,0; 19,8)
OR (měřitelné onemocnění) [% (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)
Konečný údaj celkového přežití (OS) (datum uzavření sběru údajů: 13. dubna 2018)		
Počet příhod (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Medián [měsíce (95% CI)]	34,9 (28,8; 40,0)	28,0 (23,6; 34,6)
Poměr rizik (95% CI) a p-hodnota [†]	0,814 (0,644; 1,029) p = 0,0429 ^{†*}	

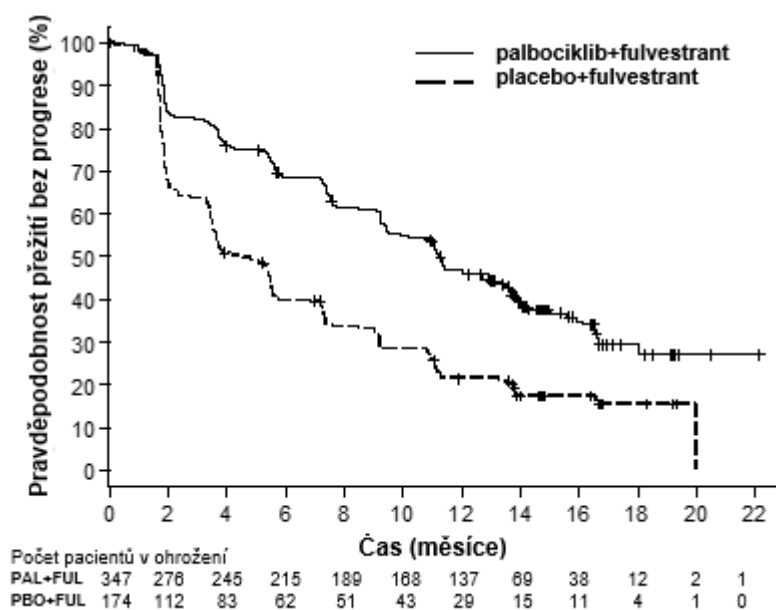
CBR = klinický benefit; CI = interval spolehlivosti; n = počet pacientů; OR = objektivní odpověď.

Sekundární cílové parametry jsou založeny na potvrzených i nepotvrzených odpovědích podle kritérií RECIST 1.1.

*Není statisticky významné.

[†]1stranná p-hodnota log-rank testu stratifikovaného dle přítomnosti viscerálních metastáz a senzitivity na předchozí endokrinní léčbu na základě randomizace.

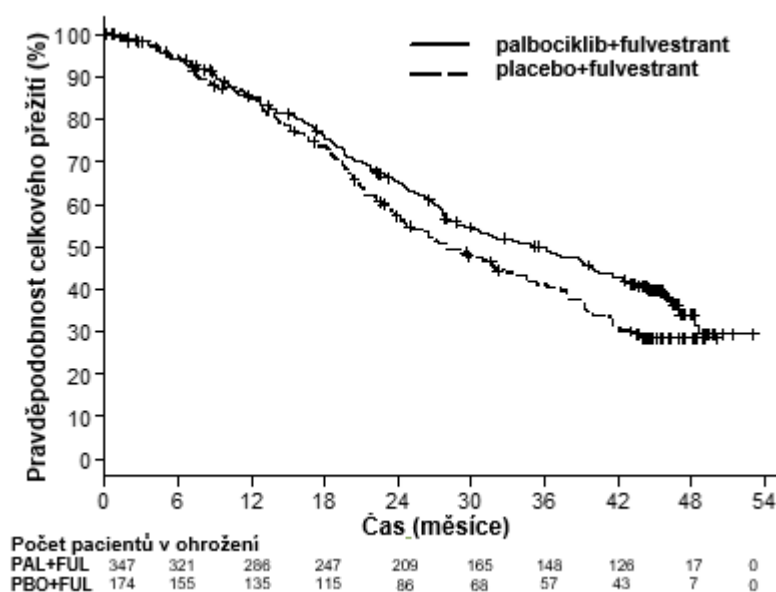
Obrázek 3. Kaplanův–Meierův graf přežití bez progresce (zhodnocení zkoušejícím, populace Intent-to-Treat) – studie PALOMA-3 (datum uzavření sběru údajů: 23. října 2015)



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

Bylo pozorováno snížení rizika progresce onemocnění nebo úmrtí v rameni s palbociklibem plus fulvestrantem ve všech jednotlivých podskupinách pacientek definovaných podle stratifikačních faktorů a výchozích parametrů. To bylo patrné u pre/perimenopauzálních žen (HR 0,46 [95% CI: 0,28, 0,75]) a postmenopauzálních žen (HR 0,52 [95% CI: 0,40,0,66]) a pacientek s viscerální lokalizací metastazujícího onemocnění (HR 0,50 [95% CI: 0,38,0,65]) a pacientek s neviscerální lokalizací metastazujícího onemocnění (HR 0,48 [95% CI: 0,33,0,71]). Přínos byl rovněž pozorován bez ohledu na linie předchozí léčby v případě metastazujícího onemocnění, ať už šlo o linii 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]) nebo ≥ 3 (HR 0,59 [95% CI: 0,28,1,22]).

Obrázek 4. Kaplanův–Meierův graf celkového přežití (populace Intent-to-Treat) – studie PALOMA-3 (datum uzavření sběru údajů: 13. dubna 2018)



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

Další hodnocené účinnostní parametry (OR a TTR) v podskupinách pacientek s nebo bez viscerálního postižení jsou zobrazeny v tabulce 10.

Tabulka 10. Výsledky účinnosti u onemocnění s viscerálním a bez viscerálního postižení ve studii PALOMA-3 (Intent-to-Treat populace)

	Viscerální postižení		Bez viscerálního postižení	
	IBRANCE s fulvestrantem (n=206)	Placebo s fulvestrantem (n=105)	IBRANCE s fulvestrantem (n=141)	Placebo s fulvestrantem (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, Medián [měsíce (rozmezí)]	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 = počet pacientů; CI = interval spolehlivosti; OR = objektivní odpověď na základě potvrzených i nepotvrzených odpovědí podle kritérií RECIST 1.1; TTR = doba do první odpovědi v nádoru (time to first tumour response).

Pacientkami nahlášené příznaky byly zhodnoceny pomocí dotazníku kvality života (QLQ)-C30 Evropské organizace pro výzkum a léčbu rakoviny (EORTC – European Organisation for Research and Treatment of Cancer) a jejího modulu pro nádorové onemocnění prsu (EORTC QLQ-BR23). Celkem 335 pacientů v rameni s palbociklibem plus fulvestrantem a 166 pacientů v rameni pouze s fulvestrantem vyplnilo dotazník při vstupní návštěvě a alespoň při jedné z následných návštěv.

Doba do zhoršení byla předem specifikována jako doba mezi vstupem do studie a prvním výskytem ≥ 10 bodového zvýšení skóre příznaku bolesti od výchozí hodnoty. Přidání palbociklibu k fulvestrantu vedlo ke zlepšení příznaků ve smyslu významného prodloužení doby do zhoršení příznaku bolesti v porovnání s placebem plus fulvestrantem (medián 8,0 měsíců versus 2,8 měsíců; HR = 0,642 [95% CI 0,487, 0,846]; $p < 0,001$).

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem IBRANCE u všech podskupin pediatrické populace v léčbě karcinomu prsu (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika palbociklibu byla charakterizována u pacientů se solidními nádory včetně pokročilého nádorového onemocnění prsu a u zdravých dobrovolníků.

Absorpce

C_{max} palbociklibu je po perorálním podání tablet přípravku IBRANCE obecně pozorována za 4 až 12 hodin (doba do dosažení maximální koncentrace [T_{max}]). Průměrná absolutní biologická dostupnost palbociklibu po perorální dávce 125 mg je 46 %. V dávkovém rozmezí 25 mg až 225 mg se plocha pod křivkou (AUC) a C_{max} proporcionalně s dávkou obecně zvyšovaly. Ustálený stav byl dosažen do 8 dnů po opakovaném podávání jednou denně. Při opakovaném podávání jednou denně se palbociklib kumuluje s mediánem míry kumulace 2,4 (rozmezí 1,5–4,2).

Vliv stravy

V porovnání s tabletami přípravku IBRANCE podávanými po nočním lačnění se v případě, že byly tablety přípravku IBRANCE podány současně s vysoce tučným a vysoce kalorickým jídlem (přibližně 800 až 1 000 kalorií, přičemž 150 kalorií pocházelo z bílkovin, 250 ze sacharidů a 500 až 600 z tuků), hodnoty AUC_{inf} a C_{max} palbociklibu zvýšily o 22 % a 26 % a v případě, že byly tablety přípravku IBRANCE podány současně se středně tučným a standardně kalorickým jídlem (přibližně 500 až 700 kalorií, přičemž 75 až 105 kalorií pocházelo z bílkovin, 250 až 350 ze sacharidů a 175 až 245 z tuků), o 9 % a 10 %. Na základě těchto výsledků lze tablety palbociklibu užívat s jídlem nebo bez jídla.

Distribuce

Vazba palbociklibu na proteiny v lidské plazmě *in vitro* byla ~85% bez závislosti na koncentraci. Průměrná frakce nenavázaného palbociklibu (f_u) v lidské plazmě *in vivo* se postupně zvyšovala se zhoršující se jaterní funkcí. Zhoršující se renální funkce nebyla spojena se žádnými zjevnými trendy v průměrné f_u palbociklibu v lidské plazmě *in vivo*. *In vitro* vychytávání palbociklibu v lidských hepatocytech bylo způsobeno pasivní difúzí. Palbociklib není substrátem OATP1B1 nebo OATP1B3.

Biotransformace

Studie *in vitro* a *in vivo* naznačují, že palbociklib je u člověka značně metabolizován játry. Po perorálním podání jedné 125mg dávky [14 C]-palbociklibu člověku zahrnovaly hlavní primární cesty metabolismu palbociklibu oxidaci a sulfonaci, v menší míře přispěla i acylace a glukuronidace. Palbociklib byl hlavní látkou derivovanou z cirkulujícího léčiva v plazmě.

Většina materiálu byla vyloučena ve formě metabolitů. Ve stolici byl hlavní komponentou odvozenou z léčiva konjugát palbociklibu s kyselinou sulfamovou čítající 25,8 % podané dávky, Studie *in vitro* s lidskými hepatocyty, frakcemi jaterního cytozolu a S9 a enzymy rekombinantní sulfotransferázy (SULT) ukazují, že do metabolismu palbociklibu jsou převážně zapojeny CYP3A a SULT2A1.

Eliminace

U pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním prsu byl geometrický průměr zjevné perorální clearance (CL/F) palbociklibu 63 l/h a průměrný poločas eliminace z plazmy 28,8 hodin. U 6 zdravých subjektů mužského pohlaví, jimž byla podána jedna perorální dávka [14 C]-palbociklibu, byl medián 92 % celkově podané radioaktivní dávky odbourán za 15 dnů; stolice (74 % dávky) představovala hlavní cestu exkrece, 17 % dávky se vyloučilo v moči. Exkrece nezměněného palbociklibu ve stolici byla 2 % a v moči 7 % podané dávky.

In vitro není palbociklib při klinicky relevantních koncentracích inhibitorem CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 a 2D6 ani není induktorem CYP1A2, 2B6, 2C8 a 3A4.

Hodnocení *in vitro* ukazují, že při klinicky relevantních koncentracích má palbociklib malý potenciál inhibovat aktivitu organického aniontového transportéru (OAT)1, OAT3, organického kationtového transportéru (OCT)2, organického aniontového transportního polypeptidu (OATP)1B1, OATP1B3 a exportní pumpy žlučových solí (BSEP – bile salt export pump).

Zvláštní populace

Věk, pohlaví a tělesná hmotnost

Na základě populační farmakokinetické analýzy u 183 pacientů s nádorovým onemocněním (50 mužů a 133 žen ve věku od 22 do 89 let a s tělesnou hmotností od 38 do 123 kg) nemělo pohlaví žádný vliv na expozici palbociklibu a věk a tělesná hmotnost neměly žádný klinicky důležitý vliv na expozici palbociklibu.

Pediatrická populace

Farmakokinetika palbociklibu nebyla u pacientů ve věku < 18 let hodnocena.

Porucha funkce jater

Z údajů získaných z farmakokinetických studií subjektů s různými stupni jaterní funkce bylo zjištěno, že expozice nenavázanému palbociklibu (nenavázaná AUC_{inf}) se u subjektů s lehkou poruchou funkce jater (třída Child-Pugh A) snížila o 17 %, u subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater (třída Child-Pugh B) se zvýšila o 34 % a u subjektů s těžkou poruchou funkce jater (třída Child-Pugh C) se

zvýšila o 77 % v porovnání se subjekty s normální jaterní funkcí. Maximální expozice nenavázanému palbociklibu (nenavázaná C_{max}) se v případě lehké poruchy funkce jater zvýšila o 7 %, v případě středně těžké poruchy o 38 % a v případě těžké poruchy o 72 % v porovnání se subjekty s normální jaterní funkcí. Dále na základě populační farmakokinetické analýzy, která zahrnovala 183 pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním, kde 40 pacientů mělo lehkou poruchu funkce jater na základě klasifikace Národního institutu pro výzkum rakoviny (NCI), (celkový bilirubin \leq horní mez normálu (ULN) a aspartátaminotransferáza (AST) $>$ ULN nebo celkový bilirubin $>1,0$ až $1,5 \times$ ULN a jakákoli AST), neměla lehká porucha funkce jater žádný vliv na farmakokinetiku palbociklibu.

Porucha funkce ledvin

Z údajů získaných z farmakokinetických studií subjektů s různými stupni funkce ledvin naznačují, že celková expozice palbociklibu (AUC_{inf}) se u lehké poruchy funkce ledvin ($60 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 90 \text{ ml/min}$) zvýšila o 39 %, u středně těžké poruchy funkce ledvin ($30 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$) se zvýšila o 42 % a u těžké poruchy funkce ledvin ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) se zvýšila o 31 % v porovnání se subjekty s normální funkcí ledvin ($\text{CrCl} \geq 90 \text{ ml/min}$). Maximální expozice palbociklibu (C_{max}) se v případě lehké poruchy funkce ledvin zvýšila o 17 %, v případě středně těžké poruchy o 12 % a v případě těžké poruchy o 15 % v porovnání se subjekty s normální funkcí ledvin. Dále na základě populační farmakokinetické analýzy, která zahrnovala 183 pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním, kde 73 pacientů mělo lehkou poruchu funkce ledvin a 29 pacientů mělo středně těžkou poruchu funkce ledvin, neměla lehká ani středně těžká porucha funkce ledvin žádný vliv na farmakokinetiku palbociklibu. Farmakokinetika palbociklibu nebyla hodnocena u pacientů vyžadujících hemodialýzu.

Etnický původ

Ve farmakokinetické studii se zdravými dobrovolníky byly hodnoty pro AUC_{inf} palbociklibu o 30 % a pro C_{max} o 35 % vyšší u japonských subjektů v porovnání s hodnotami od neasijských subjektů po jednorázové perorální dávce. V následujících studiích u japonských nebo asijských pacientů s karcinomem prsu po více dávkách však tento nálezný nebyl spolehlivě zopakován. Z analýzy kumulativních údajů o farmakokinetice, bezpečnosti a účinnosti u asijské a neasijské populace nevyplývá potřeba úprava dávky na základě asijského původu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Primární nálezy na cílových orgánech u potkanů a psů po jednorázové a/nebo opakované dávce zahrnovaly účinky na hematolymfopoetické a samčí reprodukční orgány a pouze u potkanů účinky na kosti a aktivně rostoucí řezáky. Tyto systémové toxicity byly obecně pozorovány při klinicky relevantních expozicích na základě AUC. Byla zjištěna částečná nebo úplná reverzibilita účinků na hematolymfopoetický systém, samčí reprodukční systém a řezáky, naopak účinky na kosti nebyly po 12týdenním období bez podávání reverzibilní. Dále byly u psů na telemetrii zjištěny kardiovaskulární účinky (prodloužení QTc, snížená srdeční frekvence a prodloužený RR interval a zvýšený systolický krevní tlak) při ≥ 4 násobné lidské klinické expozici na základě C_{max} .

Kancerogenita

Palbociklib byl hodnocen z hlediska kancerogenity v 6měsíční studii u transgenních myši a ve 2leté studii u potkanů. Palbociklib neměl kancerogenní účinek na transgenní myši při dávkách až 60 mg/kg/den (hladina bez pozorovaného účinku [NOEL – No Observed Effect Level] byla přibližně 1 násobkem klinické expozice u člověka podle AUC). Neoplastické nálezy u potkanů související s palbociklibem zahrnovaly zvýšenou incidenci nádorů mikroglie v centrálním nervovém systému u samců při dávkách 30 mg/kg/den, zatímco u samic nebyly pozorovány žádné neoplastické nálezy při dávkách až do 200 mg/kg/den. Hodnota NOEL pro kancerogenní účinky související s palbociklibem byla 10 mg/kg/den (přibližně 2 násobek klinické expozice u člověka podle AUC) u samců a 200 mg/kg/den (přibližně 4 násobek klinické expozice u člověka podle AUC) u samic. Význam

neoplastických nálezů u samců potkanů pro člověka není znám.

Genotoxicita

Palbociklib nebyl v analýze bakteriálních reverzních mutací (Ames) mutagenní a nevyvolával strukturální chromozomální aberace v *in vitro* analýze chromozomálních aberací lidských lymfocytů.

Palbociklib indukoval prostřednictvím aneugenního mechanismu vznik mikrojader v ovariálních buňkách křečička čínského *in vitro* a v kostní dřeni samců potkanů při dávkách ≥ 100 mg/kg/den. Expozice zvířat při hladinách bez pozorovaného účinku na míru aneugenicity byla přibližně 7násobkem lidské klinické expozice podle AUC.

Snížení fertility

Palbociklib neovlivnil u samic potkana páření ani fertilitu při žádné testované dávce až do 300 mg/kg/den (přibližně 3násobek lidské klinické expozice podle AUC) a ve studiích toxicity po opakovaném podávání nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na tkáně samičích reprodukčních orgánů až do dávky 300 mg/kg/den u potkanů (přibližně 5násobek lidské klinické expozice podle AUC) a 3 mg/kg/den u psů (přibližně 3násobek lidské klinické expozice podle AUC).

Na základě neklinických nálezů u potkanů a psů se má za to, že palbociklib má potenciál poškodit reprodukční funkci a fertilitu u mužů. Nálezy související s palbociklibem na varlatech, nadvarlatech, prostatě a semenných váčcích zahrnovaly sníženou hmotnost orgánů, atrofii nebo degeneraci, hypospermii, intratubulární buněčné zbytky, sníženou motilitu a hustotu spermií a sníženou sekreci. Tyto nálezy byly pozorovány u potkanů při ≥ 9 násobných expozicích a/nebo u psů při subterapeutických expozicích v porovnání s lidskou klinickou expozicí podle AUC. Po 4týdenním období bez podávání přípravku u potkanů a 12týdenním bez podávání přípravku u psů byla pozorována částečná reverzibilita účinků na samčí reprodukční orgány. Navzdory těmto nálezům na samčích reprodukčních orgánech nebyly patrné žádné účinky na páření nebo fertilitu u samců potkanů vystavených hladinám expozice odpovídajícím 13násobku lidské klinické expozice podle AUC.

Vývojová toxicita

Palbociklib je reverzibilní inhibitor cyklin-dependentní kinázy 4 a 6, které jsou obě zapojeny do regulace buněčného cyklu. Proto může hrozit riziko poškození plodu, pokud dojde k použití v těhotenství. Palbociklib byl u březích zvířat fetotoxický. U potkanů byla pozorována zvýšená incidence odchylek skeletu (zvýšená incidence přítomnosti žebra u sedmého krčního obratle) při dávkách ≥ 100 mg/kg/den. U potkanů byla při dávkách toxických pro matku 300 mg/kg/den (3násobek lidské klinické expozice podle AUC) pozorována snížená tělesná hmotnost plodu a u králíků bylo při dávkách toxických pro matku 20 mg/kg/den (4násobek lidské klinické expozice podle AUC) pozorována zvýšená incidence odchylek skeletu, včetně malých článků prstů na přední končetině. Skutečná expozice plodu a přestup přes placentu nebyly zkoumány.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrystalická celulóza
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Krospovidon
Magnesium-stearát
Kyselina jantarová

Potahová vrstva

Hypromelóza (E 464)
Oxid titaničitý (E 171)
Triacetin
Hlinitý lak indigokarmínu (E 132)
Červený oxid železitý (E 172) (pouze tablety 75 mg a 125 mg)
Žlutý oxid železitý (E 172) (pouze tablety 100 mg)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchování.
Uchovávejte v původním blistrovém obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/OPA/A1/PVC/A1 blistrová karta obsahující 7 potahovaných tablet (1 potahovaná tableta v komůrce). Krabička obsahuje 21 potahovaných tablet (3 blistrové karty v krabičce) nebo 63 potahovaných tablet (9 blistrových karet v krabičce).

PVC/OPA/A1/PVC/A1 blistrová karta obsahující 7 potahovaných tablet (1 potahovaná tableta v komůrce) v kartonovém pouzdra. Krabička obsahuje 21 potahovaných tablet (3 kartonová pouzdra v krabičce).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

IBRANCE 75 mg potahované tablety
EU/1/16/1147/010 (21 potahovaných tablet v krabičce)
EU/1/16/1147/011 (63 potahovaných tablet v krabičce)
EU/1/16/1147/016 (21 potahovaných tablet v krabičce)

IBRANCE 100 mg potahované tablety
EU/1/16/1147/012 (21 potahovaných tablet v krabičce)

EU/1/16/1147/013 (63 potahovaných tablet v krabičce)
EU/1/16/1147/017 (21 potahovaných tablet v krabičce)

IBRANCE 125 mg potahované tablety

EU/1/16/1147/014 (21 potahovaných tablet v krabičce)
EU/1/16/1147/015 (63 potahovaných tablet v krabičce)
EU/1/16/1147/018 (21 potahovaných tablet v krabičce)

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 9. listopadu 2016

Datum posledního prodloužení registrace: 16. července 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Německo

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ KRABÍČKA – 75MG TOBOLKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

IBRANCE 75 mg tvrdé tobolky
palbociclibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje palbociclibum 75 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Více viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

21 tvrdých tobolek
63 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/16/1147/001 (21 tvrdých tobolek)
EU/1/16/1147/007 (63 tvrdých tobolek)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

IBRANCE 75 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

75MG TOBOLKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

IBRANCE 75 mg tvrdé tobolky
palbociclibum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer Europe MA EEIG

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK LAHVIČKY – 75MG TOBOLKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

IBRANCE 75 mg tvrdé tobolky
palbociclibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje palbociclibum 75 mg.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Více viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

21 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/16/1147/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

IBRANCE 75 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ KRABIČKA – 100MG TOBOLKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

IBRANCE 100 mg tvrdé tobolky
palbociclibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje palbociclibum 100 mg.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Více viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

21 tvrdých tobolek
63 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/16/1147/003 (21 tvrdých tobolek)
EU/1/16/1147/008 (63 tvrdých tobolek)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

IBRANCE 100 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

100MG TOBOLKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

IBRANCE 100 mg tvrdé tobolky
palbociclibum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer Europe MA EEIG

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK LAHVIČKY – 100MG TOBOLKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

IBRANCE 100 mg tvrdé tobolky
palbociclibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje palbociclibum 100 mg.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Více viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

21 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/16/1147/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

IBRANCE 100 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ KRABÍČKA – 125MG TOBOLKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

IBRANCE 125 mg tvrdé tobolky
palbociclibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje palbociclibum 125 mg.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Více viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

21 tvrdých tobolek
63 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/16/1147/005 (21 tvrdých tobolek)
EU/1/16/1147/009 (63 tvrdých tobolek)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

IBRANCE 125 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

125MG TOBOLKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

IBRANCE 125 mg tvrdé tobolky
palbociclibum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer Europe MA EEIG

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK LAHVIČKY – 125MG TOBOLKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

IBRANCE 125 mg tvrdé tobolky
palbociclibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje palbociclibum 125 mg.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Více viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

21 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/16/1147/006

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

IBRANCE 125 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA – 75MG TABLETY V KRABÍČCE S BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

IBRANCE 75 mg potahované tablety
palbociclibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje palbociclibum 75 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Více viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

21 potahovaných tablet v blistrech
63 potahovaných tablet v blistrech

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním blistrovém obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/16/1147/010 (21 potahovaných tablet)
EU/1/16/1147/011 (63 potahovaných tablet)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

IBRANCE 75 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

75MG TABLETY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

IBRANCE 75 mg tablety
palbociclibum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer Europe MA EEIG

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Po, Út, St, Čt, Pá, So, Ne

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABIČKA – 75MG TABLETY V KRABIČCE S KARTONOVÝMI POUZDRY S BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

IBRANCE 75 mg potahované tablety
palbociclibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje palbociclibum 75 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Více viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

21 potahovaných tablet (3 kartonová pouzdra, každé s blistrem se 7 tabletami)

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním blistrovém obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/16/1147/016

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

IBRANCE 75 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

VNITŘNÍ KRABÍČKA – 75MG TABLETY V KARTONOVÉM POUZDRU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

IBRANCE 75 mg potahované tablety
palbociclibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje palbociclibum 75 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Více viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

7 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Přípravek IBRANCE je určen k perorálnímu podání. Užívejte přípravek IBRANCE jednou denně přibližně ve stejnou dobu, s jídlem nebo bez jídla.

Polykejte tablety v celku a zapijte sklenicí vody. Tablety nekousejte ani nedrťte. Před spolknutím tablety nedělte. Pokud je tableta rozlomená, prasklá nebo jinak poškozená, nesmí se polykat.

Jestliže jste vynechal(a) dávku nebo jste ji vyzvracel(a), užíjte další dávku dle plánu.

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou tabletu.

Nepřestávejte přípravek IBRANCE užívat, pokud Vám to neřekne lékař. Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

Týden: 1 2 3

Týden: 4 Bez IBRANCE

U tohoto týdenního balení

zakroužkujte výše týden léčby, ve kterém se v současnosti nacházíte.

Přípravek IBRANCE začněte užívat ten den v týdnu, kdy svůj lék dostanete.

Dávku přípravku IBRANCE užívejte každý den přibližně ve stejnou dobu.

Vyplňte čas své denní dávky:

—:—

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním blistrovém obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/16/1147/016

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

IBRANCE 75 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

75MG TABLETY V KARTONOVÉM POUZDRU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

IBRANCE 75 mg tablety
palbociclibum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer Europe MA EEIG

3. POUŽITELNOST

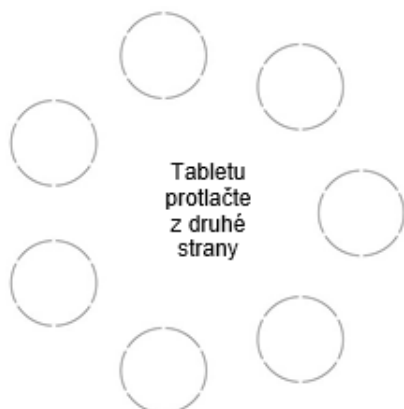
EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Po, Út, St, Čt, Pá, So, Ne
Tabletu vyjměte vytlačením



ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ KRABÍČKA – 100MG TABLETY V KRABÍČCE S BLISTRY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

IBRANCE 100 mg potahované tablety
palbociclibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje palbociclibum 100 mg.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Více viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

21 potahovaných tablet v blistrech
63 potahovaných tablet v blistrech

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním blistrovém obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/16/1147/012 (21 potahovaných tablet)
EU/1/16/1147/013 (63 potahovaných tablet)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

IBRANCE 100 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

100MG TABLETY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

IBRANCE 100 mg tablety
palbociclibum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer Europe MA EEIG

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Po, Út, St, Čt, Pá, So, Ne

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ KRABÍČKA – 100MG TABLETY V KRABÍČCE S KARTONOVÝMI POUZDRY S BLISTRY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

IBRANCE 100 mg potahované tablety
palbociclibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje palbociclibum 100 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Více viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

21 potahovaných tablet (3 kartonová pouzdra, každé s blistrem se 7 tabletami)

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním blistrovém obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/16/1147/017

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

IBRANCE 100 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

VNITŘNÍ KRABÍČKA – 100MG TABLETY V KARTONOVÉM POUZDRU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

IBRANCE 100 mg potahované tablety
palbociclibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje palbociclibum 100 mg.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Více viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

7 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Přípravek IBRANCE je určen k perorálnímu podání. Užívejte přípravek IBRANCE jednou denně přibližně ve stejnou dobu, s jídlem nebo bez jídla.

Polykejte tablety v celku a zapijte sklenicí vody. Tablety nekousejte ani nedrťte. Před spolknutím tablety nedělte. Pokud je tableta rozlomená, prasklá nebo jinak poškozená, nesmí se polykat.

Jestliže jste vynechal(a) dávku nebo jste ji vyzvracel(a), užíjte další dávku dle plánu. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou tabletu.

Nepřestávejte přípravek IBRANCE užívat, pokud Vám to neřekne lékař. Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

Týden: 1 2 3

Týden: 4 Bez IBRANCE

U tohoto týdenního balení

zakroužkujte výše týden léčby, ve kterém se v současnosti nacházíte.

Přípravek IBRANCE začněte užívat ten den v týdnu, kdy svůj lék dostanete.

Dávku přípravku IBRANCE užívejte každý den přibližně ve stejnou dobu.

Vyplňte čas své denní dávky:

—:—

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním blistrovém obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/16/1147/017

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

IBRANCE 100 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

100MG TABLETY V KARTONOVÉM POUZDRU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

IBRANCE 100 mg tablety
palbociclibum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer Europe MA EEIG

3. POUŽITELNOST

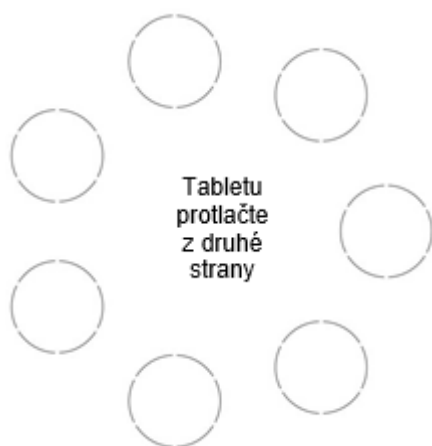
EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Po, Út, St, Čt, Pá, So, Ne
Tabletu vyjměte vytlačením



ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA – 125MG TABLETY V KRABÍČCE S BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

IBRANCE 125 mg potahované tablety
palbociclibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje palbociclibum 125 mg.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Více viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

21 potahovaných tablet v blistrech
63 potahovaných tablet v blistrech

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním blistrovém obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/16/1147/014 (21 potahovaných tablet)
EU/1/16/1147/015 (63 potahovaných tablet)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

IBRANCE 125 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

125MG TABLETY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

IBRANCE 125 mg tablety
palbociclibum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer Europe MA EEIG

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Po, Út, St, Čt, Pá, So, Ne

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA – 125MG TABLETY V KRABÍČCE S KARTONOVÝMI POUZDRY S BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

IBRANCE 125 mg potahované tablety
palbociclibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje palbociclibum 125 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Více viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

21 potahovaných tablet (3 kartonová pouzdra, každé s blistrem se 7 tabletami)

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním blistrovém obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/16/1147/018

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

IBRANCE 125 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

VNITŘNÍ KRABÍČKA – 125MG TABLETY V KARTONOVÉM POUZDRU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

IBRANCE 125 mg potahované tablety
palbociclibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje palbociclibum 125 mg.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Více viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

7 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Přípravek IBRANCE je určen k perorálnímu podání. Užívejte přípravek IBRANCE jednou denně přibližně ve stejnou dobu, s jídlem nebo bez jídla.

Polykejte tablety v celku a zapijte sklenicí vody. Tablety nekousejte ani nedrťte. Před spolknutím tablety nedělte. Pokud je tableta rozlomená, prasklá nebo jinak poškozená, nesmí se polykat.

Jestliže jste vynechal(a) dávku nebo jste ji vyzvracel(a), užíjte další dávku dle plánu.

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou tabletu.

Nepřestávejte přípravek IBRANCE užívat, pokud Vám to neřekne lékař. Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

Týden: 1 2 3

Týden: 4 Bez IBRANCE

U tohoto týdenního balení

zakroužkujte výše týden léčby, ve kterém se v současnosti nacházíte.

Přípravek IBRANCE začněte užívat ten den v týdnu, kdy svůj lék dostanete.

Dávku přípravku IBRANCE užívejte každý den přibližně ve stejnou dobu.

Vyplňte čas své denní dávky:

—:—

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním blistrovém obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/16/1147/018

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

IBRANCE 125 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

125MG TABLETY V KARTONOVÉM POUZDRU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

IBRANCE 125 mg tablety
palbociclibum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer Europe MA EEIG

3. POUŽITELNOST

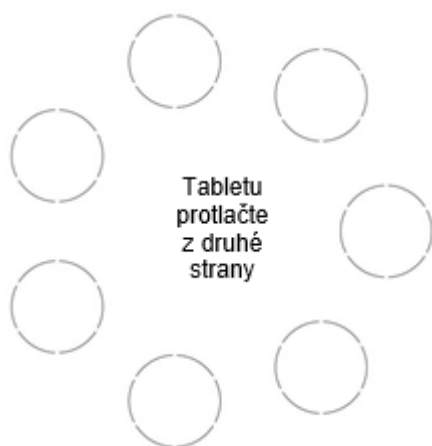
EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Po, Út, St, Čt, Pá, So, Ne
Tabletu vyjměte vytlačením



B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

IBRANCE 75 mg tvrdé tobolky
IBRANCE 100 mg tvrdé tobolky
IBRANCE 125 mg tvrdé tobolky
palbociclibum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek IBRANCE a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek IBRANCE užívat
3. Jak se přípravek IBRANCE užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek IBRANCE uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek IBRANCE a k čemu se používá

Přípravek IBRANCE je protinádorový léčivý přípravek obsahující léčivou látku palbociclib.

Palbociclib způsobí blokádu proteinů (bílkovin) zvaných cyklin-dependentní kináza 4 a 6, které regulují buněčný růst a dělení. Zablokováním těchto proteinů se může zpomalit růst nádorových buněk a zpomalit progresi Vašeho nádorového onemocnění.

Přípravek IBRANCE se používá k léčbě pacientů (pacientek) s určitými typy nádorového onemocnění prsu (pozitivní hormonální receptor, negativní receptor typu 2 lidského epidermálního růstového faktoru), které se rozšířilo mimo původní nádor a/nebo do dalších orgánů. Podává se společně s inhibitory aromatázy nebo fulvestrantem, které se používají jako hormonální protinádorová léčba.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek IBRANCE užívat

Neužívejte přípravek IBRANCE

- jestliže jste alergický(á) na palbociclib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- Během užívání přípravku IBRANCE se vyhněte užívání přípravků, které obsahují třezalku tečkovanou, což je rostlinný produkt používaný k léčbě mírné deprese a úzkosti.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku IBRANCE se poradte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou. Přípravek IBRANCE může snižovat počet Vašich bílých krvinek a oslabovat Váš imunitní systém. Proto můžete být během užívání přípravku IBRANCE více ohrožen(a) vznikem infekce.

Pokud zaznamenáte známky nebo příznaky infekce, jako jsou zimnice nebo horečka, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře.

Během léčby budete pravidelně podstupovat krevní testy ke kontrole, zda přípravek IBRANCE ovlivňuje Vaše krvinky (bílé krvinky, červené krvinky a krevní destičky).

Přípravek IBRANCE může způsobit krevní sraženiny v žilách. Pokud zaznamenáte známky nebo příznaky krevních sraženin v žilách, jako jsou bolest nebo ztuhlost, otok a zarudnutí postižené dolní (nebo horní) končetiny, bolest na hrudi, dušnost nebo točení hlavy, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře.

Během léčby přípravkem IBRANCE může dojít k vážnému či život ohrožujícímu zánětu plic, který může vést až k úmrtí. Pokud zaznamenáte kterýkoli z následujících příznaků či dojde k jejich zhoršení, ihned to sdělte svému lékaři:

- Ztížené dýchání nebo dušnost.
- Suchý kašel.
- Bolest na hrudi.

Děti a dospívající

Přípravek IBRANCE se nesmí používat u dětí nebo dospívajících (do 18 let).

Další léčivé přípravky a přípravek IBRANCE

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Přípravek IBRANCE může ovlivňovat způsob, jakým působí jiné léčivé přípravky.

Především následující přípravky mohou zvyšovat riziko nežádoucích účinků přípravku IBRANCE:

- Lopinavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, telaprevir a sachinavir používané k léčbě infekcí HIV/AIDS.
- Antibiotika klarithromycin a telithromycin používaná k léčbě bakteriálních infekcí.
- Vorikonazol, itraconazol, ketokonazol a posakonazol používané k léčbě plísňových infekcí.
- Nefazodon používaný k léčbě deprese.

Následující léčivé přípravky mohou mít při podávání s přípravkem IBRANCE zvýšené riziko nežádoucích účinků:

- Chinidin obecně používaný k léčbě potíží se srdečním rytmem.
- Kolchicin používaný k léčbě dny.
- Pravastatin a rosuvastatin používané k léčbě vysokých hladin cholesterolu.
- Sulfasalazin používaný k léčbě revmatoidní artritidy.
- Alfentanil používaný k anestezii (znecitlivění) při operaci; fentanyl používaný před zákroky jako analgetikum (proti bolesti) a také jako anestetikum.
- Cyklosporin, everolimus, takrolimus a sirolimus používané při orgánové transplantaci jako prevence odmítnutí transplantátu.
- Dihydroergotamin a ergotamin používané k léčbě migrén.
- Pimozid používaný k léčbě schizofrenie a chronické psychózy.

Následující léčivé přípravky mohou snižovat účinnost přípravku IBRANCE:

- Karbamazepin a fenytoin používané k zastavení epileptických záchvatů nebo křečí.
- Enzalutamid k léčbě karcinomu prostaty.
- Rifampin používaný k léčbě tuberkulózy (TBC).
- Třezalka tečkovaná, rostlinný přípravek používaný k léčbě mírné deprese a úzkosti.

Přípravek IBRANCE s jídlem a pitím

Během užívání přípravku IBRANCE se vyvarujte grapefruitů a grapefruitové šťávy, protože mohou zvyšovat výskyt nežádoucích účinků přípravku IBRANCE.

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná, neměla byste přípravek IBRANCE užívat.

Během užívání přípravku IBRANCE byste neměla otěhotnět.

Pokud existuje možnost, že byste mohla Vy nebo Vaše partnerka otěhotnět, proberte se svým lékařem otázku antikoncepce.

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Ženy ve věku, kdy mohou otěhotnět, které užívají tento přípravek, nebo jejich partneři, musí používat vhodnou antikoncepci (např. dvoubariérovou, jako je kondom a pesar). Tuto metodu musí používat během léčby a ještě nejméně 3 týdny po ukončení léčby.

Muži užívající tento přípravek, nebo jejich partnerky, musí používat vhodnou antikoncepci (např. dvoubariérovou, jako je kondom a pesar). Tuto metodu musí používat během léčby a ještě 14 týdnů po ukončení léčby.

Kojení

Během užívání přípravku IBRANCE nekojte. Není známo, zda se přípravek IBRANCE vylučuje do mateřského mléka.

Plodnost

Palbociklib může snižovat plodnost mužů.

Muži proto mohou před zahájením užívání přípravku IBRANCE zvážit uschování spermatu.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Velmi častý nežádoucí účinek přípravku IBRANCE je únava. Pokud se cítíte neobvykle unavený(á), při řízení dopravních prostředků nebo při obsluze strojů, buďte obzvlášť opatrný(á).

Přípravek IBRANCE obsahuje laktózu a sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu (nacházející se v mléce, nebo mléčných výrobcích). Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek IBRANCE užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka přípravku IBRANCE je 125 mg jednou denně po dobu 3 týdnů následovaná 1 týdnem bez užívání přípravku IBRANCE. Lékař Vám sdělí, kolik tobolek přípravku IBRANCE máte užívat.

Pokud během užívání přípravku IBRANCE zaznamenáte určité nežádoucí účinky (viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“), lékař Vám může snížit jeho dávku nebo ukončit léčbu, buď dočasně, nebo trvale. Dávka může být snížena na další dostupné síly 100 mg a 75 mg.

Užívejte přípravek IBRANCE jednou denně přibližně ve stejnou dobu, nejlépe spolu s jídlem.

Polykejte tablety v celku a zapijte sklenicí vody. Tablety nekousejte ani nedrťte. Neotevírejte tablety.

Jestliže jste užil(a) více přípravku IBRANCE, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) příliš mnoho přípravku IBRANCE, vyhledejte lékaře nebo ihned jeďte do nemocnice. Může být nutná akutní léčba.

Vezměte s sebou krabičku a tuto příbalovou informaci, aby lékař věděl, co užíváte.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek IBRANCE

Jestliže jste vynechal(a) dávku nebo jste ji vyzvracel(a), užijte další dávku dle plánu. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou tabletu.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek IBRANCE

Nepřestávejte přípravek IBRANCE užívat, pokud Vám to neřekne lékař.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Ihned se obraťte na svého lékaře, pokud máte některý z následujících příznaků:

- horečku, zimnici, slabost, dušnost, krvácení nebo snadnou tvorbu modřin, což může být známkou vážné poruchy krve,
- ztížené dýchání, suchý kašel nebo bolest na hrudi, což může být známkou zánětu plic,
- bolestivá oteklá dolní končetina, bolest na hrudi, dušnost, rychlé dýchání nebo rychlý srdeční tep, protože to mohou být známky krevních sraženin v žilách (mohou postihnout až 1 z 10 osob).

Další nežádoucí účinky u přípravku IBRANCE mohou zahrnovat:

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

infekce,
snížení počtu bílých krvinek, červených krvinek a krevních destiček,
pocit únavy,
snížená chuť k jídlu,
zánět úst a rtů (stomatitida), pocit na zvracení, zvracení, průjem,
vyrážka,
vypadávání vlasů,
slabost,
horečka,
abnormality v jaterních testech,
suchá kůže.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

horečka s poklesem počtu bílých krvinek (febrilní neutropenie),
rozmazané vidění, zvýšené slzení, suché oko,
změna vnímání chuti (dysgeuzie),
krvácení z nosu,
zarudnutí, bolest, odlupování kůže, otoky a puchýře na dlaních a/nebo chodidlech (syndrom palmoplantární erytrodysestezie [PPES]).

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 osob):

Zánět kůže způsobující červená šupinatá ložiska, který se může vyskytovat společně s bolestí v kloubech a horečkou (kožní lupus erythematosus [CLE]).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek IBRANCE uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na lahvičce a krabičce za „Použitelné do:“ nebo na blistru za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že je obal poškozený nebo jeví známky manipulace.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace**Co přípravek IBRANCE obsahuje**

- Léčivou látkou je palbociclibum. IBRANCE tvrdé tobolky se dodávají v různých silách:
 - IBRANCE 75 mg tvrdá tobolka: jedna tobolka obsahuje palbociclibum 75 mg.
 - IBRANCE 100 mg tvrdá tobolka: jedna tobolka obsahuje palbociclibum 100 mg.
 - IBRANCE 125 mg tvrdá tobolka: jedna tobolka obsahuje palbociclibum 125 mg.
- Dalšími složkami jsou:
Obsah tobolky: mikrokrytalická celulóza, monohydrát laktózy, sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A), koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát.
Tobolky: želatina, červený oxid železitý (E 172), žlutý oxid železitý (E 172), oxid titaničitý (E 171).
Potiskový inkoust: šelak, oxid titaničitý (E 171), koncentrovaný roztok amoniaku (28% roztok), propylenglykol, simetikon (viz bod 2 „Přípravek IBRANCE obsahuje laktózu a sodík“).

Jak přípravek IBRANCE vypadá a co obsahuje toto balení

- Přípravek IBRANCE 75 mg je dodáván jako neprůhledné, tvrdé tobolky se světle oranžovým tělem (bíle vytištěno „PBC 75“) a světle oranžovým víčkem (bíle vytištěno „Pfizer“).

- Přípravek IBRANCE 100 mg je dodáván jako neprůhledné, tvrdé tobolky se světle oranžovým tělem (bíle vytištěno „PBC 100“) a karamelovým víčkem (bíle vytištěno „Pfizer“).
- Přípravek IBRANCE 125 mg je dodáván jako neprůhledné, tvrdé tobolky s karamelovým tělem (bíle vytištěno „PBC 125“) a karamelovým víčkem (bíle vytištěno „Pfizer“).

Přípravek IBRANCE 75 mg, 100 mg a 125 mg je k dispozici je v blistrech po 21 nebo 63 tvrdých tobolkách a v plastových lahvích s 21 tobolkami.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

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

Výrobce

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

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

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Příbalová informace: informace pro pacienta

IBRANCE 75 mg potahované tablety IBRANCE 100 mg potahované tablety IBRANCE 125 mg potahované tablety palbociclibum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek IBRANCE a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek IBRANCE užívat
3. Jak se přípravek IBRANCE užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek IBRANCE uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek IBRANCE a k čemu se používá

Přípravek IBRANCE je protinádorový léčivý přípravek obsahující léčivou látku palbociklib.

Palbociklib způsobí blokádu proteinů (bílkovin) zvaných cyklin-dependentní kináza 4 a 6, které regulují buněčný růst a dělení. Zablokováním těchto proteinů se může zpomalit růst nádorových buněk a zpomalit progresi Vašeho nádorového onemocnění.

Přípravek IBRANCE se používá k léčbě pacientů (pacientek) s určitými typy nádorového onemocnění prsu (pozitivní hormonální receptor, negativní receptor typu 2 lidského epidermálního růstového faktoru), které se rozšířilo mimo původní nádor a/nebo do dalších orgánů. Podává se společně s inhibitory aromatázy nebo fulvestrantem, které se používají jako hormonální protinádorová léčba.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek IBRANCE užívat

Neužívejte přípravek IBRANCE

- jestliže jste alergický(á) na palbociklib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- Během užívání přípravku IBRANCE se vyhněte užívání přípravků, které obsahují třezalku tečkovanou, což je rostlinný produkt používaný k léčbě mírné deprese a úzkosti.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku IBRANCE se poradte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou. Přípravek IBRANCE může snižovat počet Vašich bílých krvinek a oslabovat Váš imunitní systém. Proto můžete být během užívání přípravku IBRANCE více ohrožen(a) vznikem infekce.

Pokud zaznamenáte známky nebo příznaky infekce, jako jsou zimnice nebo horečka, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře.

Během léčby budete pravidelně podstupovat krevní testy ke kontrole, zda přípravek IBRANCE ovlivňuje Vaše krvinky (bílé krvinky, červené krvinky a krevní destičky).

Přípravek IBRANCE může způsobit krevní sraženiny v žilách. Pokud zaznamenáte známky nebo příznaky krevních sraženin v žilách, jako jsou bolest nebo ztuhlost, otok a zarudnutí postižené dolní (nebo horní) končetiny, bolest na hrudi, dušnost nebo točení hlavy, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře.

Během léčby přípravkem IBRANCE může dojít k vážnému či život ohrožujícímu zánětu plic, který může vést až k úmrtí. Pokud zaznamenáte kterýkoli z následujících příznaků či dojde k jejich zhoršení, ihned to sdělte svému lékaři:

- Ztížené dýchání nebo dušnost.
- Suchý kašel.
- Bolest na hrudi.

Děti a dospívající

Přípravek IBRANCE se nesmí používat u dětí nebo dospívajících (do 18 let).

Další léčivé přípravky a přípravek IBRANCE

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Přípravek IBRANCE může ovlivňovat způsob, jakým působí jiné léčivé přípravky.

Především následující přípravky mohou zvyšovat riziko nežádoucích účinků přípravku IBRANCE:

- Lopinavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, telaprevir a sachinavir používané k léčbě infekcí HIV/AIDS.
- Antibiotika klarithromycin a telithromycin používaná k léčbě bakteriálních infekcí.
- Vorikonazol, itraconazol, ketokonazol a posakonazol používané k léčbě plísňových infekcí.
- Nefazodon používaný k léčbě deprese.

Následující léčivé přípravky mohou mít při podávání s přípravkem IBRANCE zvýšené riziko nežádoucích účinků:

- Chinidin obecně používaný k léčbě potíží se srdečním rytmem.
- Kolchicin používaný k léčbě dny.
- Pravastatin a rosuvastatin používané k léčbě vysokých hladin cholesterolu.
- Sulfasalazin používaný k léčbě revmatoidní artritidy.
- Alfentanil používaný k anestezii (znecitlivění) při operaci; fentanyl používaný před zákroky jako analgetikum (proti bolesti) a také jako anestetikum.
- Cyklosporin, everolimus, takrolimus a sirolimus používané při orgánové transplantaci jako prevence odmítnutí transplantátu.
- Dihydroergotamin a ergotamin používané k léčbě migrény.
- Pimozid používaný k léčbě schizofrenie a chronické psychózy.

Následující léčivé přípravky mohou snižovat účinnost přípravku IBRANCE:

- Karbamazepin a fenytoin používané k zastavení epileptických záchvatů nebo křečí.
- Enzalutamid k léčbě karcinomu prostaty.
- Rifampin používaný k léčbě tuberkulózy (TBC).
- Třezalka tečkovaná, rostlinný přípravek používaný k léčbě mírné deprese a úzkosti.

Přípravek IBRANCE s jídlem a pitím

Tablety přípravku IBRANCE lze užívat s jídlem nebo bez jídla.

Během užívání přípravku IBRANCE se vyvarujte grapefruitů a grapefruitové šťávy, protože mohou zvyšovat výskyt nežádoucích účinků přípravku IBRANCE.

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná, neměla byste přípravek IBRANCE užívat.

Během užívání přípravku IBRANCE byste neměla otěhotnět.

Pokud existuje možnost, že byste mohla Vy nebo Vaše partnerka otěhotnět, proberte se svým lékařem otázku antikoncepce.

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Ženy ve věku, kdy mohou otěhotnět, které užívají tento přípravek, nebo jejich partneři, musí používat vhodnou antikoncepci (např. dvoubariérovou, jako je kondom a pesar). Tuto metodu musí používat během léčby a ještě nejméně 3 týdny po ukončení léčby.

Muži užívající tento přípravek, nebo jejich partnerky, musí používat vhodnou antikoncepci (např. dvoubariérovou, jako je kondom a pesar). Tuto metodu musí používat během léčby a ještě 14 týdnů po ukončení léčby.

Kojení

Během užívání přípravku IBRANCE nekojte. Není známo, zda se přípravek IBRANCE vylučuje do mateřského mléka.

Plodnost

Palbociklib může snižovat plodnost mužů.

Muži proto mohou před zahájením užívání přípravku IBRANCE zvážit uschování spermatu.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Velmi častý nežádoucí účinek přípravku IBRANCE je únava. Pokud se cítíte neobvykle unavený(á), při řízení dopravních prostředků nebo při obsluze strojů, buďte obzvlášť opatrný(á).

3. Jak se přípravek IBRANCE užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka přípravku IBRANCE je 125 mg jednou denně po dobu 3 týdnů následovaná 1 týdnem bez užívání přípravku IBRANCE. Lékař Vám sdělí, kolik tablet přípravku IBRANCE máte užívat.

Pokud během užívání přípravku IBRANCE zaznamenáte určité nežádoucí účinky (viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“), lékař Vám může snížit jeho dávku nebo ukončit léčbu, buď dočasně, nebo trvale. Dávka může být snížena na další dostupné síly 100 mg a 75 mg.

Užívejte přípravek IBRANCE jednou denně přibližně ve stejnou dobu, s jídlem nebo bez jídla.

Polykejte tablety v celku a zapijte sklenicí vody. Tablety nekousejte ani nedrťte. Před spolknutím tablety nedělte. Pokud je tableta rozbitá, prasklá nebo jinak poškozená, nesmí se polykat.

Jestliže jste užil(a) více přípravku IBRANCE, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) příliš mnoho přípravku IBRANCE, vyhledejte lékaře nebo ihned jed'te do nemocnice. Může být nutná akutní léčba.

Veźm'te s sebou krabičku a tuto příbalovou informaci, aby lékař věděl, co užíváte.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek IBRANCE

Jestliže jste vynechal(a) dávku nebo jste ji vyzvracel(a), užijte další dávku dle plánu. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou tabletu.

Jestliže jste přestal(a) uživat přípravek IBRANCE

Nepřestávejte přípravek IBRANCE uživat, pokud Vám to neřekne lékař.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Ihned se obraťte na svého lékaře, pokud máte některý z následujících příznaků:

- horečku, zimnici, slabost, dušnost, krvácení nebo snadnou tvorbu modřin, což může být známkou vážné poruchy krve,
- ztížené dýchání, suchý kašel nebo bolest na hrudi, což může být známkou zánětu plic,
- bolestivá oteklá dolní končetina, bolest na hrudi, dušnost, rychlé dýchání nebo rychlý srdeční tep, protože to mohou být známky krevních sraženin v žilách (mohou postihnout až 1 z 10 osob).

Další nežádoucí účinky u přípravku IBRANCE mohou zahrnovat:

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

infekce,
snížení počtu bílých krvinek, červených krvinek a krevních destiček,
pocit únavy,
snížená chuť k jídlu,
zánět úst a rtů (stomatitida), pocit na zvracení, zvracení, průjem,
vyrážka,
vypadávání vlasů,
slabost,
horečka,
abnormality v jaterních testech,
suchá kůže.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

horečka s poklesem počtu bílých krvinek (febrilní neutropenie),
rozmazané vidění, zvýšené slzení, suché oko,
změna vnímání chuti (dysgeuzie),
krvácení z nosu,

zarudnutí, bolest, odlupování kůže, otoky a puchýře na dlaních a/nebo chodidlech (syndrom palmoplantární erytrodysestezie [PPES]).

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 osob):

Zánět kůže způsobující červená šupinatá ložiska, který se může vyskytovat společně s bolestí v kloubech a horečkou (kožní lupus erythematodes [CLE]).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek IBRANCE uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za „Použitelné do:“ nebo na blistru za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce. Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním blistrovém obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že je obal poškozený nebo jeví známky manipulace.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek IBRANCE obsahuje

- Léčivou látkou je palbociclibum. IBRANCE potahované tablety se dodávají v různých silách:
 - IBRANCE 75 mg potahovaná tableta: jedna tableta obsahuje palbociclibum 75 mg.
 - IBRANCE 100 mg potahovaná tableta: jedna tableta obsahuje palbociclibum 100 mg.
 - IBRANCE 125 mg potahovaná tableta: jedna tableta obsahuje palbociclibum 125 mg.
- Dalšími složkami jsou:
Jádro tablety: mikrokrystalická celulóza, koloidní bezvodý oxid křemičitý, krosповidon, magnesium-stearát, kyselina jantarová.
Potahová vrstva: hypromelóza (E 464), oxid titaničitý (E 171), triacetin, hlinitý lak indigokarmínu (E 132), červený oxid železitý (E 172) (pouze tablety 75 mg a 125 mg), žlutý oxid železitý (E 172) (pouze tablety 100 mg).

Jak přípravek IBRANCE vypadá a co obsahuje toto balení

- Přípravek IBRANCE 75 mg je dodáván jako kulaté, světle fialové potahované tablety s nápisem „Pfizer“ na jedné straně a „PBC 75“ na straně druhé.
- Přípravek IBRANCE 100 mg je dodáván jako oválné, zelené potahované tablety s nápisem „Pfizer“ na jedné straně a „PBC 100“ na straně druhé.
- Přípravek IBRANCE 125 mg je dodáván jako oválné, světle fialové potahované tablety s nápisem „Pfizer“ na jedné straně a „PBC 125“ na straně druhé.

Přípravek IBRANCE 75 mg, 100 mg a 125 mg je k dispozici v blistrových baleních po 21 nebo 63 tabletách v krabičce.

Přípravek IBRANCE 75 mg, 100 mg a 125 mg je k dispozici v blistrových kartách se 7 tabletami (1 tableta v komůrce) v kartonovém pouzdra. Jedna krabička obsahuje 21 tablet (3 kartonová pouzdra v krabičce).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

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

Výrobce

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

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

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA IV
VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY V REGISTRACI

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) palbociklibu dospěl výbor CHMP k těmto vědeckým závěrům:

Vzhledem k dostupným údajům o žilní tromboembolii z literatury, klinických studií, spontánních hlášení zahrnujících 531 případů s těsnou časovou souvislostí a s ohledem na možný nežádoucí účinek společný pro skupinu inhibitorů CDK4/6 považuje výbor PRAC kauzální souvislost mezi palbociklibem a žilní tromboembolií za přinejmenším odůvodněnou možnost.

Dále vzhledem k dostupným údajům o syndromu palmoplantární erytrodysestezie (PPES) z klinických studií, literatury a spontánních hlášení, včetně těsné časové souvislosti v některých případech, případům pozitivní dechallenge a/nebo rechallenge a vzhledem k pravděpodobnému mechanismu účinku považuje výbor PRAC kauzální souvislost mezi palbociklibem a PPES za přinejmenším odůvodněnou možnost.

Výbor PRAC proto dospěl k závěru, že informace o přípravcích obsahujících palbociklib mají být odpovídajícím způsobem aktualizovány.

Výbor CHMP souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se palbociklibu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího palbociklib zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.