

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SANDOSTATIN LAR 10 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań

SANDOSTATIN LAR 20 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań

SANDOSTATIN LAR 30 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 fiolka zawiera 10 mg oktreotydu (w postaci oktreotydu octanu).

1 fiolka zawiera 20 mg oktreotydu (w postaci oktreotydu octanu).

1 fiolka zawiera 30 mg oktreotydu (w postaci oktreotydu octanu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań

Proszek: proszek barwy białej lub białej z odcieniem żółtego.

Rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań: przejrzysty roztwór, bezbarwny lub o barwie lekko żółtej lub brązowej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne jest niewskazane lub nieskuteczne, lub pacjentów będących w okresie przejściowym, przed wystąpieniem całkowitego efektu działania radioterapii (patrz punkt 4.2).

Leczenie objawów u pacjentów z hormonalnie czynnymi guzami żołądka, jelit i trzustki, np. rakowiakami z cechami zespołu rakowiaka (patrz punkt 5.1).

Leczenie pacjentów z zaawansowanymi guzami neuroendokrynnymi wywodzącymi się ze środkowej części prajelita lub o nieznanym ognisku pierwotnym, w przypadku których wykluczono ognisko pierwotne nieznajdujące się w środkowej części prajelita.

Leczenie gruczolaków przysadki wydzielających TSH:

- gdy nie doszło do normalizacji wydzielania po leczeniu chirurgicznym i (lub) radioterapii;
- u pacjentów, dla których leczenie chirurgiczne nie jest odpowiednie;
- u pacjentów napromienianych, aż do chwili, gdy radioterapia osiągnie skuteczność.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Akromegalia

Zaleca się rozpoczęcie leczenia od podawania produktu Sandostatin LAR w dawce 20 mg co 4 tygodnie przez 3 miesiące. Pacjenci przyjmujący podskórnie (*s.c.*) produkt leczniczy Sandostatin mogą rozpocząć leczenie produktem leczniczym Sandostatin LAR następnego dnia po ostatnim podaniu podskórnym produktu leczniczego Sandostatin. Następnie należy dostosować dawkę produktu leczniczego na podstawie

stężenia w surowicy hormonu wzrostu (ang. GH - growth hormone) i insulinopodobnego czynnika wzrostu 1/somatomedyny C (ang. IGF-1 - insulin-like growth factor) oraz objawów klinicznych.

U pacjentów, u których po 3 miesiącach objawy kliniczne i parametry biochemiczne (GH; IGF-1) nie są całkowicie kontrolowane (stężenia GH nadal są większe niż 2,5 mikrogramy/l), można zwiększyć dawkę do 30 mg co 4 tygodnie. Jeśli po 3 miesiącach parametry GH, IGF-1 i (lub) inne objawy nadal nie są zadowalająco kontrolowane podczas podawania dawki 30 mg, można zwiększyć dawkę do 40 mg co 4 tygodnie.

U pacjentów, u których stężenie GH utrzymuje się stale poniżej 1 mikrograma/l, a stężenie IGF-1 w surowicy uległo normalizacji oraz u których najszybciej ustępujące objawy przedmiotowe i podmiotowe akromegalii cofnęły się po 3 miesiącach leczenia dawką 20 mg, można zastosować produkt leczniczy Sandostatin LAR w dawce 10 mg co 4 tygodnie. Jednakże, szczególnie w tej grupie pacjentów wskazane jest dokładne monitorowanie skuteczności leczenia przez oznaczanie stężeń GH i IGF-1 w surowicy oraz ocenę klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych podczas leczenia tą małą dawką produktu leczniczego Sandostatin LAR.

U pacjentów otrzymujących ustaloną dawkę produktu leczniczego Sandostatin LAR należy określać stężenie GH i IGF-1 co 6 miesięcy.

Hormonalnie czynne guzy żołądka, jelit i trzustki

Leczenie pacjentów z objawami związanymi z hormonalnie czynnymi guzami neuroendokrynnymi żołądka, jelit i trzustki

Zaleca się rozpoczynanie leczenia od podawania dawki 20 mg produktu leczniczego Sandostatin LAR co 4 tygodnie. Pacjenci przyjmujący podskórnym produkt leczniczy Sandostatin powinni kontynuować leczenie w dawce uprzednio skutecznej przez 2 tygodnie po pierwszym wstrzyknięciu produktu leczniczego Sandostatin LAR.

U pacjentów, u których po 3 miesiącach leczenia uzyskano dobrą poprawę objawów i wskaźników biologicznych, dawkę produktu leczniczego Sandostatin LAR można zmniejszyć do 10 mg podawanych co 4 tygodnie.

U pacjentów, u których po 3 miesiącach leczenia uzyskano tylko częściową poprawę objawów można zwiększyć dawkę produktu leczniczego Sandostatin LAR do 30 mg podawanych co 4 tygodnie.

W dniach, gdy pomimo leczenia produktem leczniczym Sandostatin LAR objawy związane z guzami żołądka, jelit i trzustki są nasilone, zaleca się podać dodatkowo podskórnym produkt leczniczy Sandostatin w dawce stosowanej przed wprowadzeniem produktu leczniczego Sandostatin LAR. Może się to zdarzyć szczególnie podczas pierwszych 2 miesięcy leczenia, zanim uzyska się terapeutyczne stężenie oktreotydu.

Leczenie pacjentów z zaawansowanymi guzami neuroendokrynnymi wywodzącymi się ze środkowej części prajelita lub o nieznanym ognisku pierwotnym, w przypadku których wykluczono ognisko pierwotne nieznajdujące się w środkowej części prajelita

Zalecana dawka produktu leczniczego Sandostatin LAR wynosi 30 mg, podawana co 4 tygodnie (patrz punkt 5.1). W celu zahamowania rozwoju guza należy kontynuować leczenie produktem leczniczym Sandostatin LAR w sytuacji braku progresji guza.

Leczenie gruczolaków wydzielających TSH

Leczenie produktem leczniczym Sandostatin LAR należy rozpoczynać od dawki 20 mg podawanej co 4 tygodnie i kontynuować przez 3 miesiące przed ewentualnym dostosowaniem dawki. Następnie dawkę można dostosować w zależności od wartości TSH i odpowiedzi hormonu tarczycy.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Zaburzenia czynności nerek nie wpływały na wielkość całkowitej ekspozycji (AUC) na oktreotyd podawany podskórnym w postaci produktu leczniczego Sandostatin, dlatego nie ma konieczności dostosowywania dawki produktu leczniczego Sandostatin LAR.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

Badania produktu leczniczego Sandostatin podawanego podskórnie i dożylnie wykazały, że możliwości eliminacji mogą być zmniejszone u pacjentów z marskością wątroby, lecz nie są zmniejszone u pacjentów ze stłuszczeniem wątroby. W pewnych przypadkach pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby mogą wymagać dostosowania dawki.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

W badaniu z produktem leczniczym Sandostatin podawanym podskórnie nie było konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w wieku ≥ 65 lat, dlatego nie ma konieczności dostosowania dawki produktu leczniczego Sandostatin LAR w tej grupie pacjentów.

Stosowanie u dzieci

Doświadczenie ze stosowaniem produktu leczniczego Sandostatin LAR u dzieci jest ograniczone.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Sandostatin LAR może być podawany wyłącznie w głębokim wstrzyknięciu domięśniowym. Kolejne wstrzyknięcia domięśniowe należy wykonywać naprzemiennie w lewy lub prawy mięsień pośladkowy (patrz punkt 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Guzy przysadki mózgowej wydzielające hormon wzrostu mogą się czasami rozrastać, powodując poważne powikłania (np. ubytki w polu widzenia), dlatego ważne jest, aby stan każdego pacjenta dokładnie obserwować. Jeżeli pojawią się cechy rozrostu guza, należy rozważyć zastosowanie innych metod leczenia.

Terapeutyczne korzyści z leczenia polegające na zmniejszeniu stężenia hormonu wzrostu (GH) oraz normalizacji stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1) u pacjentek z akromegalią mogą potencjalnie przywracać płodność. Pacjentki w wieku rozrodczym należy poinformować o potrzebie stosowania odpowiedniej antykoncepcji podczas leczenia oktreotydem, o ile jest to konieczne (patrz punkt 4.6).

U pacjentów poddanych długotrwałemu leczeniu oktreotydem należy kontrolować czynność tarczycy.

U pacjentów leczonych oktreotydem należy kontrolować czynność wątroby.

Objawy sercowo-naczyniowe

Zgłaszano częste przypadki bradykardii. Konieczne może być dostosowanie dawki takich produktów leczniczych jak antagoniści receptorów beta-adrenergicznych, antagoniści kanałów wapniowych czy leki stosowane do utrzymania równowagi wodno-elektrolitowej (patrz punkt 4.5).

Objawy związane z pęcherzykiem żółciowym

Bardzo częstym działaniem niepożądanym występującym podczas leczenia produktem leczniczym Sandostatin jest kamica żółciowa, która może być związana z zapaleniem pęcherzyka żółciowego lub poszerzeniem dróg żółciowych (patrz punkt 4.8). Ponadto, zgłaszano przypadki zapalenia dróg żółciowych, jako powikłania kamicy żółciowej u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Sandostatin LAR, po wprowadzeniu produktu do obrotu. Zaleca się badanie ultrasonograficzne pęcherzyka żółciowego przed

leczeniem oraz podczas leczenia produktem Sandostatin LAR w odstępach około 6-miesięcznych.

Metabolizm glukozy

Z powodu hamującego działania na hormon wzrostu, glukagon i insulinę, produkt leczniczy Sandostatin LAR może wpływać na regulację stężenia glukozy. Może wystąpić upośledzona poposiłkowa tolerancja glukozy. W niektórych przypadkach, długotrwałe podskórne podawanie produktu leczniczego Sandostatin może wywołać stan przetrwałej hiperglikemii. Zgłaszano również przypadki hipoglikemii.

U pacjentów ze współistniejącą cukrzycą typu I, produkt leczniczy Sandostatin LAR może wpływać na regulację stężenia glukozy i może zmniejszyć się zapotrzebowanie na insulinę. U pacjentów bez cukrzycy oraz pacjentów z cukrzycą typu II z częściowo zachowanymi rezerwami insuliny, produkt leczniczy Sandostatin podawany podskórnie może zwiększać poposiłkowe stężenie glukozy we krwi. Dlatego zaleca się monitorowanie tolerancji glukozy i leczenia przeciwcukrzycowego.

U pacjentów z *insulinoma* oktreotyd może nasilać hipoglikemię i przedłużać czas jej trwania z powodu silniejszego niż insulina hamowania wydzielania hormonu wzrostu i glukagonu, a także z powodu krócej trwającego działania hamującego na insulinę. Pacjentów tych należy starannie monitorować.

Odżywianie

Oktreotyd może u niektórych pacjentów zmieniać wchłanianie spożywanych tłuszczów.

U niektórych pacjentów przyjmujących oktreotyd obserwowano zmniejszenie stężenia witaminy B₁₂ i nieprawidłowe wyniki testu Schillinga. Zaleca się monitorowanie stężenia witaminy B₁₂ w czasie leczenia produktem Sandostatin LAR u pacjentów, u których występował niedobór witaminy B₁₂ w wywiadzie.

Czynność trzustki

U niektórych pacjentów leczonych oktreotydem w związku z neuroendokrynnymi guzami przewodu pokarmowego i trzustki obserwowano zewnątrzwydzielniczą niewydolność trzustki (PEI, ang. *pancreatic exocrine insufficiency*). Objawy PEI mogą obejmować biegunkę tłuszczową, luźne stolce, wzdęcia brzucha i zmniejszenie masy ciała. U pacjentów, u których wystąpiły objawy choroby, należy rozważyć badania przesiewowe i odpowiednie leczenie PEI zgodnie z wytycznymi klinicznymi.

Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Sód

Produkt leczniczy Sandostatin LAR zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na fiolkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Sandostatin LAR może zajść konieczność dostosowania dawek takich produktów leczniczych jak antagoniści receptorów beta-adrenergicznych, antagoniści kanałów wapniowych lub leki stosowane do utrzymania równowagi wodno-elektrolitowej (patrz punkt 4.4).

Podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Sandostatin LAR może zajść konieczność dostosowania dawki insuliny i leków przeciwcukrzycowych (patrz punkt 4.4).

Stwierdzono, że oktreotyd zmniejsza jelitowe wchłanianie cyklosporyny i opóźnia wchłanianie cymetydyny.

Jednoczesne podanie oktreotydu i bromokryptyny zwiększa biodostępność bromokryptyny.

Ograniczone opublikowane dane wskazują, że analogi somatostatyny mogą zmniejszać klirens metaboliczny związków, które są metabolizowane przez enzymy cytochromu P450. Może to być spowodowane zmniejszonym wydzielaniem hormonu wzrostu. Ponieważ nie można wykluczyć, że oktreotyd może mieć

takie działanie, inne leki metabolizowane głównie przez CYP3A4, które mają wąski przedział terapeutyczny należy stosować z zachowaniem ostrożności (np. chinidyna, terfenadyna).

Jednoczesne stosowanie z radioaktywnymi analogami somatostatyny

Somatostatyna i jej analogi, takie jak oktreotyd, konkurencyjnie wiążą się z receptorami somatostatyny i mogą wpływać na skuteczność radioaktywnych analogów somatostatyny.

Należy unikać podawania produktu leczniczego Sandostatin LAR, przez co najmniej 4 tygodnie przed podaniem lutetu (^{177}Lu) oksodotreotydu, radiofarmaceutyku wiążącego się z receptorami somatostatyny. W razie potrzeby, pacjenci mogą być leczeni krótko działającymi analogami somatostatyny do 24 godzin przed podaniem lutetu oksodotreotydu (^{177}Lu).

Po podaniu lutetu oksodotreotydu (^{177}Lu) leczenie produktem leczniczym Sandostatin LAR można wznowić w ciągu 4 do 24 godzin i należy je ponownie przerwać 4 tygodnie przed kolejnym podaniem lutetu (^{177}Lu) oksodotreotydu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane (mniej niż 300 kobiet w ciąży) dotyczące stosowania oktreotydu u kobiet w okresie ciąży i u około jednej trzeciej przypadków przebieg ciąży nie jest znany. Większość zgłoszeń otrzymano po wprowadzeniu oktreotydu do obrotu, a ponad 50% pacjentek w ciąży narażonych na działanie produktu leczniczego było pacjentkami z akromegalią. Większość kobiet stosowała oktreotyd w pierwszym trymestrze ciąży, w dawkach od 100 do 1200 mikrogramów na dobę produktu leczniczego Sandostatin podawanego podskórnym, lub od 10 do 40 mg na miesiąc produktu leczniczego Sandostatin LAR. Wady wrodzone zgłoszono w około 4% ciąż o znanym wyniku. Nie podejrzewa się, by w tych przypadkach istniał związek przyczynowy z oktreotydem.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego toksycznego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

W ramach środków ostrożności należy unikać stosowania produktu leczniczego Sandostatin LAR podczas ciąży (patrz punkt 4.4).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy oktreotyd przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Badania na zwierzętach wykazały przenikanie oktreotydu do mleka karmiących zwierząt. W okresie leczenia produktem leczniczym Sandostatin LAR nie należy karmić piersią.

Płodność

Nie wiadomo, czy oktreotyd ma wpływ na płodność u ludzi. U męskiego potomstwa samic leczonych w okresie ciąży i karmienia stwierdzono późne zstąpienie jąder. Oktreotyd nie zaburzał jednak płodności u szczurów obu płci po podaniu dawek w wysokości do 1 mg/kg mc. na dobę (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Sandostatin LAR nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy doradzić pacjentom zachowanie ostrożności podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, jeśli podczas leczenia produktem leczniczym Sandostatin LAR wystąpią u nich zawroty głowy, osłabienie/uczucie zmęczenia lub ból głowy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęstszych działań niepożądanych zgłaszanych podczas leczenia oktreotydem należą zaburzenia ze strony żołądka i jelit, zaburzenia ze strony układu nerwowego, zaburzenia ze strony wątroby i dróg żółciowych oraz zaburzenia metabolizmu i odżywiania.

Do działań niepożądanych zgłaszanych najczęściej podczas badań klinicznych z zastosowaniem oktreotydu należały: biegunka, bóle brzucha, nudności, gazy, bóle głowy, kamica żółciowa, hiperglikemia i zaparcia. Innymi, często zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: zawroty głowy, miejscowy ból, błotko żółciowe, zaburzenia czynności tarczycy (np. zmniejszenie stężenia hormonu pobudzającego tarczycę [TSH], zmniejszenie stężenia całkowitej T4 oraz zmniejszenie stężenia wolnej T4), luźne stolce, zaburzenia tolerancji glukozy, wymioty, osłabienie i hipoglikemia.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane wymienione w Tabeli 1 zostały zebrane w czasie badań klinicznych z zastosowaniem oktreotydu:

Działania niepożądane (Tabela 1) przedstawiono wg klasyfikacji częstości występowania, jako pierwsze – najczęściej występujące, stosując następującą konwencję: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), w tym pojedyncze doniesienia. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1 Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych

Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często:	Biegunka, bóle brzucha, nudności, zaparcia, gazy.
Często:	Niestrawność, wymioty, wzdęcia, stolce tłuszczowe, luźne stolce, odbarwienie kału.
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często:	Bóle głowy.
Często:	Zawroty głowy.
Zaburzenia endokrynologiczne	
Często:	Niedoczynność tarczycy, zaburzenia tarczycy (np. zmniejszenie stężenia TSH, zmniejszenie całkowitej T4 oraz zmniejszenie stężenia wolnej T4).
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Bardzo często:	Kamica żółciowa.
Często:	Zapalenie pęcherzyka żółciowego, błotko żółciowe, hiperbilirubinemia.
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często:	Hiperglikemia.
Często:	Hipoglikemia, zaburzenia tolerancji glukozy, brak łaknienia.
Niezbyt często:	Odwodnienie.
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często:	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia.
Często:	Oslabienie.
Badania diagnostyczne	
Często:	Zwiększenie aktywności aminotransferaz.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często:	Świąd, wysypka, łysienie.
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często:	Duszność.

Zaburzenia serca	
Często:	Bradykardia
Niezbyt często:	Tachykardia.

Dane po wprowadzeniu produktu do obrotu

O spontanicznie zgłaszanych działaniach niepożądanych, przedstawionych w Tabeli 2 informowano na zasadzie dobrowolności, a rzetelne ustalenie częstości ich występowania oraz związku przyczynowego z narażeniem na działanie produktu leczniczego nie zawsze jest możliwe.

Tabela 2 Działania niepożądane pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych

Zaburzenia krwi i układu chłonnego
Małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego
Anafilaksja, reakcje alergiczne/nadwrażliwość.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Pokrzywka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych
Ostre zapalenie trzustki, ostre zapalenie wątroby bez zastoju żółci, cholestatyczne zapalenie wątroby, zastój żółci, żółtaczką, żółtaczką cholestatyczną.
Zaburzenia serca
Arytmia
Badania diagnostyczne
Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, zwiększenie aktywności gamma glutamylotransferazy.

Opis wybranych działań niepożądanych

Objawy związane z pęcherzykiem żółciowym

Wykazano, że analogi somatostatyny hamują kurczliwość pęcherzyka żółciowego i zmniejszają wydzielanie żółci, co może prowadzić do zaburzeń pęcherzyka żółciowego lub osiadania błotka żółciowego. U 15 do 30% pacjentów, którym długotrwale podawano podskórnie produkt leczniczy Sandostatin, opisano powstawanie kamieni żółciowych. W populacji ogólnej (w grupie wiekowej od 40 do 60 lat) zapadalność wynosi około 5 do 20%. Długotrwale podawanie produktu leczniczego Sandostatin LAR pacjentom z akromegalią lub guzami neuroendokrynnymi żołądka, jelit i trzustki wskazuje na to, że Sandostatin LAR nie zwiększa częstości tworzenia się kamieni żółciowych w porównaniu z produktem podawanym podskórnie. Powstające kamienie żółciowe zwykle nie wywoływały objawów klinicznych; kamicę żółciową objawową należy leczyć metodą rozpuszczania kamieni żółciowych z wykorzystaniem kwasów żółciowych lub chirurgicznie.

Zaburzenia żołądka i jelit

W rzadkich przypadkach niepożądane objawy ze strony żołądka i jelit mogą przypominać ostrą niedrożność jelit z postępującym rozdęciem brzucha, silnym bólem w nadbrzuszu, tkliwością brzucha i obroną mięśniową. Wiadomo, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych ze strony żołądka i jelit zmniejsza się z upływem czasu, w miarę kontynuowania leczenia.

Nadwrażliwość i reakcje anafilaktyczne

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano reakcje alergiczne i nadwrażliwość. Reakcje te dotyczyły głównie skóry, rzadziej ust i dróg oddechowych. Odnotowano pojedyncze przypadki wstrząsu anafilaktycznego.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Sandostatin LAR często zgłaszano reakcje w miejscu wstrzyknięcia, w tym ból, zaczerwienienie, krwotok, świąd, obrzęk lub stwardnienie; jednak w większości przypadków zdarzenia te nie wymagały interwencji klinicznej.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Chociaż może zwiększyć się wydzielanie tłuszczu w kale, brak jest danych wskazujących, że długotrwale

leczenie oktreotydem może prowadzić do niedoborów odżywiania z powodu złego wchłaniania pokarmu.

Enzymy trzustkowe

Bardzo rzadko obserwowano ostre zapalenie trzustki, które występowało w pierwszych godzinach lub dniach po podaniu podskórnym produktu leczniczego Sandostatin i ustępowało po zaprzestaniu podawania leku. Ponadto, u pacjentów leczonych długotrwale produktem leczniczym Sandostatin podawanym podskórnice obserwowano zapalenie trzustki wywołane kamicią żółciową.

Zaburzenia serca

Bradykardia jest częstym działaniem niepożądanym występującym podczas leczeniem analogami somatostatyny. Zarówno u pacjentów z akromegalią, jak i z zespołem rakowiaka obserwowano zmiany w EKG, takie jak wydłużenie odstępu QT, zmiany osi serca, wczesną repolaryzację, niski woltaż, przejście amplitudy załamek R i S, wczesną progresję załameków R oraz niespecyficzne zmiany odcinka ST-T. Jednakże nie ustalono związku tych zmian ze stosowaniem octanu oktreotydu, gdyż u wielu z tych pacjentów występują choroby serca (patrz punkt 4.4).

Małopłytkowość

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, obserwowano małopłytkowość, zwłaszcza u pacjentów z marskością wątroby otrzymujących produkt leczniczy Sandostatin dożylnie oraz u pacjentów otrzymujących Sandostatin LAR. Jest to odwracalne i ustępuje po zaprzestaniu leczenia.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49-21-301

fax: +48 22 49-21-309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Zgłaszano ograniczoną liczbę przypadków niezamierzonego przedawkowania produktu leczniczego Sandostatin LAR. Dawki wahały się od 100 mg do 163 mg na miesiąc produktu leczniczego Sandostatin LAR. Jedynym zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym były uderzenia gorąca.

Zgłaszano przypadki pacjentów onkologicznych otrzymujących dawki produktu leczniczego Sandostatin LAR wynoszące do 60 mg/miesiąc oraz do 90 mg/2 tygodnie. Dawki te były na ogół dobrze tolerowane; zgłaszano jednak następujące zdarzenia niepożądane: częste oddawanie moczu, uczucie zmęczenia, depresja, niepokój i brak koncentracji.

W przypadku przedawkowania stosuje się leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: somatostatyna i jej analogi, kod ATC: H01CB02

Oktreotyd jest syntetycznym oktapeptydem, pochodną naturalnie występującej somatostatyny, o podobnych właściwościach farmakologicznych, ale znacząco dłuższym okresie działania. Hamuje on patologicznie

zwiększone wydzielanie hormonu wzrostu (GH) oraz peptydów i serotoniny, uwalnianych przez wewnętrzny układ żołądkowo-jelitowo-trzustkowy (GEP).

U zwierząt oktreotyd silniej niż somatostatyna hamuje uwalnianie hormonu wzrostu, glukagonu i insuliny, wykazując większą selektywność w hamowaniu hormonu wzrostu i glukagonu.

U zdrowych ochotników wykazano, że oktreotyd, podobnie jak somatostatyna, hamuje:

- uwalnianie GH stymulowane arginina, wysiłkiem fizycznym i hipoglikemią wywołaną przez insulinę,
- poposiłkowe uwalnianie insuliny, glukagonu, gastryny i innych peptydów wytwarzanych przez wewnętrzny układ GEP oraz uwalnianie insuliny i glukagonu stymulowane przez argininę,
- uwalnianie hormonu tyreotropowego (TSH) stymulowane przez hormon uwalniający tyreotropinę (TRH).

W przeciwieństwie do somatostatyny, oktreotyd hamuje przede wszystkim uwalnianie GH i w mniejszym stopniu insuliny, a jego podanie nie powoduje efektu z odbicia wynikającego z hipersekcji hormonów (tj. GH u pacjentów z akromegalią).

U pacjentów z akromegalią produkt leczniczy Sandostatin LAR, galenowa postać oktreotydu przeznaczona do wielokrotnego stosowania co 4 tygodnie, zapewnia stałe stężenie terapeutyczne oktreotydu w surowicy, stale zmniejszając w ten sposób stężenie hormonu wzrostu i normalizując stężenie IGF 1 w surowicy u większości pacjentów. U większości pacjentów produkt leczniczy Sandostatin LAR znacznie zmniejsza nasilenie objawów chorobowych, takich jak: bóle głowy, nadmierne pocenie się, parestezje, zmęczenie, bóle kości i stawów i zespół cieśni nadgarstka. W przypadku uprzednio nieleczonej akromegalii u pacjentów z gruczolakiem przysadki wydzielającym hormon wzrostu podawanie produktu leczniczego Sandostatin LAR prowadziło do zmniejszenia objętości guza o >20% u znacznego odsetka pacjentów (50%).

Według doniesień, u poszczególnych pacjentów z gruczakiem przysadki wydzielającym GH produkt leczniczy Sandostatin LAR powodował obkurczenie się guza (przed zabiegiem chirurgicznym). Nie należy jednak opóźniać leczenia chirurgicznego.

U pacjentów z hormonalnie czynnymi guzami żołądka, jelit i trzustki leczenie produktem leczniczym Sandostatin LAR prowadzi do trwałego opanowania objawów związanych z chorobą podstawową. Działanie oktreotydu stosowanego w leczeniu różnych typów guzów żołądka, jelit i trzustki jest następujące:

Rakowiaki

Stosowanie oktreotydu może doprowadzić do zmniejszenia objawów choroby, szczególnie takich, jak nagłe zaczerwienienia skóry twarzy i biegunka. W wielu przypadkach towarzyszy temu zmniejszenie stężenia serotoniny w osoczu i zmniejszenie wydalania kwasu 5-hydroksyindolooctowego z moczem.

VIPoma

Pod względem biochemicznym guzy te charakteryzują się nadmiernym wytwarzaniem wazoaktywnego peptydu jelitowego (ang. VIP - vasoactive intestinal peptide). W większości przypadków stosowanie oktreotydu łagodzi przebieg ostrej biegunki wydzielniczej, będącej typowym objawem tej choroby, co w rezultacie daje poprawę jakości życia. Jednocześnie obserwuje się zmniejszenie zaburzeń elektrolitowych, np. hipokaliemii, co umożliwia zaprzestanie podawania płynów i elektrolitów, zarówno dojelitowo, jak i pozajelitowo. U niektórych pacjentów tomografia komputerowa wskazuje na spowolnienie lub zatrzymanie wzrostu guza, a nawet zmniejszenie jego rozmiarów, co dotyczy zwłaszcza przerzutów do wątroby. Poprawie klinicznej z reguły towarzyszy zmniejszenie w osoczu stężenia wazoaktywnego peptydu jelitowego, aż do wartości prawidłowych.

Glukagonoma

U większości pacjentów podawanie oktreotydu powoduje wyraźną poprawę zmian skórnych, występujących w postaci charakterystycznego dla tej choroby nekrolitycznego rumienia wędrującego. Oktreotyd w niewielkim stopniu wpływa na pojawiającą się często w tych przypadkach łagodną cukrzycę i zazwyczaj

jego stosowanie nie zmniejsza zapotrzebowania na insulinę lub doustne leki przeciwcukrzycowe. Oktreotyd łagodzi przebieg biegunki, co prowadzi do zwiększenia masy ciała u pacjentów z tym zaburzeniem. Podanie oktreotydu często prowadzi do natychmiastowego zmniejszenia stężenia glukagonu w osoczu, jednak działanie to na ogół nie utrzymuje się w czasie długotrwałego leczenia, mimo stałej poprawy klinicznej.

Gastrinoma/zespół Zollingera-Ellisona

Podawanie leków z grupy inhibitorów pompy protonowej lub leków blokujących receptor H₂ pozwala na ogół opanować nadmierne wydzielanie kwasu żołądkowego. Jednak biegunka, będąca również istotnym objawem, może nie być wystarczająco kontrolowana przez inhibitory pompy protonowej lub leki blokujące receptor H₂. Produkt leczniczy Sandostatin LAR może pomóc dalej zmniejszyć nadmierne wydzielanie kwasu żołądkowego i złagodzić objawy choroby, w tym biegunkę, ponieważ u niektórych pacjentów lek zmniejsza podwyższone stężenia gastryny.

Insulinoma

Stosowanie oktreotydu prowadzi do zmniejszenia stężenia insuliny immunoreaktywnej. U pacjentów z guzami, kwalifikującymi się do leczenia operacyjnego, oktreotyd może być pomocny w przywróceniu i utrzymaniu prawidłowego stężenia glukozy we krwi przed operacją. U pacjentów z łagodnymi lub złośliwymi nieoperacyjnymi guzami można skuteczniej utrzymywać właściwe stężenie glukozy we krwi, nawet bez jednoczesnego trwałego zmniejszenia stężenia insuliny we krwi.

Zaawansowane guzy neuroendokrynne wywodzące się ze środkowej części prajelita lub o nieznanym ognisku pierwotnym, w przypadku których wykluczono ognisko pierwotne nieznajdujące się w środkowej części prajelita

Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy kontrolowane placebo (PROMID) wykazało, że produkt leczniczy Sandostatin LAR hamuje rozwój guza u pacjentów z zaawansowanymi guzami neuroendokrynnymi środkowego odcinka prajelita.

85 pacjentów zrandomizowano do grupy otrzymującej produkt Sandostatin LAR w dawce 30 mg podawanej co 4 tygodnie (n=42) lub placebo (n=43) przez 18 miesięcy, bądź do stwierdzenia progresji guza lub zgonu pacjenta.

Głównymi kryteriami włączenia były: brak wcześniejszego leczenia; histologicznie potwierdzone, miejscowo nieoperacyjne lub z przerzutami, dobrze zróżnicowane, hormonalnie czynne lub nieczynne guzy/raki neuroendokrynne; z pierwotnym ogniskiem guza zlokalizowanym w środkowym odcinku prajelita lub guzy nieznanego pochodzenia, o których uważa się, że pochodzą ze środkowego odcinka jelita, jeśli wykluczono obecność ogniska pierwotnego w trzustce, klatce piersiowej lub w innej lokalizacji.

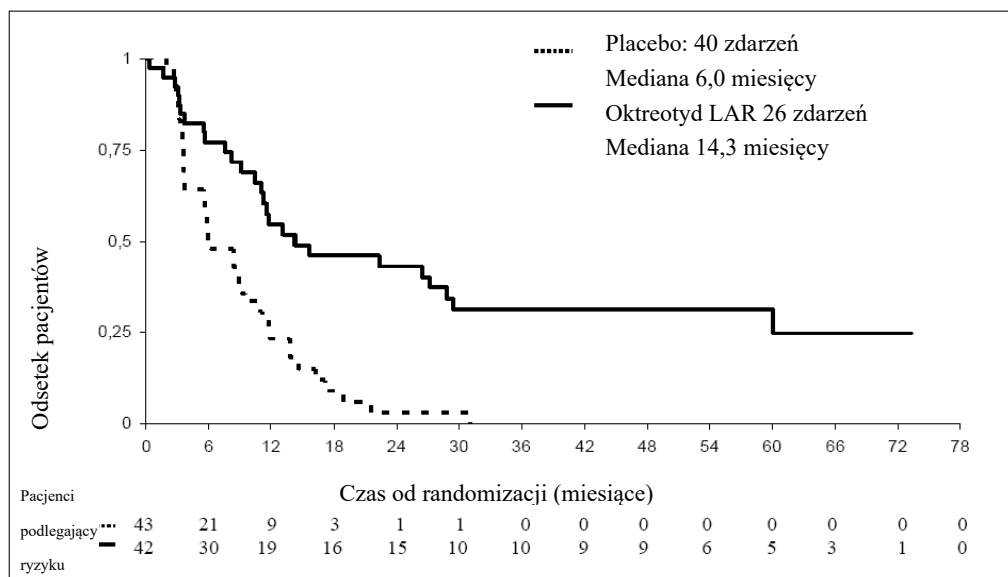
Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas do progresji guza (*time to progression*, TTP) lub zgon związany z guzem.

W analizie populacji „intent-to-treat” (ITT) (wszyscy zrandomizowani pacjenci) odnotowano 26 i 41 progresji lub zgonów związanych z guzem odpowiednio w grupie otrzymującej Sandostatin LAR i placebo (HR = 0,32; 95% CI, 0,19 do 0,55; wartość p = 0,000015).

W konserwatywnej analizie populacji ITT (cITT), z której wykluczono 3 pacjentów w momencie randomizacji, odnotowano 26 i 40 progresji lub zgonów związanych z guzem odpowiednio w grupie otrzymującej Sandostatin LAR i placebo (HR=0,34; 95% CI, 0,20 do 0,59; wartość p = 0,000072; Ryc. 1). Mediana czasu do progresji guza wyniosła 14,3 miesiąca (95% CI, od 11,0 do 28,8 miesiąca) w grupie otrzymującej Sandostatin LAR oraz 6,0 miesięcy (95% CI, od 3,7 do 9,4 miesiąca) w grupie placebo.

W analizie populacji spełniającej kryteria protokołu badania (PP), z której pod koniec terapii wykluczono dodatkowych pacjentów, progresję lub zgon związany z guzem odnotowano w 19 i 38 przypadkach odpowiednio w grupie przyjmującej Sandostatin LAR i w grupie placebo (HR = 0,24; 95% CI, 0,13 do 0,45; wartość p = 0,0000036).

Rycina 1 Estymatory Kaplana-Meiera dla czasu do progresji guza, porównujące Sandostatin LAR z placebo (populacja cITT)



*Logarytmiczny test rang ze stratyfikacją uwzględniającą aktywność hormonalną: $p=0,000072$, $HR=0,34$ [95% CI, 0,20-0,59]

Tabela 3 Wyniki dotyczące czasu do progresji guza (TTP) w zależności od analizowanej populacji

	Zdarzenia TTP		Mediana TTP w miesiącach [95% C.I.]		HR [95% C.I.] wartość p *
	Sandostatin LAR	Placebo	Sandostatin LAR	Placebo	
ITT	26	41	NR	NR	0,32 [95% CI, 0,19 do 0,55] $p=0,000015$
cITT	26	40	14,3 [95% CI, od 11,0 do 28,8]	6,0 [95% CI, od 3,7 do 9,4]	0,34 [95% CI, od 0,20 do 0,59] $p=0,000072$
PP	19	38	NR	NR	0,24 [95% CI, od 0,13 do 0,45] $p=0,0000036$
NR=niezgłaszane; HR=współczynnik ryzyka; TTP=czas do progresji guza; ITT=analiza populacji „intention to treat”; cITT=konserwatywna analiza ITT; PP=analiza populacji spełniającej kryteria protokołu *Logarytmiczny test rang ze stratyfikacją uwzględniającą aktywność hormonalną					

Obserwowano podobny wynik leczenia u pacjentów z hormonalnie czynnymi ($HR=0,23$; 95% CI, od 0,09 do 0,57) i nieczynnymi guzami ($HR=0,25$; 95% CI, od 0,10 do 0,59).

Po 6 miesiącach leczenia stabilizację choroby obserwowano u 67% pacjentów z grupy otrzymującej Sandostatin LAR i 37% pacjentów z grupy placebo.

Z uwagi na istotne korzyści kliniczne produktu Sandostatin LAR obserwowane w tej wstępnie zaplanowanej analizie okresowej, rekrutacja została przerwana.

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Sandostatin LAR w tym badaniu było zgodne z jego ustalonym profilem bezpieczeństwa.

Leczenie gruczolaków przysadki wydzielających TSH

Wykazano, że podawanie produktu leczniczego Sandostatin LAR, w dawce jedno wstrzyknięcie domięśniowe co 4 tygodnie, obniża podwyższone stężenia hormonów tarczycy, normalizuje stężenie TSH oraz powoduje poprawę klinicznych przedmiotowych i podmiotowych objawów nadczynności tarczycy u pacjentów z gruczolakami wydzielającymi TSH. Wpływ leczenia produktem Sandostatin LAR osiągnął znamienność statystyczną po 28 dniach w porównaniu ze stanem początkowym, a korzyści z leczenia utrzymywały się przez okres do 6 miesięcy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po jednorazowym wstrzyknięciu domięśniowym produktu leczniczego Sandostatin LAR, stężenie oktreotydu w surowicy osiąga przejściową początkową maksymalną wartość w ciągu 1 godziny. W ciągu 24 godzin następuje stopniowe zmniejszenie stężenia oktreotydu do małych, nieoznaczalnych wartości. Po tym początkowym maksimum pierwszego dnia, stężenie oktreotydu pozostaje na poziomie subterapeutycznym u większości pacjentów przez następne 7 dni. Następnie stężenie oktreotydu ponownie zwiększa się, osiągając stan równowagi około 14 dnia i pozostając na tym względnie stałym poziomie przez następne 3 do 4 tygodni. Stężenie maksymalne, występujące 1 dnia, jest mniejsze niż stężenie w stanie równowagi, a ilość leku uwalnianego w ciągu pierwszego dnia nie przekracza 0,5% całej uwalnianej dawki. Po około 42 dniach stężenie oktreotydu zmniejsza się powoli, jednocześnie z końcową fazą rozpadu matrycy polimeru podanej postaci leku.

U pacjentów z akromegalią stężenie oktreotydu w stanie równowagi po podaniu pojedynczej dawki 10 mg, 20 mg i 30 mg produktu leczniczego Sandostatin LAR wynosi odpowiednio 358 ng/l, 926 ng/l i 1 710 ng/l. Stężenia oktreotydu w surowicy w stanie równowagi, uzyskiwane po 3 iniekcjach podawanych co 4 tygodnie są około 1,6 do 1,8 razy większe i wynoszą 1 557 ng/l i 2 384 ng/l po wielokrotnym wstrzyknięciu produktu leczniczego Sandostatin LAR w dawkach odpowiednio 20 mg i 30 mg.

U pacjentów z rakowiakiem średnie wartości (oraz mediana) stężeń oktreotydu w surowicy w stanie równowagi, po wielokrotnym wstrzyknięciu produktu leczniczego Sandostatin LAR w dawkach 10 mg, 20 mg i 30 mg co 4 tygodnie również zwiększały się wprost proporcjonalnie do dawki i wynosiły odpowiednio 1 231 (894) ng/l, 2 620 (2 270) ng/l i 3 928 (3 010) ng/l.

W czasie stosowania 28 comiesięcznych wstrzykiwań produktu leczniczego Sandostatin LAR nie zaobserwowano zjawiska nagromadzenia się oktreotydu z wyjątkiem spodziewanego, spowodowanego powolnym uwalnianiem się leku.

Profil farmakokinetyki oktreotydu po wstrzyknięciu produktu leczniczego Sandostatin LAR odpowiada profilowi uwalniania cząstek z macierzy polimeru i jego biodegradacji. Po uwolnieniu do krwi krążącej dystrybucja oktreotydu następuje zgodnie ze znanymi właściwościami farmakokinetycznymi, opisanymi dla produktu do podawania podskórnego. Objętość dystrybucji oktreotydu w stanie stacjonarnym wynosi 0,27 l/kg, a całkowity klirens – 160 ml/min. Z białkami osocza wiąże się do 65% oktreotydu i produkt leczniczy w zasadzie nie wiąże się z komórkami krwi.

Dane farmakologiczne z ograniczonej liczby próbek krwi pobranych od dzieci i młodzieży w wieku 7–17 lat, cierpiących na otyłość podwzgórzową, którym podawano produkt leczniczy Sandostatin LAR w dawce 40 mg raz na miesiąc wykazały, że najmniejsze stężenie oktreotydu w osoczu wynosi średnio 1 395 ng/l po pierwszym wstrzyknięciu oraz 2 973 ng/l w stanie stacjonarnym. Obserwuje się dużą zmienność międzyosobniczą.

Najmniejsze stężenia oktreotydu w stanie stacjonarnym nie korelowały z wiekiem i wartością BMI, ale umiarkowanie korelowały z masą ciała (52,3–133 kg) i różniły się znamienne w zależności od płci pacjentów, tj. były o około 17% większe u dziewcząt.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności ostrej i po podaniu wielokrotnych dawek, badania genotoksyczności, rakotwórczości i toksycznego wpływu na reprodukcję prowadzone na zwierzętach nie wykazały szczególnego zagrożenia dla bezpieczeństwa ludzi.

Badania reprodukcji prowadzone na zwierzętach nie wykazały teratogenicznego działania oktreotydu, ani jego wpływu na zarodek/płód lub innego wpływu na reprodukcję po podaniu zwierzętom rodzicielskim dawek wynoszących maksymalnie 1 mg/kg mc./dobę. Nieznaczne przemijające opóźnienia fizjologicznego wzrostu, zaobserwowane u potomstwa szczurów były wynikiem zahamowania wydzielania hormonu wzrostu, które zostało spowodowane nadmierną aktywnością farmakodynamiczną (patrz punkt 4.6).

Nie przeprowadzono szczególnych badań na młodych szczurach. W badaniach rozwoju przed- i pourodzeniowego obserwowano spowolniony wzrost i dojrzewanie u potomstwa F1 samic, którym oktreotyd podawano przez całą ciążę i okres karmienia. U męskiego potomstwa F1 obserwowano opóźnione zstąpienie jąder, jednak płodność tych osobników pozostała prawidłowa. Z tego względu, wymienione wyżej objawy były przejściowe i uważane za skutek zahamowania wydzielania hormonu wzrostu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

1 fiolka (proszek) zawiera:

Poli (DL-laktydo-co-glikolid)

Mannitol (E 421)

1 ampułkostrzykawka (rozpuszczalnik do stosowania pozajelitowego) zawiera:

Karmelozę sodową

Mannitol (E 421)

Poloksamer 188

Wodę do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata

Nie przechowywać produktu po przygotowaniu (przygotowaną zawiesinę zużyć natychmiast).

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Przechowywać w lodówce (2 °C – 8 °C). Nie zamrażać.

W dniu wykonania wstrzyknięcia produkt leczniczy Sandostatin LAR można przechowywać w temperaturze poniżej 25 °C.

Warunki przechowywania po odtworzeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie jednostkowe zawiera jedną szklaną fiolkę 6 ml zamkniętą korkiem z gumy bromobutyłowej i aluminiowym kapsłem ze zrywaniem wieczkiem, zawierającą proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, i jedną szklaną bezbarwną ampułkostrzykawkę 3 ml zabezpieczoną dwoma korkami z gumy chlorobutyłowej (od przodu i od strony tłoka) zawierającą 2 ml rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny,

łącznie zapakowane w uszczelnionym blistrze wraz z łącznikiem fiolki oraz jedną bezpieczną igłą do wstrzykiwań.

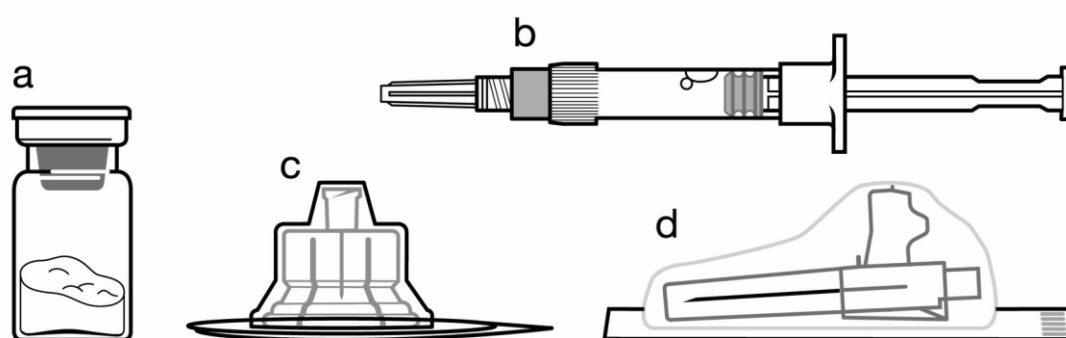
6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Instrukcja przygotowania i domięśniowego podania produktu leczniczego Sandostatin LAR

WYŁĄCZNIE DO GŁĘBOKIEGO WSTRZYKNIĘCIA DOMIĘŚNIOWEGO

Zestaw:



- a Jedna fiolka zawierająca produkt leczniczy Sandostatin LAR w postaci proszku
- b Jedna ampułkostrzykawką zawierająca rozpuszczalnik do sporządzenia zawiesiny
- c Jeden łącznik fiolki do odtwarzania produktu leczniczego
- d Jedna bezpieczna igła do wstrzyknięć

Należy postępować zgodnie z podaną poniżej instrukcją, aby właściwie odtworzyć produkt leczniczy Sandostatin LAR przed wykonaniem głębokiego wstrzyknięcia domięśniowego.

Dla prawidłowego odtworzenia produktu leczniczego Sandostatin LAR krytyczne znaczenie mają 3 punkty. **Niespełnienie przedstawionych w nich wymagań może być przyczyną niewłaściwego podania leku.**

- **Zestaw do wstrzyknięć musi osiągnąć temperaturę pokojową.** Należy wyjąć zestaw do wstrzyknięć z lodówki i przed odtworzeniem produktu leczniczego pozostawić go na minimum 30 minut w temperaturze pokojowej, jednak nie dłużej niż na 24 godziny.
- Po dodaniu rozpuszczalnika należy odstawić fiolkę na 5 minut, aby **zapewnić pełne nasycenie proszku roztworem.**
- Po nasyceniu **należy wstrząsać fiolką z umiarkowaną siłą** w kierunku poziomym przez minimum 30 sekund **do utworzenia jednolitej zawiesiny.** Zawiesina produktu leczniczego Sandostatin LAR musi zostać przygotowana **bezpośrednio** przed podaniem.

Produkt leczniczy Sandostatin LAR może być podawany wyłącznie przez wyszkolony personel medyczny.

Krok 1

- Wyjąć zestaw do wstrzyknięć z produktem Sandostatin LAR z lodówki, w której był przechowywany.

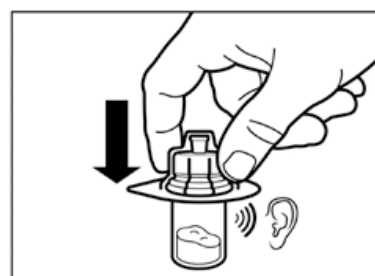
UWAGA: Bardzo istotne jest, by rozpocząć proces odtwarzania dopiero, gdy zestaw do wstrzyknięć osiągnie temperaturę pokojową. Należy pozostawić zestaw w temperaturze pokojowej przez minimum 30 minut przed odtworzeniem, jednak nie na dłużej niż przez 24 godziny.

Uwaga: Zestaw do wstrzyknięć można w razie potrzeby ponownie włożyć do lodówki.



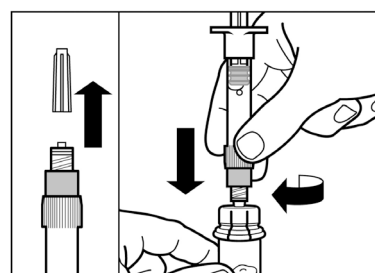
Krok 2

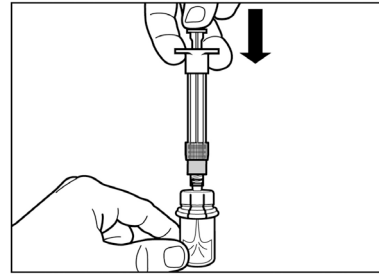
- Zdjąć z fiolki plastikową nakładkę i przetrzeć gumową zatyczkę fiolki wacikiem nasączonym alkoholem.
- Zdjąć warstwę ochronną pokrywającą opakowanie łącznika fiolki, ale NIE wyjmować łącznika fiolki z opakowania.
- Trzymając łącznik fiolki przez opakowanie, umieścić łącznik fiolki na fiolce i docisnąć do końca tak, by wsunął się na miejsce z głośnym „kliknięciem”.
- Zdjąć opakowanie z łącznika fiolki unosząc je pionowo do góry.



Krok 3

- Zdjąć kapsel z ampułkostrzykawki wypełnionej rozpuszczalnikiem i dokręcić strzykawkę do łącznika fiolki.
- Powoli opuścić tłok do samego końca, aby cały roztwór rozpuszczalnika znalazł się w fiolce.



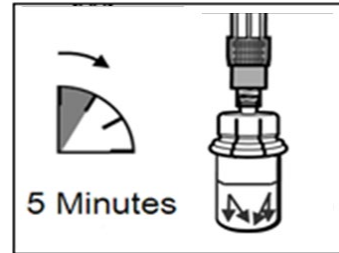


Krok 4

UWAGA: Bardzo istotne jest, by odstawić fiolkę na 5 minut, aby upewnić się, że proszek został w pełni nasycony rozpuszczalnikiem.

Uwaga: W przypadku, kiedy tłok zostanie odepchnięty z powrotem do góry, jest to sytuacja normalna, spowodowana niewielkim nadciśnieniem w fiolce.

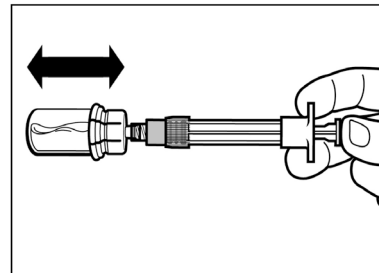
- Na tym etapie należy przygotować pacjenta do wykonania wstrzyknięcia.



Krok 5

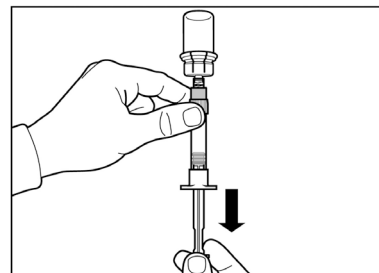
- Po nasyceniu przez roztwór całego proszku, należy sprawdzić, czy tłok jest dociśnięty w dół do samego końca strzykawki.

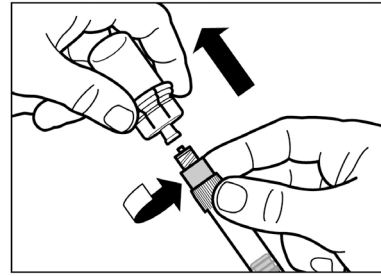
UWAGA: Trzymając tłok dociśnięty do samego końca **umiarkowanie** wstrząsać fiolką w ustawieniu poziomym **przez minimum 30 sekund**, aby cały proszek utworzył zawiesinę (jednorodna mleczna zawiesina). **Jeśli część proszku nie połączyła się z roztworem, powtórzyć umiarkowane wstrząsanie przez kolejne 30 sekund.**



Krok 6

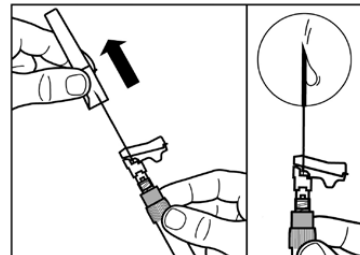
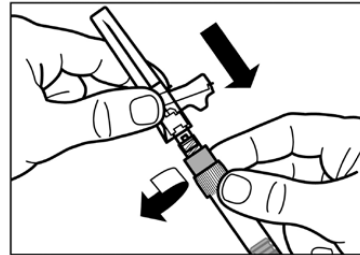
- Odwrócić strzykawkę z fiolką dnem do góry i powoli odciągając tłok pobrać całą zawartość fiolki do strzykawki.
- Odkręcić strzykawkę od łącznika fiolki.





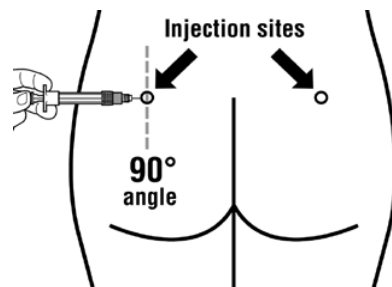
Krok 7

- Przykręcić bezpieczną igłę do wstrzyknięcia ze strzykawką.
- Jeżeli natychmiastowe podanie nie jest możliwe, delikatnie ponownie wstrząsnąć strzykawką, aby uzyskać mleczną jednorodną zawiesinę tuż przed podaniem.
- Przygotować miejsce wstrzyknięcia przecierając je wacikiem nasączonym alkoholem.
- Zdjąć nakładkę ochronną z igły prostym ruchem do góry.
- Delikatnie opukać palcami strzykawkę powodując przesunięcie widocznych pęcherzyków powietrza ku górze, a następnie usunąć je ze strzykawki.
- Odtworzony produkt leczniczy Sandostatin LAR jest teraz gotowy do **natychmiastowego** podania – należy przejść do punktu Krok 8. Każde opóźnienie może spowodować wytrącanie się osadu.



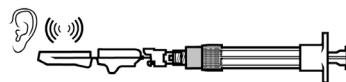
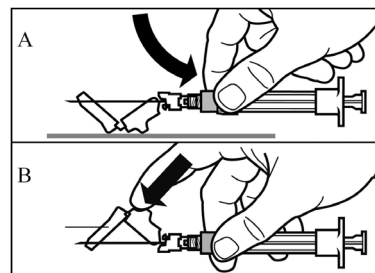
Krok 8

- Produkt leczniczy Sandostatin LAR musi być podawany wyłącznie w głębokim wstrzyknięciu domięśniowym, **NIGDY** dożylnie.
- Wprowadzić całą igłę w lewy lub prawy pośladek pod kątem 90° do powierzchni skóry.
- Powoli odciągnąć tłok ampułkostrzykawki, aby upewnić się, że igła nie znajduje się w naczyniu krwionośnym (zmienić położenie igły, jeśli znajduje się ona w naczyniu krwionośnym).
- Naciskać tłok ze stałą siłą aż do opróżnienia strzykawki. Wyjąć igłę z miejsca wkłucia i uruchomić nakładkę ochronną igły (zgodnie ze wskazówkami podanymi w punkcie **Krok 9**).



Krok 9

- Uruchomić nakładkę ochronną igły, stosując jedną z 2 następujących metod:
 - docisnąć składaną część osłonki do twardej powierzchni (rysunek A)
 - lub przycisnąć składaną część osłonki palcem (rysunek B).
- Prawidłowe uruchomienie zostanie potwierdzone głośnym kliknięciem.
- Strzykawkę natychmiast wyrzucić (do odpowiedniego pojemnika na ostre odpady).



7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novartis Poland Sp. z o.o.
ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 4597
Pozwolenie nr 4596
Pozwolenie nr 4595

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24 listopada 1999 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 maja 2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

09/2021

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SANDOSTATIN LAR 10 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań

SANDOSTATIN LAR 20 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań

SANDOSTATIN LAR 30 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 fiolka zawiera 10 mg oktreotydu (w postaci oktreotydu octanu).

1 fiolka zawiera 20 mg oktreotydu (w postaci oktreotydu octanu).

1 fiolka zawiera 30 mg oktreotydu (w postaci oktreotydu octanu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań

Proszek: proszek barwy białej lub białej z odcieniem żółtego.

Rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań: przejrzysty roztwór, bezbarwny lub o barwie lekko żółtej lub brązowej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne jest niewskazane lub nieskuteczne, lub pacjentów będących w okresie przejściowym, przed wystąpieniem całkowitego efektu działania radioterapii (patrz punkt 4.2).

Leczenie objawów u pacjentów z hormonalnie czynnymi guzami żołądka, jelit i trzustki, np. rakowiakami z cechami zespołu rakowiaka (patrz punkt 5.1).

Leczenie pacjentów z zaawansowanymi guzami neuroendokrynnymi wywodzącymi się ze środkowej części prajelita lub o nieznanym ognisku pierwotnym, w przypadku których wykluczono ognisko pierwotne nieznajdujące się w środkowej części prajelita.

Leczenie gruczolaków przysadki wydzielających TSH:

- gdy nie doszło do normalizacji wydzielania po leczeniu chirurgicznym i (lub) radioterapii;
- u pacjentów, dla których leczenie chirurgiczne nie jest odpowiednie;
- u pacjentów napromienianych, aż do chwili, gdy radioterapia osiągnie skuteczność.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Akromegalia

Zaleca się rozpoczęcie leczenia od podawania produktu Sandostatin LAR w dawce 20 mg co 4 tygodnie przez 3 miesiące. Pacjenci przyjmujący podskórnie (*s.c.*) produkt leczniczy Sandostatin mogą rozpocząć leczenie produktem leczniczym Sandostatin LAR następnego dnia po ostatnim podaniu podskórnym produktu leczniczego Sandostatin. Następnie należy dostosować dawkę produktu leczniczego na podstawie

stężenia w surowicy hormonu wzrostu (ang. GH - growth hormone) i insulinopodobnego czynnika wzrostu 1/somatomedyny C (ang. IGF-1 - insulin-like growth factor) oraz objawów klinicznych.

U pacjentów, u których po 3 miesiącach objawy kliniczne i parametry biochemiczne (GH; IGF-1) nie są całkowicie kontrolowane (stężenia GH nadal są większe niż 2,5 mikrogramy/l), można zwiększyć dawkę do 30 mg co 4 tygodnie. Jeśli po 3 miesiącach parametry GH, IGF-1 i (lub) inne objawy nadal nie są zadowalająco kontrolowane podczas podawania dawki 30 mg, można zwiększyć dawkę do 40 mg co 4 tygodnie.

U pacjentów, u których stężenie GH utrzymuje się stale poniżej 1 mikrograma/l, a stężenie IGF-1 w surowicy uległo normalizacji oraz u których najszybciej ustępujące objawy przedmiotowe i podmiotowe akromegalii cofnęły się po 3 miesiącach leczenia dawką 20 mg, można zastosować produkt leczniczy Sandostatin LAR w dawce 10 mg co 4 tygodnie. Jednakże, szczególnie w tej grupie pacjentów wskazane jest dokładne monitorowanie skuteczności leczenia przez oznaczanie stężeń GH i IGF-1 w surowicy oraz ocenę klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych podczas leczenia tą małą dawką produktu leczniczego Sandostatin LAR.

U pacjentów otrzymujących ustaloną dawkę produktu leczniczego Sandostatin LAR należy określać stężenie GH i IGF-1 co 6 miesięcy.

Hormonalnie czynne guzy żołądka, jelit i trzustki

Leczenie pacjentów z objawami związanymi z hormonalnie czynnymi guzami neuroendokrynnymi żołądka, jelit i trzustki

Zaleca się rozpoczynanie leczenia od podawania dawki 20 mg produktu leczniczego Sandostatin LAR co 4 tygodnie. Pacjenci przyjmujący podskórnym produkt leczniczy Sandostatin powinni kontynuować leczenie w dawce uprzednio skutecznej przez 2 tygodnie po pierwszym wstrzyknięciu produktu leczniczego Sandostatin LAR.

U pacjentów, u których po 3 miesiącach leczenia uzyskano dobrą poprawę objawów i wskaźników biologicznych, dawkę produktu leczniczego Sandostatin LAR można zmniejszyć do 10 mg podawanych co 4 tygodnie.

U pacjentów, u których po 3 miesiącach leczenia uzyskano tylko częściową poprawę objawów można zwiększyć dawkę produktu leczniczego Sandostatin LAR do 30 mg podawanych co 4 tygodnie.

W dniach, gdy pomimo leczenia produktem leczniczym Sandostatin LAR objawy związane z guzami żołądka, jelit i trzustki są nasilone, zaleca się podać dodatkowo podskórnym produkt leczniczy Sandostatin w dawce stosowanej przed wprowadzeniem produktu leczniczego Sandostatin LAR. Może się to zdarzyć szczególnie podczas pierwszych 2 miesięcy leczenia, zanim uzyska się terapeutyczne stężenie oktreotydu.

Leczenie pacjentów z zaawansowanymi guzami neuroendokrynnymi wywodzącymi się ze środkowej części prajelita lub o nieznanym ognisku pierwotnym, w przypadku których wykluczono ognisko pierwotne nieznajdujące się w środkowej części prajelita

Zalecana dawka produktu leczniczego Sandostatin LAR wynosi 30 mg, podawana co 4 tygodnie (patrz punkt 5.1). W celu zahamowania rozwoju guza należy kontynuować leczenie produktem leczniczym Sandostatin LAR w sytuacji braku progresji guza.

Leczenie gruczolaków wydzielających TSH

Leczenie produktem leczniczym Sandostatin LAR należy rozpoczynać od dawki 20 mg podawanej co 4 tygodnie i kontynuować przez 3 miesiące przed ewentualnym dostosowaniem dawki. Następnie dawkę można dostosować w zależności od wartości TSH i odpowiedzi hormonu tarczycy.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Zaburzenia czynności nerek nie wpływały na wielkość całkowitej ekspozycji (AUC) na oktreotyd podawany podskórnym w postaci produktu leczniczego Sandostatin, dlatego nie ma konieczności dostosowywania dawki produktu leczniczego Sandostatin LAR.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

Badania produktu leczniczego Sandostatin podawanego podskórnie i dożylnie wykazały, że możliwości eliminacji mogą być zmniejszone u pacjentów z marskością wątroby, lecz nie są zmniejszone u pacjentów ze stłuszczeniem wątroby. W pewnych przypadkach pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby mogą wymagać dostosowania dawki.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

W badaniu z produktem leczniczym Sandostatin podawanym podskórnie nie było konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w wieku ≥ 65 lat, dlatego nie ma konieczności dostosowania dawki produktu leczniczego Sandostatin LAR w tej grupie pacjentów.

Stosowanie u dzieci

Doświadczenie ze stosowaniem produktu leczniczego Sandostatin LAR u dzieci jest ograniczone.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Sandostatin LAR może być podawany wyłącznie w głębokim wstrzyknięciu domięśniowym. Kolejne wstrzyknięcia domięśniowe należy wykonywać naprzemiennie w lewy lub prawy mięsień pośladkowy (patrz punkt 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Guzy przysadki mózgowej wydzielające hormon wzrostu mogą się czasami rozrastać, powodując poważne powikłania (np. ubytki w polu widzenia), dlatego ważne jest, aby stan każdego pacjenta dokładnie obserwować. Jeżeli pojawią się cechy rozrostu guza, należy rozważyć zastosowanie innych metod leczenia.

Terapeutyczne korzyści z leczenia polegające na zmniejszeniu stężenia hormonu wzrostu (GH) oraz normalizacji stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1) u pacjentek z akromegalią mogą potencjalnie przywracać płodność. Pacjentki w wieku rozrodczym należy poinformować o potrzebie stosowania odpowiedniej antykoncepcji podczas leczenia oktreotydem, o ile jest to konieczne (patrz punkt 4.6).

U pacjentów poddanych długotrwałemu leczeniu oktreotydem należy kontrolować czynność tarczycy.

U pacjentów leczonych oktreotydem należy kontrolować czynność wątroby.

Objawy sercowo-naczyniowe

Zgłaszano częste przypadki bradykardii. Konieczne może być dostosowanie dawki takich produktów leczniczych jak antagoniści receptorów beta-adrenergicznych, antagoniści kanałów wapniowych czy leki stosowane do utrzymania równowagi wodno-elektrolitowej (patrz punkt 4.5).

Objawy związane z pęcherzykiem żółciowym

Bardzo częstym działaniem niepożądanym występującym podczas leczenia produktem leczniczym Sandostatin jest kamica żółciowa, która może być związana z zapaleniem pęcherzyka żółciowego lub poszerzeniem dróg żółciowych (patrz punkt 4.8). Ponadto, zgłaszano przypadki zapalenia dróg żółciowych, jako powikłania kamicy żółciowej u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Sandostatin LAR, po wprowadzeniu produktu do obrotu. Zaleca się badanie ultrasonograficzne pęcherzyka żółciowego przed

leczeniem oraz podczas leczenia produktem Sandostatin LAR w odstępach około 6-miesięcznych.

Metabolizm glukozy

Z powodu hamującego działania na hormon wzrostu, glukagon i insulinę, produkt leczniczy Sandostatin LAR może wpływać na regulację stężenia glukozy. Może wystąpić upośledzona poposiłkowa tolerancja glukozy. W niektórych przypadkach, długotrwałe podskórne podawanie produktu leczniczego Sandostatin może wywołać stan przetrwałej hiperglikemii. Zgłaszano również przypadki hipoglikemii.

U pacjentów ze współistniejącą cukrzycą typu I, produkt leczniczy Sandostatin LAR może wpływać na regulację stężenia glukozy i może zmniejszyć się zapotrzebowanie na insulinę. U pacjentów bez cukrzycy oraz pacjentów z cukrzycą typu II z częściowo zachowanymi rezerwami insuliny, produkt leczniczy Sandostatin podawany podskórnie może zwiększać poposiłkowe stężenie glukozy we krwi. Dlatego zaleca się monitorowanie tolerancji glukozy i leczenia przeciwcukrzycowego.

U pacjentów z *insulinoma* oktreotyd może nasilać hipoglikemię i przedłużać czas jej trwania z powodu silniejszego niż insulina hamowania wydzielania hormonu wzrostu i glukagonu, a także z powodu krócej trwającego działania hamującego na insulinę. Pacjentów tych należy starannie monitorować.

Odżywianie

Oktreotyd może u niektórych pacjentów zmieniać wchłanianie spożywanych tłuszczów.

U niektórych pacjentów przyjmujących oktreotyd obserwowano zmniejszenie stężenia witaminy B₁₂ i nieprawidłowe wyniki testu Schillinga. Zaleca się monitorowanie stężenia witaminy B₁₂ w czasie leczenia produktem Sandostatin LAR u pacjentów, u których występował niedobór witaminy B₁₂ w wywiadzie.

Czynność trzustki

U niektórych pacjentów leczonych oktreotydem w związku z neuroendokrynnymi guzami przewodu pokarmowego i trzustki obserwowano zewnątrzwydzielniczą niewydolność trzustki (PEI, ang. *pancreatic exocrine insufficiency*). Objawy PEI mogą obejmować biegunkę tłuszczową, luźne stolce, wzdęcia brzucha i zmniejszenie masy ciała. U pacjentów, u których wystąpiły objawy choroby, należy rozważyć badania przesiewowe i odpowiednie leczenie PEI zgodnie z wytycznymi klinicznymi.

Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Sód

Produkt leczniczy Sandostatin LAR zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na fiolkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Sandostatin LAR może zajść konieczność dostosowania dawek takich produktów leczniczych jak antagoniści receptorów beta-adrenergicznych, antagoniści kanałów wapniowych lub leki stosowane do utrzymania równowagi wodno-elektrolitowej (patrz punkt 4.4).

Podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Sandostatin LAR może zajść konieczność dostosowania dawki insuliny i leków przeciwcukrzycowych (patrz punkt 4.4).

Stwierdzono, że oktreotyd zmniejsza jelitowe wchłanianie cyklosporyny i opóźnia wchłanianie cymetydyny.

Jednoczesne podanie oktreotydu i bromokryptyny zwiększa biodostępność bromokryptyny.

Ograniczone opublikowane dane wskazują, że analogi somatostatyny mogą zmniejszać klirens metaboliczny związków, które są metabolizowane przez enzymy cytochromu P450. Może to być spowodowane zmniejszonym wydzielaniem hormonu wzrostu. Ponieważ nie można wykluczyć, że oktreotyd może mieć

takie działanie, inne leki metabolizowane głównie przez CYP3A4, które mają wąski przedział terapeutyczny należy stosować z zachowaniem ostrożności (np. chinidyna, terfenadyna).

Jednoczesne stosowanie z radioaktywnymi analogami somatostatyny

Somatostatyna i jej analogi, takie jak oktreotyd, konkurencyjnie wiążą się z receptorami somatostatyny i mogą wpływać na skuteczność radioaktywnych analogów somatostatyny.

Należy unikać podawania produktu leczniczego Sandostatin LAR, przez co najmniej 4 tygodnie przed podaniem lutetu (^{177}Lu) oksodotreotydu, radiofarmaceutyku wiążącego się z receptorami somatostatyny. W razie potrzeby, pacjenci mogą być leczeni krótko działającymi analogami somatostatyny do 24 godzin przed podaniem lutetu oksodotreotydu (^{177}Lu).

Po podaniu lutetu oksodotreotydu (^{177}Lu) leczenie produktem leczniczym Sandostatin LAR można wznowić w ciągu 4 do 24 godzin i należy je ponownie przerwać 4 tygodnie przed kolejnym podaniem lutetu (^{177}Lu) oksodotreotydu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane (mniej niż 300 kobiet w ciąży) dotyczące stosowania oktreotydu u kobiet w okresie ciąży i u około jednej trzeciej przypadków przebieg ciąży nie jest znany. Większość zgłoszeń otrzymano po wprowadzeniu oktreotydu do obrotu, a ponad 50% pacjentek w ciąży narażonych na działanie produktu leczniczego było pacjentkami z akromegalią. Większość kobiet stosowała oktreotyd w pierwszym trymestrze ciąży, w dawkach od 100 do 1200 mikrogramów na dobę produktu leczniczego Sandostatin podawanego podskórnym, lub od 10 do 40 mg na miesiąc produktu leczniczego Sandostatin LAR. Wady wrodzone zgłoszono w około 4% ciąż o znanym wyniku. Nie podejrzewa się, by w tych przypadkach istniał związek przyczynowy z oktreotydem.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego toksycznego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

W ramach środków ostrożności należy unikać stosowania produktu leczniczego Sandostatin LAR podczas ciąży (patrz punkt 4.4).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy oktreotyd przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Badania na zwierzętach wykazały przenikanie oktreotydu do mleka karmiących zwierząt. W okresie leczenia produktem leczniczym Sandostatin LAR nie należy karmić piersią.

Płodność

Nie wiadomo, czy oktreotyd ma wpływ na płodność u ludzi. U męskiego potomstwa samic leczonych w okresie ciąży i karmienia stwierdzono późne zstąpienie jąder. Oktreotyd nie zaburzał jednak płodności u szczurów obu płci po podaniu dawek w wysokości do 1 mg/kg mc. na dobę (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Sandostatin LAR nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy doradzić pacjentom zachowanie ostrożności podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, jeśli podczas leczenia produktem leczniczym Sandostatin LAR wystąpią u nich zawroty głowy, osłabienie/uczucie zmęczenia lub ból głowy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęstszych działań niepożądanych zgłaszanych podczas leczenia oktreotydem należą zaburzenia ze strony żołądka i jelit, zaburzenia ze strony układu nerwowego, zaburzenia ze strony wątroby i dróg żółciowych oraz zaburzenia metabolizmu i odżywiania.

Do działań niepożądanych zgłaszanych najczęściej podczas badań klinicznych z zastosowaniem oktreotydu należały: biegunka, bóle brzucha, nudności, gazy, bóle głowy, kamica żółciowa, hiperglikemia i zaparcia. Innymi, często zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: zawroty głowy, miejscowy ból, błotko żółciowe, zaburzenia czynności tarczycy (np. zmniejszenie stężenia hormonu pobudzającego tarczycę [TSH], zmniejszenie stężenia całkowitej T4 oraz zmniejszenie stężenia wolnej T4), luźne stolce, zaburzenia tolerancji glukozy, wymioty, osłabienie i hipoglikemia.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane wymienione w Tabeli 1 zostały zebrane w czasie badań klinicznych z zastosowaniem oktreotydu:

Działania niepożądane (Tabela 1) przedstawiono wg klasyfikacji częstości występowania, jako pierwsze – najczęściej występujące, stosując następującą konwencję: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), w tym pojedyncze doniesienia. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1 Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych

Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często:	Biegunka, bóle brzucha, nudności, zaparcia, gazy.
Często:	Niestrawność, wymioty, wzdęcia, stolce tłuszczowe, luźne stolce, odbarwienie kału.
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często:	Bóle głowy.
Często:	Zawroty głowy.
Zaburzenia endokrynologiczne	
Często:	Niedoczynność tarczycy, zaburzenia tarczycy (np. zmniejszenie stężenia TSH, zmniejszenie całkowitej T4 oraz zmniejszenie stężenia wolnej T4).
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Bardzo często:	Kamica żółciowa.
Często:	Zapalenie pęcherzyka żółciowego, błotko żółciowe, hiperbilirubinemia.
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często:	Hiperglikemia.
Często:	Hipoglikemia, zaburzenia tolerancji glukozy, brak łaknienia.
Niezbyt często:	Odwodnienie.
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często:	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia.
Często:	Osłabienie.
Badania diagnostyczne	
Często:	Zwiększenie aktywności aminotransferaz.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często:	Świąd, wysypka, łysienie.
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często:	Duszność.

Zaburzenia serca	
Często:	Bradykardia
Niezbyt często:	Tachykardia.

Dane po wprowadzeniu produktu do obrotu

O spontanicznie zgłaszanych działaniach niepożądanych, przedstawionych w Tabeli 2 informowano na zasadzie dobrowolności, a rzetelne ustalenie częstości ich występowania oraz związku przyczynowego z narażeniem na działanie produktu leczniczego nie zawsze jest możliwe.

Tabela 2 Działania niepożądane pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych

Zaburzenia krwi i układu chłonnego
Małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego
Anafilaksja, reakcje alergiczne/nadwrażliwość.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Pokrzywka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych
Ostre zapalenie trzustki, ostre zapalenie wątroby bez zastoju żółci, cholestatyczne zapalenie wątroby, zastój żółci, żółtaczka, żółtaczka cholestatyczna.
Zaburzenia serca
Arytmia
Badania diagnostyczne
Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, zwiększenie aktywności gamma glutamylotransferazy.

Opis wybranych działań niepożądanych

Objawy związane z pęcherzykiem żółciowym

Wykazano, że analogi somatostatyny hamują kurczliwość pęcherzyka żółciowego i zmniejszają wydzielanie żółci, co może prowadzić do zaburzeń pęcherzyka żółciowego lub osiadania błotka żółciowego. U 15 do 30% pacjentów, którym długotrwale podawano podskórnie produkt leczniczy Sandostatin, opisano powstawanie kamieni żółciowych. W populacji ogólnej (w grupie wiekowej od 40 do 60 lat) zapadalność wynosi około 5 do 20%. Długotrwale podawanie produktu leczniczego Sandostatin LAR pacjentom z akromegalią lub guzami neuroendokrynnymi żołądka, jelit i trzustki wskazuje na to, że Sandostatin LAR nie zwiększa częstości tworzenia się kamieni żółciowych w porównaniu z produktem podawanym podskórnie. Powstające kamienie żółciowe zwykle nie wywoływały objawów klinicznych; kamicę żółciową objawową należy leczyć metodą rozpuszczania kamieni żółciowych z wykorzystaniem kwasów żółciowych lub chirurgicznie.

Zaburzenia żołądka i jelit

W rzadkich przypadkach niepożądane objawy ze strony żołądka i jelit mogą przypominać ostrą niedrożność jelit z postępującym rozdęciem brzucha, silnym bólem w nadbrzuszu, tkliwością brzucha i obroną mięśniową. Wiadomo, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych ze strony żołądka i jelit zmniejsza się z upływem czasu, w miarę kontynuowania leczenia.

Nadwrażliwość i reakcje anafilaktyczne

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano reakcje alergiczne i nadwrażliwość. Reakcje te dotyczyły głównie skóry, rzadziej ust i dróg oddechowych. Odnotowano pojedyncze przypadki wstrząsu anafilaktycznego.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Sandostatin LAR często zgłaszano reakcje w miejscu wstrzyknięcia, w tym ból, zaczerwienienie, krwotok, świąd, obrzęk lub stwardnienie; jednak w większości przypadków zdarzenia te nie wymagały interwencji klinicznej.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Chociaż może zwiększyć się wydzielanie tłuszczu w kale, brak jest danych wskazujących, że długotrwale

leczenie oktreotydem może prowadzić do niedoborów odżywiania z powodu złego wchłaniania pokarmu.

Enzymy trzustkowe

Bardzo rzadko obserwowano ostre zapalenie trzustki, które występowało w pierwszych godzinach lub dniach po podaniu podskórnym produktu leczniczego Sandostatin i ustępowało po zaprzestaniu podawania leku. Ponadto, u pacjentów leczonych długotrwale produktem leczniczym Sandostatin podawanym podskórnie obserwowano zapalenie trzustki wywołane kamicią żółciową.

Zaburzenia serca

Bradykardia jest częstym działaniem niepożądanym występującym podczas leczeniem analogami somatostatyny. Zarówno u pacjentów z akromegalią, jak i z zespołem rakowiaka obserwowano zmiany w EKG, takie jak wydłużenie odstępu QT, zmiany osi serca, wczesną repolaryzację, niski woltaż, przejście amplitudy załamek R i S, wczesną progresję załameków R oraz niespecyficzne zmiany odcinka ST-T. Jednakże nie ustalono związku tych zmian ze stosowaniem octanu oktreotydu, gdyż u wielu z tych pacjentów występują choroby serca (patrz punkt 4.4).

Małopłytkowość

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, obserwowano małopłytkowość, zwłaszcza u pacjentów z marskością wątroby otrzymujących produkt leczniczy Sandostatin dożylnie oraz u pacjentów otrzymujących Sandostatin LAR. Jest to odwracalne i ustępuje po zaprzestaniu leczenia.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49-21-301

fax: +48 22 49-21-309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Zgłaszano ograniczoną liczbę przypadków niezamierzonego przedawkowania produktu leczniczego Sandostatin LAR. Dawki wahały się od 100 mg do 163 mg na miesiąc produktu leczniczego Sandostatin LAR. Jedynym zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym były uderzenia gorąca.

Zgłaszano przypadki pacjentów onkologicznych otrzymujących dawki produktu leczniczego Sandostatin LAR wynoszące do 60 mg/miesiąc oraz do 90 mg/2 tygodnie. Dawki te były na ogół dobrze tolerowane; zgłaszano jednak następujące zdarzenia niepożądane: częste oddawanie moczu, uczucie zmęczenia, depresja, niepokój i brak koncentracji.

W przypadku przedawkowania stosuje się leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: somatostatyna i jej analogi, kod ATC: H01CB02

Oktreotyd jest syntetycznym oktapeptydem, pochodną naturalnie występującej somatostatyny, o podobnych właściwościach farmakologicznych, ale znacząco dłuższym okresie działania. Hamuje on patologicznie

zwiększone wydzielanie hormonu wzrostu (GH) oraz peptydów i serotoniny, uwalnianych przez wewnętrzny układ żołądkowo-jelitowo-trzustkowy (GEP).

U zwierząt oktreotyd silniej niż somatostatyna hamuje uwalnianie hormonu wzrostu, glukagonu i insuliny, wykazując większą selektywność w hamowaniu hormonu wzrostu i glukagonu.

U zdrowych ochotników wykazano, że oktreotyd, podobnie jak somatostatyna, hamuje:

- uwalnianie GH stymulowane arginina, wysiłkiem fizycznym i hipoglikemią wywołaną przez insulinę,
- poposiłkowe uwalnianie insuliny, glukagonu, gastryny i innych peptydów wytwarzanych przez wewnętrzny układ GEP oraz uwalnianie insuliny i glukagonu stymulowane przez argininę,
- uwalnianie hormonu tyreotropowego (TSH) stymulowane przez hormon uwalniający tyreotropinę (TRH).

W przeciwieństwie do somatostatyny, oktreotyd hamuje przede wszystkim uwalnianie GH i w mniejszym stopniu insuliny, a jego podanie nie powoduje efektu z odbicia wynikającego z hipersekcji hormonów (tj. GH u pacjentów z akromegalią).

U pacjentów z akromegalią produkt leczniczy Sandostatin LAR, galenowa postać oktreotydu przeznaczona do wielokrotnego stosowania co 4 tygodnie, zapewnia stałe stężenie terapeutyczne oktreotydu w surowicy, stale zmniejszając w ten sposób stężenie hormonu wzrostu i normalizując stężenie IGF 1 w surowicy u większości pacjentów. U większości pacjentów produkt leczniczy Sandostatin LAR znacznie zmniejsza nasilenie objawów chorobowych, takich jak: bóle głowy, nadmierne pocenie się, parestezje, zmęczenie, bóle kości i stawów i zespół cieśni nadgarstka. W przypadku uprzednio nieleczonej akromegalii u pacjentów z gruczolakom przysadki wydzielającym hormon wzrostu podawanie produktu leczniczego Sandostatin LAR prowadziło do zmniejszenia objętości guza o >20% u znacznego odsetka pacjentów (50%).

Według doniesień, u poszczególnych pacjentów z gruczolakom przysadki wydzielającym GH produkt leczniczy Sandostatin LAR powodował obkurczenie się guza (przed zabiegiem chirurgicznym). Nie należy jednak opóźniać leczenia chirurgicznego.

U pacjentów z hormonalnie czynnymi guzami żołądka, jelit i trzustki leczenie produktem leczniczym Sandostatin LAR prowadzi do trwałego opanowania objawów związanych z chorobą podstawową. Działanie oktreotydu stosowanego w leczeniu różnych typów guzów żołądka, jelit i trzustki jest następujące:

Rakowiaki

Stosowanie oktreotydu może doprowadzić do zmniejszenia objawów choroby, szczególnie takich, jak nagłe zaczerwienienia skóry twarzy i biegunka. W wielu przypadkach towarzyszy temu zmniejszenie stężenia serotoniny w osoczu i zmniejszenie wydalania kwasu 5-hydroksyindolooctowego z moczem.

VIPoma

Pod względem biochemicznym guzy te charakteryzują się nadmiernym wytwarzaniem wazoaktywnego peptydu jelitowego (ang. VIP - vasoactive intestinal peptide). W większości przypadków stosowanie oktreotydu łagodzi przebieg ostrej biegunki wydzielniczej, będącej typowym objawem tej choroby, co w rezultacie daje poprawę jakości życia. Jednocześnie obserwuje się zmniejszenie zaburzeń elektrolitowych, np. hipokaliemii, co umożliwia zaprzestanie podawania płynów i elektrolitów, zarówno dojelitowo, jak i pozajelitowo. U niektórych pacjentów tomografia komputerowa wskazuje na spowolnienie lub zatrzymanie wzrostu guza, a nawet zmniejszenie jego rozmiarów, co dotyczy zwłaszcza przerzutów do wątroby. Poprawie klinicznej z reguły towarzyszy zmniejszenie w osoczu stężenia wazoaktywnego peptydu jelitowego, aż do wartości prawidłowych.

Glukagonoma

U większości pacjentów podawanie oktreotydu powoduje wyraźną poprawę zmian skórnych, występujących w postaci charakterystycznego dla tej choroby nekrolitycznego rumienia wędrującego. Oktreotyd w niewielkim stopniu wpływa na pojawiającą się często w tych przypadkach łagodną cukrzycę i zazwyczaj

jego stosowanie nie zmniejsza zapotrzebowania na insulinę lub doustne leki przeciwcukrzycowe. Oktreotyd łagodzi przebieg biegunki, co prowadzi do zwiększenia masy ciała u pacjentów z tym zaburzeniem. Podanie oktreotydu często prowadzi do natychmiastowego zmniejszenia stężenia glukagonu w osoczu, jednak działanie to na ogół nie utrzymuje się w czasie długotrwałego leczenia, mimo stałej poprawy klinicznej.

Gastrinoma/zespół Zollingera-Ellisona

Podawanie leków z grupy inhibitorów pompy protonowej lub leków blokujących receptor H₂ pozwala na ogół opanować nadmierne wydzielanie kwasu żołądkowego. Jednak biegunka, będąca również istotnym objawem, może nie być wystarczająco kontrolowana przez inhibitory pompy protonowej lub leki blokujące receptor H₂. Produkt leczniczy Sandostatin LAR może pomóc dalej zmniejszyć nadmierne wydzielanie kwasu żołądkowego i złagodzić objawy choroby, w tym biegunkę, ponieważ u niektórych pacjentów lek zmniejsza podwyższone stężenia gastryny.

Insulinoma

Stosowanie oktreotydu prowadzi do zmniejszenia stężenia insuliny immunoreaktywnej. U pacjentów z guzami, kwalifikującymi się do leczenia operacyjnego, oktreotyd może być pomocny w przywróceniu i utrzymaniu prawidłowego stężenia glukozy we krwi przed operacją. U pacjentów z łagodnymi lub złośliwymi nieoperacyjnymi guzami można skuteczniej utrzymywać właściwe stężenie glukozy we krwi, nawet bez jednoczesnego trwałego zmniejszenia stężenia insuliny we krwi.

Zaawansowane guzy neuroendokrynne wywodzące się ze środkowej części prajelita lub o nieznanym ognisku pierwotnym, w przypadku których wykluczono ognisko pierwotne nieznajdujące się w środkowej części prajelita

Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy kontrolowane placebo (PROMID) wykazało, że produkt leczniczy Sandostatin LAR hamuje rozwój guza u pacjentów z zaawansowanymi guzami neuroendokrynnymi środkowego odcinka prajelita.

85 pacjentów zrandomizowano do grupy otrzymującej produkt Sandostatin LAR w dawce 30 mg podawanej co 4 tygodnie (n=42) lub placebo (n=43) przez 18 miesięcy, bądź do stwierdzenia progresji guza lub zgonu pacjenta.

Głównymi kryteriami włączenia były: brak wcześniejszego leczenia; histologicznie potwierdzone, miejscowo nieoperacyjne lub z przerzutami, dobrze zróżnicowane, hormonalnie czynne lub nieczynne guzy/raki neuroendokrynne; z pierwotnym ogniskiem guza zlokalizowanym w środkowym odcinku prajelita lub guzy nieznanego pochodzenia, o których uważa się, że pochodzą ze środkowego odcinka jelita, jeśli wykluczono obecność ogniska pierwotnego w trzustce, klatce piersiowej lub w innej lokalizacji.

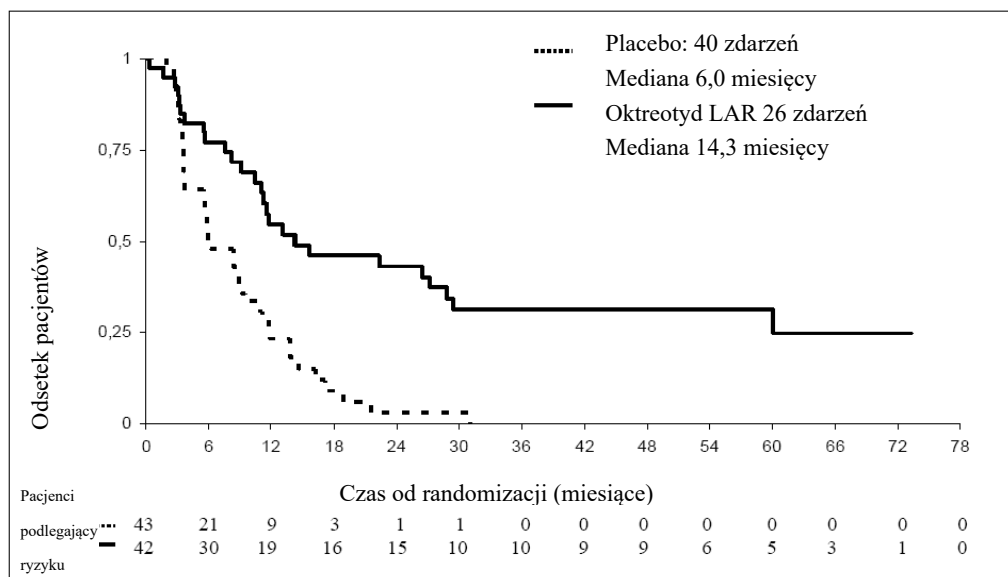
Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas do progresji guza (*time to progression*, TTP) lub zgon związany z guzem.

W analizie populacji „intent-to-treat” (ITT) (wszyscy zrandomizowani pacjenci) odnotowano 26 i 41 progresji lub zgonów związanych z guzem odpowiednio w grupie otrzymującej Sandostatin LAR i placebo (HR = 0,32; 95% CI, 0,19 do 0,55; wartość p = 0,000015).

W konserwatywnej analizie populacji ITT (cITT), z której wykluczono 3 pacjentów w momencie randomizacji, odnotowano 26 i 40 progresji lub zgonów związanych z guzem odpowiednio w grupie otrzymującej Sandostatin LAR i placebo (HR=0,34; 95% CI, 0,20 do 0,59; wartość p = 0,000072; Ryc. 1). Mediana czasu do progresji guza wyniosła 14,3 miesiąca (95% CI, od 11,0 do 28,8 miesiąca) w grupie otrzymującej Sandostatin LAR oraz 6,0 miesięcy (95% CI, od 3,7 do 9,4 miesiąca) w grupie placebo.

W analizie populacji spełniającej kryteria protokołu badania (PP), z której pod koniec terapii wykluczono dodatkowych pacjentów, progresję lub zgon związany z guzem odnotowano w 19 i 38 przypadkach odpowiednio w grupie przyjmującej Sandostatin LAR i w grupie placebo (HR = 0,24; 95% CI, 0,13 do 0,45; wartość p = 0,0000036).

Rycina 1 Estymatory Kaplana-Meiera dla czasu do progresji guza, porównujące Sandostatin LAR z placebo (populacja cITT)



*Logarytmiczny test rang ze stratyfikacją uwzględniającą aktywność hormonalną: $p=0,000072$, HR= 0,34 [95% CI, 0,20-0,59]

Tabela 3 Wyniki dotyczące czasu do progresji guza (TTP) w zależności od analizowanej populacji

	Zdarzenia TTP		Mediana TTP w miesiącach [95% C.I.]		HR [95% C.I.] wartość p *
	Sandostatin LAR	Placebo	Sandostatin LAR	Placebo	
ITT	26	41	NR	NR	0,32 [95% CI, 0,19 do 0,55] p = 0,000015
cITT	26	40	14,3 [95% CI, od 11,0 do 28,8]	6,0 [95% CI, od 3,7 do 9,4]	0,34 [95% CI, od 0,20 do 0,59] p = 0,000072
PP	19	38	NR	NR	0,24 [95% CI, od 0,13 do 0,45] p = 0,0000036
NR=niezgłaszane; HR=współczynnik ryzyka; TTP=czas do progresji guza; ITT=analiza populacji „intention to treat”; cITT=konserwatywna analiza ITT; PP=analiza populacji spełniającej kryteria protokołu *Logarytmiczny test rang ze stratyfikacją uwzględniającą aktywność hormonalną					

Obserwowano podobny wynik leczenia u pacjentów z hormonalnie czynnymi (HR = 0,23; 95% CI, od 0,09 do 0,57) i nieczynnymi guzami (HR = 0,25; 95% CI, od 0,10 do 0,59).

Po 6 miesiącach leczenia stabilizację choroby obserwowano u 67% pacjentów z grupy otrzymującej Sandostatin LAR i 37% pacjentów z grupy placebo.

Z uwagi na istotne korzyści kliniczne produktu Sandostatin LAR obserwowane w tej wstępnie zaplanowanej analizie okresowej, rekrutacja została przerwana.

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Sandostatin LAR w tym badaniu było zgodne z jego ustalonym profilem bezpieczeństwa.

Leczenie gruczolaków przysadki wydzielających TSH

Wykazano, że podawanie produktu leczniczego Sandostatin LAR, w dawce jedno wstrzyknięcie domięśniowe co 4 tygodnie, obniża podwyższone stężenia hormonów tarczycy, normalizuje stężenie TSH oraz powoduje poprawę klinicznych przedmiotowych i podmiotowych objawów nadczynności tarczycy u pacjentów z gruczolakami wydzielającymi TSH. Wpływ leczenia produktem Sandostatin LAR osiągnął znamienność statystyczną po 28 dniach w porównaniu ze stanem początkowym, a korzyści z leczenia utrzymywały się przez okres do 6 miesięcy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po jednorazowym wstrzyknięciu domięśniowym produktu leczniczego Sandostatin LAR, stężenie oktreotydu w surowicy osiąga przejściową początkową maksymalną wartość w ciągu 1 godziny. W ciągu 24 godzin następuje stopniowe zmniejszenie stężenia oktreotydu do małych, nieoznaczalnych wartości. Po tym początkowym maksimum pierwszego dnia, stężenie oktreotydu pozostaje na poziomie subterapeutycznym u większości pacjentów przez następne 7 dni. Następnie stężenie oktreotydu ponownie zwiększa się, osiągając stan równowagi około 14 dnia i pozostając na tym względnie stałym poziomie przez następne 3 do 4 tygodni. Stężenie maksymalne, występujące 1 dnia, jest mniejsze niż stężenie w stanie równowagi, a ilość leku uwalnianego w ciągu pierwszego dnia nie przekracza 0,5% całej uwalnianej dawki. Po około 42 dniach stężenie oktreotydu zmniejsza się powoli, jednocześnie z końcową fazą rozpadu matrycy polimeru podanej postaci leku.

U pacjentów z akromegalią stężenie oktreotydu w stanie równowagi po podaniu pojedynczej dawki 10 mg, 20 mg i 30 mg produktu leczniczego Sandostatin LAR wynosi odpowiednio 358 ng/l, 926 ng/l i 1 710 ng/l. Stężenia oktreotydu w surowicy w stanie równowagi, uzyskiwane po 3 iniekcjach podawanych co 4 tygodnie są około 1,6 do 1,8 razy większe i wynoszą 1 557 ng/l i 2 384 ng/l po wielokrotnym wstrzyknięciu produktu leczniczego Sandostatin LAR w dawkach odpowiednio 20 mg i 30 mg.

U pacjentów z rakowiakiem średnie wartości (oraz mediana) stężeń oktreotydu w surowicy w stanie równowagi, po wielokrotnym wstrzyknięciu produktu leczniczego Sandostatin LAR w dawkach 10 mg, 20 mg i 30 mg co 4 tygodnie również zwiększały się wprost proporcjonalnie do dawki i wynosiły odpowiednio 1 231 (894) ng/l, 2 620 (2 270) ng/l i 3 928 (3 010) ng/l.

W czasie stosowania 28 comiesięcznych wstrzykiwań produktu leczniczego Sandostatin LAR nie zaobserwowano zjawiska nagromadzenia się oktreotydu z wyjątkiem spodziewanego, spowodowanego powolnym uwalnianiem się leku.

Profil farmakokinetyki oktreotydu po wstrzyknięciu produktu leczniczego Sandostatin LAR odpowiada profilowi uwalniania cząstek z macierzy polimeru i jego biodegradacji. Po uwolnieniu do krwi krążącej dystrybucja oktreotydu następuje zgodnie ze znanymi właściwościami farmakokinetycznymi, opisanymi dla produktu do podawania podskórnego. Objętość dystrybucji oktreotydu w stanie stacjonarnym wynosi 0,27 l/kg, a całkowity klirens – 160 ml/min. Z białkami osocza wiąże się do 65% oktreotydu i produkt leczniczy w zasadzie nie wiąże się z komórkami krwi.

Dane farmakologiczne z ograniczonej liczby próbek krwi pobranych od dzieci i młodzieży w wieku 7–17 lat, cierpiących na otyłość podwzgórzową, którym podawano produkt leczniczy Sandostatin LAR w dawce 40 mg raz na miesiąc wykazały, że najmniejsze stężenie oktreotydu w osoczu wynosi średnio 1 395 ng/l po pierwszym wstrzyknięciu oraz 2 973 ng/l w stanie stacjonarnym. Obserwuje się dużą zmienność międzyosobniczą.

Najmniejsze stężenia oktreotydu w stanie stacjonarnym nie korelowały z wiekiem i wartością BMI, ale umiarkowanie korelowały z masą ciała (52,3–133 kg) i różniły się znamienne w zależności od płci pacjentów, tj. były o około 17% większe u dziewcząt.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności ostrej i po podaniu wielokrotnych dawek, badania genotoksyczności, rakotwórczości i toksycznego wpływu na reprodukcję prowadzone na zwierzętach nie wykazały szczególnego zagrożenia dla bezpieczeństwa ludzi.

Badania reprodukcji prowadzone na zwierzętach nie wykazały teratogenicznego działania oktreotydu, ani jego wpływu na zarodek/płód lub innego wpływu na reprodukcję po podaniu zwierzętom rodzicielskim dawek wynoszących maksymalnie 1 mg/kg mc./dobę. Nieznaczne przemijające opóźnienia fizjologicznego wzrostu, zaobserwowane u potomstwa szczurów były wynikiem zahamowania wydzielania hormonu wzrostu, które zostało spowodowane nadmierną aktywnością farmakodynamiczną (patrz punkt 4.6).

Nie przeprowadzono szczególnych badań na młodych szczurach. W badaniach rozwoju przed- i pourodzeniowego obserwowano spowolniony wzrost i dojrzewanie u potomstwa F1 samic, którym oktreotyd podawano przez całą ciążę i okres karmienia. U męskiego potomstwa F1 obserwowano opóźnione zstąpienie jąder, jednak płodność tych osobników pozostała prawidłowa. Z tego względu, wymienione wyżej objawy były przejściowe i uważane za skutek zahamowania wydzielania hormonu wzrostu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

1 fiolka (proszek) zawiera:

Poli (DL-laktydo-co-glikolid)

Mannitol (E 421)

1 ampułkostrzykawka (rozpuszczalnik do stosowania pozajelitowego) zawiera:

Karmelozę sodową

Mannitol (E 421)

Poloksamer 188

Wodę do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata

Nie przechowywać produktu po przygotowaniu (przygotowaną zawiesinę zużyć natychmiast).

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Przechowywać w lodówce (2 °C – 8 °C). Nie zamrażać.

W dniu wykonania wstrzyknięcia produkt leczniczy Sandostatin LAR można przechowywać w temperaturze poniżej 25 °C.

Warunki przechowywania po odtworzeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie jednostkowe zawiera jedną szklaną fiolkę 6 ml zamkniętą korkiem z gumy bromobutyłowej i aluminiowym kapsłem ze zrywaniem wieczkiem, zawierającą proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, i jedną szklaną bezbarwną ampułkostrzykawkę 3 ml zabezpieczoną dwoma korkami z gumy chlorobutyłowej (od przodu i od strony tłoka) zawierającą 2 ml rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny,

łącznie zapakowane w uszczelnionym blistrze wraz z łącznikiem fiolki oraz jedną bezpieczną igłą do wstrzykiwań.

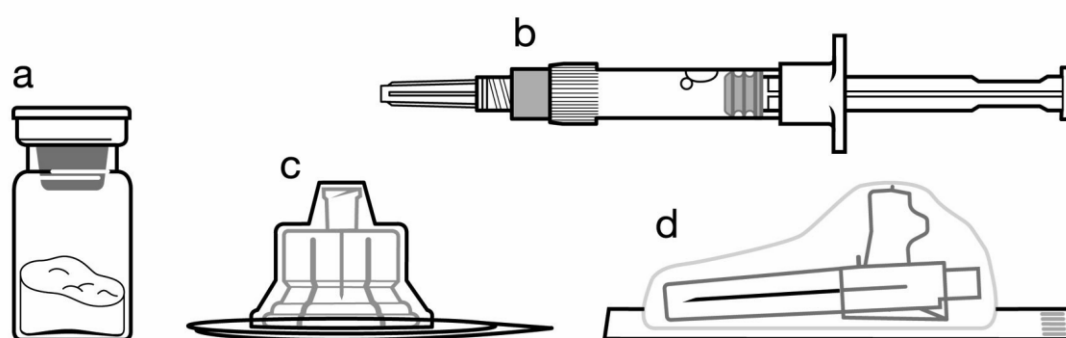
6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Instrukcja przygotowania i domięśniowego podania produktu leczniczego Sandostatin LAR

WYŁĄCZNIE DO GŁĘBOKIEGO WSTRZYKNIĘCIA DOMIĘŚNIOWEGO

Zestaw:



- a Jedna fiolka zawierająca produkt leczniczy Sandostatin LAR w postaci proszku
- b Jedna ampułkostrzykawką zawierająca rozpuszczalnik do sporządzenia zawiesiny
- c Jeden łącznik fiolki do odtwarzania produktu leczniczego
- d Jedna bezpieczna igła do wstrzyknięć

Należy postępować zgodnie z podaną poniżej instrukcją, aby właściwie odtworzyć produkt leczniczy Sandostatin LAR przed wykonaniem głębokiego wstrzyknięcia domięśniowego.

Dla prawidłowego odtworzenia produktu leczniczego Sandostatin LAR krytyczne znaczenie mają 3 punkty. **Niespełnienie przedstawionych w nich wymagań może być przyczyną niewłaściwego podania leku.**

- **Zestaw do wstrzyknięć musi osiągnąć temperaturę pokojową.** Należy wyjąć zestaw do wstrzyknięć z lodówki i przed odtworzeniem produktu leczniczego pozostawić go na minimum 30 minut w temperaturze pokojowej, jednak nie dłużej niż na 24 godziny.
- Po dodaniu rozpuszczalnika należy odstawić fiolkę na 5 minut, aby **zapewnić pełne nasycenie proszku roztworem.**
- Po nasyceniu **należy wstrząsać fiolką z umiarkowaną siłą** w kierunku poziomym przez minimum 30 sekund **do utworzenia jednolitej zawiesiny.** Zawiesina produktu leczniczego Sandostatin LAR musi zostać przygotowana **bezpośrednio** przed podaniem.

Produkt leczniczy Sandostatin LAR może być podawany wyłącznie przez wyszkolony personel medyczny.

Krok 1

- Wyjąć zestaw do wstrzyknięć z produktem Sandostatin LAR z lodówki, w której był przechowywany.

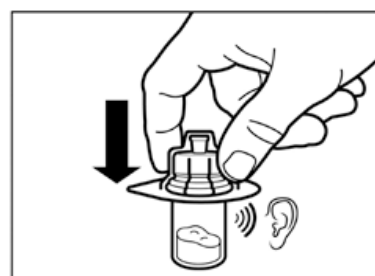
UWAGA: Bardzo istotne jest, by rozpocząć proces odtwarzania dopiero, gdy zestaw do wstrzyknięć osiągnie temperaturę pokojową. Należy pozostawić zestaw w temperaturze pokojowej przez minimum 30 minut przed odtworzeniem, jednak nie na dłużej niż przez 24 godziny.

Uwaga: Zestaw do wstrzyknięć można w razie potrzeby ponownie włożyć do lodówki.



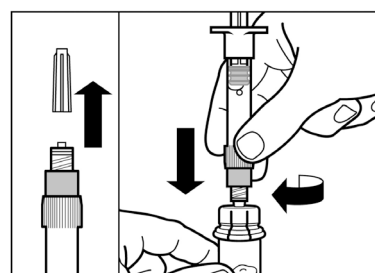
Krok 2

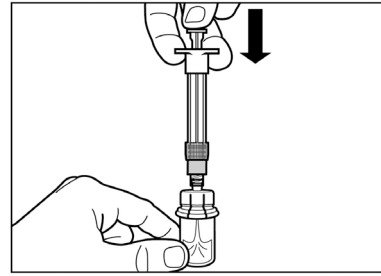
- Zdjąć z fiolki plastikową nakładkę i przetrzeć gumową zatyczkę fiolki wacikiem nasączonym alkoholem.
- Zdjąć warstwę ochronną pokrywającą opakowanie łącznika fiolki, ale NIE wyjmować łącznika fiolki z opakowania.
- Trzymając łącznik fiolki przez opakowanie, umieścić łącznik fiolki na fiolce i docisnąć do końca tak, by wsunął się na miejsce z głośnym „kliknięciem”.
- Zdjąć opakowanie z łącznika fiolki unosząc je pionowo do góry.



Krok 3

- Zdjąć kapsel z ampułkostrzykawki wypełnionej rozpuszczalnikiem i dokręcić strzykawkę do łącznika fiolki.
- Powoli opuścić tłok do samego końca, aby cały roztwór rozpuszczalnika znalazł się w fiolce.



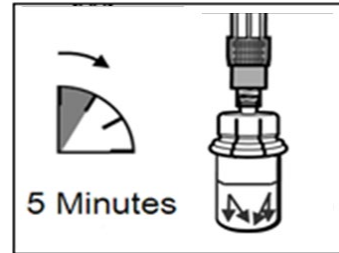


Krok 4

UWAGA: Bardzo istotne jest, by odstawić fiolkę na 5 minut, aby upewnić się, że proszek został w pełni nasycony rozpuszczalnikiem.

Uwaga: W przypadku, kiedy tłok zostanie odepchnięty z powrotem do góry, jest to sytuacja normalna, spowodowana niewielkim nadciśnieniem w fiolce.

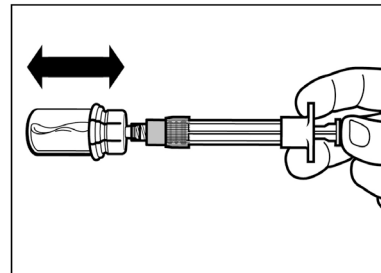
- Na tym etapie należy przygotować pacjenta do wykonania wstrzyknięcia.



Krok 5

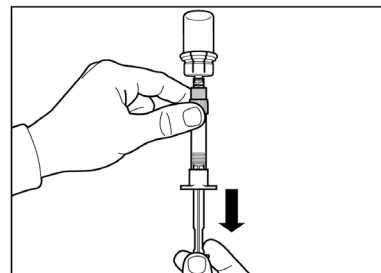
- Po nasyceniu przez roztwór całego proszku, należy sprawdzić, czy tłok jest dociśnięty w dół do samego końca strzykawki.

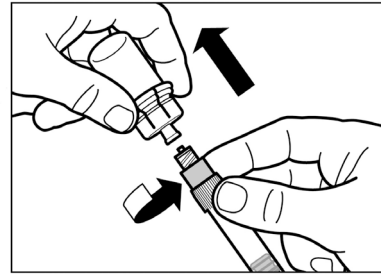
UWAGA: Trzymając tłok dociśnięty do samego końca **umiarkowanie** wstrząsać fiolką w ustawieniu poziomym **przez minimum 30 sekund**, aby cały proszek utworzył zawiesinę (jednorodna mleczna zawiesina). **Jeśli część proszku nie połączyła się z roztworem, powtórzyć umiarkowane wstrząsanie przez kolejne 30 sekund.**



Krok 6

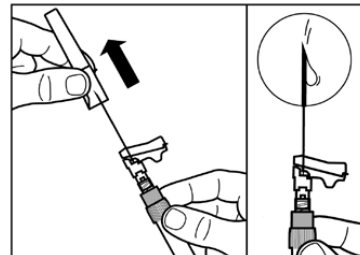
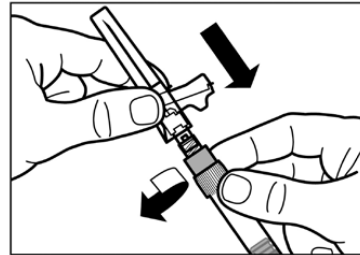
- Odwrócić strzykawkę z fiolką dnem do góry i powoli odciągając tłok pobrać całą zawartość fiolki do strzykawki.
- Odkręcić strzykawkę od łącznika fiolki.





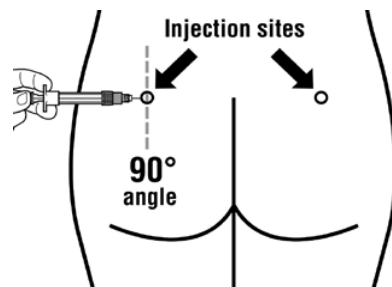
Krok 7

- Przykręcić bezpieczną igłę do wstrzyknięcia ze strzykawką.
- Jeżeli natychmiastowe podanie nie jest możliwe, delikatnie ponownie wstrząsnąć strzykawką, aby uzyskać mleczną jednorodną zawiesinę tuż przed podaniem.
- Przygotować miejsce wstrzyknięcia przecierając je wacikiem nasączonym alkoholem.
- Zdjąć nakładkę ochronną z igły prostym ruchem do góry.
- Delikatnie opukać palcami strzykawkę powodując przesunięcie widocznych pęcherzyków powietrza ku górze, a następnie usunąć je ze strzykawki.
- Odtworzony produkt leczniczy Sandostatin LAR jest teraz gotowy do **natychmiastowego** podania – należy przejść do punktu Krok 8. Każde opóźnienie może spowodować wytrącanie się osadu.



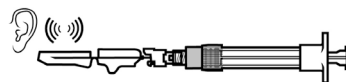
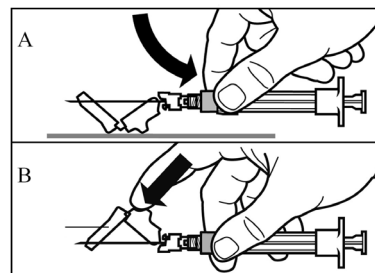
Krok 8

- Produkt leczniczy Sandostatin LAR musi być podawany wyłącznie w głębokim wstrzyknięciu domięśniowym, **NIGDY** dożylnie.
- Wprowadzić całą igłę w lewy lub prawy pośladek pod kątem 90° do powierzchni skóry.
- Powoli odciągnąć tłok ampułkostrzykawki, aby upewnić się, że igła nie znajduje się w naczyniu krwionośnym (zmienić położenie igły, jeśli znajduje się ona w naczyniu krwionośnym).
- Naciskać tłok ze stałą siłą aż do opróżnienia strzykawki. Wyjąć igłę z miejsca wkłucia i uruchomić nakładkę ochronną igły (zgodnie ze wskazówkami podanymi w punkcie **Krok 9**).



Krok 9

- Uruchomić nakładkę ochronną igły, stosując jedną z 2 następujących metod:
 - docisnąć składaną część osłonki do twardej powierzchni (rysunek A)
 - lub przycisnąć składaną część osłonki palcem (rysunek B).
- Prawidłowe uruchomienie zostanie potwierdzone głośnym kliknięciem.
- Strzykawkę natychmiast wyrzucić (do odpowiedniego pojemnika na ostre odpady).



7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novartis Poland Sp. z o.o.
ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 4597
Pozwolenie nr 4596
Pozwolenie nr 4595

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24 listopada 1999 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 maja 2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

09/2021

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SANDOSTATIN LAR 10 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań

SANDOSTATIN LAR 20 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań

SANDOSTATIN LAR 30 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 fiolka zawiera 10 mg oktreotydu (w postaci oktreotydu octanu).

1 fiolka zawiera 20 mg oktreotydu (w postaci oktreotydu octanu).

1 fiolka zawiera 30 mg oktreotydu (w postaci oktreotydu octanu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań

Proszek: proszek barwy białej lub białej z odcieniem żółtego.

Rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań: przejrzysty roztwór, bezbarwny lub o barwie lekko żółtej lub brązowej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne jest niewskazane lub nieskuteczne, lub pacjentów będących w okresie przejściowym, przed wystąpieniem całkowitego efektu działania radioterapii (patrz punkt 4.2).

Leczenie objawów u pacjentów z hormonalnie czynnymi guzami żołądka, jelit i trzustki, np. rakowiakami z cechami zespołu rakowiaka (patrz punkt 5.1).

Leczenie pacjentów z zaawansowanymi guzami neuroendokrynnymi wywodzącymi się ze środkowej części prajelita lub o nieznanym ognisku pierwotnym, w przypadku których wykluczono ognisko pierwotne nieznajdujące się w środkowej części prajelita.

Leczenie gruczolaków przysadki wydzielających TSH:

- gdy nie doszło do normalizacji wydzielania po leczeniu chirurgicznym i (lub) radioterapii;
- u pacjentów, dla których leczenie chirurgiczne nie jest odpowiednie;
- u pacjentów napromienianych, aż do chwili, gdy radioterapia osiągnie skuteczność.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Akromegalia

Zaleca się rozpoczęcie leczenia od podawania produktu Sandostatin LAR w dawce 20 mg co 4 tygodnie przez 3 miesiące. Pacjenci przyjmujący podskórnie (*s.c.*) produkt leczniczy Sandostatin mogą rozpocząć leczenie produktem leczniczym Sandostatin LAR następnego dnia po ostatnim podaniu podskórnym produktu leczniczego Sandostatin. Następnie należy dostosować dawkę produktu leczniczego na podstawie

stężenia w surowicy hormonu wzrostu (ang. GH - growth hormone) i insulinopodobnego czynnika wzrostu 1/somatomedyny C (ang. IGF-1 - insulin-like growth factor) oraz objawów klinicznych.

U pacjentów, u których po 3 miesiącach objawy kliniczne i parametry biochemiczne (GH; IGF-1) nie są całkowicie kontrolowane (stężenia GH nadal są większe niż 2,5 mikrogramy/l), można zwiększyć dawkę do 30 mg co 4 tygodnie. Jeśli po 3 miesiącach parametry GH, IGF-1 i (lub) inne objawy nadal nie są zadowalająco kontrolowane podczas podawania dawki 30 mg, można zwiększyć dawkę do 40 mg co 4 tygodnie.

U pacjentów, u których stężenie GH utrzymuje się stale poniżej 1 mikrograma/l, a stężenie IGF-1 w surowicy uległo normalizacji oraz u których najszybciej ustępujące objawy przedmiotowe i podmiotowe akromegalii cofnęły się po 3 miesiącach leczenia dawką 20 mg, można zastosować produkt leczniczy Sandostatin LAR w dawce 10 mg co 4 tygodnie. Jednakże, szczególnie w tej grupie pacjentów wskazane jest dokładne monitorowanie skuteczności leczenia przez oznaczanie stężeń GH i IGF-1 w surowicy oraz ocenę klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych podczas leczenia tą małą dawką produktu leczniczego Sandostatin LAR.

U pacjentów otrzymujących ustaloną dawkę produktu leczniczego Sandostatin LAR należy określać stężenie GH i IGF-1 co 6 miesięcy.

Hormonalnie czynne guzy żołądka, jelit i trzustki

Leczenie pacjentów z objawami związanymi z hormonalnie czynnymi guzami neuroendokrynnymi żołądka, jelit i trzustki

Zaleca się rozpoczynanie leczenia od podawania dawki 20 mg produktu leczniczego Sandostatin LAR co 4 tygodnie. Pacjenci przyjmujący podskórnym produkt leczniczy Sandostatin powinni kontynuować leczenie w dawce uprzednio skutecznej przez 2 tygodnie po pierwszym wstrzyknięciu produktu leczniczego Sandostatin LAR.

U pacjentów, u których po 3 miesiącach leczenia uzyskano dobrą poprawę objawów i wskaźników biologicznych, dawkę produktu leczniczego Sandostatin LAR można zmniejszyć do 10 mg podawanych co 4 tygodnie.

U pacjentów, u których po 3 miesiącach leczenia uzyskano tylko częściową poprawę objawów można zwiększyć dawkę produktu leczniczego Sandostatin LAR do 30 mg podawanych co 4 tygodnie.

W dniach, gdy pomimo leczenia produktem leczniczym Sandostatin LAR objawy związane z guzami żołądka, jelit i trzustki są nasilone, zaleca się podać dodatkowo podskórnym produkt leczniczy Sandostatin w dawce stosowanej przed wprowadzeniem produktu leczniczego Sandostatin LAR. Może się to zdarzyć szczególnie podczas pierwszych 2 miesięcy leczenia, zanim uzyska się terapeutyczne stężenie oktreotydu.

Leczenie pacjentów z zaawansowanymi guzami neuroendokrynnymi wywodzącymi się ze środkowej części prajelita lub o nieznanym ognisku pierwotnym, w przypadku których wykluczono ognisko pierwotne nieznajdujące się w środkowej części prajelita

Zalecana dawka produktu leczniczego Sandostatin LAR wynosi 30 mg, podawana co 4 tygodnie (patrz punkt 5.1). W celu zahamowania rozwoju guza należy kontynuować leczenie produktem leczniczym Sandostatin LAR w sytuacji braku progresji guza.

Leczenie gruczolaków wydzielających TSH

Leczenie produktem leczniczym Sandostatin LAR należy rozpoczynać od dawki 20 mg podawanej co 4 tygodnie i kontynuować przez 3 miesiące przed ewentualnym dostosowaniem dawki. Następnie dawkę można dostosować w zależności od wartości TSH i odpowiedzi hormonu tarczycy.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Zaburzenia czynności nerek nie wpływały na wielkość całkowitej ekspozycji (AUC) na oktreotyd podawany podskórnym w postaci produktu leczniczego Sandostatin, dlatego nie ma konieczności dostosowywania dawki produktu leczniczego Sandostatin LAR.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

Badania produktu leczniczego Sandostatin podawanego podskórnie i dożylnie wykazały, że możliwości eliminacji mogą być zmniejszone u pacjentów z marskością wątroby, lecz nie są zmniejszone u pacjentów ze stłuszczeniem wątroby. W pewnych przypadkach pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby mogą wymagać dostosowania dawki.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

W badaniu z produktem leczniczym Sandostatin podawanym podskórnie nie było konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w wieku ≥ 65 lat, dlatego nie ma konieczności dostosowania dawki produktu leczniczego Sandostatin LAR w tej grupie pacjentów.

Stosowanie u dzieci

Doświadczenie ze stosowaniem produktu leczniczego Sandostatin LAR u dzieci jest ograniczone.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Sandostatin LAR może być podawany wyłącznie w głębokim wstrzyknięciu domięśniowym. Kolejne wstrzyknięcia domięśniowe należy wykonywać naprzemiennie w lewy lub prawy mięsień pośladkowy (patrz punkt 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Guzy przysadki mózgowej wydzielające hormon wzrostu mogą się czasami rozrastać, powodując poważne powikłania (np. ubytki w polu widzenia), dlatego ważne jest, aby stan każdego pacjenta dokładnie obserwować. Jeżeli pojawią się cechy rozrostu guza, należy rozważyć zastosowanie innych metod leczenia.

Terapeutyczne korzyści z leczenia polegające na zmniejszeniu stężenia hormonu wzrostu (GH) oraz normalizacji stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1) u pacjentek z akromegalią mogą potencjalnie przywracać płodność. Pacjentki w wieku rozrodczym należy poinformować o potrzebie stosowania odpowiedniej antykoncepcji podczas leczenia oktreotydem, o ile jest to konieczne (patrz punkt 4.6).

U pacjentów poddanych długotrwałemu leczeniu oktreotydem należy kontrolować czynność tarczycy.

U pacjentów leczonych oktreotydem należy kontrolować czynność wątroby.

Objawy sercowo-naczyniowe

Zgłaszano częste przypadki bradykardii. Konieczne może być dostosowanie dawki takich produktów leczniczych jak antagoniści receptorów beta-adrenergicznych, antagoniści kanałów wapniowych czy leki stosowane do utrzymania równowagi wodno-elektrolitowej (patrz punkt 4.5).

Objawy związane z pęcherzykiem żółciowym

Bardzo częstym działaniem niepożądanym występującym podczas leczenia produktem leczniczym Sandostatin jest kamica żółciowa, która może być związana z zapaleniem pęcherzyka żółciowego lub poszerzeniem dróg żółciowych (patrz punkt 4.8). Ponadto, zgłaszano przypadki zapalenia dróg żółciowych, jako powikłania kamicy żółciowej u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Sandostatin LAR, po wprowadzeniu produktu do obrotu. Zaleca się badanie ultrasonograficzne pęcherzyka żółciowego przed

leczeniem oraz podczas leczenia produktem Sandostatin LAR w odstępach około 6-miesięcznych.

Metabolizm glukozy

Z powodu hamującego działania na hormon wzrostu, glukagon i insulinę, produkt leczniczy Sandostatin LAR może wpływać na regulację stężenia glukozy. Może wystąpić upośledzona poposiłkowa tolerancja glukozy. W niektórych przypadkach, długotrwałe podskórne podawanie produktu leczniczego Sandostatin może wywołać stan przetrwałej hiperglikemii. Zgłaszano również przypadki hipoglikemii.

U pacjentów ze współistniejącą cukrzycą typu I, produkt leczniczy Sandostatin LAR może wpływać na regulację stężenia glukozy i może zmniejszyć się zapotrzebowanie na insulinę. U pacjentów bez cukrzycy oraz pacjentów z cukrzycą typu II z częściowo zachowanymi rezerwami insuliny, produkt leczniczy Sandostatin podawany podskórnie może zwiększać poposiłkowe stężenie glukozy we krwi. Dlatego zaleca się monitorowanie tolerancji glukozy i leczenia przeciwcukrzycowego.

U pacjentów z *insulinoma* oktreotyd może nasilać hipoglikemię i przedłużać czas jej trwania z powodu silniejszego niż insulina hamowania wydzielania hormonu wzrostu i glukagonu, a także z powodu krócej trwającego działania hamującego na insulinę. Pacjentów tych należy starannie monitorować.

Odżywianie

Oktreotyd może u niektórych pacjentów zmieniać wchłanianie spożywanych tłuszczów.

U niektórych pacjentów przyjmujących oktreotyd obserwowano zmniejszenie stężenia witaminy B₁₂ i nieprawidłowe wyniki testu Schillinga. Zaleca się monitorowanie stężenia witaminy B₁₂ w czasie leczenia produktem Sandostatin LAR u pacjentów, u których występował niedobór witaminy B₁₂ w wywiadzie.

Czynność trzustki

U niektórych pacjentów leczonych oktreotydem w związku z neuroendokrynnymi guzami przewodu pokarmowego i trzustki obserwowano zewnątrzwydzielniczą niewydolność trzustki (PEI, ang. *pancreatic exocrine insufficiency*). Objawy PEI mogą obejmować biegunkę tłuszczową, luźne stolce, wzdęcia brzucha i zmniejszenie masy ciała. U pacjentów, u których wystąpiły objawy choroby, należy rozważyć badania przesiewowe i odpowiednie leczenie PEI zgodnie z wytycznymi klinicznymi.

Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Sód

Produkt leczniczy Sandostatin LAR zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na fiolkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Sandostatin LAR może zajść konieczność dostosowania dawek takich produktów leczniczych jak antagoniści receptorów beta-adrenergicznych, antagoniści kanałów wapniowych lub leki stosowane do utrzymania równowagi wodno-elektrolitowej (patrz punkt 4.4).

Podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Sandostatin LAR może zajść konieczność dostosowania dawki insuliny i leków przeciwcukrzycowych (patrz punkt 4.4).

Stwierdzono, że oktreotyd zmniejsza jelitowe wchłanianie cyklosporyny i opóźnia wchłanianie cymetydyny.

Jednoczesne podanie oktreotydu i bromokryptyny zwiększa biodostępność bromokryptyny.

Ograniczone opublikowane dane wskazują, że analogi somatostatyny mogą zmniejszać klirens metaboliczny związków, które są metabolizowane przez enzymy cytochromu P450. Może to być spowodowane zmniejszonym wydzielaniem hormonu wzrostu. Ponieważ nie można wykluczyć, że oktreotyd może mieć

takie działanie, inne leki metabolizowane głównie przez CYP3A4, które mają wąski przedział terapeutyczny należy stosować z zachowaniem ostrożności (np. chinidyna, terfenadyna).

Jednoczesne stosowanie z radioaktywnymi analogami somatostatyny

Somatostatyna i jej analogi, takie jak oktreotyd, konkurencyjnie wiążą się z receptorami somatostatyny i mogą wpływać na skuteczność radioaktywnych analogów somatostatyny.

Należy unikać podawania produktu leczniczego Sandostatin LAR, przez co najmniej 4 tygodnie przed podaniem lutetu (^{177}Lu) oksodotreotydu, radiofarmaceutyku wiążącego się z receptorami somatostatyny. W razie potrzeby, pacjenci mogą być leczeni krótko działającymi analogami somatostatyny do 24 godzin przed podaniem lutetu oksodotreotydu (^{177}Lu).

Po podaniu lutetu oksodotreotydu (^{177}Lu) leczenie produktem leczniczym Sandostatin LAR można wznowić w ciągu 4 do 24 godzin i należy je ponownie przerwać 4 tygodnie przed kolejnym podaniem lutetu (^{177}Lu) oksodotreotydu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane (mniej niż 300 kobiet w ciąży) dotyczące stosowania oktreotydu u kobiet w okresie ciąży i u około jednej trzeciej przypadków przebieg ciąży nie jest znany. Większość zgłoszeń otrzymano po wprowadzeniu oktreotydu do obrotu, a ponad 50% pacjentek w ciąży narażonych na działanie produktu leczniczego było pacjentkami z akromegalią. Większość kobiet stosowała oktreotyd w pierwszym trymestrze ciąży, w dawkach od 100 do 1200 mikrogramów na dobę produktu leczniczego Sandostatin podawanego podskórnym, lub od 10 do 40 mg na miesiąc produktu leczniczego Sandostatin LAR. Wady wrodzone zgłoszono w około 4% ciąż o znanym wyniku. Nie podejrzewa się, by w tych przypadkach istniał związek przyczynowy z oktreotydem.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego toksycznego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

W ramach środków ostrożności należy unikać stosowania produktu leczniczego Sandostatin LAR podczas ciąży (patrz punkt 4.4).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy oktreotyd przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Badania na zwierzętach wykazały przenikanie oktreotydu do mleka karmiących zwierząt. W okresie leczenia produktem leczniczym Sandostatin LAR nie należy karmić piersią.

Płodność

Nie wiadomo, czy oktreotyd ma wpływ na płodność u ludzi. U męskiego potomstwa samic leczonych w okresie ciąży i karmienia stwierdzono późne zstąpienie jąder. Oktreotyd nie zaburzał jednak płodności u szczurów obu płci po podaniu dawek w wysokości do 1 mg/kg mc. na dobę (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Sandostatin LAR nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy doradzić pacjentom zachowanie ostrożności podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, jeśli podczas leczenia produktem leczniczym Sandostatin LAR wystąpią u nich zawroty głowy, osłabienie/uczucie zmęczenia lub ból głowy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęstszych działań niepożądanych zgłaszanych podczas leczenia oktreotydem należą zaburzenia ze strony żołądka i jelit, zaburzenia ze strony układu nerwowego, zaburzenia ze strony wątroby i dróg żółciowych oraz zaburzenia metabolizmu i odżywiania.

Do działań niepożądanych zgłaszanych najczęściej podczas badań klinicznych z zastosowaniem oktreotydu należały: biegunka, bóle brzucha, nudności, gazy, bóle głowy, kamica żółciowa, hiperglikemia i zaparcia. Innymi, często zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: zawroty głowy, miejscowy ból, błotko żółciowe, zaburzenia czynności tarczycy (np. zmniejszenie stężenia hormonu pobudzającego tarczycę [TSH], zmniejszenie stężenia całkowitej T4 oraz zmniejszenie stężenia wolnej T4), luźne stolce, zaburzenia tolerancji glukozy, wymioty, osłabienie i hipoglikemia.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane wymienione w Tabeli 1 zostały zebrane w czasie badań klinicznych z zastosowaniem oktreotydu:

Działania niepożądane (Tabela 1) przedstawiono wg klasyfikacji częstości występowania, jako pierwsze – najczęściej występujące, stosując następującą konwencję: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), w tym pojedyncze doniesienia. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1 Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych

Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często:	Biegunka, bóle brzucha, nudności, zaparcia, gazy.
Często:	Niestrawność, wymioty, wzdęcia, stolce tłuszczowe, luźne stolce, odbarwienie kału.
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często:	Bóle głowy.
Często:	Zawroty głowy.
Zaburzenia endokrynologiczne	
Często:	Niedoczynność tarczycy, zaburzenia tarczycy (np. zmniejszenie stężenia TSH, zmniejszenie całkowitej T4 oraz zmniejszenie stężenia wolnej T4).
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Bardzo często:	Kamica żółciowa.
Często:	Zapalenie pęcherzyka żółciowego, błotko żółciowe, hiperbilirubinemia.
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często:	Hiperglikemia.
Często:	Hipoglikemia, zaburzenia tolerancji glukozy, brak łaknienia.
Niezbyt często:	Odwodnienie.
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często:	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia.
Często:	Osłabienie.
Badania diagnostyczne	
Często:	Zwiększenie aktywności aminotransferaz.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często:	Świąd, wysypka, łysienie.
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często:	Duszność.

Zaburzenia serca	
Często:	Bradykardia
Niezbyt często:	Tachykardia.

Dane po wprowadzeniu produktu do obrotu

O spontanicznie zgłaszanych działaniach niepożądanych, przedstawionych w Tabeli 2 informowano na zasadzie dobrowolności, a rzetelne ustalenie częstości ich występowania oraz związku przyczynowego z narażeniem na działanie produktu leczniczego nie zawsze jest możliwe.

Tabela 2 Działania niepożądane pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych

Zaburzenia krwi i układu chłonnego
Małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego
Anafilaksja, reakcje alergiczne/nadwrażliwość.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Pokrzywka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych
Ostre zapalenie trzustki, ostre zapalenie wątroby bez zastoju żółci, cholestatyczne zapalenie wątroby, zastój żółci, żółtaczka, żółtaczka cholestatyczna.
Zaburzenia serca
Arytmia
Badania diagnostyczne
Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, zwiększenie aktywności gamma glutamylotransferazy.

Opis wybranych działań niepożądanych

Objawy związane z pęcherzykiem żółciowym

Wykazano, że analogi somatostatyny hamują kurczliwość pęcherzyka żółciowego i zmniejszają wydzielanie żółci, co może prowadzić do zaburzeń pęcherzyka żółciowego lub osiadania błotka żółciowego. U 15 do 30% pacjentów, którym długotrwale podawano podskórnie produkt leczniczy Sandostatin, opisano powstawanie kamieni żółciowych. W populacji ogólnej (w grupie wiekowej od 40 do 60 lat) zapadalność wynosi około 5 do 20%. Długotrwale podawanie produktu leczniczego Sandostatin LAR pacjentom z akromegalią lub guzami neuroendokrynnymi żołądka, jelit i trzustki wskazuje na to, że Sandostatin LAR nie zwiększa częstości tworzenia się kamieni żółciowych w porównaniu z produktem podawanym podskórnie. Powstające kamienie żółciowe zwykle nie wywoływały objawów klinicznych; kamicę żółciową objawową należy leczyć metodą rozpuszczania kamieni żółciowych z wykorzystaniem kwasów żółciowych lub chirurgicznie.

Zaburzenia żołądka i jelit

W rzadkich przypadkach niepożądane objawy ze strony żołądka i jelit mogą przypominać ostrą niedrożność jelit z postępującym rozdęciem brzucha, silnym bólem w nadbrzuszu, tkliwością brzucha i obroną mięśniową. Wiadomo, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych ze strony żołądka i jelit zmniejsza się z upływem czasu, w miarę kontynuowania leczenia.

Nadwrażliwość i reakcje anafilaktyczne

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano reakcje alergiczne i nadwrażliwość. Reakcje te dotyczyły głównie skóry, rzadziej ust i dróg oddechowych. Odnotowano pojedyncze przypadki wstrząsu anafilaktycznego.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Sandostatin LAR często zgłaszano reakcje w miejscu wstrzyknięcia, w tym ból, zaczerwienienie, krwotok, świąd, obrzęk lub stwardnienie; jednak w większości przypadków zdarzenia te nie wymagały interwencji klinicznej.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Chociaż może zwiększyć się wydzielanie tłuszczu w kale, brak jest danych wskazujących, że długotrwale

leczenie oktreotydem może prowadzić do niedoborów odżywiania z powodu złego wchłaniania pokarmu.

Enzymy trzustkowe

Bardzo rzadko obserwowano ostre zapalenie trzustki, które występowało w pierwszych godzinach lub dniach po podaniu podskórnym produktu leczniczego Sandostatin i ustępowało po zaprzestaniu podawania leku. Ponadto, u pacjentów leczonych długotrwale produktem leczniczym Sandostatin podawanym podskórnie obserwowano zapalenie trzustki wywołane kamicią żółciową.

Zaburzenia serca

Bradykardia jest częstym działaniem niepożądanym występującym podczas leczeniem analogami somatostatyny. Zarówno u pacjentów z akromegalią, jak i z zespołem rakowiaka obserwowano zmiany w EKG, takie jak wydłużenie odstępu QT, zmiany osi serca, wczesną repolaryzację, niski woltaż, przejście amplitudy załamek R i S, wczesną progresję załameków R oraz niespecyficzne zmiany odcinka ST-T. Jednakże nie ustalono związku tych zmian ze stosowaniem octanu oktreotydu, gdyż u wielu z tych pacjentów występują choroby serca (patrz punkt 4.4).

Małopłytkowość

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, obserwowano małopłytkowość, zwłaszcza u pacjentów z marskością wątroby otrzymujących produkt leczniczy Sandostatin dożylnie oraz u pacjentów otrzymujących Sandostatin LAR. Jest to odwracalne i ustępuje po zaprzestaniu leczenia.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49-21-301

fax: +48 22 49-21-309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Zgłaszano ograniczoną liczbę przypadków niezamierzonego przedawkowania produktu leczniczego Sandostatin LAR. Dawki wahały się od 100 mg do 163 mg na miesiąc produktu leczniczego Sandostatin LAR. Jedynym zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym były uderzenia gorąca.

Zgłaszano przypadki pacjentów onkologicznych otrzymujących dawki produktu leczniczego Sandostatin LAR wynoszące do 60 mg/miesiąc oraz do 90 mg/2 tygodnie. Dawki te były na ogół dobrze tolerowane; zgłaszano jednak następujące zdarzenia niepożądane: częste oddawanie moczu, uczucie zmęczenia, depresja, niepokój i brak koncentracji.

W przypadku przedawkowania stosuje się leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: somatostatyna i jej analogi, kod ATC: H01CB02

Oktreotyd jest syntetycznym oktapeptydem, pochodną naturalnie występującej somatostatyny, o podobnych właściwościach farmakologicznych, ale znacząco dłuższym okresie działania. Hamuje on patologicznie

zwiększone wydzielanie hormonu wzrostu (GH) oraz peptydów i serotoniny, uwalnianych przez wewnętrzny układ żołądkowo-jelitowo-trzustkowy (GEP).

U zwierząt oktreotyd silniej niż somatostatyna hamuje uwalnianie hormonu wzrostu, glukagonu i insuliny, wykazując większą selektywność w hamowaniu hormonu wzrostu i glukagonu.

U zdrowych ochotników wykazano, że oktreotyd, podobnie jak somatostatyna, hamuje:

- uwalnianie GH stymulowane arginina, wysiłkiem fizycznym i hipoglikemią wywołaną przez insulinę,
- poposiłkowe uwalnianie insuliny, glukagonu, gastryny i innych peptydów wytwarzanych przez wewnętrzny układ GEP oraz uwalnianie insuliny i glukagonu stymulowane przez argininę,
- uwalnianie hormonu tyreotropowego (TSH) stymulowane przez hormon uwalniający tyreotropinę (TRH).

W przeciwieństwie do somatostatyny, oktreotyd hamuje przede wszystkim uwalnianie GH i w mniejszym stopniu insuliny, a jego podanie nie powoduje efektu z odbicia wynikającego z hipersekcji hormonów (tj. GH u pacjentów z akromegalią).

U pacjentów z akromegalią produkt leczniczy Sandostatin LAR, galenowa postać oktreotydu przeznaczona do wielokrotnego stosowania co 4 tygodnie, zapewnia stałe stężenie terapeutyczne oktreotydu w surowicy, stale zmniejszając w ten sposób stężenie hormonu wzrostu i normalizując stężenie IGF 1 w surowicy u większości pacjentów. U większości pacjentów produkt leczniczy Sandostatin LAR znacznie zmniejsza nasilenie objawów chorobowych, takich jak: bóle głowy, nadmierne pocenie się, parestezje, zmęczenie, bóle kości i stawów i zespół cieśni nadgarstka. W przypadku uprzednio nieleczonej akromegalii u pacjentów z gruczolakiem przysadki wydzielającym hormon wzrostu podawanie produktu leczniczego Sandostatin LAR prowadziło do zmniejszenia objętości guza o >20% u znacznego odsetka pacjentów (50%).

Według doniesień, u poszczególnych pacjentów z gruczolakiem przysadki wydzielającym GH produkt leczniczy Sandostatin LAR powodował obkurczenie się guza (przed zabiegiem chirurgicznym). Nie należy jednak opóźniać leczenia chirurgicznego.

U pacjentów z hormonalnie czynnymi guzami żołądka, jelit i trzustki leczenie produktem leczniczym Sandostatin LAR prowadzi do trwałego opanowania objawów związanych z chorobą podstawową. Działanie oktreotydu stosowanego w leczeniu różnych typów guzów żołądka, jelit i trzustki jest następujące:

Rakowiaki

Stosowanie oktreotydu może doprowadzić do zmniejszenia objawów choroby, szczególnie takich, jak nagłe zaczerwienienia skóry twarzy i biegunka. W wielu przypadkach towarzyszy temu zmniejszenie stężenia serotoniny w osoczu i zmniejszenie wydalania kwasu 5-hydroksyindolooctowego z moczem.

VIPoma

Pod względem biochemicznym guzy te charakteryzują się nadmiernym wytwarzaniem wazoaktywnego peptydu jelitowego (ang. VIP - vasoactive intestinal peptide). W większości przypadków stosowanie oktreotydu łagodzi przebieg ostrej biegunki wydzielniczej, będącej typowym objawem tej choroby, co w rezultacie daje poprawę jakości życia. Jednocześnie obserwuje się zmniejszenie zaburzeń elektrolitowych, np. hipokaliemii, co umożliwia zaprzestanie podawania płynów i elektrolitów, zarówno dojelitowo, jak i pozajelitowo. U niektórych pacjentów tomografia komputerowa wskazuje na spowolnienie lub zatrzymanie wzrostu guza, a nawet zmniejszenie jego rozmiarów, co dotyczy zwłaszcza przerzutów do wątroby. Poprawie klinicznej z reguły towarzyszy zmniejszenie w osoczu stężenia wazoaktywnego peptydu jelitowego, aż do wartości prawidłowych.

Glukagonoma

U większości pacjentów podawanie oktreotydu powoduje wyraźną poprawę zmian skórnych, występujących w postaci charakterystycznego dla tej choroby nekrolitycznego rumienia wędrującego. Oktreotyd w niewielkim stopniu wpływa na pojawiającą się często w tych przypadkach łagodną cukrzycę i zazwyczaj

jego stosowanie nie zmniejsza zapotrzebowania na insulinę lub doustne leki przeciwcukrzycowe. Oktreotyd łagodzi przebieg biegunki, co prowadzi do zwiększenia masy ciała u pacjentów z tym zaburzeniem. Podanie oktreotydu często prowadzi do natychmiastowego zmniejszenia stężenia glukagonu w osoczu, jednak działanie to na ogół nie utrzymuje się w czasie długotrwałego leczenia, mimo stałej poprawy klinicznej.

Gastrinoma/zespół Zollingera-Ellisona

Podawanie leków z grupy inhibitorów pompy protonowej lub leków blokujących receptor H₂ pozwala na ogół opanować nadmierne wydzielanie kwasu żołądkowego. Jednak biegunka, będąca również istotnym objawem, może nie być wystarczająco kontrolowana przez inhibitory pompy protonowej lub leki blokujące receptor H₂. Produkt leczniczy Sandostatin LAR może pomóc dalej zmniejszyć nadmierne wydzielanie kwasu żołądkowego i złagodzić objawy choroby, w tym biegunkę, ponieważ u niektórych pacjentów lek zmniejsza podwyższone stężenia gastryny.

Insulinoma

Stosowanie oktreotydu prowadzi do zmniejszenia stężenia insuliny immunoreaktywnej. U pacjentów z guzami, kwalifikującymi się do leczenia operacyjnego, oktreotyd może być pomocny w przywróceniu i utrzymaniu prawidłowego stężenia glukozy we krwi przed operacją. U pacjentów z łagodnymi lub złośliwymi nieoperacyjnymi guzami można skuteczniej utrzymywać właściwe stężenie glukozy we krwi, nawet bez jednoczesnego trwałego zmniejszenia stężenia insuliny we krwi.

Zaawansowane guzy neuroendokrynne wywodzące się ze środkowej części prajelita lub o nieznanym ognisku pierwotnym, w przypadku których wykluczono ognisko pierwotne nieznajdujące się w środkowej części prajelita

Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy kontrolowane placebo (PROMID) wykazało, że produkt leczniczy Sandostatin LAR hamuje rozwój guza u pacjentów z zaawansowanymi guzami neuroendokrynnymi środkowego odcinka prajelita.

85 pacjentów zrandomizowano do grupy otrzymującej produkt Sandostatin LAR w dawce 30 mg podawanej co 4 tygodnie (n=42) lub placebo (n=43) przez 18 miesięcy, bądź do stwierdzenia progresji guza lub zgonu pacjenta.

Głównymi kryteriami włączenia były: brak wcześniejszego leczenia; histologicznie potwierdzone, miejscowo nieoperacyjne lub z przerzutami, dobrze zróżnicowane, hormonalnie czynne lub nieczynne guzy/raki neuroendokrynne; z pierwotnym ogniskiem guza zlokalizowanym w środkowym odcinku prajelita lub guzy nieznanego pochodzenia, o których uważa się, że pochodzą ze środkowego odcinka jelita, jeśli wykluczono obecność ogniska pierwotnego w trzustce, klatce piersiowej lub w innej lokalizacji.

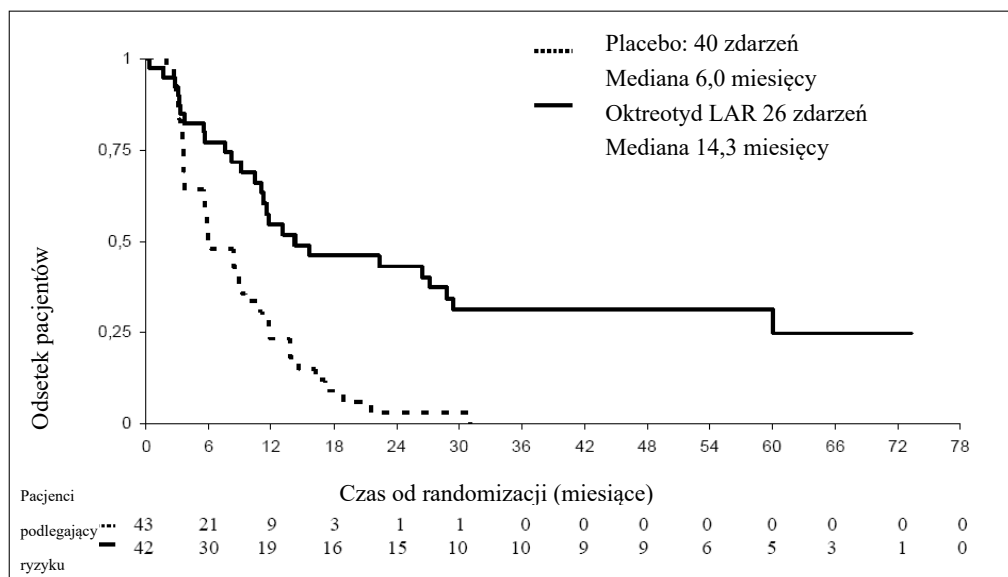
Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas do progresji guza (*time to progression*, TTP) lub zgon związany z guzem.

W analizie populacji „intent-to-treat” (ITT) (wszyscy zrandomizowani pacjenci) odnotowano 26 i 41 progresji lub zgonów związanych z guzem odpowiednio w grupie otrzymującej Sandostatin LAR i placebo (HR = 0,32; 95% CI, 0,19 do 0,55; wartość p = 0,000015).

W konserwatywnej analizie populacji ITT (cITT), z której wykluczono 3 pacjentów w momencie randomizacji, odnotowano 26 i 40 progresji lub zgonów związanych z guzem odpowiednio w grupie otrzymującej Sandostatin LAR i placebo (HR=0,34; 95% CI, 0,20 do 0,59; wartość p = 0,000072; Ryc. 1). Mediana czasu do progresji guza wyniosła 14,3 miesiąca (95% CI, od 11,0 do 28,8 miesiąca) w grupie otrzymującej Sandostatin LAR oraz 6,0 miesięcy (95% CI, od 3,7 do 9,4 miesiąca) w grupie placebo.

W analizie populacji spełniającej kryteria protokołu badania (PP), z której pod koniec terapii wykluczono dodatkowych pacjentów, progresję lub zgon związany z guzem odnotowano w 19 i 38 przypadkach odpowiednio w grupie przyjmującej Sandostatin LAR i w grupie placebo (HR = 0,24; 95% CI, 0,13 do 0,45; wartość p = 0,0000036).

Rycina 1 Estymatory Kaplana-Meiera dla czasu do progresji guza, porównujące Sandostatin LAR z placebo (populacja cITT)



*Logarytmiczny test rang ze stratyfikacją uwzględniającą aktywność hormonalną: $p=0,000072$, HR= 0,34 [95% CI, 0,20-0,59]

Tabela 3 Wyniki dotyczące czasu do progresji guza (TTP) w zależności od analizowanej populacji

	Zdarzenia TTP		Mediana TTP w miesiącach [95% C.I.]		HR [95% C.I.] wartość p *
	Sandostatin LAR	Placebo	Sandostatin LAR	Placebo	
ITT	26	41	NR	NR	0,32 [95% CI, 0,19 do 0,55] p = 0,000015
cITT	26	40	14,3 [95% CI, od 11,0 do 28,8]	6,0 [95% CI, od 3,7 do 9,4]	0,34 [95% CI, od 0,20 do 0,59] p = 0,000072
PP	19	38	NR	NR	0,24 [95% CI, od 0,13 do 0,45] p = 0,0000036
NR=niezgłaszane; HR=współczynnik ryzyka; TTP=czas do progresji guza; ITT=analiza populacji „intention to treat”; cITT=konserwatywna analiza ITT; PP=analiza populacji spełniającej kryteria protokołu *Logarytmiczny test rang ze stratyfikacją uwzględniającą aktywność hormonalną					

Obserwowano podobny wynik leczenia u pacjentów z hormonalnie czynnymi (HR = 0,23; 95% CI, od 0,09 do 0,57) i nieczynnymi guzami (HR = 0,25; 95% CI, od 0,10 do 0,59).

Po 6 miesiącach leczenia stabilizację choroby obserwowano u 67% pacjentów z grupy otrzymującej Sandostatin LAR i 37% pacjentów z grupy placebo.

Z uwagi na istotne korzyści kliniczne produktu Sandostatin LAR obserwowane w tej wstępnie zaplanowanej analizie okresowej, rekrutacja została przerwana.

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Sandostatin LAR w tym badaniu było zgodne z jego ustalonym profilem bezpieczeństwa.

Leczenie gruczolaków przysadki wydzielających TSH

Wykazano, że podawanie produktu leczniczego Sandostatin LAR, w dawce jedno wstrzyknięcie domięśniowe co 4 tygodnie, obniża podwyższone stężenia hormonów tarczycy, normalizuje stężenie TSH oraz powoduje poprawę klinicznych przedmiotowych i podmiotowych objawów nadczynności tarczycy u pacjentów z gruczolakami wydzielającymi TSH. Wpływ leczenia produktem Sandostatin LAR osiągnął znamienność statystyczną po 28 dniach w porównaniu ze stanem początkowym, a korzyści z leczenia utrzymywały się przez okres do 6 miesięcy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po jednorazowym wstrzyknięciu domięśniowym produktu leczniczego Sandostatin LAR, stężenie oktreotydu w surowicy osiąga przejściową początkową maksymalną wartość w ciągu 1 godziny. W ciągu 24 godzin następuje stopniowe zmniejszenie stężenia oktreotydu do małych, nieoznaczalnych wartości. Po tym początkowym maksimum pierwszego dnia, stężenie oktreotydu pozostaje na poziomie subterapeutycznym u większości pacjentów przez następne 7 dni. Następnie stężenie oktreotydu ponownie zwiększa się, osiągając stan równowagi około 14 dnia i pozostając na tym względnie stałym poziomie przez następne 3 do 4 tygodni. Stężenie maksymalne, występujące 1 dnia, jest mniejsze niż stężenie w stanie równowagi, a ilość leku uwalnianego w ciągu pierwszego dnia nie przekracza 0,5% całej uwalnianej dawki. Po około 42 dniach stężenie oktreotydu zmniejsza się powoli, jednocześnie z końcową fazą rozpadu matrycy polimeru podanej postaci leku.

U pacjentów z akromegalią stężenie oktreotydu w stanie równowagi po podaniu pojedynczej dawki 10 mg, 20 mg i 30 mg produktu leczniczego Sandostatin LAR wynosi odpowiednio 358 ng/l, 926 ng/l i 1 710 ng/l. Stężenia oktreotydu w surowicy w stanie równowagi, uzyskiwane po 3 iniekcjach podawanych co 4 tygodnie są około 1,6 do 1,8 razy większe i wynoszą 1 557 ng/l i 2 384 ng/l po wielokrotnym wstrzyknięciu produktu leczniczego Sandostatin LAR w dawkach odpowiednio 20 mg i 30 mg.

U pacjentów z rakowiakiem średnie wartości (oraz mediana) stężeń oktreotydu w surowicy w stanie równowagi, po wielokrotnym wstrzyknięciu produktu leczniczego Sandostatin LAR w dawkach 10 mg, 20 mg i 30 mg co 4 tygodnie również zwiększały się wprost proporcjonalnie do dawki i wynosiły odpowiednio 1 231 (894) ng/l, 2 620 (2 270) ng/l i 3 928 (3 010) ng/l.

W czasie stosowania 28 comiesięcznych wstrzykiwań produktu leczniczego Sandostatin LAR nie zaobserwowano zjawiska nagromadzenia się oktreotydu z wyjątkiem spodziewanego, spowodowanego powolnym uwalnianiem się leku.

Profil farmakokinetyki oktreotydu po wstrzyknięciu produktu leczniczego Sandostatin LAR odpowiada profilowi uwalniania cząstek z macierzy polimeru i jego biodegradacji. Po uwolnieniu do krwi krążącej dystrybucja oktreotydu następuje zgodnie ze znanymi właściwościami farmakokinetycznymi, opisanymi dla produktu do podawania podskórnego. Objętość dystrybucji oktreotydu w stanie stacjonarnym wynosi 0,27 l/kg, a całkowity klirens – 160 ml/min. Z białkami osocza wiąże się do 65% oktreotydu i produkt leczniczy w zasadzie nie wiąże się z komórkami krwi.

Dane farmakologiczne z ograniczonej liczby próbek krwi pobranych od dzieci i młodzieży w wieku 7–17 lat, cierpiących na otyłość podwzgórzową, którym podawano produkt leczniczy Sandostatin LAR w dawce 40 mg raz na miesiąc wykazały, że najmniejsze stężenie oktreotydu w osoczu wynosi średnio 1 395 ng/l po pierwszym wstrzyknięciu oraz 2 973 ng/l w stanie stacjonarnym. Obserwuje się dużą zmienność międzyosobniczą.

Najmniejsze stężenia oktreotydu w stanie stacjonarnym nie korelowały z wiekiem i wartością BMI, ale umiarkowanie korelowały z masą ciała (52,3–133 kg) i różniły się znamienne w zależności od płci pacjentów, tj. były o około 17% większe u dziewcząt.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności ostrej i po podaniu wielokrotnych dawek, badania genotoksyczności, rakotwórczości i toksycznego wpływu na reprodukcję prowadzone na zwierzętach nie wykazały szczególnego zagrożenia dla bezpieczeństwa ludzi.

Badania reprodukcji prowadzone na zwierzętach nie wykazały teratogenicznego działania oktreotydu, ani jego wpływu na zarodek/płód lub innego wpływu na reprodukcję po podaniu zwierzętom rodzicielskim dawek wynoszących maksymalnie 1 mg/kg mc./dobę. Nieznaczne przemijające opóźnienia fizjologicznego wzrostu, zaobserwowane u potomstwa szczurów były wynikiem zahamowania wydzielania hormonu wzrostu, które zostało spowodowane nadmierną aktywnością farmakodynamiczną (patrz punkt 4.6).

Nie przeprowadzono szczególnych badań na młodych szczurach. W badaniach rozwoju przed- i pourodzeniowego obserwowano spowolniony wzrost i dojrzewanie u potomstwa F1 samic, którym oktreotyd podawano przez całą ciążę i okres karmienia. U męskiego potomstwa F1 obserwowano opóźnione zstąpienie jąder, jednak płodność tych osobników pozostała prawidłowa. Z tego względu, wymienione wyżej objawy były przejściowe i uważane za skutek zahamowania wydzielania hormonu wzrostu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

1 fiolka (proszek) zawiera:

Poli (DL-laktydo-co-glikolid)

Mannitol (E 421)

1 ampułkostrzykawka (rozpuszczalnik do stosowania pozajelitowego) zawiera:

Karmelozę sodową

Mannitol (E 421)

Poloksamer 188

Wodę do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata

Nie przechowywać produktu po przygotowaniu (przygotowaną zawiesinę zużyć natychmiast).

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Przechowywać w lodówce (2 °C – 8 °C). Nie zamrażać.

W dniu wykonania wstrzyknięcia produkt leczniczy Sandostatin LAR można przechowywać w temperaturze poniżej 25 °C.

Warunki przechowywania po odtworzeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie jednostkowe zawiera jedną szklaną fiolkę 6 ml zamkniętą korkiem z gumy bromobutyłowej i aluminiowym kapsłem ze zrywaniem wieczkiem, zawierającą proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, i jedną szklaną bezbarwną ampułkostrzykawkę 3 ml zabezpieczoną dwoma korkami z gumy chlorobutyłowej (od przodu i od strony tłoka) zawierającą 2 ml rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny,

łącznie zapakowane w uszczelnionym blistrze wraz z łącznikiem fiolki oraz jedną bezpieczną igłą do wstrzykiwań.

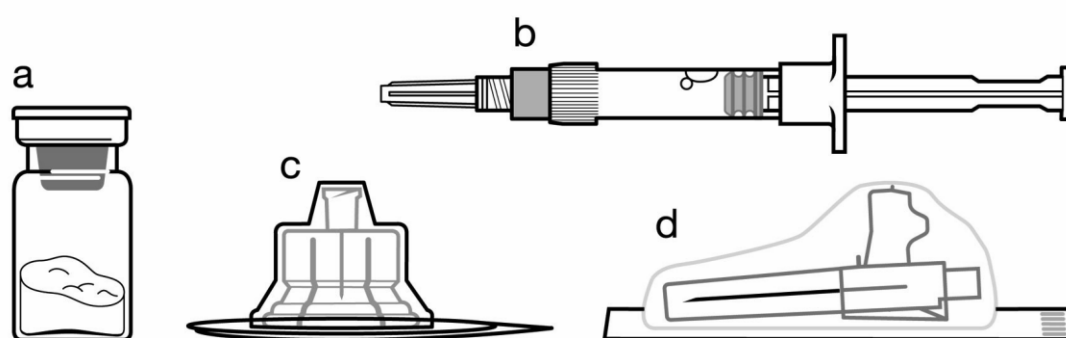
6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Instrukcja przygotowania i domięśniowego podania produktu leczniczego Sandostatin LAR

WYŁĄCZNIE DO GŁĘBOKIEGO WSTRZYKNIĘCIA DOMIĘŚNIOWEGO

Zestaw:



- a Jedna fiolka zawierająca produkt leczniczy Sandostatin LAR w postaci proszku
- b Jedna ampułkostrzykawką zawierająca rozpuszczalnik do sporządzenia zawiesiny
- c Jeden łącznik fiolki do odtwarzania produktu leczniczego
- d Jedna bezpieczna igła do wstrzyknięć

Należy postępować zgodnie z podaną poniżej instrukcją, aby właściwie odtworzyć produkt leczniczy Sandostatin LAR przed wykonaniem głębokiego wstrzyknięcia domięśniowego.

Dla prawidłowego odtworzenia produktu leczniczego Sandostatin LAR krytyczne znaczenie mają 3 punkty. **Niespełnienie przedstawionych w nich wymagań może być przyczyną niewłaściwego podania leku.**

- **Zestaw do wstrzyknięć musi osiągnąć temperaturę pokojową.** Należy wyjąć zestaw do wstrzyknięć z lodówki i przed odtworzeniem produktu leczniczego pozostawić go na minimum 30 minut w temperaturze pokojowej, jednak nie dłużej niż na 24 godziny.
- Po dodaniu rozpuszczalnika należy odstawić fiolkę na 5 minut, aby **zapewnić pełne nasycenie proszku roztworem.**
- Po nasyceniu **należy wstrząsać fiolką z umiarkowaną siłą** w kierunku poziomym przez minimum 30 sekund **do utworzenia jednolitej zawiesiny.** Zawiesina produktu leczniczego Sandostatin LAR musi zostać przygotowana **bezpośrednio** przed podaniem.

Produkt leczniczy Sandostatin LAR może być podawany wyłącznie przez wyszkolony personel medyczny.

Krok 1

- Wyjąć zestaw do wstrzyknięć z produktem Sandostatin LAR z lodówki, w której był przechowywany.

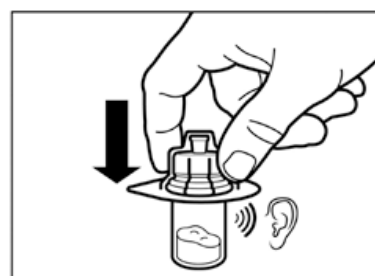
UWAGA: Bardzo istotne jest, by rozpocząć proces odtwarzania dopiero, gdy zestaw do wstrzyknięć osiągnie temperaturę pokojową. Należy pozostawić zestaw w temperaturze pokojowej przez minimum 30 minut przed odtworzeniem, jednak nie na dłużej niż przez 24 godziny.

Uwaga: Zestaw do wstrzyknięć można w razie potrzeby ponownie włożyć do lodówki.



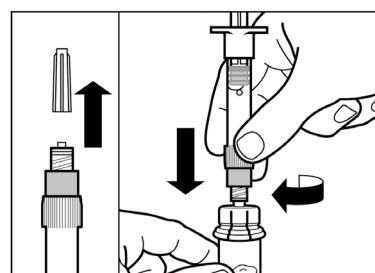
Krok 2

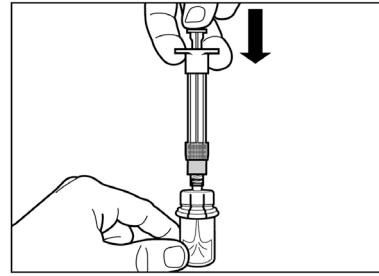
- Zdjąć z fiolki plastikową nakładkę i przetrzeć gumową zatyczkę fiolki wacikiem nasączonym alkoholem.
- Zdjąć warstwę ochronną pokrywającą opakowanie łącznika fiolki, ale NIE wyjmować łącznika fiolki z opakowania.
- Trzymając łącznik fiolki przez opakowanie, umieścić łącznik fiolki na fiolce i docisnąć do końca tak, by wsunął się na miejsce z głośnym „kliknięciem”.
- Zdjąć opakowanie z łącznika fiolki unosząc je pionowo do góry.



Krok 3

- Zdjąć kapsel z ampułkostrzykawki wypełnionej rozpuszczalnikiem i dokręcić strzykawkę do łącznika fiolki.
- Powoli opuścić tłok do samego końca, aby cały roztwór rozpuszczalnika znalazł się w fiolce.



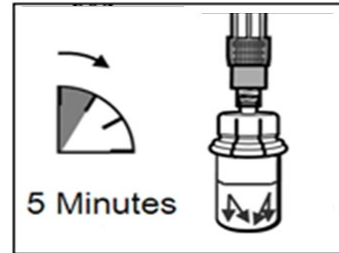


Krok 4

UWAGA: Bardzo istotne jest, by odstawić fiolkę na 5 minut, aby upewnić się, że proszek został w pełni nasycony rozpuszczalnikiem.

Uwaga: W przypadku, kiedy tłok zostanie odepchnięty z powrotem do góry, jest to sytuacja normalna, spowodowana niewielkim nadciśnieniem w fiolce.

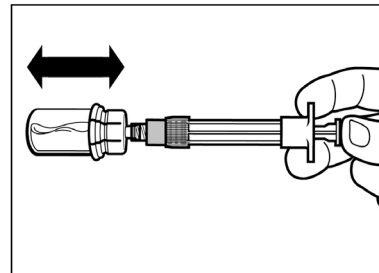
- Na tym etapie należy przygotować pacjenta do wykonania wstrzyknięcia.



Krok 5

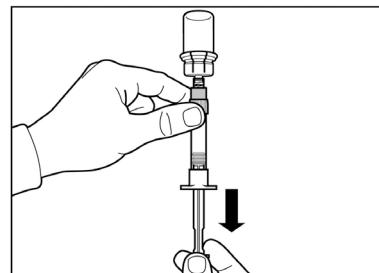
- Po nasyceniu przez roztwór całego proszku, należy sprawdzić, czy tłok jest dociśnięty w dół do samego końca strzykawki.

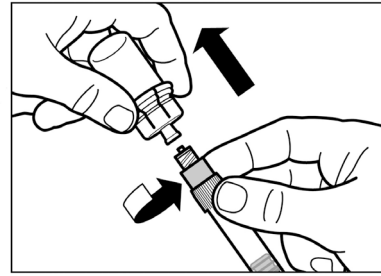
UWAGA: Trzymając tłok dociśnięty do samego końca **umiarkowanie** wstrząsać fiolką w ustawieniu poziomym **przez minimum 30 sekund**, aby cały proszek utworzył zawiesinę (jednorodna mleczna zawiesina). **Jeśli część proszku nie połączyła się z roztworem, powtórzyć umiarkowane wstrząsanie przez kolejne 30 sekund.**



Krok 6

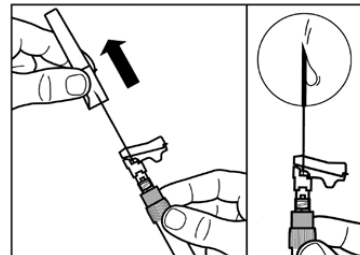
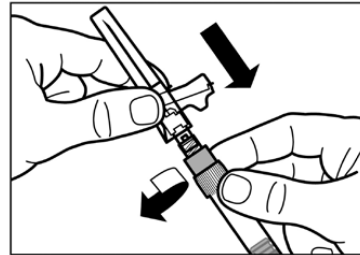
- Odwrócić strzykawkę z fiolką dnem do góry i powoli odciągając tłok pobrać całą zawartość fiolki do strzykawki.
- Odkręcić strzykawkę od łącznika fiolki.





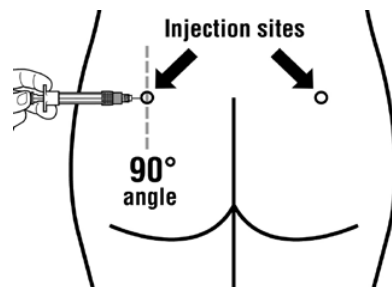
Krok 7

- Przykręcić bezpieczną igłę do wstrzyknięcia ze strzykawką.
- Jeżeli natychmiastowe podanie nie jest możliwe, delikatnie ponownie wstrząsnąć strzykawką, aby uzyskać mleczną jednorodną zawiesinę tuż przed podaniem.
- Przygotować miejsce wstrzyknięcia przecierając je wacikiem nasączonym alkoholem.
- Zdjąć nakładkę ochronną z igły prostym ruchem do góry.
- Delikatnie opukać palcami strzykawkę powodując przesunięcie widocznych pęcherzyków powietrza ku górze, a następnie usunąć je ze strzykawki.
- Odtworzony produkt leczniczy Sandostatin LAR jest teraz gotowy do **natychmiastowego** podania – należy przejść do punktu Krok 8. Każde opóźnienie może spowodować wytrącanie się osadu.



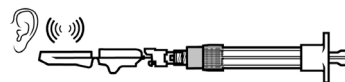
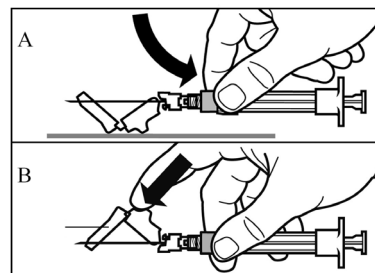
Krok 8

- Produkt leczniczy Sandostatin LAR musi być podawany wyłącznie w głębokim wstrzyknięciu domięśniowym, **NIGDY** dożylnie.
- Wprowadzić całą igłę w lewy lub prawy pośladek pod kątem 90° do powierzchni skóry.
- Powoli odciągnąć tłok ampułkostrzykawki, aby upewnić się, że igła nie znajduje się w naczyniu krwionośnym (zmienić położenie igły, jeśli znajduje się ona w naczyniu krwionośnym).
- Naciskać tłok ze stałą siłą aż do opróżnienia strzykawki. Wyjąć igłę z miejsca wkłucia i uruchomić nakładkę ochronną igły (zgodnie ze wskazówkami podanymi w punkcie **Krok 9**).



Krok 9

- Uruchomić nakładkę ochronną igły, stosując jedną z 2 następujących metod:
 - docisnąć składaną część osłonki do twardej powierzchni (rysunek A)
 - lub przycisnąć składaną część osłonki palcem (rysunek B).
- Prawidłowe uruchomienie zostanie potwierdzone głośnym kliknięciem.
- Strzykawkę natychmiast wyrzucić (do odpowiedniego pojemnika na ostre odpady).



7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novartis Poland Sp. z o.o.
ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 4597
Pozwolenie nr 4596
Pozwolenie nr 4595

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24 listopada 1999 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 maja 2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

09/2021

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IBRANCE 75 mg kapsułki twarde
IBRANCE 100 mg kapsułki twarde
IBRANCE 125 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

IBRANCE 75 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 75 mg palbocyklibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda kapsułka twarda zawiera 56 mg laktozy jednowodnej.

IBRANCE 100 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 100 mg palbocyklibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda kapsułka twarda zawiera 74 mg laktozy jednowodnej.

IBRANCE 125 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 125 mg palbocyklibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda kapsułka twarda zawiera 93 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki twarde.

IBRANCE 75 mg kapsułki twarde

Nieprzezroczysta, twarda kapsułka o jasnopomarańczowym korpusie (z białym nadrukiem „PBC 75”) z jasnopomarańczowym wieczkiem (z białym nadrukiem „Pfizer”). Długość kapsułki wynosi 18 mm ± 0,3 mm.

IBRANCE 100 mg kapsułki twarde

Nieprzezroczysta, twarda kapsułka o jasnopomarańczowym korpusie (z białym nadrukiem „PBC 100”) z karmelowym wieczkiem (z białym nadrukiem „Pfizer”). Długość kapsułki wynosi 19,4 mm ± 0,3 mm.

IBRANCE 125 mg kapsułki twarde

Nieprzezroczysta, twarda kapsułka o karmelowym korpusie (z białym nadrukiem „PBC 125”) z karmelowym wieczkiem (z białym nadrukiem „Pfizer”). Długość kapsułki wynosi 21,7 mm ± 0,3 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy IBRANCE jest wskazany w leczeniu HR-dodatniego (receptor hormonalny), HER2-ujemnego (receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2) raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami:

- w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy;
- w skojarzeniu z fulwestrantem u kobiet po uprzedniej hormonoterapii (patrz punkt 5.1).

U kobiet w okresie przed- i okołomenopauzalnym hormonoterapię należy skojarzyć z agonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym IBRANCE powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Dawkowanie

Zalecana dawka palbocyklibu to 125 mg podawane raz na dobę przez 21 kolejnych dni, po których następuje 7 dni przerwy w leczeniu (schemat 3/1), co stanowi pełny cykl 28 dni. Leczenie produktem leczniczym IBRANCE należy kontynuować, dopóki pacjent odnosi korzyści z leczenia lub do wystąpienia nieakceptowalnych objawów toksyczności.

Podczas jednoczesnego stosowania z palbocyklibem, inhibitor aromatazy powinien być podawany zgodnie ze schematem dawkowania opisanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Leczenie kobiet w okresie przed- i okołomenopauzalnym palbocyklibem w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy należy zawsze skojarzyć z agonistą LHRH (patrz punkt 4.4).

Podczas jednoczesnego stosowania z palbocyklibem, zalecana dawka fulwestrantu to 500 mg podawane domięśniowo w dniach 1., 15. oraz 29., a następnie raz na miesiąc (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego zawierającego fulwestrant). Pacjentki w okresie przed- i okołomenopauzalnym przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego palbocyklibem i fulwestrantem oraz w jego trakcie powinny być leczone agonistami LHRH zgodnie z miejscową praktyką kliniczną.

Pacjentom należy zalecić przyjmowanie dawki produktu leczniczego każdego dnia o tej samej porze. Jeśli wystąpią wymioty lub pacjent zapomni przyjąć dawkę produktu leczniczego, nie powinien w tym samym dniu przyjmować dodatkowej dawki. Kolejną przepisaną dawkę produktu leczniczego należy przyjąć o zwykłej porze.

Dostosowanie dawki

Modyfikacja dawki produktu leczniczego IBRANCE jest zalecana w oparciu o indywidualny profil bezpieczeństwa i tolerancji.

Ograniczenie niektórych działań niepożądanych może wymagać tymczasowego przerwania lub opóźnienia przyjęcia dawki i (lub) zmniejszenia dawki albo całkowitego zaprzestania stosowania produktu leczniczego, jak zostało to przedstawione na schematach zmniejszania dawki zamieszczonych w Tabelach 1, 2 i 3 (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Tabela 1. Zalecane dostosowanie dawki produktu IBRANCE ze względu na działania niepożądane

Poziom dawki	Dawka
Zalecana dawka	125 mg/dobę
Pierwsze zmniejszenie dawki	100 mg/dobę
Drugie zmniejszenie dawki	75 mg/dobę*

* Jeśli konieczne jest dalsze zmniejszenie dawki poniżej 75 mg/dobę, należy przerwać leczenie.

Pełną morfologię krwi należy wykonać przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym IBRANCE i na początku każdego cyklu terapii, jak również w dniu 15. pierwszych 2 cykli oraz według wskazań klinicznych.

U pacjentów, u których w pierwszych 6 cyklach leczenia wystąpi neutropenia w maksymalnym nasileniu 1. lub 2. stopnia, pełną morfologię krwi należy wykonać co 3 miesiące w kolejnych cyklach, przed rozpoczęciem każdego cyklu oraz według wskazań klinicznych.

Zaleca się, aby produkt leczniczy IBRANCE podawać pacjentom, u których bezwzględna liczba neutrofilów (ANC) wynosi $\geq 1000/\text{mm}^3$, a liczba płytek krwi $\geq 50\,000/\text{mm}^3$.

Tabela 2. Dostosowanie dawki produktu IBRANCE – toksyczność hematologiczna

Stopień CTCAE	Modyfikacje dawki
Stopień 1 lub 2	Modyfikacja dawki nie jest wymagana.
Stopień 3 ^a	<p><u>Dzień 1. cyklu</u> Wstrzymać podawanie IBRANCE do poprawy stanu zdrowia do stopnia $\leq 2.$, a następnie powtórzyć pełną morfologię krwi w ciągu 1 tygodnia. Po uzyskaniu poprawy stanu zdrowia do stopnia $\leq 2.$ rozpocząć kolejny cykl tą samą dawką.</p> <p><u>Dzień 15. pierwszych 2 cykli</u> W przypadku wystąpienia toksyczności 3. stopnia w dniu 15. kontynuować podawanie IBRANCE <i>aktualnie przyjmowaną dawką</i> do zakończenia cyklu, a następnie powtórzyć pełną morfologię krwi w dniu 22. W przypadku wystąpienia toksyczności 4. stopnia w dniu 22. postępować zgodnie z poniższymi wytycznymi dotyczącymi dostosowywania dawki w przypadku toksyczności 4. stopnia.</p> <p>W przypadku powolnego (> 1 tygodnia) ustępowania objawów neutropenii stopnia 3. lub neutropenii stopnia 3. nawracającej w 1. dniu kolejnych cykli należy rozważyć zmniejszenie dawki.</p>
Stopień 3 ANC ^b (< 1000 do $500/\text{mm}^3$) + gorączka $\geq 38,5^\circ\text{C}$ i (lub) zakażenie	W dowolnym czasie: Wstrzymać podawanie IBRANCE do złagodzenia objawów do stopnia $\leq 2.$ Wznović przyjmowanie produktu w kolejnej mniejszej dawce.
Stopień 4 ^a	W dowolnym czasie: Wstrzymać podawanie IBRANCE do złagodzenia objawów do stopnia $\leq 2.$ Wznović przyjmowanie produktu w kolejnej mniejszej dawce.

Stopnie według CTCAE wersja 4.0.

ANC = absolute neutrophil counts (całkowita liczba neutrofilów); CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (Kryteria opisujące działania niepożądane); DGN = dolna granica normy

^a Tabela odnosi się do wszystkich hematologicznych działań niepożądanych z wyjątkiem limfopenii (o ile nie wiąże się ze zdarzeniami klinicznymi, np. zakażeniami oportunistycznymi).

^b ANC: stopień 1: $\text{ANC} < \text{DGN} - 1500/\text{mm}^3$; stopień 2: $\text{ANC} 1000 - < 1500/\text{mm}^3$; stopień 3: $\text{ANC} 500 - < 1000/\text{mm}^3$; stopień 4: $\text{ANC} < 500/\text{mm}^3$.

Tabela 3. Dostosowanie dawki produktu IBRANCE – toksyczność niehematologiczna

Stopień CTCAE	Modyfikacje dawki
Stopień 1 lub 2	Modyfikacja dawki nie jest wymagana.
Toksyczność niehematologiczna stopnia $\geq 3.$ (jeśli utrzymuje się pomimo leczenia)	<p>Wstrzymać do czasu złagodzenia objawów do:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stopnia $\leq 1.$; • stopnia $\leq 2.$ (o ile nie uznano za zagrożenie bezpieczeństwa pacjenta) <p>Wznović przyjmowanie produktu w kolejnej mniejszej dawce.</p>

Stopnie według CTCAE wersja 4.0.

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (Kryteria opisujące działania niepożądane)

U pacjentów z ciężką postacią choroby śródmiąższowej płuc/zapalenia płuc należy całkowicie zaprzestać stosowania produktu leczniczego IBRANCE (patrz punkt 4.4).

Szczególne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowywania dawki produktu leczniczego IBRANCE u pacjentów w wieku ≥ 65 lat (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowywania dawki produktu leczniczego IBRANCE u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasy A i B wg klasyfikacji Childa-Pugh). U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg klasyfikacji Childa-Pugh) zalecana dawka produktu leczniczego IBRANCE to 75 mg raz na dobę według schematu 3/1 (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawki produktu leczniczego IBRANCE u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny $[CrCl] \geq 15$ ml/min). Nie ma wystarczających danych dotyczących pacjentów wymagających hemodializ, aby wydać jakiegokolwiek zalecenia dotyczące dostosowywania dawki (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego IBRANCE u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy IBRANCE należy stosować doustnie. Należy przyjmować go z jedzeniem, najlepiej podczas posiłku, aby zapewnić stałą ekspozycję na palbocyklib (patrz punkt 5.2). Palbocyklibu nie należy przyjmować z grejpfrutami lub sokiem grejpfrutowym (patrz punkt 4.5).

Kapsułki IBRANCE należy połykać w całości (przed połknięciem nie wolno ich żuć, kruszyć ani otwierać). Kapsułki nie należy przyjąć, jeśli jest pęknięta lub została w jakikolwiek inny sposób uszkodzona.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Stosowanie produktów zawierających ziele dziurawca zwyczajnego (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Kobiety w wieku przed- i okołomenopauzalnym

Ze względu na mechanizm działania inhibitorów aromatazy, u kobiet w wieku przed- i okołomenopauzalnym, którym produkt leczniczy IBRANCE podawany jest w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy, obowiązkowa jest ablacja lub zahamowanie czynności jajników z zastosowaniem agonisty LHRH. Skojarzone stosowanie palbocyklibu z fulwestrantem u kobiet w wieku przed- i okołomenopauzalnym było badane tylko w skojarzeniu z agonistami LHRH.

Krytyczna choroba z przerzutami do narządów trzewnych

Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności palbocyklibu u pacjentów z krytyczną chorobą z przerzutami do narządów trzewnych (patrz punkt 5.1).

Zaburzenia hematologiczne

U pacjentów, u których wystąpiły objawy neutropenii w stopniu 3 lub 4, zalecane jest przerwanie leczenia lub zmniejszenie dawki, bądź też opóźnienie rozpoczęcia cykli leczenia. Pacjentów należy odpowiednio monitorować (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Choroba śródmiąższowa płuc/zapalenie płuc

U pacjentów leczonych produktem leczniczym IBRANCE, którzy są jednocześnie poddawani hormonoterapii może wystąpić ciężka, zagrażająca życiu lub prowadząca do zgonu choroba śródmiąższowa płuc i (lub) zapalenie płuc.

W badaniach klinicznych (PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3) u pacjentów leczonych produktem leczniczym IBRANCE przypadki choroby śródmiąższowej płuc i (lub) zapalenia płuc o dowolnym stopniu nasilenia zgłoszono u 1,4% pacjentów, stopnia 3. — u 0,1% pacjentów, a przypadków stopnia 4. lub zakończonych zgonem nie zgłoszono. Kolejne przypadki choroby śródmiąższowej płuc i (lub) zapalenia płuc, w tym zakończone zgonem zgłaszano po wprowadzeniu produktu do obrotu (patrz punkt 4.8).

Pacjentów należy obserwować w celu wykrycia objawów ze strony płuc wskazujących na chorobę śródmiąższową płuc i (lub) zapalenie płuc (np. hipoksji, kaszlu, duszności). U pacjentów z nowymi lub nasilającymi się objawami zaburzeń czynności układu oddechowego oraz u pacjentów, u których występuje podejrzenie rozwoju choroby śródmiąższowej płuc i (lub) zapalenia płuc, leczenie produktem IBRANCE należy niezwłocznie przerwać, a pacjentów poddać ocenie. U pacjentów z ciężką postacią choroby śródmiąższowej płuc lub zapalenia płuc należy całkowicie zaprzestać stosowania produktu leczniczego IBRANCE (patrz punkt 4.2).

Zakażenia

Ponieważ produkt leczniczy IBRANCE wykazuje właściwości mielosupresyjne, może powodować u pacjentów większą skłonność do zakażeń.

W randomizowanych badaniach klinicznych zakażenia zgłaszano częściej u pacjentów leczonych produktem IBRANCE, niż u pacjentów leczonych w odpowiedniej grupie kontrolnej. Zakażenia w stopniu ciężkości 3 oraz 4 występowały odpowiednio u 5,6% oraz 0,9% pacjentów leczonych produktem IBRANCE w dowolnej kombinacji produktów leczniczych (patrz punkt 4.8).

Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia objawów zakażeń i odpowiednio leczyć (patrz punkt 4.2).

Lekarze powinni poinformować pacjentów, aby niezwłocznie zgłaszali wszelkie epizody gorączki.

Zaburzenia czynności wątroby

Produkt leczniczy IBRANCE należy stosować ostrożnie u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, ściśle monitorując objawy toksyczności (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Produkt leczniczy IBRANCE należy stosować ostrożnie u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, ściśle monitorując objawy toksyczności (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów lub induktorów CYP3A4

Silne inhibitory CYP3A4 mogą prowadzić do nasilenia objawów toksyczności (patrz punkt 4.5).

Podczas leczenia palbocyklibem należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A. Jednoczesne stosowanie należy rozważyć dopiero po starannej ocenie potencjalnych korzyści i ryzyka. Jeżeli stosowanie z silnym inhibitorem CYP3A4 jest nieuniknione, należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego IBRANCE do 75 mg raz na dobę. Po przerwaniu podawania silnego inhibitora należy zwiększyć dawkę produktu leczniczego IBRANCE (po 3–5 okresach półtrwania inhibitora) do dawki stosowanej przed rozpoczęciem leczenia silnym inhibitorem CYP3A (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie induktorów CYP3A może prowadzić do zmniejszenia ekspozycji na palbocyklib, a w konsekwencji do braku skuteczności. W związku z tym należy unikać jednoczesnego stosowania palbocyklibu z silnymi induktorami CYP3A4. Nie ma potrzeby dostosowywania dawki w przypadku jednoczesnego podawania palbocyklibu z umiarkowanymi induktorami CYP3A (patrz punkt 4.5).

Kobiety w wieku rozrodczym lub ich partnerzy

Podczas stosowania produktu leczniczego IBRANCE kobiety w wieku rozrodczym lub ich partnerzy muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji (patrz punkt 4.6).

Laktoza

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na kapsułkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Palbocyklib jest metabolizowany głównie przez CYP3A i enzym sulfotransferazę SULT2A1. *In vivo* palbocyklib jest słabym, zależnym od czasu inhibitorem CYP3A.

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę palbocyklibu

Wpływ inhibitorów CYP3A

Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek 200 mg itrakonazolu i pojedynczej dawki 125 mg palbocyklibu spowodowało zwiększenie całkowitej ekspozycji na palbocyklib (AUC_{inf}) i maksymalnego stężenia (C_{max}) odpowiednio o około 87% i 34% w stosunku do podawania pojedynczej dawki 125 mg palbocyklibu w monoterapii.

Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A, w tym między innymi: klarytromycyny, indynawiru, itrakonazolu, ketokonazolu, lopinawiru/rytonawiru, nefazodonu, nelfinawiru, posakonazolu, sakwinawiru, telaprewiru, telitromycyny i worykonazolu, jak również grejpfrutów lub soku grejpfrutowego (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Nie ma konieczności dostosowywania dawki w przypadku łagodnych i umiarkowanych inhibitorów CYP3A.

Wpływ induktorów CYP3A

Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek 600 mg ryfampicyny i pojedynczej dawki 125 mg palbocyklibu spowodowało zmniejszenie AUC_{inf} i C_{max} palbocyklibu odpowiednio o 85% i 70% w stosunku do podawania pojedynczej dawki 125 mg palbocyklibu w monoterapii.

Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP3A, w tym między innymi: karbamazepiny, enzalutamidu, fenytoiny, ryfampicyny i ziela dziurawca zwyczajnego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek dobowych 400 mg modafinilu, umiarkowanego induktora CYP3A, i pojedynczej dawki 125 mg produktu leczniczego IBRANCE spowodowało zmniejszenie AUC_{inf} i C_{max} palbocyklibu odpowiednio o 32% i 11% w stosunku do podawania pojedynczej dawki 125 mg produktu leczniczego IBRANCE w monoterapii. Nie ma potrzeby dostosowywania dawki w przypadku podawania umiarkowanych induktorów CYP3A (patrz punkt 4.4).

Wpływ na leki hamujące wydzielanie kwasu żołądkowego

Po posiłku (o umiarkowanej zawartości tłuszczu) jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek rabeprazolu, inhibitora pompy protonowej (IPP), z pojedynczą dawką 125 mg produktu leczniczego IBRANCE spowodowało zmniejszenie C_{max} palbocyklibu o 41%, ale miało ograniczony wpływ na AUC_{inf} (zmniejszenie o 13%) w porównaniu z pojedynczą dawką 125 mg produktu leczniczego IBRANCE podawanego w monoterapii.

Jednoczesne podawanie na czczo wielokrotnych dawek rabeprazolu, IPP, z pojedynczą dawką 125 mg produktu leczniczego IBRANCE spowodowało zmniejszenie AUC_{inf} i C_{max} palbocyklibu odpowiednio o 62% i 80%. Z uwagi na to produkt leczniczy IBRANCE należy przyjmować wraz z jedzeniem, najlepiej podczas posiłku (patrz punkty 4.2 i 5.2).

W związku ze zmniejszonym wpływem na pH żołądka antagonistów receptora H₂ i działających miejscowo leków zobojętniających kwas żołądkowy w porównaniu do IPP nie oczekuje się klinicznie istotnego wpływu antagonistów receptora H₂ lub miejscowo działających leków zobojętniających na ekspozycję palbocyklibu, jeżeli palbocyklib jest przyjmowany wraz z jedzeniem.

Wpływ palbocyklibu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Palbocyklib w dawce 125 mg/dobę w stanie stacjonarnym jest słabym, zależnym od czasu inhibitorem CYP3A. Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek palbocyklibu z midazolamem spowodowało zwiększenie AUC_{inf} oraz C_{max} midazolamu odpowiednio o 61% i 37% w porównaniu do podawania midazolamu w monoterapii.

Może zaistnieć konieczność zmniejszenia dawki wrażliwych na metabolizm substratów CYP3A o wąskim indeksie terapeutycznym (np. alfentanilu, cyklosporyny, dihydroergotaminy, ergotaminy, ewerolimusu, fentanilu, pimozydu, chinidyny, syrolimusu i takrolimusu) w przypadku jednoczesnego podawania z produktem leczniczym IBRANCE, ponieważ IBRANCE może zwiększać ich ekspozycję.

Interakcje farmakologiczne między palbocyklibem i letrozolem

Dane z oceny interakcji farmakologicznych w badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z rakiem piersi wykazały brak interakcji między palbocyklibem i letrozolem w przypadku jednoczesnego podawania tych produktów leczniczych.

Wpływ tamoksyfenu na ekspozycję na palbocyklib

Dane z badania interakcji farmakologicznych prowadzonego z udziałem zdrowych mężczyzn wykazały, że ekspozycje na palbocyklib były podobne w przypadku jednoczesnego podawania pojedynczej dawki palbocyklibu z wielokrotnymi dawkami tamoksyfenu oraz palbocyklibu w monoterapii.

Interakcje farmakologiczne między palbocyklibem i fulwestrantem

Dane z badania klinicznego z udziałem pacjentów z rakiem piersi wykazały brak istotnych klinicznie interakcji między palbocyklibem i fulwestrantem, gdy oba te produkty lecznicze były podawane jednocześnie.

Interakcje farmakologiczne między palbocyklibem i doustnymi środkami antykoncepcyjnymi

Nie przeprowadzono badań interakcji farmakologicznych palbocyklibu z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi (patrz punkt 4.6).

Badania *in vitro* z uwzględnieniem nośników

W oparciu o dane z badań *in vitro* przewiduje się, że palbocyklib hamuje transport regulowany przez jelitową glikoproteinę P (P-gp) i białko oporności raka piersi (BCRP). Z tego względu jednocześnie podawanie palbocyklibu z produktami leczniczymi, które są substratami P-gp (np. digoksyną, dabigatranem, kolchicyną) lub BCRP (np. prawastatyną, rozuwastatyną, sulfasalazyną), może zwiększać ich efekt terapeutyczny i działania niepożądane.

W oparciu o dane z badań *in vitro* palbocyklib może hamować wychwyt nośnika kationu organicznego OCT1, a następnie zwiększać ekspozycję na substraty tego nośnika (np. metforminę).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/ antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym, które przyjmują ten produkt leczniczy lub ich partnerzy płci męskiej powinni stosować odpowiednie metody antykoncepcji (np. podwójne zabezpieczenie) w trakcie leczenia i przez co najmniej 3 tygodnie (kobiety) lub 14 tygodni (mężczyźni) po jego zakończeniu (patrz punkt 4.5).

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania palbocyklibu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Produkt leczniczy IBRANCE nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

Ani u ludzi, ani na zwierzętach nie przeprowadzono badań oceniających wpływ palbocyklibu na wytwarzanie mleka, obecność palbocyklibu w mleku ludzkim i wpływ palbocyklibu na dziecko karmione piersią. Nie wiadomo, czy palbocyklib przenika do mleka ludzkiego. Pacjentki otrzymujące palbocyklib nie powinny karmić piersią.

Płodność

Nie stwierdzono wpływu na cykl rujowy (samice szczurów), ani kopulację i płodność u szczurów (samce lub samice) w nieklinicznych badaniach nad reprodukcją. Nie uzyskano jednak żadnych danych klinicznych dotyczących płodności u ludzi. Wyniki badań dotyczących męskich narządów rozrodczych (zwyrodnienie kanalików nasiennych w jądrach, hipospermia najądrzy, zmniejszona ruchliwość plemników i gęstość nasienia oraz zmniejszone wydzielanie gruczołu krokowego) uzyskane w nieklinicznych badaniach bezpieczeństwa wykazały, że stosowanie palbocyklibu może negatywnie wpływać na płodność u mężczyzn (patrz punkt 5.3). W związku z tym przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym IBRANCE mężczyźni powinni rozważyć przechowywanie nasienia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy IBRANCE wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Produkt leczniczy IBRANCE może jednak powodować zmęczenie i w związku z tym pacjenci powinni zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu leczniczego IBRANCE został ustalony na podstawie danych zebranych od 872 pacjentów z HR-dodatnim, HER2-ujemnym zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami, którzy otrzymywali palbocyklik w skojarzeniu z hormonoterapią (N=527 w połączeniu z letrozolem i N=345 w połączeniu z fulwestrantem) w randomizowanych badaniach klinicznych.

Najczęściej występującymi ($\geq 20\%$) działaniami niepożądanymi o dowolnym stopniu ciężkości zgłaszanymi u pacjentów otrzymujących palbocyklik w randomizowanych badaniach klinicznych były: neutropenia, zakażenia, leukopenia, zmęczenie, nudności, zapalenie jamy ustnej, niedokrwistość, biegunka, łysienie i małopłytkowość. Najczęściej występującymi ($\geq 2\%$) działaniami niepożądanymi palbocykliku w stopniu ciężkości ≥ 3 były: neutropenia, leukopenia, zakażenia, niedokrwistość, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), zmęczenie i zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT).

Dawkę zmniejszono lub zmodyfikowano z powodu jakiegokolwiek działania niepożądanego u 38,4% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy IBRANCE w randomizowanych badaniach klinicznych, niezależnie od kombinacji produktów leczniczych.

Stosowanie produktu leczniczego trwale przerwano z powodu wystąpienia jakiegokolwiek działania niepożądanego u 5,2% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy IBRANCE w randomizowanych badaniach klinicznych, niezależnie od kombinacji produktów leczniczych.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W Tabeli 4 przedstawiono działania niepożądane zebrane na podstawie danych pacjentów biorących udział w 3 randomizowanych badaniach klinicznych. Mediana czasu trwania leczenia palbocyklikiem na podstawie danych w momencie ostatecznej analizy całkowitego przeżycia (OS) wynosiła 14,8 miesiąca.

W Tabeli 5 przedstawiono odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych stwierdzone w połączonych zbiorach danych pochodzących z 3 badań z randomizacją.

Działania niepożądane podano według klasyfikacji układów i narządów oraz kategorii częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) i niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane zostały uszeregowane według malejącego nasilenia.

Tabela 4. Działania niepożądane zebrane z 3 randomizowanych badań klinicznych (N=872)

Klasyfikacja układów i narządów Częstość Preferowane terminy ^a (PT)	Wszystkie stopnie n (%)	Stopień 3 n (%)	Stopień 4 n (%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze <i>Bardzo często</i> Zakażenia ^b	516 (59,2)	49 (5,6)	8 (0,9)

Klasyfikacja układów i narządów Częstość Preferowane terminy ^a (PT)	Wszystkie stopnie n (%)	Stopień 3 n (%)	Stopień 4 n (%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
<i>Bardzo często</i>			
Neutropenia ^c	716 (82,1)	500 (57,3)	97 (11,1)
Leukopenia ^d	424 (48,6)	254 (29,1)	7 (0,8)
Niedokrwistość ^e	258 (29,6)	45 (5,2)	2 (0,2)
Małopłytkowość ^f	194 (22,2)	16 (1,8)	4 (0,5)
<i>Często</i>			
Gorączka neutropeniczna	12 (1,4)	10 (1,1)	2 (0,2)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
<i>Bardzo często</i>			
Zmniejszenie apetytu	152 (17,4)	8 (0,9)	0 (0,0)
Zaburzenia układu nerwowego			
<i>Często</i>			
Zaburzenia smaku	79 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zaburzenia oka			
<i>Często</i>			
Niewyraźne widzenie	48 (5,5)	1 (0,1)	0 (0,0)
Zwiększone łzawienie	59 (6,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zespół suchego oka	36 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
<i>Często</i>			
Krwawienie z nosa	77 (8,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
ILD/zapalenie płuc ^{*,i}	12 (1,4)	1 (0,1)	0 (0,0)
Zaburzenia żołądka i jelit			
<i>Bardzo często</i>			
Zapalenie jamy ustnej ^g	264 (30,3)	8 (0,9)	0 (0,0)
Nudności	314 (36,0)	5 (0,6)	0 (0,0)
Biegunka	238 (27,3)	9 (1,0)	0 (0,0)
Wymioty	165 (18,9)	6 (0,7)	0 (0,0)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
<i>Bardzo często</i>			
Wysypka ^h	158 (18,1)	7 (0,8)	0 (0,0)
Łysienie	234 (26,8)	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Suchość skóry	93 (10,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Niezbyt często</i>			
Toczeń rumieniowaty skórny [*]	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
<i>Bardzo często</i>			
Zmęczenie	362 (41,5)	23 (2,6)	2 (0,2)
Astenia	118 (13,5)	14 (1,6)	1 (0,1)
Gorączka	115 (13,2)	1 (0,1)	0 (0,0)
Badania diagnostyczne			
<i>Bardzo często</i>			
Zwiększenie aktywności AlAT	92 (10,6)	18 (2,1)	1 (0,1)
Zwiększenie aktywności AspAT	99 (11,4)	25 (2,9)	0 (0,0)

AlAT = aminotransferaza alaninowa; AspAT = aminotransferaza asparaginianowa; ILD = choroba śródmiąższowa płuc; N/n = liczba pacjentów

* Działanie niepożądane zidentyfikowane po wprowadzeniu produktu do obrotu.

^a PT zostały wymienione zgodnie z klasyfikacją MedDRA 17.1.

^b Zakażenia obejmują wszystkie PT uwzględnione w Zakażeniach i zarażeniach pasożytniczych zgodnie z Klasyfikacją układów i narządów.

^c Neutropenia obejmuje następujące PT: neutropenia, zmniejszenie liczby neurofilów.

^d Leukopenia obejmuje następujące PT: leukopenia, zmniejszenie liczby leukocytów.

^e Niedokrwistość obejmuje następujące PT: niedokrwistość, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie hematokrytu.

^f Małopłytkowość obejmuje następujące PT: małopłytkowość, zmniejszenie liczby płytek krwi.

- ^g Zapalenie jamy ustnej obejmuje następujące PT: aftowe zapalenie jamy ustnej, zapalenie warg, zapalenie języka, glossodynia, owrzodzenia jamy ustnej, zapalenie błon śluzowych, ból w jamie ustnej, dyskomfort jamy ustnej i gardła, ból jamy ustnej i gardła, zapalenie jamy ustnej.
- ^h Wysypka obejmuje następujące PT: wysypka, wysypka grudkowo-plamista, swędząca wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka grudkowa, zapalenie skóry, wysypka trądzikopodobna, toksyczne wykwity skórne.
- ⁱ ILD/zapalenie płuc obejmuje wszystkie zgłoszone PT ujęte w wąskim zakresie znaczeniowym terminu standaryzowanego MedDRA „choroba śródmiąższowa płuc”.

Tabela 5. Odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych stwierdzone w połączonych zbiorach danych pochodzących z 3 badań z randomizacją (N = 872)

Odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych	IBRANCE plus letrozol albo fulwestrant			Grupy porównawcze*		
	Wszystkie stopnie nasilenia %	Stopień 3 %	Stopień 4 %	Wszystkie stopnie nasilenia %	Stopień 3 %	Stopień 4 %
Zmniejszenie liczby WBC	97,4	41,8	1,0	26,2	0,2	0,2
Zmniejszenie liczby neutrofili	95,6	57,5	11,7	17,0	0,9	0,6
Niedokrwistość	80,1	5,6	nd.	42,1	2,3	nd.
Zmniejszenie liczby płytek krwi	65,2	1,8	0,5	13,2	0,2	0,0
Zwiększona aktywność AspAT	55,5	3,9	0,0	43,3	2,1	0,0
Zwiększona aktywność AlAT	46,1	2,5	0,1	33,2	0,4	0,0

WBC = krwinki białe; AspAT = aminotransferaza asparaginianowa; AlAT = aminotransferaza alaninowa; N = liczba pacjentów; nd. = nie dotyczy.

Uwaga: Nasilenie odchylen w wynikach badań laboratoryjnych stopniowane jest według klasyfikacji NCI CTCAE wersja 4.0.

* letrozol lub fulwestrant

Opis wybranych działań niepożądanych

Ogółem, neutropenię dowolnego stopnia stwierdzono u 716 (82,1%) pacjentów otrzymujących produkt leczniczy IBRANCE, niezależnie od kombinacji produktów leczniczych. Neutropenię stopnia 3. odnotowano u 500 (57,3%) pacjentów, natomiast neutropenię stopnia 4. odnotowano u 97 (11,1%) pacjentów (patrz Tabela 4).

Mediana czasu do wystąpienia pierwszego epizodu neutropenii dowolnego stopnia wynosiła 15 dni (12–700 dni), a mediana czasu trwania neutropenii stopnia ≥ 3 . wynosiła 7 dni we wszystkich 3 randomizowanych badaniach klinicznych.

Gorączkę neutropeniczną odnotowano u 0,9% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy IBRANCE w skojarzeniu z fulwestrantem oraz u 1,7% pacjentów otrzymujących palbocyklikb w skojarzeniu z letrozolem.

Neutropenię z gorączką odnotowano u około 2% pacjentów poddanych działaniu produktu leczniczego IBRANCE, biorąc pod uwagę cały program badań klinicznych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania palbocyklibu mogą wystąpić zarówno objawy toksyczności ze strony przewodu pokarmowego (np. nudności, wymioty), jak i toksyczność hematologiczna (np. neutropenia). Należy wówczas zastosować u pacjenta ogólne leczenie wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: L01XE33.

Mechanizm działania

Palbocyklib jest wysoce selektywnym, odwracalnym inhibitorem kinaz zależnych od cyklin (CDK) 4 i 6. Cyklina D1 i CDK4/6 są aktywowane poprzez różnorodne szlaki sygnałowe, co w konsekwencji prowadzi do proliferacji komórek.

Działanie farmakodynamiczne

Poprzez hamowanie aktywności CDK4/6, palbocyklib zmniejsza proliferację komórek, blokując przejście cyklu komórkowego z fazy G1 do fazy S. Wyniki testów palbocyklibu w panelu molekularnie profilowanych linii komórkowych raka piersi wykazały wysoką aktywność wobec luminalnych nowotworów piersi, a zwłaszcza nowotworów piersi ER-dodatnich. W badanych liniach komórkowych utrata funkcji białka retinoblastomy (Rb) była związana z mniejszą aktywnością palbocyklibu. Jednak w badaniu obserwacyjnym ze świeżymi próbkami guza nie zaobserwowano związku między ekspresją RB1 a odpowiedzią na nowotwór. Podobnie nie zaobserwowano związku podczas badania odpowiedzi na palbocyklib w modelach *in vivo* z wykorzystaniem ksenograftów pobranych od pacjentów (modele PDX). Dostępne dane kliniczne zostały umieszczone w punkcie dotyczącym skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania (patrz punkt 5.1).

Elektrofizjologia serca

Wpływ palbocyklibu na odstęp QT skorygowany dla częstości rytmu serca (QTc) został oceniony na podstawie zsynchronizowanego zapisu EKG oceniającego zmianę od wartości początkowej oraz odpowiadających temu danych farmakokinetycznych zebranych od 77 pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi. Palbocyklib nie powodował klinicznie istotnego wydłużenia QTc w zalecanej dawce 125 mg na dobę (schemat 3/1).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Randomizowane badanie kliniczne III fazy PALOMA-2: IBRANCE w skojarzeniu z letrozolem

Skuteczność palbocyklibu w skojarzeniu z letrozolem w porównaniu do letrozolu w skojarzeniu z placebo oceniano w międzynarodowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo, wielośrodkowym badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych z udziałem kobiet z ER-dodatnim, HER2-ujemnym miejscowo zaawansowanym rakiem piersi niepodlegającym resekcji lub radioterapii z intencją wyleczenia albo rakiem piersi z przerzutami, które nie były wcześniej poddawane systemowemu leczeniu przeciwnowotworowemu z powodu choroby zaawansowanej.

Łącznie 666 kobiet w okresie pomenopauzalnym zostało losowo przydzielonych w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej palbocyklib w skojarzeniu z letrozolem lub do grupy otrzymującej placebo w skojarzeniu z letrozolem i poddanych stratyfikacji w zależności od miejsca występowania choroby (nowotwór z przerzutami do narządów trzewnych w porównaniu do nowotworu bez przerzutów do

narządów trzewnych), okresu wolnego od choroby od zakończenia terapii (neo)adjuwantowej do nawrotu choroby (*de novo* z przerzutami w porównaniu do ≤ 12 miesięcy w porównaniu do >12 miesięcy) oraz w zależności od rodzaju wcześniej stosowanych (neo)adjuwantowych terapii przeciwnowotworowych (stosowana wcześniej hormonoterapia w porównaniu do niestosowanej wcześniej hormonoterapii). Pacjentki z zaawansowanym, objawowym rozsiewem do narządów trzewnych, które były narażone na wystąpienie w krótkim czasie powikłań zagrażających życiu (w tym pacjentki z rozległymi, niekontrolowanymi wysiękami [opłucnowym, osierdziowym, otrzewnowym], zapaleniem naczyń chłonnych płucnych i z ponad 50% zajęciem wątroby) nie zostały włączone do badania.

Pacjentki przez cały czas były poddawane ustalonemu leczeniu aż do wystąpienia obiektywnej progresji choroby, nasilenia objawów choroby, niedopuszczalnej toksyczności, zgonu lub wycofania zgody na udział w badaniu klinicznym, którekolwiek nastąpiło pierwsze. Zamiana między grupami leczenia nie była dozwolona.

Pacjentki z grup leczenia otrzymujących palbocyklib w skojarzeniu z letrozolem oraz placebo w skojarzeniu z letrozolem zostały bardzo dobrze dopasowane pod względem wyjściowych cech demograficznych i prognostycznych. Mediana wieku pacjentek uczestniczących w tym badaniu wynosiła 62 lata (zakres 28; 89); 48,3% pacjentek otrzymywało chemioterapię, 56,3% otrzymywało terapię antyhormonalną w leczeniu (neo)adjuwantowym przed rozpoznaniem u nich zaawansowanego raka piersi, natomiast 37,2 % pacjentek nie otrzymywało wcześniej systemowego leczenia (neo)adjuwantowego. U większości pacjentek (97,4%) stwierdzono przerzuty nowotworowe na początku badania, przy czym u 23,6% pacjentek stwierdzono przerzuty jedynie do kości, natomiast u 49,2% pacjentek wystąpiły przerzuty do narządów trzewnych.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS), oceniany przez badacza według kryteriów oceny odpowiedzi w guzach litych (ang. Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST) wersja 1.1. Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności uwzględniały obiektywną odpowiedź (OR), odsetek korzyści klinicznych (CBR), bezpieczeństwo oraz zmiany w jakości życia (QoL).

W dniu zaprzestania gromadzenia danych, 26 lutego 2016, w badaniu zrealizowano podstawowy cel, jakim było wydłużenie PFS. Odnotowany współczynnik hazardu (HR) wyniósł 0,576 (95% przedział ufności [CI]: 0,46; 0,72) na korzyść palbocyklibu w skojarzeniu z letrozolem; jednostronna wartość $p < 0,000001$ w stratyfikowanym teście log-rank. Zaktualizowaną analizę pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych przeprowadzono po dodatkowych 15 miesiącach okresu kontrolnego (data zaprzestania gromadzenia danych: 31 maja 2017). Łącznie odnotowano 405 zdarzeń PFS, w tym 245 zdarzeń (55,2%) w grupie otrzymującej palbocyklib z letrozolem oraz 160 zdarzeń (72,1%) w grupie porównawczej.

W tabeli 6 przedstawiono wyniki oceny skuteczności oparte na pierwotnej i zaktualizowanej analizie danych z badania PALOMA-2 ocenianych przez badacza oraz niezależną komisję.

Tabela 6. PALOMA-2 (populacja pacjentek zakwalifikowanych do leczenia, ITT) – wyniki dotyczące skuteczności oparte na danych z dnia zaprzestania ich gromadzenia do analizy pierwotnej oraz zaktualizowanej

	Analiza pierwotna (dzień zaprzestania gromadzenia danych: 26 lutego 2016)		Analiza zaktualizowana (dzień zaprzestania gromadzenia danych: 31 maja 2017)	
	IBRANCE plus letrozol (N = 444)	Placebo plus letrozol (N = 222)	IBRANCE plus letrozol (N = 444)	Placebo plus letrozol (N = 222)
Czas przeżycia wolny od progresji choroby według oceny badacza				
Liczba zdarzeń (%)	194 (43,7)	137 (61,7)	245 (55,2)	160 (72,1)
Mediana PFS [miesiące (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)
Współczynnik ryzyka [(95% CI) i wartość p]	0,576 (0,463; 0,718), p < 0,000001		0,563 (0,461; 0,687), p < 0,000001	
Czas przeżycia wolny od progresji choroby według niezależnej oceny				
Liczba zdarzeń (%)	152 (34,2)	96 (43,2)	193 (43,5)	118 (53,2)
Mediana PFS [miesiące (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)
Współczynnik ryzyka (95% CI) i wartość p w teście jednostronnym	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* choroba mierzalna [% (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)

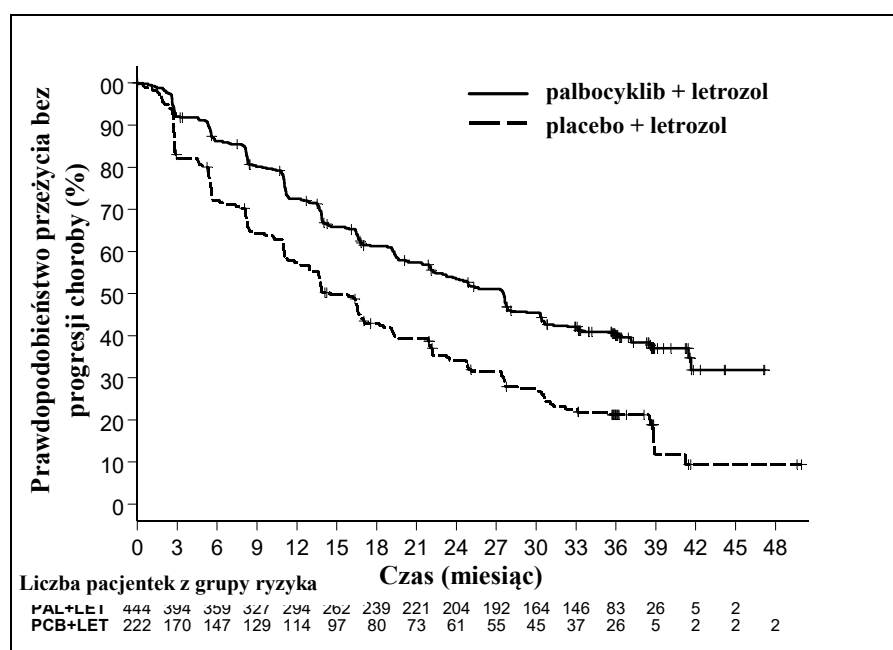
N = liczba pacjentek; CI = przedział ufności; NE = nie do oszacowania; OR = obiektywna odpowiedź;

CBR = odpowiedź korzystna klinicznie; PFS = czas przeżycia wolny od progresji choroby

* Wyniki dotyczące drugorzędowych punktów końcowych oparto na potwierdzonych i niepotwierdzonych odpowiedziach na leczenie ocenianych według kryteriów RECIST 1.1.

Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające PFS w oparciu o zaktualizowane dane z dnia zaprzestania gromadzenia danych, 31 maja 2017, przedstawiono na rysunku 1 poniżej.

Rysunek 1. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające przeżycie bez progresji choroby (ocena badacza, populacja ITT) – badanie PALOMA-2 (31 maja 2017)



PAL = palbocyclob; LET = letrozol; PCB = placebo

W celu sprawdzenia wewnętrznej spójności efektów leczenia przeprowadzono szereg analiz PFS we wcześniej zdefiniowanych, w oparciu o czynniki prognostyczne oraz charakterystykę wyjściową, podgrupach. Zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu na korzyść schematu leczenia opartego na skojarzeniu palbocyklibu z letrozolem obserwowano we wszystkich poszczególnych podgrupach zdefiniowanych za pomocą czynników stratyfikacji i charakterystyki wyjściowej zarówno w analizie pierwotnej, jak i zaktualizowanej.

Biorąc pod uwagę dane uzyskane w dniu zaprzestania gromadzenia danych, 31 maja 2017, zmniejszenie ryzyka w dalszym ciągu utrzymywało się w następujących podgrupach: (1) u pacjentek z przerzutami do narządów trzewnych [HR = 0,62 (95% CI: 0,47; 0,81), mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (mPFS) 19,3 wobec 12,3 miesiąca] lub bez przerzutów do narządów trzewnych [HR = 0,50 (95% CI: 0,37, 0,67), mPFS = 35,9 miesiąca wobec 17,0 miesięcy] oraz (2) u pacjentek z przerzutami jedynie do kości [HR = 0,41 (95% CI: 0,26; 0,63], mPFS = 36,2 miesiąca wobec 11,2 miesiąca) lub bez przerzutów jedynie do kości [HR 0,62 (95% CI: 0,50; 0,78), mPFS = 24,2 miesiąca wobec 14,5 miesiąca]. Podobnie zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu w grupie pacjentek otrzymujących palbocyklib w skojarzeniu z letrozolem odnotowano u 512 pacjentek z rakiem wykazującym ekspresję białka Rb w badaniu immunohistochemicznym (IHC) [HR = 0,543 (95% CI: 0,433; 0,681], mPFS = 27,4 miesiąca wobec 13,7 miesiąca). U 51 pacjentek z nowotworami niewykazującymi ekspresji białka Rb w badaniu IHC [HR = 0,868 (95% CI: 0,424; 1,777], mPFS = 23,2 miesiąca wobec 18,5 miesiąca), nie zaobserwowano różnicy między grupą otrzymującą palbocyklib w skojarzeniu z letrozolem a grupą otrzymującą placebo w skojarzeniu z letrozolem.

Dodatkowe dane dotyczące skuteczności [OR i czas do uzyskania odpowiedzi (TTR)] ocenione w podgrupie pacjentek z lub bez przerzutów do narządów trzewnych w oparciu o zaktualizowane dane uzyskane w dniu zaprzestania gromadzenia danych, 31 maja 2017, zostały przedstawione w Tabeli 7.

Tabela 7. Wyniki dotyczące skuteczności leczenia u pacjentek z przerzutami lub bez przerzutów do narządów trzewnych w badaniu PALOMA-2 (populacja ITT; data zaprzestania gromadzenia danych: 31 maja 2017)

	Choroba z przerzutami do narządów trzewnych		Choroba bez przerzutów do narządów trzewnych	
	IBRANCE plus letrozol (N = 214)	Placebo plus letrozol (N = 110)	IBRANCE plus letrozol (N = 230)	Placebo plus letrozol (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, mediana [miesiące (zakres)]	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 = liczba pacjentek; CI = przedział ufności; OR = obiektywna odpowiedź oparta na potwierdzonych i niepotwierdzonych odpowiedziach na leczenie ocenianych według kryteriów RECIST 1.1; TTR = czas do pierwszej odpowiedzi nowotworu

W trakcie przeprowadzania zaktualizowanych analiz, mediana czasu od momentu randomizacji do momentu zastosowania kolejnej terapii wynosiła 38,8 miesiąca w grupie otrzymującej palbocyklib w skojarzeniu z letrozolem oraz 28,8 miesiąca w grupie otrzymującej placebo w skojarzeniu z letrozolem, HR 0,73 (95% CI: 0,58, 0,91).

Randomizowane badanie kliniczne III fazy PALOMA-3: IBRANCE w skojarzeniu z fulwestrantem

Skuteczność palbocyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem w porównaniu do fulwestrantu w skojarzeniu z placebo oceniano w międzynarodowym, randomizowanym, wielośrodkowym badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych z udziałem kobiet z HR-dodatnim, HER2-ujemnym miejscowo zaawansowanym nowotworem piersi nie podlegającym resekcji lub radioterapii z intencją wyleczenia albo rakiem piersi z przerzutami, niezależnie od ich statusu menopauzalnego, u których progresja choroby nastąpiła po wcześniejszej hormonoterapii w ramach leczenia (neo)adjuwantowego lub leczenia choroby z przerzutami.

Ogółem 521 kobiet w okresie przed-, około- i pomenopauzalnym, u których progresja choroby nastąpiła w czasie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia adjuwantowej terapii hormonalnej lub w czasie bądź w ciągu 1 miesiąca od zakończenia wcześniejszej hormonoterapii w zaawansowanym stadium choroby, przydzielono losowo w stosunku 2:1 do grupy pacjentek otrzymujących palbocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem lub do grupy pacjentek otrzymujących placebo w skojarzeniu z fulwestrantem i poddano stratyfikacji w zależności od udokumentowanej wrażliwości na wcześniejszą terapię hormonalną, statusu menopauzalnego na wejściu do badania (okres przed- i okołomenopauzalny w porównaniu do okresu pomenopauzalnego) i obecności przerzutów do narządów trzewnych. Kobiety w wieku przed- i okołomenopauzalnym otrzymywały goserelinę, agonistę LHRH. Pacjentki z zaawansowanym, objawowym masywnym rozsiewem do narządów trzewnych, które były narażone w krótkim czasie na powikłania zagrażające życiu (w tym pacjentki z rozległymi, niekontrolowanymi wysiękami [opłucnowym, osierdziowym, otrzewnowym], zapaleniem naczyń chłonnych płucnych i z ponad 50% zajęciem wątroby) nie zostały włączone do badania.

Pacjentki przez cały czas były poddawane ustalonemu leczeniu aż do wystąpienia obiektywnej progresji choroby, nasilenia objawów choroby, niedopuszczalnej toksyczności, śmierci lub wycofania zgody na udział w badaniu klinicznym, którekolwiek nastąpiło pierwsze. Zmiany między grupami leczenia nie były dozwolone.

Pacjentki z grup otrzymujących palbocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem oraz placebo w skojarzeniu z fulwestrantem zostały bardzo dobrze dopasowane pod względem wyjściowych cech demograficznych i prognostycznych. Mediana wieku pacjentek włączonych do tego badania wynosiła 57 lat (zakres 29; 88). W każdej grupie leczenia większość pacjentek była rasy białej, wykazywała udokumentowaną wrażliwość na wcześniejszą terapię hormonalną i była po menopauzie. Około 20% pacjentek było w wieku przed- lub okołomenopauzalnym. U wszystkich pacjentek zastosowano wcześniejsze leczenie systemowe, a większość pacjentek w każdej grupie leczenia otrzymywała wcześniej chemioterapię z powodu pierwotnej diagnozy. U ponad połowy pacjentek (62%) stan wydolności fizycznej według klasyfikacji ECOG wynosił 0,60% i występowały przerzuty do narządów trzewnych. Wcześniej poddawanych więcej niż 1 schematowi leczenia hormonalnego z powodu pierwotnej diagnozy było 60% pacjentek.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był czas przeżycia bez progresji choroby według oceny badacza oszacowany na podstawie kryteriów RECIST 1.1. Wspomagające analizy PFS były oparte na niezależnej centralnej ocenie radiologicznej. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały OR, CBR, czas całkowitego przeżycia (OS), bezpieczeństwo oraz czas do pogorszenia (TTD) nasilenia bólu.

W badaniu zrealizowano pierwszorzędowy punkt końcowy, wydłużenie PFS ocenianego przez badacza podczas analizy okresowej przeprowadzanej po osiągnięciu 82% planowanych zdarzeń PFS; wyniki przekroczyły określoną wcześniej granicę skuteczności wyznaczoną metodą Haybittle-Peto ($\alpha=0,00135$), wykazując statystycznie istotnie wydłużenie PFS oraz klinicznie istotny wpływ leczenia. Bardziej szczegółowe informacje na temat danych dotyczących skuteczności przedstawiono w Tabeli 8.

Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 45 miesięcy przeprowadzano końcową analizę OS na podstawie 310 zdarzeń (60% zrandomizowanych pacjentek). Zaobserwowano różnicę wynoszącą 6,9 miesiąca w medianie OS w grupie otrzymującej palbocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem w porównaniu z grupą otrzymującą placebo w skojarzeniu z fulwestrantem; wynik ten nie był istotny statystycznie przy z góry określonym poziomie istotności równym 0,0235 (jednostronnym). W grupie otrzymującej placebo w skojarzeniu z fulwestrantem 15,5% zrandomizowanych pacjentek otrzymywało palbocyklib i inne inhibitory CDK w ramach dalszego leczenia po wystąpieniu progresji choroby.

Wyniki PFS według oceny badacza oraz dane z końcowej analizy OS uzyskane w badaniu PALOMA-3 przedstawiono w tabeli 8. Odnośne wykresy Kaplana-Meiera przedstawiono odpowiednio na rysunkach 2 i 3.

Tabela 8. Wyniki dotyczące skuteczności – PALOMA-3 (ocena badacza, populacja pacjentek ITT)

	Zaktualizowana analiza (termin odcięcia danych: 23.10.2015)	
	IBRANCE plus fulwestrant (N=347)	Placebo plus fulwestrant (N=174)
Przeżycie bez progresji choroby (PFS)		
Liczba zdarzeń (%)	200 (57,6)	133 (76,4)
Mediana [miesiące (95% CI)]	11,2 (9,5; 12,9)	4,6 (3,5; 5,6)
Współczynnik hazardu (95% CI) i wartość p	0,497 (0,398; 0,620), p<0,000001	
Drugorzędowe punkty końcowe		
OR [% (95% CI)]	26,2 (21,7; 31,2)	13,8 (9,0; 19,8)
OR (choroba mierzalna) [% (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)
Końcowa analiza czasu całkowitego przeżycia (OS) (data zakończenia gromadzenia danych: 13.04.2018)		
Liczba zdarzeń (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Mediana [miesiące (95% CI)]	34,9 (28,8; 40,0)	28,0 (23,6; 34,6)
Współczynnik hazardu (95% CI) i wartość p [†]	0,814 (0,644; 1,029) p=0,0429 ^{†*}	

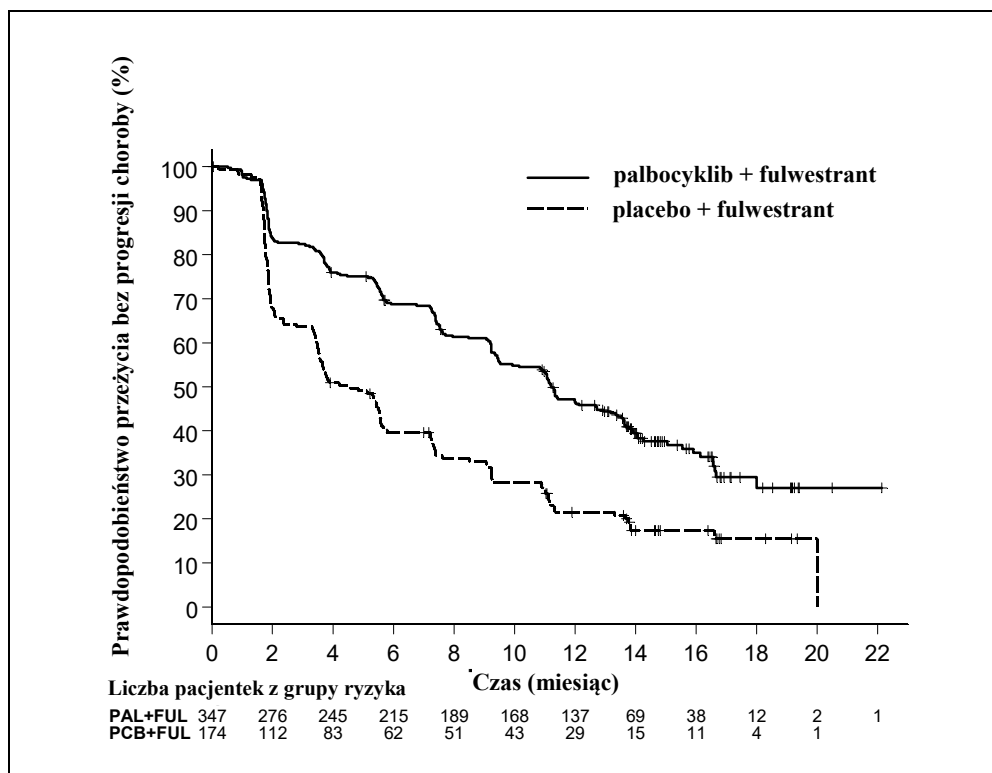
CBR = odsetek korzyści klinicznych; CI = przedział ufności; N = liczba pacjentek; OR = obiektywna odpowiedź.

Wyniki dotyczące drugorzędowych punktów końcowych oparto na potwierdzonych i niepotwierdzonych odpowiedziach na leczenie ocenianych według kryteriów RECIST 1.1.

* wartość nieistotna statystycznie

† wartość p w jednostronnym teście log-rank ze stratyfikacją ze względu na obecność przerzutów do narządów trzewnych oraz wrażliwość na wcześniejszą terapię hormonalną według randomizacji.

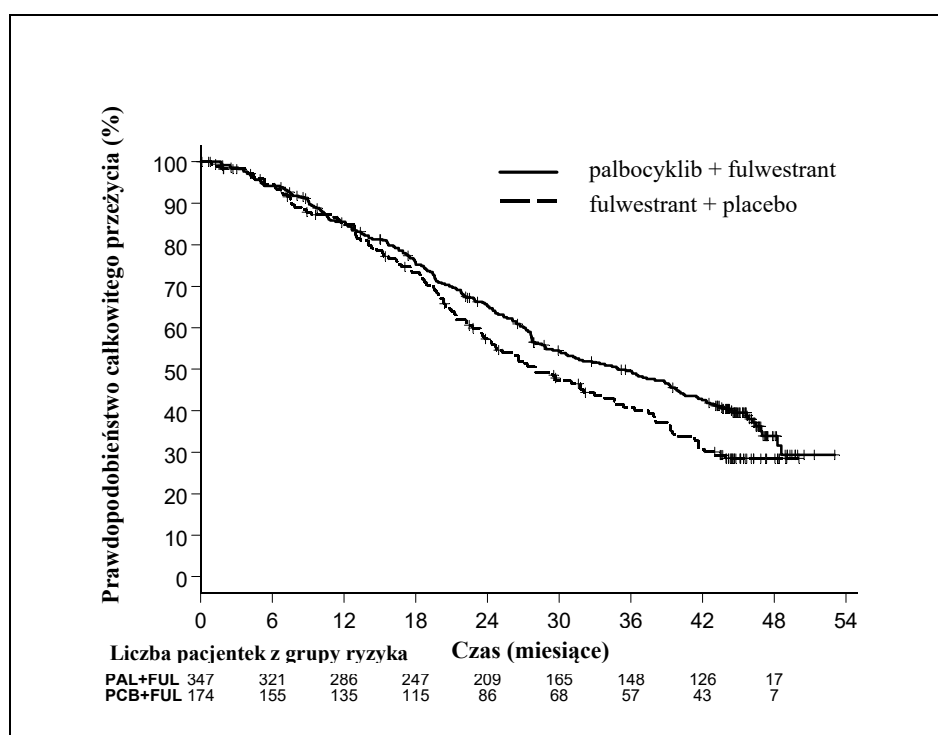
Rysunek 2. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające przeżycie bez progresji choroby (ocena badacza, populacja ITT) – badanie PALOMA-3 (data zakończenia gromadzenia danych: 23.10.2015)



FUL = fulwestrant; PAL = palbocyclob; PCB = placebo

Zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu w grupie pacjentek otrzymujących palbocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem obserwowano we wszystkich poszczególnych podgrupach pacjentek zdefiniowanych za pomocą czynników stratyfikacji i charakterystyki wyjściowej. Taki efekt był wyraźnie zauważalny u kobiet w okresie przed- i okołomenopauzalnym (HR = 0,46 [95% CI: 0,28; 0,75]) i u kobiet w okresie pomenopauzalnym (HR = 0,52 [95% CI: 0,40; 0,66]), i u pacjentek z przerzutami do narządów trzewnych (HR = 0,50 [95% CI: 0,38; 0,65]) oraz u pacjentek bez przerzutów do narządów trzewnych (HR = 0,48 [95% CI: 0,33; 0,71]). Korzyści z leczenia odnotowano również niezależnie od wcześniej stosowanych rzutów leczenia w chorobie nowotworowej z przerzutami: 0 rzutów (HR = 0,59 [95% CI: 0,37; 0,93]), 1 rzut (HR = 0,46 [95% CI: 0,32; 0,64]), 2 rzuty (HR = 0,48 [95% CI: 0,30; 0,76]) lub 3 rzuty i więcej (HR = 0,59 [95% CI: 0,28; 1,22]).

Rysunek 3. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia (populacja ITT) – badanie PALOMA-3 (data zakończenia gromadzenia danych: 13.04.2018)



FUL = fulvestrant; PAL = palbociclib; PCB = placebo

Dodatkowe wyniki analiz skuteczności leczenia (OR i TTR) oceniane w podgrupach pacjentek z przerzutami do narządów trzewnych lub bez przerzutów przedstawiono w tabeli 9.

Tabela 9. Wyniki dotyczące skuteczności leczenia w badaniu PALOMA-3 w chorobie z lub bez przerzutów do narządów trzewnych (populacja ITT)

	Choroba z przerzutami do narządów trzewnych		Choroba bez przerzutów do narządów trzewnych	
	IBRANCE plus fulvestrant (N=206)	Placebo plus fulvestrant (N=105)	IBRANCE plus fulvestrant (N=141)	Placebo plus fulvestrant (N=69)
OR [%; (95% CI)]	35,0 (28,5; 41,9)	13,3 (7,5; 21,4)	13,5 (8,3; 20,2)	14,5 (7,2; 25,0)
TTR, Mediana [miesiące (zakres)]	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 = liczba pacjentek; CI = przedział ufności; OR = obiektywna odpowiedź oparta na potwierdzonych

i niepotwierdzonych odpowiedziach na leczenie ocenianych według kryteriów RECIST 1.1; TTR = czas do pierwszej odpowiedzi nowotworu.

Oceny objawów zgłaszanych przez pacjentki dokonywano na podstawie kwestionariusza jakości życia (QLQ)-C30 Europejskiej Organizacji na rzecz Badań i Leczenia Raka (ang. European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC) i jego modułu dotyczącego raka piersi (EORTC QLQ-BR23). Łącznie 335 pacjentek z grupy przyjmującej palbocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem oraz 166 pacjentek przyjmujących fulwestrant w monoterapii wypełniło kwestionariusz przed rozpoczęciem badania i podczas co najmniej jednej wizyty po rozpoczęciu badania.

Czas do pogorszenia nasilenia bólu zdefiniowano jako czas od rozpoczęcia badania do pierwszego pojawienia się ≥ 10 punktowego wzrostu w stosunku do wartości wyjściowej punktacji określającej nasilenie bólu. Dodanie palbocyklibu do fulwestrantu korzystnie wpłynęło na objawy choroby, istotnie opóźniając czas do wystąpienia nasilenia objawów bólowych w porównaniu z grupą otrzymującą placebo i fulwestrant (mediana 8,0 miesięcy w porównaniu do 2,8 miesięcy; HR = 0,64 [95% CI: 0,49; 0,85]; $p < 0,001$).

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego IBRANCE we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu raka piersi (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę palbocyklibu scharakteryzowano u pacjentów z guzami litymi, w tym z zaawansowanym rakiem piersi, jak również u zdrowych ochotników.

Wchłanianie

Średnie maksymalne stężenie (C_{max}) palbocyklibu obserwuje się na ogół od 6 do 12 godzin po podaniu doustnym. Średnia bezwzględna biodostępność palbocyklibu po podaniu doustnej dawki 125 mg wynosi 46%. Wartości pola pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (AUC) i C_{max} w zakresie dawek od 25 mg do 225 mg na ogół zwiększają się proporcjonalnie do dawki. Po wielokrotnym podaniu raz na dobę stan stacjonarny był osiągany w ciągu 8 dni. Po wielokrotnym podaniu raz na dobę mediana wskaźnika kumulacji palbocyklibu wynosi 2,4 (zakres 1,5; 4,2).

Wpływ pokarmu

Absorpcja palbocyklibu i ekspozycja na ten produkt leczniczy były bardzo małe u około 13% populacji po podaniu na czczo. Przyjmowanie wraz z pokarmem zwiększa ekspozycję na palbocyklib u tej niewielkiej części populacji, ale nie zmienia ekspozycji na palbocyklib u pozostałej części populacji w stopniu istotnym klinicznie. W porównaniu do palbocyklibu podawanego na czczo po całonocnym poszczeniu, posiłki wysokotłuszczowe zwiększały wartości AUC_{inf} i C_{max} palbocyklibu odpowiednio o 21% i 38%, niskotłuszczowe o 12% i 27%, natomiast średniotłuszczowe o 13% i 24%, jeśli były spożywane 1 godzinę przed podaniem dawki palbocyklibu i 2 godziny po jej podaniu. Ponadto spożywanie pokarmów znacznie zmniejszało osobniczą i międzyosobniczą zmienność ekspozycji na palbocyklib. Opierając się na tych wynikach, palbocyklib należy przyjmować wraz z pokarmem (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Wiązanie palbocyklibu z białkami osocza ludzkiego *in vitro* wynosiło $\sim 85\%$ i nie zależało od stężenia produktu leczniczego. Średnie stężenie frakcji niezwiązanej (f_u) palbocyklibu w osoczu ludzkim w warunkach *in vivo* stopniowo rosło wraz z pogarszaniem się czynności wątroby. Nie stwierdzono natomiast żadnego wyraźnego trendu odnośnie średniego stężenia f_u palbocyklibu w osoczu ludzkim w warunkach *in vivo* zależnego od pogarszającej się czynności nerek. W warunkach *in vitro* wychwyt palbocyklibu przez ludzkie hepatocyty występował głównie w wyniku biernej dyfuzji. Palbocyklib nie jest substratem OATP1B1 lub OATP1B3.

Metabolizm

Badania *in vitro* i *in vivo* wykazują, że u ludzi palbocyklib w znacznym stopniu jest metabolizowany w wątrobie. Po podaniu doustnym pojedynczej dawki 125 mg palbocyklibu znakowanego ^{14}C głównymi podstawowymi szlakami metabolicznymi palbocyklibu u ludzi były utlenianie i sulfonowanie, natomiast drobniejszymi szlakami były acylowanie i glukuronidacja. Palbocyklib był głównym krążącym w osoczu metabolitem pochodzącym z produktu leczniczego.

Większość materiału była wydalana w postaci metabolitów. W kale koniugat kwasu sulfaminowego z palbocyklibem stanowił główny składnik pochodzący z produktu leczniczego i odpowiadał 25,8% podanej dawki. W badaniach *in vitro* na ludzkich hepatocytach, frakcjach cytozolowych i S9 z wątroby oraz rekombinowanych sulfotransferazach (SULT) wykazano, że główną rolę w metabolizmie palbocyklibu odgrywają CYP3A i SULT2A1.

Eliminacja

Średnia geometryczna pozornego klirensu po podaniu doustnym (CL/F) palbocyklibu wynosiła 63 l/h, natomiast średni okres półtrwania w fazie eliminacji w osoczu u pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi wynosił 28,8 godziny. Po podaniu doustnym pojedynczej dawki palbocyklibu znakowanego ^{14}C sześciu zdrowym mężczyznom, 92% (mediana) całkowitej podanej dawki znakowanej radioaktywnie odzyskano w ciągu 15 dni; główną drogą wydalania był kał (74% dawki), 17% dawki zostało wydalone z moczem. Około 2% i 7% podanej dawki palbocyklibu zostało wydalone w kale i mocz, odpowiednio, w postaci niezmienionej.

Palbocyklib nie jest inhibitorem CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, ani 2D6 w warunkach *in vitro* i nie jest induktorem CYP1A2, 2B6, 2C8 i 3A4 w stężeniach klinicznie istotnych.

W badaniach *in vitro* wykazano, że palbocyklib ma niski potencjał do hamowania aktywności nośnika anionów organicznych (OAT)1, OAT3, nośnika kationów organicznych (OCT)2, polipeptydu transportującego aniony organiczne (OATP)1B1, OATP1B3 oraz pompy eksportującej sole kwasów żółciowych (BSEP) w stężeniach istotnych klinicznie.

Szczególne populacje

Wiek, płeć i masa ciała

Opierając się na analizie właściwości farmakokinetycznych przeprowadzonej u 183 pacjentów z rakiem (50 mężczyzn i 133 kobiet w wieku od 22 do 89 lat i masie ciała w przedziale od 38 do 123 kg) stwierdzono, że płeć nie ma wpływu na ekspozycję na palbocyklib, oraz że wiek i masa ciała nie mają klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na palbocyklib.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetyka palbocyklibu nie została przeanalizowana u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Zaburzenia czynności wątroby

Dane z badania farmakokinetycznego przeprowadzonego u osób z różnym stopniem wydolności wątroby wykazały, że poziom ekspozycji na niezwiązany palbocyklib (AUC_{inf} dla frakcji niezwiązanej) był o 17% mniejszy u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A wg klasyfikacji Childa-Pugh) oraz o 34% i 77% większy odpowiednio u pacjentów z umiarkowanymi (klasa B wg klasyfikacji Childa-Pugh) i ciężkimi (klasa C wg klasyfikacji Childa-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z uczestnikami badania z prawidłową czynnością wątroby. Maksymalna ekspozycja na niezwiązaną frakcję palbocyklibu (C_{max} dla frakcji niezwiązanej) była u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby o odpowiednio 7%, 38% i 72% większa niż u uczestników badania z prawidłową czynnością wątroby. Ponadto na podstawie analizy farmakokinetyki w populacji, która obejmowała 183 pacjentów z zaawansowanym rakiem, przy czym u 40 pacjentów występowały łagodne zaburzenia czynności wątroby według klasyfikacji amerykańskiego Narodowego Instytutu Chorób Nowotworowych (NCI) [bilirubina

całkowita \leq GGN (górną granicę normy) i aminotransferaza asparaginianowa (AspAT) $>$ GGN lub bilirubina całkowita $> 1,0$ do $1,5 \times$ GGN i dowolna wartość AspAT], stwierdzono, że łagodne zaburzenia czynności wątroby nie mają wpływu na farmakokinetykę (PK) palbocyklibu.

Zaburzenia czynności nerek

Dane z badania farmakokinetycznego przeprowadzonego u osób z różnym stopniem wydolności nerek wykazały, że poziom ekspozycji na całkowity palbocyklib (AUC_{inf}) był o 39%, 42% i 31% większy u pacjentów z odpowiednio łagodnymi ($60 \text{ ml/min} \leq CrCl < 90 \text{ ml/min}$), umiarkowanymi ($30 \text{ ml/min} \leq CrCl < 60 \text{ ml/min}$) i ciężkimi ($CrCl < 30 \text{ ml/min}$) zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z uczestnikami badania z prawidłową czynnością nerek ($CrCl \geq 90 \text{ ml/min}$). Maksymalna ekspozycja na palbocyklib (C_{max}) była u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek o odpowiednio 17%, 12% i 15% większa niż u uczestników badania z prawidłową czynnością nerek. Ponadto na podstawie analizy farmakokinetyki w populacji, która obejmowała 183 pacjentów z zaawansowanym rakiem, przy czym u 73 pacjentów występowały łagodne zaburzenia czynności nerek, a u 29 pacjentów — umiarkowane, stwierdzono, że łagodne i umiarkowane zaburzenia czynności nerek nie mają wpływu na PK palbocyklibu. Nie badano farmakokinetyki palbocyklibu u pacjentów wymagających hemodializy.

Pochodzenie etniczne

W badaniu farmakokinetycznym z udziałem zdrowych ochotników wykazano, że wartości AUC_{inf} i C_{max} palbocyklibu po podaniu doustnym dawki jednorazowej były odpowiednio 30% i 35% większe u osób pochodzenia japońskiego niż u osób pochodzenia nieazjatyckiego. Obserwacji tych nie udało się jednak konsekwentnie powtórzyć w następnych badaniach z udziałem chorych na raka piersi pochodzenia japońskiego lub azjatyckiego w przypadku podania wielokrotnego. W oparciu o analizę skumulowanych danych farmakokinetycznych, danych dotyczących bezpieczeństwa i danych dotyczących skuteczności w populacjach azjatyckich i nieazjatyckich można stwierdzić, że nie ma konieczności dostosowywania dawki ze względu na przynależność do rasy azjatyckiej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach trwających do 39 tygodni, ustalenia dotyczące głównych narządów docelowych o potencjalnym znaczeniu dla ludzi obejmowały wpływ na układ limfatyczny i krwiotwórczy oraz narządy rozrodcze u samców szczurów i psów. Wpływ na metabolizm glukozy związany był ze zmianami występującymi w trzustce oraz zmianami wtórnymi oczu, zębów, nerek i tkanki tłuszczowej tylko u szczurów, które zostały odnotowane w badaniach trwających ≥ 15 tygodni. Zmiany kostne zaobserwowano tylko u szczurów po 27 tygodniach leczenia. Ogólnoustrojowe działania toksyczne obserwowano na ogół w przypadku ekspozycji istotnych klinicznie, określonych na podstawie AUC. Ponadto wpływ na układ krążenia (wydłużenie odstępu QTc, zmniejszenie czynności serca oraz zwiększenie odstępu RR i ciśnienia skurczowego) zaobserwowano u telemetrycznie monitorowanych psów przy wartościach ≥ 4 razy przewyższających kliniczną ekspozycję u ludzi w oparciu o wartość C_{max} . Po 12-tygodniowym okresie niepodawania leku nie zaobserwowano odwracalności wpływu na homeostazę glukozy, trzustkę, nerki, oczy i kości. Zaobserwowano natomiast częściową i całkowitą odwracalność wpływu leczenia na układ limfatyczny i krwiotwórczy oraz samczy układ rozrodczy, zęby i tkankę tłuszczową.

Działanie rakotwórcze

Palbocyklib oceniano w celu wykrycia działania rakotwórczego w 6-miesięcznym badaniu na myszach transgenicznych i w 2-letnim badaniu na szczurach. Palbocyklib nie wykazywał działania rakotwórczego u myszy transgenicznych w dawkach do 60 mg/kg mc./dobę [poziom niewywołujący dających się zaobserwować skutków działania (NOEL, ang. no observed effect level) około 11-krotnie większy od ekspozycji klinicznej u ludzi określonej na podstawie AUC]. Stwierdzone u szczurów zmiany nowotworowe związane ze stosowaniem palbocyklibu obejmowały zwiększoną częstość występowania nowotworów z komórek mikrogleju w ośrodkowym układzie nerwowym u samców szczura po dawce 30 mg/kg mc./dobę; u samic szczura nie stwierdzono natomiast żadnych zmian nowotworowych po dawkach do 200 mg/kg mc./dobę. Poziom NOEL dla działania rakotwórczego związanego ze stosowaniem palbocyklibu wyniósł u samców 10 mg/kg mc./dobę (około 2-krotność

ekspozycji klinicznej u ludzi określonej na podstawie AUC) i 200 mg/kg mc./dobę u samic (około 4-krotność ekspozycji klinicznej u ludzi określonej na podstawie AUC). Znaczenie kliniczne zmian nowotworowych u samców szczura w odniesieniu do ludzi jest nieznane.

Genotoksyczność

Palbocyklib nie wykazywał działania mutagennego w teście odwrotnej mutacji u bakterii (test Ames) i nie powodował strukturalnych aberracji chromosomalnych w teście aberracji chromosomów ludzkich limfocytów w warunkach *in vitro*.

Palbocyklib powodował indukcję mikrojąder poprzez działanie aneugeniczne w komórkach jajnika chomika chińskiego w warunkach *in vitro* oraz w szpiku kostnym samców szczurów w dawkach ≥ 100 mg/kg mc./dobę. Stwierdzono, że ekspozycja zwierząt na poziomie, po którym nie obserwuje się działania aneugenicznego, około 7 razy przewyższała kliniczną ekspozycję u ludzi na podstawie AUC.

Upośledzenie płodności

Palbocyklib nie wpływał na kopulację i płodność samic szczurów w żadnej dawce testowanej, do 300 mg/kg mc./dobę (około 3 razy przewyższającej kliniczną ekspozycję u ludzi w oparciu o AUC). Nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych w tkance układu rozrodczego samic w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnych dawek do 300 mg/kg mc./dobę u szczurów i do 3 mg/kg mc./dobę u psów (odpowiednio, około 5 i 3 razy przewyższających kliniczną ekspozycję u ludzi w oparciu o AUC).

Na podstawie wyników badań nieklinicznych przeprowadzonych na szczurach i psach uważa się, że palbocyklib może potencjalnie upośledzać funkcje rozrodcze i płodność u mężczyzn. Stwierdzono, że stosowanie palbocyklibu wpływa na jądra, najądrza, prostatę i pęcherzyk nasienny, powodując między innymi zmniejszenie masy narządów, ich zanik lub degenerację, hipospermię, gromadzenie się resztek komórkowych wewnątrz kanalików, zmniejszenie ruchliwości i gęstości plemników oraz zmniejszenie wydzielania. Takie objawy obserwowano u szczurów i (lub) psów na poziomie subterapeutycznym lub ≥ 9 -krotnie przewyższającym ekspozycję kliniczną u ludzi na podstawie AUC. Częściową odwracalność wpływu na samcze narządy rozrodcze zaobserwowano u szczurów i psów po, odpowiednio, 4- i 12-tygodniowym okresie niepodawania produktu leczniczego. Pomimo odnotowania powyższych działań niepożądanych na samcze narządy rozrodcze nie stwierdzono wpływu tego produktu leczniczego na kopulację lub płodność u samców szczurów przy założonych poziomach ekspozycji, 13 razy przewyższających ekspozycję kliniczną u ludzi na podstawie AUC.

Toksyczność rozwojowa

Palbocyklib jest odwracalnym inhibitorem kinaz zależnych od cyklin 4 i 6, które biorą udział w regulowaniu cyklu komórkowego. Stosowanie palbocyklibu w okresie ciąży może więc stwarzać ryzyko uszkodzenia płodu. Palbocyklib wykazywał działanie fetotoksyczne u ciężarnych zwierząt. W przypadku podawania dawek ≥ 100 mg/kg mc./dobę u szczurów obserwowano zwiększoną częstość występowania zmian szkieletowych (zwiększoną częstość występowania żebra na siódmym kręgu szyjnym). Zmniejszoną masę ciała płodów zaobserwowano u szczurów po podaniu toksycznej dla matki dawki 300 mg/kg mc./dobę (przewyższającej 3-krotnie kliniczną ekspozycję u ludzi na podstawie AUC), natomiast zwiększoną częstość występowania zmian szkieletowych, w tym małych paliczków w kończynie przedniej, zaobserwowano u królików po podaniu toksycznej dla matki dawki 20 mg/kg mc./dobę (przewyższającej 4-krotnie kliniczną ekspozycję u ludzi w oparciu o AUC). Nie badano rzeczywistego narażenia płodu ani przenikania produktu leczniczego przez łożysko.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna
Karboksymetyloskrobia sodowa typ A
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka kapsułki

Żelatyna
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Tytanu dwutlenek (E171)

Tusz do nadruku

Szelak
Tytanu dwutlenek (E171)
Amonu wodorotlenek (roztwór 28%)
Glikol propylenowy
Symetykon

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z PVC/PCTFE/PVC/aluminium zawierający 7 kapsułek twardych (1 kapsułka w gnieździe).
Każde pudełko zawiera 21 kapsułek twardych (3 blistry w opakowaniu) lub 63 kapsułki twarde (9 blistrów w opakowaniu).

Butelka z HDPE z zamknięciem z PP zawierająca 21 kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

IBRANCE 75 mg kapsułki twarde

EU/1/16/1147/001

EU/1/16/1147/002

EU/1/16/1147/007

IBRANCE 100 mg kapsułki twarde

EU/1/16/1147/003

EU/1/16/1147/004

EU/1/16/1147/008

IBRANCE 125 mg kapsułki twarde

EU/1/16/1147/005

EU/1/16/1147/006

EU/1/16/1147/009

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 9 listopada 2016

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IBRANCE 75 mg tabletki powlekane
IBRANCE 100 mg tabletki powlekane
IBRANCE 125 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

IBRANCE 75 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 75 mg palbocyklibu.

IBRANCE 100 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 100 mg palbocyklibu.

IBRANCE 125 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 125 mg palbocyklibu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

IBRANCE 75 mg tabletki powlekane

Okrągłe, jasnofioletowe tabletki powlekane o średnicy 10,3 mm z wytłoczonym napisem „Pfizer” z jednej strony i „PBC 75” z drugiej.

IBRANCE 100 mg tabletki powlekane

Owalne, zielone tabletki powlekane o wymiarach 15,0 x 8,0 mm z wytłoczonym napisem „Pfizer” z jednej strony i „PBC 100” z drugiej.

IBRANCE 125 mg tabletki powlekane

Owalne, jasnofioletowe tabletki powlekane o wymiarach 16,2 x 8,6 mm z wytłoczonym napisem „Pfizer” z jednej strony i „PBC 125” z drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy IBRANCE jest wskazany w leczeniu HR-dodatniego (receptor hormonalny), HER2-ujemnego (receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2) raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami:

- w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy;
- w skojarzeniu z fulwestrantem u kobiet po uprzedniej hormonoterapii (patrz punkt 5.1).

U kobiet w okresie przed- i okołomenopauzalnym hormonoterapię należy skojarzyć z agonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym IBRANCE powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Dawkowanie

Zalecana dawka palbocyklibu to 125 mg podawane raz na dobę przez 21 kolejnych dni, po których następuje 7 dni przerwy w leczeniu (schemat 3/1), co stanowi pełny cykl 28 dni. Leczenie produktem leczniczym IBRANCE należy kontynuować, dopóki pacjent odnosi korzyści z leczenia lub do wystąpienia nieakceptowalnych objawów toksyczności.

Podczas jednoczesnego stosowania z palbocyklibem, inhibitor aromatazy powinien być podawany zgodnie ze schematem dawkowania opisanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Leczenie kobiet w okresie przed- i okołomenopauzalnym palbocyklibem w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy należy zawsze skojarzyć z agonistą LHRH (patrz punkt 4.4).

Podczas jednoczesnego stosowania z palbocyklibem, zalecana dawka fulwestrantu to 500 mg podawane domięśniowo w dniach 1., 15. oraz 29., a następnie raz na miesiąc (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego zawierającego fulwestrant). Pacjentki w okresie przed- i okołomenopauzalnym przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego palbocyklibem i fulwestrantem oraz w jego trakcie powinny być leczone agonistami LHRH zgodnie z miejscową praktyką kliniczną.

Pacjentom należy zalecić przyjmowanie dawki produktu leczniczego każdego dnia o tej samej porze. Jeśli wystąpią wymioty lub pacjent zapomni przyjąć dawkę produktu leczniczego, nie powinien w tym samym dniu przyjmować dodatkowej dawki. Kolejną przepisaną dawkę produktu leczniczego należy przyjąć o zwykłej porze.

Dostosowanie dawki

Modyfikacja dawki produktu leczniczego IBRANCE jest zalecana w oparciu o indywidualny profil bezpieczeństwa i tolerancji.

Ograniczenie niektórych działań niepożądanych może wymagać tymczasowego przerwania lub opóźnienia przyjęcia dawki i (lub) zmniejszenia dawki albo całkowitego zaprzestania stosowania produktu leczniczego, jak zostało to przedstawione na schematach zmniejszania dawki zamieszczonych w Tabelach 1, 2 i 3 (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Tabela 1. Zalecane dostosowanie dawki produktu IBRANCE ze względu na działania niepożądane

Poziom dawki	Dawka
Zalecana dawka	125 mg/dobę
Pierwsze zmniejszenie dawki	100 mg/dobę
Drugie zmniejszenie dawki	75 mg/dobę*

* Jeśli konieczne jest dalsze zmniejszenie dawki poniżej 75 mg/dobę, należy przerwać leczenie.

Pełną morfologię krwi należy wykonać przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym IBRANCE i na początku każdego cyklu terapii, jak również w dniu 15. pierwszych 2 cykli oraz według wskazań klinicznych.

U pacjentów, u których w pierwszych 6 cyklach leczenia wystąpi neutropenia w maksymalnym nasileniu 1. lub 2. stopnia, pełną morfologię krwi należy wykonać co 3 miesiące w kolejnych cyklach, przed rozpoczęciem każdego cyklu oraz według wskazań klinicznych.

Zaleca się, aby produkt leczniczy IBRANCE podawać pacjentom, u których bezwzględna liczba neutrofili (ANC) wynosi $\geq 1000/\text{mm}^3$, a liczba płytek krwi $\geq 50\,000/\text{mm}^3$.

Tabela 2. Dostosowanie dawki produktu IBRANCE – toksyczność hematologiczna

Stopień CTCAE	Modyfikacje dawki
Stopień 1 lub 2	Modyfikacja dawki nie jest wymagana.
Stopień 3 ^a	<p><u>Dzień 1. cyklu</u> Wstrzymać podawanie IBRANCE do poprawy stanu zdrowia do stopnia ≤ 2., a następnie powtórzyć pełną morfologię krwi w ciągu 1 tygodnia. Po uzyskaniu poprawy stanu zdrowia do stopnia ≤ 2. rozpocząć kolejny cykl tą samą dawką.</p> <p><u>Dzień 15. pierwszych 2 cykli</u> W przypadku wystąpienia toksyczności 3. stopnia w dniu 15. kontynuować podawanie IBRANCE <i>aktualnie przyjmowaną dawką</i> do zakończenia cyklu, a następnie powtórzyć pełną morfologię krwi w dniu 22. W przypadku wystąpienia toksyczności 4. stopnia w dniu 22. postępować zgodnie z poniższymi wytycznymi dotyczącymi dostosowywania dawki w przypadku toksyczności 4. stopnia.</p> <p>W przypadku powolnego (> 1 tygodnia) ustępowania objawów neutropenii stopnia 3. lub neutropenii stopnia 3. nawracającej w 1. dniu kolejnych cykli należy rozważyć zmniejszenie dawki.</p>
Stopień 3 ANC ^b (< 1000 do $500/\text{mm}^3$) + gorączka $\geq 38,5^\circ\text{C}$ i (lub) zakażenie	W dowolnym czasie: Wstrzymać podawanie IBRANCE do złagodzenia objawów do stopnia ≤ 2 . Wznović przyjmowanie produktu w kolejnej mniejszej dawce.
Stopień 4 ^a	W dowolnym czasie: Wstrzymać podawanie IBRANCE do złagodzenia objawów do stopnia ≤ 2 . Wznović przyjmowanie produktu w kolejnej mniejszej dawce.

Stopnie według CTCAE wersja 4.0.

ANC = absolute neutrophil counts (całkowita liczba neutrofilów); CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (Kryteria opisujące działania niepożądane); DGN = dolna granica normy

^a Tabela odnosi się do wszystkich hematologicznych działań niepożądanych z wyjątkiem limfopenii (o ile nie wiąże się ze zdarzeniami klinicznymi, np. zakażeniami oportunistycznymi).

^b ANC: stopień 1: $\text{ANC} < \text{DGN} - 1500/\text{mm}^3$; stopień 2: $\text{ANC} 1000 - < 1500/\text{mm}^3$; stopień 3: $\text{ANC} 500 - < 1000/\text{mm}^3$; stopień 4: $\text{ANC} < 500/\text{mm}^3$.

Tabela 3. Dostosowanie dawki produktu IBRANCE – toksyczność niehematologiczna

Stopień CTCAE	Modyfikacje dawki
Stopień 1 lub 2	Modyfikacja dawki nie jest wymagana.
Toksyczność niehematologiczna stopnia ≥ 3 . (jeśli utrzymuje się pomimo leczenia)	<p>Wstrzymać do czasu złagodzenia objawów do:</p> <ul style="list-style-type: none"> stopnia ≤ 1; stopnia ≤ 2. (o ile nie uznano za zagrożenie bezpieczeństwa pacjenta) <p>Wznović przyjmowanie produktu w kolejnej mniejszej dawce.</p>

Stopnie według CTCAE wersja 4.0.

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (Kryteria opisujące działania niepożądane)

U pacjentów z ciężką postacią choroby śródmiąższowej płuc/zapalenia płuc należy całkowicie zaprzestać stosowania produktu leczniczego IBRANCE (patrz punkt 4.4).

Szczególne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowywania dawki produktu leczniczego IBRANCE u pacjentów w wieku ≥ 65 lat (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowywania dawki produktu leczniczego IBRANCE u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasy A i B wg klasyfikacji Childa-Pugh). U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg klasyfikacji Childa-Pugh) zalecana dawka produktu leczniczego IBRANCE to 75 mg raz na dobę według schematu 3/1 (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawki produktu leczniczego IBRANCE u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny [CrCl] ≥ 15 ml/min). Nie ma wystarczających danych dotyczących pacjentów wymagających hemodializ, aby wydać jakiegokolwiek zalecenia dotyczące dostosowywania dawki (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego IBRANCE u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy IBRANCE należy stosować doustnie. Tabletki można przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia (patrz punkt 5.2). Palbocyklibu nie należy przyjmować z grejpfrutami lub sokiem grejpfrutowym (patrz punkt 4.5).

Tabletki IBRANCE należy połykać w całości (przed połknięciem nie wolno ich żuć, kruszyć ani przełamywać). Tabletki nie należy przyjąć, jeśli jest rozkruszona, pęknięta lub została w jakikolwiek inny sposób uszkodzona.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Stosowanie produktów zawierających ziele dziurawca zwyczajnego (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Kobiety w wieku przed- i okołomenopauzalnym

Ze względu na mechanizm działania inhibitorów aromatazy, u kobiet w wieku przed- i okołomenopauzalnym, którym produkt leczniczy IBRANCE podawany jest w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy, obowiązkowa jest ablacja lub zahamowanie czynności jajników z zastosowaniem agonisty LHRH. Skojarzone stosowanie palbocyklibu z fulwestrantem u kobiet w wieku przed- i okołomenopauzalnym było badane tylko w skojarzeniu z agonistami LHRH.

Krytyczna choroba z przerzutami do narządów trzewnych

Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności palbocyklibu u pacjentów z krytyczną chorobą z przerzutami do narządów trzewnych (patrz punkt 5.1).

Zaburzenia hematologiczne

U pacjentów, u których wystąpiły objawy neutropenii w stopniu 3 lub 4, zalecane jest przerwanie leczenia lub zmniejszenie dawki, bądź też opóźnienie rozpoczęcia cykli leczenia. Pacjentów należy odpowiednio monitorować (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Choroba śródmiąższowa płuc/zapalenie płuc

U pacjentów leczonych produktem leczniczym IBRANCE, którzy są jednocześnie poddawani hormonoterapii może wystąpić ciężka, zagrażająca życiu lub prowadząca do zgonu choroba śródmiąższowa płuc i (lub) zapalenie płuc.

W badaniach klinicznych (PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3) u pacjentów leczonych produktem leczniczym IBRANCE przypadki choroby śródmiąższowej płuc i (lub) zapalenia płuc o dowolnym stopniu nasilenia zgłoszono u 1,4% pacjentów, stopnia 3. — u 0,1% pacjentów, a przypadków stopnia 4. lub zakończonych zgonem nie zgłoszono. Kolejne przypadki choroby śródmiąższowej płuc i (lub) zapalenia płuc, w tym zakończone zgonem zgłaszano po wprowadzeniu produktu do obrotu (patrz punkt 4.8).

Pacjentów należy obserwować w celu wykrycia objawów ze strony płuc wskazujących na chorobę śródmiąższową płuc i (lub) zapalenie płuc (np. hipoksji, kaszlu, duszności). U pacjentów z nowymi lub nasilającymi się objawami zaburzeń czynności układu oddechowego oraz u pacjentów, u których występuje podejrzenie rozwoju choroby śródmiąższowej płuc i (lub) zapalenia płuc, leczenie produktem IBRANCE należy niezwłocznie przerwać, a pacjentów poddać ocenie. U pacjentów z ciężką postacią choroby śródmiąższowej płuc lub zapalenia płuc należy całkowicie zaprzestać stosowania produktu leczniczego IBRANCE (patrz punkt 4.2).

Zakażenia

Ponieważ produkt leczniczy IBRANCE wykazuje właściwości mielosupresyjne, może powodować u pacjentów większą skłonność do zakażeń.

W randomizowanych badaniach klinicznych zakażenia zgłaszano częściej u pacjentów leczonych produktem IBRANCE, niż u pacjentów leczonych w odpowiedniej grupie kontrolnej. Zakażenia w stopniu ciężkości 3 oraz 4 występowały odpowiednio u 5,6% oraz 0,9% pacjentów leczonych produktem IBRANCE w dowolnej kombinacji produktów leczniczych (patrz punkt 4.8).

Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia objawów zakażeń i odpowiednio leczyć (patrz punkt 4.2).

Lekarze powinni poinformować pacjentów, aby niezwłocznie zgłaszali wszelkie epizody gorączki.

Zaburzenia czynności wątroby

Produkt leczniczy IBRANCE należy stosować ostrożnie u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, ściśle monitorując objawy toksyczności (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Produkt leczniczy IBRANCE należy stosować ostrożnie u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, ściśle monitorując objawy toksyczności (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów lub induktorów CYP3A4

Silne inhibitory CYP3A4 mogą prowadzić do nasilenia objawów toksyczności (patrz punkt 4.5). Podczas leczenia palbocyklibem należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A. Jednoczesne stosowanie należy rozważyć dopiero po starannej ocenie potencjalnych korzyści i ryzyka. Jeżeli stosowanie z silnym inhibitorem CYP3A4 jest nieuniknione, należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego IBRANCE do 75 mg raz na dobę. Po przerwaniu podawania silnego inhibitora należy zwiększyć dawkę produktu leczniczego IBRANCE (po 3–5 okresach półtrwania inhibitora) do dawki stosowanej przed rozpoczęciem leczenia silnym inhibitorem CYP3A (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie induktorów CYP3A może prowadzić do zmniejszenia ekspozycji na palbocyklib, a w konsekwencji do braku skuteczności. W związku z tym należy unikać jednoczesnego stosowania palbocyklibu z silnymi induktorami CYP3A4. Nie ma potrzeby dostosowywania dawki w przypadku jednoczesnego podawania palbocyklibu z umiarkowanymi induktorami CYP3A (patrz punkt 4.5).

Kobiety w wieku rozrodczym lub ich partnerzy

Podczas stosowania produktu leczniczego IBRANCE kobiety w wieku rozrodczym lub ich partnerzy muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji (patrz punkt 4.6).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Palbocyklib jest metabolizowany głównie przez CYP3A i enzym sulfotransferazę SULT2A1. *In vivo* palbocyklib jest słabym, zależnym od czasu inhibitorem CYP3A.

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę palbocyklibu

Wpływ inhibitorów CYP3A

Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek 200 mg itrakonazolu i pojedynczej dawki 125 mg palbocyklibu spowodowało zwiększenie całkowitej ekspozycji na palbocyklib (AUC_{inf}) i maksymalnego stężenia (C_{max}) odpowiednio o około 87% i 34% w stosunku do podawania pojedynczej dawki 125 mg palbocyklibu w monoterapii.

Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A, w tym między innymi: klarytromycyny, indynawiru, itrakonazolu, ketokonazolu, lopinawiru/rytonawiru, nefazodonu, nelfinawiru, posakonazolu, sakwinawiru, telaprewiru, telitromycyny i worykonazolu, jak również grejpfrutów lub soku grejpfrutowego (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Nie ma konieczności dostosowywania dawki w przypadku łagodnych i umiarkowanych inhibitorów CYP3A.

Wpływ induktorów CYP3A

Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek 600 mg ryfampicyny i pojedynczej dawki 125 mg palbocyklibu spowodowało zmniejszenie AUC_{inf} i C_{max} palbocyklibu odpowiednio o 85% i 70% w stosunku do podawania pojedynczej dawki 125 mg palbocyklibu w monoterapii.

Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP3A, w tym między innymi: karbamazepiny, enzalutamidu, fenytoiny, ryfampicyny i ziela dziurawca zwyczajnego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek dobowych 400 mg modafinilu, umiarkowanego induktora CYP3A, i pojedynczej dawki 125 mg produktu leczniczego IBRANCE spowodowało zmniejszenie AUC_{inf} i C_{max} palbocyklibu odpowiednio o 32% i 11% w stosunku do podawania pojedynczej dawki 125 mg produktu leczniczego IBRANCE w monoterapii. Nie ma potrzeby dostosowywania dawki w przypadku podawania umiarkowanych induktorów CYP3A (patrz punkt 4.4).

Wpływ na leki hamujące wydzielanie kwasu żołądkowego

Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek rabeprazolu, inhibitora pompy protonowej (IPP), z jedną tabletką 125 mg produktu IBRANCE na czczo nie miało wpływu na szybkość i ilość wchłaniania palbocyklibu w porównaniu z przyjęciem samej tabletki 125 mg produktu IBRANCE.

W związku ze zmniejszonym wpływem na pH żołądka antagonistów receptora H₂ i działających miejscowo leków zobojętniających kwas żołądkowy w porównaniu do IPP nie oczekuje się klinicznie

istotnego wpływu antagonistów receptora H2 lub miejscowo działających leków zobojętniających na ekspozycję palbocyklibu.

Wpływ palbocyklibu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Palbocyklib w dawce 125 mg/dobę w stanie stacjonarnym jest słabym, zależnym od czasu inhibitorem CYP3A. Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek palbocyklibu z midazolamem spowodowało zwiększenie AUC_{inf} oraz C_{max} midazolamu odpowiednio o 61% i 37% w porównaniu do podawania midazolamu w monoterapii.

Może zaistnieć konieczność zmniejszenia dawki wrażliwych na metabolizm substratów CYP3A o wąskim indeksie terapeutycznym (np. alfentanylu, cyklosporyny, dihydroergotaminy, ergotaminy, ewerolimusu, fentanylu, pimozydu, chinidyny, syrolimusu i takrolimusu) w przypadku jednoczesnego podawania z produktem leczniczym IBRANCE, ponieważ IBRANCE może zwiększać ich ekspozycję.

Interakcje farmakologiczne między palbocyklibem i letrozolem

Dane z oceny interakcji farmakologicznych w badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z rakiem piersi wykazały brak interakcji między palbocyklibem i letrozolem w przypadku jednoczesnego podawania tych produktów leczniczych.

Wpływ tamoksyfenu na ekspozycję na palbocyklib

Dane z badania interakcji farmakologicznych prowadzonego z udziałem zdrowych mężczyzn wykazały, że ekspozycje na palbocyklib były podobne w przypadku jednoczesnego podawania pojedynczej dawki palbocyklibu z wielokrotnymi dawkami tamoksyfenu oraz palbocyklibu w monoterapii.

Interakcje farmakologiczne między palbocyklibem i fulwestrantem

Dane z badania klinicznego z udziałem pacjentów z rakiem piersi wykazały brak istotnych klinicznie interakcji między palbocyklibem i fulwestrantem, gdy oba te produkty lecznicze były podawane jednocześnie.

Interakcje farmakologiczne między palbocyklibem i doustnymi środkami antykoncepcyjnymi

Nie przeprowadzono badań interakcji farmakologicznych palbocyklibu z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi (patrz punkt 4.6).

Badania *in vitro* z uwzględnieniem nośników

W oparciu o dane z badań *in vitro* przewiduje się, że palbocyklib hamuje transport regulowany przez jelitową glikoproteinę P (P-gp) i białko oporności raka piersi (BCRP). Z tego względu jednoczesne podawanie palbocyklibu z produktami leczniczymi, które są substratami P-gp (np. digoksyną, dabigatranem, kolchicyną) lub BCRP (np. prawastatyną, rozuwastatyną, sulfasalazyną), może zwiększać ich efekt terapeutyczny i działania niepożądane.

W oparciu o dane z badań *in vitro* palbocyklib może hamować wychwyt nośnika kationu organicznego OCT1, a następnie zwiększać ekspozycję na substraty tego nośnika (np. metforminę).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/ antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym, które przyjmują ten produkt leczniczy lub ich partnerzy płci męskiej powinni stosować odpowiednie metody antykoncepcji (np. podwójne zabezpieczenie) w trakcie leczenia i przez co najmniej 3 tygodnie (kobiety) lub 14 tygodni (mężczyźni) po jego zakończeniu

(patrz punkt 4.5).

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania palbocyklibu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Produkt leczniczy IBRANCE nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

Ani u ludzi, ani na zwierzętach nie przeprowadzono badań oceniających wpływ palbocyklibu na wytwarzanie mleka, obecność palbocyklibu w mleku ludzkim i wpływ palbocyklibu na dziecko karmione piersią. Nie wiadomo, czy palbocyklib przenika do mleka ludzkiego. Pacjentki otrzymujące palbocyklib nie powinny karmić piersią.

Płodność

Nie stwierdzono wpływu na cykl rujowy (samice szczurów), ani kopulację i płodność u szczurów (samce lub samice) w nieklinicznych badaniach nad reprodukcją. Nie uzyskano jednak żadnych danych klinicznych dotyczących płodności u ludzi. Wyniki badań dotyczących męskich narządów rozrodczych (zwyrodnienie kanalików nasiennych w jądrach, hipospermia najądrzy, zmniejszona ruchliwość plemników i gęstość nasienia oraz zmniejszone wydzielanie gruczołu krokowego) uzyskane w nieklinicznych badaniach bezpieczeństwa wykazały, że stosowanie palbocyklibu może negatywnie wpływać na płodność u mężczyzn (patrz punkt 5.3). W związku z tym przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym IBRANCE mężczyźni powinni rozważyć przechowywanie nasienia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy IBRANCE wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Produkt leczniczy IBRANCE może jednak powodować zmęczenie i w związku z tym pacjenci powinni zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu leczniczego IBRANCE został ustalony na podstawie danych zebranych od 872 pacjentów z HR-dodatnim, HER2-ujemnym zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami, którzy otrzymywali palbocyklib w skojarzeniu z hormonoterapią (N=527 w połączeniu z letrozolem i N=345 w połączeniu z fulwestrantem) w randomizowanych badaniach klinicznych.

Najczęściej występującymi ($\geq 20\%$) działaniami niepożądanymi o dowolnym stopniu ciężkości zgłaszanymi u pacjentów otrzymujących palbocyklib w randomizowanych badaniach klinicznych były: neutropenia, zakażenia, leukopenia, zmęczenie, nudności, zapalenie jamy ustnej, niedokrwistość, biegunka, łysienie i małopłytkowość. Najczęściej występującymi ($\geq 2\%$) działaniami niepożądanymi palbocyklibu w stopniu ciężkości ≥ 3 były: neutropenia, leukopenia, zakażenia, niedokrwistość, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), zmęczenie i zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT).

Dawkę zmniejszono lub zmodyfikowano z powodu jakiegokolwiek działania niepożądanego u 38,4% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy IBRANCE w randomizowanych badaniach klinicznych, niezależnie od kombinacji produktów leczniczych.

Stosowanie produktu leczniczego trwale przerwano z powodu wystąpienia jakiegokolwiek działania niepożądanego u 5,2% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy IBRANCE w randomizowanych badaniach klinicznych, niezależnie od kombinacji produktów leczniczych.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W Tabeli 4 przedstawiono działania niepożądane zebrane na podstawie danych pacjentów biorących udział w 3 randomizowanych badaniach klinicznych. Mediana czasu trwania leczenia palbocyklibem na podstawie danych w momencie ostatecznej analizy całkowitego przeżycia (OS) wynosiła 14,8 miesiąca.

W Tabeli 5 przedstawiono odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych stwierdzone w połączonych zbiorach danych pochodzących z 3 badań z randomizacją.

Działania niepożądane podano według klasyfikacji układów i narządów oraz kategorii częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) i niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane zostały uszeregowane według malejącego nasilenia.

Tabela 4. Działania niepożądane zebrane z 3 randomizowanych badaniach klinicznych (N=872)

Klasyfikacja układów i narządów Częstość Preferowane terminy ^a (PT)	Wszystkie stopnie n (%)	Stopień 3 n (%)	Stopień 4 n (%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze <i>Bardzo często</i> Zakażenia ^b	516 (59,2)	49 (5,6)	8 (0,9)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego <i>Bardzo często</i> Neutropenia ^c Leukopenia ^d Niedokrwistość ^e Małopłytkowość ^f <i>Często</i> Gorączka neutropeniczna	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)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania <i>Bardzo często</i> Zmniejszenie apetytu	152 (17,4)	8 (0,9)	0 (0,0)
Zaburzenia układu nerwowego <i>Często</i> Zaburzenia smaku	79 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zaburzenia oka <i>Często</i> Niewyraźne widzenie Zwiększone łzawienie Zespół suchego oka	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)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia <i>Często</i> Krwawienie z nosa ILD/zapalenie płuc ^{*,i}	77 (8,8) 12 (1,4)	0 (0,0) 1 (0,1)	0 (0,0) 0 (0,0)
Zaburzenia żołądka i jelit <i>Bardzo często</i> Zapalenie jamy ustnej ^g Nudności Biegunka Wymioty	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)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej <i>Bardzo często</i> Wysypka ^h	158 (18,1)	7 (0,8)	0 (0,0)

Klasyfikacja układów i narządów Częstość Preferowane terminy ^a (PT)	Wszystkie stopnie n (%)	Stopień 3 n (%)	Stopień 4 n (%)
Łysienie	234 (26,8)	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Suchość skóry	93 (10,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Niezbyt często</i>			
Toczeń rumieniowaty skórny*	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
<i>Bardzo często</i>			
Zmęczenie	362 (41,5)	23 (2,6)	2 (0,2)
Astenia	118 (13,5)	14 (1,6)	1 (0,1)
Gorączka	115 (13,2)	1 (0,1)	0 (0,0)
Badania diagnostyczne			
<i>Bardzo często</i>			
Zwiększenie aktywności ALAT	92 (10,6)	18 (2,1)	1 (0,1)
Zwiększenie aktywności AspAT	99 (11,4)	25 (2,9)	0 (0,0)

ALAT = aminotransferaza alaninowa; AspAT = aminotransferaza asparaginianowa; ILD = choroba śródmiąższowa płuc; N/n = liczba pacjentów

* Działanie niepożądane zidentyfikowane po wprowadzeniu produktu do obrotu.

^a PT zostały wymienione zgodnie z klasyfikacją MedDRA 17.1.

^b Zakażenia obejmują wszystkie PT uwzględnione w Zakażeniach i zarażeniach pasożytniczych zgodnie z Klasyfikacją układów i narządów.

^c Neutropenia obejmuje następujące PT: neutropenia, zmniejszenie liczby neurofilów.

^d Leukopenia obejmuje następujące PT: leukopenia, zmniejszenie liczby leukocytów.

^e Niedokrwistość obejmuje następujące PT: niedokrwistość, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie hematokrytu.

^f Małopłytkowość obejmuje następujące PT: małopłytkowość, zmniejszenie liczby płytek krwi.

^g Zapalenie jamy ustnej obejmuje następujące PT: aftowe zapalenie jamy ustnej, zapalenie warg, zapalenie języka, glossodynia, owrzodzenia jamy ustnej, zapalenie błon śluzowych, ból w jamie ustnej, dyskomfort jamy ustnej i gardła, ból jamy ustnej i gardła, zapalenie jamy ustnej.

^h Wysypka obejmuje następujące PT: wysypka, wysypka grudkowo-plamista, swędząca wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka grudkowa, zapalenie skóry, wysypka trądzikopodobna, toksyczne wykwity skórne.

ⁱ ILD/zapalenie płuc obejmuje wszystkie zgłoszone PT ujęte w wąskim zakresie znaczeniowym terminu standaryzowanego MedDRA „choroba śródmiąższowa płuc”.

Tabela 5. Odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych stwierdzone w połączonych zbiorach danych pochodzących z 3 badań z randomizacją (N = 872)

Odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych	IBRANCE plus letrozol albo fulwestrant			Grupy porównawcze*		
	Wszystkie stopnie nasilenia %	Stopień 3 %	Stopień 4 %	Wszystkie stopnie nasilenia %	Stopień 3 %	Stopień 4 %
Zmniejszenie liczby WBC	97,4	41,8	1,0	26,2	0,2	0,2
Zmniejszenie liczby neutrofili	95,6	57,5	11,7	17,0	0,9	0,6
Niedokrwistość	80,1	5,6	nd.	42,1	2,3	nd.
Zmniejszenie liczby płytek krwi	65,2	1,8	0,5	13,2	0,2	0,0
Zwiększona aktywność AspAT	55,5	3,9	0,0	43,3	2,1	0,0
Zwiększona aktywność ALAT	46,1	2,5	0,1	33,2	0,4	0,0

WBC = krwinki białe; AspAT = aminotransferaza asparaginianowa; ALAT = aminotransferaza alaninowa; N = liczba pacjentów; nd. = nie dotyczy.

Uwaga: Nasilenie odchylen w wynikach badań laboratoryjnych stopniowane jest według klasyfikacji NCI CTCAE wersja 4.0.

* letrozol lub fulwestrant

Opis wybranych działań niepożądanych

Ogółem, neutropenię dowolnego stopnia stwierdzono u 716 (82,1%) pacjentów otrzymujących produkt leczniczy IBRANCE, niezależnie od kombinacji produktów leczniczych. Neutropenię stopnia 3. odnotowano u 500 (57,3%) pacjentów, natomiast neutropenię stopnia 4. odnotowano u 97 (11,1%) pacjentów (patrz Tabela 4).

Mediana czasu do wystąpienia pierwszego epizodu neutropenii dowolnego stopnia wynosiła 15 dni (12–700 dni), a mediana czasu trwania neutropenii stopnia ≥ 3 . wynosiła 7 dni we wszystkich 3 randomizowanych badaniach klinicznych.

Gorączkę neutropeniczną odnotowano u 0,9% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy IBRANCE w skojarzeniu z fulwestrantem oraz u 1,7% pacjentów otrzymujących palbocyklib w skojarzeniu z letrozolem.

Neutropenię z gorączką odnotowano u około 2% pacjentów poddanych działaniu produktu leczniczego IBRANCE, biorąc pod uwagę cały program badań klinicznych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania palbocyklibu mogą wystąpić zarówno objawy toksyczności ze strony przewodu pokarmowego (np. nudności, wymioty), jak i toksyczność hematologiczna (np. neutropenia). Należy wówczas zastosować u pacjenta ogólne leczenie wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: L01XE33.

Mechanizm działania

Palbocyklib jest wysoce selektywnym, odwracalnym inhibitorem kinaz zależnych od cyklin (CDK) 4 i 6. Cyklina D1 i CDK4/6 są aktywowane poprzez różnorodne szlaki sygnałowe, co w konsekwencji prowadzi do proliferacji komórek.

Działanie farmakodynamiczne

Poprzez hamowanie aktywności CDK4/6, palbocyklib zmniejsza proliferację komórek, blokując przejście cyklu komórkowego z fazy G1 do fazy S. Wyniki testów palbocyklibu w panelu molekularnie profilowanych linii komórkowych raka piersi wykazały wysoką aktywność wobec luminalnych nowotworów piersi, a zwłaszcza nowotworów piersi ER-dodatnich. W badanych liniach komórkowych utrata funkcji białka retinoblastomy (Rb) była związana z mniejszą aktywnością palbocyklibu. Jednak w badaniu obserwacyjnym ze świeżymi próbkami guza nie zaobserwowano związku między ekspresją RB1 a odpowiedzią na nowotwór. Podobnie nie zaobserwowano związku podczas badania odpowiedzi na palbocyklib w modelach *in vivo* z wykorzystaniem ksenograftów

pobranych od pacjentów (modele PDX). Dostępne dane kliniczne zostały umieszczone w punkcie dotyczącym skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania (patrz punkt 5.1).

Elektrofizjologia serca

Wpływ palbocyklibu na odstęp QT skorygowany dla częstości rytmu serca (QTc) został oceniony na podstawie zsynchronizowanego zapisu EKG oceniającego zmianę od wartości początkowej oraz odpowiadających temu danych farmakokinetycznych zebranych od 77 pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi. Palbocyklib nie powodował klinicznie istotnego wydłużenia QTc w zalecanej dawce 125 mg na dobę (schemat 3/1).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Randomizowane badanie kliniczne III fazy PALOMA-2: IBRANCE w skojarzeniu z letrozolem

Skuteczność palbocyklibu w skojarzeniu z letrozolem w porównaniu do letrozolu w skojarzeniu z placebo oceniano w międzynarodowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo, wielośrodkowym badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych z udziałem kobiet z ER-dodatnim, HER2-ujemnym miejscowo zaawansowanym rakiem piersi niepodlegającym resekcji lub radioterapii z intencją wyleczenia albo rakiem piersi z przerzutami, które nie były wcześniej poddawane systemowemu leczeniu przeciwnowotworowemu z powodu choroby zaawansowanej.

Łącznie 666 kobiet w okresie pomenopauzalnym zostało losowo przydzielonych w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej palbocyklib w skojarzeniu z letrozolem lub do grupy otrzymującej placebo w skojarzeniu z letrozolem i poddanych stratyfikacji w zależności od miejsca występowania choroby (nowotwór z przerzutami do narządów trzewnych w porównaniu do nowotworu bez przerzutów do narządów trzewnych), okresu wolnego od choroby od zakończenia terapii (neo)adjuwantowej do nawrotu choroby (*de novo* z przerzutami w porównaniu do ≤ 12 miesięcy w porównaniu do >12 miesięcy) oraz w zależności od rodzaju wcześniej stosowanych (neo)adjuwantowych terapii przeciwnowotworowych (stosowana wcześniej hormonoterapia w porównaniu do niestosowanej wcześniej hormonoterapii). Pacjentki z zaawansowanym, objawowym rozsiewem do narządów trzewnych, które były narażone na wystąpienie w krótkim czasie powikłań zagrażających życiu (w tym pacjentki z rozległymi, niekontrolowanymi wysiękami [opłucnowym, osierdziowym, otrzewnowym], zapaleniem naczyń chłonnych płucnych i z ponad 50% zajęciem wątroby) nie zostały włączone do badania.

Pacjentki przez cały czas były poddawane ustalonemu leczeniu aż do wystąpienia obiektywnej progresji choroby, nasilenia objawów choroby, niedopuszczalnej toksyczności, zgonu lub wycofania zgody na udział w badaniu klinicznym, którekolwiek nastąpiło pierwsze. Zamiana między grupami leczenia nie była dozwolona.

Pacjentki z grup leczenia otrzymujących palbocyklib w skojarzeniu z letrozolem oraz placebo w skojarzeniu z letrozolem zostały bardzo dobrze dopasowane pod względem wyjściowych cech demograficznych i prognostycznych. Mediana wieku pacjentek uczestniczących w tym badaniu wynosiła 62 lata (zakres 28; 89); 48,3% pacjentek otrzymywało chemioterapię, 56,3% otrzymywało terapię antyhormonalną w leczeniu (neo)adjuwantowym przed rozpoznaniem u nich zaawansowanego raka piersi, natomiast 37,2 % pacjentek nie otrzymywało wcześniej systemowego leczenia (neo)adjuwantowego. U większości pacjentek (97,4%) stwierdzono przerzuty nowotworowe na początku badania, przy czym u 23,6% pacjentek stwierdzono przerzuty jedynie do kości, natomiast u 49,2% pacjentek wystąpiły przerzuty do narządów trzewnych.

Pierwszorzędnym punktem końcowym badania był czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS), oceniany przez badacza według kryteriów oceny odpowiedzi w guzach litych (ang. Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST) wersja 1.1. Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności uwzględniały obiektywną odpowiedź (OR), odsetek korzyści klinicznych (CBR), bezpieczeństwo oraz zmiany w jakości życia (QoL).

W dniu zaprzestania gromadzenia danych, 26 lutego 2016, w badaniu zrealizowano podstawowy cel, jakim było wydłużenie PFS. Odnoszony współczynnik hazardu (HR) wyniósł 0,576 (95% przedział ufności [CI]: 0,46; 0,72) na korzyść palbocyklibu w skojarzeniu z letrozolem; jednostronna wartość $p < 0,000001$ w stratyfikowanym teście log-rank. Zaktualizowaną analizę pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych przeprowadzono po dodatkowych 15 miesiącach okresu kontrolnego (data zaprzestania gromadzenia danych: 31 maja 2017). Łącznie odnotowano 405 zdarzeń PFS, w tym 245 zdarzeń (55,2%) w grupie otrzymującej palbocyklib z letrozolem oraz 160 zdarzeń (72,1%) w grupie porównawczej.

W tabeli 6 przedstawiono wyniki oceny skuteczności oparte na pierwotnej i zaktualizowanej analizie danych z badania PALOMA-2 ocenianych przez badacza oraz niezależną komisję.

Tabela 6. PALOMA-2 (populacja pacjentek zakwalifikowanych do leczenia, ITT) – wyniki dotyczące skuteczności oparte na danych z dnia zaprzestania ich gromadzenia do analizy pierwotnej oraz zaktualizowanej

	Analiza pierwotna (dzień zaprzestania gromadzenia danych: 26 lutego 2016)		Analiza zaktualizowana (dzień zaprzestania gromadzenia danych: 31 maja 2017)	
	IBRANCE plus letrozol (N = 444)	Placebo plus letrozol (N = 222)	IBRANCE plus letrozol (N = 444)	Placebo plus letrozol (N = 222)
Czas przeżycia wolny od progresji choroby według oceny badacza				
Liczba zdarzeń (%)	194 (43,7)	137 (61,7)	245 (55,2)	160 (72,1)
Mediana PFS [miesiące (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)
Współczynnik ryzyka [(95% CI) i wartość p]	0,576 (0,463; 0,718), p < 0,000001		0,563 (0,461; 0,687), p < 0,000001	
Czas przeżycia wolny od progresji choroby według niezależnej oceny				
Liczba zdarzeń (%)	152 (34,2)	96 (43,2)	193 (43,5)	118 (53,2)
Mediana PFS [miesiące (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)
Współczynnik ryzyka (95% CI) i wartość p w teście jednostronnym	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* choroba mierzalna [% (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)

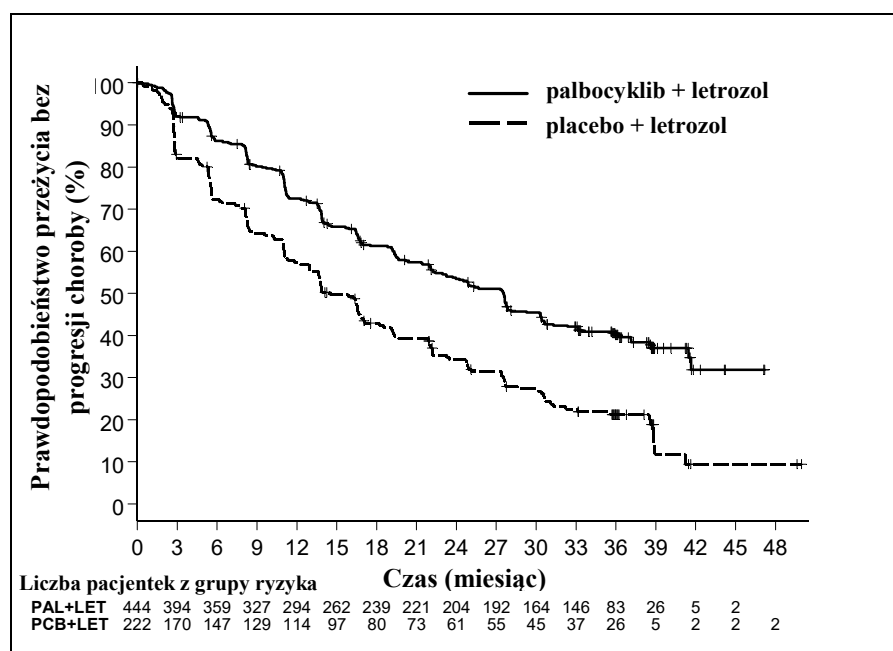
N = liczba pacjentek; CI = przedział ufności; NE = nie do oszacowania; OR = obiektywna odpowiedź;

CBR = odpowiedź korzystna klinicznie; PFS = czas przeżycia wolny od progresji choroby

* Wyniki dotyczące drugorzędowych punktów końcowych oparto na potwierdzonych i niepotwierdzonych odpowiedziach na leczenie ocenianych według kryteriów RECIST 1.1.

Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające PFS w oparciu o zaktualizowane dane z dnia zaprzestania gromadzenia danych, 31 maja 2017, przedstawiono na rysunku 1 poniżej.

Rysunek 1. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające przeżycie bez progresji choroby (ocena badacza, populacja ITT) – badanie PALOMA-2 (31 maja 2017)



PAL = palbocyclob; LET = letrozol; PCB = placebo

W celu sprawdzenia wewnętrznej spójności efektów leczenia przeprowadzono szereg analiz PFS we wcześniej zdefiniowanych, w oparciu o czynniki prognostyczne oraz charakterystykę wyjściową, podgrupach. Zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu na korzyść schematu leczenia opartego na skojarzeniu palbocyclobu z letrozolem obserwowano we wszystkich poszczególnych podgrupach zdefiniowanych za pomocą czynników stratyfikacji i charakterystyki wyjściowej zarówno w analizie pierwotnej, jak i zaktualizowanej.

Biorąc pod uwagę dane uzyskane w dniu zaprzestania gromadzenia danych, 31 maja 2017, zmniejszenie ryzyka w dalszym ciągu utrzymywało się w następujących podgrupach: (1) u pacjentek z przerzutami do narządów trzewnych [HR = 0,62 (95% CI: 0,47; 0,81), mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (mPFS) 19,3 wobec 12,3 miesiąca] lub bez przerzutów do narządów trzewnych [HR = 0,50 (95% CI: 0,37, 0,67), mPFS = 35,9 miesiąca wobec 17,0 miesięcy] oraz (2) u pacjentek z przerzutami jedynie do kości [HR = 0,41 (95% CI: 0,26; 0,63], mPFS = 36,2 miesiąca wobec 11,2 miesiąca] lub bez przerzutów jedynie do kości [HR 0,62 (95% CI: 0,50; 0,78), mPFS = 24,2 miesiąca wobec 14,5 miesiąca]. Podobnie zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu w grupie pacjentek otrzymujących palbocyclob w skojarzeniu z letrozolem odnotowano u 512 pacjentek z rakiem wykazującym ekspresję białka Rb w badaniu immunohistochemicznym (IHC) [HR = 0,543 (95% CI: 0,433; 0,681], mPFS = 27,4 miesiąca wobec 13,7 miesiąca). U 51 pacjentek z nowotworami niewykazującymi ekspresji białka Rb w badaniu IHC [HR = 0,868 (95% CI: 0,424; 1,777], mPFS = 23,2 miesiąca wobec 18,5 miesiąca), nie zaobserwowano różnicy między grupą otrzymującą palbocyclob w skojarzeniu z letrozolem a grupą otrzymującą placebo w skojarzeniu z letrozolem.

Dodatkowe dane dotyczące skuteczności [OR i czas do uzyskania odpowiedzi (TTR)] ocenione w podgrupie pacjentek z lub bez przerzutów do narządów trzewnych w oparciu o zaktualizowane dane uzyskane w dniu zaprzestania gromadzenia danych, 31 maja 2017, zostały przedstawione w Tabeli 7.

Tabela 7. Wyniki dotyczące skuteczności leczenia u pacjentek z przerzutami lub bez przerzutów do narządów trzewnych w badaniu PALOMA-2 (populacja ITT; data zaprzestania gromadzenia danych: 31 maja 2017)

	Choroba z przerzutami do narządów trzewnych		Choroba bez przerzutów do narządów trzewnych	
	IBRANCE plus letrozol (N = 214)	Placebo plus letrozol (N = 110)	IBRANCE plus letrozol (N = 230)	Placebo plus letrozol (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, mediana [miesiące (zakres)]	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 = liczba pacjentek; CI = przedział ufności; OR = obiektywna odpowiedź oparta na potwierdzonych i niepotwierdzonych odpowiedziach na leczenie ocenianych według kryteriów RECIST 1.1; TTR = czas do pierwszej odpowiedzi nowotworu

W trakcie przeprowadzania zaktualizowanych analiz, mediana czasu od momentu randomizacji do momentu zastosowania kolejnej terapii wynosiła 38,8 miesiąca w grupie otrzymującej palbocyklib w skojarzeniu z letrozolem oraz 28,8 miesiąca w grupie otrzymującej placebo w skojarzeniu z letrozolem, HR 0,73 (95% CI: 0,58, 0,91).

Randomizowane badanie kliniczne III fazy PALOMA-3: IBRANCE w skojarzeniu z fulwestrantem

Skuteczność palbocyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem w porównaniu do fulwestrantu w skojarzeniu z placebo oceniano w międzynarodowym, randomizowanym, wielośrodkowym badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych z udziałem kobiet z HR-dodatnim, HER2-ujemnym miejscowo zaawansowanym nowotworem piersi nie podlegającym resekcji lub radioterapii z intencją wyleczenia albo rakiem piersi z przerzutami, niezależnie od ich statusu menopauzalnego, u których progresja choroby nastąpiła po wcześniejszej hormonoterapii w ramach leczenia (neo)adjuwantowego lub leczenia choroby z przerzutami.

Ogółem 521 kobiet w okresie przed-, około- i pomenopauzalnym, u których progresja choroby nastąpiła w czasie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia adjuwantowej terapii hormonalnej lub w czasie bądź w ciągu 1 miesiąca od zakończenia wcześniejszej hormonoterapii w zaawansowanym stadium choroby, przydzielono losowo w stosunku 2:1 do grupy pacjentek otrzymujących palbocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem lub do grupy pacjentek otrzymujących placebo w skojarzeniu z fulwestrantem i poddano stratyfikacji w zależności od udokumentowanej wrażliwości na wcześniejszą terapię hormonalną, statusu menopauzalnego na wejściu do badania (okres przed- i okołomenopauzalny w porównaniu do okresu pomenopauzalnego) i obecności przerzutów do narządów trzewnych. Kobiety w wieku przed- i okołomenopauzalnym otrzymywały goserelinę, agonistę LHRH. Pacjentki z zaawansowanym, objawowym masywnym rozsiewem do narządów trzewnych, które były narażone w krótkim czasie na powikłania zagrażające życiu (w tym pacjentki z rozległymi, niekontrolowanymi wysiękami [opłucnowym, osierdziowym, otrzewnowym], zapaleniem naczyń chłonnych płucnych i z ponad 50% zajęciem wątroby) nie zostały włączone do badania.

Pacjentki przez cały czas były poddawane ustalonemu leczeniu aż do wystąpienia obiektywnej progresji choroby, nasilenia objawów choroby, niedopuszczalnej toksyczności, śmierci lub wycofania zgody na udział w badaniu klinicznym, którekolwiek nastąpiło pierwsze. Zmiany między grupami leczenia nie było dozwolone.

Pacjentki z grup otrzymujących palbocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem oraz placebo w skojarzeniu z fulwestrantem zostały bardzo dobrze dopasowane pod względem wyjściowych cech demograficznych i prognostycznych. Mediana wieku pacjentek włączonych do tego badania wynosiła 57 lat (zakres 29; 88). W każdej grupie leczenia większość pacjentek była rasy białej, wykazywała udokumentowaną wrażliwość na wcześniejszą terapię hormonalną i była po menopauzie. Około 20% pacjentek było w wieku przed- lub okołomenopauzalnym. U wszystkich pacjentek zastosowano wcześniejsze leczenie systemowe, a większość pacjentek w każdej grupie leczenia otrzymywała

wcześniej chemioterapię z powodu pierwotnej diagnozy. U ponad połowy pacjentek (62%) stan wydolności fizycznej według klasyfikacji ECOG wynosił 0,60% i występowały przerzuty do narządów trzewnych. Wcześniej poddawanych więcej niż 1 schematowi leczenia hormonalnego z powodu pierwotnej diagnozy było 60% pacjentek.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był czas przeżycia bez progresji choroby według oceny badacza oszacowany na podstawie kryteriów RECIST 1.1. Wspomagające analizy PFS były oparte na niezależnej centralnej ocenie radiologicznej. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały OR, CBR, czas całkowitego przeżycia (OS), bezpieczeństwo oraz czas do pogorszenia (TTD) nasilenia bólu.

W badaniu zrealizowano pierwszorzędowny punkt końcowy, wydłużenie PFS ocenianego przez badacza podczas analizy okresowej przeprowadzanej po osiągnięciu 82% planowanych zdarzeń PFS; wyniki przekroczyły określoną wcześniej granicę skuteczności wyznaczoną metodą Haybittle-Peto ($\alpha=0,00135$), wykazując statystycznie istotnie wydłużenie PFS oraz klinicznie istotny wpływ leczenia.

Bardziej szczegółowe informacje na temat danych dotyczących skuteczności przedstawiono w Tabeli 8.

Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 45 miesięcy przeprowadzano końcową analizę OS na podstawie 310 zdarzeń (60% zrandomizowanych pacjentek). Zaobserwowano różnicę wynoszącą 6,9 miesiąca w medianie OS w grupie otrzymującej palbocyklik w skojarzeniu z fulwestrantem w porównaniu z grupą otrzymującą placebo w skojarzeniu z fulwestrantem; wynik ten nie był istotny statystycznie przy z góry określonym poziomie istotności równym 0,0235 (jednostronnym). W grupie otrzymującej placebo w skojarzeniu z fulwestrantem 15,5% zrandomizowanych pacjentek otrzymywało palbocyklik i inne inhibitory CDK w ramach dalszego leczenia po wystąpieniu progresji choroby.

Wyniki PFS według oceny badacza oraz dane z końcowej analizy OS uzyskane w badaniu PALOMA-3 przedstawiono w tabeli 8. Odnośne wykresy Kaplana-Meiera przedstawiono odpowiednio na rysunkach 2 i 3.

Tabela 8. Wyniki dotyczące skuteczności – PALOMA-3 (ocena badacza, populacja pacjentek ITT)

	Zaktualizowana analiza (termin odcięcia danych: 23.10.2015)	
	IBRANCE plus fulwestrant (N=347)	Placebo plus fulwestrant (N=174)
Przeżycie bez progresji choroby (PFS)		
Liczba zdarzeń (%)	200 (57,6)	133 (76,4)
Mediana [miesiące (95% CI)]	11,2 (9,5; 12,9)	4,6 (3,5; 5,6)
Współczynnik hazardu (95% CI) i wartość p	0,497 (0,398; 0,620), p<0,000001	
Drugorzędowe punkty końcowe		
OR [% (95% CI)]	26,2 (21,7; 31,2)	13,8 (9,0; 19,8)
OR (choroba mierzalna) [% (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)
Kończowa analiza czasu całkowitego przeżycia (OS) (data zakończenia gromadzenia danych: 13.04.2018)		
Liczba zdarzeń (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Mediana [miesiące (95% CI)]	34,9 (28,8; 40,0)	28,0 (23,6; 34,6)
Współczynnik hazardu (95% CI) i wartość p†	0,814 (0,644; 1,029) p = 0.0429†*	

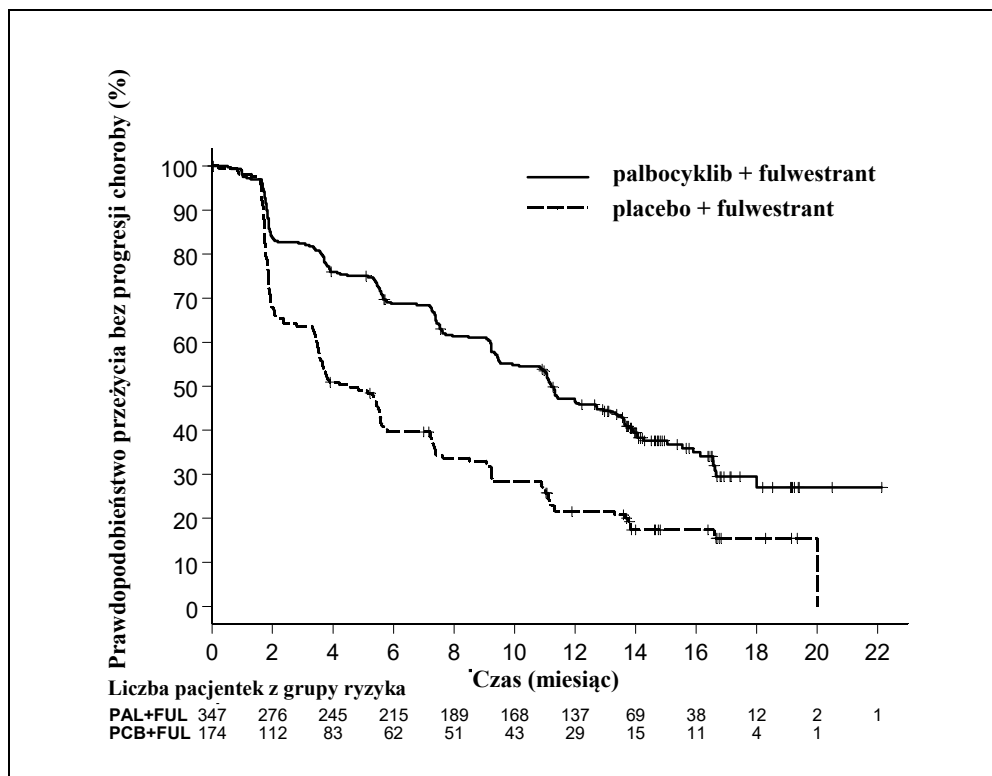
CBR = odsetek korzyści klinicznych; CI = przedział ufności; N = liczba pacjentek; OR = obiektywna odpowiedź.

Wyniki dotyczące drugorzędowych punktów końcowych oparto na potwierdzonych i niepotwierdzonych odpowiedziach na leczenie ocenianych według kryteriów RECIST 1.1.

* wartość nieistotna statystycznie

† wartość p w jednostronnym teście log-rank ze stratyfikacją ze względu na obecność przerzutów do narządów trzewnych oraz wrażliwość na wcześniejszą terapię hormonalną według randomizacji.

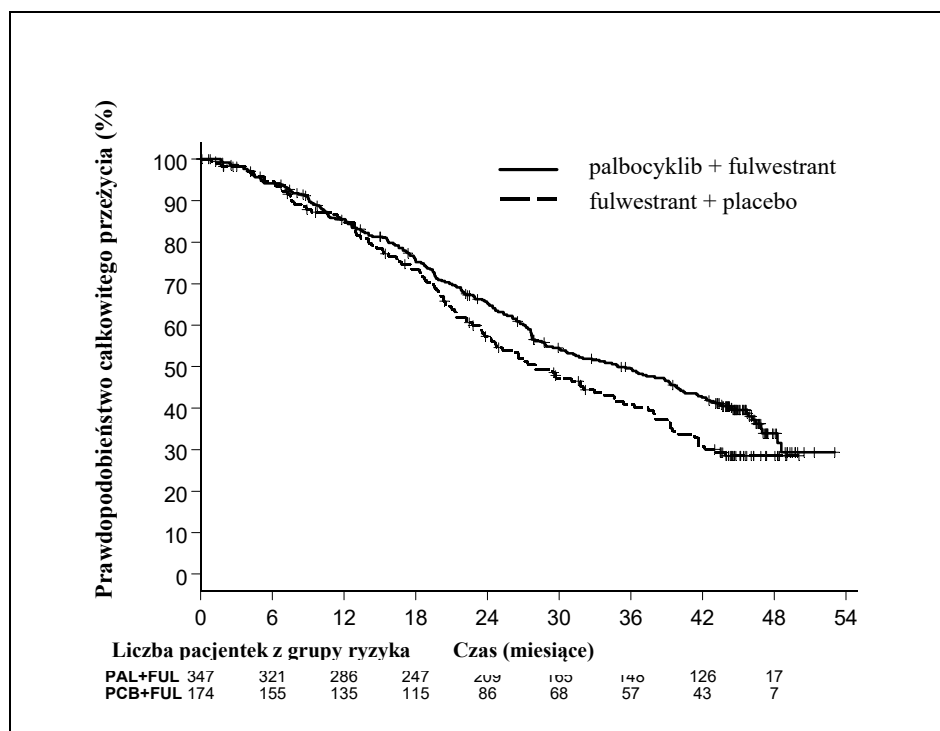
Rysunek 2. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające przeżycie bez progresji choroby (ocena badacza, populacja ITT) – badanie PALOMA-3 (data zakończenia gromadzenia danych: 23.10.2015)



FUL = fulwestrant; PAL = palbocyclob; PCB = placebo

Zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu w grupie pacjentek otrzymujących palbocyclob w skojarzeniu z fulwestrantem obserwowano we wszystkich poszczególnych podgrupach pacjentek zdefiniowanych za pomocą czynników stratyfikacji i charakterystyki wyjściowej. Taki efekt był wyraźnie zauważalny u kobiet w okresie przed- i okołomenopauzalnym (HR = 0,46 [95% CI: 0,28; 0,75]) i u kobiet w okresie pomenopauzalnym (HR = 0,52 [95% CI: 0,40; 0,66]), i u pacjentek z przerzutami do narządów trzewnych (HR = 0,50 [95% CI: 0,38; 0,65]) oraz u pacjentek bez przerzutów do narządów trzewnych (HR = 0,48 [95% CI: 0,33; 0,71]). Korzyści z leczenia odnotowano również niezależnie od wcześniej stosowanych rzutów leczenia w chorobie nowotworowej z przerzutami: 0 rzutów (HR = 0,59 [95% CI: 0,37; 0,93]), 1 rzut (HR = 0,46 [95% CI: 0,32; 0,64]), 2 rzuty (HR = 0,48 [95% CI: 0,30; 0,76]) lub 3 rzuty i więcej (HR = 0,59 [95% CI: 0,28; 1,22]).

Rysunek 3. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia (populacja ITT) – badanie PALOMA-3 (data zakończenia gromadzenia danych: 13.04.2018)



FUL = fulvestrant; PAL = palbocyclob; PCB = placebo

Dodatkowe wyniki analiz skuteczności leczenia (OR i TTR) oceniane w podgrupach pacjentek z przerzutami do narządów trzewnych lub bez przerzutów przedstawiono w tabeli 9.

Tabela 9. Wyniki dotyczące skuteczności leczenia w badaniu PALOMA-3 w chorobie z lub bez przerzutów do narządów trzewnych (populacja ITT)

	Choroba z przerzutami do narządów trzewnych		Choroba bez przerzutów do narządów trzewnych	
	IBRANCE plus fulvestrant (N=206)	Placebo plus fulvestrant (N=105)	IBRANCE plus fulvestrant (N=141)	Placebo plus fulvestrant (N=69)
OR [% , (95% CI)]	35,0 (28,5; 41,9)	13,3 (7,5; 21,4)	13,5 (8,3; 20,2)	14,5 (7,2; 25,0)
TTR, Mediana [miesiące (zakres)]	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 = liczba pacjentek; CI = przedział ufności; OR = obiektywna odpowiedź oparta na potwierdzonych i niepotwierdzonych odpowiedziach na leczenie ocenianych według kryteriów RECIST 1.1; TTR = czas do pierwszej odpowiedzi nowotworu.

Oceny objawów zgłaszanych przez pacjentki dokonywano na podstawie kwestionariusza jakości życia (QLQ)-C30 Europejskiej Organizacji na rzecz Badań i Leczenia Raka (ang. European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC) i jego modułu dotyczącego raka piersi (EORTC QLQ-BR23). Łącznie 335 pacjentek z grupy przyjmującej palbocyclob w skojarzeniu z fulwestrantem oraz 166 pacjentek przyjmujących fulwestrant w monoterapii wypełniło kwestionariusz przed rozpoczęciem badania i podczas co najmniej jednej wizyty po rozpoczęciu badania.

Czas do pogorszenia nasilenia bólu zdefiniowano jako czas od rozpoczęcia badania do pierwszego pojawienia się ≥ 10 punktowego wzrostu w stosunku do wartości wyjściowej punktacji określającej nasilenie bólu. Dodanie palbocyclobu do fulwestrantu korzystnie wpłynęło na objawy choroby, istotnie

opóźniając czas do wystąpienia nasilenia objawów bólowych w porównaniu z grupą otrzymującą placebo i fulwestrant (mediana 8,0 miesięcy w porównaniu do 2,8 miesięcy; HR = 0,64 [95% CI: 0,49; 0,85]; $p < 0,001$).

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego IBRANCE we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu raka piersi (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę palbocyklibu scharakteryzowano u pacjentów z guzami litymi, w tym z zaawansowanym rakiem piersi, jak również u zdrowych ochotników.

Wchłanianie

Maksymalne stężenie (C_{max}) palbocyklibu obserwuje się na ogół od 4 do 12 godzin (czas potrzebny do osiągnięcia stężenia maksymalnego [T_{max}]) po doustnym podaniu tabletek IBRANCE. Średnia bezwzględna biodostępność palbocyklibu po podaniu doustnej dawki 125 mg wynosi 46%. Wartości pola pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (AUC) i C_{max} w zakresie dawek od 25 mg do 225 mg na ogół zwiększają się proporcjonalnie do dawki. Po wielokrotnym podaniu raz na dobę stan stacjonarny był osiągany w ciągu 8 dni. Po wielokrotnym podaniu raz na dobę mediana wskaźnika kumulacji palbocyklibu wynosi 2,4 (zakres 1,5; 4,2).

Wpływ pokarmu

Wartości AUC_{inf} oraz C_{max} palbocyklibu zwiększały się, odpowiednio, o 22% i 26% podczas podawania tabletek IBRANCE z wysokotłuszczowym, wysokokalorycznym posiłkiem (zawierającym około 800 do 1000 kalorii w tym, odpowiednio, 150, 250 oraz 500 do 600 kalorii pochodzących z białek, węglowodanów i tłuszczu) oraz, odpowiednio, o 9% i 10% podczas podawania tabletek IBRANCE z posiłkiem o umiarkowanej zawartości tłuszczu i standardowej kaloryczności (zawierającym około 500 do 700 kalorii w tym, odpowiednio, 75 do 105, 250 do 350 oraz 175 do 245 kalorii pochodzących z białek, węglowodanów i tłuszczu) w porównaniu z podawaniem tabletek IBRANCE na czczo. W oparciu o te wyniki tabletki palbocyklibu można przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia.

Dystrybucja

Wiązanie palbocyklibu z białkami osocza ludzkiego *in vitro* wynosiło ~85% i nie zależało od stężenia produktu leczniczego. Średnie stężenie frakcji niezwiązanej (f_u) palbocyklibu w osoczu ludzkim w warunkach *in vivo* stopniowo rosło wraz z pogarszaniem się czynności wątroby. Nie stwierdzono natomiast żadnego wyraźnego trendu odnośnie średniego stężenia f_u palbocyklibu w osoczu ludzkim w warunkach *in vivo* zależnego od pogarszającej się czynności nerek. W warunkach *in vitro* wychwyt palbocyklibu przez ludzkie hepatocyty występował głównie w wyniku biernej dyfuzji. Palbocyklib nie jest substratem OATP1B1 lub OATP1B3.

Metabolizm

Badania *in vitro* i *in vivo* wykazują, że u ludzi palbocyklib w znacznym stopniu jest metabolizowany w wątrobie. Po podaniu doustnym pojedynczej dawki 125 mg palbocyklibu znakowanego ^{14}C głównymi podstawowymi szlakami metabolicznymi palbocyklibu u ludzi były utlenianie i sulfonowanie, natomiast drobniejszymi szlakami były acylowanie i glukuronidacja. Palbocyklib był głównym krążącym w osoczu metabolitem pochodzącym z produktu leczniczego.

Większość materiału była wydalana w postaci metabolitów. W kale koniugat kwasu sulfaminowego z palbocyklibem stanowił główny składnik pochodzący z produktu leczniczego i odpowiadał 25,8% podanej dawki. W badaniach *in vitro* na ludzkich hepatocytach, frakcjach cytozolowych i S9 z

wątroby oraz rekombinowanych sulfotransferazach (SULT) wykazano, że główną rolę w metabolizmie palbocyklibu odgrywają CYP3A i SULT2A1.

Eliminacja

Średnia geometryczna pozornego klirensu po podaniu doustnym (CL/F) palbocyklibu wynosiła 63 l/h, natomiast średni okres półtrwania w fazie eliminacji w osoczu u pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi wynosił 28,8 godziny. Po podaniu doustnym pojedynczej dawki palbocyklibu znakowanego ^{14}C sześciu zdrowym mężczyznom, 92% (mediana) całkowitej podanej dawki znakowanej radioaktywnie odzyskano w ciągu 15 dni; główną drogą wydalania był kał (74% dawki), 17% dawki zostało wydalone z moczem. Około 2% i 7% podanej dawki palbocyklibu zostało wydalone w kale i moczu, odpowiednio, w postaci niezmienionej.

Palbocyklib nie jest inhibitorem CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, ani 2D6 w warunkach *in vitro* i nie jest induktorem CYP1A2, 2B6, 2C8 i 3A4 w stężeniach klinicznie istotnych.

W badaniach *in vitro* wykazano, że palbocyklib ma niski potencjał do hamowania aktywności nośnika anionów organicznych (OAT)1, OAT3, nośnika kationów organicznych (OCT)2, polipeptydu transportującego aniony organiczne (OATP)1B1, OATP1B3 oraz pompy eksportującej sole kwasów żółciowych (BSEP) w stężeniach istotnych klinicznie.

Szczególne populacje

Wiek, płeć i masa ciała

Opierając się na analizie właściwości farmakokinetycznych przeprowadzonej u 183 pacjentów z rakiem (50 mężczyzn i 133 kobiet w wieku od 22 do 89 lat i masie ciała w przedziale od 38 do 123 kg) stwierdzono, że płeć nie ma wpływu na ekspozycję na palbocyklib, oraz że wiek i masa ciała nie mają klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na palbocyklib.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetyka palbocyklibu nie została przeanalizowana u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Zaburzenia czynności wątroby

Dane z badania farmakokinetycznego przeprowadzonego u osób z różnym stopniem wydolności wątroby wykazały, że poziom ekspozycji na niezwiązany palbocyklib (AUC_{inf} dla frakcji niezwiązanej) był o 17% mniejszy u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A wg klasyfikacji Childa-Pugh) oraz o 34% i 77% większy odpowiednio u pacjentów z umiarkowanymi (klasa B wg klasyfikacji Childa-Pugh) i ciężkimi (klasa C wg klasyfikacji Childa-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z uczestnikami badania z prawidłową czynnością wątroby. Maksymalna ekspozycja na niezwiązaną frakcję palbocyklibu (C_{max} dla frakcji niezwiązanej) była u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby o odpowiednio 7%, 38% i 72% większa niż u uczestników badania z prawidłową czynnością wątroby. Ponadto na podstawie analizy farmakokinetyki w populacji, która obejmowała 183 pacjentów z zaawansowanym rakiem, przy czym u 40 pacjentów występowały łagodne zaburzenia czynności wątroby według klasyfikacji amerykańskiego Narodowego Instytutu Chorób Nowotworowych (NCI) [bilirubina całkowita \leq GGN (górną granicę normy) i aminotransferaza asparaginianowa (AspAT) $>$ GGN lub bilirubina całkowita $> 1,0$ do $1,5 \times$ GGN i dowolna wartość AspAT], stwierdzono, że łagodne zaburzenia czynności wątroby nie mają wpływu na farmakokinetykę (PK) palbocyklibu.

Zaburzenia czynności nerek

Dane z badania farmakokinetycznego przeprowadzonego u osób z różnym stopniem wydolności nerek wykazały, że poziom ekspozycji na całkowity palbocyklib (AUC_{inf}) był o 39%, 42% i 31% większy u pacjentów z odpowiednio łagodnymi ($60 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 90 \text{ ml/min}$), umiarkowanymi ($30 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$) i ciężkimi ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z uczestnikami badania z prawidłową czynnością nerek ($\text{CrCl} \geq 90 \text{ ml/min}$). Maksymalna ekspozycja na palbocyklib (C_{max}) była u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek o odpowiednio 17%, 12% i 15% większa niż u uczestników badania z prawidłową czynnością

nerek. Ponadto na podstawie analizy farmakokinetyki w populacji, która obejmowała 183 pacjentów z zaawansowanym rakiem, przy czym u 73 pacjentów występowały łagodne zaburzenia czynności nerek, a u 29 pacjentów — umiarkowane, stwierdzono, że łagodne i umiarkowane zaburzenia czynności nerek nie mają wpływu na PK palbocyklibu. Nie badano farmakokinetyki palbocyklibu u pacjentów wymagających hemodializy.

Pochodzenie etniczne

W badaniu farmakokinetycznym z udziałem zdrowych ochotników wykazano, że wartości AUC_{inf} i C_{max} palbocyklibu po podaniu doustnym dawki jednorazowej były odpowiednio 30% i 35% większe u osób pochodzenia japońskiego niż u osób pochodzenia nieazjatyckiego. Obserwacji tych nie udało się jednak konsekwentnie powtórzyć w następnych badaniach z udziałem chorych na raka piersi pochodzenia japońskiego lub azjatyckiego w przypadku podania wielokrotnego. W oparciu o analizę skumulowanych danych farmakokinetycznych, danych dotyczących bezpieczeństwa i danych dotyczących skuteczności w populacjach azjatyckich i nieazjatyckich można stwierdzić, że nie ma konieczności dostosowywania dawki ze względu na przynależność do rasy azjatyckiej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach trwających do 39 tygodni, ustalenia dotyczące głównych narządów docelowych o potencjalnym znaczeniu dla ludzi obejmowały wpływ na układ limfatyczny i krwiotwórczy oraz narządy rozrodcze u samców szczurów i psów. Wpływ na metabolizm glukozy związany był ze zmianami występującymi w trzustce oraz zmianami wtórnymi oczu, zębów, nerek i tkanki tłuszczowej tylko u szczurów, które zostały odnotowane w badaniach trwających ≥ 15 tygodni. Zmiany kostne zaobserwowano tylko u szczurów po 27 tygodniach leczenia. Ogólnoustrojowe działania toksyczne obserwowano na ogół w przypadku ekspozycji istotnych klinicznie, określonych na podstawie AUC. Ponadto wpływ na układ krążenia (wydłużenie odstępu QTc, zmniejszenie czynności serca oraz zwiększenie odstępu RR i ciśnienia skurczowego) zaobserwowano u telemetrycznie monitorowanych psów przy wartościach ≥ 4 razy przewyższających kliniczną ekspozycję u ludzi w oparciu o wartość C_{max} . Po 12-tygodniowym okresie niepodawania leku nie zaobserwowano odwracalności wpływu na homeostazę glukozy, trzustkę, nerki, oczy i kości. Zaobserwowano natomiast częściową i całkowitą odwracalność wpływu leczenia na układ limfatyczny i krwiotwórczy oraz samczy układ rozrodczy, zęby i tkankę tłuszczową.

Działanie rakotwórcze

Palbocyklib oceniano w celu wykrycia działania rakotwórczego w 6-miesięcznym badaniu na myszach transgenicznych i w 2-letnim badaniu na szczurach. Palbocyklib nie wykazywał działania rakotwórczego u myszy transgenicznych w dawkach do 60 mg/kg mc./dobę [poziom niewywołujący dających się zaobserwować skutków działania (NOEL, ang. no observed effect level) około 11-krotnie większy od ekspozycji klinicznej u ludzi określonej na podstawie AUC). Stwierdzone u szczurów zmiany nowotworowe związane ze stosowaniem palbocyklibu obejmowały zwiększoną częstość występowania nowotworów z komórek mikrogleju w ośrodkowym układzie nerwowym u samców szczura po dawce 30 mg/kg mc./dobę; u samic szczura nie stwierdzono natomiast żadnych zmian nowotworowych po dawkach do 200 mg/kg mc./dobę. Poziom NOEL dla działania rakotwórczego związanego ze stosowaniem palbocyklibu wyniósł u samców 10 mg/kg mc./dobę (około 2-krotność ekspozycji klinicznej u ludzi określonej na podstawie AUC) i 200 mg/kg mc./dobę u samic (około 4-krotność ekspozycji klinicznej u ludzi określonej na podstawie AUC). Znaczenie kliniczne zmian nowotworowych u samców szczura w odniesieniu do ludzi jest nieznane.

Genotoksyczność

Palbocyklib nie wykazywał działania mutagennego w teście odwrotnej mutacji u bakterii (test Ames) i nie powodował strukturalnych aberracji chromosomalnych w teście aberracji chromosomów ludzkich limfocytów w warunkach *in vitro*.

Palbocyklib powodował indukcję mikrojąder poprzez działanie aneugeniczne w komórkach jajnika chomika chińskiego w warunkach *in vitro* oraz w szpiku kostnym samców szczurów w dawkach

≥ 100 mg/kg mc./dobę. Stwierdzono, że ekspozycja zwierząt na poziomie, po którym nie obserwuje się działania aneugenicznego, około 7 razy przewyższała kliniczną ekspozycję u ludzi na podstawie AUC.

Upośledzenie płodności

Palbocyklib nie wpływał na kopulację i płodność samic szczurów w żadnej dawce testowanej, do 300 mg/kg mc./dobę (około 3 razy przewyższającej kliniczną ekspozycję u ludzi w oparciu o AUC). Nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych w tkance układu rozrodczego samic w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnych dawek do 300 mg/kg mc./dobę u szczurów i do 3 mg/kg mc./dobę u psów (odpowiednio, około 5 i 3 razy przewyższających kliniczną ekspozycję u ludzi w oparciu o AUC).

Na podstawie wyników badań nieklinicznych przeprowadzonych na szczurach i psach uważa się, że palbocyklib może potencjalnie upośledzać funkcje rozrodcze i płodność u mężczyzn. Stwierdzono, że stosowanie palbocyklibu wpływa na jądra, najądrza, prostatę i pęcherzyk nasienny, powodując między innymi zmniejszenie masy narządów, ich zanik lub degenerację, hipospermię, gromadzenie się resztek komórkowych wewnątrz kanalików, zmniejszenie ruchliwości i gęstości plemników oraz zmniejszenie wydzielania. Takie objawy obserwowano u szczurów i (lub) psów na poziomie subterapeutycznym lub ≥ 9 -krotnie przewyższającym ekspozycję kliniczną u ludzi na podstawie AUC. Częściową odwracalność wpływu na samcze narządy rozrodcze zaobserwowano u szczurów i psów po, odpowiednio, 4- i 12-tygodniowym okresie niepodawania produktu leczniczego. Pomimo odnotowania powyższych działań niepożądanych na samcze narządy rozrodcze nie stwierdzono wpływu tego produktu leczniczego na kopulację lub płodność u samców szczurów przy założonych poziomach ekspozycji, 13 razy przewyższających ekspozycję kliniczną u ludzi na podstawie AUC.

Toksyczność rozwojowa

Palbocyklib jest odwracalnym inhibitorem kinaz zależnych od cyklin 4 i 6, które biorą udział w regulowaniu cyklu komórkowego. Stosowanie palbocyklibu w okresie ciąży może więc stwarzać ryzyko uszkodzenia płodu. Palbocyklib wykazywał działanie fetotoksyczne u ciężarnych zwierząt. W przypadku podawania dawek ≥ 100 mg/kg mc./dobę u szczurów obserwowano zwiększoną częstość występowania zmian szkieletowych (zwiększoną częstość występowania żebra na siódmym kręgu szyjnym). Zmniejszoną masę ciała płodów zaobserwowano u szczurów po podaniu toksycznej dla matki dawki 300 mg/kg mc./dobę (przewyższającej 3-krotnie kliniczną ekspozycję u ludzi na podstawie AUC), natomiast zwiększoną częstość występowania zmian szkieletowych, w tym małych paliczków w kończynie przedniej, zaobserwowano u królików po podaniu toksycznej dla matki dawki 20 mg/kg mc./dobę (przewyższającej 4-krotnie kliniczną ekspozycję u ludzi w oparciu o AUC). Nie badano rzeczywistego narażenia płodu ani przenikania produktu leczniczego przez łożysko.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna
Krzemu dwutlenek koloidalny
Krospowidon
Magnezu stearynian
Kwas bursztynowy

Powłoka

Hypromeloza (E464)
Tytanu dwutlenek (E171)
Triacetyna

Indygokarmin (E132)
Żelaza tlenek czerwony (E172) (tylko tabletki 75 mg i 125 mg)
Żelaza tlenek żółty (E172) (tylko tabletki 100 mg)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.
Przechowywać w oryginalnym blistrze w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z PVC/OPA/Al/PVC/Al zawierający 7 tabletek powlekanych (1 tabletka powlekana w gnieździe). Każde pudełko zawiera 21 tabletek powlekanych (3 blistry w pudełku) lub 63 tabletki powlekane (9 blisterów w pudełku).

Blister z PVC/OPA/Al/PVC/Al zawierający 7 tabletek powlekanych (1 tabletka powlekana w gnieździe) w tekturowym portfeliku. Każde pudełko zawiera 21 tabletek powlekanych (3 portfeliki w pudełku).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

IBRANCE 75 mg tabletki powlekane

EU/1/16/1147/010 (21 tabletek powlekanych w pudełku)
EU/1/16/1147/011 (63 tabletki powlekane w pudełku)
EU/1/16/1147/016 (21 tabletek powlekanych w pudełku)

IBRANCE 100 mg tabletki powlekane

EU/1/16/1147/012 (21 tabletek powlekanych w pudełku)
EU/1/16/1147/013 (63 tabletki powlekane w pudełku)
EU/1/16/1147/017 (21 tabletek powlekanych w pudełku)

IBRANCE 125 mg tabletki powlekane

EU/1/16/1147/014 (21 tabletek powlekanych w pudełku)

EU/1/16/1147/015 (63 tabletki powlekane w pudełku)

EU/1/16/1147/018 (21 tabletek powlekanych w pudełku)

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 9 listopada 2016

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Niemcy

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE – KAPSUŁKI 75 MG****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

IBRANCE 75 mg kapsułki twarde
palbocyklib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 75 mg palbocyklibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

21 kapsułek twardych
63 kapsułki twarde

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1147/001 (21 kapsulek twardych)
EU/1/16/1147/007 (63 kapsułki twarde)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

IBRANCE 75 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

KAPSUŁKI 75 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IBRANCE 75 mg kapsułki twarde
palbocyklib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Europe MA EEIG

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**ETYKIETA BUTELKI – KAPSUŁKI 75 MG****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

IBRANCE 75 mg kapsułki twarde
palbocyklib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 75 mg palbocyklibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

21 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z

lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1147/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

IBRANCE 75 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE – KAPSUŁKI 100 MG****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

IBRANCE 100 mg kapsułki twarde
palbocyklib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 100 mg palbocyklibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

21 kapsułek twardych
63 kapsułki twarde

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1147/003 (21 kapsulek twardych)
EU/1/16/1147/008 (63 kapsułki twarde)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

IBRANCE 100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

KAPSUŁKI 100 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IBRANCE 100 mg kapsułki twarde
palbocyklib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Europe MA EEIG

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**ETYKIETA BUTELKI – KAPSUŁKI 100 MG****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

IBRANCE 100 mg kapsułki twarde
palbocyklib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 100 mg palbocyklibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

21 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1147/004

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

IBRANCE 100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE – KAPSUŁKI 125 MG****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

IBRANCE 125 mg kapsułki twarde
palbocyklib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 125 mg palbocyklibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

21 kapsułek twardych
63 kapsułki twarde

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1147/005 (21 kapsulek twardych)
EU/1/16/1147/009 (63 kapsułki twarde)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

IBRANCE 125 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

KAPSUŁKI 125 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IBRANCE 125 mg kapsułki twarde
palbocyklib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Europe MA EEIG

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**ETYKIETA BUTELKI – KAPSUŁKI 125 MG****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

IBRANCE 125 mg kapsułki twarde
palbocyklib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 125 mg palbocyklibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

21 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE
--

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1147/006

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

IBRANCE 125 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE – PUDEŁKO TEKTUROWE ZAWIERAJĄCE BLISTRY Z TABLETKAMI 75 MG****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

IBRANCE 75 mg tabletki powlekane
palbocyklib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 75 mg palbocyklibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Więcej informacji znajduje się w ulotce dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

21 tabletek powlekanych w blistrach
63 tabletki powlekane w blistrach

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym blistrze w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1147/010 (21 tabletek powlekanych)
EU/1/16/1147/011 (63 tabletki powlekane)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

IBRANCE 75 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

TABLETKI 75 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IBRANCE 75 mg tabletki
palbocyklib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Europe MA EEIG

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

pn., wt., śr., czw., pt., sob., niedz.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE – PUDEŁKO NA TEKTUROWE PORTFELIKI
ZAWIERAJĄCE BLISTRY Z TABLETKAMI 75 MG****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

IBRANCE 75 mg tabletki powlekane
palbocyklib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 75 mg palbocyklibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Więcej informacji znajduje się w ulotce dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

21 tabletek powlekanych (3 tekturowe portfeli, każdy zawierający blister z 7 tabletkami)

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE
--

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1147/016

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

IBRANCE 75 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH WEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE WEWNĘTRZNE – TEKSTUROWY PORTFELIK ZAWIERAJĄCY
TABLETKI 75 MG****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

IBRANCE 75 mg tabletki powlekane
palbocyklib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 75 mg palbocyklibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Więcej informacji znajduje się w ulotce dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

7 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Lek IBRANCE przeznaczony jest do podawania doustnego. Lek IBRANCE należy przyjmować raz dziennie o tej samej porze, wraz z pokarmem lub bez pokarmu.

Tabletkę należy połykać w całości, popijając szklanką wody. Tabletek nie wolno żuć ani kruszyć. Przed połknięciem nie wolno ich przełamywać. Tabletki nie należy przyjmować, jeśli jest pęknięta, rozkruszona lub w inny sposób uszkodzona.

W razie pominięcia dawki lub wystąpienia wymiotów, kolejną dawkę należy przyjąć zgodnie z ustalonym schematem. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętych tabletek.

Nie wolno przerywać przyjmowania leku IBRANCE, chyba że zaleci to lekarz. W razie jakichkolwiek wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

tydzień: 1 2 3

tydzień: 4 bez IBRANCE

Na tym tygodniowym opakowaniu
należy zakreślić aktualny tydzień leczenia.

Przyjmowanie leku IBRANCE rozpocząć
w dniu tygodnia, w którym otrzymano lek.

Dawkę leku IBRANCE należy przyjmować
mniej więcej **o tej samej porze** każdego dnia.

Zapisać godzinę codziennie
przyjmowanej dawki:

____:____

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1147/016

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

IBRANCE 75 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

TEKTUROWY PORTFELIK NA TABLETKI 75 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IBRANCE 75 mg tabletki
palbocyklib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Europe MA EEIG

3. TERMIN WAŻNOŚCI

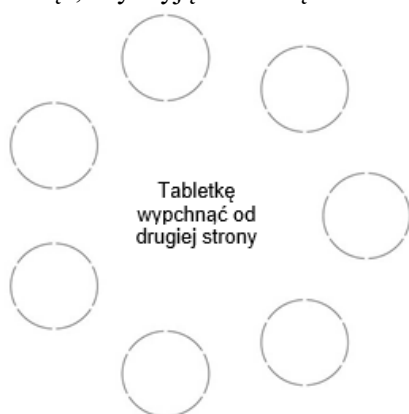
EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

pn., wt., śr., czw., pt., sob., niedz.
Pchnąć, aby wyjąć tabletkę.



INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE – PUDEŁKO TEKTUROWE ZAWIERAJĄCE BLISTRY Z TABLETKAMI 100 MG****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

IBRANCE 100 mg tabletki powlekane
palbocyklib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 100 mg palbocyklibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Więcej informacji znajduje się w ulotce dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

21 tabletek powlekanych w blistrach
63 tabletki powlekane w blistrach

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym blistrze w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1147/012 (21 tabletek powlekanych)
EU/1/16/1147/013 (63 tabletki powlekane)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

IBRANCE 100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

TABLETKI 100 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IBRANCE 100 mg tabletki
palbocyklib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Europe MA EEIG

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

pn., wt., śr., czw., pt., sob., niedz.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE – PUDEŁKO NA TEKTUROWE PORTFELIKI
ZAWIERAJĄCE BLISTRY Z TABLETKAMI 100 MG****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

IBRANCE 100 mg tabletki powlekane
palbocyklib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 100 mg palbocyklibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Więcej informacji znajduje się w ulotce dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

21 tabletek powlekanych (3 tekturowe portfeli, każdy zawierający blister z 7 tabletkami)

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE
--

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1147/017

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

IBRANCE 100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH WEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE WEWNĘTRZNE – TEKSTUROWY PORTFELIK ZAWIERAJĄCY
TABLETKI 100 MG****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

IBRANCE 100 mg tabletki powlekane
palbocyklib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 100 mg palbocyklibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Więcej informacji znajduje się w ulotce dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

7 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Lek IBRANCE przeznaczony jest do podawania doustnego. Lek IBRANCE należy przyjmować raz dziennie o tej samej porze, wraz z pokarmem lub bez pokarmu.

Tabletkę należy połykać w całości, popijając szklanką wody. Tabletek nie wolno żuć ani kruszyć. Przed połknięciem nie wolno ich przełamywać. Tabletki nie należy przyjmować, jeśli jest pęknięta, rozkruszona lub w inny sposób uszkodzona.

W razie pominięcia dawki lub wystąpienia wymiotów, kolejną dawkę należy przyjąć zgodnie z ustalonym schematem. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętych tabletek.

Nie wolno przerywać przyjmowania leku IBRANCE, chyba że zaleci to lekarz. W razie jakichkolwiek wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

tydzień: 1 2 3

tydzień: 4 bez IBRANCE

Na tym tygodniowym opakowaniu
należy zakreślić aktualny tydzień leczenia.

Przyjmowanie leku IBRANCE rozpocząć
w dniu tygodnia, w którym otrzymano lek.

Dawkę leku IBRANCE należy przyjmować
mniej więcej **o tej samej porze** każdego dnia.

Zapisać godzinę codziennie
przyjmowanej dawki:

____:____

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1147/017

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

IBRANCE 100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

TEKTUROWY PORTFELIK NA TABLETKI 100 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IBRANCE 100 mg tabletki
palbocyklib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Europe MA EEIG

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

pn., wt., śr., czw., pt., sob., niedz.
Pchnąć, aby wyjąć tabletkę.



INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE – PUDEŁKO TEKTUROWE ZAWIERAJĄCE BLISTRY Z TABLETKAMI 125 MG****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

IBRANCE 125 mg tabletki powlekane
palbocyklib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 125 mg palbocyklibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Więcej informacji znajduje się w ulotce dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

21 tabletek powlekanych w blistrach
63 tabletki powlekane w blistrach

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym blistrze w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1147/014 (21 tabletek powlekanych)
EU/1/16/1147/015 (63 tabletki powlekane)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

IBRANCE 125 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

TABLETKI 125 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IBRANCE 125 mg tabletki
palbocyklib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Europe MA EEIG

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

pn., wt., śr., czw., pt., sob., niedz.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE – PUDEŁKO NA TEKTUROWE PORTFELIKI
ZAWIERAJĄCE BLISTRY Z TABLETKAMI 125 MG****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

IBRANCE 125 mg tabletki powlekane
palbocyklib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 125 mg palbocyklibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Więcej informacji znajduje się w ulotce dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

21 tabletek powlekanych (3 tekturowe portfeli, każdy zawierający blister z 7 tabletkami)

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE
--

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1147/018

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

IBRANCE 125 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH WEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE WEWNĘTRZNE – TEKSTUROWY PORTFELIK ZAWIERAJĄCY
TABLETKI 125 MG****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

IBRANCE 125 mg tabletki powlekane
palbocyklib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 125 mg palbocyklibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Więcej informacji znajduje się w ulotce dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

7 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Lek IBRANCE przeznaczony jest do podawania doustnego. Lek IBRANCE należy przyjmować raz dziennie o tej samej porze, wraz z pokarmem lub bez pokarmu.

Tabletkę należy połykać w całości, popijając szklanką wody. Tabletek nie wolno żuć ani kruszyć. Przed połknięciem nie wolno ich przełamywać. Tabletki nie należy przyjmować, jeśli jest pęknięta, rozkruszona lub w inny sposób uszkodzona.

W razie pominięcia dawki lub wystąpienia wymiotów, kolejną dawkę należy przyjąć zgodnie z ustalonym schematem. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętych tabletek.

Nie wolno przerywać przyjmowania leku IBRANCE, chyba że zaleci to lekarz. W razie jakichkolwiek wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

tydzień: 1 2 3

tydzień: 4 bez IBRANCE

Na tym tygodniowym opakowaniu
należy zakreślić aktualny tydzień leczenia.

Przyjmowanie leku IBRANCE rozpocząć
w dniu tygodnia, w którym otrzymano lek.

Dawkę leku IBRANCE należy przyjmować
mniej więcej **o tej samej porze** każdego dnia.

Zapisać godzinę codziennie
przyjmowanej dawki:

____:____

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1147/018

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

IBRANCE 125 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

TEKTUROWY PORTFELIK NA TABLETKI 125 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IBRANCE 125 mg tabletki
palbocyklib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Europe MA EEIG

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

pn., wt., śr., czw., pt., sob., niedz.
Pchnąć, aby wyjąć tabletkę.



B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

IBRANCE 75 mg kapsułki twarde
IBRANCE 100 mg kapsułki twarde
IBRANCE 125 mg kapsułki twarde
palbocyklib

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek IBRANCE i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku IBRANCE
3. Jak przyjmować lek IBRANCE
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek IBRANCE
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek IBRANCE i w jakim celu się go stosuje

IBRANCE jest lekiem przeciwnowotworowym zawierającym substancję czynną palbocyklib.

Działanie palbocyklibu polega na blokowaniu białek nazywanych kinazami zależnymi od cyklin 4 i 6, które regulują wzrost i podział komórek. Blokowanie tych białek może spowolnić wzrost komórek nowotworowych i opóźnić postęp choroby nowotworowej.

Lek IBRANCE stosuje się w leczeniu pacjentów z niektórymi typami raka piersi (hormonozależnymi, bez ekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2), które rozprzestrzeniły się poza ognisko pierwotne i (lub) do innych narządów. Lek ten podawany jest wraz z inhibitorami aromatazy lub fulwestrantem, które są stosowane w hormonoterapii przeciwnowotworowej.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku IBRANCE

Kiedy nie przyjmować leku IBRANCE

- jeśli pacjent ma uczulenie na palbocyklib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- w czasie przyjmowania leku IBRANCE należy unikać stosowania preparatów zawierających ziele dziurawca zwyczajnego — produktu ziołowego stosowanego w leczeniu łagodnej depresji i lęku.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku IBRANCE należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Lek IBRANCE może zmniejszyć liczbę białych krwinek we krwi i osłabić układ odpornościowy. Dlatego podczas stosowania leku IBRANCE pacjenci mogą być bardziej podatni na zakażenia.

Należy poinformować lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę o wystąpieniu objawów zakażenia, takich jak dreszcze lub gorączka.

Podczas stosowania leku IBRANCE u pacjentów będą przeprowadzane regularne badania krwi, aby sprawdzić, czy lek ten wpływa na komórki krwi (krwinki białe, krwinki czerwone i płytki krwi).

Lek IBRANCE może w trakcie leczenia powodować ciężkie lub zagrażające życiu zapalenie płuc, które może prowadzić do zgonu. Należy niezwłocznie zgłosić personelowi medycznemu, jeśli u pacjenta wystąpiły nowe lub uległy nasileniu istniejące objawy, w tym:

- trudności w oddychaniu lub duszność,
- suchy kaszel,
- ból w klatce piersiowej.

Dzieci i młodzież

Leku IBRANCE nie wolno stosować u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat).

Lek IBRANCE a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. IBRANCE może mieć wpływ na działanie innych leków.

Następujące leki mogą w szczególności zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych podczas przyjmowania leku IBRANCE:

- lopinawir, indynawir, nelfinawir, rytonawir, telaprewir i sakwinawir stosowane w leczeniu zakażenia HIV lub choroby AIDS.
- antybiotyki klarytromycyna i telitromycyna stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych.
- worykonazol, itraconazol, ketokonazol i posakonazol stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych.
- nefazodon stosowany w leczeniu depresji.

Następujące leki mogą zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w przypadku jednoczesnego podawania z lekiem IBRANCE:

- chinidyna stosowana w leczeniu zaburzeń rytmu serca.
- kolchicina stosowana w leczeniu dny moczanowej.
- prawastatyna i rosuwastatyna stosowane w leczeniu wysokiego stężenia cholesterolu.
- sulfasalazyna stosowana w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów.
- alfentanyl stosowany jako środek znieczulający w chirurgii; fentanyl stosowany przed zabiegami przeciwbólowo oraz również jako środek znieczulający.
- cyklosporyna, ewerolimus, takrolimus i syrolimus stosowane podczas transplantacji narządów w celu zapobiegania odrzucenia przeszczepu.
- dihydroergotamina i ergotamina stosowane w leczeniu migreny.
- pimozyd stosowany w leczeniu schizofrenii i przewlekłej psychozy.

Następujące leki mogą zmniejszać skuteczność leku IBRANCE:

- karbamazepina i fenytoina stosowane do zatrzymywania ataków lub napadów drgawkowych.
- enzalutamid stosowany w leczeniu raka prostaty.
- ryfampicyna stosowana w leczeniu gruźlicy.
- ziele dziurawca zwyczajnego – lek ziołowy stosowany w leczeniu łagodnej depresji i lęku.

Stosowanie leku IBRANCE z jedzeniem i piciem

Podczas stosowania leku IBRANCE należy unikać spożywania grejpfrutów i soku grejpfrutowego, ponieważ może to nasilić działania niepożądane tego leku.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Nie należy stosować leku IBRANCE u kobiet w ciąży.

Podczas stosowania leku IBRANCE należy unikać zajścia w ciążę.

Jeśli istnieje możliwość, że pacjentka lub partnerka pacjenta może zajść w ciążę, należy omówić z lekarzem sposoby antykoncepcji.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Kobiety w wieku rozrodczym, które przyjmują ten lek, lub ich partnerzy płci męskiej powinni stosować odpowiednie metody antykoncepcji (np. podwójne zabezpieczenie, takie jak prezerwatywa i krążek maciczny). Metody te należy stosować w trakcie leczenia i przez co najmniej 3 tygodnie (kobiety) lub 14 tygodni (mężczyźni) po jej zakończeniu.

Karmienie piersią

Pacjentki otrzymujące lek IBRANCE nie powinny karmić piersią. Nie wiadomo, czy lek IBRANCE przenika do mleka ludzkiego.

Płodność

IBRANCE może zmniejszać płodność u mężczyzn.

Z tego względu przed rozpoczęciem przyjmowania leku IBRANCE mężczyznom zaleca się rozważenie oddania i przechowywania nasienia.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Bardzo często występującym działaniem niepożądanym leku IBRANCE jest zmęczenie. Należy zachować szczególną ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn w przypadku uczucia wyjątkowego zmęczenia.

Lek IBRANCE zawiera laktozę i sól

Lek ten zawiera laktozę (występującą w mleku i produktach mlecznych). Jeśli pacjent został poinformowany przez lekarza, że występuje u niego nietolerancja niektórych cukrów, przed zastosowaniem tego leku powinien skontaktować się z lekarzem.

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na kapsułkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek IBRANCE

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka leku IBRANCE to 125 mg podawane raz dziennie przez 3 tygodnie, po których następuje 1 tydzień przerwy bez przyjmowania leku IBRANCE. Lekarz poinformuje pacjenta, ile kapsułek leku IBRANCE należy przyjmować.

Jeśli podczas stosowania leku IBRANCE u pacjenta wystąpią niektóre działania niepożądane (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”), lekarz może zmniejszyć dawkę leku, a nawet tymczasowo lub całkowicie przerwać leczenie. Dawka może zostać zmniejszona do innej dostępnej mocy leku: 100 mg lub 75 mg.

Lek IBRANCE należy przyjmować raz dziennie o tej samej porze, wraz z pokarmem, najlepiej podczas posiłku.

Kapsułki należy połykać w całości, popijając szklanką wody. Kapsułek nie wolno żuć lub rozkruszać ani otwierać.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku IBRANCE

W przypadku przyjęcia za dużej dawki leku IBRANCE należy natychmiast zgłosić się do lekarza lub szpitala. Konieczna może okazać się natychmiastowa pomoc medyczna.

Należy zabrać ze sobą tę ulotkę oraz opakowanie leku i pokazać lekarzowi udzielającemu pomocy.

Pominięcie przyjęcia leku IBRANCE

W razie pominięcia dawki leku lub wystąpienia wymiotów, kolejną dawkę leku należy przyjąć zgodnie z ustalonym schematem dawkowania. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej kapsułki.

Przerwanie przyjmowania leku IBRANCE

Nie wolno przerywać przyjmowania leku IBRANCE, chyba że lekarz zaleci inaczej.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z następujących objawów należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem:

- gorączka, dreszcze, osłabienie, duszność, krwawienie lub łatwe powstawanie siniaków mogące być oznaką ciężkich zaburzeń krwi,
- trudności w oddychaniu, suchy kaszel lub ból w klatce piersiowej mogące być oznaką zapalenia płuc.

Inne działania niepożądane związane z przyjmowaniem leku IBRANCE mogą obejmować:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

Zakażenia

Zmniejszenie liczby białych krwinek, czerwonych krwinek lub płytek krwi

Uczucie zmęczenia

Zmniejszenie apetytu

Zapalenie jamy ustnej i warg, nudności, wymioty, biegunka

Wysypka

Wypadanie włosów

Oslabienie

Gorączka

Nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych

Suchość skóry

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 osoby na 10):

Gorączka ze zmniejszeniem liczby białych krwinek we krwi (neutropenia z gorączką)
Niewyraźne widzenie, zwiększone łzawienie, zespół suchego oka
Zaburzenia smaku
Krwawienie z nosa

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 osoby na 100):

Stan zapalny skóry objawiający się czerwonymi, łuszczącymi się plamami, w przebiegu którego może wystąpić ból stawów i gorączka (toczeń rumieniowaty skórny).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [Załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek IBRANCE

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na butelce lub blistrze i pudełku po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się, że opakowanie jest uszkodzone lub widoczne są ślady otwierania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje**Co zawiera lek IBRANCE**

- Substancją czynną leku jest palbocyklib. Lek IBRANCE kapsułki twarde dostępne jest w różnych dawkach:
 - IBRANCE 75 mg kapsułki twarde: każda kapsułka zawiera 75 mg palbocyklibu.
 - IBRANCE 100 mg kapsułki twarde: każda kapsułka zawiera 100 mg palbocyklibu.
 - IBRANCE 125 mg kapsułki twarde: każda kapsułka zawiera 125 mg palbocyklibu.
- Pozostałe składniki to:
Zawartość kapsułki: celuloza mikrokryształiczna, laktoza jednowodna, karboksymetyloskrobia sodowa typ A, krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian.
Otoczka kapsułki: żelatyna, żelaza tlenek czerwony (E172), żelaza tlenek żółty (E172), tytanu dwutlenek (E171).
Tusz do nadruku: szelak, tytanu dwutlenek (E171), amonu wodorotlenek (roztwór 28%), glikol propylenowy, symetykon (patrz punkt 2 „Lek IBRANCE zawiera laktozę i sól”).

Jak wygląda lek IBRANCE i co zawiera opakowanie

- Lek IBRANCE 75 mg jest dostępny w postaci nieprzezroczystych, twardych kapsułek o jasnopomarańczowym korpusie (z białym nadrukiem „PBC 75”) z jasnopomarańczowym wieczkiem (z białym nadrukiem „Pfizer”).

- Lek IBRANCE 100 mg jest dostępny w postaci nieprzezroczystych, twardych kapsułek o jasnopomarańczowym korpusie (z białym nadrukiem „PBC 100”) z karmelowym wieczkiem (z białym nadrukiem „Pfizer”).
- Lek IBRANCE 125 mg jest dostępny w postaci nieprzezroczystych, twardych kapsułek o karmelowym korpusie (z białym nadrukiem „PBC 125”) z karmelowym wieczkiem (z białym nadrukiem „Pfizer”).

Lek IBRANCE 75 mg, 100 mg i 125 mg jest dostępny w blisterach zawierających 21 twardych kapsułek albo 63 twarde kapsułki lub w plastikowych butelkach zawierających 21 twardych kapsułek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

Belgique / België / Belgien

Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

България

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

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055 51000

Nederland

Pfizer BV
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785 800

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 22 817690

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh./Tel: +358 (0)9 43 00 40

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

IBRANCE 75 mg tabletki powlekane
IBRANCE 100 mg tabletki powlekane
IBRANCE 125 mg tabletki powlekane
palbocyklib

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek IBRANCE i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku IBRANCE
3. Jak przyjmować lek IBRANCE
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek IBRANCE
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek IBRANCE i w jakim celu się go stosuje

IBRANCE jest lekiem przeciwnowotworowym zawierającym substancję czynną palbocyklib.

Działanie palbocyklibu polega na blokowaniu białek nazywanych kinazami zależnymi od cyklin 4 i 6, które regulują wzrost i podział komórek. Blokowanie tych białek może spowolnić wzrost komórek nowotworowych i opóźnić postęp choroby nowotworowej.

Lek IBRANCE stosuje się w leczeniu pacjentów z niektórymi typami raka piersi (hormonozależnymi, bez ekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2), które rozprzestrzeniły się poza ognisko pierwotne i (lub) do innych narządów. Lek ten podawany jest wraz z inhibitorami aromatazy lub fulwestrantem, które są stosowane w hormonoterapii przeciwnowotworowej.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku IBRANCE

Kiedy nie przyjmować leku IBRANCE

- jeśli pacjent ma uczulenie na palbocyklib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- w czasie przyjmowania leku IBRANCE należy unikać stosowania preparatów zawierających ziele dziurawca zwyczajnego — produktu ziołowego stosowanego w leczeniu łagodnej depresji i lęku.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku IBRANCE należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Lek IBRANCE może zmniejszyć liczbę białych krwinek we krwi i osłabić układ odpornościowy. Dlatego podczas stosowania leku IBRANCE pacjenci mogą być bardziej podatni na zakażenia.

Należy poinformować lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę o wystąpieniu objawów zakażenia, takich jak dreszcze lub gorączka.

Podczas stosowania leku IBRANCE u pacjentów będą przeprowadzane regularne badania krwi, aby sprawdzić, czy lek ten wpływa na komórki krwi (krwinki białe, krwinki czerwone i płytki krwi).

Lek IBRANCE może w trakcie leczenia powodować ciężkie lub zagrażające życiu zapalenie płuc, które może prowadzić do zgonu. Należy niezwłocznie zgłosić personelowi medycznemu, jeśli u pacjenta wystąpiły nowe lub uległy nasileniu istniejące objawy, w tym:

- trudności w oddychaniu lub duszność,
- suchy kaszel,
- ból w klatce piersiowej.

Dzieci i młodzież

Leku IBRANCE nie wolno stosować u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat).

Lek IBRANCE a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. IBRANCE może mieć wpływ na działanie innych leków.

Następujące leki mogą w szczególności zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych podczas przyjmowania leku IBRANCE:

- lopinawir, indynawir, nelfinawir, rytonawir, telaprewir i sakwinawir stosowane w leczeniu zakażenia HIV lub choroby AIDS.
- antybiotyki klarytromycyna i telitromycyna stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych.
- worykonazol, itraconazol, ketokonazol i posakonazol stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych.
- nefazodon stosowany w leczeniu depresji.

Następujące leki mogą zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w przypadku jednoczesnego podawania z lekiem IBRANCE:

- chinidyna stosowana w leczeniu zaburzeń rytmu serca.
- kolchicina stosowana w leczeniu dna moczanowej.
- prawastatyna i rosuvastatyna stosowane w leczeniu wysokiego stężenia cholesterolu.
- sulfasalazyna stosowana w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów.
- alfentanyl stosowany jako środek znieczulający w chirurgii; fentanyl stosowany przed zabiegami przeciwbólowo oraz również jako środek znieczulający.
- cyklosporyna, ewerolimus, takrolimus i sirolimus stosowane podczas transplantacji narządów w celu zapobiegania odrzucenia przeszczepu.
- dihydroergotamina i ergotamina stosowane w leczeniu migreny.
- pimozyd stosowany w leczeniu schizofrenii i przewlekłej psychozy.

Następujące leki mogą zmniejszać skuteczność leku IBRANCE:

- karbamazepina i fenytoina stosowane do zatrzymywania ataków lub napadów drgawkowych.
- enzalutamid stosowany w leczeniu raka prostaty.
- ryfampicyna stosowana w leczeniu gruźlicy.
- ziele dziurawca zwyczajnego – lek ziołowy stosowany w leczeniu łagodnej depresji i lęku.

Stosowanie leku IBRANCE z jedzeniem i piciem

Tabletki IBRANCE można przyjmować wraz z pokarmem lub bez pokarmu.

Podczas stosowania leku IBRANCE należy unikać spożywania grejpfrutów i soku grejpfrutowego, ponieważ może to nasilić działania niepożądane tego leku.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Nie należy stosować leku IBRANCE u kobiet w ciąży.

Podczas stosowania leku IBRANCE należy unikać zajścia w ciążę.

Jeśli istnieje możliwość, że pacjentka lub partnerka pacjenta może zajść w ciążę, należy omówić z lekarzem sposoby antykoncepcji.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Kobiety w wieku rozrodczym, które przyjmują ten lek, lub ich partnerzy płci męskiej powinni stosować odpowiednie metody antykoncepcji (np. podwójne zabezpieczenie, takie jak prezerwatywa i krążek maciczny). Metody te należy stosować w trakcie leczenia i przez co najmniej 3 tygodnie (kobiety) lub 14 tygodni (mężczyźni) po jej zakończeniu.

Karmienie piersią

Pacjentki otrzymujące lek IBRANCE nie powinny karmić piersią. Nie wiadomo, czy lek IBRANCE przenika do mleka ludzkiego.

Płodność

IBRANCE może zmniejszać płodność u mężczyzn.

Z tego względu przed rozpoczęciem przyjmowania leku IBRANCE mężczyznom zaleca się rozważenie oddania i przechowywania nasienia.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Bardzo często występującym działaniem niepożądanym leku IBRANCE jest zmęczenie. Należy zachować szczególną ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn w przypadku uczucia wyjątkowego zmęczenia.

3. Jak przyjmować lek IBRANCE

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka leku IBRANCE to 125 mg podawane raz dziennie przez 3 tygodnie, po których następuje 1 tydzień przerwy bez przyjmowania leku IBRANCE. Lekarz poinformuje pacjenta, ile tabletek leku IBRANCE należy przyjąć.

Jeśli podczas stosowania leku IBRANCE u pacjenta wystąpią niektóre działania niepożądane (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”), lekarz może zmniejszyć dawkę leku, a nawet tymczasowo lub całkowicie przerwać leczenie. Dawka może zostać zmniejszona do innej dostępnej mocy leku: 100 mg lub 75 mg.

Lek IBRANCE należy przyjmować raz dziennie o tej samej porze, wraz z pokarmem lub bez pokarmu.

Tabletki należy połykać w całości, popijając szklanką wody. Tabletek nie wolno żuć ani rozkruszać. Przed połknięciem nie wolno ich przełamywać. Nie należy przyjmować tabletki, jeśli jest pęknięta, rozkruszona lub została w jakikolwiek inny sposób uszkodzona.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku IBRANCE

W przypadku przyjęcia za dużej dawki leku IBRANCE należy natychmiast zgłosić się do lekarza lub szpitala. Konieczna może okazać się natychmiastowa pomoc medyczna.

Należy zabrać ze sobą tę ulotkę oraz opakowanie leku i pokazać lekarzowi udzielającemu pomocy.

Pominięcie przyjęcia leku IBRANCE

W razie pominięcia dawki leku lub wystąpienia wymiotów, kolejną dawkę leku należy przyjąć zgodnie z ustalonym schematem dawkowania. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej tabletki.

Przerwanie przyjmowania leku IBRANCE

Nie wolno przerywać przyjmowania leku IBRANCE, chyba że lekarz zaleci inaczej.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z następujących objawów należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem:

- gorączka, dreszcze, osłabienie, duszność, krwawienie lub łatwe powstawanie siniaków mogące być oznaką ciężkich zaburzeń krwi,
- trudności w oddychaniu, suchy kaszel lub ból w klatce piersiowej mogące być oznaką zapalenia płuc.

Inne działania niepożądane związane z przyjmowaniem leku IBRANCE mogą obejmować:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

Zakażenia
Zmniejszenie liczby białych krwinek, czerwonych krwinek lub płytek krwi
Uczucie zmęczenia
Zmniejszenie apetytu
Zapalenie jamy ustnej i warg, nudności, wymioty, biegunka
Wysypka
Wypadanie włosów
Osłabienie
Gorączka
Nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych
Suchość skóry

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 osoby na 10):

Gorączka ze zmniejszeniem liczby białych krwinek we krwi (neutropenia z gorączką)
Niewyraźne widzenie, zwiększone łzawienie, zespół suchego oka
Zaburzenia smaku
Krwawienie z nosa

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 osoby na 100):

Stan zapalny skóry objawiający się czerwonymi, łuszczącymi się plamami, w przebiegu którego może wystąpić ból stawów i gorączka (toczeń rumieniowaty skórny).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [Załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek IBRANCE

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze i pudełku po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania leku. Przechowywać w oryginalnym blistrze w celu ochrony przed wilgocią.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się, że opakowanie jest uszkodzone lub widoczne są ślady otwierania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje**Co zawiera lek IBRANCE**

- Substancją czynną leku jest palbocyklib. Lek IBRANCE tabletki powlekane dostępny jest w różnych dawkach:
 - IBRANCE 75 mg tabletki powlekane: każda tabletka zawiera 75 mg palbocyklibu.
 - IBRANCE 100 mg tabletki powlekane: każda tabletka zawiera 100 mg palbocyklibu.
 - IBRANCE 125 mg tabletki powlekane: każda tabletka zawiera 125 mg palbocyklibu.
- Pozostałe składniki to:
Rdzeń tabletki: celuloza mikrokrystaliczna, krzemu dwutlenek koloidalny, krospowidon, magnezu stearynian, kwas bursztynowy.
Powłoka: hypromeloza (E464), tytanu dwutlenek (E171), triacetyna, indygokarmin (E132), żelaza tlenek czerwony (E172) (tylko tabletki 75 mg i 125 mg), żelaza tlenek żółty (E172) (tylko tabletki 100 mg).

Jak wygląda lek IBRANCE i co zawiera opakowanie

- Lek IBRANCE 75 mg jest dostępny w postaci okrągłych, jasnofioletowych tabletek powlekanych z wytłoczonym napisem „Pfizer” z jednej strony i „PBC 75” z drugiej.
- Lek IBRANCE 100 mg jest dostępny w postaci owalnych, zielonych tabletek powlekanych z wytłoczonym napisem „Pfizer” z jednej strony i „PBC 100” z drugiej.
- Lek IBRANCE 125 mg jest dostępny w postaci owalnych, jasnofioletowych tabletek powlekanych z wytłoczonym napisem „Pfizer” z jednej strony i „PBC 125” z drugiej.

Lek IBRANCE 75 mg, 100 mg i 125 mg jest dostępny w pudełkach z blistrami zawierającymi po 21 tabletek lub 63 tabletki.

Lek IBRANCE 75 mg, 100 mg i 125 mg jest dostępny w blistrach zawierających po 7 tabletek (1 tabletkę w gnieździe) w tekturowym portfeliku. Każde pudełko zawiera 21 tabletek (3 portfeliki w pudełku).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

Belgique / België / Belgien

Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

България

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

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055 51000

Nederland

Pfizer BV
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785 800

Österreich

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

España

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

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 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 22 817690

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 farmaceutске dejavnosti, Ljubljana

Tel.: + 386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel.: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy

Puh./Tel: +358 (0)9 43 00 40

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited

Tel: +44 (0) 1304 616161

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczególne informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IBRANCE 75 mg kapsułki twarde
IBRANCE 100 mg kapsułki twarde
IBRANCE 125 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

IBRANCE 75 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 75 mg palbocyklibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda kapsułka twarda zawiera 56 mg laktozy jednowodnej.

IBRANCE 100 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 100 mg palbocyklibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda kapsułka twarda zawiera 74 mg laktozy jednowodnej.

IBRANCE 125 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 125 mg palbocyklibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda kapsułka twarda zawiera 93 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki twarde.

IBRANCE 75 mg kapsułki twarde

Nieprzezroczysta, twarda kapsułka o jasnopomarańczowym korpusie (z białym nadrukiem „PBC 75”) z jasnopomarańczowym wieczkiem (z białym nadrukiem „Pfizer”). Długość kapsułki wynosi 18 mm ± 0,3 mm.

IBRANCE 100 mg kapsułki twarde

Nieprzezroczysta, twarda kapsułka o jasnopomarańczowym korpusie (z białym nadrukiem „PBC 100”) z karmelowym wieczkiem (z białym nadrukiem „Pfizer”). Długość kapsułki wynosi 19,4 mm ± 0,3 mm.

IBRANCE 125 mg kapsułki twarde

Nieprzezroczysta, twarda kapsułka o karmelowym korpusie (z białym nadrukiem „PBC 125”) z karmelowym wieczkiem (z białym nadrukiem „Pfizer”). Długość kapsułki wynosi 21,7 mm ± 0,3 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy IBRANCE jest wskazany w leczeniu HR-dodatniego (receptor hormonalny), HER2-ujemnego (receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2) raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami:

- w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy;
- w skojarzeniu z fulwestrantem u kobiet po uprzedniej hormonoterapii (patrz punkt 5.1).

U kobiet w okresie przed- i okołomenopauzalnym hormonoterapię należy skojarzyć z agonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym IBRANCE powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Dawkowanie

Zalecana dawka palbocyklibu to 125 mg podawane raz na dobę przez 21 kolejnych dni, po których następuje 7 dni przerwy w leczeniu (schemat 3/1), co stanowi pełny cykl 28 dni. Leczenie produktem leczniczym IBRANCE należy kontynuować, dopóki pacjent odnosi korzyści z leczenia lub do wystąpienia nieakceptowalnych objawów toksyczności.

Podczas jednoczesnego stosowania z palbocyklibem, inhibitor aromatazy powinien być podawany zgodnie ze schematem dawkowania opisanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Leczenie kobiet w okresie przed- i okołomenopauzalnym palbocyklibem w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy należy zawsze skojarzyć z agonistą LHRH (patrz punkt 4.4).

Podczas jednoczesnego stosowania z palbocyklibem, zalecana dawka fulwestrantu to 500 mg podawane domięśniowo w dniach 1., 15. oraz 29., a następnie raz na miesiąc (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego zawierającego fulwestrant). Pacjentki w okresie przed- i okołomenopauzalnym przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego palbocyklibem i fulwestrantem oraz w jego trakcie powinny być leczone agonistami LHRH zgodnie z miejscową praktyką kliniczną.

Pacjentom należy zalecić przyjmowanie dawki produktu leczniczego każdego dnia o tej samej porze. Jeśli wystąpią wymioty lub pacjent zapomni przyjąć dawkę produktu leczniczego, nie powinien w tym samym dniu przyjmować dodatkowej dawki. Kolejną przepisaną dawkę produktu leczniczego należy przyjąć o zwykłej porze.

Dostosowanie dawki

Modyfikacja dawki produktu leczniczego IBRANCE jest zalecana w oparciu o indywidualny profil bezpieczeństwa i tolerancji.

Ograniczenie niektórych działań niepożądanych może wymagać tymczasowego przerwania lub opóźnienia przyjęcia dawki i (lub) zmniejszenia dawki albo całkowitego zaprzestania stosowania produktu leczniczego, jak zostało to przedstawione na schematach zmniejszania dawki zamieszczonych w Tabelach 1, 2 i 3 (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Tabela 1. Zalecane dostosowanie dawki produktu IBRANCE ze względu na działania niepożądane

Poziom dawki	Dawka
Zalecana dawka	125 mg/dobę
Pierwsze zmniejszenie dawki	100 mg/dobę
Drugie zmniejszenie dawki	75 mg/dobę*

* Jeśli konieczne jest dalsze zmniejszenie dawki poniżej 75 mg/dobę, należy przerwać leczenie.

Pełną morfologię krwi należy wykonać przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym IBRANCE i na początku każdego cyklu terapii, jak również w dniu 15. pierwszych 2 cykli oraz według wskazań klinicznych.

U pacjentów, u których w pierwszych 6 cyklach leczenia wystąpi neutropenia w maksymalnym nasileniu 1. lub 2. stopnia, pełną morfologię krwi należy wykonać co 3 miesiące w kolejnych cyklach, przed rozpoczęciem każdego cyklu oraz według wskazań klinicznych.

Zaleca się, aby produkt leczniczy IBRANCE podawać pacjentom, u których bezwzględna liczba neutrofili (ANC) wynosi $\geq 1000/\text{mm}^3$, a liczba płytek krwi $\geq 50\,000/\text{mm}^3$.

Tabela 2. Dostosowanie dawki produktu IBRANCE – toksyczność hematologiczna

Stopień CTCAE	Modyfikacje dawki
Stopień 1 lub 2	Modyfikacja dawki nie jest wymagana.
Stopień 3 ^a	<p><u>Dzień 1. cyklu</u> Wstrzymać podawanie IBRANCE do poprawy stanu zdrowia do stopnia $\leq 2.$, a następnie powtórzyć pełną morfologię krwi w ciągu 1 tygodnia. Po uzyskaniu poprawy stanu zdrowia do stopnia $\leq 2.$ rozpocząć kolejny cykl tą samą dawką.</p> <p><u>Dzień 15. pierwszych 2 cykli</u> W przypadku wystąpienia toksyczności 3. stopnia w dniu 15. kontynuować podawanie IBRANCE <i>aktualnie przyjmowaną dawką</i> do zakończenia cyklu, a następnie powtórzyć pełną morfologię krwi w dniu 22. W przypadku wystąpienia toksyczności 4. stopnia w dniu 22. postępować zgodnie z poniższymi wytycznymi dotyczącymi dostosowywania dawki w przypadku toksyczności 4. stopnia.</p> <p>W przypadku powolnego (> 1 tygodnia) ustępowania objawów neutropenii stopnia 3. lub neutropenii stopnia 3. nawracającej w 1. dniu kolejnych cykli należy rozważyć zmniejszenie dawki.</p>
Stopień 3 ANC ^b (< 1000 do $500/\text{mm}^3$) + gorączka $\geq 38,5^\circ\text{C}$ i (lub) zakażenie	W dowolnym czasie: Wstrzymać podawanie IBRANCE do złagodzenia objawów do stopnia $\leq 2.$ Wznović przyjmowanie produktu w kolejnej mniejszej dawce.
Stopień 4 ^a	W dowolnym czasie: Wstrzymać podawanie IBRANCE do złagodzenia objawów do stopnia $\leq 2.$ Wznović przyjmowanie produktu w kolejnej mniejszej dawce.

Stopnie według CTCAE wersja 4.0.

ANC = absolute neutrophil counts (całkowita liczba neutrofili); CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (Kryteria opisujące działania niepożądane); DGN = dolna granica normy

^a Tabela odnosi się do wszystkich hematologicznych działań niepożądanych z wyjątkiem limfopenii (o ile nie wiąże się ze zdarzeniami klinicznymi, np. zakażeniami oportunistycznymi).

^b ANC: stopień 1: $\text{ANC} < \text{DGN} - 1500/\text{mm}^3$; stopień 2: $\text{ANC} 1000 - < 1500/\text{mm}^3$; stopień 3: $\text{ANC} 500 - < 1000/\text{mm}^3$; stopień 4: $\text{ANC} < 500/\text{mm}^3$.

Tabela 3. Dostosowanie dawki produktu IBRANCE – toksyczność niehematologiczna

Stopień CTCAE	Modyfikacje dawki
Stopień 1 lub 2	Modyfikacja dawki nie jest wymagana.
Toksyczność niehematologiczna stopnia $\geq 3.$ (jeśli utrzymuje się pomimo leczenia)	<p>Wstrzymać do czasu złagodzenia objawów do:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stopnia $\leq 1.$; • stopnia $\leq 2.$ (o ile nie uznano za zagrożenie bezpieczeństwa pacjenta) <p>Wznović przyjmowanie produktu w kolejnej mniejszej dawce.</p>

Stopnie według CTCAE wersja 4.0.

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (Kryteria opisujące działania niepożądane)

U pacjentów z ciężką postacią choroby śródmiąższowej płuc/zapalenia płuc należy całkowicie zaprzestać stosowania produktu leczniczego IBRANCE (patrz punkt 4.4).

Szczególne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowywania dawki produktu leczniczego IBRANCE u pacjentów w wieku ≥ 65 lat (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowywania dawki produktu leczniczego IBRANCE u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasy A i B wg klasyfikacji Childa-Pugh). U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg klasyfikacji Childa-Pugh) zalecana dawka produktu leczniczego IBRANCE to 75 mg raz na dobę według schematu 3/1 (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawki produktu leczniczego IBRANCE u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny $[CrCl] \geq 15$ ml/min). Nie ma wystarczających danych dotyczących pacjentów wymagających hemodializ, aby wydać jakiegokolwiek zalecenia dotyczące dostosowywania dawki (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego IBRANCE u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy IBRANCE należy stosować doustnie. Należy przyjmować go z jedzeniem, najlepiej podczas posiłku, aby zapewnić stałą ekspozycję na palbocyklib (patrz punkt 5.2). Palbocyklibu nie należy przyjmować z grejpfrutami lub sokiem grejpfrutowym (patrz punkt 4.5).

Kapsułki IBRANCE należy połykać w całości (przed połknięciem nie wolno ich żuć, kruszyć ani otwierać). Kapsułki nie należy przyjąć, jeśli jest pęknięta lub została w jakikolwiek inny sposób uszkodzona.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Stosowanie produktów zawierających ziele dziurawca zwyczajnego (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Kobiety w wieku przed- i okołomenopauzalnym

Ze względu na mechanizm działania inhibitorów aromatazy, u kobiet w wieku przed- i okołomenopauzalnym, którym produkt leczniczy IBRANCE podawany jest w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy, obowiązkowa jest ablacja lub zahamowanie czynności jajników z zastosowaniem agonisty LHRH. Skojarzone stosowanie palbocyklibu z fulwestrantem u kobiet w wieku przed- i okołomenopauzalnym było badane tylko w skojarzeniu z agonistami LHRH.

Krytyczna choroba z przerzutami do narządów trzewnych

Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności palbocyklibu u pacjentów z krytyczną chorobą z przerzutami do narządów trzewnych (patrz punkt 5.1).

Zaburzenia hematologiczne

U pacjentów, u których wystąpiły objawy neutropenii w stopniu 3 lub 4, zalecane jest przerwanie leczenia lub zmniejszenie dawki, bądź też opóźnienie rozpoczęcia cykli leczenia. Pacjentów należy odpowiednio monitorować (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Choroba śródmiąższowa płuc/zapalenie płuc

U pacjentów leczonych produktem leczniczym IBRANCE, którzy są jednocześnie poddawani hormonoterapii może wystąpić ciężka, zagrażająca życiu lub prowadząca do zgonu choroba śródmiąższowa płuc i (lub) zapalenie płuc.

W badaniach klinicznych (PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3) u pacjentów leczonych produktem leczniczym IBRANCE przypadki choroby śródmiąższowej płuc i (lub) zapalenia płuc o dowolnym stopniu nasilenia zgłoszono u 1,4% pacjentów, stopnia 3. — u 0,1% pacjentów, a przypadków stopnia 4. lub zakończonych zgonem nie zgłoszono. Kolejne przypadki choroby śródmiąższowej płuc i (lub) zapalenia płuc, w tym zakończone zgonem zgłaszano po wprowadzeniu produktu do obrotu (patrz punkt 4.8).

Pacjentów należy obserwować w celu wykrycia objawów ze strony płuc wskazujących na chorobę śródmiąższową płuc i (lub) zapalenie płuc (np. hipoksji, kaszlu, duszności). U pacjentów z nowymi lub nasilającymi się objawami zaburzeń czynności układu oddechowego oraz u pacjentów, u których występuje podejrzenie rozwoju choroby śródmiąższowej płuc i (lub) zapalenia płuc, leczenie produktem IBRANCE należy niezwłocznie przerwać, a pacjentów poddać ocenie. U pacjentów z ciężką postacią choroby śródmiąższowej płuc lub zapalenia płuc należy całkowicie zaprzestać stosowania produktu leczniczego IBRANCE (patrz punkt 4.2).

Zakażenia

Ponieważ produkt leczniczy IBRANCE wykazuje właściwości mielosupresyjne, może powodować u pacjentów większą skłonność do zakażeń.

W randomizowanych badaniach klinicznych zakażenia zgłaszano częściej u pacjentów leczonych produktem IBRANCE, niż u pacjentów leczonych w odpowiedniej grupie kontrolnej. Zakażenia w stopniu ciężkości 3 oraz 4 występowały odpowiednio u 5,6% oraz 0,9% pacjentów leczonych produktem IBRANCE w dowolnej kombinacji produktów leczniczych (patrz punkt 4.8).

Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia objawów zakażeń i odpowiednio leczyć (patrz punkt 4.2).

Lekarze powinni poinformować pacjentów, aby niezwłocznie zgłaszali wszelkie epizody gorączki.

Zaburzenia czynności wątroby

Produkt leczniczy IBRANCE należy stosować ostrożnie u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, ściśle monitorując objawy toksyczności (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Produkt leczniczy IBRANCE należy stosować ostrożnie u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, ściśle monitorując objawy toksyczności (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów lub induktorów CYP3A4

Silne inhibitory CYP3A4 mogą prowadzić do nasilenia objawów toksyczności (patrz punkt 4.5).

Podczas leczenia palbocyklibem należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A. Jednoczesne stosowanie należy rozważyć dopiero po starannej ocenie potencjalnych korzyści i ryzyka. Jeżeli stosowanie z silnym inhibitorem CYP3A4 jest nieuniknione, należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego IBRANCE do 75 mg raz na dobę. Po przerwaniu podawania silnego inhibitora należy zwiększyć dawkę produktu leczniczego IBRANCE (po 3–5 okresach półtrwania inhibitora) do dawki stosowanej przed rozpoczęciem leczenia silnym inhibitorem CYP3A (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie induktorów CYP3A może prowadzić do zmniejszenia ekspozycji na palbocyklib, a w konsekwencji do braku skuteczności. W związku z tym należy unikać jednoczesnego stosowania palbocyklibu z silnymi induktorami CYP3A4. Nie ma potrzeby dostosowywania dawki w przypadku jednoczesnego podawania palbocyklibu z umiarkowanymi induktorami CYP3A (patrz punkt 4.5).

Kobiety w wieku rozrodczym lub ich partnerzy

Podczas stosowania produktu leczniczego IBRANCE kobiety w wieku rozrodczym lub ich partnerzy muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji (patrz punkt 4.6).

Laktoza

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na kapsułkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Palbocyklib jest metabolizowany głównie przez CYP3A i enzym sulfotransferazę SULT2A1. *In vivo* palbocyklib jest słabym, zależnym od czasu inhibitorem CYP3A.

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę palbocyklibu

Wpływ inhibitorów CYP3A

Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek 200 mg itrakonazolu i pojedynczej dawki 125 mg palbocyklibu spowodowało zwiększenie całkowitej ekspozycji na palbocyklib (AUC_{inf}) i maksymalnego stężenia (C_{max}) odpowiednio o około 87% i 34% w stosunku do podawania pojedynczej dawki 125 mg palbocyklibu w monoterapii.

Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A, w tym między innymi: klarytromycyny, indynawiru, itrakonazolu, ketokonazolu, lopinawiru/rytonawiru, nefazodonu, nelfinawiru, posakonazolu, sakwinawiru, telaprewiru, telitromycyny i worykonazolu, jak również grejpfrutów lub soku grejpfrutowego (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Nie ma konieczności dostosowywania dawki w przypadku łagodnych i umiarkowanych inhibitorów CYP3A.

Wpływ induktorów CYP3A

Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek 600 mg ryfampicyny i pojedynczej dawki 125 mg palbocyklibu spowodowało zmniejszenie AUC_{inf} i C_{max} palbocyklibu odpowiednio o 85% i 70% w stosunku do podawania pojedynczej dawki 125 mg palbocyklibu w monoterapii.

Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP3A, w tym między innymi: karbamazepiny, enzalutamidu, fenytoiny, ryfampicyny i ziela dziurawca zwyczajnego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek dobowych 400 mg modafinilu, umiarkowanego induktora CYP3A, i pojedynczej dawki 125 mg produktu leczniczego IBRANCE spowodowało zmniejszenie AUC_{inf} i C_{max} palbocyklibu odpowiednio o 32% i 11% w stosunku do podawania pojedynczej dawki 125 mg produktu leczniczego IBRANCE w monoterapii. Nie ma potrzeby dostosowywania dawki w przypadku podawania umiarkowanych induktorów CYP3A (patrz punkt 4.4).

Wpływ na leki hamujące wydzielanie kwasu żołądkowego

Po posiłku (o umiarkowanej zawartości tłuszczu) jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek rabeprazolu, inhibitora pompy protonowej (IPP), z pojedynczą dawką 125 mg produktu leczniczego IBRANCE spowodowało zmniejszenie C_{max} palbocyklibu o 41%, ale miało ograniczony wpływ na AUC_{inf} (zmniejszenie o 13%) w porównaniu z pojedynczą dawką 125 mg produktu leczniczego IBRANCE podawanego w monoterapii.

Jednoczesne podawanie na czczo wielokrotnych dawek rabeprazolu, IPP, z pojedynczą dawką 125 mg produktu leczniczego IBRANCE spowodowało zmniejszenie AUC_{inf} i C_{max} palbocyklibu odpowiednio o 62% i 80%. Z uwagi na to produkt leczniczy IBRANCE należy przyjmować wraz z jedzeniem, najlepiej podczas posiłku (patrz punkty 4.2 i 5.2).

W związku ze zmniejszonym wpływem na pH żołądka antagonistów receptora H₂ i działających miejscowo leków zobojętniających kwas żołądkowy w porównaniu do IPP nie oczekuje się klinicznie istotnego wpływu antagonistów receptora H₂ lub miejscowo działających leków zobojętniających na ekspozycję palbocyklibu, jeżeli palbocyklib jest przyjmowany wraz z jedzeniem.

Wpływ palbocyklibu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Palbocyklib w dawce 125 mg/dobę w stanie stacjonarnym jest słabym, zależnym od czasu inhibitorem CYP3A. Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek palbocyklibu z midazolamem spowodowało zwiększenie AUC_{inf} oraz C_{max} midazolamu odpowiednio o 61% i 37% w porównaniu do podawania midazolamu w monoterapii.

Może zaistnieć konieczność zmniejszenia dawki wrażliwych na metabolizm substratów CYP3A o wąskim indeksie terapeutycznym (np. alfentanilu, cyklosporyny, dihydroergotaminy, ergotaminy, ewerolimusu, fentanilu, pimozydu, chinidyny, syrolimusu i takrolimusu) w przypadku jednoczesnego podawania z produktem leczniczym IBRANCE, ponieważ IBRANCE może zwiększać ich ekspozycję.

Interakcje farmakologiczne między palbocyklibem i letrozolem

Dane z oceny interakcji farmakologicznych w badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z rakiem piersi wykazały brak interakcji między palbocyklibem i letrozolem w przypadku jednoczesnego podawania tych produktów leczniczych.

Wpływ tamoksyfenu na ekspozycję na palbocyklib

Dane z badania interakcji farmakologicznych prowadzonego z udziałem zdrowych mężczyzn wykazały, że ekspozycje na palbocyklib były podobne w przypadku jednoczesnego podawania pojedynczej dawki palbocyklibu z wielokrotnymi dawkami tamoksyfenu oraz palbocyklibu w monoterapii.

Interakcje farmakologiczne między palbocyklibem i fulwestrantem

Dane z badania klinicznego z udziałem pacjentów z rakiem piersi wykazały brak istotnych klinicznie interakcji między palbocyklibem i fulwestrantem, gdy oba te produkty lecznicze były podawane jednocześnie.

Interakcje farmakologiczne między palbocyklibem i doustnymi środkami antykoncepcyjnymi

Nie przeprowadzono badań interakcji farmakologicznych palbocyklibu z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi (patrz punkt 4.6).

Badania *in vitro* z uwzględnieniem nośników

W oparciu o dane z badań *in vitro* przewiduje się, że palbocyklib hamuje transport regulowany przez jelitową glikoproteinę P (P-gp) i białko oporności raka piersi (BCRP). Z tego względu jednocześnie podawanie palbocyklibu z produktami leczniczymi, które są substratami P-gp (np. digoksyną, dabigatranem, kolchicyną) lub BCRP (np. prawastatyną, rozuwastatyną, sulfasalazyną), może zwiększać ich efekt terapeutyczny i działania niepożądane.

W oparciu o dane z badań *in vitro* palbocyklib może hamować wychwyt nośnika kationu organicznego OCT1, a następnie zwiększać ekspozycję na substraty tego nośnika (np. metforminę).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/ antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym, które przyjmują ten produkt leczniczy lub ich partnerzy płci męskiej powinni stosować odpowiednie metody antykoncepcji (np. podwójne zabezpieczenie) w trakcie leczenia i przez co najmniej 3 tygodnie (kobiety) lub 14 tygodni (mężczyźni) po jego zakończeniu (patrz punkt 4.5).

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania palbocyklibu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Produkt leczniczy IBRANCE nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

Ani u ludzi, ani na zwierzętach nie przeprowadzono badań oceniających wpływ palbocyklibu na wytwarzanie mleka, obecność palbocyklibu w mleku ludzkim i wpływ palbocyklibu na dziecko karmione piersią. Nie wiadomo, czy palbocyklib przenika do mleka ludzkiego. Pacjentki otrzymujące palbocyklib nie powinny karmić piersią.

Płodność

Nie stwierdzono wpływu na cykl rujowy (samice szczurów), ani kopulację i płodność u szczurów (samce lub samice) w nieklinicznych badaniach nad reprodukcją. Nie uzyskano jednak żadnych danych klinicznych dotyczących płodności u ludzi. Wyniki badań dotyczących męskich narządów rozrodczych (zwyrodnienie kanalików nasiennych w jądrach, hipospermia najądrzy, zmniejszona ruchliwość plemników i gęstość nasienia oraz zmniejszone wydzielanie gruczołu krokowego) uzyskane w nieklinicznych badaniach bezpieczeństwa wykazały, że stosowanie palbocyklibu może negatywnie wpływać na płodność u mężczyzn (patrz punkt 5.3). W związku z tym przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym IBRANCE mężczyźni powinni rozważyć przechowywanie nasienia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy IBRANCE wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Produkt leczniczy IBRANCE może jednak powodować zmęczenie i w związku z tym pacjenci powinni zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu leczniczego IBRANCE został ustalony na podstawie danych zebranych od 872 pacjentów z HR-dodatnim, HER2-ujemnym zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami, którzy otrzymywali palbocyklikb w skojarzeniu z hormonoterapią (N=527 w połączeniu z letrozolem i N=345 w połączeniu z fulwestrantem) w randomizowanych badaniach klinicznych.

Najczęściej występującymi ($\geq 20\%$) działaniami niepożądanymi o dowolnym stopniu ciężkości zgłaszanymi u pacjentów otrzymujących palbocyklikb w randomizowanych badaniach klinicznych były: neutropenia, zakażenia, leukopenia, zmęczenie, nudności, zapalenie jamy ustnej, niedokrwistość, biegunka, łysienie i małopłytkowość. Najczęściej występującymi ($\geq 2\%$) działaniami niepożądanymi palbocyklikbu w stopniu ciężkości ≥ 3 były: neutropenia, leukopenia, zakażenia, niedokrwistość, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), zmęczenie i zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT).

Dawkę zmniejszono lub zmodyfikowano z powodu jakiegokolwiek działania niepożądanego u 38,4% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy IBRANCE w randomizowanych badaniach klinicznych, niezależnie od kombinacji produktów leczniczych.

Stosowanie produktu leczniczego trwale przerwano z powodu wystąpienia jakiegokolwiek działania niepożądanego u 5,2% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy IBRANCE w randomizowanych badaniach klinicznych, niezależnie od kombinacji produktów leczniczych.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W Tabeli 4 przedstawiono działania niepożądane zebrane na podstawie danych pacjentów biorących udział w 3 randomizowanych badaniach klinicznych. Mediana czasu trwania leczenia palbocyklikbem na podstawie danych w momencie ostatecznej analizy całkowitego przeżycia (OS) wynosiła 14,8 miesiąca.

W Tabeli 5 przedstawiono odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych stwierdzone w połączonych zbiorach danych pochodzących z 3 badań z randomizacją.

Działania niepożądane podano według klasyfikacji układów i narządów oraz kategorii częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) i niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane zostały uszeregowane według malejącego nasilenia.

Tabela 4. Działania niepożądane zebrane z 3 randomizowanych badań klinicznych (N=872)

Klasyfikacja układów i narządów Częstość Preferowane terminy ^a (PT)	Wszystkie stopnie n (%)	Stopień 3 n (%)	Stopień 4 n (%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze <i>Bardzo często</i> Zakażenia ^b	516 (59,2)	49 (5,6)	8 (0,9)

Klasyfikacja układów i narządów Częstość Preferowane terminy ^a (PT)	Wszystkie stopnie n (%)	Stopień 3 n (%)	Stopień 4 n (%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
<i>Bardzo często</i>			
Neutropenia ^c	716 (82,1)	500 (57,3)	97 (11,1)
Leukopenia ^d	424 (48,6)	254 (29,1)	7 (0,8)
Niedokrwistość ^e	258 (29,6)	45 (5,2)	2 (0,2)
Małopłytkowość ^f	194 (22,2)	16 (1,8)	4 (0,5)
<i>Często</i>			
Gorączka neutropeniczna	12 (1,4)	10 (1,1)	2 (0,2)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
<i>Bardzo często</i>			
Zmniejszenie apetytu	152 (17,4)	8 (0,9)	0 (0,0)
Zaburzenia układu nerwowego			
<i>Często</i>			
Zaburzenia smaku	79 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zaburzenia oka			
<i>Często</i>			
Niewyraźne widzenie	48 (5,5)	1 (0,1)	0 (0,0)
Zwiększone łzawienie	59 (6,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zespół suchego oka	36 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
<i>Często</i>			
Krwawienie z nosa	77 (8,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
ILD/zapalenie płuc ^{*,i}	12 (1,4)	1 (0,1)	0 (0,0)
Zaburzenia żołądka i jelit			
<i>Bardzo często</i>			
Zapalenie jamy ustnej ^g	264 (30,3)	8 (0,9)	0 (0,0)
Nudności	314 (36,0)	5 (0,6)	0 (0,0)
Biegunka	238 (27,3)	9 (1,0)	0 (0,0)
Wymioty	165 (18,9)	6 (0,7)	0 (0,0)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
<i>Bardzo często</i>			
Wysypka ^h	158 (18,1)	7 (0,8)	0 (0,0)
Łysienie	234 (26,8)	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Suchość skóry	93 (10,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Niezbýt często</i>			
Toczeń rumieniowaty skórny [*]	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
<i>Bardzo często</i>			
Zmęczenie	362 (41,5)	23 (2,6)	2 (0,2)
Astenia	118 (13,5)	14 (1,6)	1 (0,1)
Gorączka	115 (13,2)	1 (0,1)	0 (0,0)
Badania diagnostyczne			
<i>Bardzo często</i>			
Zwiększenie aktywności AlAT	92 (10,6)	18 (2,1)	1 (0,1)
Zwiększenie aktywności AspAT	99 (11,4)	25 (2,9)	0 (0,0)

AlAT = aminotransferaza alaninowa; AspAT = aminotransferaza asparaginianowa; ILD = choroba śródmiąższowa płuc; N/n = liczba pacjentów

* Działanie niepożądane zidentyfikowane po wprowadzeniu produktu do obrotu.

^a PT zostały wymienione zgodnie z klasyfikacją MedDRA 17.1.

^b Zakażenia obejmują wszystkie PT uwzględnione w Zakażeniach i zarażeniach pasożytniczych zgodnie z Klasyfikacją układów i narządów.

^c Neutropenia obejmuje następujące PT: neutropenia, zmniejszenie liczby neurofilów.

^d Leukopenia obejmuje następujące PT: leukopenia, zmniejszenie liczby leukocytów.

^e Niedokrwistość obejmuje następujące PT: niedokrwistość, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie hematokrytu.

^f Małopłytkowość obejmuje następujące PT: małopłytkowość, zmniejszenie liczby płytek krwi.

- ^g Zapalenie jamy ustnej obejmuje następujące PT: aftowe zapalenie jamy ustnej, zapalenie warg, zapalenie języka, glossodynia, owrzodzenia jamy ustnej, zapalenie błon śluzowych, ból w jamie ustnej, dyskomfort jamy ustnej i gardła, ból jamy ustnej i gardła, zapalenie jamy ustnej.
- ^h Wysypka obejmuje następujące PT: wysypka, wysypka grudkowo-plamista, swędząca wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka grudkowa, zapalenie skóry, wysypka trądzikopodobna, toksyczne wykwity skórne.
- ⁱ ILD/zapalenie płuc obejmuje wszystkie zgłoszone PT ujęte w wąskim zakresie znaczeniowym terminu standaryzowanego MedDRA „choroba śródmiąższowa płuc”.

Tabela 5. Odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych stwierdzone w połączonych zbiorach danych pochodzących z 3 badań z randomizacją (N = 872)

Odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych	IBRANCE plus letrozol albo fulwestrant			Grupy porównawcze*		
	Wszystkie stopnie nasilenia %	Stopień 3 %	Stopień 4 %	Wszystkie stopnie nasilenia %	Stopień 3 %	Stopień 4 %
Zmniejszenie liczby WBC	97,4	41,8	1,0	26,2	0,2	0,2
Zmniejszenie liczby neutrofili	95,6	57,5	11,7	17,0	0,9	0,6
Niedokrwistość	80,1	5,6	nd.	42,1	2,3	nd.
Zmniejszenie liczby płytek krwi	65,2	1,8	0,5	13,2	0,2	0,0
Zwiększona aktywność AspAT	55,5	3,9	0,0	43,3	2,1	0,0
Zwiększona aktywność AlAT	46,1	2,5	0,1	33,2	0,4	0,0

WBC = krwinki białe; AspAT = aminotransferaza asparaginianowa; AlAT = aminotransferaza alaninowa; N = liczba pacjentów; nd. = nie dotyczy.

Uwaga: Nasilenie odchylen w wynikach badań laboratoryjnych stopniowane jest według klasyfikacji NCI CTCAE wersja 4.0.

* letrozol lub fulwestrant

Opis wybranych działań niepożądanych

Ogółem, neutropenię dowolnego stopnia stwierdzono u 716 (82,1%) pacjentów otrzymujących produkt leczniczy IBRANCE, niezależnie od kombinacji produktów leczniczych. Neutropenię stopnia 3. odnotowano u 500 (57,3%) pacjentów, natomiast neutropenię stopnia 4. odnotowano u 97 (11,1%) pacjentów (patrz Tabela 4).

Mediana czasu do wystąpienia pierwszego epizodu neutropenii dowolnego stopnia wynosiła 15 dni (12–700 dni), a mediana czasu trwania neutropenii stopnia ≥ 3 . wynosiła 7 dni we wszystkich 3 randomizowanych badaniach klinicznych.

Gorączkę neutropeniczną odnotowano u 0,9% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy IBRANCE w skojarzeniu z fulwestrantem oraz u 1,7% pacjentów otrzymujących palbocyklikb w skojarzeniu z letrozolem.

Neutropenię z gorączką odnotowano u około 2% pacjentów poddanych działaniu produktu leczniczego IBRANCE, biorąc pod uwagę cały program badań klinicznych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania palbocyklibu mogą wystąpić zarówno objawy toksyczności ze strony przewodu pokarmowego (np. nudności, wymioty), jak i toksyczność hematologiczna (np. neutropenia). Należy wówczas zastosować u pacjenta ogólne leczenie wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: L01XE33.

Mechanizm działania

Palbocyklib jest wysoce selektywnym, odwracalnym inhibitorem kinaz zależnych od cyklin (CDK) 4 i 6. Cyklina D1 i CDK4/6 są aktywowane poprzez różnorodne szlaki sygnałowe, co w konsekwencji prowadzi do proliferacji komórek.

Działanie farmakodynamiczne

Poprzez hamowanie aktywności CDK4/6, palbocyklib zmniejsza proliferację komórek, blokując przejście cyklu komórkowego z fazy G1 do fazy S. Wyniki testów palbocyklibu w panelu molekularnie profilowanych linii komórkowych raka piersi wykazały wysoką aktywność wobec luminalnych nowotworów piersi, a zwłaszcza nowotworów piersi ER-dodatnich. W badanych liniach komórkowych utrata funkcji białka retinoblastomy (Rb) była związana z mniejszą aktywnością palbocyklibu. Jednak w badaniu obserwacyjnym ze świeżymi próbkami guza nie zaobserwowano związku między ekspresją RB1 a odpowiedzią na nowotwór. Podobnie nie zaobserwowano związku podczas badania odpowiedzi na palbocyklib w modelach *in vivo* z wykorzystaniem ksenograftów pobranych od pacjentów (modele PDX). Dostępne dane kliniczne zostały umieszczone w punkcie dotyczącym skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania (patrz punkt 5.1).

Elektrofizjologia serca

Wpływ palbocyklibu na odstęp QT skorygowany dla częstości rytmu serca (QTc) został oceniony na podstawie zsynchronizowanego zapisu EKG oceniającego zmianę od wartości początkowej oraz odpowiadających temu danych farmakokinetycznych zebranych od 77 pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi. Palbocyklib nie powodował klinicznie istotnego wydłużenia QTc w zalecanej dawce 125 mg na dobę (schemat 3/1).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Randomizowane badanie kliniczne III fazy PALOMA-2: IBRANCE w skojarzeniu z letrozolem

Skuteczność palbocyklibu w skojarzeniu z letrozolem w porównaniu do letrozolu w skojarzeniu z placebo oceniano w międzynarodowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo, wielośrodkowym badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych z udziałem kobiet z ER-dodatnim, HER2-ujemnym miejscowo zaawansowanym rakiem piersi niepodlegającym resekcji lub radioterapii z intencją wyleczenia albo rakiem piersi z przerzutami, które nie były wcześniej poddawane systemowemu leczeniu przeciwnowotworowemu z powodu choroby zaawansowanej.

Łącznie 666 kobiet w okresie pomenopauzalnym zostało losowo przydzielonych w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej palbocyklib w skojarzeniu z letrozolem lub do grupy otrzymującej placebo w skojarzeniu z letrozolem i poddanych stratyfikacji w zależności od miejsca występowania choroby (nowotwór z przerzutami do narządów trzewnych w porównaniu do nowotworu bez przerzutów do

narządów trzewnych), okresu wolnego od choroby od zakończenia terapii (neo)adjuwantowej do nawrotu choroby (*de novo* z przerzutami w porównaniu do ≤ 12 miesięcy w porównaniu do >12 miesięcy) oraz w zależności od rodzaju wcześniej stosowanych (neo)adjuwantowych terapii przeciwnowotworowych (stosowana wcześniej hormonoterapia w porównaniu do niestosowanej wcześniej hormonoterapii). Pacjentki z zaawansowanym, objawowym rozsiewem do narządów trzewnych, które były narażone na wystąpienie w krótkim czasie powikłań zagrażających życiu (w tym pacjentki z rozległymi, niekontrolowanymi wysiękami [opłucnowym, osierdziowym, otrzewnowym], zapaleniem naczyń chłonnych płucnych i z ponad 50% zajęciem wątroby) nie zostały włączone do badania.

Pacjentki przez cały czas były poddawane ustalonemu leczeniu aż do wystąpienia obiektywnej progresji choroby, nasilenia objawów choroby, niedopuszczalnej toksyczności, zgonu lub wycofania zgody na udział w badaniu klinicznym, którekolwiek nastąpiło pierwsze. Zamiana między grupami leczenia nie była dozwolona.

Pacjentki z grup leczenia otrzymujących palbocyklib w skojarzeniu z letrozolem oraz placebo w skojarzeniu z letrozolem zostały bardzo dobrze dopasowane pod względem wyjściowych cech demograficznych i prognostycznych. Mediana wieku pacjentek uczestniczących w tym badaniu wynosiła 62 lata (zakres 28; 89); 48,3% pacjentek otrzymywało chemioterapię, 56,3% otrzymywało terapię antyhormonalną w leczeniu (neo)adjuwantowym przed rozpoznaniem u nich zaawansowanego raka piersi, natomiast 37,2 % pacjentek nie otrzymywało wcześniej systemowego leczenia (neo)adjuwantowego. U większości pacjentek (97,4%) stwierdzono przerzuty nowotworowe na początku badania, przy czym u 23,6% pacjentek stwierdzono przerzuty jedynie do kości, natomiast u 49,2% pacjentek wystąpiły przerzuty do narządów trzewnych.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS), oceniany przez badacza według kryteriów oceny odpowiedzi w guzach litych (ang. Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST) wersja 1.1. Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności uwzględniały obiektywną odpowiedź (OR), odsetek korzyści klinicznych (CBR), bezpieczeństwo oraz zmiany w jakości życia (QoL).

W dniu zaprzestania gromadzenia danych, 26 lutego 2016, w badaniu zrealizowano podstawowy cel, jakim było wydłużenie PFS. Odnotowany współczynnik hazardu (HR) wyniósł 0,576 (95% przedział ufności [CI]: 0,46; 0,72) na korzyść palbocyklibu w skojarzeniu z letrozolem; jednostronna wartość $p < 0,000001$ w stratyfikowanym teście log-rank. Zaktualizowaną analizę pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych przeprowadzono po dodatkowych 15 miesiącach okresu kontrolnego (data zaprzestania gromadzenia danych: 31 maja 2017). Łącznie odnotowano 405 zdarzeń PFS, w tym 245 zdarzeń (55,2%) w grupie otrzymującej palbocyklib z letrozolem oraz 160 zdarzeń (72,1%) w grupie porównawczej.

W tabeli 6 przedstawiono wyniki oceny skuteczności oparte na pierwotnej i zaktualizowanej analizie danych z badania PALOMA-2 ocenianych przez badacza oraz niezależną komisję.

Tabela 6. PALOMA-2 (populacja pacjentek zakwalifikowanych do leczenia, ITT) – wyniki dotyczące skuteczności oparte na danych z dnia zaprzestania ich gromadzenia do analizy pierwotnej oraz zaktualizowanej

	Analiza pierwotna (dzień zaprzestania gromadzenia danych: 26 lutego 2016)		Analiza zaktualizowana (dzień zaprzestania gromadzenia danych: 31 maja 2017)	
	IBRANCE plus letrozol (N = 444)	Placebo plus letrozol (N = 222)	IBRANCE plus letrozol (N = 444)	Placebo plus letrozol (N = 222)
Czas przeżycia wolny od progresji choroby według oceny badacza				
Liczba zdarzeń (%)	194 (43,7)	137 (61,7)	245 (55,2)	160 (72,1)
Mediana PFS [miesiące (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)
Współczynnik ryzyka [(95% CI) i wartość p]	0,576 (0,463; 0,718), p < 0,000001		0,563 (0,461; 0,687), p < 0,000001	
Czas przeżycia wolny od progresji choroby według niezależnej oceny				
Liczba zdarzeń (%)	152 (34,2)	96 (43,2)	193 (43,5)	118 (53,2)
Mediana PFS [miesiące (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)
Współczynnik ryzyka (95% CI) i wartość p w teście jednostronnym	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* choroba mierzalna [% (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)

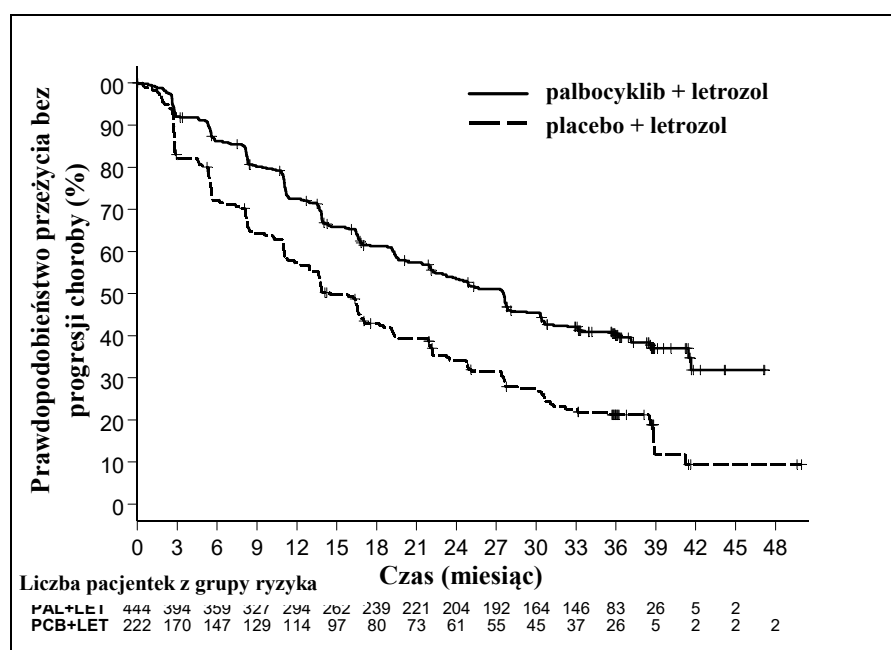
N = liczba pacjentek; CI = przedział ufności; NE = nie do oszacowania; OR = obiektywna odpowiedź;

CBR = odpowiedź korzystna klinicznie; PFS = czas przeżycia wolny od progresji choroby

* Wyniki dotyczące drugorzędowych punktów końcowych oparto na potwierdzonych i niepotwierdzonych odpowiedziach na leczenie ocenianych według kryteriów RECIST 1.1.

Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające PFS w oparciu o zaktualizowane dane z dnia zaprzestania gromadzenia danych, 31 maja 2017, przedstawiono na rysunku 1 poniżej.

Rysunek 1. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające przeżycie bez progresji choroby (ocena badacza, populacja ITT) – badanie PALOMA-2 (31 maja 2017)



PAL = palbocyclob; LET = letrozol; PCB = placebo

W celu sprawdzenia wewnętrznej spójności efektów leczenia przeprowadzono szereg analiz PFS we wcześniej zdefiniowanych, w oparciu o czynniki prognostyczne oraz charakterystykę wyjściową, podgrupach. Zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu na korzyść schematu leczenia opartego na skojarzeniu palbocyklibu z letrozolem obserwowano we wszystkich poszczególnych podgrupach zdefiniowanych za pomocą czynników stratyfikacji i charakterystyki wyjściowej zarówno w analizie pierwotnej, jak i zaktualizowanej.

Biorąc pod uwagę dane uzyskane w dniu zaprzestania gromadzenia danych, 31 maja 2017, zmniejszenie ryzyka w dalszym ciągu utrzymywało się w następujących podgrupach: (1) u pacjentek z przerzutami do narządów trzewnych [HR = 0,62 (95% CI: 0,47; 0,81), mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (mPFS) 19,3 wobec 12,3 miesiąca] lub bez przerzutów do narządów trzewnych [HR = 0,50 (95% CI: 0,37, 0,67), mPFS = 35,9 miesiąca wobec 17,0 miesięcy] oraz (2) u pacjentek z przerzutami jedynie do kości [HR = 0,41 (95% CI: 0,26; 0,63], mPFS = 36,2 miesiąca wobec 11,2 miesiąca) lub bez przerzutów jedynie do kości [HR 0,62 (95% CI: 0,50; 0,78), mPFS = 24,2 miesiąca wobec 14,5 miesiąca]. Podobnie zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu w grupie pacjentek otrzymujących palbocyklib w skojarzeniu z letrozolem odnotowano u 512 pacjentek z rakiem wykazującym ekspresję białka Rb w badaniu immunohistochemicznym (IHC) [HR = 0,543 (95% CI: 0,433; 0,681], mPFS = 27,4 miesiąca wobec 13,7 miesiąca). U 51 pacjentek z nowotworami niewykazującymi ekspresji białka Rb w badaniu IHC [HR = 0,868 (95% CI: 0,424; 1,777], mPFS = 23,2 miesiąca wobec 18,5 miesiąca), nie zaobserwowano różnicy między grupą otrzymującą palbocyklib w skojarzeniu z letrozolem a grupą otrzymującą placebo w skojarzeniu z letrozolem.

Dodatkowe dane dotyczące skuteczności [OR i czas do uzyskania odpowiedzi (TTR)] ocenione w podgrupie pacjentek z lub bez przerzutów do narządów trzewnych w oparciu o zaktualizowane dane uzyskane w dniu zaprzestania gromadzenia danych, 31 maja 2017, zostały przedstawione w Tabeli 7.

Tabela 7. Wyniki dotyczące skuteczności leczenia u pacjentek z przerzutami lub bez przerzutów do narządów trzewnych w badaniu PALOMA-2 (populacja ITT; data zaprzestania gromadzenia danych: 31 maja 2017)

	Choroba z przerzutami do narządów trzewnych		Choroba bez przerzutów do narządów trzewnych	
	IBRANCE plus letrozol (N = 214)	Placebo plus letrozol (N = 110)	IBRANCE plus letrozol (N = 230)	Placebo plus letrozol (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, mediana [miesiące (zakres)]	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 = liczba pacjentek; CI = przedział ufności; OR = obiektywna odpowiedź oparta na potwierdzonych i niepotwierdzonych odpowiedziach na leczenie ocenianych według kryteriów RECIST 1.1; TTR = czas do pierwszej odpowiedzi nowotworu

W trakcie przeprowadzania zaktualizowanych analiz, mediana czasu od momentu randomizacji do momentu zastosowania kolejnej terapii wynosiła 38,8 miesiąca w grupie otrzymującej palbocyklib w skojarzeniu z letrozolem oraz 28,8 miesiąca w grupie otrzymującej placebo w skojarzeniu z letrozolem, HR 0,73 (95% CI: 0,58, 0,91).

Randomizowane badanie kliniczne III fazy PALOMA-3: IBRANCE w skojarzeniu z fulwestrantem

Skuteczność palbocyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem w porównaniu do fulwestrantu w skojarzeniu z placebo oceniano w międzynarodowym, randomizowanym, wielośrodkowym badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych z udziałem kobiet z HR-dodatnim, HER2-ujemnym miejscowo zaawansowanym nowotworem piersi nie podlegającym resekcji lub radioterapii z intencją wyleczenia albo rakiem piersi z przerzutami, niezależnie od ich statusu menopauzalnego, u których progresja choroby nastąpiła po wcześniejszej hormonoterapii w ramach leczenia (neo)adjuwantowego lub leczenia choroby z przerzutami.

Ogółem 521 kobiet w okresie przed-, około- i pomenopauzalnym, u których progresja choroby nastąpiła w czasie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia adjuwantowej terapii hormonalnej lub w czasie bądź w ciągu 1 miesiąca od zakończenia wcześniejszej hormonoterapii w zaawansowanym stadium choroby, przydzielono losowo w stosunku 2:1 do grupy pacjentek otrzymujących palbocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem lub do grupy pacjentek otrzymujących placebo w skojarzeniu z fulwestrantem i poddano stratyfikacji w zależności od udokumentowanej wrażliwości na wcześniejszą terapię hormonalną, statusu menopauzalnego na wejściu do badania (okres przed- i okołomenopauzalny w porównaniu do okresu pomenopauzalnego) i obecności przerzutów do narządów trzewnych. Kobiety w wieku przed- i okołomenopauzalnym otrzymywały goserelinę, agonistę LHRH. Pacjentki z zaawansowanym, objawowym masywnym rozsiewem do narządów trzewnych, które były narażone w krótkim czasie na powikłania zagrażające życiu (w tym pacjentki z rozległymi, niekontrolowanymi wysiękami [opłucnowym, osierdziowym, otrzewnowym], zapaleniem naczyń chłonnych płucnych i z ponad 50% zajęciem wątroby) nie zostały włączone do badania.

Pacjentki przez cały czas były poddawane ustalonemu leczeniu aż do wystąpienia obiektywnej progresji choroby, nasilenia objawów choroby, niedopuszczalnej toksyczności, śmierci lub wycofania zgody na udział w badaniu klinicznym, którekolwiek nastąpiło pierwsze. Zmiany między grupami leczenia nie były dozwolone.

Pacjentki z grup otrzymujących palbocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem oraz placebo w skojarzeniu z fulwestrantem zostały bardzo dobrze dopasowane pod względem wyjściowych cech demograficznych i prognostycznych. Mediana wieku pacjentek włączonych do tego badania wynosiła 57 lat (zakres 29; 88). W każdej grupie leczenia większość pacjentek była rasy białej, wykazywała udokumentowaną wrażliwość na wcześniejszą terapię hormonalną i była po menopauzie. Około 20% pacjentek było w wieku przed- lub okołomenopauzalnym. U wszystkich pacjentek zastosowano wcześniejsze leczenie systemowe, a większość pacjentek w każdej grupie leczenia otrzymywała wcześniej chemioterapię z powodu pierwotnej diagnozy. U ponad połowy pacjentek (62%) stan wydolności fizycznej według klasyfikacji ECOG wynosił 0,60% i występowały przerzuty do narządów trzewnych. Wcześniej poddawanych więcej niż 1 schematowi leczenia hormonalnego z powodu pierwotnej diagnozy było 60% pacjentek.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był czas przeżycia bez progresji choroby według oceny badacza oszacowany na podstawie kryteriów RECIST 1.1. Wspomagające analizy PFS były oparte na niezależnej centralnej ocenie radiologicznej. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały OR, CBR, czas całkowitego przeżycia (OS), bezpieczeństwo oraz czas do pogorszenia (TTD) nasilenia bólu.

W badaniu zrealizowano pierwszorzędowy punkt końcowy, wydłużenie PFS ocenianego przez badacza podczas analizy okresowej przeprowadzanej po osiągnięciu 82% planowanych zdarzeń PFS; wyniki przekroczyły określoną wcześniej granicę skuteczności wyznaczoną metodą Haybittle-Peto ($\alpha=0,00135$), wykazując statystycznie istotnie wydłużenie PFS oraz klinicznie istotny wpływ leczenia. Bardziej szczegółowe informacje na temat danych dotyczących skuteczności przedstawiono w Tabeli 8.

Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 45 miesięcy przeprowadzano końcową analizę OS na podstawie 310 zdarzeń (60% zrandomizowanych pacjentek). Zaobserwowano różnicę wynoszącą 6,9 miesiąca w medianie OS w grupie otrzymującej palbocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem w porównaniu z grupą otrzymującą placebo w skojarzeniu z fulwestrantem; wynik ten nie był istotny statystycznie przy z góry określonym poziomie istotności równym 0,0235 (jednostronnym). W grupie otrzymującej placebo w skojarzeniu z fulwestrantem 15,5% zrandomizowanych pacjentek otrzymywało palbocyklib i inne inhibitory CDK w ramach dalszego leczenia po wystąpieniu progresji choroby.

Wyniki PFS według oceny badacza oraz dane z końcowej analizy OS uzyskane w badaniu PALOMA-3 przedstawiono w tabeli 8. Odnośne wykresy Kaplana-Meiera przedstawiono odpowiednio na rysunkach 2 i 3.

Tabela 8. Wyniki dotyczące skuteczności – PALOMA-3 (ocena badacza, populacja pacjentek ITT)

	Zaktualizowana analiza (termin odcięcia danych: 23.10.2015)	
	IBRANCE plus fulwestrant (N=347)	Placebo plus fulwestrant (N=174)
Przeżycie bez progresji choroby (PFS)		
Liczba zdarzeń (%)	200 (57,6)	133 (76,4)
Mediana [miesiące (95% CI)]	11,2 (9,5; 12,9)	4,6 (3,5; 5,6)
Współczynnik hazardu (95% CI) i wartość p	0,497 (0,398; 0,620), p<0,000001	
Drugorzędowe punkty końcowe		
OR [% (95% CI)]	26,2 (21,7; 31,2)	13,8 (9,0; 19,8)
OR (choroba mierzalna) [% (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)
Końcowa analiza czasu całkowitego przeżycia (OS) (data zakończenia gromadzenia danych: 13.04.2018)		
Liczba zdarzeń (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Mediana [miesiące (95% CI)]	34,9 (28,8; 40,0)	28,0 (23,6; 34,6)
Współczynnik hazardu (95% CI) i wartość p [†]	0,814 (0,644; 1,029) p=0,0429 ^{†*}	

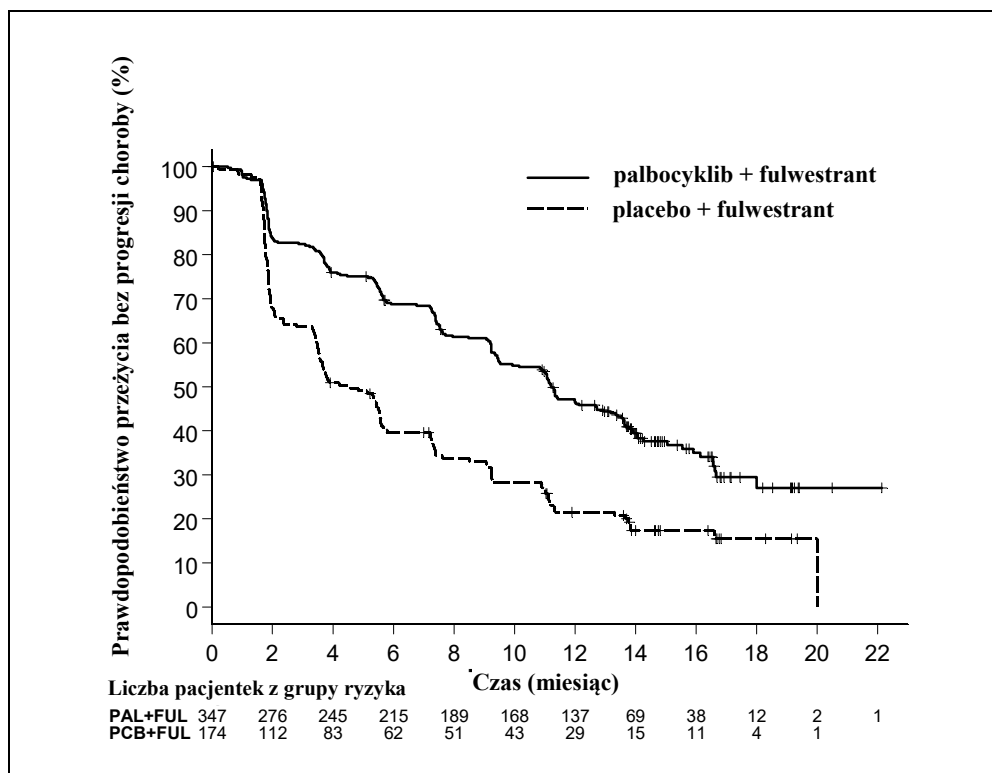
CBR = odsetek korzyści klinicznych; CI = przedział ufności; N = liczba pacjentek; OR = obiektywna odpowiedź.

Wyniki dotyczące drugorzędowych punktów końcowych oparto na potwierdzonych i niepotwierdzonych odpowiedziach na leczenie ocenianych według kryteriów RECIST 1.1.

* wartość nieistotna statystycznie

† wartość p w jednostronnym teście log-rank ze stratyfikacją ze względu na obecność przerzutów do narządów trzewnych oraz wrażliwość na wcześniejszą terapię hormonalną według randomizacji.

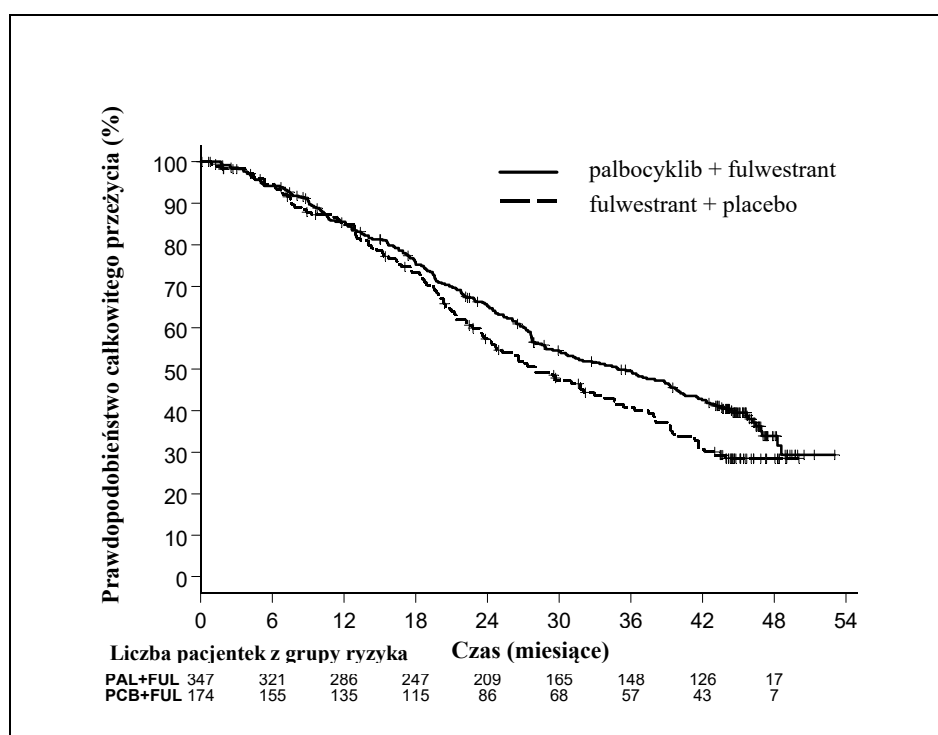
Rysunek 2. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające przeżycie bez progresji choroby (ocena badacza, populacja ITT) – badanie PALOMA-3 (data zakończenia gromadzenia danych: 23.10.2015)



FUL = fulwestrant; PAL = palbocyclob; PCB = placebo

Zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu w grupie pacjentek otrzymujących palbocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem obserwowano we wszystkich poszczególnych podgrupach pacjentek zdefiniowanych za pomocą czynników stratyfikacji i charakterystyki wyjściowej. Taki efekt był wyraźnie zauważalny u kobiet w okresie przed- i okołomenopauzalnym (HR = 0,46 [95% CI: 0,28; 0,75]) i u kobiet w okresie pomenopauzalnym (HR = 0,52 [95% CI: 0,40; 0,66]), i u pacjentek z przerzutami do narządów trzewnych (HR = 0,50 [95% CI: 0,38; 0,65]) oraz u pacjentek bez przerzutów do narządów trzewnych (HR = 0,48 [95% CI: 0,33; 0,71]). Korzyści z leczenia odnotowano również niezależnie od wcześniej stosowanych rzutów leczenia w chorobie nowotworowej z przerzutami: 0 rzutów (HR = 0,59 [95% CI: 0,37; 0,93]), 1 rzut (HR = 0,46 [95% CI: 0,32; 0,64]), 2 rzuty (HR = 0,48 [95% CI: 0,30; 0,76]) lub 3 rzuty i więcej (HR = 0,59 [95% CI: 0,28; 1,22]).

Rysunek 3. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia (populacja ITT) – badanie PALOMA-3 (data zakończenia gromadzenia danych: 13.04.2018)



FUL = fulvestrant; PAL = palbocyklib; PCB = placebo

Dodatkowe wyniki analiz skuteczności leczenia (OR i TTR) oceniane w podgrupach pacjentek z przerzutami do narządów trzewnych lub bez przerzutów przedstawiono w tabeli 9.

Tabela 9. Wyniki dotyczące skuteczności leczenia w badaniu PALOMA-3 w chorobie z lub bez przerzutów do narządów trzewnych (populacja ITT)

	Choroba z przerzutami do narządów trzewnych		Choroba bez przerzutów do narządów trzewnych	
	IBRANCE plus fulvestrant (N=206)	Placebo plus fulvestrant (N=105)	IBRANCE plus fulvestrant (N=141)	Placebo plus fulvestrant (N=69)
OR [%; (95% CI)]	35,0 (28,5; 41,9)	13,3 (7,5; 21,4)	13,5 (8,3; 20,2)	14,5 (7,2; 25,0)
TTR, Mediana [miesiące (zakres)]	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 = liczba pacjentek; CI = przedział ufności; OR = obiektywna odpowiedź oparta na potwierdzonych

i niepotwierdzonych odpowiedziach na leczenie ocenianych według kryteriów RECIST 1.1; TTR = czas do pierwszej odpowiedzi nowotworu.

Oceny objawów zgłaszanych przez pacjentki dokonywano na podstawie kwestionariusza jakości życia (QLQ)-C30 Europejskiej Organizacji na rzecz Badań i Leczenia Raka (ang. European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC) i jego modułu dotyczącego raka piersi (EORTC QLQ-BR23). Łącznie 335 pacjentek z grupy przyjmującej palbocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem oraz 166 pacjentek przyjmujących fulwestrant w monoterapii wypełniło kwestionariusz przed rozpoczęciem badania i podczas co najmniej jednej wizyty po rozpoczęciu badania.

Czas do pogorszenia nasilenia bólu zdefiniowano jako czas od rozpoczęcia badania do pierwszego pojawienia się ≥ 10 punktowego wzrostu w stosunku do wartości wyjściowej punktacji określającej nasilenie bólu. Dodanie palbocyklibu do fulwestrantu korzystnie wpłynęło na objawy choroby, istotnie opóźniając czas do wystąpienia nasilenia objawów bólowych w porównaniu z grupą otrzymującą placebo i fulwestrant (mediana 8,0 miesięcy w porównaniu do 2,8 miesięcy; HR = 0,64 [95% CI: 0,49; 0,85]; $p < 0,001$).

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego IBRANCE we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu raka piersi (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę palbocyklibu scharakteryzowano u pacjentów z guzami litymi, w tym z zaawansowanym rakiem piersi, jak również u zdrowych ochotników.

Wchłanianie

Średnie maksymalne stężenie (C_{max}) palbocyklibu obserwuje się na ogół od 6 do 12 godzin po podaniu doustnym. Średnia bezwzględna biodostępność palbocyklibu po podaniu doustnej dawki 125 mg wynosi 46%. Wartości pola pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (AUC) i C_{max} w zakresie dawek od 25 mg do 225 mg na ogół zwiększają się proporcjonalnie do dawki. Po wielokrotnym podaniu raz na dobę stan stacjonarny był osiągany w ciągu 8 dni. Po wielokrotnym podaniu raz na dobę mediana wskaźnika kumulacji palbocyklibu wynosi 2,4 (zakres 1,5; 4,2).

Wpływ pokarmu

Absorpcja palbocyklibu i ekspozycja na ten produkt leczniczy były bardzo małe u około 13% populacji po podaniu na czczo. Przyjmowanie wraz z pokarmem zwiększa ekspozycję na palbocyklib u tej niewielkiej części populacji, ale nie zmienia ekspozycji na palbocyklib u pozostałej części populacji w stopniu istotnym klinicznie. W porównaniu do palbocyklibu podawanego na czczo po całonocnym poszczeniu, posiłki wysokotłuszczowe zwiększały wartości AUC_{inf} i C_{max} palbocyklibu odpowiednio o 21% i 38%, niskotłuszczowe o 12% i 27%, natomiast średniotłuszczowe o 13% i 24%, jeśli były spożywane 1 godzinę przed podaniem dawki palbocyklibu i 2 godziny po jej podaniu. Ponadto spożywanie pokarmów znacznie zmniejszało osobniczą i międzyosobniczą zmienność ekspozycji na palbocyklib. Opierając się na tych wynikach, palbocyklib należy przyjmować wraz z pokarmem (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Wiązanie palbocyklibu z białkami osocza ludzkiego *in vitro* wynosiło ~85% i nie zależało od stężenia produktu leczniczego. Średnie stężenie frakcji niezwiązanej (f_u) palbocyklibu w osoczu ludzkim w warunkach *in vivo* stopniowo rosło wraz z pogarszaniem się czynności wątroby. Nie stwierdzono natomiast żadnego wyraźnego trendu odnośnie średniego stężenia f_u palbocyklibu w osoczu ludzkim w warunkach *in vivo* zależnego od pogarszającej się czynności nerek. W warunkach *in vitro* wychwyt palbocyklibu przez ludzkie hepatocyty występował głównie w wyniku biernej dyfuzji. Palbocyklib nie jest substratem OATP1B1 lub OATP1B3.

Metabolizm

Badania *in vitro* i *in vivo* wykazują, że u ludzi palbocyklib w znacznym stopniu jest metabolizowany w wątrobie. Po podaniu doustnym pojedynczej dawki 125 mg palbocyklibu znakowanego ^{14}C głównymi podstawowymi szlakami metabolicznymi palbocyklibu u ludzi były utlenianie i sulfonowanie, natomiast drobniejszymi szlakami były acylowanie i glukuronidacja. Palbocyklib był głównym krążącym w osoczu metabolitem pochodzącym z produktu leczniczego.

Większość materiału była wydalana w postaci metabolitów. W kale koniugat kwasu sulfaminowego z palbocyklibem stanowił główny składnik pochodzący z produktu leczniczego i odpowiadał 25,8% podanej dawki. W badaniach *in vitro* na ludzkich hepatocytach, frakcjach cytozolowych i S9 z wątroby oraz rekombinowanych sulfotransferazach (SULT) wykazano, że główną rolę w metabolizmie palbocyklibu odgrywają CYP3A i SULT2A1.

Eliminacja

Średnia geometryczna pozornego klirensu po podaniu doustnym (CL/F) palbocyklibu wynosiła 63 l/h, natomiast średni okres półtrwania w fazie eliminacji w osoczu u pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi wynosił 28,8 godziny. Po podaniu doustnym pojedynczej dawki palbocyklibu znakowanego ^{14}C sześciu zdrowym mężczyznom, 92% (mediana) całkowitej podanej dawki znakowanej radioaktywnie odzyskano w ciągu 15 dni; główną drogą wydalania był kał (74% dawki), 17% dawki zostało wydalone z moczem. Około 2% i 7% podanej dawki palbocyklibu zostało wydalone w kale i mocz, odpowiednio, w postaci niezmienionej.

Palbocyklib nie jest inhibitorem CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, ani 2D6 w warunkach *in vitro* i nie jest induktorem CYP1A2, 2B6, 2C8 i 3A4 w stężeniach klinicznie istotnych.

W badaniach *in vitro* wykazano, że palbocyklib ma niski potencjał do hamowania aktywności nośnika anionów organicznych (OAT)1, OAT3, nośnika kationów organicznych (OCT)2, polipeptydu transportującego aniony organiczne (OATP)1B1, OATP1B3 oraz pompy eksportującej sole kwasów żółciowych (BSEP) w stężeniach istotnych klinicznie.

Szczególne populacje

Wiek, płeć i masa ciała

Opierając się na analizie właściwości farmakokinetycznych przeprowadzonej u 183 pacjentów z rakiem (50 mężczyzn i 133 kobiet w wieku od 22 do 89 lat i masie ciała w przedziale od 38 do 123 kg) stwierdzono, że płeć nie ma wpływu na ekspozycję na palbocyklib, oraz że wiek i masa ciała nie mają klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na palbocyklib.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetyka palbocyklibu nie została przeanalizowana u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Zaburzenia czynności wątroby

Dane z badania farmakokinetycznego przeprowadzonego u osób z różnym stopniem wydolności wątroby wykazały, że poziom ekspozycji na niezwiązany palbocyklib (AUC_{inf} dla frakcji niezwiązanej) był o 17% mniejszy u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A wg klasyfikacji Childa-Pugh) oraz o 34% i 77% większy odpowiednio u pacjentów z umiarkowanymi (klasa B wg klasyfikacji Childa-Pugh) i ciężkimi (klasa C wg klasyfikacji Childa-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z uczestnikami badania z prawidłową czynnością wątroby. Maksymalna ekspozycja na niezwiązaną frakcję palbocyklibu (C_{max} dla frakcji niezwiązanej) była u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby o odpowiednio 7%, 38% i 72% większa niż u uczestników badania z prawidłową czynnością wątroby. Ponadto na podstawie analizy farmakokinetyki w populacji, która obejmowała 183 pacjentów z zaawansowanym rakiem, przy czym u 40 pacjentów występowały łagodne zaburzenia czynności wątroby według klasyfikacji amerykańskiego Narodowego Instytutu Chorób Nowotworowych (NCI) [bilirubina

całkowita \leq GGN (górną granicę normy) i aminotransferaza asparaginianowa (AspAT) $>$ GGN lub bilirubina całkowita $> 1,0$ do $1,5 \times$ GGN i dowolna wartość AspAT], stwierdzono, że łagodne zaburzenia czynności wątroby nie mają wpływu na farmakokinetykę (PK) palbocyklibu.

Zaburzenia czynności nerek

Dane z badania farmakokinetycznego przeprowadzonego u osób z różnym stopniem wydolności nerek wykazały, że poziom ekspozycji na całkowity palbocyklib (AUC_{inf}) był o 39%, 42% i 31% większy u pacjentów z odpowiednio łagodnymi ($60 \text{ ml/min} \leq CrCl < 90 \text{ ml/min}$), umiarkowanymi ($30 \text{ ml/min} \leq CrCl < 60 \text{ ml/min}$) i ciężkimi ($CrCl < 30 \text{ ml/min}$) zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z uczestnikami badania z prawidłową czynnością nerek ($CrCl \geq 90 \text{ ml/min}$). Maksymalna ekspozycja na palbocyklib (C_{max}) była u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek o odpowiednio 17%, 12% i 15% większa niż u uczestników badania z prawidłową czynnością nerek. Ponadto na podstawie analizy farmakokinetyki w populacji, która obejmowała 183 pacjentów z zaawansowanym rakiem, przy czym u 73 pacjentów występowały łagodne zaburzenia czynności nerek, a u 29 pacjentów — umiarkowane, stwierdzono, że łagodne i umiarkowane zaburzenia czynności nerek nie mają wpływu na PK palbocyklibu. Nie badano farmakokinetyki palbocyklibu u pacjentów wymagających hemodializy.

Pochodzenie etniczne

W badaniu farmakokinetycznym z udziałem zdrowych ochotników wykazano, że wartości AUC_{inf} i C_{max} palbocyklibu po podaniu doustnym dawki jednorazowej były odpowiednio 30% i 35% większe u osób pochodzenia japońskiego niż u osób pochodzenia nieazjatyckiego. Obserwacji tych nie udało się jednak konsekwentnie powtórzyć w następnych badaniach z udziałem chorych na raka piersi pochodzenia japońskiego lub azjatyckiego w przypadku podania wielokrotnego. W oparciu o analizę skumulowanych danych farmakokinetycznych, danych dotyczących bezpieczeństwa i danych dotyczących skuteczności w populacjach azjatyckich i nieazjatyckich można stwierdzić, że nie ma konieczności dostosowywania dawki ze względu na przynależność do rasy azjatyckiej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach trwających do 39 tygodni, ustalenia dotyczące głównych narządów docelowych o potencjalnym znaczeniu dla ludzi obejmowały wpływ na układ limfatyczny i krwiotwórczy oraz narządy rozrodcze u samców szczurów i psów. Wpływ na metabolizm glukozy związany był ze zmianami występującymi w trzustce oraz zmianami wtórnymi oczu, zębów, nerek i tkanki tłuszczowej tylko u szczurów, które zostały odnotowane w badaniach trwających ≥ 15 tygodni. Zmiany kostne zaobserwowano tylko u szczurów po 27 tygodniach leczenia. Ogólnoustrojowe działania toksyczne obserwowano na ogół w przypadku ekspozycji istotnych klinicznie, określonych na podstawie AUC. Ponadto wpływ na układ krążenia (wydłużenie odstępu QTc, zmniejszenie czynności serca oraz zwiększenie odstępu RR i ciśnienia skurczowego) zaobserwowano u telemetrycznie monitorowanych psów przy wartościach ≥ 4 razy przewyższających kliniczną ekspozycję u ludzi w oparciu o wartość C_{max} . Po 12-tygodniowym okresie niepodawania leku nie zaobserwowano odwracalności wpływu na homeostazę glukozy, trzustkę, nerki, oczy i kości. Zaobserwowano natomiast częściową i całkowitą odwracalność wpływu leczenia na układ limfatyczny i krwiotwórczy oraz samczy układ rozrodczy, zęby i tkankę tłuszczową.

Działanie rakotwórcze

Palbocyklib oceniano w celu wykrycia działania rakotwórczego w 6-miesięcznym badaniu na myszach transgenicznych i w 2-letnim badaniu na szczurach. Palbocyklib nie wykazywał działania rakotwórczego u myszy transgenicznych w dawkach do 60 mg/kg mc./dobę [poziom niewywołujący dających się zaobserwować skutków działania (NOEL, ang. no observed effect level) około 11-krotnie większy od ekspozycji klinicznej u ludzi określonej na podstawie AUC]. Stwierdzone u szczurów zmiany nowotworowe związane ze stosowaniem palbocyklibu obejmowały zwiększoną częstość występowania nowotworów z komórek mikrogleju w ośrodkowym układzie nerwowym u samców szczura po dawce 30 mg/kg mc./dobę; u samic szczura nie stwierdzono natomiast żadnych zmian nowotworowych po dawkach do 200 mg/kg mc./dobę. Poziom NOEL dla działania rakotwórczego związanego ze stosowaniem palbocyklibu wyniósł u samców 10 mg/kg mc./dobę (około 2-krotność

ekspozycji klinicznej u ludzi określonej na podstawie AUC) i 200 mg/kg mc./dobę u samic (około 4-krotność ekspozycji klinicznej u ludzi określonej na podstawie AUC). Znaczenie kliniczne zmian nowotworowych u samców szczura w odniesieniu do ludzi jest nieznane.

Genotoksyczność

Palbocyklib nie wykazywał działania mutagennego w teście odwrotnej mutacji u bakterii (test Ames) i nie powodował strukturalnych aberracji chromosomalnych w teście aberracji chromosomów ludzkich limfocytów w warunkach *in vitro*.

Palbocyklib powodował indukcję mikrojąder poprzez działanie aneugeniczne w komórkach jajnika chomika chińskiego w warunkach *in vitro* oraz w szpiku kostnym samców szczurów w dawkach ≥ 100 mg/kg mc./dobę. Stwierdzono, że ekspozycja zwierząt na poziomie, po którym nie obserwuje się działania aneugenicznego, około 7 razy przewyższała kliniczną ekspozycję u ludzi na podstawie AUC.

Upośledzenie płodności

Palbocyklib nie wpływał na kopulację i płodność samic szczurów w żadnej dawce testowanej, do 300 mg/kg mc./dobę (około 3 razy przewyższającej kliniczną ekspozycję u ludzi w oparciu o AUC). Nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych w tkance układu rozrodczego samic w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnych dawek do 300 mg/kg mc./dobę u szczurów i do 3 mg/kg mc./dobę u psów (odpowiednio, około 5 i 3 razy przewyższających kliniczną ekspozycję u ludzi w oparciu o AUC).

Na podstawie wyników badań nieklinicznych przeprowadzonych na szczurach i psach uważa się, że palbocyklib może potencjalnie upośledzać funkcje rozrodcze i płodność u mężczyzn. Stwierdzono, że stosowanie palbocyklibu wpływa na jądra, najądrza, prostatę i pęcherzyk nasienny, powodując między innymi zmniejszenie masy narządów, ich zanik lub degenerację, hipospermię, gromadzenie się resztek komórkowych wewnątrz kanalików, zmniejszenie ruchliwości i gęstości plemników oraz zmniejszenie wydzielania. Takie objawy obserwowano u szczurów i (lub) psów na poziomie subterapeutycznym lub ≥ 9 -krotnie przewyższającym ekspozycję kliniczną u ludzi na podstawie AUC. Częściową odwracalność wpływu na samcze narządy rozrodcze zaobserwowano u szczurów i psów po, odpowiednio, 4- i 12-tygodniowym okresie niepodawania produktu leczniczego. Pomimo odnotowania powyższych działań niepożądanych na samcze narządy rozrodcze nie stwierdzono wpływu tego produktu leczniczego na kopulację lub płodność u samców szczurów przy założonych poziomach ekspozycji, 13 razy przewyższających ekspozycję kliniczną u ludzi na podstawie AUC.

Toksyczność rozwojowa

Palbocyklib jest odwracalnym inhibitorem kinaz zależnych od cyklin 4 i 6, które biorą udział w regulowaniu cyklu komórkowego. Stosowanie palbocyklibu w okresie ciąży może więc stwarzać ryzyko uszkodzenia płodu. Palbocyklib wykazywał działanie fetotoksyczne u ciężarnych zwierząt. W przypadku podawania dawek ≥ 100 mg/kg mc./dobę u szczurów obserwowano zwiększoną częstość występowania zmian szkieletowych (zwiększoną częstość występowania żebra na siódmym kręgu szyjnym). Zmniejszoną masę ciała płodów zaobserwowano u szczurów po podaniu toksycznej dla matki dawki 300 mg/kg mc./dobę (przewyższającej 3-krotnie kliniczną ekspozycję u ludzi na podstawie AUC), natomiast zwiększoną częstość występowania zmian szkieletowych, w tym małych paliczków w kończynie przedniej, zaobserwowano u królików po podaniu toksycznej dla matki dawki 20 mg/kg mc./dobę (przewyższającej 4-krotnie kliniczną ekspozycję u ludzi w oparciu o AUC). Nie badano rzeczywistego narażenia płodu ani przenikania produktu leczniczego przez łożysko.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna
Karboksymetyloskrobia sodowa typ A
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka kapsułki

Żelatyna
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Tytanu dwutlenek (E171)

Tusz do nadruku

Szelak
Tytanu dwutlenek (E171)
Amonu wodorotlenek (roztwór 28%)
Glikol propylenowy
Symetykon

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z PVC/PCTFE/PVC/aluminium zawierający 7 kapsułek twardych (1 kapsułka w gnieździe).
Każde pudełko zawiera 21 kapsułek twardych (3 blistry w opakowaniu) lub 63 kapsułki twarde (9 blistrów w opakowaniu).

Butelka z HDPE z zamknięciem z PP zawierająca 21 kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

IBRANCE 75 mg kapsułki twarde

EU/1/16/1147/001

EU/1/16/1147/002

EU/1/16/1147/007

IBRANCE 100 mg kapsułki twarde

EU/1/16/1147/003

EU/1/16/1147/004

EU/1/16/1147/008

IBRANCE 125 mg kapsułki twarde

EU/1/16/1147/005

EU/1/16/1147/006

EU/1/16/1147/009

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 9 listopada 2016

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IBRANCE 75 mg tabletki powlekane
IBRANCE 100 mg tabletki powlekane
IBRANCE 125 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

IBRANCE 75 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 75 mg palbocyklibu.

IBRANCE 100 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 100 mg palbocyklibu.

IBRANCE 125 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 125 mg palbocyklibu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

IBRANCE 75 mg tabletki powlekane

Okrągłe, jasnofioletowe tabletki powlekane o średnicy 10,3 mm z wytłoczonym napisem „Pfizer” z jednej strony i „PBC 75” z drugiej.

IBRANCE 100 mg tabletki powlekane

Owalne, zielone tabletki powlekane o wymiarach 15,0 x 8,0 mm z wytłoczonym napisem „Pfizer” z jednej strony i „PBC 100” z drugiej.

IBRANCE 125 mg tabletki powlekane

Owalne, jasnofioletowe tabletki powlekane o wymiarach 16,2 x 8,6 mm z wytłoczonym napisem „Pfizer” z jednej strony i „PBC 125” z drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy IBRANCE jest wskazany w leczeniu HR-dodatniego (receptor hormonalny), HER2-ujemnego (receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2) raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami:

- w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy;
- w skojarzeniu z fulwestrantem u kobiet po uprzedniej hormonoterapii (patrz punkt 5.1).

U kobiet w okresie przed- i okołomenopauzalnym hormonoterapię należy skojarzyć z agonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym IBRANCE powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Dawkowanie

Zalecana dawka palbocyklibu to 125 mg podawane raz na dobę przez 21 kolejnych dni, po których następuje 7 dni przerwy w leczeniu (schemat 3/1), co stanowi pełny cykl 28 dni. Leczenie produktem leczniczym IBRANCE należy kontynuować, dopóki pacjent odnosi korzyści z leczenia lub do wystąpienia nieakceptowalnych objawów toksyczności.

Podczas jednoczesnego stosowania z palbocyklibem, inhibitor aromatazy powinien być podawany zgodnie ze schematem dawkowania opisanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Leczenie kobiet w okresie przed- i okołomenopauzalnym palbocyklibem w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy należy zawsze skojarzyć z agonistą LHRH (patrz punkt 4.4).

Podczas jednoczesnego stosowania z palbocyklibem, zalecana dawka fulwestrantu to 500 mg podawane domięśniowo w dniach 1., 15. oraz 29., a następnie raz na miesiąc (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego zawierającego fulwestrant). Pacjentki w okresie przed- i okołomenopauzalnym przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego palbocyklibem i fulwestrantem oraz w jego trakcie powinny być leczone agonistami LHRH zgodnie z miejscową praktyką kliniczną.

Pacjentom należy zalecić przyjmowanie dawki produktu leczniczego każdego dnia o tej samej porze. Jeśli wystąpią wymioty lub pacjent zapomni przyjąć dawkę produktu leczniczego, nie powinien w tym samym dniu przyjmować dodatkowej dawki. Kolejną przepisaną dawkę produktu leczniczego należy przyjąć o zwykłej porze.

Dostosowanie dawki

Modyfikacja dawki produktu leczniczego IBRANCE jest zalecana w oparciu o indywidualny profil bezpieczeństwa i tolerancji.

Ograniczenie niektórych działań niepożądanych może wymagać tymczasowego przerwania lub opóźnienia przyjęcia dawki i (lub) zmniejszenia dawki albo całkowitego zaprzestania stosowania produktu leczniczego, jak zostało to przedstawione na schematach zmniejszania dawki zamieszczonych w Tabelach 1, 2 i 3 (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Tabela 1. Zalecane dostosowanie dawki produktu IBRANCE ze względu na działania niepożądane

Poziom dawki	Dawka
Zalecana dawka	125 mg/dobę
Pierwsze zmniejszenie dawki	100 mg/dobę
Drugie zmniejszenie dawki	75 mg/dobę*

* Jeśli konieczne jest dalsze zmniejszenie dawki poniżej 75 mg/dobę, należy przerwać leczenie.

Pełną morfologię krwi należy wykonać przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym IBRANCE i na początku każdego cyklu terapii, jak również w dniu 15. pierwszych 2 cykli oraz według wskazań klinicznych.

U pacjentów, u których w pierwszych 6 cyklach leczenia wystąpi neutropenia w maksymalnym nasileniu 1. lub 2. stopnia, pełną morfologię krwi należy wykonać co 3 miesiące w kolejnych cyklach, przed rozpoczęciem każdego cyklu oraz według wskazań klinicznych.

Zaleca się, aby produkt leczniczy IBRANCE podawać pacjentom, u których bezwzględna liczba neutrofili (ANC) wynosi $\geq 1000/\text{mm}^3$, a liczba płytek krwi $\geq 50\,000/\text{mm}^3$.

Tabela 2. Dostosowanie dawki produktu IBRANCE – toksyczność hematologiczna

Stopień CTCAE	Modyfikacje dawki
Stopień 1 lub 2	Modyfikacja dawki nie jest wymagana.
Stopień 3 ^a	<p><u>Dzień 1. cyklu</u> Wstrzymać podawanie IBRANCE do poprawy stanu zdrowia do stopnia ≤ 2., a następnie powtórzyć pełną morfologię krwi w ciągu 1 tygodnia. Po uzyskaniu poprawy stanu zdrowia do stopnia ≤ 2. rozpocząć kolejny cykl tą samą dawką.</p> <p><u>Dzień 15. pierwszych 2 cykli</u> W przypadku wystąpienia toksyczności 3. stopnia w dniu 15. kontynuować podawanie IBRANCE <i>aktualnie przyjmowaną dawką</i> do zakończenia cyklu, a następnie powtórzyć pełną morfologię krwi w dniu 22. W przypadku wystąpienia toksyczności 4. stopnia w dniu 22. postępować zgodnie z poniższymi wytycznymi dotyczącymi dostosowywania dawki w przypadku toksyczności 4. stopnia.</p> <p>W przypadku powolnego (> 1 tygodnia) ustępowania objawów neutropenii stopnia 3. lub neutropenii stopnia 3. nawracającej w 1. dniu kolejnych cykli należy rozważyć zmniejszenie dawki.</p>
Stopień 3 ANC ^b (< 1000 do $500/\text{mm}^3$) + gorączka $\geq 38,5^\circ\text{C}$ i (lub) zakażenie	W dowolnym czasie: Wstrzymać podawanie IBRANCE do złagodzenia objawów do stopnia ≤ 2 . Wznović przyjmowanie produktu w kolejnej mniejszej dawce.
Stopień 4 ^a	W dowolnym czasie: Wstrzymać podawanie IBRANCE do złagodzenia objawów do stopnia ≤ 2 . Wznović przyjmowanie produktu w kolejnej mniejszej dawce.

Stopnie według CTCAE wersja 4.0.

ANC = absolute neutrophil counts (całkowita liczba neutrofilów); CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (Kryteria opisujące działania niepożądane); DGN = dolna granica normy

^a Tabela odnosi się do wszystkich hematologicznych działań niepożądanych z wyjątkiem limfopenii (o ile nie wiąże się ze zdarzeniami klinicznymi, np. zakażeniami oportunistycznymi).

^b ANC: stopień 1: $\text{ANC} < \text{DGN} - 1500/\text{mm}^3$; stopień 2: $\text{ANC} 1000 - < 1500/\text{mm}^3$; stopień 3: $\text{ANC} 500 - < 1000/\text{mm}^3$; stopień 4: $\text{ANC} < 500/\text{mm}^3$.

Tabela 3. Dostosowanie dawki produktu IBRANCE – toksyczność niehematologiczna

Stopień CTCAE	Modyfikacje dawki
Stopień 1 lub 2	Modyfikacja dawki nie jest wymagana.
Toksyczność niehematologiczna stopnia ≥ 3 . (jeśli utrzymuje się pomimo leczenia)	<p>Wstrzymać do czasu złagodzenia objawów do:</p> <ul style="list-style-type: none"> stopnia ≤ 1; stopnia ≤ 2. (o ile nie uznano za zagrożenie bezpieczeństwa pacjenta) <p>Wznović przyjmowanie produktu w kolejnej mniejszej dawce.</p>

Stopnie według CTCAE wersja 4.0.

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (Kryteria opisujące działania niepożądane)

U pacjentów z ciężką postacią choroby śródmiąższowej płuc/zapalenia płuc należy całkowicie zaprzestać stosowania produktu leczniczego IBRANCE (patrz punkt 4.4).

Szczególne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowywania dawki produktu leczniczego IBRANCE u pacjentów w wieku ≥ 65 lat (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowywania dawki produktu leczniczego IBRANCE u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasy A i B wg klasyfikacji Childa-Pugh). U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg klasyfikacji Childa-Pugh) zalecana dawka produktu leczniczego IBRANCE to 75 mg raz na dobę według schematu 3/1 (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawki produktu leczniczego IBRANCE u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny [CrCl] ≥ 15 ml/min). Nie ma wystarczających danych dotyczących pacjentów wymagających hemodializ, aby wydać jakiegokolwiek zalecenia dotyczące dostosowywania dawki (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego IBRANCE u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy IBRANCE należy stosować doustnie. Tabletki można przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia (patrz punkt 5.2). Palbocyklibu nie należy przyjmować z grejpfrutami lub sokiem grejpfrutowym (patrz punkt 4.5).

Tabletki IBRANCE należy połykać w całości (przed połknięciem nie wolno ich żuć, kruszyć ani przełamywać). Tabletki nie należy przyjąć, jeśli jest rozkruszona, pęknięta lub została w jakikolwiek inny sposób uszkodzona.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Stosowanie produktów zawierających ziele dziurawca zwyczajnego (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Kobiety w wieku przed- i okołomenopauzalnym

Ze względu na mechanizm działania inhibitorów aromatazy, u kobiet w wieku przed- i okołomenopauzalnym, którym produkt leczniczy IBRANCE podawany jest w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy, obowiązkowa jest ablacja lub zahamowanie czynności jajników z zastosowaniem agonisty LHRH. Skojarzone stosowanie palbocyklibu z fulwestrantem u kobiet w wieku przed- i okołomenopauzalnym było badane tylko w skojarzeniu z agonistami LHRH.

Krytyczna choroba z przerzutami do narządów trzewnych

Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności palbocyklibu u pacjentów z krytyczną chorobą z przerzutami do narządów trzewnych (patrz punkt 5.1).

Zaburzenia hematologiczne

U pacjentów, u których wystąpiły objawy neutropenii w stopniu 3 lub 4, zalecane jest przerwanie leczenia lub zmniejszenie dawki, bądź też opóźnienie rozpoczęcia cykli leczenia. Pacjentów należy odpowiednio monitorować (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Choroba śródmiąższowa płuc/zapalenie płuc

U pacjentów leczonych produktem leczniczym IBRANCE, którzy są jednocześnie poddawani hormonoterapii może wystąpić ciężka, zagrażająca życiu lub prowadząca do zgonu choroba śródmiąższowa płuc i (lub) zapalenie płuc.

W badaniach klinicznych (PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3) u pacjentów leczonych produktem leczniczym IBRANCE przypadki choroby śródmiąższowej płuc i (lub) zapalenia płuc o dowolnym stopniu nasilenia zgłoszono u 1,4% pacjentów, stopnia 3. — u 0,1% pacjentów, a przypadków stopnia 4. lub zakończonych zgonem nie zgłoszono. Kolejne przypadki choroby śródmiąższowej płuc i (lub) zapalenia płuc, w tym zakończone zgonem zgłaszano po wprowadzeniu produktu do obrotu (patrz punkt 4.8).

Pacjentów należy obserwować w celu wykrycia objawów ze strony płuc wskazujących na chorobę śródmiąższową płuc i (lub) zapalenie płuc (np. hipoksji, kaszlu, duszności). U pacjentów z nowymi lub nasilającymi się objawami zaburzeń czynności układu oddechowego oraz u pacjentów, u których występuje podejrzenie rozwoju choroby śródmiąższowej płuc i (lub) zapalenia płuc, leczenie produktem IBRANCE należy niezwłocznie przerwać, a pacjentów poddać ocenie. U pacjentów z ciężką postacią choroby śródmiąższowej płuc lub zapalenia płuc należy całkowicie zaprzestać stosowania produktu leczniczego IBRANCE (patrz punkt 4.2).

Zakażenia

Ponieważ produkt leczniczy IBRANCE wykazuje właściwości mielosupresyjne, może powodować u pacjentów większą skłonność do zakażeń.

W randomizowanych badaniach klinicznych zakażenia zgłaszano częściej u pacjentów leczonych produktem IBRANCE, niż u pacjentów leczonych w odpowiedniej grupie kontrolnej. Zakażenia w stopniu ciężkości 3 oraz 4 występowały odpowiednio u 5,6% oraz 0,9% pacjentów leczonych produktem IBRANCE w dowolnej kombinacji produktów leczniczych (patrz punkt 4.8).

Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia objawów zakażeń i odpowiednio leczyć (patrz punkt 4.2).

Lekarze powinni poinformować pacjentów, aby niezwłocznie zgłaszali wszelkie epizody gorączki.

Zaburzenia czynności wątroby

Produkt leczniczy IBRANCE należy stosować ostrożnie u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, ściśle monitorując objawy toksyczności (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Produkt leczniczy IBRANCE należy stosować ostrożnie u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, ściśle monitorując objawy toksyczności (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów lub induktorów CYP3A4

Silne inhibitory CYP3A4 mogą prowadzić do nasilenia objawów toksyczności (patrz punkt 4.5). Podczas leczenia palbocyklibem należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A. Jednoczesne stosowanie należy rozważyć dopiero po starannej ocenie potencjalnych korzyści i ryzyka. Jeżeli stosowanie z silnym inhibitorem CYP3A4 jest nieuniknione, należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego IBRANCE do 75 mg raz na dobę. Po przerwaniu podawania silnego inhibitora należy zwiększyć dawkę produktu leczniczego IBRANCE (po 3–5 okresach półtrwania inhibitora) do dawki stosowanej przed rozpoczęciem leczenia silnym inhibitorem CYP3A (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie induktorów CYP3A może prowadzić do zmniejszenia ekspozycji na palbocyklib, a w konsekwencji do braku skuteczności. W związku z tym należy unikać jednoczesnego stosowania palbocyklibu z silnymi induktorami CYP3A4. Nie ma potrzeby dostosowywania dawki w przypadku jednoczesnego podawania palbocyklibu z umiarkowanymi induktorami CYP3A (patrz punkt 4.5).

Kobiety w wieku rozrodczym lub ich partnerzy

Podczas stosowania produktu leczniczego IBRANCE kobiety w wieku rozrodczym lub ich partnerzy muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji (patrz punkt 4.6).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Palbocyklib jest metabolizowany głównie przez CYP3A i enzym sulfotransferazę SULT2A1. *In vivo* palbocyklib jest słabym, zależnym od czasu inhibitorem CYP3A.

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę palbocyklibu

Wpływ inhibitorów CYP3A

Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek 200 mg itrakonazolu i pojedynczej dawki 125 mg palbocyklibu spowodowało zwiększenie całkowitej ekspozycji na palbocyklib (AUC_{inf}) i maksymalnego stężenia (C_{max}) odpowiednio o około 87% i 34% w stosunku do podawania pojedynczej dawki 125 mg palbocyklibu w monoterapii.

Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A, w tym między innymi: klarytromycyny, indynawiru, itrakonazolu, ketokonazolu, lopinawiru/rytonawiru, nefazodonu, nelfinawiru, posakonazolu, sakwinawiru, telaprewiru, telitromycyny i worykonazolu, jak również grejpfrutów lub soku grejpfrutowego (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Nie ma konieczności dostosowywania dawki w przypadku łagodnych i umiarkowanych inhibitorów CYP3A.

Wpływ induktorów CYP3A

Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek 600 mg ryfampicyny i pojedynczej dawki 125 mg palbocyklibu spowodowało zmniejszenie AUC_{inf} i C_{max} palbocyklibu odpowiednio o 85% i 70% w stosunku do podawania pojedynczej dawki 125 mg palbocyklibu w monoterapii.

Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP3A, w tym między innymi: karbamazepiny, enzalutamidu, fenytoiny, ryfampicyny i ziela dziurawca zwyczajnego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek dobowych 400 mg modafinilu, umiarkowanego induktora CYP3A, i pojedynczej dawki 125 mg produktu leczniczego IBRANCE spowodowało zmniejszenie AUC_{inf} i C_{max} palbocyklibu odpowiednio o 32% i 11% w stosunku do podawania pojedynczej dawki 125 mg produktu leczniczego IBRANCE w monoterapii. Nie ma potrzeby dostosowywania dawki w przypadku podawania umiarkowanych induktorów CYP3A (patrz punkt 4.4).

Wpływ na leki hamujące wydzielanie kwasu żołądkowego

Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek rabeprazolu, inhibitora pompy protonowej (IPP), z jedną tabletką 125 mg produktu IBRANCE na czczo nie miało wpływu na szybkość i ilość wchłaniania palbocyklibu w porównaniu z przyjęciem samej tabletki 125 mg produktu IBRANCE.

W związku ze zmniejszonym wpływem na pH żołądka antagonistów receptora H₂ i działających miejscowo leków zobojętniających kwas żołądkowy w porównaniu do IPP nie oczekuje się klinicznie

istotnego wpływu antagonistów receptora H2 lub miejscowo działających leków zobojętniających na ekspozycję palbocyklibu.

Wpływ palbocyklibu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Palbocyklib w dawce 125 mg/dobę w stanie stacjonarnym jest słabym, zależnym od czasu inhibitorem CYP3A. Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek palbocyklibu z midazolamem spowodowało zwiększenie AUC_{inf} oraz C_{max} midazolamu odpowiednio o 61% i 37% w porównaniu do podawania midazolamu w monoterapii.

Może zaistnieć konieczność zmniejszenia dawki wrażliwych na metabolizm substratów CYP3A o wąskim indeksie terapeutycznym (np. alfentanylu, cyklosporyny, dihydroergotaminy, ergotaminy, ewerolimusu, fentanylu, pimozydu, chinidyny, syrolimusu i takrolimusu) w przypadku jednoczesnego podawania z produktem leczniczym IBRANCE, ponieważ IBRANCE może zwiększać ich ekspozycję.

Interakcje farmakologiczne między palbocyklibem i letrozolem

Dane z oceny interakcji farmakologicznych w badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z rakiem piersi wykazały brak interakcji między palbocyklibem i letrozolem w przypadku jednoczesnego podawania tych produktów leczniczych.

Wpływ tamoksyfenu na ekspozycję na palbocyklib

Dane z badania interakcji farmakologicznych prowadzonego z udziałem zdrowych mężczyzn wykazały, że ekspozycje na palbocyklib były podobne w przypadku jednoczesnego podawania pojedynczej dawki palbocyklibu z wielokrotnymi dawkami tamoksyfenu oraz palbocyklibu w monoterapii.

Interakcje farmakologiczne między palbocyklibem i fulwestrantem

Dane z badania klinicznego z udziałem pacjentów z rakiem piersi wykazały brak istotnych klinicznie interakcji między palbocyklibem i fulwestrantem, gdy oba te produkty lecznicze były podawane jednocześnie.

Interakcje farmakologiczne między palbocyklibem i doustnymi środkami antykoncepcyjnymi

Nie przeprowadzono badań interakcji farmakologicznych palbocyklibu z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi (patrz punkt 4.6).

Badania *in vitro* z uwzględnieniem nośników

W oparciu o dane z badań *in vitro* przewiduje się, że palbocyklib hamuje transport regulowany przez jelitową glikoproteinę P (P-gp) i białko oporności raka piersi (BCRP). Z tego względu jednoczesne podawanie palbocyklibu z produktami leczniczymi, które są substratami P-gp (np. digoksyną, dabigatranem, kolchicyną) lub BCRP (np. prawastatyną, rozuwastatyną, sulfasalazyną), może zwiększać ich efekt terapeutyczny i działania niepożądane.

W oparciu o dane z badań *in vitro* palbocyklib może hamować wychwyt nośnika kationu organicznego OCT1, a następnie zwiększać ekspozycję na substraty tego nośnika (np. metforminę).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/ antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym, które przyjmują ten produkt leczniczy lub ich partnerzy płci męskiej powinni stosować odpowiednie metody antykoncepcji (np. podwójne zabezpieczenie) w trakcie leczenia i przez co najmniej 3 tygodnie (kobiety) lub 14 tygodni (mężczyźni) po jego zakończeniu

(patrz punkt 4.5).

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania palbocyklibu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Produkt leczniczy IBRANCE nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

Ani u ludzi, ani na zwierzętach nie przeprowadzono badań oceniających wpływ palbocyklibu na wytwarzanie mleka, obecność palbocyklibu w mleku ludzkim i wpływ palbocyklibu na dziecko karmione piersią. Nie wiadomo, czy palbocyklib przenika do mleka ludzkiego. Pacjentki otrzymujące palbocyklib nie powinny karmić piersią.

Płodność

Nie stwierdzono wpływu na cykl rujowy (samice szczurów), ani kopulację i płodność u szczurów (samce lub samice) w nieklinicznych badaniach nad reprodukcją. Nie uzyskano jednak żadnych danych klinicznych dotyczących płodności u ludzi. Wyniki badań dotyczących męskich narządów rozrodczych (zwyrodnienie kanalików nasiennych w jądrach, hipospermia najądrzy, zmniejszona ruchliwość plemników i gęstość nasienia oraz zmniejszone wydzielanie gruczołu krokowego) uzyskane w nieklinicznych badaniach bezpieczeństwa wykazały, że stosowanie palbocyklibu może negatywnie wpływać na płodność u mężczyzn (patrz punkt 5.3). W związku z tym przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym IBRANCE mężczyźni powinni rozważyć przechowywanie nasienia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy IBRANCE wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Produkt leczniczy IBRANCE może jednak powodować zmęczenie i w związku z tym pacjenci powinni zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu leczniczego IBRANCE został ustalony na podstawie danych zebranych od 872 pacjentów z HR-dodatnim, HER2-ujemnym zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami, którzy otrzymywali palbocyklib w skojarzeniu z hormonoterapią (N=527 w połączeniu z letrozolem i N=345 w połączeniu z fulwestrantem) w randomizowanych badaniach klinicznych.

Najczęściej występującymi ($\geq 20\%$) działaniami niepożądanymi o dowolnym stopniu ciężkości zgłaszanymi u pacjentów otrzymujących palbocyklib w randomizowanych badaniach klinicznych były: neutropenia, zakażenia, leukopenia, zmęczenie, nudności, zapalenie jamy ustnej, niedokrwistość, biegunka, łysienie i małopłytkowość. Najczęściej występującymi ($\geq 2\%$) działaniami niepożądanymi palbocyklibu w stopniu ciężkości ≥ 3 były: neutropenia, leukopenia, zakażenia, niedokrwistość, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), zmęczenie i zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT).

Dawkę zmniejszono lub zmodyfikowano z powodu jakiegokolwiek działania niepożądanego u 38,4% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy IBRANCE w randomizowanych badaniach klinicznych, niezależnie od kombinacji produktów leczniczych.

Stosowanie produktu leczniczego trwale przerwano z powodu wystąpienia jakiegokolwiek działania niepożądanego u 5,2% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy IBRANCE w randomizowanych badaniach klinicznych, niezależnie od kombinacji produktów leczniczych.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W Tabeli 4 przedstawiono działania niepożądane zebrane na podstawie danych pacjentów biorących udział w 3 randomizowanych badaniach klinicznych. Mediana czasu trwania leczenia palbocyklibem na podstawie danych w momencie ostatecznej analizy całkowitego przeżycia (OS) wynosiła 14,8 miesiąca.

W Tabeli 5 przedstawiono odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych stwierdzone w połączonych zbiorach danych pochodzących z 3 badań z randomizacją.

Działania niepożądane podano według klasyfikacji układów i narządów oraz kategorii częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) i niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane zostały uszeregowane według malejącego nasilenia.

Tabela 4. Działania niepożądane zebrane z 3 randomizowanych badaniach klinicznych (N=872)

Klasyfikacja układów i narządów Częstość Preferowane terminy ^a (PT)	Wszystkie stopnie n (%)	Stopień 3 n (%)	Stopień 4 n (%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze <i>Bardzo często</i> Zakażenia ^b	516 (59,2)	49 (5,6)	8 (0,9)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego <i>Bardzo często</i> Neutropenia ^c Leukopenia ^d Niedokrwistość ^e Małopłytkowość ^f <i>Często</i> Gorączka neutropeniczna	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)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania <i>Bardzo często</i> Zmniejszenie apetytu	152 (17,4)	8 (0,9)	0 (0,0)
Zaburzenia układu nerwowego <i>Często</i> Zaburzenia smaku	79 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zaburzenia oka <i>Często</i> Niewyraźne widzenie Zwiększone łzawienie Zespół suchego oka	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)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia <i>Często</i> Krwawienie z nosa ILD/zapalenie płuc ^{*,i}	77 (8,8) 12 (1,4)	0 (0,0) 1 (0,1)	0 (0,0) 0 (0,0)
Zaburzenia żołądka i jelit <i>Bardzo często</i> Zapalenie jamy ustnej ^g Nudności Biegunka Wymioty	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)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej <i>Bardzo często</i> Wysypka ^h	158 (18,1)	7 (0,8)	0 (0,0)

Klasyfikacja układów i narządów Częstość Preferowane terminy ^a (PT)	Wszystkie stopnie n (%)	Stopień 3 n (%)	Stopień 4 n (%)
Łysienie	234 (26,8)	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Suchość skóry	93 (10,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Niezbyt często</i>			
Toczeń rumieniowaty skórny*	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
<i>Bardzo często</i>			
Zmęczenie	362 (41,5)	23 (2,6)	2 (0,2)
Astenia	118 (13,5)	14 (1,6)	1 (0,1)
Gorączka	115 (13,2)	1 (0,1)	0 (0,0)
Badania diagnostyczne			
<i>Bardzo często</i>			
Zwiększenie aktywności ALAT	92 (10,6)	18 (2,1)	1 (0,1)
Zwiększenie aktywności AspAT	99 (11,4)	25 (2,9)	0 (0,0)

ALAT = aminotransferaza alaninowa; AspAT = aminotransferaza asparaginianowa; ILD = choroba śródmiąższowa płuc; N/n = liczba pacjentów

* Działanie niepożądane zidentyfikowane po wprowadzeniu produktu do obrotu.

^a PT zostały wymienione zgodnie z klasyfikacją MedDRA 17.1.

^b Zakażenia obejmują wszystkie PT uwzględnione w Zakażeniach i zarażeniach pasożytniczych zgodnie z Klasyfikacją układów i narządów.

^c Neutropenia obejmuje następujące PT: neutropenia, zmniejszenie liczby neurofilów.

^d Leukopenia obejmuje następujące PT: leukopenia, zmniejszenie liczby leukocytów.

^e Niedokrwistość obejmuje następujące PT: niedokrwistość, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie hematokrytu.

^f Małopłytkowość obejmuje następujące PT: małopłytkowość, zmniejszenie liczby płytek krwi.

^g Zapalenie jamy ustnej obejmuje następujące PT: aftowe zapalenie jamy ustnej, zapalenie warg, zapalenie języka, glossodynia, owrzodzenia jamy ustnej, zapalenie błon śluzowych, ból w jamie ustnej, dyskomfort jamy ustnej i gardła, ból jamy ustnej i gardła, zapalenie jamy ustnej.

^h Wysypka obejmuje następujące PT: wysypka, wysypka grudkowo-plamista, swędząca wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka grudkowa, zapalenie skóry, wysypka trądzikopodobna, toksyczne wykwity skórne.

ⁱ ILD/zapalenie płuc obejmuje wszystkie zgłoszone PT ujęte w wąskim zakresie znaczeniowym terminu standaryzowanego MedDRA „choroba śródmiąższowa płuc”.

Tabela 5. Odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych stwierdzone w połączonych zbiorach danych pochodzących z 3 badań z randomizacją (N = 872)

Odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych	IBRANCE plus letrozol albo fulwestrant			Grupy porównawcze*		
	Wszystkie stopnie nasilenia %	Stopień 3 %	Stopień 4 %	Wszystkie stopnie nasilenia %	Stopień 3 %	Stopień 4 %
Zmniejszenie liczby WBC	97,4	41,8	1,0	26,2	0,2	0,2
Zmniejszenie liczby neutrofili	95,6	57,5	11,7	17,0	0,9	0,6
Niedokrwistość	80,1	5,6	nd.	42,1	2,3	nd.
Zmniejszenie liczby płytek krwi	65,2	1,8	0,5	13,2	0,2	0,0
Zwiększona aktywność AspAT	55,5	3,9	0,0	43,3	2,1	0,0
Zwiększona aktywność ALAT	46,1	2,5	0,1	33,2	0,4	0,0

WBC = krwinki białe; AspAT = aminotransferaza asparaginianowa; ALAT = aminotransferaza alaninowa; N = liczba pacjentów; nd. = nie dotyczy.

Uwaga: Nasilenie odchylen w wynikach badań laboratoryjnych stopniowane jest według klasyfikacji NCI CTCAE wersja 4.0.

* letrozol lub fulwestrant

Opis wybranych działań niepożądanych

Ogółem, neutropenię dowolnego stopnia stwierdzono u 716 (82,1%) pacjentów otrzymujących produkt leczniczy IBRANCE, niezależnie od kombinacji produktów leczniczych. Neutropenię stopnia 3. odnotowano u 500 (57,3%) pacjentów, natomiast neutropenię stopnia 4. odnotowano u 97 (11,1%) pacjentów (patrz Tabela 4).

Mediana czasu do wystąpienia pierwszego epizodu neutropenii dowolnego stopnia wynosiła 15 dni (12–700 dni), a mediana czasu trwania neutropenii stopnia ≥ 3 . wynosiła 7 dni we wszystkich 3 randomizowanych badaniach klinicznych.

Gorączkę neutropeniczną odnotowano u 0,9% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy IBRANCE w skojarzeniu z fulwestrantem oraz u 1,7% pacjentów otrzymujących palbocyklib w skojarzeniu z letrozolem.

Neutropenię z gorączką odnotowano u około 2% pacjentów poddanych działaniu produktu leczniczego IBRANCE, biorąc pod uwagę cały program badań klinicznych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania palbocyklibu mogą wystąpić zarówno objawy toksyczności ze strony przewodu pokarmowego (np. nudności, wymioty), jak i toksyczność hematologiczna (np. neutropenia). Należy wówczas zastosować u pacjenta ogólne leczenie wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: L01XE33.

Mechanizm działania

Palbocyklib jest wysoce selektywnym, odwracalnym inhibitorem kinaz zależnych od cyklin (CDK) 4 i 6. Cyklina D1 i CDK4/6 są aktywowane poprzez różnorodne szlaki sygnałowe, co w konsekwencji prowadzi do proliferacji komórek.

Działanie farmakodynamiczne

Poprzez hamowanie aktywności CDK4/6, palbocyklib zmniejsza proliferację komórek, blokując przejście cyklu komórkowego z fazy G1 do fazy S. Wyniki testów palbocyklibu w panelu molekularnie profilowanych linii komórkowych raka piersi wykazały wysoką aktywność wobec luminalnych nowotworów piersi, a zwłaszcza nowotworów piersi ER-dodatnich. W badanych liniach komórkowych utrata funkcji białka retinoblastomy (Rb) była związana z mniejszą aktywnością palbocyklibu. Jednak w badaniu obserwacyjnym ze świeżymi próbkami guza nie zaobserwowano związku między ekspresją RB1 a odpowiedzią na nowotwór. Podobnie nie zaobserwowano związku podczas badania odpowiedzi na palbocyklib w modelach *in vivo* z wykorzystaniem ksenograftów

pobranym od pacjentów (modele PDX). Dostępne dane kliniczne zostały umieszczone w punkcie dotyczącym skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania (patrz punkt 5.1).

Elektrofizjologia serca

Wpływ palbocyklibu na odstęp QT skorygowany dla częstości rytmu serca (QTc) został oceniony na podstawie zsynchronizowanego zapisu EKG oceniającego zmianę od wartości początkowej oraz odpowiadających temu danych farmakokinetycznych zebranych od 77 pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi. Palbocyklib nie powodował klinicznie istotnego wydłużenia QTc w zalecanej dawce 125 mg na dobę (schemat 3/1).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Randomizowane badanie kliniczne III fazy PALOMA-2: IBRANCE w skojarzeniu z letrozolem

Skuteczność palbocyklibu w skojarzeniu z letrozolem w porównaniu do letrozolu w skojarzeniu z placebo oceniano w międzynarodowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo, wielośrodkowym badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych z udziałem kobiet z ER-dodatnim, HER2-ujemnym miejscowo zaawansowanym rakiem piersi niepodlegającym resekcji lub radioterapii z intencją wyleczenia albo rakiem piersi z przerzutami, które nie były wcześniej poddawane systemowemu leczeniu przeciwnowotworowemu z powodu choroby zaawansowanej.

Łącznie 666 kobiet w okresie pomenopauzalnym zostało losowo przydzielonych w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej palbocyklib w skojarzeniu z letrozolem lub do grupy otrzymującej placebo w skojarzeniu z letrozolem i poddanych stratyfikacji w zależności od miejsca występowania choroby (nowotwór z przerzutami do narządów trzewnych w porównaniu do nowotworu bez przerzutów do narządów trzewnych), okresu wolnego od choroby od zakończenia terapii (neo)adjuwantowej do nawrotu choroby (*de novo* z przerzutami w porównaniu do ≤ 12 miesięcy w porównaniu do >12 miesięcy) oraz w zależności od rodzaju wcześniej stosowanych (neo)adjuwantowych terapii przeciwnowotworowych (stosowana wcześniej hormonoterapia w porównaniu do niestosowanej wcześniej hormonoterapii). Pacjentki z zaawansowanym, objawowym rozsiewem do narządów trzewnych, które były narażone na wystąpienie w krótkim czasie powikłań zagrażających życiu (w tym pacjentki z rozległymi, niekontrolowanymi wysiękami [opłucnowym, osierdziowym, otrzewnowym], zapaleniem naczyń chłonnych płucnych i z ponad 50% zajęciem wątroby) nie zostały włączone do badania.

Pacjentki przez cały czas były poddawane ustalonemu leczeniu aż do wystąpienia obiektywnej progresji choroby, nasilenia objawów choroby, niedopuszczalnej toksyczności, zgonu lub wycofania zgody na udział w badaniu klinicznym, którekolwiek nastąpiło pierwsze. Zamiana między grupami leczenia nie była dozwolona.

Pacjentki z grup leczenia otrzymujących palbocyklib w skojarzeniu z letrozolem oraz placebo w skojarzeniu z letrozolem zostały bardzo dobrze dopasowane pod względem wyjściowych cech demograficznych i prognostycznych. Mediana wieku pacjentek uczestniczących w tym badaniu wynosiła 62 lata (zakres 28; 89); 48,3% pacjentek otrzymywało chemioterapię, 56,3% otrzymywało terapię antyhormonalną w leczeniu (neo)adjuwantowym przed rozpoznaniem u nich zaawansowanego raka piersi, natomiast 37,2 % pacjentek nie otrzymywało wcześniej systemowego leczenia (neo)adjuwantowego. U większości pacjentek (97,4%) stwierdzono przerzuty nowotworowe na początku badania, przy czym u 23,6% pacjentek stwierdzono przerzuty jedynie do kości, natomiast u 49,2% pacjentek wystąpiły przerzuty do narządów trzewnych.

Pierwszorzędnym punktem końcowym badania był czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS), oceniany przez badacza według kryteriów oceny odpowiedzi w guzach litych (ang. Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST) wersja 1.1. Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności uwzględniały obiektywną odpowiedź (OR), odsetek korzyści klinicznych (CBR), bezpieczeństwo oraz zmiany w jakości życia (QoL).

W dniu zaprzestania gromadzenia danych, 26 lutego 2016, w badaniu zrealizowano podstawowy cel, jakim było wydłużenie PFS. Odnotowany współczynnik hazardu (HR) wyniósł 0,576 (95% przedział ufności [CI]: 0,46; 0,72) na korzyść palbocyklibu w skojarzeniu z letrozolem; jednostronna wartość $p < 0,000001$ w stratyfikowanym teście log-rank. Zaktualizowaną analizę pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych przeprowadzono po dodatkowych 15 miesiącach okresu kontrolnego (data zaprzestania gromadzenia danych: 31 maja 2017). Łącznie odnotowano 405 zdarzeń PFS, w tym 245 zdarzeń (55,2%) w grupie otrzymującej palbocyklib z letrozolem oraz 160 zdarzeń (72,1%) w grupie porównawczej.

W tabeli 6 przedstawiono wyniki oceny skuteczności oparte na pierwotnej i zaktualizowanej analizie danych z badania PALOMA-2 ocenianych przez badacza oraz niezależną komisję.

Tabela 6. PALOMA-2 (populacja pacjentek zakwalifikowanych do leczenia, ITT) – wyniki dotyczące skuteczności oparte na danych z dnia zaprzestania ich gromadzenia do analizy pierwotnej oraz zaktualizowanej

	Analiza pierwotna (dzień zaprzestania gromadzenia danych: 26 lutego 2016)		Analiza zaktualizowana (dzień zaprzestania gromadzenia danych: 31 maja 2017)	
	IBRANCE plus letrozol (N = 444)	Placebo plus letrozol (N = 222)	IBRANCE plus letrozol (N = 444)	Placebo plus letrozol (N = 222)
Czas przeżycia wolny od progresji choroby według oceny badacza				
Liczba zdarzeń (%)	194 (43,7)	137 (61,7)	245 (55,2)	160 (72,1)
Mediana PFS [miesiące (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)
Współczynnik ryzyka [(95% CI) i wartość p]	0,576 (0,463; 0,718), p < 0,000001		0,563 (0,461; 0,687), p < 0,000001	
Czas przeżycia wolny od progresji choroby według niezależnej oceny				
Liczba zdarzeń (%)	152 (34,2)	96 (43,2)	193 (43,5)	118 (53,2)
Mediana PFS [miesiące (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)
Współczynnik ryzyka (95% CI) i wartość p w teście jednostronnym	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* choroba mierzalna [% (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)

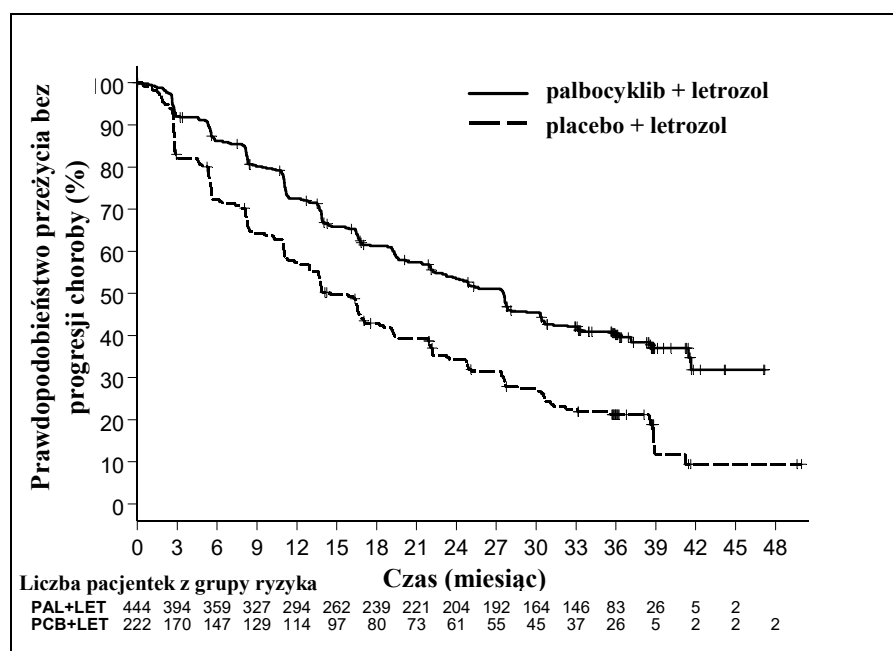
N = liczba pacjentek; CI = przedział ufności; NE = nie do oszacowania; OR = obiektywna odpowiedź;

CBR = odpowiedź korzystna klinicznie; PFS = czas przeżycia wolny od progresji choroby

* Wyniki dotyczące drugorzędowych punktów końcowych oparto na potwierdzonych i niepotwierdzonych odpowiedziach na leczenie ocenianych według kryteriów RECIST 1.1.

Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające PFS w oparciu o zaktualizowane dane z dnia zaprzestania gromadzenia danych, 31 maja 2017, przedstawiono na rysunku 1 poniżej.

Rysunek 1. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające przeżycie bez progresji choroby (ocena badacza, populacja ITT) – badanie PALOMA-2 (31 maja 2017)



PAL = palbocyclob; LET = letrozol; PCB = placebo

W celu sprawdzenia wewnętrznej spójności efektów leczenia przeprowadzono szereg analiz PFS we wcześniej zdefiniowanych, w oparciu o czynniki prognostyczne oraz charakterystykę wyjściową, podgrupach. Zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu na korzyść schematu leczenia opartego na skojarzeniu palbocyclobu z letrozolem obserwowano we wszystkich poszczególnych podgrupach zdefiniowanych za pomocą czynników stratyfikacji i charakterystyki wyjściowej zarówno w analizie pierwotnej, jak i zaktualizowanej.

Biorąc pod uwagę dane uzyskane w dniu zaprzestania gromadzenia danych, 31 maja 2017, zmniejszenie ryzyka w dalszym ciągu utrzymywało się w następujących podgrupach: (1) u pacjentek z przerzutami do narządów trzewnych [HR = 0,62 (95% CI: 0,47; 0,81), mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (mPFS) 19,3 wobec 12,3 miesiąca] lub bez przerzutów do narządów trzewnych [HR = 0,50 (95% CI: 0,37, 0,67), mPFS = 35,9 miesiąca wobec 17,0 miesięcy] oraz (2) u pacjentek z przerzutami jedynie do kości [HR = 0,41 (95% CI: 0,26; 0,63], mPFS = 36,2 miesiąca wobec 11,2 miesiąca] lub bez przerzutów jedynie do kości [HR 0,62 (95% CI: 0,50; 0,78), mPFS = 24,2 miesiąca wobec 14,5 miesiąca]. Podobnie zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu w grupie pacjentek otrzymujących palbocyclob w skojarzeniu z letrozolem odnotowano u 512 pacjentek z rakiem wykazującym ekspresję białka Rb w badaniu immunohistochemicznym (IHC) [HR = 0,543 (95% CI: 0,433; 0,681], mPFS = 27,4 miesiąca wobec 13,7 miesiąca). U 51 pacjentek z nowotworami niewykazującymi ekspresji białka Rb w badaniu IHC [HR = 0,868 (95% CI: 0,424; 1,777], mPFS = 23,2 miesiąca wobec 18,5 miesiąca), nie zaobserwowano różnicy między grupą otrzymującą palbocyclob w skojarzeniu z letrozolem a grupą otrzymującą placebo w skojarzeniu z letrozolem.

Dodatkowe dane dotyczące skuteczności [OR i czas do uzyskania odpowiedzi (TTR)] ocenione w podgrupie pacjentek z lub bez przerzutów do narządów trzewnych w oparciu o zaktualizowane dane uzyskane w dniu zaprzestania gromadzenia danych, 31 maja 2017, zostały przedstawione w Tabeli 7.

Tabela 7. Wyniki dotyczące skuteczności leczenia u pacjentek z przerzutami lub bez przerzutów do narządów trzewnych w badaniu PALOMA-2 (populacja ITT; data zaprzestania gromadzenia danych: 31 maja 2017)

	Choroba z przerzutami do narządów trzewnych		Choroba bez przerzutów do narządów trzewnych	
	IBRANCE plus letrozol (N = 214)	Placebo plus letrozol (N = 110)	IBRANCE plus letrozol (N = 230)	Placebo plus letrozol (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, mediana [miesiące (zakres)]	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 = liczba pacjentek; CI = przedział ufności; OR = obiektywna odpowiedź oparta na potwierdzonych i niepotwierdzonych odpowiedziach na leczenie ocenianych według kryteriów RECIST 1.1; TTR = czas do pierwszej odpowiedzi nowotworu

W trakcie przeprowadzania zaktualizowanych analiz, mediana czasu od momentu randomizacji do momentu zastosowania kolejnej terapii wynosiła 38,8 miesiąca w grupie otrzymującej palbocyklib w skojarzeniu z letrozolem oraz 28,8 miesiąca w grupie otrzymującej placebo w skojarzeniu z letrozolem, HR 0,73 (95% CI: 0,58, 0,91).

Randomizowane badanie kliniczne III fazy PALOMA-3: IBRANCE w skojarzeniu z fulwestrantem

Skuteczność palbocyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem w porównaniu do fulwestrantu w skojarzeniu z placebo oceniano w międzynarodowym, randomizowanym, wielośrodkowym badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych z udziałem kobiet z HR-dodatnim, HER2-ujemnym miejscowo zaawansowanym nowotworem piersi nie podlegającym resekcji lub radioterapii z intencją wyleczenia albo rakiem piersi z przerzutami, niezależnie od ich statusu menopauzalnego, u których progresja choroby nastąpiła po wcześniejszej hormonoterapii w ramach leczenia (neo)adjuwantowego lub leczenia choroby z przerzutami.

Ogółem 521 kobiet w okresie przed-, około- i pomenopauzalnym, u których progresja choroby nastąpiła w czasie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia adjuwantowej terapii hormonalnej lub w czasie bądź w ciągu 1 miesiąca od zakończenia wcześniejszej hormonoterapii w zaawansowanym stadium choroby, przydzielono losowo w stosunku 2:1 do grupy pacjentek otrzymujących palbocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem lub do grupy pacjentek otrzymujących placebo w skojarzeniu z fulwestrantem i poddano stratyfikacji w zależności od udokumentowanej wrażliwości na wcześniejszą terapię hormonalną, statusu menopauzalnego na wejściu do badania (okres przed- i okołomenopauzalny w porównaniu do okresu pomenopauzalnego) i obecności przerzutów do narządów trzewnych. Kobiety w wieku przed- i okołomenopauzalnym otrzymywały goserelinę, agonistę LHRH. Pacjentki z zaawansowanym, objawowym masywnym rozsiewem do narządów trzewnych, które były narażone w krótkim czasie na powikłania zagrażające życiu (w tym pacjentki z rozległymi, niekontrolowanymi wysiękami [opłucnowym, osierdziowym, otrzewnowym], zapaleniem naczyń chłonnych płucnych i z ponad 50% zajęciem wątroby) nie zostały włączone do badania.

Pacjentki przez cały czas były poddawane ustalonemu leczeniu aż do wystąpienia obiektywnej progresji choroby, nasilenia objawów choroby, niedopuszczalnej toksyczności, śmierci lub wycofania zgody na udział w badaniu klinicznym, którekolwiek nastąpiło pierwsze. Zmiany między grupami leczenia nie było dozwolone.

Pacjentki z grup otrzymujących palbocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem oraz placebo w skojarzeniu z fulwestrantem zostały bardzo dobrze dopasowane pod względem wyjściowych cech demograficznych i prognostycznych. Mediana wieku pacjentek włączonych do tego badania wynosiła 57 lat (zakres 29; 88). W każdej grupie leczenia większość pacjentek była rasy białej, wykazywała udokumentowaną wrażliwość na wcześniejszą terapię hormonalną i była po menopauzie. Około 20% pacjentek było w wieku przed- lub okołomenopauzalnym. U wszystkich pacjentek zastosowano wcześniejsze leczenie systemowe, a większość pacjentek w każdej grupie leczenia otrzymywała

wcześniej chemioterapię z powodu pierwotnej diagnozy. U ponad połowy pacjentek (62%) stan wydolności fizycznej według klasyfikacji ECOG wynosił 0,60% i występowały przerzuty do narządów trzewnych. Wcześniej poddawanych więcej niż 1 schematowi leczenia hormonalnego z powodu pierwotnej diagnozy było 60% pacjentek.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był czas przeżycia bez progresji choroby według oceny badacza oszacowany na podstawie kryteriów RECIST 1.1. Wspomagające analizy PFS były oparte na niezależnej centralnej ocenie radiologicznej. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały OR, CBR, czas całkowitego przeżycia (OS), bezpieczeństwo oraz czas do pogorszenia (TTD) nasilenia bólu.

W badaniu zrealizowano pierwszorzędowny punkt końcowy, wydłużenie PFS ocenianego przez badacza podczas analizy okresowej przeprowadzanej po osiągnięciu 82% planowanych zdarzeń PFS; wyniki przekroczyły określoną wcześniej granicę skuteczności wyznaczoną metodą Haybittle-Peto ($\alpha=0,00135$), wykazując statystycznie istotnie wydłużenie PFS oraz klinicznie istotny wpływ leczenia.

Bardziej szczegółowe informacje na temat danych dotyczących skuteczności przedstawiono w Tabeli 8.

Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 45 miesięcy przeprowadzano końcową analizę OS na podstawie 310 zdarzeń (60% zrandomizowanych pacjentek). Zaobserwowano różnicę wynoszącą 6,9 miesiąca w medianie OS w grupie otrzymującej palbocyklik w skojarzeniu z fulwestrantem w porównaniu z grupą otrzymującą placebo w skojarzeniu z fulwestrantem; wynik ten nie był istotny statystycznie przy z góry określonym poziomie istotności równym 0,0235 (jednostronnym). W grupie otrzymującej placebo w skojarzeniu z fulwestrantem 15,5% zrandomizowanych pacjentek otrzymywało palbocyklik i inne inhibitory CDK w ramach dalszego leczenia po wystąpieniu progresji choroby.

Wyniki PFS według oceny badacza oraz dane z końcowej analizy OS uzyskane w badaniu PALOMA-3 przedstawiono w tabeli 8. Odnośne wykresy Kaplana-Meiera przedstawiono odpowiednio na rysunkach 2 i 3.

Tabela 8. Wyniki dotyczące skuteczności – PALOMA-3 (ocena badacza, populacja pacjentek ITT)

	Zaktualizowana analiza (termin odcięcia danych: 23.10.2015)	
	IBRANCE plus fulwestrant (N=347)	Placebo plus fulwestrant (N=174)
Przeżycie bez progresji choroby (PFS)		
Liczba zdarzeń (%)	200 (57,6)	133 (76,4)
Mediana [miesiące (95% CI)]	11,2 (9,5; 12,9)	4,6 (3,5; 5,6)
Współczynnik hazardu (95% CI) i wartość p	0,497 (0,398; 0,620), p<0,000001	
Drugorzędowe punkty końcowe		
OR [% (95% CI)]	26,2 (21,7; 31,2)	13,8 (9,0; 19,8)
OR (choroba mierzalna) [% (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)
Końcowa analiza czasu całkowitego przeżycia (OS) (data zakończenia gromadzenia danych: 13.04.2018)		
Liczba zdarzeń (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Mediana [miesiące (95% CI)]	34,9 (28,8; 40,0)	28,0 (23,6; 34,6)
Współczynnik hazardu (95% CI) i wartość p†	0,814 (0,644; 1,029) p = 0.0429†*	

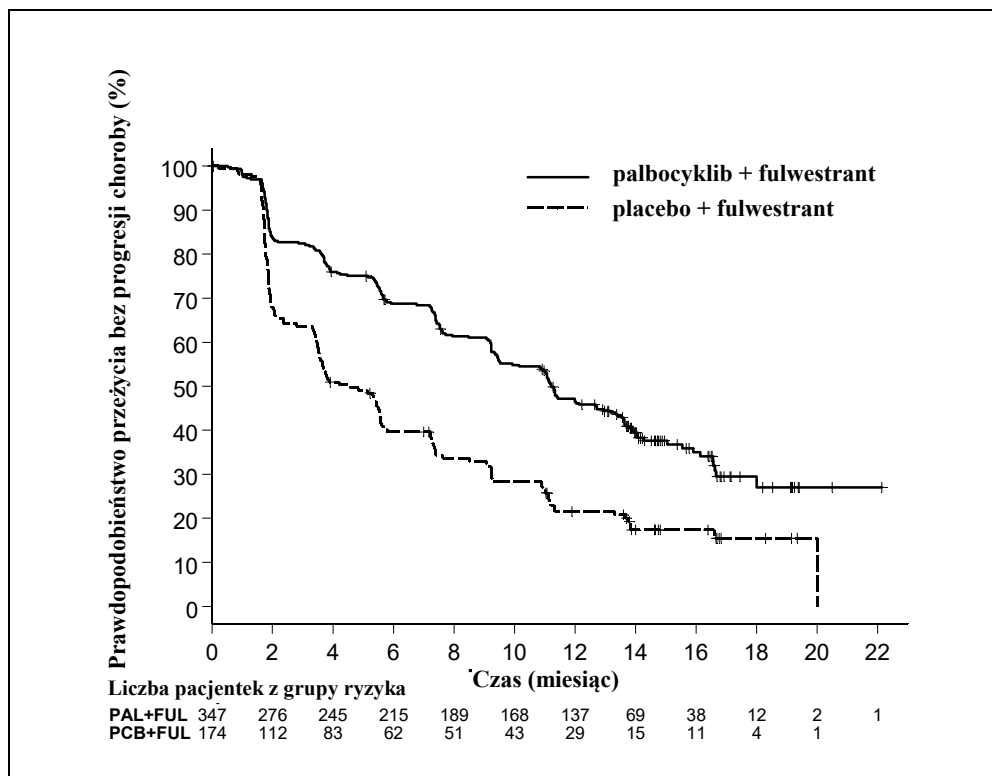
CBR = odsetek korzyści klinicznych; CI = przedział ufności; N = liczba pacjentek; OR = obiektywna odpowiedź.

Wyniki dotyczące drugorzędowych punktów końcowych oparto na potwierdzonych i niepotwierdzonych odpowiedziach na leczenie ocenianych według kryteriów RECIST 1.1.

* wartość nieistotna statystycznie

† wartość p w jednostronnym teście log-rank ze stratyfikacją ze względu na obecność przerzutów do narządów trzewnych oraz wrażliwość na wcześniejszą terapię hormonalną według randomizacji.

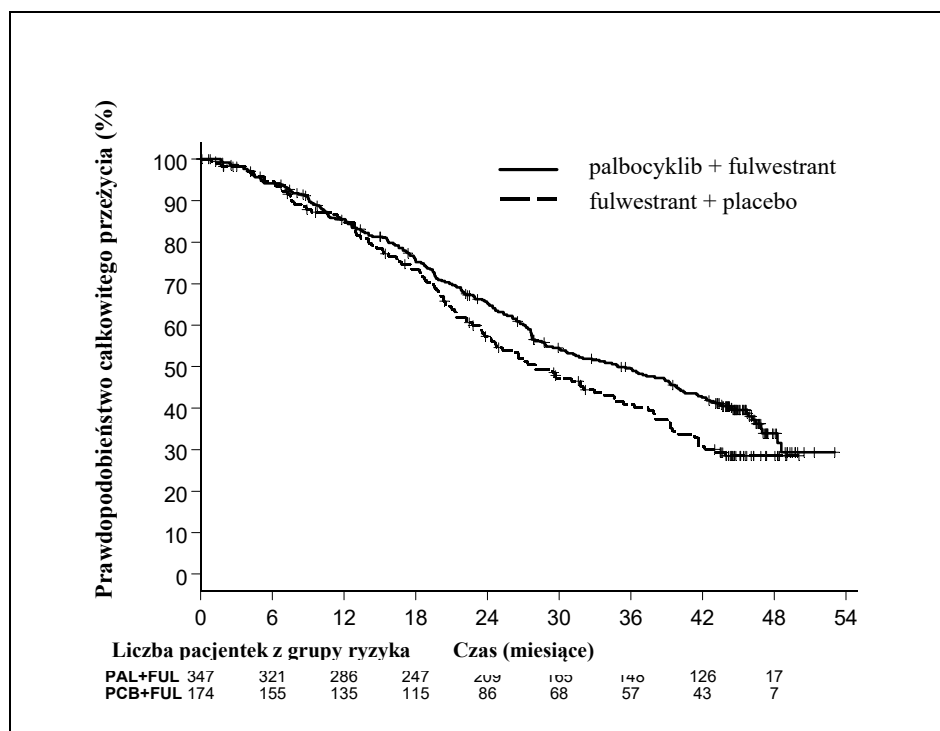
Rysunek 2. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające przeżycie bez progresji choroby (ocena badacza, populacja ITT) – badanie PALOMA-3 (data zakończenia gromadzenia danych: 23.10.2015)



FUL = fulwestrant; PAL = palbocyclob; PCB = placebo

Zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu w grupie pacjentek otrzymujących palbocyclob w skojarzeniu z fulwestrantem obserwowano we wszystkich poszczególnych podgrupach pacjentek zdefiniowanych za pomocą czynników stratyfikacji i charakterystyki wyjściowej. Taki efekt był wyraźnie zauważalny u kobiet w okresie przed- i okołomenopauzalnym (HR = 0,46 [95% CI: 0,28; 0,75]) i u kobiet w okresie pomenopauzalnym (HR = 0,52 [95% CI: 0,40; 0,66]), i u pacjentek z przerzutami do narządów trzewnych (HR = 0,50 [95% CI: 0,38; 0,65]) oraz u pacjentek bez przerzutów do narządów trzewnych (HR = 0,48 [95% CI: 0,33; 0,71]). Korzyści z leczenia odnotowano również niezależnie od wcześniej stosowanych rzutów leczenia w chorobie nowotworowej z przerzutami: 0 rzutów (HR = 0,59 [95% CI: 0,37; 0,93]), 1 rzut (HR = 0,46 [95% CI: 0,32; 0,64]), 2 rzuty (HR = 0,48 [95% CI: 0,30; 0,76]) lub 3 rzuty i więcej (HR = 0,59 [95% CI: 0,28; 1,22]).

Rysunek 3. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia (populacja ITT) – badanie PALOMA-3 (data zakończenia gromadzenia danych: 13.04.2018)



FUL = fulvestrant; PAL = palbocyclob; PCB = placebo

Dodatkowe wyniki analiz skuteczności leczenia (OR i TTR) oceniane w podgrupach pacjentek z przerzutami do narządów trzewnych lub bez przerzutów przedstawiono w tabeli 9.

Tabela 9. Wyniki dotyczące skuteczności leczenia w badaniu PALOMA-3 w chorobie z lub bez przerzutów do narządów trzewnych (populacja ITT)

	Choroba z przerzutami do narządów trzewnych		Choroba bez przerzutów do narządów trzewnych	
	IBRANCE plus fulvestrant (N=206)	Placebo plus fulvestrant (N=105)	IBRANCE plus fulvestrant (N=141)	Placebo plus fulvestrant (N=69)
OR [% , (95% CI)]	35,0 (28,5; 41,9)	13,3 (7,5; 21,4)	13,5 (8,3; 20,2)	14,5 (7,2; 25,0)
TTR, Mediana [miesiące (zakres)]	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 = liczba pacjentek; CI = przedział ufności; OR = obiektywna odpowiedź oparta na potwierdzonych i niepotwierdzonych odpowiedziach na leczenie ocenianych według kryteriów RECIST 1.1; TTR = czas do pierwszej odpowiedzi nowotworu.

Oceny objawów zgłaszanych przez pacjentki dokonywano na podstawie kwestionariusza jakości życia (QLQ)-C30 Europejskiej Organizacji na rzecz Badań i Leczenia Raka (ang. European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC) i jego modułu dotyczącego raka piersi (EORTC QLQ-BR23). Łącznie 335 pacjentek z grupy przyjmującej palbocyclob w skojarzeniu z fulwestrantem oraz 166 pacjentek przyjmujących fulwestrant w monoterapii wypełniło kwestionariusz przed rozpoczęciem badania i podczas co najmniej jednej wizyty po rozpoczęciu badania.

Czas do pogorszenia nasilenia bólu zdefiniowano jako czas od rozpoczęcia badania do pierwszego pojawienia się ≥ 10 punktowego wzrostu w stosunku do wartości wyjściowej punktacji określającej nasilenie bólu. Dodanie palbocyclobu do fulwestrantu korzystnie wpłynęło na objawy choroby, istotnie

opóźniając czas do wystąpienia nasilenia objawów bólowych w porównaniu z grupą otrzymującą placebo i fulwestrant (mediana 8,0 miesięcy w porównaniu do 2,8 miesięcy; HR = 0,64 [95% CI: 0,49; 0,85]; $p < 0,001$).

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego IBRANCE we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu raka piersi (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę palbocyklibu scharakteryzowano u pacjentów z guzami litymi, w tym z zaawansowanym rakiem piersi, jak również u zdrowych ochotników.

Wchłanianie

Maksymalne stężenie (C_{\max}) palbocyklibu obserwuje się na ogół od 4 do 12 godzin (czas potrzebny do osiągnięcia stężenia maksymalnego [T_{\max}]) po doustnym podaniu tabletek IBRANCE. Średnia bezwzględna biodostępność palbocyklibu po podaniu doustnej dawki 125 mg wynosi 46%. Wartości pola pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (AUC) i C_{\max} w zakresie dawek od 25 mg do 225 mg na ogół zwiększają się proporcjonalnie do dawki. Po wielokrotnym podaniu raz na dobę stan stacjonarny był osiągany w ciągu 8 dni. Po wielokrotnym podaniu raz na dobę mediana wskaźnika kumulacji palbocyklibu wynosi 2,4 (zakres 1,5; 4,2).

Wpływ pokarmu

Wartości AUC_{inf} oraz C_{\max} palbocyklibu zwiększały się, odpowiednio, o 22% i 26% podczas podawania tabletek IBRANCE z wysokotłuszczowym, wysokokalorycznym posiłkiem (zawierającym około 800 do 1000 kalorii w tym, odpowiednio, 150, 250 oraz 500 do 600 kalorii pochodzących z białek, węglowodanów i tłuszczu) oraz, odpowiednio, o 9% i 10% podczas podawania tabletek IBRANCE z posiłkiem o umiarkowanej zawartości tłuszczu i standardowej kaloryczności (zawierającym około 500 do 700 kalorii w tym, odpowiednio, 75 do 105, 250 do 350 oraz 175 do 245 kalorii pochodzących z białek, węglowodanów i tłuszczu) w porównaniu z podawaniem tabletek IBRANCE na czczo. W oparciu o te wyniki tabletki palbocyklibu można przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia.

Dystrybucja

Wiązanie palbocyklibu z białkami osocza ludzkiego *in vitro* wynosiło ~85% i nie zależało od stężenia produktu leczniczego. Średnie stężenie frakcji niezwiązanej (f_u) palbocyklibu w osoczu ludzkim w warunkach *in vivo* stopniowo rosło wraz z pogarszaniem się czynności wątroby. Nie stwierdzono natomiast żadnego wyraźnego trendu odnośnie średniego stężenia f_u palbocyklibu w osoczu ludzkim w warunkach *in vivo* zależnego od pogarszającej się czynności nerek. W warunkach *in vitro* wychwyt palbocyklibu przez ludzkie hepatocyty występował głównie w wyniku biernej dyfuzji. Palbocyklib nie jest substratem OATP1B1 lub OATP1B3.

Metabolizm

Badania *in vitro* i *in vivo* wykazują, że u ludzi palbocyklib w znacznym stopniu jest metabolizowany w wątrobie. Po podaniu doustnym pojedynczej dawki 125 mg palbocyklibu znakowanego ^{14}C głównymi podstawowymi szlakami metabolicznymi palbocyklibu u ludzi były utlenianie i sulfonowanie, natomiast drobniejszymi szlakami były acylowanie i glukuronidacja. Palbocyklib był głównym krążącym w osoczu metabolitem pochodzącym z produktu leczniczego.

Większość materiału była wydalana w postaci metabolitów. W kale koniugat kwasu sulfaminowego z palbocyklibem stanowił główny składnik pochodzący z produktu leczniczego i odpowiadał 25,8% podanej dawki. W badaniach *in vitro* na ludzkich hepatocytach, frakcjach cytozolowych i S9 z

wątroby oraz rekombinowanych sulfotransferazach (SULT) wykazano, że główną rolę w metabolizmie palbocyklibu odgrywają CYP3A i SULT2A1.

Eliminacja

Średnia geometryczna pozornego klirensu po podaniu doustnym (CL/F) palbocyklibu wynosiła 63 l/h, natomiast średni okres półtrwania w fazie eliminacji w osoczu u pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi wynosił 28,8 godziny. Po podaniu doustnym pojedynczej dawki palbocyklibu znakowanego ^{14}C sześciu zdrowym mężczyznom, 92% (mediana) całkowitej podanej dawki znakowanej radioaktywnie odzyskano w ciągu 15 dni; główną drogą wydalania był kał (74% dawki), 17% dawki zostało wydalone z moczem. Około 2% i 7% podanej dawki palbocyklibu zostało wydalone w kale i moczu, odpowiednio, w postaci niezmienionej.

Palbocyklib nie jest inhibitorem CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, ani 2D6 w warunkach *in vitro* i nie jest induktorem CYP1A2, 2B6, 2C8 i 3A4 w stężeniach klinicznie istotnych.

W badaniach *in vitro* wykazano, że palbocyklib ma niski potencjał do hamowania aktywności nośnika anionów organicznych (OAT)1, OAT3, nośnika kationów organicznych (OCT)2, polipeptydu transportującego aniony organiczne (OATP)1B1, OATP1B3 oraz pompy eksportującej sole kwasów żółciowych (BSEP) w stężeniach istotnych klinicznie.

Szczególne populacje

Wiek, płeć i masa ciała

Opierając się na analizie właściwości farmakokinetycznych przeprowadzonej u 183 pacjentów z rakiem (50 mężczyzn i 133 kobiet w wieku od 22 do 89 lat i masie ciała w przedziale od 38 do 123 kg) stwierdzono, że płeć nie ma wpływu na ekspozycję na palbocyklib, oraz że wiek i masa ciała nie mają klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na palbocyklib.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetyka palbocyklibu nie została przeanalizowana u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Zaburzenia czynności wątroby

Dane z badania farmakokinetycznego przeprowadzonego u osób z różnym stopniem wydolności wątroby wykazały, że poziom ekspozycji na niezwiązany palbocyklib (AUC_{inf} dla frakcji niezwiązanej) był o 17% mniejszy u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A wg klasyfikacji Childa-Pugh) oraz o 34% i 77% większy odpowiednio u pacjentów z umiarkowanymi (klasa B wg klasyfikacji Childa-Pugh) i ciężkimi (klasa C wg klasyfikacji Childa-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z uczestnikami badania z prawidłową czynnością wątroby. Maksymalna ekspozycja na niezwiązaną frakcję palbocyklibu (C_{max} dla frakcji niezwiązanej) była u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby o odpowiednio 7%, 38% i 72% większa niż u uczestników badania z prawidłową czynnością wątroby. Ponadto na podstawie analizy farmakokinetyki w populacji, która obejmowała 183 pacjentów z zaawansowanym rakiem, przy czym u 40 pacjentów występowały łagodne zaburzenia czynności wątroby według klasyfikacji amerykańskiego Narodowego Instytutu Chorób Nowotworowych (NCI) [bilirubina całkowita \leq GGN (górną granicę normy) i aminotransferaza asparaginianowa (AspAT) $>$ GGN lub bilirubina całkowita $> 1,0$ do $1,5 \times$ GGN i dowolna wartość AspAT], stwierdzono, że łagodne zaburzenia czynności wątroby nie mają wpływu na farmakokinetykę (PK) palbocyklibu.

Zaburzenia czynności nerek

Dane z badania farmakokinetycznego przeprowadzonego u osób z różnym stopniem wydolności nerek wykazały, że poziom ekspozycji na całkowity palbocyklib (AUC_{inf}) był o 39%, 42% i 31% większy u pacjentów z odpowiednio łagodnymi ($60 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 90 \text{ ml/min}$), umiarkowanymi ($30 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$) i ciężkimi ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z uczestnikami badania z prawidłową czynnością nerek ($\text{CrCl} \geq 90 \text{ ml/min}$). Maksymalna ekspozycja na palbocyklib (C_{max}) była u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek o odpowiednio 17%, 12% i 15% większa niż u uczestników badania z prawidłową czynnością

nerek. Ponadto na podstawie analizy farmakokinetyki w populacji, która obejmowała 183 pacjentów z zaawansowanym rakiem, przy czym u 73 pacjentów występowały łagodne zaburzenia czynności nerek, a u 29 pacjentów — umiarkowane, stwierdzono, że łagodne i umiarkowane zaburzenia czynności nerek nie mają wpływu na PK palbocyklibu. Nie badano farmakokinetyki palbocyklibu u pacjentów wymagających hemodializy.

Pochodzenie etniczne

W badaniu farmakokinetycznym z udziałem zdrowych ochotników wykazano, że wartości AUC_{inf} i C_{max} palbocyklibu po podaniu doustnym dawki jednorazowej były odpowiednio 30% i 35% większe u osób pochodzenia japońskiego niż u osób pochodzenia nieazjatyckiego. Obserwacji tych nie udało się jednak konsekwentnie powtórzyć w następnych badaniach z udziałem chorych na raka piersi pochodzenia japońskiego lub azjatyckiego w przypadku podania wielokrotnego. W oparciu o analizę skumulowanych danych farmakokinetycznych, danych dotyczących bezpieczeństwa i danych dotyczących skuteczności w populacjach azjatyckich i nieazjatyckich można stwierdzić, że nie ma konieczności dostosowywania dawki ze względu na przynależność do rasy azjatyckiej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach trwających do 39 tygodni, ustalenia dotyczące głównych narządów docelowych o potencjalnym znaczeniu dla ludzi obejmowały wpływ na układ limfatyczny i krwiotwórczy oraz narządy rozrodcze u samców szczurów i psów. Wpływ na metabolizm glukozy związany był ze zmianami występującymi w trzustce oraz zmianami wtórnymi oczu, zębów, nerek i tkanki tłuszczowej tylko u szczurów, które zostały odnotowane w badaniach trwających ≥ 15 tygodni. Zmiany kostne zaobserwowano tylko u szczurów po 27 tygodniach leczenia. Ogólnoustrojowe działania toksyczne obserwowano na ogół w przypadku ekspozycji istotnych klinicznie, określonych na podstawie AUC. Ponadto wpływ na układ krążenia (wydłużenie odstępu QTc, zmniejszenie czynności serca oraz zwiększenie odstępu RR i ciśnienia skurczowego) zaobserwowano u telemetrycznie monitorowanych psów przy wartościach ≥ 4 razy przewyższających kliniczną ekspozycję u ludzi w oparciu o wartość C_{max} . Po 12-tygodniowym okresie niepodawania leku nie zaobserwowano odwracalności wpływu na homeostazę glukozy, trzustkę, nerki, oczy i kości. Zaobserwowano natomiast częściową i całkowitą odwracalność wpływu leczenia na układ limfatyczny i krwiotwórczy oraz samczy układ rozrodczy, zęby i tkankę tłuszczową.

Działanie rakotwórcze

Palbocyklib oceniano w celu wykrycia działania rakotwórczego w 6-miesięcznym badaniu na myszach transgenicznych i w 2-letnim badaniu na szczurach. Palbocyklib nie wykazywał działania rakotwórczego u myszy transgenicznych w dawkach do 60 mg/kg mc./dobę [poziom niewywołujący dających się zaobserwować skutków działania (NOEL, ang. no observed effect level) około 11-krotnie większy od ekspozycji klinicznej u ludzi określonej na podstawie AUC). Stwierdzone u szczurów zmiany nowotworowe związane ze stosowaniem palbocyklibu obejmowały zwiększoną częstość występowania nowotworów z komórek mikrogleju w ośrodkowym układzie nerwowym u samców szczura po dawce 30 mg/kg mc./dobę; u samic szczura nie stwierdzono natomiast żadnych zmian nowotworowych po dawkach do 200 mg/kg mc./dobę. Poziom NOEL dla działania rakotwórczego związanego ze stosowaniem palbocyklibu wyniósł u samców 10 mg/kg mc./dobę (około 2-krotność ekspozycji klinicznej u ludzi określonej na podstawie AUC) i 200 mg/kg mc./dobę u samic (około 4-krotność ekspozycji klinicznej u ludzi określonej na podstawie AUC). Znaczenie kliniczne zmian nowotworowych u samców szczura w odniesieniu do ludzi jest nieznane.

Genotoksyczność

Palbocyklib nie wykazywał działania mutagennego w teście odwrotnej mutacji u bakterii (test Ames) i nie powodował strukturalnych aberracji chromosomalnych w teście aberracji chromosomów ludzkich limfocytów w warunkach *in vitro*.

Palbocyklib powodował indukcję mikrojąder poprzez działanie aneugeniczne w komórkach jajnika chomika chińskiego w warunkach *in vitro* oraz w szpiku kostnym samców szczurów w dawkach

≥ 100 mg/kg mc./dobę. Stwierdzono, że ekspozycja zwierząt na poziomie, po którym nie obserwuje się działania aneugenicznego, około 7 razy przewyższała kliniczną ekspozycję u ludzi na podstawie AUC.

Upośledzenie płodności

Palbocyklib nie wpływał na kopulację i płodność samic szczurów w żadnej dawce testowanej, do 300 mg/kg mc./dobę (około 3 razy przewyższającej kliniczną ekspozycję u ludzi w oparciu o AUC). Nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych w tkance układu rozrodczego samic w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnych dawek do 300 mg/kg mc./dobę u szczurów i do 3 mg/kg mc./dobę u psów (odpowiednio, około 5 i 3 razy przewyższających kliniczną ekspozycję u ludzi w oparciu o AUC).

Na podstawie wyników badań nieklinicznych przeprowadzonych na szczurach i psach uważa się, że palbocyklib może potencjalnie upośledzać funkcje rozrodcze i płodność u mężczyzn. Stwierdzono, że stosowanie palbocyklibu wpływa na jądra, najądrza, prostatę i pęcherzyk nasienny, powodując między innymi zmniejszenie masy narządów, ich zanik lub degenerację, hipospermię, gromadzenie się resztek komórkowych wewnątrz kanalików, zmniejszenie ruchliwości i gęstości plemników oraz zmniejszenie wydzielania. Takie objawy obserwowano u szczurów i (lub) psów na poziomie subterapeutycznym lub ≥ 9 -krotnie przewyższającym ekspozycję kliniczną u ludzi na podstawie AUC. Częściową odwracalność wpływu na samcze narządy rozrodcze zaobserwowano u szczurów i psów po, odpowiednio, 4- i 12-tygodniowym okresie niepodawania produktu leczniczego. Pomimo odnotowania powyższych działań niepożądanych na samcze narządy rozrodcze nie stwierdzono wpływu tego produktu leczniczego na kopulację lub płodność u samców szczurów przy założonych poziomach ekspozycji, 13 razy przewyższających ekspozycję kliniczną u ludzi na podstawie AUC.

Toksyczność rozwojowa

Palbocyklib jest odwracalnym inhibitorem kinaz zależnych od cyklin 4 i 6, które biorą udział w regulowaniu cyklu komórkowego. Stosowanie palbocyklibu w okresie ciąży może więc stwarzać ryzyko uszkodzenia płodu. Palbocyklib wykazywał działanie fetotoksyczne u ciężarnych zwierząt. W przypadku podawania dawek ≥ 100 mg/kg mc./dobę u szczurów obserwowano zwiększoną częstość występowania zmian szkieletowych (zwiększoną częstość występowania żebra na siódmym kręgu szyjnym). Zmniejszoną masę ciała płodów zaobserwowano u szczurów po podaniu toksycznej dla matki dawki 300 mg/kg mc./dobę (przewyższającej 3-krotnie kliniczną ekspozycję u ludzi na podstawie AUC), natomiast zwiększoną częstość występowania zmian szkieletowych, w tym małych paliczków w kończynie przedniej, zaobserwowano u królików po podaniu toksycznej dla matki dawki 20 mg/kg mc./dobę (przewyższającej 4-krotnie kliniczną ekspozycję u ludzi w oparciu o AUC). Nie badano rzeczywistego narażenia płodu ani przenikania produktu leczniczego przez łożysko.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna
Krzemu dwutlenek koloidalny
Krospowidon
Magnezu stearynian
Kwas bursztynowy

Powłoka

Hypromeloza (E464)
Tytanu dwutlenek (E171)
Triacetyna

Indygokarmin (E132)
Żelaza tlenek czerwony (E172) (tylko tabletki 75 mg i 125 mg)
Żelaza tlenek żółty (E172) (tylko tabletki 100 mg)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.
Przechowywać w oryginalnym blistrze w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z PVC/OPA/Al/PVC/Al zawierający 7 tabletek powlekanych (1 tabletka powlekana w gnieździe). Każde pudełko zawiera 21 tabletek powlekanych (3 blistry w pudełku) lub 63 tabletki powlekane (9 blisterów w pudełku).

Blister z PVC/OPA/Al/PVC/Al zawierający 7 tabletek powlekanych (1 tabletka powlekana w gnieździe) w tekturowym portfeliku. Każde pudełko zawiera 21 tabletek powlekanych (3 portfeliki w pudełku).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

IBRANCE 75 mg tabletki powlekane

EU/1/16/1147/010 (21 tabletek powlekanych w pudełku)
EU/1/16/1147/011 (63 tabletki powlekane w pudełku)
EU/1/16/1147/016 (21 tabletek powlekanych w pudełku)

IBRANCE 100 mg tabletki powlekane

EU/1/16/1147/012 (21 tabletek powlekanych w pudełku)
EU/1/16/1147/013 (63 tabletki powlekane w pudełku)
EU/1/16/1147/017 (21 tabletek powlekanych w pudełku)

IBRANCE 125 mg tabletki powlekane

EU/1/16/1147/014 (21 tabletek powlekanych w pudełku)

EU/1/16/1147/015 (63 tabletki powlekane w pudełku)

EU/1/16/1147/018 (21 tabletek powlekanych w pudełku)

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 9 listopada 2016

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Niemcy

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE – KAPSUŁKI 75 MG****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

IBRANCE 75 mg kapsułki twarde
palbocyklib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 75 mg palbocyklibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

21 kapsułek twardych
63 kapsułki twarde

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1147/001 (21 kapsulek twardych)
EU/1/16/1147/007 (63 kapsułki twarde)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

IBRANCE 75 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

KAPSUŁKI 75 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IBRANCE 75 mg kapsułki twarde
palbocyklib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Europe MA EEIG

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**ETYKIETA BUTELKI – KAPSUŁKI 75 MG****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

IBRANCE 75 mg kapsułki twarde
palbocyklib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 75 mg palbocyklibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

21 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z

lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1147/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

IBRANCE 75 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE – KAPSUŁKI 100 MG****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

IBRANCE 100 mg kapsułki twarde
palbocyklib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 100 mg palbocyklibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

21 kapsułek twardych
63 kapsułki twarde

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1147/003 (21 kapsulek twardych)
EU/1/16/1147/008 (63 kapsułki twarde)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

IBRANCE 100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

KAPSUŁKI 100 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IBRANCE 100 mg kapsułki twarde
palbocyklib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Europe MA EEIG

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**ETYKIETA BUTELKI – KAPSUŁKI 100 MG****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

IBRANCE 100 mg kapsułki twarde
palbocyklib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 100 mg palbocyklibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

21 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE
--

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1147/004

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

IBRANCE 100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE – KAPSUŁKI 125 MG****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

IBRANCE 125 mg kapsułki twarde
palbocyklib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 125 mg palbocyklibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

21 kapsułek twardych
63 kapsułki twarde

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1147/005 (21 kapsulek twardych)
EU/1/16/1147/009 (63 kapsułki twarde)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

IBRANCE 125 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

KAPSUŁKI 125 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IBRANCE 125 mg kapsułki twarde
palbocyklib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Europe MA EEIG

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**ETYKIETA BUTELKI – KAPSUŁKI 125 MG****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

IBRANCE 125 mg kapsułki twarde
palbocyklib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 125 mg palbocyklibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

21 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1147/006

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

IBRANCE 125 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE – PUDEŁKO TEKTUROWE ZAWIERAJĄCE BLISTRY Z TABLETKAMI 75 MG****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

IBRANCE 75 mg tabletki powlekane
palbocyklib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 75 mg palbocyklibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Więcej informacji znajduje się w ulotce dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

21 tabletek powlekanych w blistrach
63 tabletki powlekane w blistrach

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym blistrze w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1147/010 (21 tabletek powlekanych)
EU/1/16/1147/011 (63 tabletki powlekane)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

IBRANCE 75 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

TABLETKI 75 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IBRANCE 75 mg tabletki
palbocyklib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Europe MA EEIG

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

pn., wt., śr., czw., pt., sob., niedz.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE – PUDEŁKO NA TEKTUROWE PORTFELIKI
ZAWIERAJĄCE BLISTRY Z TABLETKAMI 75 MG****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

IBRANCE 75 mg tabletki powlekane
palbocyklib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 75 mg palbocyklibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Więcej informacji znajduje się w ulotce dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

21 tabletek powlekanych (3 tekturowe portfeli, każdy zawierający blister z 7 tabletkami)

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE
--

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1147/016

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

IBRANCE 75 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH WEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE WEWNĘTRZNE – TEKSTUROWY PORTFELIK ZAWIERAJĄCY
TABLETKI 75 MG****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

IBRANCE 75 mg tabletki powlekane
palbocyklib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 75 mg palbocyklibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Więcej informacji znajduje się w ulotce dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

7 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Lek IBRANCE przeznaczony jest do podawania doustnego. Lek IBRANCE należy przyjmować raz dziennie o tej samej porze, wraz z pokarmem lub bez pokarmu.

Tabletkę należy połykać w całości, popijając szklanką wody. Tabletek nie wolno żuć ani kruszyć. Przed połknięciem nie wolno ich przełamywać. Tabletki nie należy przyjmować, jeśli jest pęknięta, rozkruszona lub w inny sposób uszkodzona.

W razie pominięcia dawki lub wystąpienia wymiotów, kolejną dawkę należy przyjąć zgodnie z ustalonym schematem. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętych tabletek.

Nie wolno przerywać przyjmowania leku IBRANCE, chyba że zaleci to lekarz. W razie jakichkolwiek wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

tydzień: 1 2 3

tydzień: 4 bez IBRANCE

Na tym tygodniowym opakowaniu
należy zakreślić aktualny tydzień leczenia.

Przyjmowanie leku IBRANCE rozpocząć
w dniu tygodnia, w którym otrzymano lek.

Dawkę leku IBRANCE należy przyjmować
mniej więcej **o tej samej porze** każdego dnia.

Zapisać godzinę codziennie
przyjmowanej dawki:

____:____

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1147/016

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

IBRANCE 75 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

TEKTUROWY PORTFELIK NA TABLETKI 75 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IBRANCE 75 mg tabletki
palbocyklib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Europe MA EEIG

3. TERMIN WAŻNOŚCI

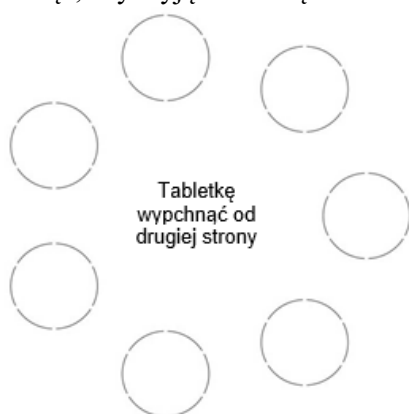
EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

pn., wt., śr., czw., pt., sob., niedz.
Pchnąć, aby wyjąć tabletkę.



INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE – PUDEŁKO TEKTUROWE ZAWIERAJĄCE BLISTRY Z TABLETKAMI 100 MG****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

IBRANCE 100 mg tabletki powlekane
palbocyklib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 100 mg palbocyklibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Więcej informacji znajduje się w ulotce dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

21 tabletek powlekanych w blistrach
63 tabletki powlekane w blistrach

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym blisterze w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1147/012 (21 tabletek powlekanych)
EU/1/16/1147/013 (63 tabletki powlekane)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

IBRANCE 100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

TABLETKI 100 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IBRANCE 100 mg tabletki
palbocyklib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Europe MA EEIG

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

pn., wt., śr., czw., pt., sob., niedz.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE – PUDEŁKO NA TEKTUROWE PORTFELIKI
ZAWIERAJĄCE BLISTRY Z TABLETKAMI 100 MG****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

IBRANCE 100 mg tabletki powlekane
palbocyklib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 100 mg palbocyklibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Więcej informacji znajduje się w ulotce dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

21 tabletek powlekanych (3 tekturowe portfeli, każdy zawierający blister z 7 tabletkami)

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE
--

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1147/017

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

IBRANCE 100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH WEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE WEWNĘTRZNE – TEKSTUROWY PORTFELIK ZAWIERAJĄCY
TABLETKI 100 MG****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

IBRANCE 100 mg tabletki powlekane
palbocyklib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 100 mg palbocyklibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Więcej informacji znajduje się w ulotce dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

7 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Lek IBRANCE przeznaczony jest do podawania doustnego. Lek IBRANCE należy przyjmować raz dziennie o tej samej porze, wraz z pokarmem lub bez pokarmu.

Tabletkę należy połykać w całości, popijając szklanką wody. Tabletek nie wolno żuć ani kruszyć. Przed połknięciem nie wolno ich przełamywać. Tabletki nie należy przyjmować, jeśli jest pęknięta, rozkruszona lub w inny sposób uszkodzona.

W razie pominięcia dawki lub wystąpienia wymiotów, kolejną dawkę należy przyjąć zgodnie z ustalonym schematem. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętych tabletek.

Nie wolno przerywać przyjmowania leku IBRANCE, chyba że zaleci to lekarz. W razie jakichkolwiek wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

tydzień: 1 2 3

tydzień: 4 bez IBRANCE

Na tym tygodniowym opakowaniu
należy zakreślić aktualny tydzień leczenia.

Przyjmowanie leku IBRANCE rozpocząć
w dniu tygodnia, w którym otrzymano lek.

Dawkę leku IBRANCE należy przyjmować
mniej więcej **o tej samej porze** każdego dnia.

Zapisać godzinę codziennie
przyjmowanej dawki:

____:____

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1147/017

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

IBRANCE 100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

TEKTUROWY PORTFELIK NA TABLETKI 100 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IBRANCE 100 mg tabletki
palbocyklib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Europe MA EEIG

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

pn., wt., śr., czw., pt., sob., niedz.
Pchnąć, aby wyjąć tabletkę.



INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE – PUDEŁKO TEKTUROWE ZAWIERAJĄCE BLISTRY Z TABLETKAMI 125 MG****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

IBRANCE 125 mg tabletki powlekane
palbocyklib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 125 mg palbocyklibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Więcej informacji znajduje się w ulotce dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

21 tabletek powlekanych w blistrach
63 tabletki powlekane w blistrach

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym blistrze w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1147/014 (21 tabletek powlekanych)
EU/1/16/1147/015 (63 tabletki powlekane)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

IBRANCE 125 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

TABLETKI 125 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IBRANCE 125 mg tabletki
palbocyklib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Europe MA EEIG

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

pn., wt., śr., czw., pt., sob., niedz.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE – PUDEŁKO NA TEKTUROWE PORTFELIKI
ZAWIERAJĄCE BLISTRY Z TABLETKAMI 125 MG****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

IBRANCE 125 mg tabletki powlekane
palbocyklib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 125 mg palbocyklibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Więcej informacji znajduje się w ulotce dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

21 tabletek powlekanych (3 tekturowe portfeli, każdy zawierający blister z 7 tabletkami)

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE
--

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1147/018

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

IBRANCE 125 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH WEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE WEWNĘTRZNE – TEKSTUROWY PORTFELIK ZAWIERAJĄCY
TABLETKI 125 MG****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

IBRANCE 125 mg tabletki powlekane
palbocyklib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 125 mg palbocyklibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Więcej informacji znajduje się w ulotce dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

7 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Lek IBRANCE przeznaczony jest do podawania doustnego. Lek IBRANCE należy przyjmować raz dziennie o tej samej porze, wraz z pokarmem lub bez pokarmu.

Tabletkę należy połykać w całości, popijając szklanką wody. Tabletek nie wolno żuć ani kruszyć. Przed połknięciem nie wolno ich przełamywać. Tabletki nie należy przyjmować, jeśli jest pęknięta, rozkruszona lub w inny sposób uszkodzona.

W razie pominięcia dawki lub wystąpienia wymiotów, kolejną dawkę należy przyjąć zgodnie z ustalonym schematem. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętych tabletek.

Nie wolno przerywać przyjmowania leku IBRANCE, chyba że zaleci to lekarz. W razie jakichkolwiek wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

tydzień: 1 2 3

tydzień: 4 bez IBRANCE

Na tym tygodniowym opakowaniu
należy zakreślić aktualny tydzień leczenia.

Przyjmowanie leku IBRANCE rozpocząć
w dniu tygodnia, w którym otrzymano lek.

Dawkę leku IBRANCE należy przyjmować
mniej więcej **o tej samej porze** każdego dnia.

Zapisać godzinę codziennie
przyjmowanej dawki:

____:____

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1147/018

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

IBRANCE 125 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

TEKTUROWY PORTFELIK NA TABLETKI 125 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IBRANCE 125 mg tabletki
palbocyklib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Europe MA EEIG

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

pn., wt., śr., czw., pt., sob., niedz.
Pchnąć, aby wyjąć tabletkę.



B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

IBRANCE 75 mg kapsułki twarde
IBRANCE 100 mg kapsułki twarde
IBRANCE 125 mg kapsułki twarde
palbocyklib

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek IBRANCE i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku IBRANCE
3. Jak przyjmować lek IBRANCE
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek IBRANCE
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek IBRANCE i w jakim celu się go stosuje

IBRANCE jest lekiem przeciwnowotworowym zawierającym substancję czynną palbocyklib.

Działanie palbocyklibu polega na blokowaniu białek nazywanych kinazami zależnymi od cyklin 4 i 6, które regulują wzrost i podział komórek. Blokowanie tych białek może spowolnić wzrost komórek nowotworowych i opóźnić postęp choroby nowotworowej.

Lek IBRANCE stosuje się w leczeniu pacjentów z niektórymi typami raka piersi (hormonozależnymi, bez ekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2), które rozprzestrzeniły się poza ognisko pierwotne i (lub) do innych narządów. Lek ten podawany jest wraz z inhibitorami aromatazy lub fulwestrantem, które są stosowane w hormonoterapii przeciwnowotworowej.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku IBRANCE

Kiedy nie przyjmować leku IBRANCE

- jeśli pacjent ma uczulenie na palbocyklib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- w czasie przyjmowania leku IBRANCE należy unikać stosowania preparatów zawierających ziele dziurawca zwyczajnego — produktu ziołowego stosowanego w leczeniu łagodnej depresji i lęku.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku IBRANCE należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Lek IBRANCE może zmniejszyć liczbę białych krwinek we krwi i osłabić układ odpornościowy. Dlatego podczas stosowania leku IBRANCE pacjenci mogą być bardziej podatni na zakażenia.

Należy poinformować lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę o wystąpieniu objawów zakażenia, takich jak dreszcze lub gorączka.

Podczas stosowania leku IBRANCE u pacjentów będą przeprowadzane regularne badania krwi, aby sprawdzić, czy lek ten wpływa na komórki krwi (krwinki białe, krwinki czerwone i płytki krwi).

Lek IBRANCE może w trakcie leczenia powodować ciężkie lub zagrażające życiu zapalenie płuc, które może prowadzić do zgonu. Należy niezwłocznie zgłosić personelowi medycznemu, jeśli u pacjenta wystąpiły nowe lub uległy nasileniu istniejące objawy, w tym:

- trudności w oddychaniu lub duszność,
- suchy kaszel,
- ból w klatce piersiowej.

Dzieci i młodzież

Leku IBRANCE nie wolno stosować u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat).

Lek IBRANCE a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. IBRANCE może mieć wpływ na działanie innych leków.

Następujące leki mogą w szczególności zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych podczas przyjmowania leku IBRANCE:

- lopinawir, indynawir, nelfinawir, rytonawir, telaprewir i sakwinawir stosowane w leczeniu zakażenia HIV lub choroby AIDS.
- antybiotyki klarytromycyna i telitromycyna stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych.
- worykonazol, itraconazol, ketokonazol i posakonazol stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych.
- nefazodon stosowany w leczeniu depresji.

Następujące leki mogą zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w przypadku jednoczesnego podawania z lekiem IBRANCE:

- chinidyna stosowana w leczeniu zaburzeń rytmu serca.
- kolchicina stosowana w leczeniu dny moczanowej.
- prawastatyna i rosuwastatyna stosowane w leczeniu wysokiego stężenia cholesterolu.
- sulfasalazyna stosowana w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów.
- alfentanyl stosowany jako środek znieczulający w chirurgii; fentanyl stosowany przed zabiegami przeciwbólowo oraz również jako środek znieczulający.
- cyklosporyna, ewerolimus, takrolimus i syrolimus stosowane podczas transplantacji narządów w celu zapobiegania odrzucenia przeszczepu.
- dihydroergotamina i ergotamina stosowane w leczeniu migreny.
- pimozyd stosowany w leczeniu schizofrenii i przewlekłej psychozy.

Następujące leki mogą zmniejszać skuteczność leku IBRANCE:

- karbamazepina i fenytoina stosowane do zatrzymywania ataków lub napadów drgawkowych.
- enzalutamid stosowany w leczeniu raka prostaty.
- ryfampicyna stosowana w leczeniu gruźlicy.
- ziele dziurawca zwyczajnego – lek ziołowy stosowany w leczeniu łagodnej depresji i lęku.

Stosowanie leku IBRANCE z jedzeniem i piciem

Podczas stosowania leku IBRANCE należy unikać spożywania grejpfrutów i soku grejpfrutowego, ponieważ może to nasilić działania niepożądane tego leku.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Nie należy stosować leku IBRANCE u kobiet w ciąży.

Podczas stosowania leku IBRANCE należy unikać zajścia w ciążę.

Jeśli istnieje możliwość, że pacjentka lub partnerka pacjenta może zajść w ciążę, należy omówić z lekarzem sposoby antykoncepcji.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Kobiety w wieku rozrodczym, które przyjmują ten lek, lub ich partnerzy płci męskiej powinni stosować odpowiednie metody antykoncepcji (np. podwójne zabezpieczenie, takie jak prezerwatywa i krążek maciczny). Metody te należy stosować w trakcie leczenia i przez co najmniej 3 tygodnie (kobiety) lub 14 tygodni (mężczyźni) po jej zakończeniu.

Karmienie piersią

Pacjentki otrzymujące lek IBRANCE nie powinny karmić piersią. Nie wiadomo, czy lek IBRANCE przenika do mleka ludzkiego.

Płodność

IBRANCE może zmniejszać płodność u mężczyzn.

Z tego względu przed rozpoczęciem przyjmowania leku IBRANCE mężczyznom zaleca się rozważenie oddania i przechowywania nasienia.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Bardzo często występującym działaniem niepożądanym leku IBRANCE jest zmęczenie. Należy zachować szczególną ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn w przypadku uczucia wyjątkowego zmęczenia.

Lek IBRANCE zawiera laktozę i sól

Lek ten zawiera laktozę (występującą w mleku i produktach mlecznych). Jeśli pacjent został poinformowany przez lekarza, że występuje u niego nietolerancja niektórych cukrów, przed zastosowaniem tego leku powinien skontaktować się z lekarzem.

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na kapsułkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek IBRANCE

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka leku IBRANCE to 125 mg podawane raz dziennie przez 3 tygodnie, po których następuje 1 tydzień przerwy bez przyjmowania leku IBRANCE. Lekarz poinformuje pacjenta, ile kapsułek leku IBRANCE należy przyjmować.

Jeśli podczas stosowania leku IBRANCE u pacjenta wystąpią niektóre działania niepożądane (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”), lekarz może zmniejszyć dawkę leku, a nawet tymczasowo lub całkowicie przerwać leczenie. Dawka może zostać zmniejszona do innej dostępnej mocy leku: 100 mg lub 75 mg.

Lek IBRANCE należy przyjmować raz dziennie o tej samej porze, wraz z pokarmem, najlepiej podczas posiłku.

Kapsułki należy połykać w całości, popijając szklanką wody. Kapsułek nie wolno żuć lub rozkruszać ani otwierać.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku IBRANCE

W przypadku przyjęcia za dużej dawki leku IBRANCE należy natychmiast zgłosić się do lekarza lub szpitala. Konieczna może okazać się natychmiastowa pomoc medyczna.

Należy zabrać ze sobą tę ulotkę oraz opakowanie leku i pokazać lekarzowi udzielającemu pomocy.

Pominięcie przyjęcia leku IBRANCE

W razie pominięcia dawki leku lub wystąpienia wymiotów, kolejną dawkę leku należy przyjąć zgodnie z ustalonym schematem dawkowania. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej kapsułki.

Przerwanie przyjmowania leku IBRANCE

Nie wolno przerywać przyjmowania leku IBRANCE, chyba że lekarz zaleci inaczej.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z następujących objawów należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem:

- gorączka, dreszcze, osłabienie, duszność, krwawienie lub łatwe powstawanie siniaków mogące być oznaką ciężkich zaburzeń krwi,
- trudności w oddychaniu, suchy kaszel lub ból w klatce piersiowej mogące być oznaką zapalenia płuc.

Inne działania niepożądane związane z przyjmowaniem leku IBRANCE mogą obejmować:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

Zakażenia

Zmniejszenie liczby białych krwinek, czerwonych krwinek lub płytek krwi

Uczucie zmęczenia

Zmniejszenie apetytu

Zapalenie jamy ustnej i warg, nudności, wymioty, biegunka

Wysypka

Wypadanie włosów

Oslabienie

Gorączka

Nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych

Suchość skóry

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 osoby na 10):

Gorączka ze zmniejszeniem liczby białych krwinek we krwi (neutropenia z gorączką)
Niewyraźne widzenie, zwiększone łzawienie, zespół suchego oka
Zaburzenia smaku
Krwawienie z nosa

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 osoby na 100):

Stan zapalny skóry objawiający się czerwonymi, łuszczącymi się plamami, w przebiegu którego może wystąpić ból stawów i gorączka (toczeń rumieniowaty skórny).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [Załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek IBRANCE

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na butelce lub blistrze i pudełku po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się, że opakowanie jest uszkodzone lub widoczne są ślady otwierania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje**Co zawiera lek IBRANCE**

- Substancją czynną leku jest palbocyklib. Lek IBRANCE kapsułki twarde dostępne jest w różnych dawkach:
 - IBRANCE 75 mg kapsułki twarde: każda kapsułka zawiera 75 mg palbocyklibu.
 - IBRANCE 100 mg kapsułki twarde: każda kapsułka zawiera 100 mg palbocyklibu.
 - IBRANCE 125 mg kapsułki twarde: każda kapsułka zawiera 125 mg palbocyklibu.
- Pozostałe składniki to:
Zawartość kapsułki: celuloza mikrokryształiczna, laktoza jednowodna, karboksymetyloskrobia sodowa typ A, krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian.
Otoczka kapsułki: żelatyna, żelaza tlenek czerwony (E172), żelaza tlenek żółty (E172), tytanu dwutlenek (E171).
Tusz do nadruku: szelak, tytanu dwutlenek (E171), amonu wodorotlenek (roztwór 28%), glikol propylenowy, symetykon (patrz punkt 2 „Lek IBRANCE zawiera laktozę i sól”).

Jak wygląda lek IBRANCE i co zawiera opakowanie

- Lek IBRANCE 75 mg jest dostępny w postaci nieprzezroczystych, twardych kapsułek o jasnopomarańczowym korpusie (z białym nadrukiem „PBC 75”) z jasnopomarańczowym wieczkiem (z białym nadrukiem „Pfizer”).

- Lek IBRANCE 100 mg jest dostępny w postaci nieprzezroczystych, twardych kapsułek o jasnopomarańczowym korpusie (z białym nadrukiem „PBC 100”) z karmelowym wieczkiem (z białym nadrukiem „Pfizer”).
- Lek IBRANCE 125 mg jest dostępny w postaci nieprzezroczystych, twardych kapsułek o karmelowym korpusie (z białym nadrukiem „PBC 125”) z karmelowym wieczkiem (z białym nadrukiem „Pfizer”).

Lek IBRANCE 75 mg, 100 mg i 125 mg jest dostępny w blisterach zawierających 21 twardych kapsułek albo 63 twarde kapsułki lub w plastikowych butelkach zawierających 21 twardych kapsułek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

Belgique / België / Belgien

Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

България

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

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055 51000

Nederland

Pfizer BV
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785 800

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 22 817690

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh./Tel: +358 (0)9 43 00 40

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

IBRANCE 75 mg tabletki powlekane
IBRANCE 100 mg tabletki powlekane
IBRANCE 125 mg tabletki powlekane
palbocyklib

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek IBRANCE i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku IBRANCE
3. Jak przyjmować lek IBRANCE
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek IBRANCE
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek IBRANCE i w jakim celu się go stosuje

IBRANCE jest lekiem przeciwnowotworowym zawierającym substancję czynną palbocyklib.

Działanie palbocyklibu polega na blokowaniu białek nazywanych kinazami zależnymi od cyklin 4 i 6, które regulują wzrost i podział komórek. Blokowanie tych białek może spowolnić wzrost komórek nowotworowych i opóźnić postęp choroby nowotworowej.

Lek IBRANCE stosuje się w leczeniu pacjentów z niektórymi typami raka piersi (hormonozależnymi, bez ekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2), które rozprzestrzeniły się poza ognisko pierwotne i (lub) do innych narządów. Lek ten podawany jest wraz z inhibitorami aromatazy lub fulwestrantem, które są stosowane w hormonoterapii przeciwnowotworowej.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku IBRANCE

Kiedy nie przyjmować leku IBRANCE

- jeśli pacjent ma uczulenie na palbocyklib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- w czasie przyjmowania leku IBRANCE należy unikać stosowania preparatów zawierających ziele dziurawca zwyczajnego — produktu ziołowego stosowanego w leczeniu łagodnej depresji i lęku.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku IBRANCE należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Lek IBRANCE może zmniejszyć liczbę białych krwinek we krwi i osłabić układ odpornościowy. Dlatego podczas stosowania leku IBRANCE pacjenci mogą być bardziej podatni na zakażenia.

Należy poinformować lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę o wystąpieniu objawów zakażenia, takich jak dreszcze lub gorączka.

Podczas stosowania leku IBRANCE u pacjentów będą przeprowadzane regularne badania krwi, aby sprawdzić, czy lek ten wpływa na komórki krwi (krwinki białe, krwinki czerwone i płytki krwi).

Lek IBRANCE może w trakcie leczenia powodować ciężkie lub zagrażające życiu zapalenie płuc, które może prowadzić do zgonu. Należy niezwłocznie zgłosić personelowi medycznemu, jeśli u pacjenta wystąpiły nowe lub uległy nasileniu istniejące objawy, w tym:

- trudności w oddychaniu lub duszność,
- suchy kaszel,
- ból w klatce piersiowej.

Dzieci i młodzież

Leku IBRANCE nie wolno stosować u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat).

Lek IBRANCE a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. IBRANCE może mieć wpływ na działanie innych leków.

Następujące leki mogą w szczególności zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych podczas przyjmowania leku IBRANCE:

- lopinawir, indynawir, nelfinawir, rytonawir, telaprewir i sakwinawir stosowane w leczeniu zakażenia HIV lub choroby AIDS.
- antybiotyki klarytromycyna i telitromycyna stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych.
- worykonazol, itraconazol, ketokonazol i posakonazol stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych.
- nefazodon stosowany w leczeniu depresji.

Następujące leki mogą zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w przypadku jednoczesnego podawania z lekiem IBRANCE:

- chinidyna stosowana w leczeniu zaburzeń rytmu serca.
- kolchicina stosowana w leczeniu dna moczanowej.
- prawastatyna i rosuwastatyna stosowane w leczeniu wysokiego stężenia cholesterolu.
- sulfasalazyna stosowana w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów.
- alfentanyl stosowany jako środek znieczulający w chirurgii; fentanyl stosowany przed zabiegami przeciwbólowo oraz również jako środek znieczulający.
- cyklosporyna, ewerolimus, takrolimus i sirolimus stosowane podczas transplantacji narządów w celu zapobiegania odrzucenia przeszczepu.
- dihydroergotamina i ergotamina stosowane w leczeniu migreny.
- pimozyd stosowany w leczeniu schizofrenii i przewlekłej psychozy.

Następujące leki mogą zmniejszać skuteczność leku IBRANCE:

- karbamazepina i fenytoina stosowane do zatrzymywania ataków lub napadów drgawkowych.
- enzalutamid stosowany w leczeniu raka prostaty.
- ryfampicyna stosowana w leczeniu gruźlicy.
- ziele dziurawca zwyczajnego – lek ziołowy stosowany w leczeniu łagodnej depresji i lęku.

Stosowanie leku IBRANCE z jedzeniem i piciem

Tabletki IBRANCE można przyjmować wraz z pokarmem lub bez pokarmu.

Podczas stosowania leku IBRANCE należy unikać spożywania grejpfrutów i soku grejpfrutowego, ponieważ może to nasilić działania niepożądane tego leku.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Nie należy stosować leku IBRANCE u kobiet w ciąży.

Podczas stosowania leku IBRANCE należy unikać zajścia w ciążę.

Jeśli istnieje możliwość, że pacjentka lub partnerka pacjenta może zajść w ciążę, należy omówić z lekarzem sposoby antykoncepcji.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Kobiety w wieku rozrodczym, które przyjmują ten lek, lub ich partnerzy płci męskiej powinni stosować odpowiednie metody antykoncepcji (np. podwójne zabezpieczenie, takie jak prezerwatywa i krążek maciczny). Metody te należy stosować w trakcie leczenia i przez co najmniej 3 tygodnie (kobiety) lub 14 tygodni (mężczyźni) po jej zakończeniu.

Karmienie piersią

Pacjentki otrzymujące lek IBRANCE nie powinny karmić piersią. Nie wiadomo, czy lek IBRANCE przenika do mleka ludzkiego.

Płodność

IBRANCE może zmniejszać płodność u mężczyzn.

Z tego względu przed rozpoczęciem przyjmowania leku IBRANCE mężczyznom zaleca się rozważenie oddania i przechowywania nasienia.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Bardzo często występującym działaniem niepożądanym leku IBRANCE jest zmęczenie. Należy zachować szczególną ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn w przypadku uczucia wyjątkowego zmęczenia.

3. Jak przyjmować lek IBRANCE

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka leku IBRANCE to 125 mg podawane raz dziennie przez 3 tygodnie, po których następuje 1 tydzień przerwy bez przyjmowania leku IBRANCE. Lekarz poinformuje pacjenta, ile tabletek leku IBRANCE należy przyjąć.

Jeśli podczas stosowania leku IBRANCE u pacjenta wystąpią niektóre działania niepożądane (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”), lekarz może zmniejszyć dawkę leku, a nawet tymczasowo lub całkowicie przerwać leczenie. Dawka może zostać zmniejszona do innej dostępnej mocy leku: 100 mg lub 75 mg.

Lek IBRANCE należy przyjmować raz dziennie o tej samej porze, wraz z pokarmem lub bez pokarmu.

Tabletki należy połykać w całości, popijając szklanką wody. Tabletek nie wolno żuć ani rozkruszać. Przed połyknięciem nie wolno ich przełamywać. Nie należy przyjmować tabletki, jeśli jest pęknięta, rozkruszona lub została w jakikolwiek inny sposób uszkodzona.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku IBRANCE

W przypadku przyjęcia za dużej dawki leku IBRANCE należy natychmiast zgłosić się do lekarza lub szpitala. Konieczna może okazać się natychmiastowa pomoc medyczna.

Należy zabrać ze sobą tę ulotkę oraz opakowanie leku i pokazać lekarzowi udzielającemu pomocy.

Pominięcie przyjęcia leku IBRANCE

W razie pominięcia dawki leku lub wystąpienia wymiotów, kolejną dawkę leku należy przyjąć zgodnie z ustalonym schematem dawkowania. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej tabletki.

Przerwanie przyjmowania leku IBRANCE

Nie wolno przerywać przyjmowania leku IBRANCE, chyba że lekarz zaleci inaczej.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z następujących objawów należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem:

- gorączka, dreszcze, osłabienie, duszność, krwawienie lub łatwe powstawanie siniaków mogące być oznaką ciężkich zaburzeń krwi,
- trudności w oddychaniu, suchy kaszel lub ból w klatce piersiowej mogące być oznaką zapalenia płuc.

Inne działania niepożądane związane z przyjmowaniem leku IBRANCE mogą obejmować:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

Zakażenia
Zmniejszenie liczby białych krwinek, czerwonych krwinek lub płytek krwi
Uczucie zmęczenia
Zmniejszenie apetytu
Zapalenie jamy ustnej i warg, nudności, wymioty, biegunka
Wysypka
Wypadanie włosów
Osłabienie
Gorączka
Nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych
Suchość skóry

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 osoby na 10):

Gorączka ze zmniejszeniem liczby białych krwinek we krwi (neutropenia z gorączką)
Niewyraźne widzenie, zwiększone łzawienie, zespół suchego oka
Zaburzenia smaku
Krwawienie z nosa

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 osoby na 100):

Stan zapalny skóry objawiający się czerwonymi, łuszczącymi się plamami, w przebiegu którego może wystąpić ból stawów i gorączka (toczeń rumieniowaty skórny).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [Załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek IBRANCE

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze i pudełku po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania leku. Przechowywać w oryginalnym blistrze w celu ochrony przed wilgocią.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się, że opakowanie jest uszkodzone lub widoczne są ślady otwierania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje**Co zawiera lek IBRANCE**

- Substancją czynną leku jest palbocyklib. Lek IBRANCE tabletki powlekane dostępny jest w różnych dawkach:
 - IBRANCE 75 mg tabletki powlekane: każda tabletka zawiera 75 mg palbocyklibu.
 - IBRANCE 100 mg tabletki powlekane: każda tabletka zawiera 100 mg palbocyklibu.
 - IBRANCE 125 mg tabletki powlekane: każda tabletka zawiera 125 mg palbocyklibu.
- Pozostałe składniki to:
Rdzeń tabletki: celuloza mikrokrystaliczna, krzemu dwutlenek koloidalny, krospowidon, magnezu stearynian, kwas bursztynowy.
Powłoka: hypromeloza (E464), tytanu dwutlenek (E171), triacetyna, indygokarmin (E132), żelaza tlenek czerwony (E172) (tylko tabletki 75 mg i 125 mg), żelaza tlenek żółty (E172) (tylko tabletki 100 mg).

Jak wygląda lek IBRANCE i co zawiera opakowanie

- Lek IBRANCE 75 mg jest dostępny w postaci okrągłych, jasnofioletowych tabletek powlekanych z wytłoczonym napisem „Pfizer” z jednej strony i „PBC 75” z drugiej.
- Lek IBRANCE 100 mg jest dostępny w postaci owalnych, zielonych tabletek powlekanych z wytłoczonym napisem „Pfizer” z jednej strony i „PBC 100” z drugiej.
- Lek IBRANCE 125 mg jest dostępny w postaci owalnych, jasnofioletowych tabletek powlekanych z wytłoczonym napisem „Pfizer” z jednej strony i „PBC 125” z drugiej.

Lek IBRANCE 75 mg, 100 mg i 125 mg jest dostępny w pudełkach z blistrami zawierającymi po 21 tabletek lub 63 tabletki.

Lek IBRANCE 75 mg, 100 mg i 125 mg jest dostępny w blistrach zawierających po 7 tabletek (1 tabletkę w gnieździe) w tekturowym portfeliku. Każde pudełko zawiera 21 tabletek (3 portfeliki w pudełku).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

Belgique / België / Belgien

Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

България

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

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055 51000

Nederland

Pfizer BV
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785 800

Österreich

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

España

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

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 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 22 817690

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 farmaceutске dejavnosti, Ljubljana

Tel.: + 386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel.: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy

Puh./Tel: +358 (0)9 43 00 40

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited

Tel: +44 (0) 1304 616161

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczególne informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IBRANCE 75 mg kapsułki twarde
IBRANCE 100 mg kapsułki twarde
IBRANCE 125 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

IBRANCE 75 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 75 mg palbocyklibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda kapsułka twarda zawiera 56 mg laktozy jednowodnej.

IBRANCE 100 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 100 mg palbocyklibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda kapsułka twarda zawiera 74 mg laktozy jednowodnej.

IBRANCE 125 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 125 mg palbocyklibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda kapsułka twarda zawiera 93 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki twarde.

IBRANCE 75 mg kapsułki twarde

Nieprzezroczysta, twarda kapsułka o jasnopomarańczowym korpusie (z białym nadrukiem „PBC 75”) z jasnopomarańczowym wieczkiem (z białym nadrukiem „Pfizer”). Długość kapsułki wynosi 18 mm ± 0,3 mm.

IBRANCE 100 mg kapsułki twarde

Nieprzezroczysta, twarda kapsułka o jasnopomarańczowym korpusie (z białym nadrukiem „PBC 100”) z karmelowym wieczkiem (z białym nadrukiem „Pfizer”). Długość kapsułki wynosi 19,4 mm ± 0,3 mm.

IBRANCE 125 mg kapsułki twarde

Nieprzezroczysta, twarda kapsułka o karmelowym korpusie (z białym nadrukiem „PBC 125”) z karmelowym wieczkiem (z białym nadrukiem „Pfizer”). Długość kapsułki wynosi 21,7 mm ± 0,3 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy IBRANCE jest wskazany w leczeniu HR-dodatniego (receptor hormonalny), HER2-ujemnego (receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2) raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami:

- w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy;
- w skojarzeniu z fulwestrantem u kobiet po uprzedniej hormonoterapii (patrz punkt 5.1).

U kobiet w okresie przed- i okołomenopauzalnym hormonoterapię należy skojarzyć z agonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym IBRANCE powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Dawkowanie

Zalecana dawka palbocyklibu to 125 mg podawane raz na dobę przez 21 kolejnych dni, po których następuje 7 dni przerwy w leczeniu (schemat 3/1), co stanowi pełny cykl 28 dni. Leczenie produktem leczniczym IBRANCE należy kontynuować, dopóki pacjent odnosi korzyści z leczenia lub do wystąpienia nieakceptowalnych objawów toksyczności.

Podczas jednoczesnego stosowania z palbocyklibem, inhibitor aromatazy powinien być podawany zgodnie ze schematem dawkowania opisanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Leczenie kobiet w okresie przed- i okołomenopauzalnym palbocyklibem w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy należy zawsze skojarzyć z agonistą LHRH (patrz punkt 4.4).

Podczas jednoczesnego stosowania z palbocyklibem, zalecana dawka fulwestrantu to 500 mg podawane domięśniowo w dniach 1., 15. oraz 29., a następnie raz na miesiąc (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego zawierającego fulwestrant). Pacjentki w okresie przed- i okołomenopauzalnym przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego palbocyklibem i fulwestrantem oraz w jego trakcie powinny być leczone agonistami LHRH zgodnie z miejscową praktyką kliniczną.

Pacjentom należy zalecić przyjmowanie dawki produktu leczniczego każdego dnia o tej samej porze. Jeśli wystąpią wymioty lub pacjent zapomni przyjąć dawkę produktu leczniczego, nie powinien w tym samym dniu przyjmować dodatkowej dawki. Kolejną przepisaną dawkę produktu leczniczego należy przyjąć o zwykłej porze.

Dostosowanie dawki

Modyfikacja dawki produktu leczniczego IBRANCE jest zalecana w oparciu o indywidualny profil bezpieczeństwa i tolerancji.

Ograniczenie niektórych działań niepożądanych może wymagać tymczasowego przerwania lub opóźnienia przyjęcia dawki i (lub) zmniejszenia dawki albo całkowitego zaprzestania stosowania produktu leczniczego, jak zostało to przedstawione na schematach zmniejszania dawki zamieszczonych w Tabelach 1, 2 i 3 (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Tabela 1. Zalecane dostosowanie dawki produktu IBRANCE ze względu na działania niepożądane

Poziom dawki	Dawka
Zalecana dawka	125 mg/dobę
Pierwsze zmniejszenie dawki	100 mg/dobę
Drugie zmniejszenie dawki	75 mg/dobę*

* Jeśli konieczne jest dalsze zmniejszenie dawki poniżej 75 mg/dobę, należy przerwać leczenie.

Pełną morfologię krwi należy wykonać przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym IBRANCE i na początku każdego cyklu terapii, jak również w dniu 15. pierwszych 2 cykli oraz według wskazań klinicznych.

U pacjentów, u których w pierwszych 6 cyklach leczenia wystąpi neutropenia w maksymalnym nasileniu 1. lub 2. stopnia, pełną morfologię krwi należy wykonać co 3 miesiące w kolejnych cyklach, przed rozpoczęciem każdego cyklu oraz według wskazań klinicznych.

Zaleca się, aby produkt leczniczy IBRANCE podawać pacjentom, u których bezwzględna liczba neutrofilów (ANC) wynosi $\geq 1000/\text{mm}^3$, a liczba płytek krwi $\geq 50\,000/\text{mm}^3$.

Tabela 2. Dostosowanie dawki produktu IBRANCE – toksyczność hematologiczna

Stopień CTCAE	Modyfikacje dawki
Stopień 1 lub 2	Modyfikacja dawki nie jest wymagana.
Stopień 3 ^a	<p><u>Dzień 1. cyklu</u> Wstrzymać podawanie IBRANCE do poprawy stanu zdrowia do stopnia $\leq 2.$, a następnie powtórzyć pełną morfologię krwi w ciągu 1 tygodnia. Po uzyskaniu poprawy stanu zdrowia do stopnia $\leq 2.$ rozpocząć kolejny cykl tą samą dawką.</p> <p><u>Dzień 15. pierwszych 2 cykli</u> W przypadku wystąpienia toksyczności 3. stopnia w dniu 15. kontynuować podawanie IBRANCE <i>aktualnie przyjmowaną dawką</i> do zakończenia cyklu, a następnie powtórzyć pełną morfologię krwi w dniu 22. W przypadku wystąpienia toksyczności 4. stopnia w dniu 22. postępować zgodnie z poniższymi wytycznymi dotyczącymi dostosowywania dawki w przypadku toksyczności 4. stopnia.</p> <p>W przypadku powolnego (> 1 tygodnia) ustępowania objawów neutropenii stopnia 3. lub neutropenii stopnia 3. nawracającej w 1. dniu kolejnych cykli należy rozważyć zmniejszenie dawki.</p>
Stopień 3 ANC ^b (< 1000 do $500/\text{mm}^3$) + gorączka $\geq 38,5^\circ\text{C}$ i (lub) zakażenie	W dowolnym czasie: Wstrzymać podawanie IBRANCE do złagodzenia objawów do stopnia $\leq 2.$ Wznović przyjmowanie produktu w kolejnej mniejszej dawce.
Stopień 4 ^a	W dowolnym czasie: Wstrzymać podawanie IBRANCE do złagodzenia objawów do stopnia $\leq 2.$ Wznović przyjmowanie produktu w kolejnej mniejszej dawce.

Stopnie według CTCAE wersja 4.0.

ANC = absolute neutrophil counts (całkowita liczba neutrofilów); CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (Kryteria opisujące działania niepożądane); DGN = dolna granica normy

^a Tabela odnosi się do wszystkich hematologicznych działań niepożądanych z wyjątkiem limfopenii (o ile nie wiąże się ze zdarzeniami klinicznymi, np. zakażeniami oportunistycznymi).

^b ANC: stopień 1: $\text{ANC} < \text{DGN} - 1500/\text{mm}^3$; stopień 2: $\text{ANC} 1000 - < 1500/\text{mm}^3$; stopień 3: $\text{ANC} 500 - < 1000/\text{mm}^3$; stopień 4: $\text{ANC} < 500/\text{mm}^3$.

Tabela 3. Dostosowanie dawki produktu IBRANCE – toksyczność niehematologiczna

Stopień CTCAE	Modyfikacje dawki
Stopień 1 lub 2	Modyfikacja dawki nie jest wymagana.
Toksyczność niehematologiczna stopnia $\geq 3.$ (jeśli utrzymuje się pomimo leczenia)	<p>Wstrzymać do czasu złagodzenia objawów do:</p> <ul style="list-style-type: none"> stopnia $\leq 1.$; stopnia $\leq 2.$ (o ile nie uznano za zagrożenie bezpieczeństwa pacjenta) <p>Wznović przyjmowanie produktu w kolejnej mniejszej dawce.</p>

Stopnie według CTCAE wersja 4.0.

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (Kryteria opisujące działania niepożądane)

U pacjentów z ciężką postacią choroby śródmiąższowej płuc/zapalenia płuc należy całkowicie zaprzestać stosowania produktu leczniczego IBRANCE (patrz punkt 4.4).

Szczególne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowywania dawki produktu leczniczego IBRANCE u pacjentów w wieku ≥ 65 lat (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowywania dawki produktu leczniczego IBRANCE u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasy A i B wg klasyfikacji Childa-Pugh). U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg klasyfikacji Childa-Pugh) zalecana dawka produktu leczniczego IBRANCE to 75 mg raz na dobę według schematu 3/1 (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawki produktu leczniczego IBRANCE u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny $[CrCl] \geq 15$ ml/min). Nie ma wystarczających danych dotyczących pacjentów wymagających hemodializ, aby wydać jakiegokolwiek zalecenia dotyczące dostosowywania dawki (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego IBRANCE u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy IBRANCE należy stosować doustnie. Należy przyjmować go z jedzeniem, najlepiej podczas posiłku, aby zapewnić stałą ekspozycję na palbocyklib (patrz punkt 5.2). Palbocyklibu nie należy przyjmować z grejpfrutami lub sokiem grejpfrutowym (patrz punkt 4.5).

Kapsułki IBRANCE należy połykać w całości (przed połknięciem nie wolno ich żuć, kruszyć ani otwierać). Kapsułki nie należy przyjąć, jeśli jest pęknięta lub została w jakikolwiek inny sposób uszkodzona.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Stosowanie produktów zawierających ziele dziurawca zwyczajnego (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Kobiety w wieku przed- i okołomenopauzalnym

Ze względu na mechanizm działania inhibitorów aromatazy, u kobiet w wieku przed- i okołomenopauzalnym, którym produkt leczniczy IBRANCE podawany jest w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy, obowiązkowa jest ablacja lub zahamowanie czynności jajników z zastosowaniem agonisty LHRH. Skojarzone stosowanie palbocyklibu z fulwestrantem u kobiet w wieku przed- i okołomenopauzalnym było badane tylko w skojarzeniu z agonistami LHRH.

Krytyczna choroba z przerzutami do narządów trzewnych

Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności palbocyklibu u pacjentów z krytyczną chorobą z przerzutami do narządów trzewnych (patrz punkt 5.1).

Zaburzenia hematologiczne

U pacjentów, u których wystąpiły objawy neutropenii w stopniu 3 lub 4, zalecane jest przerwanie leczenia lub zmniejszenie dawki, bądź też opóźnienie rozpoczęcia cykli leczenia. Pacjentów należy odpowiednio monitorować (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Choroba śródmiąższowa płuc/zapalenie płuc

U pacjentów leczonych produktem leczniczym IBRANCE, którzy są jednocześnie poddawani hormonoterapii może wystąpić ciężka, zagrażająca życiu lub prowadząca do zgonu choroba śródmiąższowa płuc i (lub) zapalenie płuc.

W badaniach klinicznych (PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3) u pacjentów leczonych produktem leczniczym IBRANCE przypadki choroby śródmiąższowej płuc i (lub) zapalenia płuc o dowolnym stopniu nasilenia zgłoszono u 1,4% pacjentów, stopnia 3. — u 0,1% pacjentów, a przypadków stopnia 4. lub zakończonych zgonem nie zgłoszono. Kolejne przypadki choroby śródmiąższowej płuc i (lub) zapalenia płuc, w tym zakończone zgonem zgłaszano po wprowadzeniu produktu do obrotu (patrz punkt 4.8).

Pacjentów należy obserwować w celu wykrycia objawów ze strony płuc wskazujących na chorobę śródmiąższową płuc i (lub) zapalenie płuc (np. hipoksji, kaszlu, duszności). U pacjentów z nowymi lub nasilającymi się objawami zaburzeń czynności układu oddechowego oraz u pacjentów, u których występuje podejrzenie rozwoju choroby śródmiąższowej płuc i (lub) zapalenia płuc, leczenie produktem IBRANCE należy niezwłocznie przerwać, a pacjentów poddać ocenie. U pacjentów z ciężką postacią choroby śródmiąższowej płuc lub zapalenia płuc należy całkowicie zaprzestać stosowania produktu leczniczego IBRANCE (patrz punkt 4.2).

Zakażenia

Ponieważ produkt leczniczy IBRANCE wykazuje właściwości mielosupresyjne, może powodować u pacjentów większą skłonność do zakażeń.

W randomizowanych badaniach klinicznych zakażenia zgłaszano częściej u pacjentów leczonych produktem IBRANCE, niż u pacjentów leczonych w odpowiedniej grupie kontrolnej. Zakażenia w stopniu ciężkości 3 oraz 4 występowały odpowiednio u 5,6% oraz 0,9% pacjentów leczonych produktem IBRANCE w dowolnej kombinacji produktów leczniczych (patrz punkt 4.8).

Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia objawów zakażeń i odpowiednio leczyć (patrz punkt 4.2).

Lekarze powinni poinformować pacjentów, aby niezwłocznie zgłaszali wszelkie epizody gorączki.

Zaburzenia czynności wątroby

Produkt leczniczy IBRANCE należy stosować ostrożnie u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, ściśle monitorując objawy toksyczności (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Produkt leczniczy IBRANCE należy stosować ostrożnie u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, ściśle monitorując objawy toksyczności (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów lub induktorów CYP3A4

Silne inhibitory CYP3A4 mogą prowadzić do nasilenia objawów toksyczności (patrz punkt 4.5).

Podczas leczenia palbocyklibem należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A. Jednoczesne stosowanie należy rozważyć dopiero po starannej ocenie potencjalnych korzyści i ryzyka. Jeżeli stosowanie z silnym inhibitorem CYP3A4 jest nieuniknione, należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego IBRANCE do 75 mg raz na dobę. Po przerwaniu podawania silnego inhibitora należy zwiększyć dawkę produktu leczniczego IBRANCE (po 3–5 okresach półtrwania inhibitora) do dawki stosowanej przed rozpoczęciem leczenia silnym inhibitorem CYP3A (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie induktorów CYP3A może prowadzić do zmniejszenia ekspozycji na palbocyklib, a w konsekwencji do braku skuteczności. W związku z tym należy unikać jednoczesnego stosowania palbocyklibu z silnymi induktorami CYP3A4. Nie ma potrzeby dostosowywania dawki w przypadku jednoczesnego podawania palbocyklibu z umiarkowanymi induktorami CYP3A (patrz punkt 4.5).

Kobiety w wieku rozrodczym lub ich partnerzy

Podczas stosowania produktu leczniczego IBRANCE kobiety w wieku rozrodczym lub ich partnerzy muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji (patrz punkt 4.6).

Laktoza

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na kapsułkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Palbocyklib jest metabolizowany głównie przez CYP3A i enzym sulfotransferazę SULT2A1. *In vivo* palbocyklib jest słabym, zależnym od czasu inhibitorem CYP3A.

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę palbocyklibu

Wpływ inhibitorów CYP3A

Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek 200 mg itrakonazolu i pojedynczej dawki 125 mg palbocyklibu spowodowało zwiększenie całkowitej ekspozycji na palbocyklib (AUC_{inf}) i maksymalnego stężenia (C_{max}) odpowiednio o około 87% i 34% w stosunku do podawania pojedynczej dawki 125 mg palbocyklibu w monoterapii.

Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A, w tym między innymi: klarytromycyny, indynawiru, itrakonazolu, ketokonazolu, lopinawiru/rytonawiru, nefazodonu, nelfinawiru, posakonazolu, sakwinawiru, telaprewiru, telitromycyny i worykonazolu, jak również grejpfrutów lub soku grejpfrutowego (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Nie ma konieczności dostosowywania dawki w przypadku łagodnych i umiarkowanych inhibitorów CYP3A.

Wpływ induktorów CYP3A

Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek 600 mg ryfampicyny i pojedynczej dawki 125 mg palbocyklibu spowodowało zmniejszenie AUC_{inf} i C_{max} palbocyklibu odpowiednio o 85% i 70% w stosunku do podawania pojedynczej dawki 125 mg palbocyklibu w monoterapii.

Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP3A, w tym między innymi: karbamazepiny, enzalutamidu, fenytoiny, ryfampicyny i ziela dziurawca zwyczajnego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek dobowych 400 mg modafinilu, umiarkowanego induktora CYP3A, i pojedynczej dawki 125 mg produktu leczniczego IBRANCE spowodowało zmniejszenie AUC_{inf} i C_{max} palbocyklibu odpowiednio o 32% i 11% w stosunku do podawania pojedynczej dawki 125 mg produktu leczniczego IBRANCE w monoterapii. Nie ma potrzeby dostosowywania dawki w przypadku podawania umiarkowanych induktorów CYP3A (patrz punkt 4.4).

Wpływ na leki hamujące wydzielanie kwasu żołądkowego

Po posiłku (o umiarkowanej zawartości tłuszczu) jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek rabeprazolu, inhibitora pompy protonowej (IPP), z pojedynczą dawką 125 mg produktu leczniczego IBRANCE spowodowało zmniejszenie C_{max} palbocyklibu o 41%, ale miało ograniczony wpływ na AUC_{inf} (zmniejszenie o 13%) w porównaniu z pojedynczą dawką 125 mg produktu leczniczego IBRANCE podawanego w monoterapii.

Jednoczesne podawanie na czczo wielokrotnych dawek rabeprazolu, IPP, z pojedynczą dawką 125 mg produktu leczniczego IBRANCE spowodowało zmniejszenie AUC_{inf} i C_{max} palbocyklibu odpowiednio o 62% i 80%. Z uwagi na to produkt leczniczy IBRANCE należy przyjmować wraz z jedzeniem, najlepiej podczas posiłku (patrz punkty 4.2 i 5.2).

W związku ze zmniejszonym wpływem na pH żołądka antagonistów receptora H₂ i działających miejscowo leków zobojętniających kwas żołądkowy w porównaniu do IPP nie oczekuje się klinicznie istotnego wpływu antagonistów receptora H₂ lub miejscowo działających leków zobojętniających na ekspozycję palbocyklibu, jeżeli palbocyklib jest przyjmowany wraz z jedzeniem.

Wpływ palbocyklibu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Palbocyklib w dawce 125 mg/dobę w stanie stacjonarnym jest słabym, zależnym od czasu inhibitorem CYP3A. Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek palbocyklibu z midazolamem spowodowało zwiększenie AUC_{inf} oraz C_{max} midazolamu odpowiednio o 61% i 37% w porównaniu do podawania midazolamu w monoterapii.

Może zaistnieć konieczność zmniejszenia dawki wrażliwych na metabolizm substratów CYP3A o wąskim indeksie terapeutycznym (np. alfentanilu, cyklosporyny, dihydroergotaminy, ergotaminy, ewerolimusu, fentanilu, pimozydu, chinidyny, syrolimusu i takrolimusu) w przypadku jednoczesnego podawania z produktem leczniczym IBRANCE, ponieważ IBRANCE może zwiększać ich ekspozycję.

Interakcje farmakologiczne między palbocyklibem i letrozolem

Dane z oceny interakcji farmakologicznych w badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z rakiem piersi wykazały brak interakcji między palbocyklibem i letrozolem w przypadku jednoczesnego podawania tych produktów leczniczych.

Wpływ tamoksyfenu na ekspozycję na palbocyklib

Dane z badania interakcji farmakologicznych prowadzonego z udziałem zdrowych mężczyzn wykazały, że ekspozycje na palbocyklib były podobne w przypadku jednoczesnego podawania pojedynczej dawki palbocyklibu z wielokrotnymi dawkami tamoksyfenu oraz palbocyklibu w monoterapii.

Interakcje farmakologiczne między palbocyklibem i fulwestrantem

Dane z badania klinicznego z udziałem pacjentów z rakiem piersi wykazały brak istotnych klinicznie interakcji między palbocyklibem i fulwestrantem, gdy oba te produkty lecznicze były podawane jednocześnie.

Interakcje farmakologiczne między palbocyklibem i doustnymi środkami antykoncepcyjnymi

Nie przeprowadzono badań interakcji farmakologicznych palbocyklibu z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi (patrz punkt 4.6).

Badania *in vitro* z uwzględnieniem nośników

W oparciu o dane z badań *in vitro* przewiduje się, że palbocyklib hamuje transport regulowany przez jelitową glikoproteinę P (P-gp) i białko oporności raka piersi (BCRP). Z tego względu jednocześnie podawanie palbocyklibu z produktami leczniczymi, które są substratami P-gp (np. digoksyną, dabigatranem, kolchicyną) lub BCRP (np. prawastatyną, rozuwastatyną, sulfasalazyną), może zwiększać ich efekt terapeutyczny i działania niepożądane.

W oparciu o dane z badań *in vitro* palbocyklib może hamować wychwyt nośnika kationu organicznego OCT1, a następnie zwiększać ekspozycję na substraty tego nośnika (np. metforminę).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/ antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym, które przyjmują ten produkt leczniczy lub ich partnerzy płci męskiej powinni stosować odpowiednie metody antykoncepcji (np. podwójne zabezpieczenie) w trakcie leczenia i przez co najmniej 3 tygodnie (kobiety) lub 14 tygodni (mężczyźni) po jego zakończeniu (patrz punkt 4.5).

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania palbocyklibu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Produkt leczniczy IBRANCE nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

Ani u ludzi, ani na zwierzętach nie przeprowadzono badań oceniających wpływ palbocyklibu na wytwarzanie mleka, obecność palbocyklibu w mleku ludzkim i wpływ palbocyklibu na dziecko karmione piersią. Nie wiadomo, czy palbocyklib przenika do mleka ludzkiego. Pacjentki otrzymujące palbocyklib nie powinny karmić piersią.

Płodność

Nie stwierdzono wpływu na cykl rujowy (samice szczurów), ani kopulację i płodność u szczurów (samce lub samice) w nieklinicznych badaniach nad reprodukcją. Nie uzyskano jednak żadnych danych klinicznych dotyczących płodności u ludzi. Wyniki badań dotyczących męskich narządów rozrodczych (zwyrodnienie kanalików nasiennych w jądrach, hipospermia najądrzy, zmniejszona ruchliwość plemników i gęstość nasienia oraz zmniejszone wydzielanie gruczołu krokowego) uzyskane w nieklinicznych badaniach bezpieczeństwa wykazały, że stosowanie palbocyklibu może negatywnie wpływać na płodność u mężczyzn (patrz punkt 5.3). W związku z tym przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym IBRANCE mężczyźni powinni rozważyć przechowywanie nasienia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy IBRANCE wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Produkt leczniczy IBRANCE może jednak powodować zmęczenie i w związku z tym pacjenci powinni zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu leczniczego IBRANCE został ustalony na podstawie danych zebranych od 872 pacjentów z HR-dodatnim, HER2-ujemnym zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami, którzy otrzymywali palbocyklid w skojarzeniu z hormonoterapią (N=527 w połączeniu z letrozolem i N=345 w połączeniu z fulwestrantem) w randomizowanych badaniach klinicznych.

Najczęściej występującymi ($\geq 20\%$) działaniami niepożądanymi o dowolnym stopniu ciężkości zgłaszanymi u pacjentów otrzymujących palbocyklid w randomizowanych badaniach klinicznych były: neutropenia, zakażenia, leukopenia, zmęczenie, nudności, zapalenie jamy ustnej, niedokrwistość, biegunka, łysienie i małopłytkowość. Najczęściej występującymi ($\geq 2\%$) działaniami niepożądanymi palbocyklidu w stopniu ciężkości ≥ 3 były: neutropenia, leukopenia, zakażenia, niedokrwistość, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), zmęczenie i zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT).

Dawkę zmniejszono lub zmodyfikowano z powodu jakiegokolwiek działania niepożądanego u 38,4% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy IBRANCE w randomizowanych badaniach klinicznych, niezależnie od kombinacji produktów leczniczych.

Stosowanie produktu leczniczego trwale przerwano z powodu wystąpienia jakiegokolwiek działania niepożądanego u 5,2% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy IBRANCE w randomizowanych badaniach klinicznych, niezależnie od kombinacji produktów leczniczych.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W Tabeli 4 przedstawiono działania niepożądane zebrane na podstawie danych pacjentów biorących udział w 3 randomizowanych badaniach klinicznych. Mediana czasu trwania leczenia palbocyklidem na podstawie danych w momencie ostatecznej analizy całkowitego przeżycia (OS) wynosiła 14,8 miesiąca.

W Tabeli 5 przedstawiono odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych stwierdzone w połączonych zbiorach danych pochodzących z 3 badań z randomizacją.

Działania niepożądane podano według klasyfikacji układów i narządów oraz kategorii częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) i niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane zostały uszeregowane według malejącego nasilenia.

Tabela 4. Działania niepożądane zebrane z 3 randomizowanych badań klinicznych (N=872)

Klasyfikacja układów i narządów Częstość Preferowane terminy ^a (PT)	Wszystkie stopnie n (%)	Stopień 3 n (%)	Stopień 4 n (%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze <i>Bardzo często</i> Zakażenia ^b	516 (59,2)	49 (5,6)	8 (0,9)

Klasyfikacja układów i narządów Częstość Preferowane terminy ^a (PT)	Wszystkie stopnie n (%)	Stopień 3 n (%)	Stopień 4 n (%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
<i>Bardzo często</i>			
Neutropenia ^c	716 (82,1)	500 (57,3)	97 (11,1)
Leukopenia ^d	424 (48,6)	254 (29,1)	7 (0,8)
Niedokrwistość ^e	258 (29,6)	45 (5,2)	2 (0,2)
Małopłytkowość ^f	194 (22,2)	16 (1,8)	4 (0,5)
<i>Często</i>			
Gorączka neutropeniczna	12 (1,4)	10 (1,1)	2 (0,2)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
<i>Bardzo często</i>			
Zmniejszenie apetytu	152 (17,4)	8 (0,9)	0 (0,0)
Zaburzenia układu nerwowego			
<i>Często</i>			
Zaburzenia smaku	79 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zaburzenia oka			
<i>Często</i>			
Niewyraźne widzenie	48 (5,5)	1 (0,1)	0 (0,0)
Zwiększone łzawienie	59 (6,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zespół suchego oka	36 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
<i>Często</i>			
Krwawienie z nosa	77 (8,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
ILD/zapalenie płuc ^{*,i}	12 (1,4)	1 (0,1)	0 (0,0)
Zaburzenia żołądka i jelit			
<i>Bardzo często</i>			
Zapalenie jamy ustnej ^g	264 (30,3)	8 (0,9)	0 (0,0)
Nudności	314 (36,0)	5 (0,6)	0 (0,0)
Biegunka	238 (27,3)	9 (1,0)	0 (0,0)
Wymioty	165 (18,9)	6 (0,7)	0 (0,0)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
<i>Bardzo często</i>			
Wysypka ^h	158 (18,1)	7 (0,8)	0 (0,0)
Łysienie	234 (26,8)	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Suchość skóry	93 (10,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Niezbýt często</i>			
Toczeń rumieniowaty skórny [*]	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
<i>Bardzo często</i>			
Zmęczenie	362 (41,5)	23 (2,6)	2 (0,2)
Astenia	118 (13,5)	14 (1,6)	1 (0,1)
Gorączka	115 (13,2)	1 (0,1)	0 (0,0)
Badania diagnostyczne			
<i>Bardzo często</i>			
Zwiększenie aktywności AlAT	92 (10,6)	18 (2,1)	1 (0,1)
Zwiększenie aktywności AspAT	99 (11,4)	25 (2,9)	0 (0,0)

AlAT = aminotransferaza alaninowa; AspAT = aminotransferaza asparaginianowa; ILD = choroba śródmiąższowa płuc; N/n = liczba pacjentów

* Działanie niepożądane zidentyfikowane po wprowadzeniu produktu do obrotu.

^a PT zostały wymienione zgodnie z klasyfikacją MedDRA 17.1.

^b Zakażenia obejmują wszystkie PT uwzględnione w Zakażeniach i zarażeniach pasożytniczych zgodnie z Klasyfikacją układów i narządów.

^c Neutropenia obejmuje następujące PT: neutropenia, zmniejszenie liczby neurofilów.

^d Leukopenia obejmuje następujące PT: leukopenia, zmniejszenie liczby leukocytów.

^e Niedokrwistość obejmuje następujące PT: niedokrwistość, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie hematokrytu.

^f Małopłytkowość obejmuje następujące PT: małopłytkowość, zmniejszenie liczby płytek krwi.

- ^g Zapalenie jamy ustnej obejmuje następujące PT: aftowe zapalenie jamy ustnej, zapalenie warg, zapalenie języka, glossodynia, owrzodzenia jamy ustnej, zapalenie błon śluzowych, ból w jamie ustnej, dyskomfort jamy ustnej i gardła, ból jamy ustnej i gardła, zapalenie jamy ustnej.
- ^h Wysypka obejmuje następujące PT: wysypka, wysypka grudkowo-plamista, swędząca wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka grudkowa, zapalenie skóry, wysypka trądzikopodobna, toksyczne wykwity skórne.
- ⁱ ILD/zapalenie płuc obejmuje wszystkie zgłoszone PT ujęte w wąskim zakresie znaczeniowym terminu standaryzowanego MedDRA „choroba śródmiąższowa płuc”.

Tabela 5. Odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych stwierdzone w połączonych zbiorach danych pochodzących z 3 badań z randomizacją (N = 872)

Odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych	IBRANCE plus letrozol albo fulwestrant			Grupy porównawcze*		
	Wszystkie stopnie nasilenia %	Stopień 3 %	Stopień 4 %	Wszystkie stopnie nasilenia %	Stopień 3 %	Stopień 4 %
Zmniejszenie liczby WBC	97,4	41,8	1,0	26,2	0,2	0,2
Zmniejszenie liczby neutrofili	95,6	57,5	11,7	17,0	0,9	0,6
Niedokrwistość	80,1	5,6	nd.	42,1	2,3	nd.
Zmniejszenie liczby płytek krwi	65,2	1,8	0,5	13,2	0,2	0,0
Zwiększona aktywność AspAT	55,5	3,9	0,0	43,3	2,1	0,0
Zwiększona aktywność AlAT	46,1	2,5	0,1	33,2	0,4	0,0

WBC = krwinki białe; AspAT = aminotransferaza asparaginianowa; AlAT = aminotransferaza alaninowa; N = liczba pacjentów; nd. = nie dotyczy.

Uwaga: Nasilenie odchylen w wynikach badań laboratoryjnych stopniowane jest według klasyfikacji NCI CTCAE wersja 4.0.

* letrozol lub fulwestrant

Opis wybranych działań niepożądanych

Ogółem, neutropenię dowolnego stopnia stwierdzono u 716 (82,1%) pacjentów otrzymujących produkt leczniczy IBRANCE, niezależnie od kombinacji produktów leczniczych. Neutropenię stopnia 3. odnotowano u 500 (57,3%) pacjentów, natomiast neutropenię stopnia 4. odnotowano u 97 (11,1%) pacjentów (patrz Tabela 4).

Mediana czasu do wystąpienia pierwszego epizodu neutropenii dowolnego stopnia wynosiła 15 dni (12–700 dni), a mediana czasu trwania neutropenii stopnia ≥ 3 . wynosiła 7 dni we wszystkich 3 randomizowanych badaniach klinicznych.

Gorączkę neutropeniczną odnotowano u 0,9% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy IBRANCE w skojarzeniu z fulwestrantem oraz u 1,7% pacjentów otrzymujących palbocyklikb w skojarzeniu z letrozolem.

Neutropenię z gorączką odnotowano u około 2% pacjentów poddanych działaniu produktu leczniczego IBRANCE, biorąc pod uwagę cały program badań klinicznych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania palbocyklibu mogą wystąpić zarówno objawy toksyczności ze strony przewodu pokarmowego (np. nudności, wymioty), jak i toksyczność hematologiczna (np. neutropenia). Należy wówczas zastosować u pacjenta ogólne leczenie wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: L01XE33.

Mechanizm działania

Palbocyklib jest wysoce selektywnym, odwracalnym inhibitorem kinaz zależnych od cyklin (CDK) 4 i 6. Cyklina D1 i CDK4/6 są aktywowane poprzez różnorodne szlaki sygnałowe, co w konsekwencji prowadzi do proliferacji komórek.

Działanie farmakodynamiczne

Poprzez hamowanie aktywności CDK4/6, palbocyklib zmniejsza proliferację komórek, blokując przejście cyklu komórkowego z fazy G1 do fazy S. Wyniki testów palbocyklibu w panelu molekularnie profilowanych linii komórkowych raka piersi wykazały wysoką aktywność wobec luminalnych nowotworów piersi, a zwłaszcza nowotworów piersi ER-dodatnich. W badanych liniach komórkowych utrata funkcji białka retinoblastomy (Rb) była związana z mniejszą aktywnością palbocyklibu. Jednak w badaniu obserwacyjnym ze świeżymi próbkami guza nie zaobserwowano związku między ekspresją RB1 a odpowiedzią na nowotwór. Podobnie nie zaobserwowano związku podczas badania odpowiedzi na palbocyklib w modelach *in vivo* z wykorzystaniem ksenograftów pobranych od pacjentów (modele PDX). Dostępne dane kliniczne zostały umieszczone w punkcie dotyczącym skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania (patrz punkt 5.1).

Elektrofizjologia serca

Wpływ palbocyklibu na odstęp QT skorygowany dla częstości rytmu serca (QTc) został oceniony na podstawie zsynchronizowanego zapisu EKG oceniającego zmianę od wartości początkowej oraz odpowiadających temu danych farmakokinetycznych zebranych od 77 pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi. Palbocyklib nie powodował klinicznie istotnego wydłużenia QTc w zalecanej dawce 125 mg na dobę (schemat 3/1).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Randomizowane badanie kliniczne III fazy PALOMA-2: IBRANCE w skojarzeniu z letrozolem

Skuteczność palbocyklibu w skojarzeniu z letrozolem w porównaniu do letrozolu w skojarzeniu z placebo oceniano w międzynarodowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo, wielośrodkowym badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych z udziałem kobiet z ER-dodatnim, HER2-ujemnym miejscowo zaawansowanym rakiem piersi niepodlegającym resekcji lub radioterapii z intencją wyleczenia albo rakiem piersi z przerzutami, które nie były wcześniej poddawane systemowemu leczeniu przeciwnowotworowemu z powodu choroby zaawansowanej.

Łącznie 666 kobiet w okresie pomenopauzalnym zostało losowo przydzielonych w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej palbocyklib w skojarzeniu z letrozolem lub do grupy otrzymującej placebo w skojarzeniu z letrozolem i poddanych stratyfikacji w zależności od miejsca występowania choroby (nowotwór z przerzutami do narządów trzewnych w porównaniu do nowotworu bez przerzutów do

narządów trzewnych), okresu wolnego od choroby od zakończenia terapii (neo)adjuwantowej do nawrotu choroby (*de novo* z przerzutami w porównaniu do ≤ 12 miesięcy w porównaniu do >12 miesięcy) oraz w zależności od rodzaju wcześniej stosowanych (neo)adjuwantowych terapii przeciwnowotworowych (stosowana wcześniej hormonoterapia w porównaniu do niestosowanej wcześniej hormonoterapii). Pacjentki z zaawansowanym, objawowym rozsiewem do narządów trzewnych, które były narażone na wystąpienie w krótkim czasie powikłań zagrażających życiu (w tym pacjentki z rozległymi, niekontrolowanymi wysiękami [opłucnowym, osierdziowym, otrzewnowym], zapaleniem naczyń chłonnych płucnych i z ponad 50% zajęciem wątroby) nie zostały włączone do badania.

Pacjentki przez cały czas były poddawane ustalonemu leczeniu aż do wystąpienia obiektywnej progresji choroby, nasilenia objawów choroby, niedopuszczalnej toksyczności, zgonu lub wycofania zgody na udział w badaniu klinicznym, którekolwiek nastąpiło pierwsze. Zamiana między grupami leczenia nie była dozwolona.

Pacjentki z grup leczenia otrzymujących palbocyklib w skojarzeniu z letrozolem oraz placebo w skojarzeniu z letrozolem zostały bardzo dobrze dopasowane pod względem wyjściowych cech demograficznych i prognostycznych. Mediana wieku pacjentek uczestniczących w tym badaniu wynosiła 62 lata (zakres 28; 89); 48,3% pacjentek otrzymywało chemioterapię, 56,3% otrzymywało terapię antyhormonalną w leczeniu (neo)adjuwantowym przed rozpoznaniem u nich zaawansowanego raka piersi, natomiast 37,2 % pacjentek nie otrzymywało wcześniej systemowego leczenia (neo)adjuwantowego. U większości pacjentek (97,4%) stwierdzono przerzuty nowotworowe na początku badania, przy czym u 23,6% pacjentek stwierdzono przerzuty jedynie do kości, natomiast u 49,2% pacjentek wystąpiły przerzuty do narządów trzewnych.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS), oceniany przez badacza według kryteriów oceny odpowiedzi w guzach litych (ang. Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST) wersja 1.1. Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności uwzględniały obiektywną odpowiedź (OR), odsetek korzyści klinicznych (CBR), bezpieczeństwo oraz zmiany w jakości życia (QoL).

W dniu zaprzestania gromadzenia danych, 26 lutego 2016, w badaniu zrealizowano podstawowy cel, jakim było wydłużenie PFS. Odnotowany współczynnik hazardu (HR) wyniósł 0,576 (95% przedział ufności [CI]: 0,46; 0,72) na korzyść palbocyklibu w skojarzeniu z letrozolem; jednostronna wartość $p < 0,000001$ w stratyfikowanym teście log-rank. Zaktualizowaną analizę pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych przeprowadzono po dodatkowych 15 miesiącach okresu kontrolnego (data zaprzestania gromadzenia danych: 31 maja 2017). Łącznie odnotowano 405 zdarzeń PFS, w tym 245 zdarzeń (55,2%) w grupie otrzymującej palbocyklib z letrozolem oraz 160 zdarzeń (72,1%) w grupie porównawczej.

W tabeli 6 przedstawiono wyniki oceny skuteczności oparte na pierwotnej i zaktualizowanej analizie danych z badania PALOMA-2 ocenianych przez badacza oraz niezależną komisję.

Tabela 6. PALOMA-2 (populacja pacjentek zakwalifikowanych do leczenia, ITT) – wyniki dotyczące skuteczności oparte na danych z dnia zaprzestania ich gromadzenia do analizy pierwotnej oraz zaktualizowanej

	Analiza pierwotna (dzień zaprzestania gromadzenia danych: 26 lutego 2016)		Analiza zaktualizowana (dzień zaprzestania gromadzenia danych: 31 maja 2017)	
	IBRANCE plus letrozol (N = 444)	Placebo plus letrozol (N = 222)	IBRANCE plus letrozol (N = 444)	Placebo plus letrozol (N = 222)
Czas przeżycia wolny od progresji choroby według oceny badacza				
Liczba zdarzeń (%)	194 (43,7)	137 (61,7)	245 (55,2)	160 (72,1)
Mediana PFS [miesiące (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)
Współczynnik ryzyka [(95% CI) i wartość p]	0,576 (0,463; 0,718), p < 0,000001		0,563 (0,461; 0,687), p < 0,000001	
Czas przeżycia wolny od progresji choroby według niezależnej oceny				
Liczba zdarzeń (%)	152 (34,2)	96 (43,2)	193 (43,5)	118 (53,2)
Mediana PFS [miesiące (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)
Współczynnik ryzyka (95% CI) i wartość p w teście jednostronnym	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* choroba mierzalna [% (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)

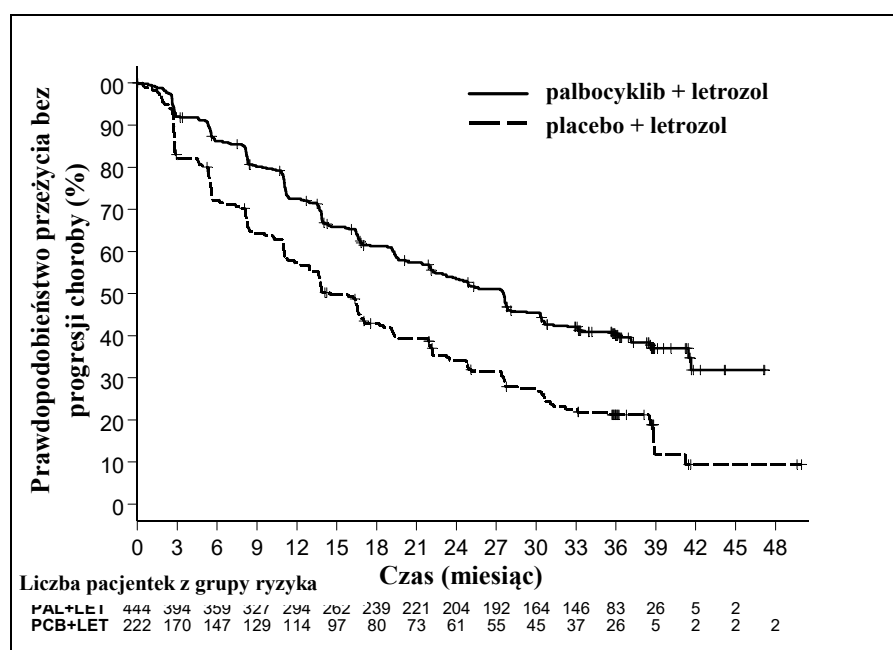
N = liczba pacjentek; CI = przedział ufności; NE = nie do oszacowania; OR = obiektywna odpowiedź;

CBR = odpowiedź korzystna klinicznie; PFS = czas przeżycia wolny od progresji choroby

* Wyniki dotyczące drugorzędowych punktów końcowych oparto na potwierdzonych i niepotwierdzonych odpowiedziach na leczenie ocenianych według kryteriów RECIST 1.1.

Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające PFS w oparciu o zaktualizowane dane z dnia zaprzestania gromadzenia danych, 31 maja 2017, przedstawiono na rysunku 1 poniżej.

Rysunek 1. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające przeżycie bez progresji choroby (ocena badacza, populacja ITT) – badanie PALOMA-2 (31 maja 2017)



PAL = palbocyclob; LET = letrozol; PCB = placebo

W celu sprawdzenia wewnętrznej spójności efektów leczenia przeprowadzono szereg analiz PFS we wcześniej zdefiniowanych, w oparciu o czynniki prognostyczne oraz charakterystykę wyjściową, podgrupach. Zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu na korzyść schematu leczenia opartego na skojarzeniu palbocyklibu z letrozolem obserwowano we wszystkich poszczególnych podgrupach zdefiniowanych za pomocą czynników stratyfikacji i charakterystyki wyjściowej zarówno w analizie pierwotnej, jak i zaktualizowanej.

Biorąc pod uwagę dane uzyskane w dniu zaprzestania gromadzenia danych, 31 maja 2017, zmniejszenie ryzyka w dalszym ciągu utrzymywało się w następujących podgrupach: (1) u pacjentek z przerzutami do narządów trzewnych [HR = 0,62 (95% CI: 0,47; 0,81), mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (mPFS) 19,3 wobec 12,3 miesiąca] lub bez przerzutów do narządów trzewnych [HR = 0,50 (95% CI: 0,37, 0,67), mPFS = 35,9 miesiąca wobec 17,0 miesięcy] oraz (2) u pacjentek z przerzutami jedynie do kości [HR = 0,41 (95% CI: 0,26; 0,63], mPFS = 36,2 miesiąca wobec 11,2 miesiąca) lub bez przerzutów jedynie do kości [HR 0,62 (95% CI: 0,50; 0,78), mPFS = 24,2 miesiąca wobec 14,5 miesiąca]. Podobnie zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu w grupie pacjentek otrzymujących palbocyklib w skojarzeniu z letrozolem odnotowano u 512 pacjentek z rakiem wykazującym ekspresję białka Rb w badaniu immunohistochemicznym (IHC) [HR = 0,543 (95% CI: 0,433; 0,681], mPFS = 27,4 miesiąca wobec 13,7 miesiąca). U 51 pacjentek z nowotworami niewykazującymi ekspresji białka Rb w badaniu IHC [HR = 0,868 (95% CI: 0,424; 1,777], mPFS = 23,2 miesiąca wobec 18,5 miesiąca), nie zaobserwowano różnicy między grupą otrzymującą palbocyklib w skojarzeniu z letrozolem a grupą otrzymującą placebo w skojarzeniu z letrozolem.

Dodatkowe dane dotyczące skuteczności [OR i czas do uzyskania odpowiedzi (TTR)] ocenione w podgrupie pacjentek z lub bez przerzutów do narządów trzewnych w oparciu o zaktualizowane dane uzyskane w dniu zaprzestania gromadzenia danych, 31 maja 2017, zostały przedstawione w Tabeli 7.

Tabela 7. Wyniki dotyczące skuteczności leczenia u pacjentek z przerzutami lub bez przerzutów do narządów trzewnych w badaniu PALOMA-2 (populacja ITT; data zaprzestania gromadzenia danych: 31 maja 2017)

	Choroba z przerzutami do narządów trzewnych		Choroba bez przerzutów do narządów trzewnych	
	IBRANCE plus letrozol (N = 214)	Placebo plus letrozol (N = 110)	IBRANCE plus letrozol (N = 230)	Placebo plus letrozol (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, mediana [miesiące (zakres)]	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 = liczba pacjentek; CI = przedział ufności; OR = obiektywna odpowiedź oparta na potwierdzonych i niepotwierdzonych odpowiedziach na leczenie ocenianych według kryteriów RECIST 1.1; TTR = czas do pierwszej odpowiedzi nowotworu

W trakcie przeprowadzania zaktualizowanych analiz, mediana czasu od momentu randomizacji do momentu zastosowania kolejnej terapii wynosiła 38,8 miesiąca w grupie otrzymującej palbocyklib w skojarzeniu z letrozolem oraz 28,8 miesiąca w grupie otrzymującej placebo w skojarzeniu z letrozolem, HR 0,73 (95% CI: 0,58, 0,91).

Randomizowane badanie kliniczne III fazy PALOMA-3: IBRANCE w skojarzeniu z fulwestrantem

Skuteczność palbocyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem w porównaniu do fulwestrantu w skojarzeniu z placebo oceniano w międzynarodowym, randomizowanym, wielośrodkowym badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych z udziałem kobiet z HR-dodatnim, HER2-ujemnym miejscowo zaawansowanym nowotworem piersi nie podlegającym resekcji lub radioterapii z intencją wyleczenia albo rakiem piersi z przerzutami, niezależnie od ich statusu menopauzalnego, u których progresja choroby nastąpiła po wcześniejszej hormonoterapii w ramach leczenia (neo)adjuwantowego lub leczenia choroby z przerzutami.

Ogółem 521 kobiet w okresie przed-, około- i pomenopauzalnym, u których progresja choroby nastąpiła w czasie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia adjuwantowej terapii hormonalnej lub w czasie bądź w ciągu 1 miesiąca od zakończenia wcześniejszej hormonoterapii w zaawansowanym stadium choroby, przydzielono losowo w stosunku 2:1 do grupy pacjentek otrzymujących palbocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem lub do grupy pacjentek otrzymujących placebo w skojarzeniu z fulwestrantem i poddano stratyfikacji w zależności od udokumentowanej wrażliwości na wcześniejszą terapię hormonalną, statusu menopauzalnego na wejściu do badania (okres przed- i okołomenopauzalny w porównaniu do okresu pomenopauzalnego) i obecności przerzutów do narządów trzewnych. Kobiety w wieku przed- i okołomenopauzalnym otrzymywały goserelinę, agonistę LHRH. Pacjentki z zaawansowanym, objawowym masywnym rozsiewem do narządów trzewnych, które były narażone w krótkim czasie na powikłania zagrażające życiu (w tym pacjentki z rozległymi, niekontrolowanymi wysiękami [opłucnowym, osierdziowym, otrzewnowym], zapaleniem naczyń chłonnych płucnych i z ponad 50% zajęciem wątroby) nie zostały włączone do badania.

Pacjentki przez cały czas były poddawane ustalonemu leczeniu aż do wystąpienia obiektywnej progresji choroby, nasilenia objawów choroby, niedopuszczalnej toksyczności, śmierci lub wycofania zgody na udział w badaniu klinicznym, którekolwiek nastąpiło pierwsze. Zmiany między grupami leczenia nie były dozwolone.

Pacjentki z grup otrzymujących palbocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem oraz placebo w skojarzeniu z fulwestrantem zostały bardzo dobrze dopasowane pod względem wyjściowych cech demograficznych i prognostycznych. Mediana wieku pacjentek włączonych do tego badania wynosiła 57 lat (zakres 29; 88). W każdej grupie leczenia większość pacjentek była rasy białej, wykazywała udokumentowaną wrażliwość na wcześniejszą terapię hormonalną i była po menopauzie. Około 20% pacjentek było w wieku przed- lub okołomenopauzalnym. U wszystkich pacjentek zastosowano wcześniejsze leczenie systemowe, a większość pacjentek w każdej grupie leczenia otrzymywała wcześniej chemioterapię z powodu pierwotnej diagnozy. U ponad połowy pacjentek (62%) stan wydolności fizycznej według klasyfikacji ECOG wynosił 0,60% i występowały przerzuty do narządów trzewnych. Wcześniej poddawanych więcej niż 1 schematowi leczenia hormonalnego z powodu pierwotnej diagnozy było 60% pacjentek.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był czas przeżycia bez progresji choroby według oceny badacza oszacowany na podstawie kryteriów RECIST 1.1. Wspomagające analizy PFS były oparte na niezależnej centralnej ocenie radiologicznej. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały OR, CBR, czas całkowitego przeżycia (OS), bezpieczeństwo oraz czas do pogorszenia (TTD) nasilenia bólu.

W badaniu zrealizowano pierwszorzędowy punkt końcowy, wydłużenie PFS ocenianego przez badacza podczas analizy okresowej przeprowadzanej po osiągnięciu 82% planowanych zdarzeń PFS; wyniki przekroczyły określoną wcześniej granicę skuteczności wyznaczoną metodą Haybittle-Peto ($\alpha=0,00135$), wykazując statystycznie istotnie wydłużenie PFS oraz klinicznie istotny wpływ leczenia. Bardziej szczegółowe informacje na temat danych dotyczących skuteczności przedstawiono w Tabeli 8.

Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 45 miesięcy przeprowadzano końcową analizę OS na podstawie 310 zdarzeń (60% zrandomizowanych pacjentek). Zaobserwowano różnicę wynoszącą 6,9 miesiąca w medianie OS w grupie otrzymującej palbocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem w porównaniu z grupą otrzymującą placebo w skojarzeniu z fulwestrantem; wynik ten nie był istotny statystycznie przy z góry określonym poziomie istotności równym 0,0235 (jednostronnym). W grupie otrzymującej placebo w skojarzeniu z fulwestrantem 15,5% zrandomizowanych pacjentek otrzymywało palbocyklib i inne inhibitory CDK w ramach dalszego leczenia po wystąpieniu progresji choroby.

Wyniki PFS według oceny badacza oraz dane z końcowej analizy OS uzyskane w badaniu PALOMA-3 przedstawiono w tabeli 8. Odnośne wykresy Kaplana-Meiera przedstawiono odpowiednio na rysunkach 2 i 3.

Tabela 8. Wyniki dotyczące skuteczności – PALOMA-3 (ocena badacza, populacja pacjentek ITT)

	Zaktualizowana analiza (termin odcięcia danych: 23.10.2015)	
	IBRANCE plus fulwestrant (N=347)	Placebo plus fulwestrant (N=174)
Przeżycie bez progresji choroby (PFS)		
Liczba zdarzeń (%)	200 (57,6)	133 (76,4)
Mediana [miesiące (95% CI)]	11,2 (9,5; 12,9)	4,6 (3,5; 5,6)
Współczynnik hazardu (95% CI) i wartość p	0,497 (0,398; 0,620), p<0,000001	
Drugorzędowe punkty końcowe		
OR [% (95% CI)]	26,2 (21,7; 31,2)	13,8 (9,0; 19,8)
OR (choroba mierzalna) [% (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)
Końcowa analiza czasu całkowitego przeżycia (OS) (data zakończenia gromadzenia danych: 13.04.2018)		
Liczba zdarzeń (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Mediana [miesiące (95% CI)]	34,9 (28,8; 40,0)	28,0 (23,6; 34,6)
Współczynnik hazardu (95% CI) i wartość p [†]	0,814 (0,644; 1,029) p=0,0429 ^{†*}	

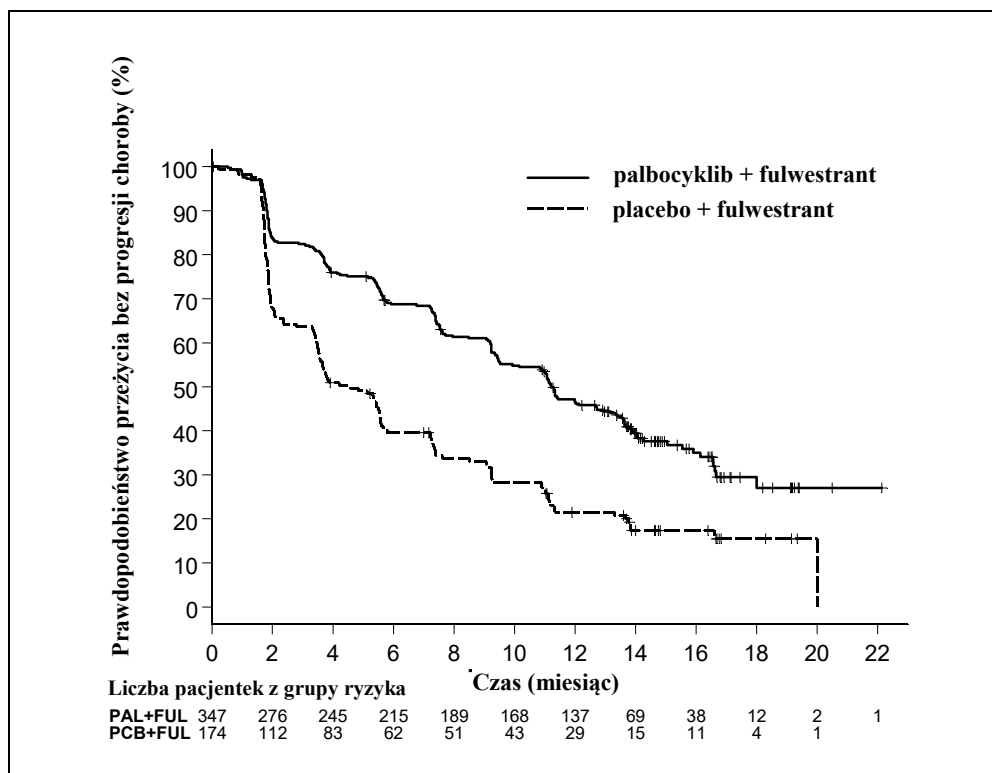
CBR = odsetek korzyści klinicznych; CI = przedział ufności; N = liczba pacjentek; OR = obiektywna odpowiedź.

Wyniki dotyczące drugorzędowych punktów końcowych oparto na potwierdzonych i niepotwierdzonych odpowiedziach na leczenie ocenianych według kryteriów RECIST 1.1.

* wartość nieistotna statystycznie

† wartość p w jednostronnym teście log-rank ze stratyfikacją ze względu na obecność przerzutów do narządów trzewnych oraz wrażliwość na wcześniejszą terapię hormonalną według randomizacji.

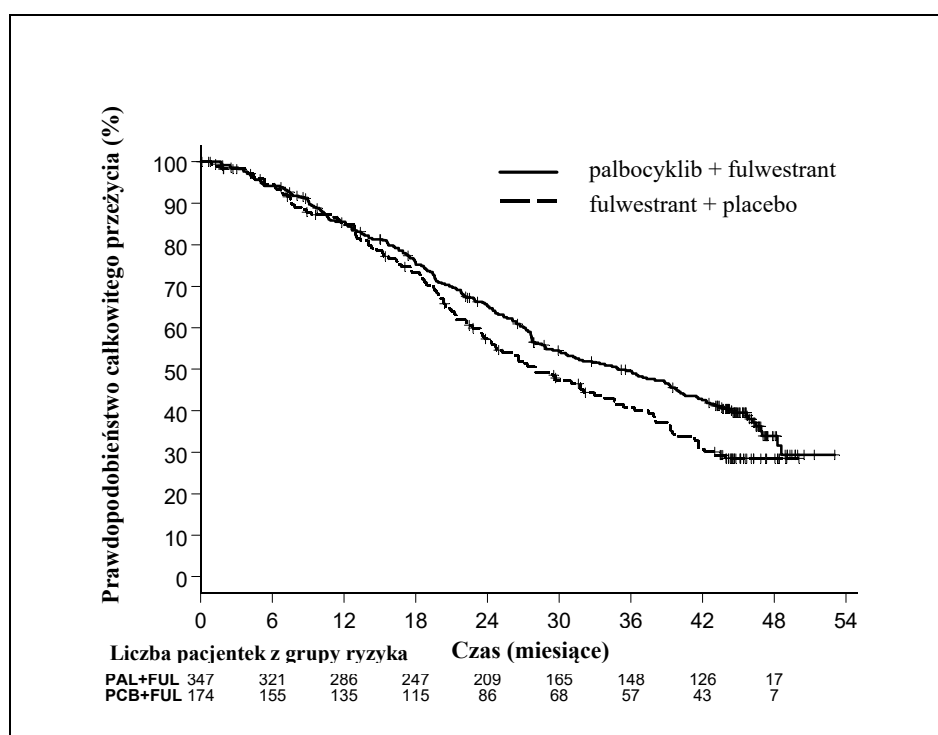
Rysunek 2. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające przeżycie bez progresji choroby (ocena badacza, populacja ITT) – badanie PALOMA-3 (data zakończenia gromadzenia danych: 23.10.2015)



FUL = fulwestrant; PAL = palbocyclob; PCB = placebo

Zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu w grupie pacjentek otrzymujących palbocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem obserwowano we wszystkich poszczególnych podgrupach pacjentek zdefiniowanych za pomocą czynników stratyfikacji i charakterystyki wyjściowej. Taki efekt był wyraźnie zauważalny u kobiet w okresie przed- i okołomenopauzalnym (HR = 0,46 [95% CI: 0,28; 0,75]) i u kobiet w okresie pomenopauzalnym (HR = 0,52 [95% CI: 0,40; 0,66]), i u pacjentek z przerzutami do narządów trzewnych (HR = 0,50 [95% CI: 0,38; 0,65]) oraz u pacjentek bez przerzutów do narządów trzewnych (HR = 0,48 [95% CI: 0,33; 0,71]). Korzyści z leczenia odnotowano również niezależnie od wcześniej stosowanych rzutów leczenia w chorobie nowotworowej z przerzutami: 0 rzutów (HR = 0,59 [95% CI: 0,37; 0,93]), 1 rzut (HR = 0,46 [95% CI: 0,32; 0,64]), 2 rzuty (HR = 0,48 [95% CI: 0,30; 0,76]) lub 3 rzuty i więcej (HR = 0,59 [95% CI: 0,28; 1,22]).

Rysunek 3. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia (populacja ITT) – badanie PALOMA-3 (data zakończenia gromadzenia danych: 13.04.2018)



FUL = fulwestrant; PAL = palbocyklib; PCB = placebo

Dodatkowe wyniki analiz skuteczności leczenia (OR i TTR) oceniane w podgrupach pacjentek z przerzutami do narządów trzewnych lub bez przerzutów przedstawiono w tabeli 9.

Tabela 9. Wyniki dotyczące skuteczności leczenia w badaniu PALOMA-3 w chorobie z lub bez przerzutów do narządów trzewnych (populacja ITT)

	Choroba z przerzutami do narządów trzewnych		Choroba bez przerzutów do narządów trzewnych	
	IBRANCE plus fulwestrant (N=206)	Placebo plus fulwestrant (N=105)	IBRANCE plus fulwestrant (N=141)	Placebo plus fulwestrant (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, Mediana [miesiące (zakres)]	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 = liczba pacjentek; CI = przedział ufności; OR = obiektywna odpowiedź oparta na potwierdzonych

i niepotwierdzonych odpowiedziach na leczenie ocenianych według kryteriów RECIST 1.1; TTR = czas do pierwszej odpowiedzi nowotworu.

Oceny objawów zgłaszanych przez pacjentki dokonywano na podstawie kwestionariusza jakości życia (QLQ)-C30 Europejskiej Organizacji na rzecz Badań i Leczenia Raka (ang. European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC) i jego modułu dotyczącego raka piersi (EORTC QLQ-BR23). Łącznie 335 pacjentek z grupy przyjmującej palbocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem oraz 166 pacjentek przyjmujących fulwestrant w monoterapii wypełniło kwestionariusz przed rozpoczęciem badania i podczas co najmniej jednej wizyty po rozpoczęciu badania.

Czas do pogorszenia nasilenia bólu zdefiniowano jako czas od rozpoczęcia badania do pierwszego pojawienia się ≥ 10 punktowego wzrostu w stosunku do wartości wyjściowej punktacji określającej nasilenie bólu. Dodanie palbocyklibu do fulwestrantu korzystnie wpłynęło na objawy choroby, istotnie opóźniając czas do wystąpienia nasilenia objawów bólowych w porównaniu z grupą otrzymującą placebo i fulwestrant (mediana 8,0 miesięcy w porównaniu do 2,8 miesięcy; HR = 0,64 [95% CI: 0,49; 0,85]; $p < 0,001$).

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego IBRANCE we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu raka piersi (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę palbocyklibu scharakteryzowano u pacjentów z guzami litymi, w tym z zaawansowanym rakiem piersi, jak również u zdrowych ochotników.

Wchłanianie

Średnie maksymalne stężenie (C_{max}) palbocyklibu obserwuje się na ogół od 6 do 12 godzin po podaniu doustnym. Średnia bezwzględna biodostępność palbocyklibu po podaniu doustnej dawki 125 mg wynosi 46%. Wartości pola pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (AUC) i C_{max} w zakresie dawek od 25 mg do 225 mg na ogół zwiększają się proporcjonalnie do dawki. Po wielokrotnym podaniu raz na dobę stan stacjonarny był osiągany w ciągu 8 dni. Po wielokrotnym podaniu raz na dobę mediana wskaźnika kumulacji palbocyklibu wynosi 2,4 (zakres 1,5; 4,2).

Wpływ pokarmu

Absorpcja palbocyklibu i ekspozycja na ten produkt leczniczy były bardzo małe u około 13% populacji po podaniu na czczo. Przyjmowanie wraz z pokarmem zwiększa ekspozycję na palbocyklib u tej niewielkiej części populacji, ale nie zmienia ekspozycji na palbocyklib u pozostałej części populacji w stopniu istotnym klinicznie. W porównaniu do palbocyklibu podawanego na czczo po całonocnym poszczeniu, posiłki wysokotłuszczowe zwiększały wartości AUC_{inf} i C_{max} palbocyklibu odpowiednio o 21% i 38%, niskotłuszczowe o 12% i 27%, natomiast średniotłuszczowe o 13% i 24%, jeśli były spożywane 1 godzinę przed podaniem dawki palbocyklibu i 2 godziny po jej podaniu. Ponadto spożywanie pokarmów znacznie zmniejszało osobniczą i międzyosobniczą zmienność ekspozycji na palbocyklib. Opierając się na tych wynikach, palbocyklib należy przyjmować wraz z pokarmem (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Wiązanie palbocyklibu z białkami osocza ludzkiego *in vitro* wynosiło ~85% i nie zależało od stężenia produktu leczniczego. Średnie stężenie frakcji niezwiązanej (f_u) palbocyklibu w osoczu ludzkim w warunkach *in vivo* stopniowo rosło wraz z pogarszaniem się czynności wątroby. Nie stwierdzono natomiast żadnego wyraźnego trendu odnośnie średniego stężenia f_u palbocyklibu w osoczu ludzkim w warunkach *in vivo* zależnego od pogarszającej się czynności nerek. W warunkach *in vitro* wychwyt palbocyklibu przez ludzkie hepatocyty występował głównie w wyniku biernej dyfuzji. Palbocyklib nie jest substratem OATP1B1 lub OATP1B3.

Metabolizm

Badania *in vitro* i *in vivo* wykazują, że u ludzi palbocyklib w znacznym stopniu jest metabolizowany w wątrobie. Po podaniu doustnym pojedynczej dawki 125 mg palbocyklibu znakowanego ^{14}C głównymi podstawowymi szlakami metabolicznymi palbocyklibu u ludzi były utlenianie i sulfonowanie, natomiast drobniejszymi szlakami były acylowanie i glukuronidacja. Palbocyklib był głównym krążącym w osoczu metabolitem pochodzącym z produktu leczniczego.

Większość materiału była wydalana w postaci metabolitów. W kale koniugat kwasu sulfaminowego z palbocyklibem stanowił główny składnik pochodzący z produktu leczniczego i odpowiadał 25,8% podanej dawki. W badaniach *in vitro* na ludzkich hepatocytach, frakcjach cytozolowych i S9 z wątroby oraz rekombinowanych sulfotransferazach (SULT) wykazano, że główną rolę w metabolizmie palbocyklibu odgrywają CYP3A i SULT2A1.

Eliminacja

Średnia geometryczna pozornego klirensu po podaniu doustnym (CL/F) palbocyklibu wynosiła 63 l/h, natomiast średni okres półtrwania w fazie eliminacji w osoczu u pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi wynosił 28,8 godziny. Po podaniu doustnym pojedynczej dawki palbocyklibu znakowanego ^{14}C sześciu zdrowym mężczyznom, 92% (mediana) całkowitej podanej dawki znakowanej radioaktywnie odzyskano w ciągu 15 dni; główną drogą wydalania był kał (74% dawki), 17% dawki zostało wydalone z moczem. Około 2% i 7% podanej dawki palbocyklibu zostało wydalone w kale i mocz, odpowiednio, w postaci niezmienionej.

Palbocyklib nie jest inhibitorem CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, ani 2D6 w warunkach *in vitro* i nie jest induktorem CYP1A2, 2B6, 2C8 i 3A4 w stężeniach klinicznie istotnych.

W badaniach *in vitro* wykazano, że palbocyklib ma niski potencjał do hamowania aktywności nośnika anionów organicznych (OAT)1, OAT3, nośnika kationów organicznych (OCT)2, polipeptydu transportującego aniony organiczne (OATP)1B1, OATP1B3 oraz pompy eksportującej sole kwasów żółciowych (BSEP) w stężeniach istotnych klinicznie.

Szczególne populacje

Wiek, płeć i masa ciała

Opierając się na analizie właściwości farmakokinetycznych przeprowadzonej u 183 pacjentów z rakiem (50 mężczyzn i 133 kobiet w wieku od 22 do 89 lat i masie ciała w przedziale od 38 do 123 kg) stwierdzono, że płeć nie ma wpływu na ekspozycję na palbocyklib, oraz że wiek i masa ciała nie mają klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na palbocyklib.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetyka palbocyklibu nie została przeanalizowana u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Zaburzenia czynności wątroby

Dane z badania farmakokinetycznego przeprowadzonego u osób z różnym stopniem wydolności wątroby wykazały, że poziom ekspozycji na niezwiązany palbocyklib (AUC_{inf} dla frakcji niezwiązanej) był o 17% mniejszy u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A wg klasyfikacji Childa-Pugh) oraz o 34% i 77% większy odpowiednio u pacjentów z umiarkowanymi (klasa B wg klasyfikacji Childa-Pugh) i ciężkimi (klasa C wg klasyfikacji Childa-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z uczestnikami badania z prawidłową czynnością wątroby. Maksymalna ekspozycja na niezwiązaną frakcję palbocyklibu (C_{max} dla frakcji niezwiązanej) była u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby o odpowiednio 7%, 38% i 72% większa niż u uczestników badania z prawidłową czynnością wątroby. Ponadto na podstawie analizy farmakokinetyki w populacji, która obejmowała 183 pacjentów z zaawansowanym rakiem, przy czym u 40 pacjentów występowały łagodne zaburzenia czynności wątroby według klasyfikacji amerykańskiego Narodowego Instytutu Chorób Nowotworowych (NCI) [bilirubina

całkowita \leq GGN (górną granicę normy) i aminotransferaza asparaginianowa (AspAT) $>$ GGN lub bilirubina całkowita $> 1,0$ do $1,5 \times$ GGN i dowolna wartość AspAT], stwierdzono, że łagodne zaburzenia czynności wątroby nie mają wpływu na farmakokinetykę (PK) palbocyklibu.

Zaburzenia czynności nerek

Dane z badania farmakokinetycznego przeprowadzonego u osób z różnym stopniem wydolności nerek wykazały, że poziom ekspozycji na całkowity palbocyklib (AUC_{inf}) był o 39%, 42% i 31% większy u pacjentów z odpowiednio łagodnymi ($60 \text{ ml/min} \leq CrCl < 90 \text{ ml/min}$), umiarkowanymi ($30 \text{ ml/min} \leq CrCl < 60 \text{ ml/min}$) i ciężkimi ($CrCl < 30 \text{ ml/min}$) zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z uczestnikami badania z prawidłową czynnością nerek ($CrCl \geq 90 \text{ ml/min}$). Maksymalna ekspozycja na palbocyklib (C_{max}) była u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek o odpowiednio 17%, 12% i 15% większa niż u uczestników badania z prawidłową czynnością nerek. Ponadto na podstawie analizy farmakokinetyki w populacji, która obejmowała 183 pacjentów z zaawansowanym rakiem, przy czym u 73 pacjentów występowały łagodne zaburzenia czynności nerek, a u 29 pacjentów — umiarkowane, stwierdzono, że łagodne i umiarkowane zaburzenia czynności nerek nie mają wpływu na PK palbocyklibu. Nie badano farmakokinetyki palbocyklibu u pacjentów wymagających hemodializy.

Pochodzenie etniczne

W badaniu farmakokinetycznym z udziałem zdrowych ochotników wykazano, że wartości AUC_{inf} i C_{max} palbocyklibu po podaniu doustnym dawki jednorazowej były odpowiednio 30% i 35% większe u osób pochodzenia japońskiego niż u osób pochodzenia nieazjatyckiego. Obserwacji tych nie udało się jednak konsekwentnie powtórzyć w następnych badaniach z udziałem chorych na raka piersi pochodzenia japońskiego lub azjatyckiego w przypadku podania wielokrotnego. W oparciu o analizę skumulowanych danych farmakokinetycznych, danych dotyczących bezpieczeństwa i danych dotyczących skuteczności w populacjach azjatyckich i nieazjatyckich można stwierdzić, że nie ma konieczności dostosowywania dawki ze względu na przynależność do rasy azjatyckiej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach trwających do 39 tygodni, ustalenia dotyczące głównych narządów docelowych o potencjalnym znaczeniu dla ludzi obejmowały wpływ na układ limfatyczny i krwiotwórczy oraz narządy rozrodcze u samców szczurów i psów. Wpływ na metabolizm glukozy związany był ze zmianami występującymi w trzustce oraz zmianami wtórnymi oczu, zębów, nerek i tkanki tłuszczowej tylko u szczurów, które zostały odnotowane w badaniach trwających ≥ 15 tygodni. Zmiany kostne zaobserwowano tylko u szczurów po 27 tygodniach leczenia. Ogólnoustrojowe działania toksyczne obserwowano na ogół w przypadku ekspozycji istotnych klinicznie, określonych na podstawie AUC. Ponadto wpływ na układ krążenia (wydłużenie odstępu QTc, zmniejszenie czynności serca oraz zwiększenie odstępu RR i ciśnienia skurczowego) zaobserwowano u telemetrycznie monitorowanych psów przy wartościach ≥ 4 razy przewyższających kliniczną ekspozycję u ludzi w oparciu o wartość C_{max} . Po 12-tygodniowym okresie niepodawania leku nie zaobserwowano odwracalności wpływu na homeostazę glukozy, trzustkę, nerki, oczy i kości. Zaobserwowano natomiast częściową i całkowitą odwracalność wpływu leczenia na układ limfatyczny i krwiotwórczy oraz samczy układ rozrodczy, zęby i tkankę tłuszczową.

Działanie rakotwórcze

Palbocyklib oceniano w celu wykrycia działania rakotwórczego w 6-miesięcznym badaniu na myszach transgenicznych i w 2-letnim badaniu na szczurach. Palbocyklib nie wykazywał działania rakotwórczego u myszy transgenicznych w dawkach do 60 mg/kg mc./dobę [poziom niewywołujący dających się zaobserwować skutków działania (NOEL, ang. no observed effect level) około 11-krotnie większy od ekspozycji klinicznej u ludzi określonej na podstawie AUC]. Stwierdzone u szczurów zmiany nowotworowe związane ze stosowaniem palbocyklibu obejmowały zwiększoną częstość występowania nowotworów z komórek mikrogleju w ośrodkowym układzie nerwowym u samców szczura po dawce 30 mg/kg mc./dobę; u samic szczura nie stwierdzono natomiast żadnych zmian nowotworowych po dawkach do 200 mg/kg mc./dobę. Poziom NOEL dla działania rakotwórczego związanego ze stosowaniem palbocyklibu wyniósł u samców 10 mg/kg mc./dobę (około 2-krotność

ekspozycji klinicznej u ludzi określonej na podstawie AUC) i 200 mg/kg mc./dobę u samic (około 4-krotność ekspozycji klinicznej u ludzi określonej na podstawie AUC). Znaczenie kliniczne zmian nowotworowych u samców szczura w odniesieniu do ludzi jest nieznane.

Genotoksyczność

Palbocyklib nie wykazywał działania mutagennego w teście odwrotnej mutacji u bakterii (test Ames) i nie powodował strukturalnych aberracji chromosomalnych w teście aberracji chromosomów ludzkich limfocytów w warunkach *in vitro*.

Palbocyklib powodował indukcję mikrojąder poprzez działanie aneugeniczne w komórkach jajnika chomika chińskiego w warunkach *in vitro* oraz w szpiku kostnym samców szczurów w dawkach ≥ 100 mg/kg mc./dobę. Stwierdzono, że ekspozycja zwierząt na poziomie, po którym nie obserwuje się działania aneugenicznego, około 7 razy przewyższała kliniczną ekspozycję u ludzi na podstawie AUC.

Upośledzenie płodności

Palbocyklib nie wpływał na kopulację i płodność samic szczurów w żadnej dawce testowanej, do 300 mg/kg mc./dobę (około 3 razy przewyższającej kliniczną ekspozycję u ludzi w oparciu o AUC). Nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych w tkance układu rozrodczego samic w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnych dawek do 300 mg/kg mc./dobę u szczurów i do 3 mg/kg mc./dobę u psów (odpowiednio, około 5 i 3 razy przewyższających kliniczną ekspozycję u ludzi w oparciu o AUC).

Na podstawie wyników badań nieklinicznych przeprowadzonych na szczurach i psach uważa się, że palbocyklib może potencjalnie upośledzać funkcje rozrodcze i płodność u mężczyzn. Stwierdzono, że stosowanie palbocyklibu wpływa na jądra, najądrza, prostatę i pęcherzyk nasienny, powodując między innymi zmniejszenie masy narządów, ich zanik lub degenerację, hipospermię, gromadzenie się resztek komórkowych wewnątrz kanalików, zmniejszenie ruchliwości i gęstości plemników oraz zmniejszenie wydzielania. Takie objawy obserwowano u szczurów i (lub) psów na poziomie subterapeutycznym lub ≥ 9 -krotnie przewyższającym ekspozycję kliniczną u ludzi na podstawie AUC. Częściową odwracalność wpływu na samcze narządy rozrodcze zaobserwowano u szczurów i psów po, odpowiednio, 4- i 12-tygodniowym okresie niepodawania produktu leczniczego. Pomimo odnotowania powyższych działań niepożądanych na samcze narządy rozrodcze nie stwierdzono wpływu tego produktu leczniczego na kopulację lub płodność u samców szczurów przy założonych poziomach ekspozycji, 13 razy przewyższających ekspozycję kliniczną u ludzi na podstawie AUC.

Toksyczność rozwojowa

Palbocyklib jest odwracalnym inhibitorem kinaz zależnych od cyklin 4 i 6, które biorą udział w regulowaniu cyklu komórkowego. Stosowanie palbocyklibu w okresie ciąży może więc stwarzać ryzyko uszkodzenia płodu. Palbocyklib wykazywał działanie fetotoksyczne u ciężarnych zwierząt. W przypadku podawania dawek ≥ 100 mg/kg mc./dobę u szczurów obserwowano zwiększoną częstość występowania zmian szkieletowych (zwiększoną częstość występowania żebra na siódmym kręgu szyjnym). Zmniejszoną masę ciała płodów zaobserwowano u szczurów po podaniu toksycznej dla matki dawki 300 mg/kg mc./dobę (przewyższającej 3-krotnie kliniczną ekspozycję u ludzi na podstawie AUC), natomiast zwiększoną częstość występowania zmian szkieletowych, w tym małych paliczków w kończynie przedniej, zaobserwowano u królików po podaniu toksycznej dla matki dawki 20 mg/kg mc./dobę (przewyższającej 4-krotnie kliniczną ekspozycję u ludzi w oparciu o AUC). Nie badano rzeczywistego narażenia płodu ani przenikania produktu leczniczego przez łożysko.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna
Karboksymetyloskrobia sodowa typ A
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka kapsułki

Żelatyna
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Tytanu dwutlenek (E171)

Tusz do nadruku

Szelak
Tytanu dwutlenek (E171)
Amonu wodorotlenek (roztwór 28%)
Glikol propylenowy
Symetykon

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z PVC/PCTFE/PVC/aluminium zawierający 7 kapsułek twardych (1 kapsułka w gnieździe).
Każde pudełko zawiera 21 kapsułek twardych (3 blistry w opakowaniu) lub 63 kapsułki twarde (9 blistrów w opakowaniu).

Butelka z HDPE z zamknięciem z PP zawierająca 21 kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

IBRANCE 75 mg kapsułki twarde

EU/1/16/1147/001

EU/1/16/1147/002

EU/1/16/1147/007

IBRANCE 100 mg kapsułki twarde

EU/1/16/1147/003

EU/1/16/1147/004

EU/1/16/1147/008

IBRANCE 125 mg kapsułki twarde

EU/1/16/1147/005

EU/1/16/1147/006

EU/1/16/1147/009

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 9 listopada 2016

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IBRANCE 75 mg tabletki powlekane
IBRANCE 100 mg tabletki powlekane
IBRANCE 125 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

IBRANCE 75 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 75 mg palbocyklibu.

IBRANCE 100 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 100 mg palbocyklibu.

IBRANCE 125 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 125 mg palbocyklibu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

IBRANCE 75 mg tabletki powlekane

Okrągłe, jasnofioletowe tabletki powlekane o średnicy 10,3 mm z wytłoczonym napisem „Pfizer” z jednej strony i „PBC 75” z drugiej.

IBRANCE 100 mg tabletki powlekane

Owalne, zielone tabletki powlekane o wymiarach 15,0 x 8,0 mm z wytłoczonym napisem „Pfizer” z jednej strony i „PBC 100” z drugiej.

IBRANCE 125 mg tabletki powlekane

Owalne, jasnofioletowe tabletki powlekane o wymiarach 16,2 x 8,6 mm z wytłoczonym napisem „Pfizer” z jednej strony i „PBC 125” z drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy IBRANCE jest wskazany w leczeniu HR-dodatniego (receptor hormonalny), HER2-ujemnego (receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2) raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami:

- w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy;
- w skojarzeniu z fulwestrantem u kobiet po uprzedniej hormonoterapii (patrz punkt 5.1).

U kobiet w okresie przed- i okołomenopauzalnym hormonoterapię należy skojarzyć z agonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym IBRANCE powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Dawkowanie

Zalecana dawka palbocyklibu to 125 mg podawane raz na dobę przez 21 kolejnych dni, po których następuje 7 dni przerwy w leczeniu (schemat 3/1), co stanowi pełny cykl 28 dni. Leczenie produktem leczniczym IBRANCE należy kontynuować, dopóki pacjent odnosi korzyści z leczenia lub do wystąpienia nieakceptowalnych objawów toksyczności.

Podczas jednoczesnego stosowania z palbocyklibem, inhibitor aromatazy powinien być podawany zgodnie ze schematem dawkowania opisanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Leczenie kobiet w okresie przed- i okołomenopauzalnym palbocyklibem w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy należy zawsze skojarzyć z agonistą LHRH (patrz punkt 4.4).

Podczas jednoczesnego stosowania z palbocyklibem, zalecana dawka fulwestrantu to 500 mg podawane domięśniowo w dniach 1., 15. oraz 29., a następnie raz na miesiąc (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego zawierającego fulwestrant). Pacjentki w okresie przed- i okołomenopauzalnym przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego palbocyklibem i fulwestrantem oraz w jego trakcie powinny być leczone agonistami LHRH zgodnie z miejscową praktyką kliniczną.

Pacjentom należy zalecić przyjmowanie dawki produktu leczniczego każdego dnia o tej samej porze. Jeśli wystąpią wymioty lub pacjent zapomni przyjąć dawkę produktu leczniczego, nie powinien w tym samym dniu przyjmować dodatkowej dawki. Kolejną przepisaną dawkę produktu leczniczego należy przyjąć o zwykłej porze.

Dostosowanie dawki

Modyfikacja dawki produktu leczniczego IBRANCE jest zalecana w oparciu o indywidualny profil bezpieczeństwa i tolerancji.

Ograniczenie niektórych działań niepożądanych może wymagać tymczasowego przerwania lub opóźnienia przyjęcia dawki i (lub) zmniejszenia dawki albo całkowitego zaprzestania stosowania produktu leczniczego, jak zostało to przedstawione na schematach zmniejszania dawki zamieszczonych w Tabelach 1, 2 i 3 (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Tabela 1. Zalecane dostosowanie dawki produktu IBRANCE ze względu na działania niepożądane

Poziom dawki	Dawka
Zalecana dawka	125 mg/dobę
Pierwsze zmniejszenie dawki	100 mg/dobę
Drugie zmniejszenie dawki	75 mg/dobę*

* Jeśli konieczne jest dalsze zmniejszenie dawki poniżej 75 mg/dobę, należy przerwać leczenie.

Pełną morfologię krwi należy wykonać przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym IBRANCE i na początku każdego cyklu terapii, jak również w dniu 15. pierwszych 2 cykli oraz według wskazań klinicznych.

U pacjentów, u których w pierwszych 6 cyklach leczenia wystąpi neutropenia w maksymalnym nasileniu 1. lub 2. stopnia, pełną morfologię krwi należy wykonać co 3 miesiące w kolejnych cyklach, przed rozpoczęciem każdego cyklu oraz według wskazań klinicznych.

Zaleca się, aby produkt leczniczy IBRANCE podawać pacjentom, u których bezwzględna liczba neutrofili (ANC) wynosi $\geq 1000/\text{mm}^3$, a liczba płytek krwi $\geq 50\,000/\text{mm}^3$.

Tabela 2. Dostosowanie dawki produktu IBRANCE – toksyczność hematologiczna

Stopień CTCAE	Modyfikacje dawki
Stopień 1 lub 2	Modyfikacja dawki nie jest wymagana.
Stopień 3 ^a	<p><u>Dzień 1. cyklu</u> Wstrzymać podawanie IBRANCE do poprawy stanu zdrowia do stopnia ≤ 2., a następnie powtórzyć pełną morfologię krwi w ciągu 1 tygodnia. Po uzyskaniu poprawy stanu zdrowia do stopnia ≤ 2. rozpocząć kolejny cykl tą samą dawką.</p> <p><u>Dzień 15. pierwszych 2 cykli</u> W przypadku wystąpienia toksyczności 3. stopnia w dniu 15. kontynuować podawanie IBRANCE <i>aktualnie przyjmowaną dawką</i> do zakończenia cyklu, a następnie powtórzyć pełną morfologię krwi w dniu 22. W przypadku wystąpienia toksyczności 4. stopnia w dniu 22. postępować zgodnie z poniższymi wytycznymi dotyczącymi dostosowywania dawki w przypadku toksyczności 4. stopnia.</p> <p>W przypadku powolnego (> 1 tygodnia) ustępowania objawów neutropenii stopnia 3. lub neutropenii stopnia 3. nawracającej w 1. dniu kolejnych cykli należy rozważyć zmniejszenie dawki.</p>
Stopień 3 ANC ^b (< 1000 do $500/\text{mm}^3$) + gorączka $\geq 38,5^\circ\text{C}$ i (lub) zakażenie	W dowolnym czasie: Wstrzymać podawanie IBRANCE do złagodzenia objawów do stopnia ≤ 2 . Wznović przyjmowanie produktu w kolejnej mniejszej dawce.
Stopień 4 ^a	W dowolnym czasie: Wstrzymać podawanie IBRANCE do złagodzenia objawów do stopnia ≤ 2 . Wznović przyjmowanie produktu w kolejnej mniejszej dawce.

Stopnie według CTCAE wersja 4.0.

ANC = absolute neutrophil counts (całkowita liczba neutrofilów); CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (Kryteria opisujące działania niepożądane); DGN = dolna granica normy

^a Tabela odnosi się do wszystkich hematologicznych działań niepożądanych z wyjątkiem limfopenii (o ile nie wiąże się ze zdarzeniami klinicznymi, np. zakażeniami oportunistycznymi).

^b ANC: stopień 1: $\text{ANC} < \text{DGN} - 1500/\text{mm}^3$; stopień 2: $\text{ANC} 1000 - < 1500/\text{mm}^3$; stopień 3: $\text{ANC} 500 - < 1000/\text{mm}^3$; stopień 4: $\text{ANC} < 500/\text{mm}^3$.

Tabela 3. Dostosowanie dawki produktu IBRANCE – toksyczność niehematologiczna

Stopień CTCAE	Modyfikacje dawki
Stopień 1 lub 2	Modyfikacja dawki nie jest wymagana.
Toksyczność niehematologiczna stopnia ≥ 3 . (jeśli utrzymuje się pomimo leczenia)	<p>Wstrzymać do czasu złagodzenia objawów do:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stopnia ≤ 1; • stopnia ≤ 2. (o ile nie uznano za zagrożenie bezpieczeństwa pacjenta) <p>Wznović przyjmowanie produktu w kolejnej mniejszej dawce.</p>

Stopnie według CTCAE wersja 4.0.

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (Kryteria opisujące działania niepożądane)

U pacjentów z ciężką postacią choroby śródmiąższowej płuc/zapalenia płuc należy całkowicie zaprzestać stosowania produktu leczniczego IBRANCE (patrz punkt 4.4).

Szczególne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowywania dawki produktu leczniczego IBRANCE u pacjentów w wieku ≥ 65 lat (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowywania dawki produktu leczniczego IBRANCE u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasy A i B wg klasyfikacji Childa-Pugh). U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg klasyfikacji Childa-Pugh) zalecana dawka produktu leczniczego IBRANCE to 75 mg raz na dobę według schematu 3/1 (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawki produktu leczniczego IBRANCE u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny [CrCl] ≥ 15 ml/min). Nie ma wystarczających danych dotyczących pacjentów wymagających hemodializ, aby wydać jakiegokolwiek zalecenia dotyczące dostosowywania dawki (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego IBRANCE u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy IBRANCE należy stosować doustnie. Tabletki można przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia (patrz punkt 5.2). Palbocyklibu nie należy przyjmować z grejpfrutami lub sokiem grejpfrutowym (patrz punkt 4.5).

Tabletki IBRANCE należy połykać w całości (przed połknięciem nie wolno ich żuć, kruszyć ani przełamywać). Tabletki nie należy przyjąć, jeśli jest rozkruszona, pęknięta lub została w jakikolwiek inny sposób uszkodzona.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Stosowanie produktów zawierających ziele dziurawca zwyczajnego (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Kobiety w wieku przed- i okołomenopauzalnym

Ze względu na mechanizm działania inhibitorów aromatazy, u kobiet w wieku przed- i okołomenopauzalnym, którym produkt leczniczy IBRANCE podawany jest w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy, obowiązkowa jest ablacja lub zahamowanie czynności jajników z zastosowaniem agonisty LHRH. Skojarzone stosowanie palbocyklibu z fulwestrantem u kobiet w wieku przed- i okołomenopauzalnym było badane tylko w skojarzeniu z agonistami LHRH.

Krytyczna choroba z przerzutami do narządów trzewnych

Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności palbocyklibu u pacjentów z krytyczną chorobą z przerzutami do narządów trzewnych (patrz punkt 5.1).

Zaburzenia hematologiczne

U pacjentów, u których wystąpiły objawy neutropenii w stopniu 3 lub 4, zalecane jest przerwanie leczenia lub zmniejszenie dawki, bądź też opóźnienie rozpoczęcia cykli leczenia. Pacjentów należy odpowiednio monitorować (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Choroba śródmiąższowa płuc/zapalenie płuc

U pacjentów leczonych produktem leczniczym IBRANCE, którzy są jednocześnie poddawani hormonoterapii może wystąpić ciężka, zagrażająca życiu lub prowadząca do zgonu choroba śródmiąższowa płuc i (lub) zapalenie płuc.

W badaniach klinicznych (PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3) u pacjentów leczonych produktem leczniczym IBRANCE przypadki choroby śródmiąższowej płuc i (lub) zapalenia płuc o dowolnym stopniu nasilenia zgłoszono u 1,4% pacjentów, stopnia 3. — u 0,1% pacjentów, a przypadków stopnia 4. lub zakończonych zgonem nie zgłoszono. Kolejne przypadki choroby śródmiąższowej płuc i (lub) zapalenia płuc, w tym zakończone zgonem zgłaszano po wprowadzeniu produktu do obrotu (patrz punkt 4.8).

Pacjentów należy obserwować w celu wykrycia objawów ze strony płuc wskazujących na chorobę śródmiąższową płuc i (lub) zapalenie płuc (np. hipoksji, kaszlu, duszności). U pacjentów z nowymi lub nasilającymi się objawami zaburzeń czynności układu oddechowego oraz u pacjentów, u których występuje podejrzenie rozwoju choroby śródmiąższowej płuc i (lub) zapalenia płuc, leczenie produktem IBRANCE należy niezwłocznie przerwać, a pacjentów poddać ocenie. U pacjentów z ciężką postacią choroby śródmiąższowej płuc lub zapalenia płuc należy całkowicie zaprzestać stosowania produktu leczniczego IBRANCE (patrz punkt 4.2).

Zakażenia

Ponieważ produkt leczniczy IBRANCE wykazuje właściwości mielosupresyjne, może powodować u pacjentów większą skłonność do zakażeń.

W randomizowanych badaniach klinicznych zakażenia zgłaszano częściej u pacjentów leczonych produktem IBRANCE, niż u pacjentów leczonych w odpowiedniej grupie kontrolnej. Zakażenia w stopniu ciężkości 3 oraz 4 występowały odpowiednio u 5,6% oraz 0,9% pacjentów leczonych produktem IBRANCE w dowolnej kombinacji produktów leczniczych (patrz punkt 4.8).

Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia objawów zakażeń i odpowiednio leczyć (patrz punkt 4.2).

Lekarze powinni poinformować pacjentów, aby niezwłocznie zgłaszali wszelkie epizody gorączki.

Zaburzenia czynności wątroby

Produkt leczniczy IBRANCE należy stosować ostrożnie u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, ściśle monitorując objawy toksyczności (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Produkt leczniczy IBRANCE należy stosować ostrożnie u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, ściśle monitorując objawy toksyczności (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów lub induktorów CYP3A4

Silne inhibitory CYP3A4 mogą prowadzić do nasilenia objawów toksyczności (patrz punkt 4.5). Podczas leczenia palbocyklibem należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A. Jednoczesne stosowanie należy rozważyć dopiero po starannej ocenie potencjalnych korzyści i ryzyka. Jeżeli stosowanie z silnym inhibitorem CYP3A4 jest nieuniknione, należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego IBRANCE do 75 mg raz na dobę. Po przerwaniu podawania silnego inhibitora należy zwiększyć dawkę produktu leczniczego IBRANCE (po 3–5 okresach półtrwania inhibitora) do dawki stosowanej przed rozpoczęciem leczenia silnym inhibitorem CYP3A (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie induktorów CYP3A może prowadzić do zmniejszenia ekspozycji na palbocyklib, a w konsekwencji do braku skuteczności. W związku z tym należy unikać jednoczesnego stosowania palbocyklibu z silnymi induktorami CYP3A4. Nie ma potrzeby dostosowywania dawki w przypadku jednoczesnego podawania palbocyklibu z umiarkowanymi induktorami CYP3A (patrz punkt 4.5).

Kobiety w wieku rozrodczym lub ich partnerzy

Podczas stosowania produktu leczniczego IBRANCE kobiety w wieku rozrodczym lub ich partnerzy muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji (patrz punkt 4.6).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Palbocyklib jest metabolizowany głównie przez CYP3A i enzym sulfotransferazę SULT2A1. *In vivo* palbocyklib jest słabym, zależnym od czasu inhibitorem CYP3A.

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę palbocyklibu

Wpływ inhibitorów CYP3A

Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek 200 mg itrakonazolu i pojedynczej dawki 125 mg palbocyklibu spowodowało zwiększenie całkowitej ekspozycji na palbocyklib (AUC_{inf}) i maksymalnego stężenia (C_{max}) odpowiednio o około 87% i 34% w stosunku do podawania pojedynczej dawki 125 mg palbocyklibu w monoterapii.

Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A, w tym między innymi: klarytromycyny, indynawiru, itrakonazolu, ketokonazolu, lopinawiru/rytonawiru, nefazodonu, nelfinawiru, posakonazolu, sakwinawiru, telaprewiru, telitromycyny i worykonazolu, jak również grejpfrutów lub soku grejpfrutowego (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Nie ma konieczności dostosowywania dawki w przypadku łagodnych i umiarkowanych inhibitorów CYP3A.

Wpływ induktorów CYP3A

Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek 600 mg ryfampicyny i pojedynczej dawki 125 mg palbocyklibu spowodowało zmniejszenie AUC_{inf} i C_{max} palbocyklibu odpowiednio o 85% i 70% w stosunku do podawania pojedynczej dawki 125 mg palbocyklibu w monoterapii.

Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP3A, w tym między innymi: karbamazepiny, enzalutamidu, fenytoiny, ryfampicyny i ziela dziurawca zwyczajnego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek dobowych 400 mg modafinilu, umiarkowanego induktora CYP3A, i pojedynczej dawki 125 mg produktu leczniczego IBRANCE spowodowało zmniejszenie AUC_{inf} i C_{max} palbocyklibu odpowiednio o 32% i 11% w stosunku do podawania pojedynczej dawki 125 mg produktu leczniczego IBRANCE w monoterapii. Nie ma potrzeby dostosowywania dawki w przypadku podawania umiarkowanych induktorów CYP3A (patrz punkt 4.4).

Wpływ na leki hamujące wydzielanie kwasu żołądkowego

Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek rabeprazolu, inhibitora pompy protonowej (IPP), z jedną tabletką 125 mg produktu IBRANCE na czczo nie miało wpływu na szybkość i ilość wchłaniania palbocyklibu w porównaniu z przyjęciem samej tabletki 125 mg produktu IBRANCE.

W związku ze zmniejszonym wpływem na pH żołądka antagonistów receptora H₂ i działających miejscowo leków zobojętniających kwas żołądkowy w porównaniu do IPP nie oczekuje się klinicznie

istotnego wpływu antagonistów receptora H2 lub miejscowo działających leków zobojętniających na ekspozycję palbocyklibu.

Wpływ palbocyklibu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Palbocyklib w dawce 125 mg/dobę w stanie stacjonarnym jest słabym, zależnym od czasu inhibitorem CYP3A. Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek palbocyklibu z midazolamem spowodowało zwiększenie AUC_{inf} oraz C_{max} midazolamu odpowiednio o 61% i 37% w porównaniu do podawania midazolamu w monoterapii.

Może zaistnieć konieczność zmniejszenia dawki wrażliwych na metabolizm substratów CYP3A o wąskim indeksie terapeutycznym (np. alfentanylu, cyklosporyny, dihydroergotaminy, ergotaminy, ewerolimusu, fentanylu, pimozydu, chinidyny, syrolimusu i takrolimusu) w przypadku jednoczesnego podawania z produktem leczniczym IBRANCE, ponieważ IBRANCE może zwiększać ich ekspozycję.

Interakcje farmakologiczne między palbocyklibem i letrozolem

Dane z oceny interakcji farmakologicznych w badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z rakiem piersi wykazały brak interakcji między palbocyklibem i letrozolem w przypadku jednoczesnego podawania tych produktów leczniczych.

Wpływ tamoksyfenu na ekspozycję na palbocyklib

Dane z badania interakcji farmakologicznych prowadzonego z udziałem zdrowych mężczyzn wykazały, że ekspozycje na palbocyklib były podobne w przypadku jednoczesnego podawania pojedynczej dawki palbocyklibu z wielokrotnymi dawkami tamoksyfenu oraz palbocyklibu w monoterapii.

Interakcje farmakologiczne między palbocyklibem i fulwestrantem

Dane z badania klinicznego z udziałem pacjentów z rakiem piersi wykazały brak istotnych klinicznie interakcji między palbocyklibem i fulwestrantem, gdy oba te produkty lecznicze były podawane jednocześnie.

Interakcje farmakologiczne między palbocyklibem i doustnymi środkami antykoncepcyjnymi

Nie przeprowadzono badań interakcji farmakologicznych palbocyklibu z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi (patrz punkt 4.6).

Badania *in vitro* z uwzględnieniem nośników

W oparciu o dane z badań *in vitro* przewiduje się, że palbocyklib hamuje transport regulowany przez jelitową glikoproteinę P (P-gp) i białko oporności raka piersi (BCRP). Z tego względu jednoczesne podawanie palbocyklibu z produktami leczniczymi, które są substratami P-gp (np. digoksyną, dabigatranem, kolchicyną) lub BCRP (np. prawastatyną, rozuwastatyną, sulfasalazyną), może zwiększać ich efekt terapeutyczny i działania niepożądane.

W oparciu o dane z badań *in vitro* palbocyklib może hamować wychwyt nośnika kationu organicznego OCT1, a następnie zwiększać ekspozycję na substraty tego nośnika (np. metforminę).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/ antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym, które przyjmują ten produkt leczniczy lub ich partnerzy płci męskiej powinni stosować odpowiednie metody antykoncepcji (np. podwójne zabezpieczenie) w trakcie leczenia i przez co najmniej 3 tygodnie (kobiety) lub 14 tygodni (mężczyźni) po jego zakończeniu

(patrz punkt 4.5).

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania palbocyklibu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Produkt leczniczy IBRANCE nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

Ani u ludzi, ani na zwierzętach nie przeprowadzono badań oceniających wpływ palbocyklibu na wytwarzanie mleka, obecność palbocyklibu w mleku ludzkim i wpływ palbocyklibu na dziecko karmione piersią. Nie wiadomo, czy palbocyklib przenika do mleka ludzkiego. Pacjentki otrzymujące palbocyklib nie powinny karmić piersią.

Płodność

Nie stwierdzono wpływu na cykl rujowy (samice szczurów), ani kopulację i płodność u szczurów (samce lub samice) w nieklinicznych badaniach nad reprodukcją. Nie uzyskano jednak żadnych danych klinicznych dotyczących płodności u ludzi. Wyniki badań dotyczących męskich narządów rozrodczych (zwyrodnienie kanalików nasiennych w jądrach, hipospermia najądrzy, zmniejszona ruchliwość plemników i gęstość nasienia oraz zmniejszone wydzielanie gruczołu krokowego) uzyskane w nieklinicznych badaniach bezpieczeństwa wykazały, że stosowanie palbocyklibu może negatywnie wpływać na płodność u mężczyzn (patrz punkt 5.3). W związku z tym przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym IBRANCE mężczyźni powinni rozważyć przechowywanie nasienia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy IBRANCE wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Produkt leczniczy IBRANCE może jednak powodować zmęczenie i w związku z tym pacjenci powinni zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu leczniczego IBRANCE został ustalony na podstawie danych zebranych od 872 pacjentów z HR-dodatnim, HER2-ujemnym zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami, którzy otrzymywali palbocyklib w skojarzeniu z hormonoterapią (N=527 w połączeniu z letrozolem i N=345 w połączeniu z fulwestrantem) w randomizowanych badaniach klinicznych.

Najczęściej występującymi ($\geq 20\%$) działaniami niepożądanymi o dowolnym stopniu ciężkości zgłaszanymi u pacjentów otrzymujących palbocyklib w randomizowanych badaniach klinicznych były: neutropenia, zakażenia, leukopenia, zmęczenie, nudności, zapalenie jamy ustnej, niedokrwistość, biegunka, łysienie i małopłytkowość. Najczęściej występującymi ($\geq 2\%$) działaniami niepożądanymi palbocyklibu w stopniu ciężkości ≥ 3 były: neutropenia, leukopenia, zakażenia, niedokrwistość, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), zmęczenie i zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT).

Dawkę zmniejszono lub zmodyfikowano z powodu jakiegokolwiek działania niepożądanego u 38,4% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy IBRANCE w randomizowanych badaniach klinicznych, niezależnie od kombinacji produktów leczniczych.

Stosowanie produktu leczniczego trwale przerwano z powodu wystąpienia jakiegokolwiek działania niepożądanego u 5,2% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy IBRANCE w randomizowanych badaniach klinicznych, niezależnie od kombinacji produktów leczniczych.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W Tabeli 4 przedstawiono działania niepożądane zebrane na podstawie danych pacjentów biorących udział w 3 randomizowanych badaniach klinicznych. Mediana czasu trwania leczenia palbocyklibem na podstawie danych w momencie ostatecznej analizy całkowitego przeżycia (OS) wynosiła 14,8 miesiąca.

W Tabeli 5 przedstawiono odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych stwierdzone w połączonych zbiorach danych pochodzących z 3 badań z randomizacją.

Działania niepożądane podano według klasyfikacji układów i narządów oraz kategorii częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) i niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane zostały uszeregowane według malejącego nasilenia.

Tabela 4. Działania niepożądane zebrane z 3 randomizowanych badaniach klinicznych (N=872)

Klasyfikacja układów i narządów Częstość Preferowane terminy ^a (PT)	Wszystkie stopnie n (%)	Stopień 3 n (%)	Stopień 4 n (%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze <i>Bardzo często</i> Zakażenia ^b	516 (59,2)	49 (5,6)	8 (0,9)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego <i>Bardzo często</i> Neutropenia ^c Leukopenia ^d Niedokrwistość ^e Małopłytkowość ^f <i>Często</i> Gorączka neutropeniczna	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)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania <i>Bardzo często</i> Zmniejszenie apetytu	152 (17,4)	8 (0,9)	0 (0,0)
Zaburzenia układu nerwowego <i>Często</i> Zaburzenia smaku	79 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zaburzenia oka <i>Często</i> Niewyraźne widzenie Zwiększone łzawienie Zespół suchego oka	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)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia <i>Często</i> Krwawienie z nosa ILD/zapalenie płuc ^{*,i}	77 (8,8) 12 (1,4)	0 (0,0) 1 (0,1)	0 (0,0) 0 (0,0)
Zaburzenia żołądka i jelit <i>Bardzo często</i> Zapalenie jamy ustnej ^g Nudności Biegunka Wymioty	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)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej <i>Bardzo często</i> Wysypka ^h	158 (18,1)	7 (0,8)	0 (0,0)

Klasyfikacja układów i narządów Częstość Preferowane terminy ^a (PT)	Wszystkie stopnie n (%)	Stopień 3 n (%)	Stopień 4 n (%)
Łysienie	234 (26,8)	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Suchość skóry	93 (10,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Niezbyt często</i>			
Toczeń rumieniowaty skórny*	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
<i>Bardzo często</i>			
Zmęczenie	362 (41,5)	23 (2,6)	2 (0,2)
Astenia	118 (13,5)	14 (1,6)	1 (0,1)
Gorączka	115 (13,2)	1 (0,1)	0 (0,0)
Badania diagnostyczne			
<i>Bardzo często</i>			
Zwiększenie aktywności ALAT	92 (10,6)	18 (2,1)	1 (0,1)
Zwiększenie aktywności AspAT	99 (11,4)	25 (2,9)	0 (0,0)

ALAT = aminotransferaza alaninowa; AspAT = aminotransferaza asparaginianowa; ILD = choroba śródmiąższowa płuc; N/n = liczba pacjentów

* Działanie niepożądane zidentyfikowane po wprowadzeniu produktu do obrotu.

^a PT zostały wymienione zgodnie z klasyfikacją MedDRA 17.1.

^b Zakażenia obejmują wszystkie PT uwzględnione w Zakażeniach i zarażeniach pasożytniczych zgodnie z Klasyfikacją układów i narządów.

^c Neutropenia obejmuje następujące PT: neutropenia, zmniejszenie liczby neurofilów.

^d Leukopenia obejmuje następujące PT: leukopenia, zmniejszenie liczby leukocytów.

^e Niedokrwistość obejmuje następujące PT: niedokrwistość, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie hematokrytu.

^f Małopłytkowość obejmuje następujące PT: małopłytkowość, zmniejszenie liczby płytek krwi.

^g Zapalenie jamy ustnej obejmuje następujące PT: aftowe zapalenie jamy ustnej, zapalenie warg, zapalenie języka, glossodynia, owrzodzenia jamy ustnej, zapalenie błon śluzowych, ból w jamie ustnej, dyskomfort jamy ustnej i gardła, ból jamy ustnej i gardła, zapalenie jamy ustnej.

^h Wysypka obejmuje następujące PT: wysypka, wysypka grudkowo-plamista, swędząca wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka grudkowa, zapalenie skóry, wysypka trądzikopodobna, toksyczne wykwity skórne.

ⁱ ILD/zapalenie płuc obejmuje wszystkie zgłoszone PT ujęte w wąskim zakresie znaczeniowym terminu standaryzowanego MedDRA „choroba śródmiąższowa płuc”.

Tabela 5. Odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych stwierdzone w połączonych zbiorach danych pochodzących z 3 badań z randomizacją (N = 872)

Odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych	IBRANCE plus letrozol albo fulwestrant			Grupy porównawcze*		
	Wszystkie stopnie nasilenia %	Stopień 3 %	Stopień 4 %	Wszystkie stopnie nasilenia %	Stopień 3 %	Stopień 4 %
Zmniejszenie liczby WBC	97,4	41,8	1,0	26,2	0,2	0,2
Zmniejszenie liczby neutrofili	95,6	57,5	11,7	17,0	0,9	0,6
Niedokrwistość	80,1	5,6	nd.	42,1	2,3	nd.
Zmniejszenie liczby płytek krwi	65,2	1,8	0,5	13,2	0,2	0,0
Zwiększona aktywność AspAT	55,5	3,9	0,0	43,3	2,1	0,0
Zwiększona aktywność ALAT	46,1	2,5	0,1	33,2	0,4	0,0

WBC = krwinki białe; AspAT = aminotransferaza asparaginianowa; ALAT = aminotransferaza alaninowa; N = liczba pacjentów; nd. = nie dotyczy.

Uwaga: Nasilenie odchylen w wynikach badań laboratoryjnych stopniowane jest według klasyfikacji NCI CTCAE wersja 4.0.

* letrozol lub fulwestrant

Opis wybranych działań niepożądanych

Ogółem, neutropenię dowolnego stopnia stwierdzono u 716 (82,1%) pacjentów otrzymujących produkt leczniczy IBRANCE, niezależnie od kombinacji produktów leczniczych. Neutropenię stopnia 3. odnotowano u 500 (57,3%) pacjentów, natomiast neutropenię stopnia 4. odnotowano u 97 (11,1%) pacjentów (patrz Tabela 4).

Mediana czasu do wystąpienia pierwszego epizodu neutropenii dowolnego stopnia wynosiła 15 dni (12–700 dni), a mediana czasu trwania neutropenii stopnia ≥ 3 . wynosiła 7 dni we wszystkich 3 randomizowanych badaniach klinicznych.

Gorączkę neutropeniczną odnotowano u 0,9% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy IBRANCE w skojarzeniu z fulwestrantem oraz u 1,7% pacjentów otrzymujących palbocyklib w skojarzeniu z letrozolem.

Neutropenię z gorączką odnotowano u około 2% pacjentów poddanych działaniu produktu leczniczego IBRANCE, biorąc pod uwagę cały program badań klinicznych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania palbocyklibu mogą wystąpić zarówno objawy toksyczności ze strony przewodu pokarmowego (np. nudności, wymioty), jak i toksyczność hematologiczna (np. neutropenia). Należy wówczas zastosować u pacjenta ogólne leczenie wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: L01XE33.

Mechanizm działania

Palbocyklib jest wysoce selektywnym, odwracalnym inhibitorem kinaz zależnych od cyklin (CDK) 4 i 6. Cyklina D1 i CDK4/6 są aktywowane poprzez różnorodne szlaki sygnałowe, co w konsekwencji prowadzi do proliferacji komórek.

Działanie farmakodynamiczne

Poprzez hamowanie aktywności CDK4/6, palbocyklib zmniejsza proliferację komórek, blokując przejście cyklu komórkowego z fazy G1 do fazy S. Wyniki testów palbocyklibu w panelu molekularnie profilowanych linii komórkowych raka piersi wykazały wysoką aktywność wobec luminalnych nowotworów piersi, a zwłaszcza nowotworów piersi ER-dodatnich. W badanych liniach komórkowych utrata funkcji białka retinoblastomy (Rb) była związana z mniejszą aktywnością palbocyklibu. Jednak w badaniu obserwacyjnym ze świeżymi próbkami guza nie zaobserwowano związku między ekspresją RB1 a odpowiedzią na nowotwór. Podobnie nie zaobserwowano związku podczas badania odpowiedzi na palbocyklib w modelach *in vivo* z wykorzystaniem ksenograftów

pobranym od pacjentów (modele PDX). Dostępne dane kliniczne zostały umieszczone w punkcie dotyczącym skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania (patrz punkt 5.1).

Elektrofizjologia serca

Wpływ palbocyklibu na odstęp QT skorygowany dla częstości rytmu serca (QTc) został oceniony na podstawie zsynchronizowanego zapisu EKG oceniającego zmianę od wartości początkowej oraz odpowiadających temu danych farmakokinetycznych zebranych od 77 pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi. Palbocyklib nie powodował klinicznie istotnego wydłużenia QTc w zalecanej dawce 125 mg na dobę (schemat 3/1).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Randomizowane badanie kliniczne III fazy PALOMA-2: IBRANCE w skojarzeniu z letrozolem

Skuteczność palbocyklibu w skojarzeniu z letrozolem w porównaniu do letrozolu w skojarzeniu z placebo oceniano w międzynarodowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo, wielośrodkowym badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych z udziałem kobiet z ER-dodatnim, HER2-ujemnym miejscowo zaawansowanym rakiem piersi niepodlegającym resekcji lub radioterapii z intencją wyleczenia albo rakiem piersi z przerzutami, które nie były wcześniej poddawane systemowemu leczeniu przeciwnowotworowemu z powodu choroby zaawansowanej.

Łącznie 666 kobiet w okresie pomenopauzalnym zostało losowo przydzielonych w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej palbocyklib w skojarzeniu z letrozolem lub do grupy otrzymującej placebo w skojarzeniu z letrozolem i poddanych stratyfikacji w zależności od miejsca występowania choroby (nowotwór z przerzutami do narządów trzewnych w porównaniu do nowotworu bez przerzutów do narządów trzewnych), okresu wolnego od choroby od zakończenia terapii (neo)adjuwantowej do nawrotu choroby (*de novo* z przerzutami w porównaniu do ≤ 12 miesięcy w porównaniu do >12 miesięcy) oraz w zależności od rodzaju wcześniej stosowanych (neo)adjuwantowych terapii przeciwnowotworowych (stosowana wcześniej hormonoterapia w porównaniu do niestosowanej wcześniej hormonoterapii). Pacjentki z zaawansowanym, objawowym rozsiewem do narządów trzewnych, które były narażone na wystąpienie w krótkim czasie powikłań zagrażających życiu (w tym pacjentki z rozległymi, niekontrolowanymi wysiękami [opłucnowym, osierdziowym, otrzewnowym], zapaleniem naczyń chłonnych płucnych i z ponad 50% zajęciem wątroby) nie zostały włączone do badania.

Pacjentki przez cały czas były poddawane ustalonemu leczeniu aż do wystąpienia obiektywnej progresji choroby, nasilenia objawów choroby, niedopuszczalnej toksyczności, zgonu lub wycofania zgody na udział w badaniu klinicznym, którekolwiek nastąpiło pierwsze. Zamiana między grupami leczenia nie była dozwolona.

Pacjentki z grup leczenia otrzymujących palbocyklib w skojarzeniu z letrozolem oraz placebo w skojarzeniu z letrozolem zostały bardzo dobrze dopasowane pod względem wyjściowych cech demograficznych i prognostycznych. Mediana wieku pacjentek uczestniczących w tym badaniu wynosiła 62 lata (zakres 28; 89); 48,3% pacjentek otrzymywało chemioterapię, 56,3% otrzymywało terapię antyhormonalną w leczeniu (neo)adjuwantowym przed rozpoznaniem u nich zaawansowanego raka piersi, natomiast 37,2 % pacjentek nie otrzymywało wcześniej systemowego leczenia (neo)adjuwantowego. U większości pacjentek (97,4%) stwierdzono przerzuty nowotworowe na początku badania, przy czym u 23,6% pacjentek stwierdzono przerzuty jedynie do kości, natomiast u 49,2% pacjentek wystąpiły przerzuty do narządów trzewnych.

Pierwszorzędnym punktem końcowym badania był czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS), oceniany przez badacza według kryteriów oceny odpowiedzi w guzach litych (ang. Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST) wersja 1.1. Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności uwzględniały obiektywną odpowiedź (OR), odsetek korzyści klinicznych (CBR), bezpieczeństwo oraz zmiany w jakości życia (QoL).

W dniu zaprzestania gromadzenia danych, 26 lutego 2016, w badaniu zrealizowano podstawowy cel, jakim było wydłużenie PFS. Odnotowany współczynnik hazardu (HR) wyniósł 0,576 (95% przedział ufności [CI]: 0,46; 0,72) na korzyść palbocyklibu w skojarzeniu z letrozolem; jednostronna wartość $p < 0,000001$ w stratyfikowanym teście log-rank. Zaktualizowaną analizę pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych przeprowadzono po dodatkowych 15 miesiącach okresu kontrolnego (data zaprzestania gromadzenia danych: 31 maja 2017). Łącznie odnotowano 405 zdarzeń PFS, w tym 245 zdarzeń (55,2%) w grupie otrzymującej palbocyklib z letrozolem oraz 160 zdarzeń (72,1%) w grupie porównawczej.

W tabeli 6 przedstawiono wyniki oceny skuteczności oparte na pierwotnej i zaktualizowanej analizie danych z badania PALOMA-2 ocenianych przez badacza oraz niezależną komisję.

Tabela 6. PALOMA-2 (populacja pacjentek zakwalifikowanych do leczenia, ITT) – wyniki dotyczące skuteczności oparte na danych z dnia zaprzestania ich gromadzenia do analizy pierwotnej oraz zaktualizowanej

	Analiza pierwotna (dzień zaprzestania gromadzenia danych: 26 lutego 2016)		Analiza zaktualizowana (dzień zaprzestania gromadzenia danych: 31 maja 2017)	
	IBRANCE plus letrozol (N = 444)	Placebo plus letrozol (N = 222)	IBRANCE plus letrozol (N = 444)	Placebo plus letrozol (N = 222)
Czas przeżycia wolny od progresji choroby według oceny badacza				
Liczba zdarzeń (%)	194 (43,7)	137 (61,7)	245 (55,2)	160 (72,1)
Mediana PFS [miesiące (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)
Współczynnik ryzyka [(95% CI) i wartość p]	0,576 (0,463; 0,718), p < 0,000001		0,563 (0,461; 0,687), p < 0,000001	
Czas przeżycia wolny od progresji choroby według niezależnej oceny				
Liczba zdarzeń (%)	152 (34,2)	96 (43,2)	193 (43,5)	118 (53,2)
Mediana PFS [miesiące (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)
Współczynnik ryzyka (95% CI) i wartość p w teście jednostronnym	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* choroba mierzalna [% (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)

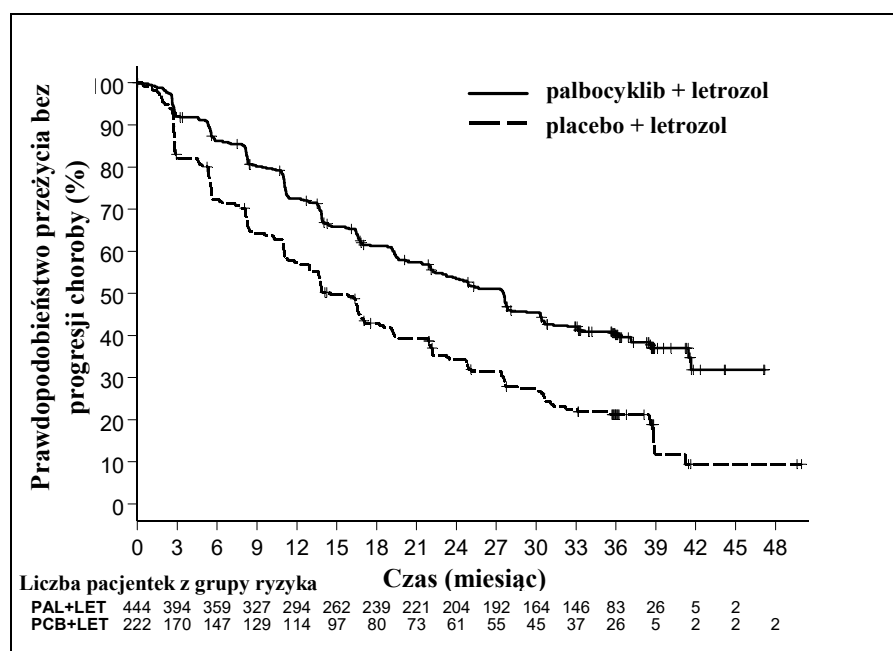
N = liczba pacjentek; CI = przedział ufności; NE = nie do oszacowania; OR = obiektywna odpowiedź;

CBR = odpowiedź korzystna klinicznie; PFS = czas przeżycia wolny od progresji choroby

* Wyniki dotyczące drugorzędowych punktów końcowych oparto na potwierdzonych i niepotwierdzonych odpowiedziach na leczenie ocenianych według kryteriów RECIST 1.1.

Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające PFS w oparciu o zaktualizowane dane z dnia zaprzestania gromadzenia danych, 31 maja 2017, przedstawiono na rysunku 1 poniżej.

Rysunek 1. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające przeżycie bez progresji choroby (ocena badacza, populacja ITT) – badanie PALOMA-2 (31 maja 2017)



PAL = palbocyclob; LET = letrozol; PCB = placebo

W celu sprawdzenia wewnętrznej spójności efektów leczenia przeprowadzono szereg analiz PFS we wcześniej zdefiniowanych, w oparciu o czynniki prognostyczne oraz charakterystykę wyjściową, podgrupach. Zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu na korzyść schematu leczenia opartego na skojarzeniu palbocyclobu z letrozolem obserwowano we wszystkich poszczególnych podgrupach zdefiniowanych za pomocą czynników stratyfikacji i charakterystyki wyjściowej zarówno w analizie pierwotnej, jak i zaktualizowanej.

Biorąc pod uwagę dane uzyskane w dniu zaprzestania gromadzenia danych, 31 maja 2017, zmniejszenie ryzyka w dalszym ciągu utrzymywało się w następujących podgrupach: (1) u pacjentek z przerzutami do narządów trzewnych [HR = 0,62 (95% CI: 0,47; 0,81), mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (mPFS) 19,3 wobec 12,3 miesiąca] lub bez przerzutów do narządów trzewnych [HR = 0,50 (95% CI: 0,37, 0,67), mPFS = 35,9 miesiąca wobec 17,0 miesięcy] oraz (2) u pacjentek z przerzutami jedynie do kości [HR = 0,41 (95% CI: 0,26; 0,63], mPFS = 36,2 miesiąca wobec 11,2 miesiąca) lub bez przerzutów jedynie do kości [HR 0,62 (95% CI: 0,50; 0,78), mPFS = 24,2 miesiąca wobec 14,5 miesiąca]. Podobnie zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu w grupie pacjentek otrzymujących palbocyclob w skojarzeniu z letrozolem odnotowano u 512 pacjentek z rakiem wykazującym ekspresję białka Rb w badaniu immunohistochemicznym (IHC) [HR = 0,543 (95% CI: 0,433; 0,681], mPFS = 27,4 miesiąca wobec 13,7 miesiąca). U 51 pacjentek z nowotworami niewykazującymi ekspresji białka Rb w badaniu IHC [HR = 0,868 (95% CI: 0,424; 1,777], mPFS = 23,2 miesiąca wobec 18,5 miesiąca), nie zaobserwowano różnicy między grupą otrzymującą palbocyclob w skojarzeniu z letrozolem a grupą otrzymującą placebo w skojarzeniu z letrozolem.

Dodatkowe dane dotyczące skuteczności [OR i czas do uzyskania odpowiedzi (TTR)] ocenione w podgrupie pacjentek z lub bez przerzutów do narządów trzewnych w oparciu o zaktualizowane dane uzyskane w dniu zaprzestania gromadzenia danych, 31 maja 2017, zostały przedstawione w Tabeli 7.

Tabela 7. Wyniki dotyczące skuteczności leczenia u pacjentek z przerzutami lub bez przerzutów do narządów trzewnych w badaniu PALOMA-2 (populacja ITT; data zaprzestania gromadzenia danych: 31 maja 2017)

	Choroba z przerzutami do narządów trzewnych		Choroba bez przerzutów do narządów trzewnych	
	IBRANCE plus letrozol (N = 214)	Placebo plus letrozol (N = 110)	IBRANCE plus letrozol (N = 230)	Placebo plus letrozol (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, mediana [miesiące (zakres)]	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 = liczba pacjentek; CI = przedział ufności; OR = obiektywna odpowiedź oparta na potwierdzonych i niepotwierdzonych odpowiedziach na leczenie ocenianych według kryteriów RECIST 1.1; TTR = czas do pierwszej odpowiedzi nowotworu

W trakcie przeprowadzania zaktualizowanych analiz, mediana czasu od momentu randomizacji do momentu zastosowania kolejnej terapii wynosiła 38,8 miesiąca w grupie otrzymującej palbocyklib w skojarzeniu z letrozolem oraz 28,8 miesiąca w grupie otrzymującej placebo w skojarzeniu z letrozolem, HR 0,73 (95% CI: 0,58, 0,91).

Randomizowane badanie kliniczne III fazy PALOMA-3: IBRANCE w skojarzeniu z fulwestrantem

Skuteczność palbocyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem w porównaniu do fulwestrantu w skojarzeniu z placebo oceniano w międzynarodowym, randomizowanym, wielośrodkowym badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych z udziałem kobiet z HR-dodatnim, HER2-ujemnym miejscowo zaawansowanym nowotworem piersi nie podlegającym resekcji lub radioterapii z intencją wyleczenia albo rakiem piersi z przerzutami, niezależnie od ich statusu menopauzalnego, u których progresja choroby nastąpiła po wcześniejszej hormonoterapii w ramach leczenia (neo)adjuwantowego lub leczenia choroby z przerzutami.

Ogółem 521 kobiet w okresie przed-, około- i pomenopauzalnym, u których progresja choroby nastąpiła w czasie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia adjuwantowej terapii hormonalnej lub w czasie bądź w ciągu 1 miesiąca od zakończenia wcześniejszej hormonoterapii w zaawansowanym stadium choroby, przydzielono losowo w stosunku 2:1 do grupy pacjentek otrzymujących palbocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem lub do grupy pacjentek otrzymujących placebo w skojarzeniu z fulwestrantem i poddano stratyfikacji w zależności od udokumentowanej wrażliwości na wcześniejszą terapię hormonalną, statusu menopauzalnego na wejściu do badania (okres przed- i okołomenopauzalny w porównaniu do okresu pomenopauzalnego) i obecności przerzutów do narządów trzewnych. Kobiety w wieku przed- i okołomenopauzalnym otrzymywały goserelinę, agonistę LHRH. Pacjentki z zaawansowanym, objawowym masywnym rozsiewem do narządów trzewnych, które były narażone w krótkim czasie na powikłania zagrażające życiu (w tym pacjentki z rozległymi, niekontrolowanymi wysiękami [opłucnowym, osierdziowym, otrzewnowym], zapaleniem naczyń chłonnych płucnych i z ponad 50% zajęciem wątroby) nie zostały włączone do badania.

Pacjentki przez cały czas były poddawane ustalonemu leczeniu aż do wystąpienia obiektywnej progresji choroby, nasilenia objawów choroby, niedopuszczalnej toksyczności, śmierci lub wycofania zgody na udział w badaniu klinicznym, którekolwiek nastąpiło pierwsze. Zmiany między grupami leczenia nie było dozwolone.

Pacjentki z grup otrzymujących palbocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem oraz placebo w skojarzeniu z fulwestrantem zostały bardzo dobrze dopasowane pod względem wyjściowych cech demograficznych i prognostycznych. Mediana wieku pacjentek włączonych do tego badania wynosiła 57 lat (zakres 29; 88). W każdej grupie leczenia większość pacjentek była rasy białej, wykazywała udokumentowaną wrażliwość na wcześniejszą terapię hormonalną i była po menopauzie. Około 20% pacjentek było w wieku przed- lub okołomenopauzalnym. U wszystkich pacjentek zastosowano wcześniejsze leczenie systemowe, a większość pacjentek w każdej grupie leczenia otrzymywała

wcześniej chemioterapię z powodu pierwotnej diagnozy. U ponad połowy pacjentek (62%) stan wydolności fizycznej według klasyfikacji ECOG wynosił 0,60% i występowały przerzuty do narządów trzewnych. Wcześniej poddawanych więcej niż 1 schematowi leczenia hormonalnego z powodu pierwotnej diagnozy było 60% pacjentek.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był czas przeżycia bez progresji choroby według oceny badacza oszacowany na podstawie kryteriów RECIST 1.1. Wspomagające analizy PFS były oparte na niezależnej centralnej ocenie radiologicznej. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały OR, CBR, czas całkowitego przeżycia (OS), bezpieczeństwo oraz czas do pogorszenia (TTD) nasilenia bólu.

W badaniu zrealizowano pierwszorzędowny punkt końcowy, wydłużenie PFS ocenianego przez badacza podczas analizy okresowej przeprowadzanej po osiągnięciu 82% planowanych zdarzeń PFS; wyniki przekroczyły określoną wcześniej granicę skuteczności wyznaczoną metodą Haybittle-Peto ($\alpha=0,00135$), wykazując statystycznie istotnie wydłużenie PFS oraz klinicznie istotny wpływ leczenia.

Bardziej szczegółowe informacje na temat danych dotyczących skuteczności przedstawiono w Tabeli 8.

Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 45 miesięcy przeprowadzano końcową analizę OS na podstawie 310 zdarzeń (60% zrandomizowanych pacjentek). Zaobserwowano różnicę wynoszącą 6,9 miesiąca w medianie OS w grupie otrzymującej palbocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem w porównaniu z grupą otrzymującą placebo w skojarzeniu z fulwestrantem; wynik ten nie był istotny statystycznie przy z góry określonym poziomie istotności równym 0,0235 (jednostronnym). W grupie otrzymującej placebo w skojarzeniu z fulwestrantem 15,5% zrandomizowanych pacjentek otrzymywało palbocyklib i inne inhibitory CDK w ramach dalszego leczenia po wystąpieniu progresji choroby.

Wyniki PFS według oceny badacza oraz dane z końcowej analizy OS uzyskane w badaniu PALOMA-3 przedstawiono w tabeli 8. Odnośne wykresy Kaplana-Meiera przedstawiono odpowiednio na rysunkach 2 i 3.

Tabela 8. Wyniki dotyczące skuteczności – PALOMA-3 (ocena badacza, populacja pacjentek ITT)

	Zaktualizowana analiza (termin odcięcia danych: 23.10.2015)	
	IBRANCE plus fulwestrant (N=347)	Placebo plus fulwestrant (N=174)
Przeżycie bez progresji choroby (PFS)		
Liczba zdarzeń (%)	200 (57,6)	133 (76,4)
Mediana [miesiące (95% CI)]	11,2 (9,5; 12,9)	4,6 (3,5; 5,6)
Współczynnik hazardu (95% CI) i wartość p	0,497 (0,398; 0,620), p<0,000001	
Drugorzędowe punkty końcowe		
OR [% (95% CI)]	26,2 (21,7; 31,2)	13,8 (9,0; 19,8)
OR (choroba mierzalna) [% (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)
Końcowa analiza czasu całkowitego przeżycia (OS) (data zakończenia gromadzenia danych: 13.04.2018)		
Liczba zdarzeń (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Mediana [miesiące (95% CI)]	34,9 (28,8; 40,0)	28,0 (23,6; 34,6)
Współczynnik hazardu (95% CI) i wartość p†	0,814 (0,644; 1,029) p = 0.0429†*	

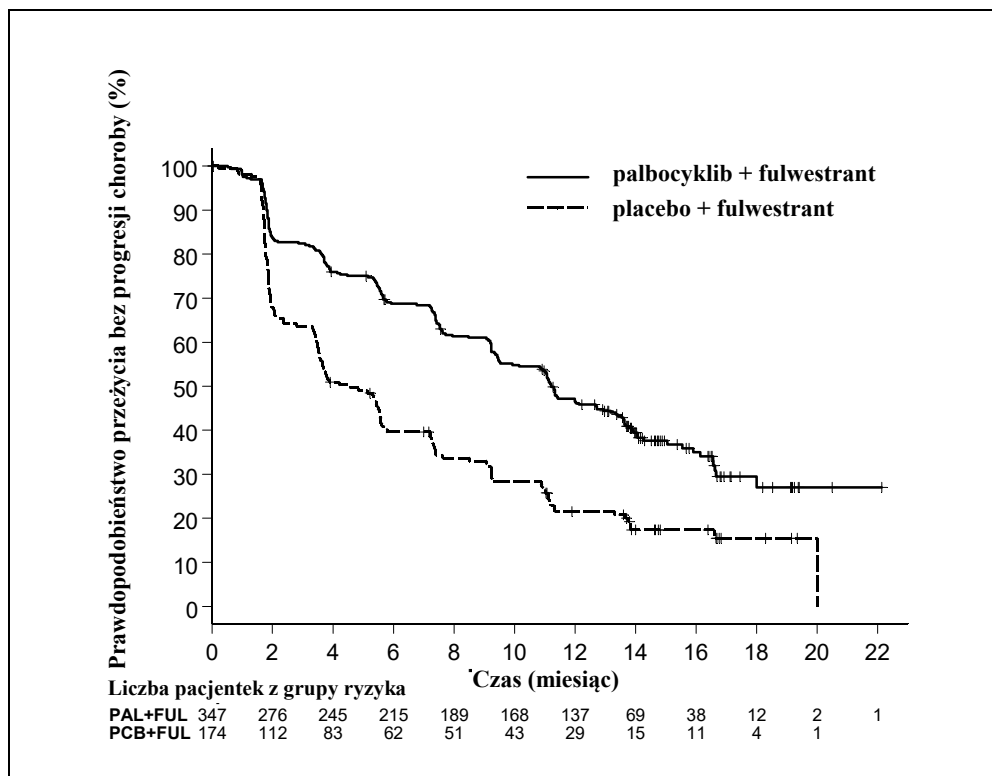
CBR = odsetek korzyści klinicznych; CI = przedział ufności; N = liczba pacjentek; OR = obiektywna odpowiedź.

Wyniki dotyczące drugorzędowych punktów końcowych oparto na potwierdzonych i niepotwierdzonych odpowiedziach na leczenie ocenianych według kryteriów RECIST 1.1.

* wartość nieistotna statystycznie

† wartość p w jednostronnym teście log-rank ze stratyfikacją ze względu na obecność przerzutów do narządów trzewnych oraz wrażliwość na wcześniejszą terapię hormonalną według randomizacji.

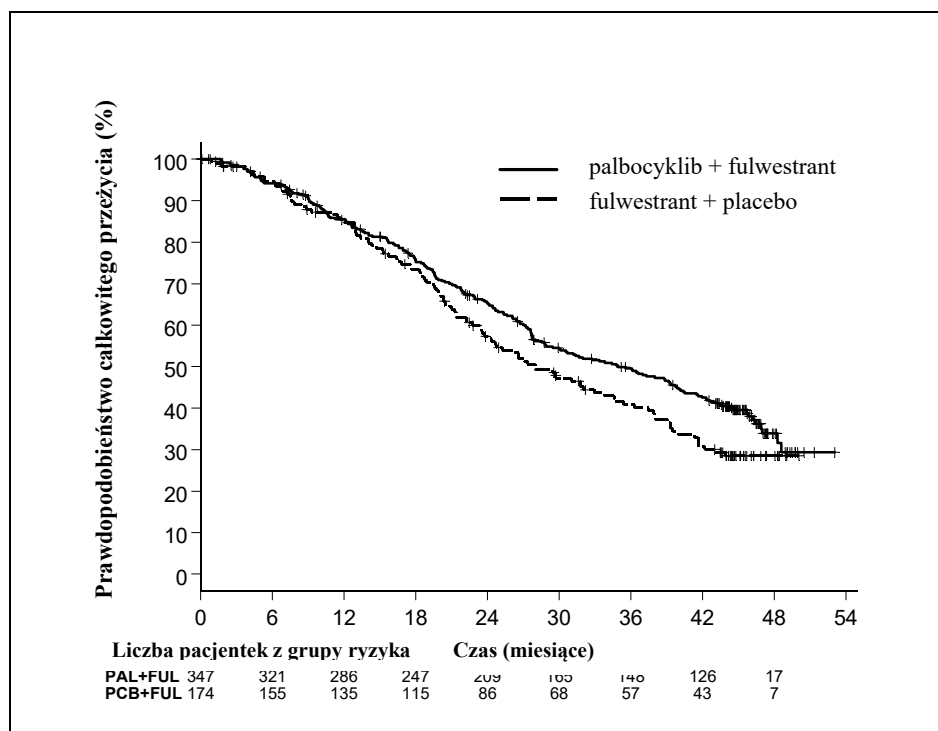
Rysunek 2. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające przeżycie bez progresji choroby (ocena badacza, populacja ITT) – badanie PALOMA-3 (data zakończenia gromadzenia danych: 23.10.2015)



FUL = fulwestrant; PAL = palbocyclob; PCB = placebo

Zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu w grupie pacjentek otrzymujących palbocyclob w skojarzeniu z fulwestrantem obserwowano we wszystkich poszczególnych podgrupach pacjentek zdefiniowanych za pomocą czynników stratyfikacji i charakterystyki wyjściowej. Taki efekt był wyraźnie zauważalny u kobiet w okresie przed- i okołomenopauzalnym (HR = 0,46 [95% CI: 0,28; 0,75]) i u kobiet w okresie pomenopauzalnym (HR = 0,52 [95% CI: 0,40; 0,66]), i u pacjentek z przerzutami do narządów trzewnych (HR = 0,50 [95% CI: 0,38; 0,65]) oraz u pacjentek bez przerzutów do narządów trzewnych (HR = 0,48 [95% CI: 0,33; 0,71]). Korzyści z leczenia odnotowano również niezależnie od wcześniej stosowanych rzutów leczenia w chorobie nowotworowej z przerzutami: 0 rzutów (HR = 0,59 [95% CI: 0,37; 0,93]), 1 rzut (HR = 0,46 [95% CI: 0,32; 0,64]), 2 rzuty (HR = 0,48 [95% CI: 0,30; 0,76]) lub 3 rzuty i więcej (HR = 0,59 [95% CI: 0,28; 1,22]).

Rysunek 3. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia (populacja ITT) – badanie PALOMA-3 (data zakończenia gromadzenia danych: 13.04.2018)



FUL = fulvestrant; PAL = palbocyclob; PCB = placebo

Dodatkowe wyniki analiz skuteczności leczenia (OR i TTR) oceniane w podgrupach pacjentek z przerzutami do narządów trzewnych lub bez przerzutów przedstawiono w tabeli 9.

Tabela 9. Wyniki dotyczące skuteczności leczenia w badaniu PALOMA-3 w chorobie z lub bez przerzutów do narządów trzewnych (populacja ITT)

	Choroba z przerzutami do narządów trzewnych		Choroba bez przerzutów do narządów trzewnych	
	IBRANCE plus fulvestrant (N=206)	Placebo plus fulvestrant (N=105)	IBRANCE plus fulvestrant (N=141)	Placebo plus fulvestrant (N=69)
OR [% , (95% CI)]	35,0 (28,5; 41,9)	13,3 (7,5; 21,4)	13,5 (8,3; 20,2)	14,5 (7,2; 25,0)
TTR, Mediana [miesiące (zakres)]	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 = liczba pacjentek; CI = przedział ufności; OR = obiektywna odpowiedź oparta na potwierdzonych i niepotwierdzonych odpowiedziach na leczenie ocenianych według kryteriów RECIST 1.1; TTR = czas do pierwszej odpowiedzi nowotworu.

Oceny objawów zgłaszanych przez pacjentki dokonywano na podstawie kwestionariusza jakości życia (QLQ)-C30 Europejskiej Organizacji na rzecz Badań i Leczenia Raka (ang. European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC) i jego modułu dotyczącego raka piersi (EORTC QLQ-BR23). Łącznie 335 pacjentek z grupy przyjmującej palbocyclob w skojarzeniu z fulwestrantem oraz 166 pacjentek przyjmujących fulwestrant w monoterapii wypełniło kwestionariusz przed rozpoczęciem badania i podczas co najmniej jednej wizyty po rozpoczęciu badania.

Czas do pogorszenia nasilenia bólu zdefiniowano jako czas od rozpoczęcia badania do pierwszego pojawienia się ≥ 10 punktowego wzrostu w stosunku do wartości wyjściowej punktacji określającej nasilenie bólu. Dodanie palbocyclobu do fulwestrantu korzystnie wpłynęło na objawy choroby, istotnie

opóźniając czas do wystąpienia nasilenia objawów bólowych w porównaniu z grupą otrzymującą placebo i fulwestrant (mediana 8,0 miesięcy w porównaniu do 2,8 miesięcy; HR = 0,64 [95% CI: 0,49; 0,85]; $p < 0,001$).

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego IBRANCE we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu raka piersi (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę palbocyklibu scharakteryzowano u pacjentów z guzami litymi, w tym z zaawansowanym rakiem piersi, jak również u zdrowych ochotników.

Wchłanianie

Maksymalne stężenie (C_{max}) palbocyklibu obserwuje się na ogół od 4 do 12 godzin (czas potrzebny do osiągnięcia stężenia maksymalnego [T_{max}]) po doustnym podaniu tabletek IBRANCE. Średnia bezwzględna biodostępność palbocyklibu po podaniu doustnej dawki 125 mg wynosi 46%. Wartości pola pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (AUC) i C_{max} w zakresie dawek od 25 mg do 225 mg na ogół zwiększają się proporcjonalnie do dawki. Po wielokrotnym podaniu raz na dobę stan stacjonarny był osiągany w ciągu 8 dni. Po wielokrotnym podaniu raz na dobę mediana wskaźnika kumulacji palbocyklibu wynosi 2,4 (zakres 1,5; 4,2).

Wpływ pokarmu

Wartości AUC_{inf} oraz C_{max} palbocyklibu zwiększały się, odpowiednio, o 22% i 26% podczas podawania tabletek IBRANCE z wysokotłuszczowym, wysokokalorycznym posiłkiem (zawierającym około 800 do 1000 kalorii w tym, odpowiednio, 150, 250 oraz 500 do 600 kalorii pochodzących z białek, węglowodanów i tłuszczu) oraz, odpowiednio, o 9% i 10% podczas podawania tabletek IBRANCE z posiłkiem o umiarkowanej zawartości tłuszczu i standardowej kaloryczności (zawierającym około 500 do 700 kalorii w tym, odpowiednio, 75 do 105, 250 do 350 oraz 175 do 245 kalorii pochodzących z białek, węglowodanów i tłuszczu) w porównaniu z podawaniem tabletek IBRANCE na czczo. W oparciu o te wyniki tabletki palbocyklibu można przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia.

Dystrybucja

Wiązanie palbocyklibu z białkami osocza ludzkiego *in vitro* wynosiło ~85% i nie zależało od stężenia produktu leczniczego. Średnie stężenie frakcji niezwiązanej (f_u) palbocyklibu w osoczu ludzkim w warunkach *in vivo* stopniowo rosło wraz z pogarszaniem się czynności wątroby. Nie stwierdzono natomiast żadnego wyraźnego trendu odnośnie średniego stężenia f_u palbocyklibu w osoczu ludzkim w warunkach *in vivo* zależnego od pogarszającej się czynności nerek. W warunkach *in vitro* wychwyt palbocyklibu przez ludzkie hepatocyty występował głównie w wyniku biernej dyfuzji. Palbocyklib nie jest substratem OATP1B1 lub OATP1B3.

Metabolizm

Badania *in vitro* i *in vivo* wykazują, że u ludzi palbocyklib w znacznym stopniu jest metabolizowany w wątrobie. Po podaniu doustnym pojedynczej dawki 125 mg palbocyklibu znakowanego ^{14}C głównymi podstawowymi szlakami metabolicznymi palbocyklibu u ludzi były utlenianie i sulfonowanie, natomiast drobniejszymi szlakami były acylowanie i glukuronidacja. Palbocyklib był głównym krążącym w osoczu metabolitem pochodzącym z produktu leczniczego.

Większość materiału była wydalana w postaci metabolitów. W kale koniugat kwasu sulfaminowego z palbocyklibem stanowił główny składnik pochodzący z produktu leczniczego i odpowiadał 25,8% podanej dawki. W badaniach *in vitro* na ludzkich hepatocytach, frakcjach cytozolowych i S9 z

wątroby oraz rekombinowanych sulfotransferazach (SULT) wykazano, że główną rolę w metabolizmie palbocyklibu odgrywają CYP3A i SULT2A1.

Eliminacja

Średnia geometryczna pozornego klirensu po podaniu doustnym (CL/F) palbocyklibu wynosiła 63 l/h, natomiast średni okres półtrwania w fazie eliminacji w osoczu u pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi wynosił 28,8 godziny. Po podaniu doustnym pojedynczej dawki palbocyklibu znakowanego ^{14}C sześciu zdrowym mężczyznom, 92% (mediana) całkowitej podanej dawki znakowanej radioaktywnie odzyskano w ciągu 15 dni; główną drogą wydalania był kał (74% dawki), 17% dawki zostało wydalone z moczem. Około 2% i 7% podanej dawki palbocyklibu zostało wydalone w kale i moczu, odpowiednio, w postaci niezmienionej.

Palbocyklib nie jest inhibitorem CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, ani 2D6 w warunkach *in vitro* i nie jest induktorem CYP1A2, 2B6, 2C8 i 3A4 w stężeniach klinicznie istotnych.

W badaniach *in vitro* wykazano, że palbocyklib ma niski potencjał do hamowania aktywności nośnika anionów organicznych (OAT)1, OAT3, nośnika kationów organicznych (OCT)2, polipeptydu transportującego aniony organiczne (OATP)1B1, OATP1B3 oraz pompy eksportującej sole kwasów żółciowych (BSEP) w stężeniach istotnych klinicznie.

Szczególne populacje

Wiek, płeć i masa ciała

Opierając się na analizie właściwości farmakokinetycznych przeprowadzonej u 183 pacjentów z rakiem (50 mężczyzn i 133 kobiet w wieku od 22 do 89 lat i masie ciała w przedziale od 38 do 123 kg) stwierdzono, że płeć nie ma wpływu na ekspozycję na palbocyklib, oraz że wiek i masa ciała nie mają klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na palbocyklib.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetyka palbocyklibu nie została przeanalizowana u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Zaburzenia czynności wątroby

Dane z badania farmakokinetycznego przeprowadzonego u osób z różnym stopniem wydolności wątroby wykazały, że poziom ekspozycji na niezwiązany palbocyklib (AUC_{inf} dla frakcji niezwiązanej) był o 17% mniejszy u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A wg klasyfikacji Childa-Pugh) oraz o 34% i 77% większy odpowiednio u pacjentów z umiarkowanymi (klasa B wg klasyfikacji Childa-Pugh) i ciężkimi (klasa C wg klasyfikacji Childa-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z uczestnikami badania z prawidłową czynnością wątroby. Maksymalna ekspozycja na niezwiązaną frakcję palbocyklibu (C_{max} dla frakcji niezwiązanej) była u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby o odpowiednio 7%, 38% i 72% większa niż u uczestników badania z prawidłową czynnością wątroby. Ponadto na podstawie analizy farmakokinetyki w populacji, która obejmowała 183 pacjentów z zaawansowanym rakiem, przy czym u 40 pacjentów występowały łagodne zaburzenia czynności wątroby według klasyfikacji amerykańskiego Narodowego Instytutu Chorób Nowotworowych (NCI) [bilirubina całkowita \leq GGN (górną granicę normy) i aminotransferaza asparaginianowa (AspAT) $>$ GGN lub bilirubina całkowita $> 1,0$ do $1,5 \times$ GGN i dowolna wartość AspAT], stwierdzono, że łagodne zaburzenia czynności wątroby nie mają wpływu na farmakokinetykę (PK) palbocyklibu.

Zaburzenia czynności nerek

Dane z badania farmakokinetycznego przeprowadzonego u osób z różnym stopniem wydolności nerek wykazały, że poziom ekspozycji na całkowity palbocyklib (AUC_{inf}) był o 39%, 42% i 31% większy u pacjentów z odpowiednio łagodnymi ($60 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 90 \text{ ml/min}$), umiarkowanymi ($30 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$) i ciężkimi ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z uczestnikami badania z prawidłową czynnością nerek ($\text{CrCl} \geq 90 \text{ ml/min}$). Maksymalna ekspozycja na palbocyklib (C_{max}) była u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek o odpowiednio 17%, 12% i 15% większa niż u uczestników badania z prawidłową czynnością

nerek. Ponadto na podstawie analizy farmakokinetyki w populacji, która obejmowała 183 pacjentów z zaawansowanym rakiem, przy czym u 73 pacjentów występowały łagodne zaburzenia czynności nerek, a u 29 pacjentów — umiarkowane, stwierdzono, że łagodne i umiarkowane zaburzenia czynności nerek nie mają wpływu na PK palbocyklibu. Nie badano farmakokinetyki palbocyklibu u pacjentów wymagających hemodializy.

Pochodzenie etniczne

W badaniu farmakokinetycznym z udziałem zdrowych ochotników wykazano, że wartości AUC_{inf} i C_{max} palbocyklibu po podaniu doustnym dawki jednorazowej były odpowiednio 30% i 35% większe u osób pochodzenia japońskiego niż u osób pochodzenia nieazjatyckiego. Obserwacji tych nie udało się jednak konsekwentnie powtórzyć w następnych badaniach z udziałem chorych na raka piersi pochodzenia japońskiego lub azjatyckiego w przypadku podania wielokrotnego. W oparciu o analizę skumulowanych danych farmakokinetycznych, danych dotyczących bezpieczeństwa i danych dotyczących skuteczności w populacjach azjatyckich i nieazjatyckich można stwierdzić, że nie ma konieczności dostosowywania dawki ze względu na przynależność do rasy azjatyckiej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach trwających do 39 tygodni, ustalenia dotyczące głównych narządów docelowych o potencjalnym znaczeniu dla ludzi obejmowały wpływ na układ limfatyczny i krwiotwórczy oraz narządy rozrodcze u samców szczurów i psów. Wpływ na metabolizm glukozy związany był ze zmianami występującymi w trzustce oraz zmianami wtórnymi oczu, zębów, nerek i tkanki tłuszczowej tylko u szczurów, które zostały odnotowane w badaniach trwających ≥ 15 tygodni. Zmiany kostne zaobserwowano tylko u szczurów po 27 tygodniach leczenia. Ogólnoustrojowe działania toksyczne obserwowano na ogół w przypadku ekspozycji istotnych klinicznie, określonych na podstawie AUC. Ponadto wpływ na układ krążenia (wydłużenie odstępu QTc, zmniejszenie czynności serca oraz zwiększenie odstępu RR i ciśnienia skurczowego) zaobserwowano u telemetrycznie monitorowanych psów przy wartościach ≥ 4 razy przewyższających kliniczną ekspozycję u ludzi w oparciu o wartość C_{max} . Po 12-tygodniowym okresie niepodawania leku nie zaobserwowano odwracalności wpływu na homeostazę glukozy, trzustkę, nerki, oczy i kości. Zaobserwowano natomiast częściową i całkowitą odwracalność wpływu leczenia na układ limfatyczny i krwiotwórczy oraz samczy układ rozrodczy, zęby i tkankę tłuszczową.

Działanie rakotwórcze

Palbocyklib oceniano w celu wykrycia działania rakotwórczego w 6-miesięcznym badaniu na myszach transgenicznych i w 2-letnim badaniu na szczurach. Palbocyklib nie wykazywał działania rakotwórczego u myszy transgenicznych w dawkach do 60 mg/kg mc./dobę [poziom niewywołujący dających się zaobserwować skutków działania (NOEL, ang. no observed effect level) około 11-krotnie większy od ekspozycji klinicznej u ludzi określonej na podstawie AUC). Stwierdzone u szczurów zmiany nowotworowe związane ze stosowaniem palbocyklibu obejmowały zwiększoną częstość występowania nowotworów z komórek mikrogleju w ośrodkowym układzie nerwowym u samców szczura po dawce 30 mg/kg mc./dobę; u samic szczura nie stwierdzono natomiast żadnych zmian nowotworowych po dawkach do 200 mg/kg mc./dobę. Poziom NOEL dla działania rakotwórczego związanego ze stosowaniem palbocyklibu wyniósł u samców 10 mg/kg mc./dobę (około 2-krotność ekspozycji klinicznej u ludzi określonej na podstawie AUC) i 200 mg/kg mc./dobę u samic (około 4-krotność ekspozycji klinicznej u ludzi określonej na podstawie AUC). Znaczenie kliniczne zmian nowotworowych u samców szczura w odniesieniu do ludzi jest nieznane.

Genotoksyczność

Palbocyklib nie wykazywał działania mutagennego w teście odwrotnej mutacji u bakterii (test Ames) i nie powodował strukturalnych aberracji chromosomalnych w teście aberracji chromosomów ludzkich limfocytów w warunkach *in vitro*.

Palbocyklib powodował indukcję mikrojąder poprzez działanie aneugeniczne w komórkach jajnika chomika chińskiego w warunkach *in vitro* oraz w szpiku kostnym samców szczurów w dawkach

≥ 100 mg/kg mc./dobę. Stwierdzono, że ekspozycja zwierząt na poziomie, po którym nie obserwuje się działania aneugenicznego, około 7 razy przewyższała kliniczną ekspozycję u ludzi na podstawie AUC.

Upośledzenie płodności

Palbocyklib nie wpływał na kopulację i płodność samic szczurów w żadnej dawce testowanej, do 300 mg/kg mc./dobę (około 3 razy przewyższającej kliniczną ekspozycję u ludzi w oparciu o AUC). Nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych w tkance układu rozrodczego samic w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnych dawek do 300 mg/kg mc./dobę u szczurów i do 3 mg/kg mc./dobę u psów (odpowiednio, około 5 i 3 razy przewyższających kliniczną ekspozycję u ludzi w oparciu o AUC).

Na podstawie wyników badań nieklinicznych przeprowadzonych na szczurach i psach uważa się, że palbocyklib może potencjalnie upośledzać funkcje rozrodcze i płodność u mężczyzn. Stwierdzono, że stosowanie palbocyklibu wpływa na jądra, najądrza, prostatę i pęcherzyk nasienny, powodując między innymi zmniejszenie masy narządów, ich zanik lub degenerację, hipospermię, gromadzenie się resztek komórkowych wewnątrz kanalików, zmniejszenie ruchliwości i gęstości plemników oraz zmniejszenie wydzielania. Takie objawy obserwowano u szczurów i (lub) psów na poziomie subterapeutycznym lub ≥ 9 -krotnie przewyższającym ekspozycję kliniczną u ludzi na podstawie AUC. Częściową odwracalność wpływu na samcze narządy rozrodcze zaobserwowano u szczurów i psów po, odpowiednio, 4- i 12-tygodniowym okresie niepodawania produktu leczniczego. Pomimo odnotowania powyższych działań niepożądanych na samcze narządy rozrodcze nie stwierdzono wpływu tego produktu leczniczego na kopulację lub płodność u samców szczurów przy założonych poziomach ekspozycji, 13 razy przewyższających ekspozycję kliniczną u ludzi na podstawie AUC.

Toksyczność rozwojowa

Palbocyklib jest odwracalnym inhibitorem kinaz zależnych od cyklin 4 i 6, które biorą udział w regulowaniu cyklu komórkowego. Stosowanie palbocyklibu w okresie ciąży może więc stwarzać ryzyko uszkodzenia płodu. Palbocyklib wykazywał działanie fetotoksyczne u ciężarnych zwierząt. W przypadku podawania dawek ≥ 100 mg/kg mc./dobę u szczurów obserwowano zwiększoną częstość występowania zmian szkieletowych (zwiększoną częstość występowania żebra na siódmym kręgu szyjnym). Zmniejszoną masę ciała płodów zaobserwowano u szczurów po podaniu toksycznej dla matki dawki 300 mg/kg mc./dobę (przewyższającej 3-krotnie kliniczną ekspozycję u ludzi na podstawie AUC), natomiast zwiększoną częstość występowania zmian szkieletowych, w tym małych paliczków w kończynie przedniej, zaobserwowano u królików po podaniu toksycznej dla matki dawki 20 mg/kg mc./dobę (przewyższającej 4-krotnie kliniczną ekspozycję u ludzi w oparciu o AUC). Nie badano rzeczywistego narażenia płodu ani przenikania produktu leczniczego przez łożysko.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna
Krzemu dwutlenek koloidalny
Krospowidon
Magnezu stearynian
Kwas bursztynowy

Powłoka

Hypromeloza (E464)
Tytanu dwutlenek (E171)
Triacetyna

Indygokarmin (E132)
Żelaza tlenek czerwony (E172) (tylko tabletki 75 mg i 125 mg)
Żelaza tlenek żółty (E172) (tylko tabletki 100 mg)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.
Przechowywać w oryginalnym blistrze w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z PVC/OPA/Al/PVC/Al zawierający 7 tabletek powlekanych (1 tabletka powlekana w gnieździe). Każde pudełko zawiera 21 tabletek powlekanych (3 blistry w pudełku) lub 63 tabletki powlekane (9 blisterów w pudełku).

Blister z PVC/OPA/Al/PVC/Al zawierający 7 tabletek powlekanych (1 tabletka powlekana w gnieździe) w tekturowym portfeliku. Każde pudełko zawiera 21 tabletek powlekanych (3 portfeliki w pudełku).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

IBRANCE 75 mg tabletki powlekane

EU/1/16/1147/010 (21 tabletek powlekanych w pudełku)
EU/1/16/1147/011 (63 tabletki powlekane w pudełku)
EU/1/16/1147/016 (21 tabletek powlekanych w pudełku)

IBRANCE 100 mg tabletki powlekane

EU/1/16/1147/012 (21 tabletek powlekanych w pudełku)
EU/1/16/1147/013 (63 tabletki powlekane w pudełku)
EU/1/16/1147/017 (21 tabletek powlekanych w pudełku)

IBRANCE 125 mg tabletki powlekane

EU/1/16/1147/014 (21 tabletek powlekanych w pudełku)

EU/1/16/1147/015 (63 tabletki powlekane w pudełku)

EU/1/16/1147/018 (21 tabletek powlekanych w pudełku)

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 9 listopada 2016

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Niemcy

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE – KAPSUŁKI 75 MG****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

IBRANCE 75 mg kapsułki twarde
palbocyklib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 75 mg palbocyklibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

21 kapsułek twardych
63 kapsułki twarde

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1147/001 (21 kapsułek twardych)
EU/1/16/1147/007 (63 kapsułki twarde)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

IBRANCE 75 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

KAPSUŁKI 75 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IBRANCE 75 mg kapsułki twarde
palbocyklib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Europe MA EEIG

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**ETYKIETA BUTELKI – KAPSUŁKI 75 MG****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

IBRANCE 75 mg kapsułki twarde
palbocyklib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 75 mg palbocyklibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

21 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z

lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1147/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

IBRANCE 75 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE – KAPSUŁKI 100 MG****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

IBRANCE 100 mg kapsułki twarde
palbocyklib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 100 mg palbocyklibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

21 kapsułek twardych
63 kapsułki twarde

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1147/003 (21 kapsulek twardych)
EU/1/16/1147/008 (63 kapsułki twarde)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

IBRANCE 100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

KAPSUŁKI 100 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IBRANCE 100 mg kapsułki twarde
palbocyklib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Europe MA EEIG

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**ETYKIETA BUTELKI – KAPSUŁKI 100 MG****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

IBRANCE 100 mg kapsułki twarde
palbocyklib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 100 mg palbocyklibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

21 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE
--

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1147/004

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

IBRANCE 100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE – KAPSUŁKI 125 MG****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

IBRANCE 125 mg kapsułki twarde
palbocyklib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 125 mg palbocyklibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

21 kapsulek twardych
63 kapsułki twarde

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1147/005 (21 kapsulek twardych)
EU/1/16/1147/009 (63 kapsułki twarde)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

IBRANCE 125 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

KAPSUŁKI 125 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IBRANCE 125 mg kapsułki twarde
palbocyklib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Europe MA EEIG

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**ETYKIETA BUTELKI – KAPSUŁKI 125 MG****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

IBRANCE 125 mg kapsułki twarde
palbocyklib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 125 mg palbocyklibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

21 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1147/006

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

IBRANCE 125 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE – PUDEŁKO TEKTUROWE ZAWIERAJĄCE BLISTRY Z TABLETKAMI 75 MG****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

IBRANCE 75 mg tabletki powlekane
palbocyklib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 75 mg palbocyklibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Więcej informacji znajduje się w ulotce dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

21 tabletek powlekanych w blistrach
63 tabletki powlekane w blistrach

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym blistrze w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1147/010 (21 tabletek powlekanych)
EU/1/16/1147/011 (63 tabletki powlekane)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

IBRANCE 75 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

TABLETKI 75 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IBRANCE 75 mg tabletki
palbocyklib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Europe MA EEIG

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

pn., wt., śr., czw., pt., sob., niedz.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE – PUDEŁKO NA TEKTUROWE PORTFELIKI
ZAWIERAJĄCE BLISTRY Z TABLETKAMI 75 MG****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

IBRANCE 75 mg tabletki powlekane
palbocyklib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 75 mg palbocyklibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Więcej informacji znajduje się w ulotce dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

21 tabletek powlekanych (3 tekturowe portfeli, każdy zawierający blister z 7 tabletkami)

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE
--

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1147/016

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

IBRANCE 75 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH WEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE WEWNĘTRZNE – TEKSTUROWY PORTFELIK ZAWIERAJĄCY
TABLETKI 75 MG****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

IBRANCE 75 mg tabletki powlekane
palbocyklib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 75 mg palbocyklibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Więcej informacji znajduje się w ulotce dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

7 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Lek IBRANCE przeznaczony jest do podawania doustnego. Lek IBRANCE należy przyjmować raz dziennie o tej samej porze, wraz z pokarmem lub bez pokarmu.

Tabletkę należy połykać w całości, popijając szklanką wody. Tabletek nie wolno żuć ani kruszyć. Przed połknięciem nie wolno ich przełamywać. Tabletki nie należy przyjmować, jeśli jest pęknięta, rozkruszona lub w inny sposób uszkodzona.

W razie pominięcia dawki lub wystąpienia wymiotów, kolejną dawkę należy przyjąć zgodnie z ustalonym schematem. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętych tabletek.

Nie wolno przerywać przyjmowania leku IBRANCE, chyba że zaleci to lekarz. W razie jakichkolwiek wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

tydzień: 1 2 3

tydzień: 4 bez IBRANCE

Na tym tygodniowym opakowaniu
należy zakreślić aktualny tydzień leczenia.

Przyjmowanie leku IBRANCE rozpocząć
w dniu tygodnia, w którym otrzymano lek.

Dawkę leku IBRANCE należy przyjmować
mniej więcej **o tej samej porze** każdego dnia.

Zapisać godzinę codziennie
przyjmowanej dawki:

____:____

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1147/016

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

IBRANCE 75 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

TEKTUROWY PORTFELIK NA TABLETKI 75 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IBRANCE 75 mg tabletki
palbocyklib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Europe MA EEIG

3. TERMIN WAŻNOŚCI

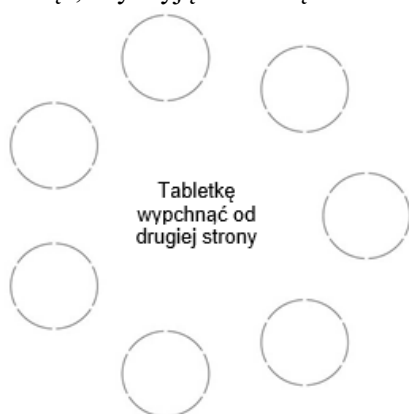
EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

pn., wt., śr., czw., pt., sob., niedz.
Pchnąć, aby wyjąć tabletkę.



INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE – PUDEŁKO TEKTUROWE ZAWIERAJĄCE BLISTRY Z TABLETKAMI 100 MG****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

IBRANCE 100 mg tabletki powlekane
palbocyklib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 100 mg palbocyklibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Więcej informacji znajduje się w ulotce dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

21 tabletek powlekanych w blistrach
63 tabletki powlekane w blistrach

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym blistrze w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1147/012 (21 tabletek powlekanych)
EU/1/16/1147/013 (63 tabletki powlekane)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

IBRANCE 100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

TABLETKI 100 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IBRANCE 100 mg tabletki
palbocyklib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Europe MA EEIG

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

pn., wt., śr., czw., pt., sob., niedz.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE – PUDEŁKO NA TEKTUROWE PORTFELIKI
ZAWIERAJĄCE BLISTRY Z TABLETKAMI 100 MG****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

IBRANCE 100 mg tabletki powlekane
palbocyklib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 100 mg palbocyklibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Więcej informacji znajduje się w ulotce dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

21 tabletek powlekanych (3 tekturowe portfeli, każdy zawierający blister z 7 tabletkami)

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE
--

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1147/017

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

IBRANCE 100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH WEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE WEWNĘTRZNE – TEKSTUROWY PORTFELIK ZAWIERAJĄCY
TABLETKI 100 MG****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

IBRANCE 100 mg tabletki powlekane
palbocyklib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 100 mg palbocyklibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Więcej informacji znajduje się w ulotce dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

7 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Lek IBRANCE przeznaczony jest do podawania doustnego. Lek IBRANCE należy przyjmować raz dziennie o tej samej porze, wraz z pokarmem lub bez pokarmu.

Tabletkę należy połykać w całości, popijając szklanką wody. Tabletek nie wolno żuć ani kruszyć. Przed połknięciem nie wolno ich przełamywać. Tabletki nie należy przyjmować, jeśli jest pęknięta, rozkruszona lub w inny sposób uszkodzona.

W razie pominięcia dawki lub wystąpienia wymiotów, kolejną dawkę należy przyjąć zgodnie z ustalonym schematem. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętych tabletek.

Nie wolno przerywać przyjmowania leku IBRANCE, chyba że zaleci to lekarz. W razie jakichkolwiek wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

tydzień: 1 2 3

tydzień: 4 bez IBRANCE

Na tym tygodniowym opakowaniu
należy zakreślić aktualny tydzień leczenia.

Przyjmowanie leku IBRANCE rozpocząć
w dniu tygodnia, w którym otrzymano lek.

Dawkę leku IBRANCE należy przyjmować
mniej więcej **o tej samej porze** każdego dnia.

Zapisać godzinę codziennie
przyjmowanej dawki:

____:____

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1147/017

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

IBRANCE 100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

TEKTUROWY PORTFELIK NA TABLETKI 100 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IBRANCE 100 mg tabletki
palbocyklib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Europe MA EEIG

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

pn., wt., śr., czw., pt., sob., niedz.
Pchnąć, aby wyjąć tabletkę.



INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE – PUDEŁKO TEKTUROWE ZAWIERAJĄCE BLISTRY Z TABLETKAMI 125 MG****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

IBRANCE 125 mg tabletki powlekane
palbocyklib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 125 mg palbocyklibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Więcej informacji znajduje się w ulotce dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

21 tabletek powlekanych w blistrach
63 tabletki powlekane w blistrach

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym blistrze w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1147/014 (21 tabletek powlekanych)
EU/1/16/1147/015 (63 tabletki powlekane)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

IBRANCE 125 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

TABLETKI 125 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IBRANCE 125 mg tabletki
palbocyklib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Europe MA EEIG

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

pn., wt., śr., czw., pt., sob., niedz.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE – PUDEŁKO NA TEKTUROWE PORTFELIKI
ZAWIERAJĄCE BLISTRY Z TABLETKAMI 125 MG****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

IBRANCE 125 mg tabletki powlekane
palbocyklib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 125 mg palbocyklibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Więcej informacji znajduje się w ulotce dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

21 tabletek powlekanych (3 tekturowe portfeli, każdy zawierający blister z 7 tabletkami)

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE
--

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1147/018

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

IBRANCE 125 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH WEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE WEWNĘTRZNE – TEKSTUROWY PORTFELIK ZAWIERAJĄCY
TABLETKI 125 MG****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

IBRANCE 125 mg tabletki powlekane
palbocyklib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 125 mg palbocyklibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Więcej informacji znajduje się w ulotce dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

7 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Lek IBRANCE przeznaczony jest do podawania doustnego. Lek IBRANCE należy przyjmować raz dziennie o tej samej porze, wraz z pokarmem lub bez pokarmu.

Tabletkę należy połykać w całości, popijając szklanką wody. Tabletek nie wolno żuć ani kruszyć. Przed połknięciem nie wolno ich przełamywać. Tabletki nie należy przyjmować, jeśli jest pęknięta, rozkruszona lub w inny sposób uszkodzona.

W razie pominięcia dawki lub wystąpienia wymiotów, kolejną dawkę należy przyjąć zgodnie z ustalonym schematem. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętych tabletek.

Nie wolno przerywać przyjmowania leku IBRANCE, chyba że zaleci to lekarz. W razie jakichkolwiek wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

tydzień: 1 2 3

tydzień: 4 bez IBRANCE

Na tym tygodniowym opakowaniu
należy zakreślić aktualny tydzień leczenia.

Przyjmowanie leku IBRANCE rozpocząć
w dniu tygodnia, w którym otrzymano lek.

Dawkę leku IBRANCE należy przyjmować
mniej więcej o **tej samej porze** każdego dnia.

Zapisać godzinę codziennie
przyjmowanej dawki:

____:____

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1147/018

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

IBRANCE 125 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

TEKTUROWY PORTFELIK NA TABLETKI 125 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IBRANCE 125 mg tabletki
palbocyklib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Europe MA EEIG

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

pn., wt., śr., czw., pt., sob., niedz.
Pchnąć, aby wyjąć tabletkę.



B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

IBRANCE 75 mg kapsułki twarde
IBRANCE 100 mg kapsułki twarde
IBRANCE 125 mg kapsułki twarde
palbocyklib

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek IBRANCE i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku IBRANCE
3. Jak przyjmować lek IBRANCE
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek IBRANCE
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek IBRANCE i w jakim celu się go stosuje

IBRANCE jest lekiem przeciwnowotworowym zawierającym substancję czynną palbocyklib.

Działanie palbocyklibu polega na blokowaniu białek nazywanych kinazami zależnymi od cyklin 4 i 6, które regulują wzrost i podział komórek. Blokowanie tych białek może spowolnić wzrost komórek nowotworowych i opóźnić postęp choroby nowotworowej.

Lek IBRANCE stosuje się w leczeniu pacjentów z niektórymi typami raka piersi (hormonozależnymi, bez ekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2), które rozprzestrzeniły się poza ognisko pierwotne i (lub) do innych narządów. Lek ten podawany jest wraz z inhibitorami aromatazy lub fulwestrantem, które są stosowane w hormonoterapii przeciwnowotworowej.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku IBRANCE

Kiedy nie przyjmować leku IBRANCE

- jeśli pacjent ma uczulenie na palbocyklib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- w czasie przyjmowania leku IBRANCE należy unikać stosowania preparatów zawierających ziele dziurawca zwyczajnego — produktu ziołowego stosowanego w leczeniu łagodnej depresji i lęku.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku IBRANCE należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Lek IBRANCE może zmniejszyć liczbę białych krwinek we krwi i osłabić układ odpornościowy. Dlatego podczas stosowania leku IBRANCE pacjenci mogą być bardziej podatni na zakażenia.

Należy poinformować lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę o wystąpieniu objawów zakażenia, takich jak dreszcze lub gorączka.

Podczas stosowania leku IBRANCE u pacjentów będą przeprowadzane regularne badania krwi, aby sprawdzić, czy lek ten wpływa na komórki krwi (krwinki białe, krwinki czerwone i płytki krwi).

Lek IBRANCE może w trakcie leczenia powodować ciężkie lub zagrażające życiu zapalenie płuc, które może prowadzić do zgonu. Należy niezwłocznie zgłosić personelowi medycznemu, jeśli u pacjenta wystąpiły nowe lub uległy nasileniu istniejące objawy, w tym:

- trudności w oddychaniu lub duszność,
- suchy kaszel,
- ból w klatce piersiowej.

Dzieci i młodzież

Leku IBRANCE nie wolno stosować u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat).

Lek IBRANCE a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. IBRANCE może mieć wpływ na działanie innych leków.

Następujące leki mogą w szczególności zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych podczas przyjmowania leku IBRANCE:

- lopinawir, indynawir, nelfinawir, rytonawir, telaprewir i sakwinawir stosowane w leczeniu zakażenia HIV lub choroby AIDS.
- antybiotyki klarytromycyna i telitromycyna stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych.
- worykonazol, itraconazol, ketokonazol i posakonazol stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych.
- nefazodon stosowany w leczeniu depresji.

Następujące leki mogą zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w przypadku jednoczesnego podawania z lekiem IBRANCE:

- chinidyna stosowana w leczeniu zaburzeń rytmu serca.
- kolchicina stosowana w leczeniu dny moczanowej.
- prawastatyna i rosuwastatyna stosowane w leczeniu wysokiego stężenia cholesterolu.
- sulfasalazyna stosowana w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów.
- alfentanyl stosowany jako środek znieczulający w chirurgii; fentanyl stosowany przed zabiegami przeciwbólowo oraz również jako środek znieczulający.
- cyklosporyna, ewerolimus, takrolimus i syrolimus stosowane podczas transplantacji narządów w celu zapobiegania odrzucenia przeszczepu.
- dihydroergotamina i ergotamina stosowane w leczeniu migreny.
- pimozyd stosowany w leczeniu schizofrenii i przewlekłej psychozy.

Następujące leki mogą zmniejszać skuteczność leku IBRANCE:

- karbamazepina i fenytoina stosowane do zatrzymywania ataków lub napadów drgawkowych.
- enzalutamid stosowany w leczeniu raka prostaty.
- ryfampicyna stosowana w leczeniu gruźlicy.
- ziele dziurawca zwyczajnego – lek ziołowy stosowany w leczeniu łagodnej depresji i lęku.

Stosowanie leku IBRANCE z jedzeniem i piciem

Podczas stosowania leku IBRANCE należy unikać spożywania grejpfrutów i soku grejpfrutowego, ponieważ może to nasilić działania niepożądane tego leku.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Nie należy stosować leku IBRANCE u kobiet w ciąży.

Podczas stosowania leku IBRANCE należy unikać zajścia w ciążę.

Jeśli istnieje możliwość, że pacjentka lub partnerka pacjenta może zajść w ciążę, należy omówić z lekarzem sposoby antykoncepcji.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Kobiety w wieku rozrodczym, które przyjmują ten lek, lub ich partnerzy płci męskiej powinni stosować odpowiednie metody antykoncepcji (np. podwójne zabezpieczenie, takie jak prezerwatywa i krążek maciczny). Metody te należy stosować w trakcie leczenia i przez co najmniej 3 tygodnie (kobiety) lub 14 tygodni (mężczyźni) po jej zakończeniu.

Karmienie piersią

Pacjentki otrzymujące lek IBRANCE nie powinny karmić piersią. Nie wiadomo, czy lek IBRANCE przenika do mleka ludzkiego.

Płodność

IBRANCE może zmniejszać płodność u mężczyzn.

Z tego względu przed rozpoczęciem przyjmowania leku IBRANCE mężczyznom zaleca się rozważenie oddania i przechowywania nasienia.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Bardzo często występującym działaniem niepożądanym leku IBRANCE jest zmęczenie. Należy zachować szczególną ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn w przypadku uczucia wyjątkowego zmęczenia.

Lek IBRANCE zawiera laktozę i sól

Lek ten zawiera laktozę (występującą w mleku i produktach mlecznych). Jeśli pacjent został poinformowany przez lekarza, że występuje u niego nietolerancja niektórych cukrów, przed zastosowaniem tego leku powinien skontaktować się z lekarzem.

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na kapsułkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek IBRANCE

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka leku IBRANCE to 125 mg podawane raz dziennie przez 3 tygodnie, po których następuje 1 tydzień przerwy bez przyjmowania leku IBRANCE. Lekarz poinformuje pacjenta, ile kapsułek leku IBRANCE należy przyjmować.

Jeśli podczas stosowania leku IBRANCE u pacjenta wystąpią niektóre działania niepożądane (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”), lekarz może zmniejszyć dawkę leku, a nawet tymczasowo lub całkowicie przerwać leczenie. Dawka może zostać zmniejszona do innej dostępnej mocy leku: 100 mg lub 75 mg.

Lek IBRANCE należy przyjmować raz dziennie o tej samej porze, wraz z pokarmem, najlepiej podczas posiłku.

Kapsułki należy połykać w całości, popijając szklanką wody. Kapsułek nie wolno żuć lub rozkruszać ani otwierać.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku IBRANCE

W przypadku przyjęcia za dużej dawki leku IBRANCE należy natychmiast zgłosić się do lekarza lub szpitala. Konieczna może okazać się natychmiastowa pomoc medyczna.

Należy zabrać ze sobą tę ulotkę oraz opakowanie leku i pokazać lekarzowi udzielającemu pomocy.

Pominięcie przyjęcia leku IBRANCE

W razie pominięcia dawki leku lub wystąpienia wymiotów, kolejną dawkę leku należy przyjąć zgodnie z ustalonym schematem dawkowania. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej kapsułki.

Przerwanie przyjmowania leku IBRANCE

Nie wolno przerywać przyjmowania leku IBRANCE, chyba że lekarz zaleci inaczej.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z następujących objawów należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem:

- gorączka, dreszcze, osłabienie, duszność, krwawienie lub łatwe powstawanie siniaków mogące być oznaką ciężkich zaburzeń krwi,
- trudności w oddychaniu, suchy kaszel lub ból w klatce piersiowej mogące być oznaką zapalenia płuc.

Inne działania niepożądane związane z przyjmowaniem leku IBRANCE mogą obejmować:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

Zakażenia

Zmniejszenie liczby białych krwinek, czerwonych krwinek lub płytek krwi

Uczucie zmęczenia

Zmniejszenie apetytu

Zapalenie jamy ustnej i warg, nudności, wymioty, biegunka

Wysypka

Wypadanie włosów

Oslabienie

Gorączka

Nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych

Suchość skóry

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 osoby na 10):

Gorączka ze zmniejszeniem liczby białych krwinek we krwi (neutropenia z gorączką)
Niewyraźne widzenie, zwiększone łzawienie, zespół suchego oka
Zaburzenia smaku
Krwawienie z nosa

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 osoby na 100):

Stan zapalny skóry objawiający się czerwonymi, łuszczącymi się plamami, w przebiegu którego może wystąpić ból stawów i gorączka (toczeń rumieniowaty skórny).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [Załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek IBRANCE

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na butelce lub blistrze i pudełku po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się, że opakowanie jest uszkodzone lub widoczne są ślady otwierania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje**Co zawiera lek IBRANCE**

- Substancją czynną leku jest palbocyklib. Lek IBRANCE kapsułki twarde dostępne jest w różnych dawkach:
 - IBRANCE 75 mg kapsułki twarde: każda kapsułka zawiera 75 mg palbocyklibu.
 - IBRANCE 100 mg kapsułki twarde: każda kapsułka zawiera 100 mg palbocyklibu.
 - IBRANCE 125 mg kapsułki twarde: każda kapsułka zawiera 125 mg palbocyklibu.
- Pozostałe składniki to:
Zawartość kapsułki: celuloza mikrokryształiczna, laktoza jednowodna, karboksymetyloskrobia sodowa typ A, krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian.
Otoczka kapsułki: żelatyna, żelaza tlenek czerwony (E172), żelaza tlenek żółty (E172), tytanu dwutlenek (E171).
Tusz do nadruku: szelak, tytanu dwutlenek (E171), amonu wodorotlenek (roztwór 28%), glikol propylenowy, symetykon (patrz punkt 2 „Lek IBRANCE zawiera laktozę i sól”).

Jak wygląda lek IBRANCE i co zawiera opakowanie

- Lek IBRANCE 75 mg jest dostępny w postaci nieprzezroczystych, twardych kapsułek o jasnopomarańczowym korpusie (z białym nadrukiem „PBC 75”) z jasnopomarańczowym wieczkiem (z białym nadrukiem „Pfizer”).

- Lek IBRANCE 100 mg jest dostępny w postaci nieprzezroczystych, twardych kapsułek o jasnopomarańczowym korpusie (z białym nadrukiem „PBC 100”) z karmelowym wieczkiem (z białym nadrukiem „Pfizer”).
- Lek IBRANCE 125 mg jest dostępny w postaci nieprzezroczystych, twardych kapsułek o karmelowym korpusie (z białym nadrukiem „PBC 125”) z karmelowym wieczkiem (z białym nadrukiem „Pfizer”).

Lek IBRANCE 75 mg, 100 mg i 125 mg jest dostępny w blisterach zawierających 21 twardych kapsułek albo 63 twarde kapsułki lub w plastikowych butelkach zawierających 21 twardych kapsułek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

Belgique / België / Belgien

Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

България

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

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055 51000

Nederland

Pfizer BV
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785 800

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 22 817690

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh./Tel: +358 (0)9 43 00 40

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

IBRANCE 75 mg tabletki powlekane
IBRANCE 100 mg tabletki powlekane
IBRANCE 125 mg tabletki powlekane
palbocyklib

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek IBRANCE i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku IBRANCE
3. Jak przyjmować lek IBRANCE
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek IBRANCE
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek IBRANCE i w jakim celu się go stosuje

IBRANCE jest lekiem przeciwnowotworowym zawierającym substancję czynną palbocyklib.

Działanie palbocyklibu polega na blokowaniu białek nazywanych kinazami zależnymi od cyklin 4 i 6, które regulują wzrost i podział komórek. Blokowanie tych białek może spowolnić wzrost komórek nowotworowych i opóźnić postęp choroby nowotworowej.

Lek IBRANCE stosuje się w leczeniu pacjentów z niektórymi typami raka piersi (hormonozależnymi, bez ekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2), które rozprzestrzeniły się poza ognisko pierwotne i (lub) do innych narządów. Lek ten podawany jest wraz z inhibitorami aromatazy lub fulwestrantem, które są stosowane w hormonoterapii przeciwnowotworowej.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku IBRANCE

Kiedy nie przyjmować leku IBRANCE

- jeśli pacjent ma uczulenie na palbocyklib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- w czasie przyjmowania leku IBRANCE należy unikać stosowania preparatów zawierających ziele dziurawca zwyczajnego — produktu ziołowego stosowanego w leczeniu łagodnej depresji i lęku.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku IBRANCE należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Lek IBRANCE może zmniejszyć liczbę białych krwinek we krwi i osłabić układ odpornościowy. Dlatego podczas stosowania leku IBRANCE pacjenci mogą być bardziej podatni na zakażenia.

Należy poinformować lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę o wystąpieniu objawów zakażenia, takich jak dreszcze lub gorączka.

Podczas stosowania leku IBRANCE u pacjentów będą przeprowadzane regularne badania krwi, aby sprawdzić, czy lek ten wpływa na komórki krwi (krwinki białe, krwinki czerwone i płytki krwi).

Lek IBRANCE może w trakcie leczenia powodować ciężkie lub zagrażające życiu zapalenie płuc, które może prowadzić do zgonu. Należy niezwłocznie zgłosić personelowi medycznemu, jeśli u pacjenta wystąpiły nowe lub uległy nasileniu istniejące objawy, w tym:

- trudności w oddychaniu lub duszność,
- suchy kaszel,
- ból w klatce piersiowej.

Dzieci i młodzież

Leku IBRANCE nie wolno stosować u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat).

Lek IBRANCE a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. IBRANCE może mieć wpływ na działanie innych leków.

Następujące leki mogą w szczególności zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych podczas przyjmowania leku IBRANCE:

- lopinawir, indynawir, nelfinawir, rytonawir, telaprewir i sakwinawir stosowane w leczeniu zakażenia HIV lub choroby AIDS.
- antybiotyki klarytromycyna i telitromycyna stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych.
- worykonazol, itraconazol, ketokonazol i posakonazol stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych.
- nefazodon stosowany w leczeniu depresji.

Następujące leki mogą zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w przypadku jednoczesnego podawania z lekiem IBRANCE:

- chinidyna stosowana w leczeniu zaburzeń rytmu serca.
- kolchicina stosowana w leczeniu dna moczanowej.
- prawastatyna i rosuwastatyna stosowane w leczeniu wysokiego stężenia cholesterolu.
- sulfasalazyna stosowana w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów.
- alfentanyl stosowany jako środek znieczulający w chirurgii; fentanyl stosowany przed zabiegami przeciwbólowo oraz również jako środek znieczulający.
- cyklosporyna, ewerolimus, takrolimus i sirolimus stosowane podczas transplantacji narządów w celu zapobiegania odrzucenia przeszczepu.
- dihydroergotamina i ergotamina stosowane w leczeniu migreny.
- pimozyd stosowany w leczeniu schizofrenii i przewlekłej psychozy.

Następujące leki mogą zmniejszać skuteczność leku IBRANCE:

- karbamazepina i fenytoina stosowane do zatrzymywania ataków lub napadów drgawkowych.
- enzalutamid stosowany w leczeniu raka prostaty.
- ryfampicyna stosowana w leczeniu gruźlicy.
- ziele dziurawca zwyczajnego – lek ziołowy stosowany w leczeniu łagodnej depresji i lęku.

Stosowanie leku IBRANCE z jedzeniem i piciem

Tabletki IBRANCE można przyjmować wraz z pokarmem lub bez pokarmu.

Podczas stosowania leku IBRANCE należy unikać spożywania grejpfrutów i soku grejpfrutowego, ponieważ może to nasilić działania niepożądane tego leku.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Nie należy stosować leku IBRANCE u kobiet w ciąży.

Podczas stosowania leku IBRANCE należy unikać zajścia w ciążę.

Jeśli istnieje możliwość, że pacjentka lub partnerka pacjenta może zajść w ciążę, należy omówić z lekarzem sposoby antykoncepcji.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Kobiety w wieku rozrodczym, które przyjmują ten lek, lub ich partnerzy płci męskiej powinni stosować odpowiednie metody antykoncepcji (np. podwójne zabezpieczenie, takie jak prezerwatywa i krążek maciczny). Metody te należy stosować w trakcie leczenia i przez co najmniej 3 tygodnie (kobiety) lub 14 tygodni (mężczyźni) po jej zakończeniu.

Karmienie piersią

Pacjentki otrzymujące lek IBRANCE nie powinny karmić piersią. Nie wiadomo, czy lek IBRANCE przenika do mleka ludzkiego.

Płodność

IBRANCE może zmniejszać płodność u mężczyzn.

Z tego względu przed rozpoczęciem przyjmowania leku IBRANCE mężczyznom zaleca się rozważenie oddania i przechowywania nasienia.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Bardzo często występującym działaniem niepożądanym leku IBRANCE jest zmęczenie. Należy zachować szczególną ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn w przypadku uczucia wyjątkowego zmęczenia.

3. Jak przyjmować lek IBRANCE

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka leku IBRANCE to 125 mg podawane raz dziennie przez 3 tygodnie, po których następuje 1 tydzień przerwy bez przyjmowania leku IBRANCE. Lekarz poinformuje pacjenta, ile tabletek leku IBRANCE należy przyjąć.

Jeśli podczas stosowania leku IBRANCE u pacjenta wystąpią niektóre działania niepożądane (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”), lekarz może zmniejszyć dawkę leku, a nawet tymczasowo lub całkowicie przerwać leczenie. Dawka może zostać zmniejszona do innej dostępnej mocy leku: 100 mg lub 75 mg.

Lek IBRANCE należy przyjmować raz dziennie o tej samej porze, wraz z pokarmem lub bez pokarmu.

Tabletki należy połykać w całości, popijając szklanką wody. Tabletek nie wolno żuć ani rozkruszać. Przed połyknięciem nie wolno ich przełamywać. Nie należy przyjmować tabletki, jeśli jest pęknięta, rozkruszona lub została w jakikolwiek inny sposób uszkodzona.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku IBRANCE

W przypadku przyjęcia za dużej dawki leku IBRANCE należy natychmiast zgłosić się do lekarza lub szpitala. Konieczna może okazać się natychmiastowa pomoc medyczna.

Należy zabrać ze sobą tę ulotkę oraz opakowanie leku i pokazać lekarzowi udzielającemu pomocy.

Pominięcie przyjęcia leku IBRANCE

W razie pominięcia dawki leku lub wystąpienia wymiotów, kolejną dawkę leku należy przyjąć zgodnie z ustalonym schematem dawkowania. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej tabletki.

Przerwanie przyjmowania leku IBRANCE

Nie wolno przerywać przyjmowania leku IBRANCE, chyba że lekarz zaleci inaczej.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z następujących objawów należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem:

- gorączka, dreszcze, osłabienie, duszność, krwawienie lub łatwe powstawanie siniaków mogące być oznaką ciężkich zaburzeń krwi,
- trudności w oddychaniu, suchy kaszel lub ból w klatce piersiowej mogące być oznaką zapalenia płuc.

Inne działania niepożądane związane z przyjmowaniem leku IBRANCE mogą obejmować:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

Zakażenia
Zmniejszenie liczby białych krwinek, czerwonych krwinek lub płytek krwi
Uczucie zmęczenia
Zmniejszenie apetytu
Zapalenie jamy ustnej i warg, nudności, wymioty, biegunka
Wysypka
Wypadanie włosów
Osłabienie
Gorączka
Nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych
Suchość skóry

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 osoby na 10):

Gorączka ze zmniejszeniem liczby białych krwinek we krwi (neutropenia z gorączką)
Niewyraźne widzenie, zwiększone łzawienie, zespół suchego oka
Zaburzenia smaku
Krwawienie z nosa

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 osoby na 100):

Stan zapalny skóry objawiający się czerwonymi, łuszczącymi się plamami, w przebiegu którego może wystąpić ból stawów i gorączka (toczeń rumieniowaty skórny).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [Załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek IBRANCE

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze i pudełku po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania leku. Przechowywać w oryginalnym blistrze w celu ochrony przed wilgocią.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się, że opakowanie jest uszkodzone lub widoczne są ślady otwierania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje**Co zawiera lek IBRANCE**

- Substancją czynną leku jest palbocyklib. Lek IBRANCE tabletki powlekane dostępny jest w różnych dawkach:
 - IBRANCE 75 mg tabletki powlekane: każda tabletka zawiera 75 mg palbocyklibu.
 - IBRANCE 100 mg tabletki powlekane: każda tabletka zawiera 100 mg palbocyklibu.
 - IBRANCE 125 mg tabletki powlekane: każda tabletka zawiera 125 mg palbocyklibu.
- Pozostałe składniki to:
Rdzeń tabletki: celuloza mikrokrystaliczna, krzemu dwutlenek koloidalny, krospowidon, magnezu stearynian, kwas bursztynowy.
Powłoka: hypromeloza (E464), tytanu dwutlenek (E171), triacetyna, indygokarmin (E132), żelaza tlenek czerwony (E172) (tylko tabletki 75 mg i 125 mg), żelaza tlenek żółty (E172) (tylko tabletki 100 mg).

Jak wygląda lek IBRANCE i co zawiera opakowanie

- Lek IBRANCE 75 mg jest dostępny w postaci okrągłych, jasnofioletowych tabletek powlekanych z wytłoczonym napisem „Pfizer” z jednej strony i „PBC 75” z drugiej.
- Lek IBRANCE 100 mg jest dostępny w postaci owalnych, zielonych tabletek powlekanych z wytłoczonym napisem „Pfizer” z jednej strony i „PBC 100” z drugiej.
- Lek IBRANCE 125 mg jest dostępny w postaci owalnych, jasnofioletowych tabletek powlekanych z wytłoczonym napisem „Pfizer” z jednej strony i „PBC 125” z drugiej.

Lek IBRANCE 75 mg, 100 mg i 125 mg jest dostępny w pudełkach z blistrami zawierającymi po 21 tabletek lub 63 tabletki.

Lek IBRANCE 75 mg, 100 mg i 125 mg jest dostępny w blistrach zawierających po 7 tabletek (1 tabletkę w gnieździe) w tekturowym portfeliku. Każde pudełko zawiera 21 tabletek (3 portfeliki w pudełku).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

Belgique / België / Belgien

Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

България

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

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055 51000

Nederland

Pfizer BV
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785 800

Österreich

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

España

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

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 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 22 817690

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 farmaceutске dejavnosti, Ljubljana

Tel.: + 386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel.: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy

Puh./Tel: +358 (0)9 43 00 40

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited

Tel: +44 (0) 1304 616161

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczególne informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SANDOSTATIN 50 mikrogramów/1 ml, roztwór do wstrzykiwań / do infuzji

SANDOSTATIN 100 mikrogramów/1 ml, roztwór do wstrzykiwań / do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ampułka po 1 ml zawiera 50 mikrogramów oktreotydu (w postaci oktreotydu octanu)

1 ampułka po 1 ml zawiera 100 mikrogramów oktreotydu (w postaci oktreotydu octanu)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań / do infuzji

Roztwór jest przejrzysty i bezbarwny.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowe i zmniejszanie stężenia hormonu wzrostu (ang. GH - *growth hormone*) i insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (ang. IGF-1 - *insulin-like growth factor I*) w osoczu pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne lub radioterapia okazały się niewystarczające. Produkt leczniczy Sandostatin jest również wskazany w leczeniu pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne jest przeciwwskazane, bądź u pacjentów odmawiających poddania się takiemu leczeniu lub będących w okresie przejściowym, przed wystąpieniem pełnych efektów radioterapii.

Łagodzenie objawów spowodowanych hormonalnie czynnymi guzami żołądka, jelit i trzustki (ang. GEP - *gastro-entero-pancreatic*), takimi jak rakowiaki z cechami zespołu rakowiaka (patrz punkt 5.1).

Sandostatin nie jest lekiem przeciwnowotworowym i nie powoduje u tych pacjentów wyleczenia.

Zapobieganie powikłaniom po operacjach trzustki.

Nagłe postępowanie w celu zahamowania krwawień lub zapobiegania nawrotom krwawień z żyłaków żołądkowo-przełykowych w przebiegu marskości wątroby. Produkt leczniczy Sandostatin jest stosowany w połączeniu ze specyficznym leczeniem, takim jak endoskopowa skleroterapia żyłaków.

Leczenie gruczolaków przysadki wydzielających TSH:

- gdy nie doszło do normalizacji wydzielania po leczeniu chirurgicznym i (lub) radioterapii;
- u pacjentów, dla których leczenie chirurgiczne nie jest odpowiednie;
- u pacjentów napromienianych, aż do chwili, gdy radioterapia osiągnie skuteczność.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Akromegalia

Początkowo podaje się dawkę od 0,05 do 0,1 mg we wstrzyknięciu podskórnym (*s.c.*), co 8 lub co 12 godzin. Dawkowanie należy ustalać w zależności od wyników comiesięcznego oznaczania stężenia GH

i IGF-1 (docelowe wartości: GH <2,5 ng/ml; IGF-1 w zakresie stężeń fizjologicznych), objawów klinicznych i tolerancji produktu. Dla większości pacjentów optymalna dawka dobową wynosi 0,3 mg. Nie należy przekraczać maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 1,5 mg. U pacjentów otrzymujących ustaloną dawkę produktu leczniczego Sandostatin badanie stężenia GH i IGF-1 należy wykonywać co 6 miesięcy.

Jeżeli w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym Sandostatin nie udaje się osiągnąć istotnego zmniejszenia stężenia GH i poprawy klinicznej, leczenie należy przerwać.

Hormonalnie czynne guzy żołądka, jelit i trzustki

Początkowo podaje się dawkę 0,05 mg podskórnie raz lub dwa razy na dobę. W zależności od odpowiedzi klinicznej, wpływu na poziom hormonów produkowanych przez guz (w przypadku rakowiaków w zależności od wydalania z moczem kwasu 5-hydroksyindolooctowego) i tolerancji, dawka może być stopniowo zwiększana do 0,1 do 0,2 mg trzy razy na dobę. W wyjątkowych przypadkach konieczne może okazać się stosowanie większych dawek. Dawki stosowane w leczeniu podtrzymującym należy ustalać indywidualnie.

W przypadku rakowiaków, jeżeli w ciągu tygodnia od rozpoczęcia podawania maksymalnej tolerowanej dawki produktu leczniczego Sandostatin nie uzyska się korzystnej odpowiedzi, należy przerwać leczenie.

Powikłania po operacjach trzustki

Dawka 0,1 mg trzy razy na dobę podawana we wstrzyknięciu *s.c.* przez 7 kolejnych dni, rozpoczynając w dniu operacji przynajmniej na 1 godzinę przed laparotomią.

Krwawienie z żyłaków żołądkowo-przełykowych

25 mikrogramów na godzinę przez 5 dni w ciągłej infuzji dożylniej (*i.v.*). Produkt leczniczy Sandostatin można rozcieńczać roztworem soli fizjologicznej.

U pacjentów z krwawieniami z żyłaków żołądkowo-przełykowych w przebiegu marskości wątroby produkt leczniczy Sandostatin podawany w ciągłej infuzji dożylniej w dawkach do 50 mikrogramów na godzinę przez 5 dni był dobrze tolerowany (patrz punkt 4.9).

Leczenie gruczolaków przysadki wydzielających TSH

Na ogół skuteczne dawkowanie to 100 mikrogramów trzy razy na dobę we wstrzyknięciu *s.c.* Dawkę można dostosować w zależności od odpowiedzi w wydzielaniu TSH i hormonów tarczycy. Ocena skuteczności terapii wymaga, by leczenie było prowadzone przez co najmniej 5 dni.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Brak danych świadczących o gorszej tolerancji lub konieczności stosowania innych dawek produktu leczniczego Sandostatin u pacjentów w podeszłym wieku.

Stosowanie u dzieci

Doświadczenie ze stosowaniem produktu leczniczego Sandostatin u dzieci jest ograniczone.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z marskością wątroby okres półtrwania leku może być wydłużony, powodując konieczność dostosowania dawki podtrzymującej.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Zaburzenia czynności nerek nie wpływają na wielkość całkowitej ekspozycji (AUC) na oktreotyd podawany we wstrzyknięciu podskórnym, dlatego nie ma konieczności dostosowywania dawki produktu leczniczego Sandostatin.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Sandostatin może być bezpośrednio stosowany we wstrzyknięciu podskórnym (*s.c.*) lub w infuzji dożylniej po rozcieńczeniu. Dalsze informacje dotyczące przygotowania i rozcieńczania produktu leczniczego, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Guzy przysadki mózgowej wydzielające hormon wzrostu mogą się czasami rozrastać, powodując poważne powikłania (np. ubytki w polu widzenia), dlatego ważne jest, aby stan każdego pacjenta dokładnie obserwować. Jeżeli pojawią się cechy rozrostu guza, należy rozważyć zastosowanie innych metod leczenia.

Terapeutyczne korzyści z leczenia polegające na zmniejszeniu stężenia hormonu wzrostu (GH) oraz normalizacji stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1) u pacjentek z akromegalią mogą potencjalnie przywracać płodność. Pacjentki w wieku rozrodczym należy poinformować o potrzebie stosowania odpowiedniej antykoncepcji podczas leczenia oktreotydem, o ile jest to konieczne (patrz punkt 4.6).

U pacjentów poddanych długotrwałemu leczeniu oktreotydem należy kontrolować czynność tarczycy.

U pacjentów leczonych oktreotydem należy kontrolować czynność wątroby.

Objawy sercowo-naczyniowe

Zgłaszano częste przypadki bradykardii. Konieczne może być dostosowanie dawek takich produktów leczniczych jak antagoniści receptorów beta-adrenergicznych, antagoniści kanałów wapniowych czy leki stosowane do utrzymania równowagi wodno-elektrolitowej (patrz punkt 4.5).

Wystąpienie bloku przedsionkowo-komorowego (w tym całkowitego bloku przedsionkowo-komorowego) odnotowano u pacjentów otrzymujących duże dawki w ciągłej infuzji dożylniej (100 mikrogramów/godzinę) oraz u pacjentów otrzymujących dożylnie oktreotydy w szybkim wstrzyknięciu (szybkie wstrzyknięcie 50 mikrogramów, a następnie 50 mikrogramów/godzinę w ciągłej infuzji). W związku z tym nie należy przekraczać maksymalnej dawki 50 mikrogramów/godzinę (patrz punkt 4.2). U pacjentów przyjmujących dożylnie duże dawki oktreotydu należy odpowiednio kontrolować czynność serca.

Objawy związane z pęcherzykiem żółciowym

Bardzo częstym działaniem niepożądanym występującym podczas leczenia produktem leczniczym Sandostatin jest kamica żółciowa, która może być związana z zapaleniem pęcherzyka żółciowego lub poszerzeniem dróg żółciowych (patrz punkt 4.8). Ponadto, zgłaszano przypadki zapalenia dróg żółciowych, jako powikłania kamicy żółciowej u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Sandostatin, po wprowadzeniu produktu do obrotu. Zaleca się wykonywanie badania ultrasonograficznego pęcherzyka żółciowego przed rozpoczęciem oraz w czasie leczenia produktem leczniczym Sandostatin, w odstępach około 6 do 12-miesięcznych.

Hormonalnie czynne guzy żołądka, jelit i trzustki (GEP)

W czasie leczenia hormonalnie czynnych guzów GEP mogą wystąpić rzadkie przypadki nagłego zaniku skuteczności produktu leczniczego Sandostatin w kontrolowaniu objawów i szybkiego nawrotu ciężkich objawów choroby. Po przerwaniu leczenia może nastąpić nasilenie lub nawrót objawów.

Metabolizm glukozy

Z powodu hamującego działania na hormon wzrostu, glukagon i insulinę, produkt leczniczy Sandostatin może wpływać na regulację stężenia glukozy. Może wystąpić upośledzona poposiłkowa tolerancja glukozy.

W niektórych przypadkach, jako wynik długotrwałego leczenia, może zostać wywołany stan przetrwałej hiperglikemii. Zgłaszano również przypadki hipoglikemii.

U pacjentów z *insulinoma* oktreotyd może nasilać hipoglikemię i przedłużać czas jej trwania z powodu silniejszego niż insulina hamowania wydzielania hormonu wzrostu i glukagonu, a także z powodu krócej trwającego działania hamującego na insulinę. Pacjentów tych należy starannie monitorować, zwłaszcza w początkowej fazie leczenia produktem leczniczym Sandostatin oraz po każdej zmianie dawki. Znaczne wahania stężenia glukozy we krwi można potencjalnie zmniejszyć, podając produkt częściej i w mniejszych dawkach.

Podczas leczenia produktem leczniczym Sandostatin u pacjentów ze współistniejącą cukrzycą typu I może zmniejszyć się zapotrzebowanie na insulinę. U pacjentów bez cukrzycy oraz u pacjentów z cukrzycą typu II z częściowo zachowanymi rezerwami insuliny produkt leczniczy Sandostatin może zwiększać poposiłkowe stężenie glukozy we krwi. Dlatego zaleca się monitorowanie tolerancji glukozy i leczenie przeciwcukrzycowe.

Żyłaki przełyku

Ze względu na zwiększone ryzyko rozwoju cukrzycy insulinozależnej u pacjentów z krwawieniami z żyłaków przełyku lub zmian zapotrzebowania na insulinę u pacjentów z wcześniej istniejącą cukrzycą, konieczne jest odpowiednie monitorowanie stężenia glukozy we krwi.

Reakcje miejscowe

W czasie 52-tygodniowego badania toksyczności u szczurów, głównie samców, obserwowano tworzenie się mięsaków w miejscu podskórnego wstrzyknięcia tylko po zastosowaniu największej dawki (około 8-krotnie większej od maksymalnej dawki dla człowieka w przeliczeniu na powierzchnię ciała). W trwającym 52 tygodnie badaniu toksyczności wykonanym na psach, nie było przypadków zmian hiperplastycznych ani nowotworowych w miejscu podskórnego wstrzykiwania produktu leczniczego. Nie zanotowano przypadków tworzenia się guzów w miejscu wstrzyknięcia u pacjentów leczonych produktem leczniczym Sandostatin przez okres do 15 lat. Wszystkie dostępne w chwili obecnej dane na ten temat wskazują, że zmiany obserwowane u szczurów są specyficzne gatunkowo i nie można ich odnosić do działania produktu leczniczego u ludzi (patrz punkt 5.3).

Odżywianie

Oktreotyd może u niektórych pacjentów zmieniać wchłanianie spożywanych tłuszczów.

U niektórych pacjentów przyjmujących oktreotyd obserwowano zmniejszenie stężenia witaminy B₁₂ i nieprawidłowe wyniki testu Schillinga. Zaleca się monitorowanie stężenia witaminy B₁₂ w czasie leczenia produktem leczniczym Sandostatin u pacjentów, u których występował niedobór witaminy B₁₂ w wywiadzie.

Czynność trzustki

U niektórych pacjentów leczonych oktreotydem w związku z neuroendokrynnymi guzami przewodu pokarmowego i trzustki obserwowano zewnątrzwydzielniczą niewydolność trzustki (PEI, ang. *pancreatic exocrine insufficiency*). Objawy PEI mogą obejmować biegunkę tłuszczową, luźne stolce, wzdęcia brzucha i zmniejszenie masy ciała. U pacjentów, u których wystąpiły objawy choroby, należy rozważyć badania przesiewowe i odpowiednie leczenie PEI zgodnie z wytycznymi klinicznymi.

Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Sód

Produkt leczniczy Sandostatin zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na ampulkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Sandostatin może zajść konieczność dostosowania dawek takich produktów leczniczych jak antagoniści receptorów beta-adrenergicznych, antagoniści kanałów wapniowych lub leki stosowane do utrzymania równowagi wodno-elektrolitowej (patrz punkt 4.4).

Podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Sandostatin może zajść konieczność dostosowania dawki insuliny i leków przeciwcukrzycowych (patrz punkt 4.4).

Stwierdzono, że produkt leczniczy Sandostatin zmniejsza jelitowe wchłanianie cyklosporyny i opóźnia wchłanianie cymetydyny.

Jednoczesne podanie oktreotydu i bromokryptyny zwiększa biodostępność bromokryptyny.

Ograniczone opublikowane dane wskazują, że analogi somatostatyny mogą zmniejszać klirens metaboliczny związków, które są metabolizowane przez enzymy cytochromu P450. Może to być spowodowane zmniejszonym wydzielaniem hormonu wzrostu. Ponieważ nie można wykluczyć, że oktreotyd może mieć takie działanie, inne leki metabolizowane głównie przez CYP3A4, które mają wąski przedział terapeutyczny należy stosować z zachowaniem ostrożności (np. chinidyna, terfenadyna).

Jednoczesne stosowanie z radioaktywnymi analogami somatostatyny

Somatostatyna i jej analogi, takie jak oktreotyd, konkurencyjnie wiążą się z receptorami somatostatyny i mogą wpływać na skuteczność radioaktywnych analogów somatostatyny.

Należy unikać podawania produktu leczniczego Sandostatin przez 24 godziny przed podaniem lutetu (^{177}Lu) oksodotreotydu, radiofarmaceutyku wiążącego się z receptorami somatostatyny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją ograniczone dane (mniej niż 300 kobiet w ciąży) dotyczące stosowania oktreotydu u kobiet w okresie ciąży i u około jednej trzeciej przypadków przebieg ciąży nie jest znany. Większość zgłoszeń otrzymano po wprowadzeniu oktreotydu do obrotu, a ponad 50% pacjentek w ciąży narażonych na działanie produktu leczniczego było pacjentkami z akromegalią. Większość kobiet stosowała oktreotyd w pierwszym trymestrze ciąży, w dawkach od 100 do 1200 mikrogramów na dobę produktu leczniczego Sandostatin podawanego podskórnie, lub od 10 do 40 mg na miesiąc produktu leczniczego Sandostatin LAR. Wady wrodzone zgłoszono w około 4% ciąż o znanym wyniku. Nie podejrzewano, by w tych przypadkach istniał związek przyczynowy z oktreotydem.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego toksycznego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

W ramach środków ostrożności należy unikać stosowania produktu leczniczego Sandostatin podczas ciąży (patrz punkt 4.4).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy oktreotyd przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Badania na zwierzętach wykazały przenikanie oktreotydu do mleka karmiących zwierząt. W okresie leczenia produktem leczniczym Sandostatin nie należy karmić piersią.

Płodność

Nie wiadomo, czy oktreotyd ma wpływ na płodność u ludzi. U męskiego potomstwa samic leczonych w okresie ciąży i karmienia stwierdzono późne zstąpienie jąder. Oktreotyd nie zaburzał jednak płodności u szczurów obu płci po podaniu dawek w wysokości do 1 mg/kg mc. na dobę (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Sandostatin nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy doradzić pacjentom zachowanie ostrożności podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, jeśli podczas leczenia produktem leczniczym Sandostatin wystąpią u nich zawroty głowy, osłabienie/uczucie zmęczenia lub ból głowy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęstszych działań niepożądanych zgłaszanych podczas leczenia oktreotydem należą zaburzenia ze strony żołądka i jelit, zaburzenia ze strony układu nerwowego, zaburzenia ze strony wątroby i dróg żółciowych oraz zaburzenia metabolizmu i odżywiania.

Do działań niepożądanych zgłaszanych najczęściej podczas badań klinicznych z zastosowaniem oktreotydu należały: biegunka, bóle brzucha, nudności, gazy, bóle głowy, kamica żółciowa, hiperglikemia i zaparcia. Innymi, często zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: zawroty głowy, miejscowy ból, błotko żółciowe, zaburzenia czynności tarczycy (np. zmniejszenie stężenia hormonu pobudzającego tarczycę [TSH], zmniejszenie stężenia całkowitej T4 oraz zmniejszenie stężenia wolnej T4), luźne stolce, zaburzenia tolerancji glukozy, wymioty, osłabienie i hipoglikemia.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane wymienione w Tabeli 1 zostały zebrane w czasie badań klinicznych z zastosowaniem oktreotydu:

Działania niepożądane (Tabela 1) przedstawiono wg klasyfikacji częstości występowania, jako pierwsze – najczęściej występujące, stosując następującą konwencję: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), w tym pojedyncze doniesienia. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1 Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych

Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często:	Biegunka, bóle brzucha, nudności, zaparcia, gazy.
Często:	Niestrawność, wymioty, wzdęcia, stolce tłuszczowe, luźne stolce, odbarwienie kału.
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często:	Bóle głowy.
Często:	Zawroty głowy.
Zaburzenia endokrynologiczne	
Często:	Niedoczynność tarczycy, zaburzenia tarczycy (np. zmniejszenie stężenia TSH, zmniejszenie całkowitej T4 oraz zmniejszenie stężenia wolnej T4).
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Bardzo często:	Kamica żółciowa.
Często:	Zapalenie pęcherzyka żółciowego, błotko żółciowe, hiperbilirubinemia.
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często:	Hiperglikemia.
Często:	Hipoglikemia, zaburzenia tolerancji glukozy, brak łaknienia.
Niezbyt często:	Odwodnienie.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często:	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia.
Często:	Oslabienie.
Badania diagnostyczne	
Często:	Zwiększenie aktywności aminotransferaz.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często:	Świąd, wysypka, łysienie.
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często:	Duszność.
Zaburzenia serca	
Często:	Bradykardia
Niezbyt często:	Tachykardia.

Dane po wprowadzeniu produktu do obrotu

O spontanicznie zgłaszanych działaniach niepożądanych, przedstawionych w Tabeli 2 informowano na zasadzie dobrowolności, a rzetelne ustalenie częstości ich występowania oraz związku przyczynowego z narażeniem na działanie produktu leczniczego nie zawsze jest możliwe.

Tabela 2 Działania niepożądane pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych

Zaburzenia krwi i układu chłonnego
Małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego
Anafilaksja, reakcje alergiczne/nadwrażliwość.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Pokrzywka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych
Ostre zapalenie trzustki, ostre zapalenie wątroby bez zastoju żółci, cholestatyczne zapalenie wątroby, zastój żółci, żółtaczka, żółtaczka cholestatyczna.
Zaburzenia serca
Arytmia.
Badania diagnostyczne
Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, zwiększenie aktywności gamma glutamylotransferazy.

Opis wybranych działań niepożądanych

Objawy związane z pęcherzykiem żółciowym

Wykazano, że analogi somatostatyny hamują kurczliwość pęcherzyka żółciowego i zmniejszają wydzielanie żółci, co może prowadzić do zaburzeń pęcherzyka żółciowego lub osiadania błotka żółciowego. U 15 do 30% pacjentów, którym długotrwale podawano podskórnie produkt leczniczy Sandostatin, opisano powstawanie kamieni żółciowych. W populacji ogólnej (w grupie wiekowej od 40 do 60 lat) zapadalność wynosi około 5 do 20%. Powstające kamienie żółciowe zwykle nie wywoływały objawów klinicznych; kamicę żółciową objawową należy leczyć metodą rozpuszczania kamieni żółciowych z wykorzystaniem kwasów żółciowych lub chirurgicznie.

Zaburzenia żołądka i jelit

W rzadkich przypadkach niepożądane objawy ze strony żołądka i jelit mogą przypominać ostrą niedrożność jelit z postępującym rozdęciem brzucha, silnym bólem w nadbrzuszu, tkliwością brzucha i obroną mięśniową.

Wiadomo, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych ze strony żołądka i jelit zmniejsza się z upływem czasu, w miarę kontynuowania leczenia.

Występowanie objawów niepożądanych ze strony żołądka i jelit może być zmniejszone przez unikanie przyjmowania posiłków tuż przed podaniem podskórnym produktu leczniczego Sandostatin lub zaraz po jego podaniu, tj. wykonanie wstrzyknięcia między posiłkami lub przed udaniem się na spoczynek.

Nadwrażliwość i reakcje anafilaktyczne

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano reakcje alergiczne i nadwrażliwość. Reakcje te dotyczyły głównie skóry, rzadziej ust i dróg oddechowych. Odnotowano pojedyncze przypadki wstrząsu anafilaktycznego.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Ból lub wrażliwość w miejscu wstrzyknięcia, mrowienie lub pieczenie po podaniu podskórnym, z zaczerwienieniem i obrzękiem, rzadko utrzymujące się dłużej niż 15 minut. Dyskomfort w miejscu podania może być zmniejszony dzięki doprowadzeniu przed podaniem roztworu do temperatury pokojowej lub przez wstrzyknięcie mniejszej objętości roztworu o większym stężeniu.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Chociaż może zwiększyć się wydzielanie tłuszczu w kale, brak jest danych wskazujących, że długotrwałe leczenie oktreotydem może prowadzić do niedoborów odżywiania z powodu złego wchłaniania pokarmu.

Enzymy trzustkowe

Bardzo rzadko obserwowano ostre zapalenie trzustki, które występowało w pierwszych godzinach lub dniach po podaniu podskórnym produktu leczniczego Sandostatin i ustępowało po zaprzestaniu podawania leku. Ponadto, u pacjentów leczonych długotrwale produktem leczniczym Sandostatin podawanym podskórnym obserwowano zapalenie trzustki wywołane kamicą żółciową.

Zaburzenia serca

Bradykardia jest częstym działaniem niepożądanym występującym podczas leczeniem analogami somatostatyny. Zarówno u pacjentów z akromegalią, jak i z zespołem rakowiaka, obserwowano zmiany w EKG, takie jak wydłużenie odstępu QT, zmiany osi serca, wczesną repolaryzację, niski woltaż, przejście amplitudy załamka R i S, wczesną progresję załamków R oraz niespecyficzne zmiany odcinka ST-T. Jednakże nie ustalono związku tych zmian ze stosowaniem octanu oktreotydu, gdyż u wielu z tych pacjentów występują choroby serca (patrz punkt 4.4).

Małopłytkowość

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, obserwowano małopłytkowość, zwłaszcza u pacjentów z marskością wątroby otrzymujących produkt leczniczy Sandostatin dożylnie. Jest to odwracalne i ustępuje po zaprzestaniu leczenia.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49-21-301

fax: +48 22 49-21-309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Zgłaszano ograniczoną liczbę przypadków niezamierzonego przedawkowania produktu leczniczego Sandostatin u dorosłych i dzieci. U dorosłych dawki wahały się od 2 400 do 6 000 mikrogramów/dobę, podawane w infuzji ciągłej (100-250 mikrogramów/godzinę) lub podskórnym (1 500 mikrogramów trzy razy na dobę). Zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi była arytmia, zmniejszone ciśnienie krwi, zatrzymanie akcji serca, niedotlenienie mózgu, zapalenie trzustki, stłuszczenie wątroby, biegunka, osłabienie, letarg, zmniejszenie masy ciała, hepatomegalia i kwasica mleczanowa. U pacjentów otrzymujących 100 mikrogramów/godzinę w ciągłej infuzji i (lub) otrzymujących dożylnie oktreotydu w szybkim wstrzyknięciu

(szybkie wstrzyknięcie 50 mikrogramów, a następnie 50 mikrogramów/godzinę w ciągłej infuzji) odnotowano wystąpienie bloku przedsionkowo-komorowego (w tym całkowitego bloku przedsionkowo-komorowego).

U dzieci dawki wahały się od 50 do 3 000 mikrogramów/dobę, podawane w infuzji ciągłej (2,1-500 mikrogramów/godzinę) lub podskórnie (50-100 mikrogramów). Jedynym zgłoszonym działaniem niepożądanym była łagodna hiperglikemia.

Nie zgłoszono żadnych nieoczekiwanych działań niepożądanych u pacjentów z nowotworem otrzymujących podskórnie produkt leczniczy Sandostatin w dawkach 3 000-30 000 mikrogramów/dobę w dawkach podzielonych.

W przypadku przedawkowania stosuje się leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: somatostatyna i jej analogi, kod ATC: H01CB02

Oktreotyd jest syntetycznym oktapeptydem, pochodną naturalnie występującej somatostatyny, o podobnych właściwościach farmakologicznych, ale znacząco dłuższym okresie działania. Hamuje on patologicznie zwiększone wydzielanie hormonu wzrostu (GH) oraz peptydów i serotoniny, uwalnianych przez wewnątrzwydzielniczy układ żołądkowo-jelitowo-trzustkowy (GEP).

U zwierząt oktreotyd silniej niż somatostatyna hamuje uwalnianie hormonu wzrostu, glukagonu i insuliny, wykazując większą selektywność w hamowaniu hormonu wzrostu i glukagonu.

U zdrowych ochotników wykazano, że oktreotyd hamuje:

- uwalnianie GH stymulowane arginina, wysiłkiem fizycznym i hipoglikemią wywołaną przez insulinę,
- poposiłkowe uwalnianie insuliny, glukagonu, gastryny i innych peptydów, wytwarzanych przez wewnątrzwydzielniczy układ GEP, oraz uwalnianie insuliny i glukagonu stymulowane przez argininę,
- uwalnianie hormonu tyreotropowego (TSH) stymulowane przez hormon uwalniający tyreotropinę (TRH).

W przeciwieństwie do somatostatyny, oktreotyd hamuje przede wszystkim uwalnianie GH i w mniejszym stopniu insuliny, a jego podanie nie powoduje "efektu z odbicia" wynikającego z hipersekcji hormonów (tj. GH u pacjentów z akromegalią).

U pacjentów z akromegalią produkt leczniczy Sandostatin zmniejsza stężenie GH i IGF-1 w osoczu. U około 90% pacjentów uzyskuje się zmniejszenie stężenia GH o 50% i więcej. U około 50% leczonych pacjentów obserwuje się zmniejszenie stężenia GH w surowicy poniżej 5 ng/ml. U większości pacjentów produkt leczniczy Sandostatin znacząco zmniejsza nasilenie objawów chorobowych, takich jak bóle głowy, obrzęk skóry i tkanek miękkich, nadmierne pocenie się, bóle stawów, parestezje. U pacjentów z dużymi gruczolakami przysadki leczenie produktem leczniczym Sandostatin może prowadzić do zmniejszenia masy guza.

U pacjentów z hormonalnie czynnymi guzami żołądka, jelit i trzustki produkt leczniczy Sandostatin, na skutek różnorodnych właściwości hormonalnych, modyfikuje wiele objawów klinicznych. Poprawę kliniczną i ustępowanie objawów obserwowano u pacjentów, u których, mimo wcześniejszego stosowania innych sposobów leczenia, takich jak: zabieg operacyjny, embolizacja tętnicy wątrobowej i różne rodzaje chemioterapii, np. streptozocyną i 5-fluorouracylem, utrzymywały się objawy chorobowe związane z guzem.

Działania produktu leczniczego Sandostatin w różnych typach guzów

Rakowiaki

Stosowanie produktu leczniczego Sandostatin może prowadzić do zmniejszenia objawów choroby, szczególnie takich, jak nagłe zaczerwienienia skóry twarzy i biegunka. W wielu przypadkach towarzyszy temu zmniejszenie stężenia serotoniny w osoczu i zmniejszenie wydalania kwasu 5-hydroksyindolooctowego z moczem.

VIPoma

Pod względem biochemicznym guzy te charakteryzują się nadmiernym wytwarzaniem wazoaktywnego peptydu jelitowego (ang. VIP - *vasoactive intestinal peptide*). W większości przypadków stosowanie produktu leczniczego Sandostatin łagodzi przebieg ostrej biegunki wydzielniczej, będącej typowym objawem tej choroby, co w rezultacie daje poprawę jakości życia. Jednocześnie obserwuje się zmniejszenie zaburzeń elektrolitowych, np. hipokaliemii, co umożliwia zaprzestanie podawania płynów i elektrolitów, zarówno dojelitowo, jak i pozajelitowo. U niektórych pacjentów tomografia komputerowa wskazuje na spowolnienie lub zatrzymanie wzrostu guza, a nawet zmniejszenie jego rozmiarów, co dotyczy zwłaszcza przerzutów do wątroby. Poprawie klinicznej z reguły towarzyszy zmniejszenie w osoczu stężenia wazoaktywnego peptydu jelitowego, aż do wartości prawidłowych.

Glukagonoma

U większości pacjentów podawanie produktu leczniczego Sandostatin powoduje wyraźną poprawę zmian skórnych, występujących w postaci charakterystycznego dla tej choroby nekrolitycznego rumienia wędrującego. Produkt leczniczy Sandostatin w niewielkim stopniu wpływa na pojawiającą się często w tych przypadkach łagodną cukrzycę i zazwyczaj jego stosowanie nie zmniejsza zapotrzebowania na insulinę lub doustne leki przeciwcukrzycowe. Produkt leczniczy Sandostatin łagodzi przebieg biegunki, co prowadzi do zwiększenia masy ciała. Podanie produktu leczniczego Sandostatin często prowadzi do natychmiastowego zmniejszenia stężenia glukagonu w osoczu, jednak działanie to na ogół nie utrzymuje się w czasie długotrwałego leczenia, mimo stałej poprawy klinicznej.

Gastrinoma/zespół Zollingera-Ellisona

Podawanie leków z grupy inhibitorów pompy protonowej lub leków blokujących receptor H₂ pozwala na ogół opanować nadmierne wydzielanie kwasu żołądkowego. Jednak biegunka, będąca również istotnym objawem, może nie być wystarczająco kontrolowana przez inhibitory pompy protonowej lub leki blokujące receptor H₂. Produkt leczniczy Sandostatin może pomóc dalej zmniejszyć nadmierne wydzielanie kwasu żołądkowego i złagodzić objawy choroby, w tym biegunkę, ponieważ u niektórych pacjentów lek zmniejsza podwyższone stężenia gastryny.

Insulinoma

Stosowanie produktu leczniczego Sandostatin prowadzi do zmniejszenia stężenia insuliny immunoreaktywnej, jednakże działanie to może być krótkotrwałe (około 2 godzin). U pacjentów z guzami, kwalifikującymi się do leczenia operacyjnego, produkt leczniczy Sandostatin może być pomocny w przywróceniu i utrzymaniu prawidłowego stężenia glukozy we krwi przed operacją. U pacjentów z łagodnymi lub złośliwymi nieoperacyjnymi guzami można skuteczniej utrzymywać właściwe stężenie glukozy we krwi, nawet bez jednoczesnego trwałego zmniejszenia stężenia insuliny we krwi.

Powikłania po operacjach trzustki

U pacjentów operowanych z powodu chorób trzustki podawanie produktu leczniczego Sandostatin w okresie przed- i pooperacyjnym zmniejsza częstość występowania typowych powikłań pooperacyjnych (np. przetoka trzustkowa, ropień z rozwijającą się następnie posocznica, pooperacyjne ostre zapalenie trzustki).

Krwawienie z żylaków żołądkowo-przełykowych

U pacjentów z krwawieniami z żylaków żołądkowo-przełykowych w przebiegu marskości wątroby podawanie produktu leczniczego Sandostatin i jednocześnie zastosowanie swoistego leczenia (np. skleroterapii) pozwala lepiej opanować krwawienia i zapobiega wczesnym nawrotom krwawień, zmniejsza liczbę niezbędnych przetoczeń krwi oraz zwiększa 5-dniowe przeżycie. Pomimo, że dokładny mechanizm działania produktu leczniczego Sandostatin nie jest w pełni wyjaśniony, uważa się, że zmniejsza on trzewny przepływ krwi poprzez hamowanie hormonów działających na naczynia (np. VIP, glukagon).

Leczenie gruczolaków przysadki wydzielających TSH

Wpływ leczenia produktem leczniczym Sandostatin był poddany prospektywnej obserwacji u 21 pacjentów, a następnie analizowany zbiorczo razem z 37 opublikowanymi przypadkami leczenia. Wśród 42 pacjentów, których dane biochemiczne były możliwe do oceny, u 81% pacjentów (n=34) uzyskano zadowalające wyniki leczenia (co najmniej 50% zmniejszenie wydzielania TSH i znaczne zmniejszenie wydzielania hormonów tarczycy), natomiast u 67% (n=28) stwierdzono normalizację wydzielania TSH i hormonów tarczycy. U tych pacjentów odpowiedź utrzymywała się przez cały czas trwania leczenia (do 61 miesięcy, średnio 15,7 miesięcy).

W odniesieniu do objawów klinicznych wyraźną poprawę zgłaszano u 19 z 32 pacjentów z kliniczną nadczynnością tarczycy. W 11 przypadkach (41%) obserwowano zmniejszenie objętości guza o ponad 20%, przy czym w 4 przypadkach (15%) guz zmniejszył swoją objętość o ponad 50%. Zmniejszenie objętości guza występowało najwcześniej po 14 dniach leczenia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Produkt leczniczy Sandostatin podany podskórnie jest szybko i całkowicie wchłaniany. Maksymalne stężenie w osoczu osiągane jest w ciągu 30 minut.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji wynosi 0,27 l/kg, a całkowity klirens – 160 ml/min. Lek wiąże się z białkami osocza w 65%. W nieistotnym stopniu produkt leczniczy Sandostatin wiąże się z krwinkami.

Eliminacja

Po podskórnym podaniu leku okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 100 minut. Po podaniu dożylnym eliminacja ma przebieg dwufazowy, z okresami półtrwania wynoszącymi odpowiednio 10 i 90 minut. Większość peptydu wydalana jest z kałem. Około 32% jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek nie wpływają na całkowite narażenie organizmu na oktreotyd (AUC) podany we wstrzyknięciu podskórnym.

Zdolność eliminacji może być zmniejszona u pacjentów z marskością wątroby, ale nie u pacjentów ze stłuszczeniem wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności ostrej i po podaniu wielokrotnych dawek, badania genotoksyczności, rakotwórczości i toksycznego wpływu na reprodukcję prowadzone na zwierzętach nie wykazały szczególnego zagrożenia dla bezpieczeństwa ludzi.

Badania reprodukcji prowadzone na zwierzętach nie wykazały teratogennego działania oktreotydu, ani jego wpływu na zarodek/płód lub innego wpływu na reprodukcję po podaniu zwierzętom rodzicielskim dawek wynoszących maksymalnie 1 mg/kg/dobę. Nieznaczne przemijające opóźnienia fizjologicznego wzrostu, zaobserwowane u potomstwa szczurów były wynikiem zahamowania wydzielania hormonu wzrostu, które zostało spowodowane nadmierną aktywnością farmakodynamiczną (patrz punkt 4.6).

Nie przeprowadzono szczególnych badań na młodych szczurach. W badaniach rozwoju przed- i pourodzeniowego obserwowano spowolniony wzrost i dojrzewanie u potomstwa F1 samic, którym oktreotydu podawano przez całą ciążę i okres karmienia. U męskiego potomstwa F1 obserwowano opóźnione zstąpienie jąder, jednak płodność tych osobników pozostała prawidłowa. Z tego względu, wymienione wyżej objawy były przejściowe i uważane za skutek zahamowania wydzielania hormonu wzrostu.

Działanie rakotwórcze/toksyczność przewlekła

U szczurów otrzymujących octan oktreotydu w dawkach do 1,25 mg/kg mc./dobę obserwowano występowanie włókniakomięsaków, głównie u dużej liczby samców, w miejscu podskórnego wstrzyknięcia leku po 52, 104 i 113/116 tygodniach. Miejscowe występowanie guzów odnotowano również u szczurów z grupy kontrolnej, jednak ich powstawanie przypisywano zaburzeniom rozrostu włóknistej tkanki łącznej pod wpływem przewlekłego podrażnienia w miejscu wstrzyknięcia, a dodatkowo wzmożonego przez kwaśny nośnik składający się z kwasu mlekowego/mannitolu. Ta nieswoista reakcja tkankowa wydawała się właściwa dla szczurów. Zmian nowotworowych nie obserwowano ani u myszy otrzymujących codzienne podskórne wstrzyknięcia oktreotydu w dawkach do 2 mg/kg mc. przez 98 tygodni, ani u psów leczonych codziennymi podskórnymi dawkami produktu leczniczego przez 52 tygodnie.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas mlekowy
Mannitol (E 421)
Sodu wodorowęglan
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6. Octan oktreotydu jest nietrwały w roztworach przeznaczonych do żywienia pozajelitowego.

6.3 Okres ważności

3 lata
Produkt należy zużyć natychmiast po otwarciu.
Rozcieńczony roztwór należy zużyć natychmiast po przygotowaniu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
Przechowywać w lodówce (2 °C – 8 °C). Nie zamrażać.
Ampułki można przechowywać w temperaturze poniżej 30 °C nie dłużej niż przez 2 tygodnie.
Warunki przechowywania po otwarciu i po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Bezbarwne ampułki z linią odcięcia, ze szkła typu I z dwoma kolorowymi pierścieniami kodowymi, zawierające przezroczysty, bezbarwny roztwór.
Sandostatin 50 mikrogramów/1 ml: jeden niebieski i jeden żółty

Opakowanie zawiera 5 ampulek po 1 ml na tekturowej tacce, umieszczonej w opakowaniu zewnętrznym.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Instrukcja przygotowania do stosowania

Ampułki są przeznaczone tylko do jednokrotnego użycia. Ampułki należy otwierać bezpośrednio przed użyciem. Niezużyta pozostałość należy usunąć.

Podanie podskórne

Jeśli pacjent sam będzie wykonywał wstrzyknięcia podskórne, lekarz lub pielęgniarka powinni go dokładnie poinformować o sposobie podawania produktu leczniczego.

W celu zmniejszenia miejscowych dolegliwości, zaleca się, aby lek przed wstrzyknięciem osiągnął temperaturę pokojową. Należy unikać wielokrotnego wstrzykiwania leku w to samo miejsce, w krótkich odstępach czasu.

Infuzja dożylna

Produkty lecznicze do podawania pozajelitowego należy przed podaniem obejrzyć pod kątem przebarwień i obecności cząstek stałych. Przed podaniem w postaci infuzji dożylniej produkt należy rozcieńczyć.

Sandostatin (oktreotydu octan) jest przez 24 godziny fizycznie i chemicznie trwały w 0,9% jałowym roztworze chlorku sodu lub 5% jałowym, wodnym roztworze glukozy. Ponieważ produkt leczniczy Sandostatin może wpływać na homeostazę glukozy, zaleca się raczej stosowanie 0,9% roztworu chlorku sodu. Rozcieńczone roztwory są fizycznie i chemicznie trwałe przez co najmniej 24 godziny w temperaturze poniżej 25 °C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia rozcieńczone roztwory powinny być zużyte natychmiast po przygotowaniu. Jeśli roztwór nie został zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiedzialny jest stosujący.

Zawartość jednej ampułki 500 mikrogramów jest zwykle rozpuszczana w 60 ml 0,9% roztworu chlorku sodu, a otrzymany roztwór należy podawać za pomocą pompy infuzyjnej. Czynność tę należy powtarzać tak często jak jest to konieczne do osiągnięcia przepisanego czasu leczenia.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novartis Poland Sp. z o.o.
ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandostatin 0,05 mg/1 ml: pozwolenie nr R/0427

Sandostatin 0,1 mg/1 ml: pozwolenie nr R/0429

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 grudnia 1993 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 9 maja 2014 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI
PRODUKTU LECZNICZEGO**

09/2021

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Iclusig 15 mg tabletki powlekane
Iclusig 30 mg tabletki powlekane
Iclusig 45 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Iclusig 15 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 15 mg ponatynibu (w postaci chlorowodorku).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletka powlekana zawiera 40 mg laktozy jednowodnej.

Iclusig 30 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 30 mg ponatynibu (w postaci chlorowodorku).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletka powlekana zawiera 80 mg laktozy jednowodnej.

Iclusig 45 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 45 mg ponatynibu (w postaci chlorowodorku).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletka powlekana zawiera 120 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane (tabletki).

Iclusig 15 mg tabletki powlekane

Białe, dwuwypukłe okrągłe tabletki powlekane o średnicy około 6 mm, z symbolem „A5” wytłoczonym z jednej strony.

Iclusig 30 mg tabletki powlekane

Białe, dwuwypukłe okrągłe tabletki powlekane o średnicy około 8 mm, z symbolem „C7” wytłoczonym z jednej strony.

Iclusig 45 mg tabletki powlekane

Białe, dwuwypukłe okrągłe tabletki powlekane o średnicy około 9 mm, z symbolem „AP4” wytłoczonym z jednej strony.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Iclusig jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z:

- fazą przewlekłą, fazą akceleracji lub fazą przełomu blastycznego przewlekłej białaczki szpikowej (CML) z opornością lub nietolerancją leczenia dazatynibem lub nilotynibem i dla których kolejne leczenie imatynibem nie jest właściwe ze względów klinicznych, lub u pacjentów z mutacją T315I.
- ostrą białaczką limfoblastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia (Ph+ ALL) z opornością lub nietolerancją leczenia dazatynibem i dla których kolejne leczenie imatynibem nie jest właściwe ze względów klinicznych, lub u pacjentów z mutacją T315I.

Patrz ocena stanu układu krążenia przed rozpoczęciem leczenia w punkcie 4.2 oraz sytuacje, w których można rozważyć alternatywne leczenie w punkcie 4.4.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte przez lekarza z doświadczeniem w rozpoznawaniu i leczeniu pacjentów z białaczką. Podczas leczenia można stosować wspomaganie układu krwiotwórczego przez przetaczanie płytek krwi i hematopoetycznych czynników wzrostu, jeśli będzie to wskazane klinicznie.

Przed rozpoczęciem leczenia ponatynibem należy ocenić stan układu krążenia pacjenta, wraz z wywiadem i badaniem przedmiotowym, i podjąć czynne działania w celu ograniczenia czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Podczas leczenia ponatynibem należy w dalszym ciągu monitorować stan układu krążenia i odpowiednio dostosowywać leczenie zachowawcze i podtrzymujące w przypadku stanów zwiększających ryzyko sercowo-naczyniowe.

Dawkowanie

Zalecana dawka początkowa wynosi 45 mg ponatynibu raz na dobę. Dostępne są tabletki powlekane 45 mg umożliwiające podawanie standardowej dawki 45 mg. Leczenie należy kontynuować do stwierdzenia u pacjenta oznak progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności.

Pacjenci powinni być obserwowani w celu wykrycia odpowiedzi na leczenie zgodnie ze standardowymi wytycznymi klinicznymi.

Należy rozważyć przerwanie leczenia ponatynibem w razie nieosiągnięcia pełnej odpowiedzi hematologicznej w ciągu 3 miesięcy (90 dni).

Ryzyko zdarzeń związanych z niedrożnością tętnic jest prawdopodobnie zależne od dawki. Należy rozważyć zmniejszenie dawki produktu leczniczego Iclusig do 15 mg u pacjentów z fazą przewlekłą (CP) CML, którzy osiągnęli większą odpowiedź cytogenetyczną, biorąc pod uwagę następujące czynniki w indywidualnej ocenie pacjenta: ryzyko ze strony układu krążenia, działania niepożądane leczenia ponatynibem, czas do wystąpienia odpowiedzi cytogenetycznej oraz poziomu transkryptów BCR-ABL (patrz punkty 4.4 i 5.1). W razie zmniejszania dawki zaleca się dokładne monitorowanie odpowiedzi.

Postępowanie w razie działań toksycznych:

W leczeniu hematologicznej i niehematologicznej toksyczności należy rozważyć modyfikację dawki lub przerwanie podawania produktu. W razie wystąpienia ciężkich działań niepożądanych należy wstrzymać leczenie.

U pacjentów, u których działania niepożądane ustąpiły lub zmniejszyło się ich nasilenie, można rozważyć wznowienie podawania produktu Iclusig i stopniowe zwiększenie dawki do dawki dobowej podawanej przed wystąpieniem danego działania niepożądanego, jeśli jest to uzasadnione klinicznie.

Dostępne są tabletki powlekane 15 mg i 30 mg umożliwiające podawanie dawki 15 mg lub 30 mg.

Mielosupresja

W Tabeli 1 przedstawione są modyfikacje dawki w przypadku neutropenii ($ANC^* < 1,0 \times 10^9/l$) i małopłytkowości (liczba płytek $< 50 \times 10^9/l$), które nie są związane z białaczką.

Tabela 1 Modyfikacje dawki w przypadku mielosupresji

ANC* $< 1,0 \times 10^9/l$ albo liczba płytek $< 50 \times 10^9/l$	Pierwsze wystąpienie: <ul style="list-style-type: none">Należy wstrzymać podawanie produktu Iclusig i wznowić podawanie tej samej dawki po powrocie do $ANC \geq 1,5 \times 10^9/l$ i liczby płytek $\geq 75 \times 10^9/l$
	Ponowne wystąpienie po dawce 45 mg: <ul style="list-style-type: none">Należy wstrzymać podawanie produktu Iclusig i wznowić podawanie dawki 30 mg po powrocie do $ANC \geq 1,5 \times 10^9/l$ i liczby płytek $\geq 75 \times 10^9/l$
	Ponowne wystąpienie po dawce 30 mg: <ul style="list-style-type: none">Należy wstrzymać podawanie produktu Iclusig i wznowić podawanie dawki 15 mg po powrocie do $ANC \geq 1,5 \times 10^9/l$ i liczby płytek $\geq 75 \times 10^9/l$
*ANC = całkowita liczba neutrofilii	

Niedrożność tętnic i żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

W razie podejrzenia wystąpienia u pacjenta zdarzenia związanego z niedrożnością tętnic lub żylną choroby zakrzepowo-zatorowej należy natychmiast przerwać leczenie produktem Iclusig. Decyzja o wznowieniu leczenia produktem Iclusig po ustąpieniu zdarzenia powinna być oparta na ocenie stosunku korzyści do ryzyka (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Nadciśnienie może zwiększać ryzyko zdarzeń związanych z niedrożnością tętnic. Jeżeli nadciśnienia nie da się opanować leczeniem farmakologicznym, należy tymczasowo wstrzymać leczenie produktem Iclusig.

Zapalenie trzustki

W Tabeli 2 przedstawione są zalecane modyfikacje dawki w przypadku działań niepożądanych dotyczących trzustki.

Tabela 2 Modyfikacje dawki w przypadku zapalenia trzustki i zwiększenia aktywności lipazy/amylazy

Zapalenie trzustki stopnia 2. i (lub) bezobjawowe zwiększenie aktywności lipazy/amylazy	Należy kontynuować leczenie produktem Iclusig w tej samej dawce.
Tylko bezobjawowe zwiększenie aktywności lipazy/amylazy stopnia 3. lub 4. ($> 2,0 \times \text{IGGN}^*$)	Wystąpienie po dawce 45 mg: <ul style="list-style-type: none">Należy wstrzymać podawanie produktu Iclusig i wznowić leczenie w dawce 30 mg po powrocie do \leq stopnia 1. ($< 1,5 \times \text{IGGN}$) Wystąpienie po dawce 30 mg: <ul style="list-style-type: none">Należy wstrzymać podawanie produktu Iclusig i wznowić leczenie w dawce 15 mg po powrocie do \leq stopnia 1. ($< 1,5 \times \text{IGGN}$) Wystąpienie po dawce 15 mg: <ul style="list-style-type: none">Należy rozważyć przerwanie leczenia produktem Iclusig
Zapalenie trzustki stopnia 3.	Wystąpienie po dawce 45 mg: <ul style="list-style-type: none">Należy wstrzymać podawanie produktu Iclusig i wznowić leczenie w dawce 30 mg po powrocie do \leq stopnia 2. Wystąpienie po dawce 30 mg: <ul style="list-style-type: none">Należy wstrzymać podawanie produktu Iclusig i wznowić leczenie w dawce 15 mg po powrocie do \leq stopnia 2. Wystąpienie po dawce 15 mg: <ul style="list-style-type: none">Należy rozważyć przerwanie leczenia produktem Iclusig
Zapalenie trzustki stopnia 4.	Należy przerwać leczenie produktem Iclusig

*IGGN = górna granica normy przyjęta w danej instytucji

Hepatotoksyczność

Może być konieczne przerwanie podawania lub odstawienie produktu zgodnie z opisem podanym w Tabeli 3.

Tabela 3 Zalecane modyfikacje dawki z powodu hepatotoksyczności

Zwiększenie aktywności aminotransferazy wątrobowej $> 3 \times \text{GGN}^*$ Długotrwałe utrzymywanie się stopnia 2. (powyżej 7. dni) Stopień 3 lub wyższy	Występowanie po dawce 45 mg: <ul style="list-style-type: none">Należy przerwać podawanie produktu Iclusig i monitorować czynność wątrobyNależy wznowić podawanie produktu Iclusig w dawce 30 mg po powrocie do wartości \leq stopień 1 ($< 3 \times \text{GGN}$) lub do wartości sprzed leczenia Występowanie po dawce 30 mg: <ul style="list-style-type: none">Należy przerwać podawanie produktu Iclusig i wznowić w dawce 15 mg po powrocie do wartości \leq stopień 1 lub do wartości sprzed leczenia Występowanie po dawce 15 mg: <ul style="list-style-type: none">Należy przerwać leczenie produktem Iclusig
Zwiększenie aktywności AspAT lub AlAT $\geq 3 \times \text{GGN}$ z towarzyszącym zwiększeniem stężenia bilirubiny $> 2 \times \text{GGN}$ i aktywności fosfatazy zasadowej $< 2 \times \text{GGN}$	Należy przerwać leczenie produktem Iclusig

*GGN = górna granica normy dla laboratorium

Pacjenci w podeszłym wieku

Wśród 449 pacjentów biorących udział w badaniu klinicznym produktu Iclusig, 155 (35%) miało ≥ 65 lat. W porównaniu do pacjentów w wieku < 65 lat, u starszych pacjentów większe było prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych.

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby mogą otrzymać zalecaną dawkę początkową. Zaleca się ostrożność przy podawaniu produktu Iclusig pacjentom z zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

Wydalanie przez nerki nie jest ważnym szlakiem eliminacji ponatynibu. Nie przeprowadzono badań produktu Iclusig u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Pacjenci z szacowanym klirensem kreatyniny ≥ 50 ml/min powinni być w stanie bezpiecznie przyjmować produkt Iclusig bez dostosowywania dawki. Należy zachować ostrożność przy podawaniu produktu Iclusig pacjentom z szacowanym klirensem kreatyniny < 50 ml/min lub w schyłkowej fazie niewydolności nerek.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Iclusig u pacjentów w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Produkt Iclusig jest przeznaczony do podawania doustnego. Tabletki należy połykać w całości. Pacjenci nie powinni kruszyć ani rozpuszczać tabletek. Produkt Iclusig może być przyjmowany jednocześnie z posiłkiem lub niezależnie od niego.

Pacjentów należy poinformować, aby nie pożykali pojemnika z pochłaniaczem wilgoci znajdującego się w butelce.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Istotne działania niepożądane

Mielosupresja

Stosowanie produktu Iclusig wiąże się z ciężką małopłytkowością, neutropenią i niedokrwistością (stopień 3 lub 4 wg kryteriów NCI CTCAE [wspólnych kryteriów oceny zdarzeń niepożądanych Narodowego Instytutu Raka]). U większości pacjentów z małopłytkowością, neutropenią lub niedokrwistością stopnia 3. lub 4. stwierdzono wystąpienie tych zdarzeń w ciągu pierwszych trzech miesięcy leczenia. Częstość występowania tych zdarzeń jest większa u pacjentów z fazą akceleracji CML (AP-CML) lub fazą przełomu blastycznego CML (BP-CML)/Ph+ ALL niż z fazą przewlekłą CML (CP-CML). Pełną morfologię krwi należy oznaczać co 2 tygodnie przez pierwsze 3 miesiące, a następnie co miesiąc lub zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Mielosupresja była generalnie odwracalna i zwykle ustępowała po okresowym odstawieniu produktu Iclusig lub zmniejszeniu jego dawki (patrz punkt 4.2).

Niedrożność tętnic

U pacjentów leczonych produktem Iclusig występowały przypadki niedrożności tętniczej, w tym przypadki zawału mięśnia sercowego zakończone zgonem, udaru, niedrożności tętnic siatkówki wiążące się niekiedy z trwałym uszkodzeniem wzroku lub jego utratą, stenozy dużych naczyń tętniczych w mózgu, ciężkiej choroby tętnic obwodowych, zwężenia tętnicy nerkowej (z towarzyszącym nasilającym się, niestabilnym lub opornym na leczenie nadciśnieniem tętniczym) i konieczność pilnych zabiegów rewaskularyzacyjnych. Zdarzenia takie występowały u pacjentów z

czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego i bez takich czynników, w tym u pacjentów w wieku 50 lat i młodszych. Zdarzenia niepożądane związane z niedrożnością tętnic występowały częściej u starszych pacjentów oraz u pacjentów z niedokrwieniem, nadciśnieniem, cukrzycą lub hiperlipidemią w wywiadzie.

Ryzyko zdarzeń związanych z niedrożnością tętnic jest prawdopodobnie zależne od dawki (patrz punkty 4.2 i 5.1).

W badaniu fazy II (z co najmniej 64-miesięcznym okresem obserwacji) działania niepożądane związane z niedrożnością naczyń tętniczych wystąpiły u 25% pacjentów (częstość zdarzeń występujących podczas leczenia). U części pacjentów wystąpiły zdarzenia więcej niż jednego typu. Działania niepożądane w postaci niedrożności tętniczych naczyń wieńcowych, naczyń mózgowych oraz naczyń obwodowych (częstość zdarzeń występujących podczas leczenia) wystąpiły u, odpowiednio, 13%, 9% i 11% pacjentów leczonych produktem Iclusig.

W badaniu fazy II poważne działania niepożądane związane z niedrożnością naczyń tętniczych wystąpiły u 20% pacjentów (częstość zdarzeń występujących podczas leczenia). Poważne działania niepożądane w postaci niedrożności tętniczych naczyń wieńcowych, naczyń mózgowych oraz naczyń obwodowych (częstość zdarzeń występujących podczas leczenia) wystąpiły u, odpowiednio, 10%, 7% i 9% pacjentów leczonych produktem Iclusig (patrz punkt 4.8).

Mediana czasu do wystąpienia pierwszych zdarzeń związanych z niedrożnością tętniczych naczyń wieńcowych, naczyń mózgowych i naczyń obwodowych wynosiła, odpowiednio, 351, 611 i 605 dni.

Nie należy stosować produktu Iclusig u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego, zabiegiem rewaskularyzacji lub udarem w wywiadzie, chyba że potencjalne korzyści z leczenia przeważają nad potencjalnym zagrożeniem (patrz punkty 4.2 i 4.8). U pacjentów takich należy także rozważyć alternatywne możliwości leczenia przed rozpoczęciem leczenia ponatynibem.

Przed rozpoczęciem leczenia ponatynibem należy ocenić stan układu krążenia pacjenta, wraz z wywiadem i badaniem przedmiotowym, i podjąć czynne działania w celu ograniczenia czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Podczas leczenia ponatynibem należy w dalszym ciągu monitorować stan układu krążenia i odpowiednio dostosowywać leczenie zachowawcze i podtrzymujące w przypadku stanów zwiększających ryzyko sercowo-naczyniowe.

Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia objawów niedrożności naczyń tętniczych, zaś w przypadku pogorszenia wzroku lub wystąpienia nieostrego widzenia należy wykonać badanie okulistyczne (w tym fundoskopię). W razie wystąpienia niedrożności naczyń tętniczych przerwać natychmiast leczenie produktem Iclusig. Decyzja o wznowieniu leczenia produktem Iclusig powinna być oparta na ocenie stosunku korzyści do ryzyka (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

W badaniu fazy II (z co najmniej 64-miesięcznym okresem obserwacji) wystąpienie działań niepożądanych w postaci żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej stwierdzono u 6% pacjentów (częstość występująca w trakcie leczenia). Ciężkie działania niepożądane w postaci żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej stwierdzono u 5% pacjentów (częstość występująca w trakcie leczenia) (patrz punkt 4.8).

Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia objawów choroby zakrzepowo-zatorowej. W razie wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej należy natychmiast przerwać leczenie produktem Iclusig. Przed wznowieniem leczenia produktem Iclusig należy dokonać oceny stosunku korzyści do ryzyka (patrz punkty 4.2 i 4.8).

U pacjentów leczonych produktem Iclusig stwierdzono występowanie niedrożności naczyń żylnych siatkówki, która w niektórych przypadkach wiązała się z nieodwracalnym pogorszeniem wzroku lub utratą wzroku. W przypadku pogorszenia wzroku lub wystąpienia nieostrego widzenia należy wykonać badanie okulistyczne (w tym fundoskopię).

Nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie może zwiększać ryzyko zdarzeń zakrzepowych w naczyniach tętniczych, w tym ryzyko zwężenia tętnicy nerkowej. Podczas leczenia produktem Iclusig należy monitorować ciśnienie krwi pacjenta podczas każdej wizyty w przychodni; w razie nadciśnienia należy je leczyć do uzyskania wartości prawidłowych. Jeżeli nadciśnienie nie da się opanować leczeniem farmakologicznym, należy tymczasowo wstrzymać leczenie produktem Iclusig (patrz punkt 4.2).

W przypadku wystąpienia istotnego, nasilającego się, niestabilnego lub opornego na leczenie nadciśnienia tętniczego należy przerwać stosowanie produktu leczniczego i rozważyć przeprowadzenie badań w celu wykluczenia zwężenia tętnicy nerkowej.

U pacjentów leczonych produktem Iclusig występowały podczas leczenia epizody nadciśnienia (w tym przełom nadciśnieniowy). Pacjenci mogą wymagać pilnej interwencji w razie nadciśnienia z towarzyszącym splątaniem, bólem głowy, bólem w klatce piersiowej lub dusznością.

Tętniak i rozwarstwienie tętnicy

Stosowanie inhibitorów szlaku VEGF u pacjentów z nadciśnieniem lub bez nadciśnienia może sprzyjać tworzeniu tętniaka i (lub) rozwarstwieniu tętnicy. Przed rozpoczęciem stosowania leku Iclusig należy starannie rozważyć to ryzyko, zwłaszcza u pacjentów z takimi czynnikami ryzyka, jak nadciśnienie lub tętniak w wywiadzie.

Zastoinowa niewydolność serca

U pacjentów leczonych produktem Iclusig występowały przypadki dysfunkcji lewej komory serca lub poważne i prowadzące do zgonu przypadki niewydolności serca, w tym zdarzenia związane z uprzednią niedrożnością naczyń. Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów wskazujących na niewydolność serca i wdrożyć odpowiednie leczenie w zależności od sytuacji klinicznej, w tym z przerwaniem podawania produktu Iclusig. W przypadku pacjentów, u których wystąpi poważna niewydolność serca należy rozważyć przerwanie leczenia ponatynibem (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Zapalenie trzustki i aktywność lipazy w surowicy

Stosowanie produktu Iclusig wiąże się z zapaleniem trzustki. Częstość występowania zapalenia trzustki jest większa w ciągu pierwszych 2 miesięcy leczenia. Należy oznaczać aktywność lipazy w surowicy co 2 tygodnie przez pierwsze 2 miesiące, a następnie okresowo. Konieczne może być przerwanie leczenia lub zmniejszenie dawki. Jeżeli zwiększeniu aktywności lipazy towarzyszą objawy w obrębie jamy brzusznej, przerwać stosowanie produktu Iclusig i ocenić pacjenta pod kątem objawów zapalenia trzustki (patrz punkt 4.2). Zaleca się ostrożność w przypadku pacjentów z przebyłym zapaleniem trzustki lub nadużywaniem alkoholu w wywiadzie. U pacjentów z ciężką lub bardzo ciężką hipertriglicerydemią należy wdrożyć odpowiednie postępowanie, aby zmniejszyć ryzyko zapalenia trzustki.

Hepatotoksyczność

Produkt Iclusig może spowodować zwiększenie wyników oznaczenia AlAT, AspAT, bilirubiny i fosfatazy zasadowej. U większości pacjentów, u których stwierdzono hepatotoksyczność, pierwsze zdarzenie hepatotoksyczności zaobserwowano w pierwszym roku leczenia. Stwierdzono przypadki niewydolności wątroby (w tym zakończone zgonem). Testy wątrobowe należy przeprowadzić przed rozpoczęciem leczenia i powtarzać je okresowo, w odstępach zgodnych ze wskazaniami klinicznymi.

Krwotok

U pacjentów leczonych produktem Iclusig występowały ciężkie krwotoki, w tym przypadki zakończone zgonem. Częstość występowania ciężkiego krwawienia była większa u pacjentów z AP-CML, BP-CML i Ph+ ALL. Najczęściej zgłaszane epizody krwawienia stopnia 3. lub 4. obejmowały krwotok z przewodu pokarmowego i krwiak podtwardówkowy. Większość zdarzeń krwotocznych, choć nie wszystkie, wystąpiła u pacjentów z małopłytkowością stopnia 3/4. W razie wystąpienia poważnego lub ciężkiego krwotoku należy przerwać leczenie produktem Iclusig i ocenić stan pacjenta.

Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B

U pacjentów będących przewlekłymi nosicielami wirusa zapalenia wątroby typu B dochodziło do reaktywacji zapalenia wątroby po otrzymaniu przez nich inhibitorów kinazy tyrozynowej BCR-ABL. Niektóre przypadki prowadziły do ostrej niewydolności wątroby lub piorunującego zapalenia wątroby, a w konsekwencji do przeszczepienia wątroby lub zgonu pacjenta.

U pacjentów należy wykonać badania pod kątem zakażenia wirusem HBV przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Iclusig. Przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów z dodatnim wynikiem badania serologicznego w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B (w tym u pacjentów z aktywną chorobą) i w przypadku pacjentów z dodatnim wynikiem badania w kierunku zakażenia wirusem HBV w trakcie leczenia należy skonsultować się z ekspertami ds. chorób wątroby i leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu B. Nosiciele wirusa HBV, którzy wymagają leczenia produktem leczniczym Iclusig, powinni być poddawani ścisłej obserwacji pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych aktywnego zakażenia wirusem HBV w trakcie całego okresu leczenia i przez kilka miesięcy po jego zakończeniu (patrz punkt 4.8).

Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii

U pacjentów leczonych produktem Iclusig stwierdzono przypadki zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (*ang. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES*) po wprowadzeniu produktu do obrotu.

PRES to schorzenie neurologiczne, które może się wiązać z takimi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi jak: napad drgawkowy, ból głowy, zmniejszenie czujności, zmienione funkcjonowanie psychiczne, utrata widzenia oraz inne zaburzenia wzrokowe i neurologiczne.

W przypadku jego zdiagnozowania należy przerwać leczenie produktem Iclusig i ponownie rozpocząć leczenie dopiero po ustąpieniu zdarzenia i jeśli korzyść z kontynuacji leczenia przewyższa ryzyko związane z PRES.

Interakcje z produktami leczniczymi

Należy także zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktu Iclusig z umiarkowanymi i silnymi inhibitorami CYP3A oraz z umiarkowanymi i silnymi induktorami CYP3A (patrz punkt 4.5).

U pacjentów zagrożonych występowaniem epizodów krwawienia należy zachować ostrożność w razie jednoczesnego stosowania ponatynibu i leków przeciwzakrzepowych (patrz punkty „Mielosupresja“ i „Krwotok“). Nie przeprowadzono formalnych badań oceniających jednoczesne stosowanie ponatynibu i przeciwzakrzepowych produktów leczniczych.

Wydłużenie odstępu QT

Możliwość wydłużania odstępu QT przez produkt Iclusig oceniano u 39 pacjentów z białaczką i nie zaobserwowano znaczącego klinicznie wydłużenia odstępu QT (patrz punkt 5.1). Jednakże nie przeprowadzono wszechstronnego badania oceniającego odstęp QT, w związku z czym nie można wykluczyć klinicznie znaczącego wpływu na odstęp QT.

Specjalne populacje

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby mogą otrzymać zalecaną dawkę początkową. Zaleca się ostrożność przy podawaniu produktu Iclusig pacjentom z zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu Iclusig pacjentom z szacowanym klirensiem kreatyniny < 50 ml/min lub w schyłkowej fazie niewydolności nerek (patrz punkt 4.2).

Laktoza

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zespołami nietolerancji galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp czy zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Substancje, które mogą zwiększyć stężenie ponatynibu w surowicy

Inhibitory CYP3A

Ponatynib jest metabolizowany przez CYP3A4.

Jednoczesne podanie pojedynczej doustnej dawki 15 mg produktu Iclusig w obecności ketokonazolu (400 mg na dobę), silnego inhibitora CYP3A, spowodowało pewne zwiększenie ogólnoustrojowej ekspozycji na ponatynib, gdzie wartości $AUC_{0-\infty}$ i C_{maks} ponatynibu były większe o, odpowiednio, 78% i 47% w porównaniu z podawaniem samego ponatynibu.

Należy także zachować ostrożność i rozważyć zmniejszenie początkowej dawki produktu Iclusig do 30 mg przy jednoczesnym stosowaniu silnych inhibitorów CYP3A, takich jak klarytromycyna, indynawir, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir, telitromycyna, troleandomycyna, worykonazol oraz sok grejpfrutowy.

Substancje, które mogą zmniejszyć stężenie ponatynibu w surowicy

Induktory CYP3A

Jednoczesne podanie 19 zdrowym ochotnikom pojedynczej dawki 45 mg produktu Iclusig w trakcie leczenia ryfampicyną (600 mg na dobę), silnym induktorem CYP3A, zmniejszyło $AUC_{0-\infty}$ i C_{max} dla ponatynibu odpowiednio o 62% i 42%, w porównaniu z podawaniem samego ponatynibu.

Należy unikać jednoczesnego podawania silnych induktorów CYP3A4, takich jak karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, ryfabutyna, ryfampicyna oraz ziele dziurawca z ponatynibem i poszukiwać preparatów alternatywnych dla induktorów CYP3A4, chyba że korzyści z ich stosowania przewyższają możliwe ryzyko zmniejszonej ekspozycji na ponatynib.

Substancje, na których stężenie w surowicy może mieć wpływ ponatynib

Substraty transporterów

Ponatynib w warunkach *in vitro* jest inhibitorem P-gp i BCRP. W związku z tym ponatynib może teoretycznie zwiększać stężenie w osoczu podawanych jednocześnie substratów P-gp (np. digoksyny, dabigatranu, kolchicyny, prawastatyny) lub BCRP (np. metotreksatu, rozuwastatyny, sulfasalazyny), nasilając w ten sposób ich działanie lecznicze i działania niepożądane. Zaleca się ścisłą obserwację kliniczną w razie podawania ponatynibu z takimi produktami leczniczymi.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety zdolne do poczęcia/Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobietom zdolnym do poczęcia leczonym produktem Iclusig należy odradzić zachodzenie w ciążę, a mężczyznom leczonym produktem Iclusig należy odradzić płodzenie dziecka w okresie leczenia. W trakcie leczenia należy stosować skuteczną metodę antykoncepcji. Nie wiadomo czy ponatynib wpływa na skuteczność ogólnoustrojowych hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Należy stosować alternatywną lub dodatkową metodę antykoncepcji.

Ciąża

Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania produktu Iclusig u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Produkt Iclusig można stosować w ciąży jedynie w przypadku zdecydowanej konieczności. Jeżeli produkt ten jest stosowany w okresie ciąży, należy poinformować pacjentkę o możliwym zagrożeniu dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy produkt Iclusig przenika do mleka karmiącej matki. Dostępne dane farmakodynamiczne i toksykologiczne nie wykluczają możliwości jego przenikania do mleka matki. Podczas leczenia produktem Iclusig należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Nie ma dostępnych danych dotyczących wpływu ponatynibu na płodność u ludzi. U szczurów leczenie ponatynibem wywierało wpływ na płodność samic, a płodność samców pozostawała niezmieniona (patrz punkt 5.3). Znaczenie kliniczne tych wyników dla płodności człowieka jest nieznane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn

Produkt Iclusig wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi urządzeń mechanicznych. Stosowanie produktu Iclusig wiąże się z takimi działaniami niepożądanymi, jak ospałość, zawroty głowy i nieostre widzenie. W związku z tym zaleca się ostrożność przy prowadzeniu pojazdów lub obsłudze maszyn.

4.8 Działania niepożądane:

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane opisane w niniejszym punkcie zostały zidentyfikowane w międzynarodowym wieloośrodkowym badaniu prowadzonym metodą otwartą w jednej grupie obejmującym 449 pacjentów z CML i Ph+ ALL, którzy nie reagowali lub nie tolerowali wcześniejszego leczenia TKI, w tym pacjentów z mutacją BCR-ABL T315I. Wszyscy pacjenci otrzymywali 45 mg produktu Iclusig raz na dobę. Dopuszczalne było dostosowanie dawki do 30 mg raz na dobę lub 15 mg raz na dobę w celu opanowania toksyczności. Ponadto, po około 2 latach obserwacji, u wszystkich pacjentów aktualnie przyjmujących produkt Iclusig w dobowej dawce 45 mg zalecano zmniejszenie dawki nawet wtedy, gdy nie występowały u nich żadne zdarzenia niepożądane, w odpowiedzi na ciągłe występowanie zdarzeń związanych z niedrożnością naczyń w badaniu klinicznym. W momencie składania raportu okres obserwacji wszystkich pacjentów uczestniczących aktualnie w badaniu wynosił co najmniej 64 miesiące. Mediana czasu leczenia produktem Iclusig wynosiła 32,2 miesiąca u pacjentów z CP-CML, 19,4 miesiąca u pacjentów z AP-CML oraz 2,9 miesiąca u pacjentów z BP-CML/Ph+ ALL. Mediana stosowanej dawki dobowej wynosiła 28 mg u pacjentów z CP-CML, co stanowi 63% oczekiwanej dawki 45 mg; mediana stosowanej dawki dobowej była większa u pacjentów w zaawansowanych stadiach choroby (32 mg u pacjentów z AP-CML i 44 mg u pacjentów z BP-CML/Ph+ ALL).

Najczęstsze poważne działania niepożądane >2% (częstość występowania podczas leczenia) obejmowały zapalenie płuc (7,3%); zapalenie trzustki (5,8%); ból w jamie brzusznej (4,7%); migotanie przedsionków (4,5%); gorączkę (4,5%), zawał mięśnia sercowego (4,0%), niedrożność tętniczych naczyń obwodowych (3,8%); niedokrwistość; (3,8%); dusznicę bolesną (3,3%); zmniejszenie liczby płytek krwi (3,1%); gorączkę neutropeniczną (2,9%); nadciśnienie (2,9%); chorobę tętnic wieńcowych (2,7%), zastoijną niewydolność serca (2,4%); epizod naczyniowo-mózgowy (2,4%); sepsę (2,4%), zapalenie tkanki łącznej (2,2%), ostre uszkodzenie nerek (2,0%), zakażenie dróg moczowych (2,0%) i zwiększenie aktywności lipazy (2,0%).

Poważne działania niepożądane w postaci niedrożności tętniczych naczyń wieńcowych, naczyń mózgowych oraz naczyń obwodowych (częstość zdarzeń występujących podczas leczenia) wystąpiły u, odpowiednio, 10%, 7% i 9% pacjentów leczonych produktem Iclusig. Poważne działania obejmujące niedrożność naczyń żylnych (częstość zdarzeń występujących podczas leczenia) wystąpiły u 5% pacjentów.

Działania niepożądane w postaci niedrożności tętniczych naczyń wieńcowych, naczyń mózgowych oraz naczyń obwodowych (częstość zdarzeń występujących podczas leczenia) wystąpiły u, odpowiednio, 13%, 9% i 11% pacjentów leczonych produktem Iclusig. W sumie działania niepożądane w postaci niedrożności naczyń tętniczych i żylnych wystąpiły u 25% pacjentów

leczonych produktem Iclusig w badaniu fazy II, a poważne działania niepożądane wystąpiły u 20% pacjentów. U części pacjentów wystąpiły zdarzenia więcej niż jednego typu.

Żyłne powikłania zakrzepowo-zatorowe (częstość zdarzeń występujących podczas leczenia) wystąpiły u 6% pacjentów. Częstość występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych jest większa u pacjentów z Ph+ ALL lub BP-CML niż u pacjentów z AP-CML lub CP-CML. Żadne zdarzenie związane z niedrożnością naczyń żylnych nie zakończyło się zgonem.

Po okresie obserwacji trwającym minimum 64 miesiące częstość występowania działań niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia wynosiła 20% u pacjentów z CP-CML, 11% u pacjentów z AP-CML, 15% u pacjentów z BP-CML oraz 9% u pacjentów z Ph+ ALL.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłoszone u wszystkich pacjentów z CML i Ph+ ALL przedstawione są w Tabeli 4. Zastosowane częstości występowania to: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$) oraz częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 4 Działania niepożądane zaobserwowane u pacjentów z CML i Ph+ ALL – częstość podana dla zdarzeń występujących podczas leczenia

Grupa układowo-narządowa	Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	zakażenie górnych dróg oddechowych
	Często	zapalenie płuc, posocznica, zapalenie mieszków włosowych, zapalenie tkanki łącznej
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	niedokrwistość, zmniejszenie liczby płytek krwi, zmniejszenie liczby neutrofilów
	Często	pancytopenia, gorączka neutropeniczna, zmniejszenie liczby białych krwinek, zmniejszenie liczby limfocytów
Zaburzenia endokrynologiczne	Często	niedoczynność tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	zmniejszenie apetytu
	Często	odwodnienie, zatrzymanie płynów, hipokalcemia, hiperglikemia, hiperurykemia, hipofosfatemia, hipertriglicerydemia, hipokaliemia, zmniejszenie masy ciała, hiponatremia
	Niezbyt często	zespół rozpadu guza
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	bezsenna
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	ból głowy, zawroty głowy
	Często	zdarzenie naczyniowo-mózgowe, udar niedokrwieny mózgu, neuropatia obwodowa, ospałość, migrena, hiperestezja, hipostezja, parestezja, przemijający napad niedokrwieny
	Niezbyt często	zwężenie tętnic mózgowych, krwotok mózgowy, krwotok śródczaszkowy, zespół odwracalnej tylnej encefalopatii*

Grupa układowo-narządowa	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia oka	Często	nieostre widzenie, suchość oka, obrzęk okołoczołowy, obrzęk powiek, zapalenie spojówek, zaburzenia widzenia
	Niezbyt często	zakrzepica żył siatkówki, niedrożność żył siatkówki, niedrożność tętnic siatkówki
Zaburzenia serca	Często	niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, zastoinowa niewydolność serca, choroba niedokrwienna serca, dusznica bolesna, wysięk osierdziowy, migotanie przedsionków, zmniejszenie frakcji wyrzutowej, ostry zespół wieńcowy, trzepotanie przedsionków
	Niezbyt często	zawał mięśnia sercowego, dyskomfort ze strony serca, kardiomiopatia niedokrwienna, skurcz tętnic wieńcowych, dysfunkcja lewej komory serca
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	nadciśnienie tętnicze
	Często	choroba zarostowa tętnic obwodowych, niedokrwienie obwodowe, stenoza tętnic obwodowych, chromanie przestankowe, zakrzepica żył głębokich, uderzenia gorąca, niekiedy z zaczerwienieniem skóry
	Niezbyt często	słabe krążenie obwodowe, zawał śledziony, zatorowość żylna, zakrzepica żylna, przełom nadciśnieniowy, zwężenie tętnicy nerkowej
	Częstość nieznana	tętniak i rozwarstwienie tętnicy
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	duszność, kaszel
	Często	zatorowość płucna, wysięk opłucnowy, krwawienie z nosa, dysfonia, nadciśnienie płucne
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	ból jamy brzusznej, biegunka, wymioty, zaparcie, nudności, zwiększenie stężenia lipazy
	Często	zapalenie trzustki, zwiększenie stężenia amylazy we krwi, choroba refluksowa przełyku, zapalenie jamy ustnej, niestrawność, rozdęcie jamy brzusznej, dyskomfort w jamie brzusznej, suchość ust, krwotok żołądkowy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej
	Często	zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, gamma-glutamylotranspeptydazy
	Niezbyt często	hepatotoksyczność, niewydolność wątroby, żółtaczka
Zaburzenia skóry i tkanki	Bardzo często	wysypka, suchość skóry, świąd

Grupa układowo-narządowa	Częstość	Działania niepożądane
podskórnej	Często	swędząca wysypka, złuszcząca wysypka, rumień, łysienie, łuszczenie się skóry, nocne poty, nadmierna potliwość, podbiegnięcia, wybroczyny, ból skóry, złuszczące zapalenie skóry, hiperkeratoza, hiperpigmentacja skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowego, tkanki łącznej i kości	Bardzo często	ból kości, ból stawów, ból mięśni, ból kończyn, ból pleców, kurcze mięśni
	Często	ból mięśniowo-szkieletowy, ból szyi, ból klatki piersiowej
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	zaburzenia wzwodu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	zmęczenie, astenia, obrzęk obwodowy, gorączka, ból
	Często	dreszcze, choroba grypopodobna, ból w klatce piersiowej pochodzenia pozasercowego, powstanie wyczuwalnego guzka, obrzęk twarzy

* Spontaniczne raporty związane z doświadczeniem po wprowadzeniu do obrotu

Opis wybranych działań niepożądanych

Niedrożność naczyń (patrz punkty 4.2 i 4.4)

U pacjentów leczonych produktem Iclusig wystąpiły przypadki poważnej niedrożności naczyń, w tym zdarzenia sercowo-naczyniowe, naczyniowo-mózgowe i dotyczące naczyń obwodowych, jak również przypadki zakrzepicy żyłnej. Zdarzenia takie występowały u pacjentów z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego i bez takich czynników, w tym u pacjentów w wieku 50 lat i młodszych. Zdarzenia niepożądane w postaci niedrożności tętnic występowały częściej u starszych pacjentów oraz u pacjentów z niedokrwieniem, nadciśnieniem, cukrzycą lub hiperlipidemią w wywiadzie.

Mielosupresja

Mielosupresja była często obserwowana we wszystkich populacjach pacjentów. Częstość występowania małopłytkowości, neutropenii i niedokrwistości stopnia 3. lub 4. była większa u pacjentów z AP-CML i BP-CML/Ph+ ALL, niż u pacjentów z CP-CML (patrz Tabela 5). Mielosupresja była obserwowana u pacjentów z prawidłowymi wyjściowymi wartościami laboratoryjnymi, jak również u pacjentów z uprzednio istniejącymi nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych.

Przerwanie leczenia z powodu mielosupresji zdarzało się rzadko (4% dla małopłytkowości, po <1% dla neutropenii i niedokrwistości).

Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B

Opisywano reaktywację wirusowego zapalenia wątroby typu B powiązaną ze stosowaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej BCR-ABL. Niektóre przypadki prowadziły do ostrej niewydolności wątroby lub piorunującego zapalenia wątroby, a w konsekwencji do przeszczepienia wątroby lub zgonu pacjenta (patrz punkt 4.4).

Ciężkie niepożądane reakcje skórne (ang. Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCARs)

Ciężkie reakcje skórne (takie jak zespół Stevensa-Johnsona) zgłaszano u niektórych pacjentów leczonych inhibitorami kinazy tyrozynowej BCR-ABL. Należy powiadomić pacjentów o konieczności niezwłocznego zgłaszania podejrzewanych reakcji skórnych, w szczególności w przypadku występowania pęcherzy, łuszczenia się skóry, zmian błony śluzowej lub objawów ogólnoustrojowych.

Tabela 5 Częstość występowania klinicznie znaczących nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych stopnia 3./4.* u $\geq 2\%$ pacjentów w poszczególnych grupach chorób w badaniu fazy II (N=449): minimalny okres obserwacji wynoszący 64 miesiące u wszystkich pacjentów aktualnie uczestniczących w badaniu

Test laboratoryjny	Wszyscy pacjenci (N=449) (%)	CP-CML (N=270) (%)	AP-CML (N=85) (%)	BP-CML/Ph+ ALL (N=94) (%)
Hematologia				
Małopłytkowość (zmniejszenie liczby płytek)	40	35	49	46
Neutropenia (zmniejszenie ANC)	34	23	52	52
Leukopenia (zmniejszenie WBC)	25	12	37	53
Niedokrwistość (zmniejszenie stężenia HGB)	20	8	31	46
Limfopenia	17	10	25	28
Biochemia				
Zwiększenie aktywności lipazy	14	14	13	14
Zmniejszenie stężenia fosforanów	10	10	13	9
Zwiększenie stężenia glukozy	7	8	13	1
Zwiększenie aktywności ALAT	6	4	8	7
Zmniejszenie stężenia sodu	5	6	6	2
Zwiększenie aktywności AspAT	4	3	5	3
Zwiększenie aktywności amylazy	4	4	4	3
Zmniejszenie stężenia potasu	2	< 1	6	2
Zwiększenie stężenia potasu	2	2	1	3
Zwiększenie fosfatazy alkalicznej	2	2	4	2
Bilirubina	1	< 1	2	1
Zmniejszenie stężenia wapnia	1	< 1	2	1
ALAT=aminotransferaza alaninowa, ANC=bezwzględna liczba neutrofilów, AspAT=aminotransferaza asparaginowa, HGB=hemoglobina, WBC=liczba białych krwinek. *Zgłoszone wg wspólnych kryteriów oceny zdarzeń niepożądanych Narodowego Instytutu Raka (NCI-CTCAE) wersji 4.0.				

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych zgłoszono pojedyncze przypadki przypadkowego przedawkowania produktu Iclusig. Pojedyncze dawki wynoszące 165 mg oraz szacowane 540 mg u dwóch pacjentów nie spowodowały żadnych klinicznie znaczących działań niepożądanych. Wielokrotne dawki 90 mg na dobę podawane przez 12 dni spowodowały u pacjenta zapalenie płuc, ogólnoustrojową reakcję zapalną, migotanie przedsionków oraz bezobjawowy umiarkowany wysięk osierdziowy. Po przerwaniu leczenia zdarzenia te ustąpiły i wznowiono leczenie produktem Iclusig w dawce 45 mg na dobę. W razie przedawkowania produktu Iclusig należy objąć pacjenta obserwacją i zastosować odpowiednie leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych, kod ATC: L01XE24

Ponatinib jest silnym inhibitorem pan BCR-ABL z elementami budowy chemicznej, w tym z potrójnym wiązaniem węglowym, zapewniającymi duże powinowactwo do naturalnej BCR-ABL, jak również do zmutowanych form kinazy ABL. Ponatinib hamuje aktywność kinazy tyrozynowej ABL oraz mutacji T315I ABL z wartością IC_{50} wynosząca, odpowiednio, 0,4 i 2,0 nM. W testach komórkowych ponatinib był w stanie pokonać oporność na imatynib, dazatynib i nilotynib zależną od mutacji domeny kinazy BCR-ABL. W nieklinicznych testach mutagenyzy stwierdzono, że stężenie ponatinibu wynoszące 40 nM jest wystarczające do zmniejszenia żywotności komórek z ekspresją wszystkich badanych mutacji BCR-ABL (w tym T315I) o > 50% i zahamowania występowania klonów mutacji. W komórkowym teście przyspieszonej mutagenyzy nie wykryto żadnej mutacji BCR-ABL, która wykazywałaby oporność na ponatinib w stężeniu 40 nM. Ponatinib powodował kurczenie się guza i wydłużał przeżywalność myszy z nowotworem z ekspresją normalnej BCR-ABL lub jej mutacji T315I. Po dawkach 30 mg lub większych minimalne stężenie ponatinibu w osoczu w stanie równowagi zwykle przekraczało 21 ng/ml (40 nM). Po dawkach 15 mg lub większych u 32 z 34 pacjentów (94%) wykazano $\geq 50\%$ zmniejszenie fosforylacji CRK-like (CRKL), biologicznego wskaźnika inhibicji BCR-ABL, w jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej. Ponatinib hamuje aktywność innych klinicznie znaczących kinaz przy wartościach IC_{50} poniżej 20 nM i wykazuje aktywność komórkową wobec RET, FLT3 i KIT członków rodzin kinaz FGFR, PDGFR i VEGFR.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu Iclusig u pacjentów z CML i Ph+ ALL opornych na lub nietolerujących uprzedniego leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej oceniane są w międzynarodowym wieloośrodkowym badaniu prowadzonym metodą otwartą w jednej grupie. Wszyscy pacjenci otrzymywali 45 mg produktu Iclusig raz na dobę z możliwością zmniejszenia dawki lub wstrzymania podawania, a następnie wznowienia podawania lub ponownego zwiększenia dawki. Pacjenci zostali przydzieleni do jednej z sześciu kohort w zależności od fazy choroby (CP-CML; AP-CML lub BP-CML/Ph+ ALL), oporności lub nietolerancji (R/I) na dazatynib lub nilotynib oraz obecności mutacji T315I. Badanie aktualnie trwa.

Oporność w CP-CML zdefiniowano jako nieosiągnięcie pełnej odpowiedzi hematologicznej (w ciągu 3 miesięcy), mniejszej odpowiedzi cytogenetycznej (w ciągu 6 miesięcy) lub większej odpowiedzi cytogenetycznej (w ciągu 12 miesięcy) podczas leczenia dazatynibem lub nilotynibem. Pacjenci z CP-CML, u których doszło do utraty odpowiedzi lub mutacji domeny kinazy przy braku pełnej odpowiedzi cytogenetycznej lub progresji do AP-CML lub BP-CML w dowolnym momencie podczas leczenia dazatynibem lub nilotynibem również zostali uznani za opornych. Oporność w AP-CML i BP-CML/Ph+ ALL zdefiniowano jako nieosiągnięcie pełnej odpowiedzi hematologicznej (AP-CML w ciągu 3 miesięcy, BP-CML/Ph+ ALL w ciągu 1 miesiąca), utratę większej odpowiedzi hematologicznej (w dowolnym momencie) lub wystąpienie mutacji domeny kinazy przy braku większej odpowiedzi hematologicznej podczas leczenia dazatynibem lub nilotynibem.

Nietolerancję zdefiniowano jako przerwanie leczenia dazatynibem lub nilotynibem z powodu toksyczności pomimo optymalnego postępowania przy braku pełnej odpowiedzi cytogenetycznej dla pacjentów z CP-CML lub większej odpowiedzi hematologicznej u pacjentów z AP-CML, BP-CML lub Ph+ ALL.

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności w CP-CML była większa odpowiedź cytogenetyczna (MCyR), co obejmowało pełną lub częściową odpowiedź cytogenetyczną (CCyR i PCyR). Drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności w CP-CML były: pełna odpowiedź hematologiczna (CHR) i większa odpowiedź molekularna (MMR).

Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności w AP-CML i BP-CML/Ph+ ALL była większa odpowiedź hematologiczna (MaHR), zdefiniowana jako pełna odpowiedź hematologiczna (CHR) lub brak dowodów białaczki (NEL). Drugorzędownymi punktami końcowymi oceny skuteczności w AP-CML i BP-CML/Ph+ ALL były MCyR i MMR.

Dodatkowe punkty końcowe oceny skuteczności dla wszystkich pacjentów obejmowały potwierdzoną MCyR, czas do odpowiedzi, czas trwania odpowiedzi, okres przeżycia bez progresji choroby i ogólną przeżywalność. Przeprowadzono również analizy post hoc oceniające zależność między większą odpowiedzią cytogenetyczną (MCyR) i większą odpowiedzią molekularną (MMR) w krótkim okresie a wynikami PFS i OS w długim okresie, utrzymaniem odpowiedzi (MCyR i MMR) po zmniejszeniu dawki oraz wynikami PFS i OS według statusu zdarzenia związanego z niedrożnością tętnic.

Do badania włączono 449 pacjentów, z których 444 kwalifikowało się do analizy: 267 pacjentów z CP-CML (kohorta R/I: n=203, kohorta T315I: n=64), 83 pacjentów z AP-CML (kohorta R/I: n=65, kohorta T315I: n=18), 62 pacjentów z BP-CML (kohorta R/I: n=38, kohorta T315I: n=24) oraz 32 pacjentów z Ph+ ALL (kohorta R/I: n=10, kohorta T315I: n=22). Uprzednia MCyR lub lepsza (MCyR, MMR lub CMR) na dazatynib lub nilotynib osiągnięta została tylko u 26% pacjentów z CP-CML, a uprzednia MaHR lub lepsza (MaHR, MCyR, MMR lub CMR) osiągnięta została tylko u 21% i 24% pacjentów z, odpowiednio, AP-CML, and BP-CML/Ph+ALL. Wyjściowa charakterystyka demograficzna przedstawiona jest w Tabeli 6 poniżej.

Tabela 6 Dane demograficzne i charakterystyka choroby

Charakterystyka pacjentów włączonych do badania	Łączna populacja bezpieczeństwa N=449
Wiek	
Mediana, lata (zakres)	59 (18 - 94)
Płeć, n (%)	
Męska	238 (53%)
Rasa, n (%)	
Żółta	59 (13%)
Czarna/Afroamerykańska	25 (6%)
Biała	352 (78%)
Inna	13 (3%)
Ocena sprawności w skali ECOG, n (%)	
ECOG=0 lub 1	414 (92%)
Historia choroby	
Mediana czasu od rozpoznania do pierwszej dawki, lata (zakres)	6,09 (0,33 - 28,47)
Oporność na uprzednie leczenie TKI ^{a*} , n (%)	374 (88%)
Uprzednie leczenie TKI - liczba schematów, n (%)	
1	32 (7%)
2	155 (35%)
≥ 3	262 (58%)
Mutacja BCR-ABL wykryta przy włączeniu, n (%)^b	
Brak	198 (44%)
1	192 (43%)
≥ 2	54 (12%)
^{a*} z 427 pacjentów zgłaszających uprzednie leczenie TKI dazatynibem lub nilotynibem. ^b wśród pacjentów, u których wykryto co najmniej jedną mutację domeny kinazy BCR-ABL w momencie włączenia, wykryto 37 indywidualnych mutacji	

W sumie 55% pacjentów miało jedną lub więcej mutacji domeny kinazy BCR-ABL przy włączeniu do badania, z których najczęstsze były: T315I (29%), F317L (8%), E255K (4%) i E359V (4%). U 67% pacjentów z CP-CML z kohorty R/I nie wykryto żadnej mutacji przy włączeniu do badania.

Wyniki dotyczące skuteczności zostały przedstawione w Tabeli 7, 8 i 9.

Tabela 7 Skuteczność produktu Iclusig u pacjentów z przewlekłą fazą CML opornych na lub nietolerujących poprzedniego leczenia

	Razem (N=267)	Oporni lub nietolerujący	
		R/I Kohorta (N=203)	T315I Kohorta (N=64)
Odpowiedź cytogenetyczna			
Większa (MCyR) ^a % (95% CI)	55% (49-62)	51% (44-58)	70% (58-81)
Pełna (CCyR) % (95% CI)	46% (40-52)	40% (33-47)	66% (53-77)
Większa odpowiedź molekularna ^b % (95% CI)	40% (35-47)	35% (28-42)	58% (45-70)
^a Głównym punktem końcowym oceny w kohortach CP-CML była MCyR obejmująca zarówno pełną (brak wykrywalnych komórek Ph+), jak i częściową (1% do 35% komórek Ph+) odpowiedź cytogenetyczną. ^b Oznaczana we krwi obwodowej. Zdefiniowana jako stosunek transkryptów BCR-ABL do ABL ≤ 0,1% w Skali Międzynarodowej (IS) (tzn. ≤0,1% BCR-ABL ^{IS} ; pacjenci muszą mieć transkrypt b2a2/b3a2 (p210)) we krwi obwodowej, oznaczany przy użyciu ilościowej reakcji polimerazy łańcuchowej odwrotnej transkryptazy (qRT PCR). Zamknięcie bazy danych w dniu 6 lutego 2017 r.			

Pacjenci z CP-CML, którzy otrzymywali uprzednio mniej TKI mieli lepsze odpowiedzi cytogenetyczne, hematologiczne i molekularne. Wśród pacjentów z CP-CML leczonych uprzednio jednym, dwoma, trzema lub czterema TKI, podczas leczenia produktem Iclusig MCyR osiągnęło, odpowiednio, 75% (12/16), 68% (66/97), 44% (63/142) i 58% (7/12).

Wśród pacjentów z CP-CML bez mutacji przy włączeniu do badania, 49% (66/136) osiągnęło MCyR.

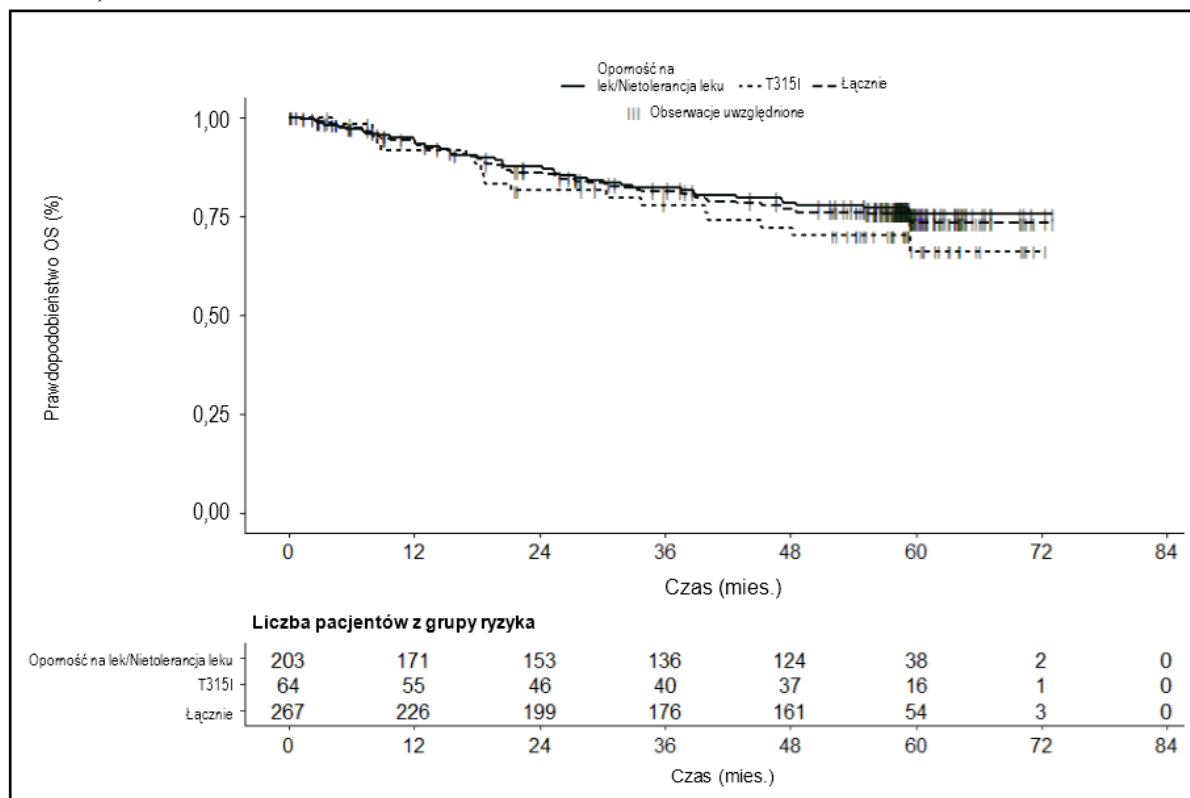
Dla każdej mutacji BCR-ABL wykrytej u więcej niż jednego pacjenta z CP-CML przy włączeniu do badania, po leczeniu produktem Iclusig osiągnięto MCyR.

U pacjentów z CP-CML, którzy osiągnęli MCyR, mediana czasu do MCyR wynosiła 2,8 miesiąca (zakres od 1,6 do 11,3 miesiąca), a u pacjentów, którzy osiągnęli MMR, mediana czasu do MMR wynosiła 5,5 miesiąca (zakres od 1,8 do 55,5 miesiąca). W momencie składania uaktualnionego raportu, przy minimalnym okresie obserwacji wszystkich pacjentów aktualnie uczestniczących w badaniu wynoszącym 64 miesiące, nie osiągnięto jeszcze mediany czasu trwania MCyR ani MMR. Opierając się na szacunkach Kaplana-Meiera przewiduje się, że u 82% (95% CI: [74%-88%]) pacjentów z CP-CML (mediana okresu leczenia: 32,2 miesiąca), którzy osiągnęli MCyR, odpowiedź ta utrzyma się po 48 miesiącach i u 61% (95% CI: [51%-70%]) pacjentów z CP-CML, którzy osiągnęli MMR, odpowiedź ta utrzyma się po 36 miesiącach. Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi MCyR i MMR u wszystkich pacjentów z CP CML nie uległo dalszej zmianie po rozszerzeniu analizy do 5 lat.

Podczas minimalnego okresu obserwacji wynoszącego 64 miesiące u 3,4% (9/267) pacjentów z CP-CML zaobserwowano przekształcenie choroby ze stadium AP-CML do stadium BP-CML.

W przypadku pacjentów z CP-CML (N=267) łącznie oraz pacjentów z CP-CML R/I z kohorty A (N=203) i pacjentów z T315I z kohorty B (N=64), mediana ogólnej przeżywalności (OS) nie została jeszcze osiągnięta. W przypadku całej grupy pacjentów z CP-CML prawdopodobieństwo przeżycia po 2, 3, 4 i 5 latach szacuje się odpowiednio na 86,0%, 81,2%, 76,9% i 73,3% zgodnie z ryc. 1.

Rycina 1 - Oceny ogólnego przeżycia Kaplana-Meiera w populacji CP-CML (populacja leczona)



U pacjentów z CP-CML, którzy osiągnęli większą odpowiedź cytogenetyczną (MCyR) lub większą odpowiedź molekularną (MMR) w pierwszym roku leczenia, zaobserwowano statystycznie istotne wydłużenie czasu przeżycia bez progresji choroby (PFS) i całkowitego czasu przeżycia (OS) w porównaniu z pacjentami, którzy nie osiągnęli przełomowych etapów w leczeniu. Większa odpowiedź cytogenetyczna (MCyR) po upływie przełomowego okresu 3 miesięcy wykazywała silną i statystycznie istotną korelację z czasem przeżycia bez progresji choroby (PFS) i całkowitym czasem przeżycia (OS) (odpowiednio $p < 0,0001$ i $p = 0,0006$). Statystyczną istotność osiągnięto w korelacji czasu przeżycia bez progresji choroby (PFS) i całkowitego czasu przeżycia (OS) z większą odpowiedzią cytogenetyczną (MCyR) po upływie przełomowego okresu 12 miesięcy (odpowiednio $p < 0,0001$ i $p = 0,0012$).

Tabela 8 Skuteczność produktu Iclusig u pacjentów z zaawansowaną fazą CML opornych lub nietolerujących poprzedniego leczenia

	Zaawansowana faza CML			Faza przelomu blastycznego CML		
	Razem (N=83)	Oporni lub nietolerujący		Razem (N=62)	Oporni lub nietolerujący	
		R/I Kohorta (N=65)	T315I Kohorta (N=18)		R/I Kohorta (N=38)	T315I Kohorta (N=24)
Wskaźnik odpowiedzi hematologicznej						
Większa ^a (MaHR) % (95% CI)	57% (45-68)	57% (44-69)	56% (31-79)	31% (20-44)	32% (18-49)	29% (13-51)
Pełna ^b (CHR) % (95% CI)	51% (39-62)	49% (37-62)	56% (31-79)	21% (12-33)	24% (11-40)	17% (5-37)
Większa odpowiedź cytogenetyczna^c % (95% CI)	39% (28-50)	34% (23-47)	56% (31-79)	23% (13-35)	18% (8-34)	29% (13-51)
^a Głównym punktem końcowym oceny dla kohort AP-CML i BP-CML/Ph+ ALL była MaHR obejmująca pełną odpowiedź hematologiczną i brak dowodów białaczki. ^b CHR: WBC ≤ ULN w danej placówce, ANC ≥ 1000/mm ³ , liczba płytek ≥ 100 000/mm ³ , brak blastów i promielocytów we krwi obwodowej, zawartość blastów w szpiku kostnym ≤ 5%, < 5% mielocytów i metamielocytów łącznie we krwi obwodowej, < 5% bazofilów we krwi obwodowej, bez zajęcia przez chorobę obszarów poza szpikiem kostnym (w tym brak powiększenia wątroby i śledziony). ^c MCyR obejmuje zarówno pełną (brak wykrywalnych komórek Ph+), jak i częściową (1% do 35% komórek Ph+) odpowiedź cytogenetyczną. Zamknięcie bazy danych w dniu 6 lutego 2017 r.						

Tabela 9 Skuteczność produktu Iclusig u pacjentów z Ph+ ALL opornych lub nietolerujących poprzedniego leczenia

	Razem (N=32)	Oporni lub nietolerujący	
		R/I Kohorta (N=10)	T315I Kohorta (N=22)
Wskaźnik odpowiedzi hematologicznej			
Większa ^a (MaHR) % (95% CI)	41% (24-59)	50% (19-81)	36% (17-59)
Pełna ^b (CHR) % (95% CI)	34% (19-53)	40% (12-74)	32% (14-55)
Większa odpowiedź cytogenetyczna^c % (95% CI)	47% (29-65)	60% (26-88)	41% (21-64)
^a Głównym punktem końcowym oceny dla kohort AP-CML i BP-CML/Ph+ ALL była MaHR obejmująca pełną odpowiedź hematologiczną i brak dowodów białaczki. ^b CHR: WBC ≤ GGN w danej placówce, ANC ≥ 1000/mm ³ , liczba płytek ≥ 100 000/mm ³ , brak blastów i promielocytów we krwi obwodowej, zawartość blastów w szpiku kostnym ≤ 5%, < 5% mielocytów i metamielocytów łącznie we krwi obwodowej, < 5% bazofilów we krwi obwodowej, bez zajęcia przez chorobę obszarów poza szpikiem kostnym (w tym brak powiększenia wątroby i śledziony). ^c MCyR obejmuje zarówno pełną (brak wykrywalnych komórek Ph+), jak i częściową (1% do 35% komórek Ph+) odpowiedź cytogenetyczną. Zamknięcie bazy danych w dniu 6 lutego 2017 r.			

Mediana czasu do MaHR u pacjentów z AP-CML, BP-CML i Ph+ ALL wynosiła, odpowiednio, 0,7 miesiąca (zakres od 0,4 do 5,8 miesiąca), 1,0 miesiąc (zakres od 0,4 do 3,7 miesiąca) i 0,7 miesiąca (zakres od 0,4 do 5,5 miesiąca). W momencie składania uaktualnionego raportu, przy minimalnym okresie obserwacji wszystkich pacjentów aktualnie uczestniczących w badaniu wynoszącym 64 miesiące szacowana mediana czasu trwania MaHR u pacjentów z AP-CML (mediana okresu leczenia: 19,4 miesiąca), BP-CML (mediana okresu leczenia: 2,9 miesiąca) i Ph+ ALL (mediana okresu leczenia: 2,7 miesiąca), wynosiła, odpowiednio, 12,9 miesiąca (zakres od 1,2 do 68,4 miesiąca), 6,0 miesięcy (zakres od 1,8 do 59,6 miesiąca) i 3,2 miesiąca (zakres od 1,8 do 12,8 miesiąca).

Dla wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu fazy II zależność między wielkością dawki a parametrami bezpieczeństwa wskazuje na znaczący wzrost częstości występowania zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 (niewydolność serca, zakrzepica tętnicza, nadciśnienie, małopłytkowość, zapalenie trzustki, neutropenia, wysypka, zwiększenie aktywności ALAT, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności lipazy, mielosupresja, artralgia) w zakresie dawek 15 do 45 mg raz na dobę.

Analiza zależności między wielkością dawki a parametrami bezpieczeństwa w tym badaniu fazy II wskazuje, że, po skorygowaniu wobec współzmiennych, ogólna wielkość dawki jest znamienne związane ze zwiększonym ryzykiem niedrożności naczyń, przy ilorazie szans wynoszącym około 1,6 na każde zwiększenie dawki o 15 mg. Ponadto, wyniki analiz regresji logistycznej danych pochodzących od pacjentów z badania fazy I sugerują istnienie związku między ekspozycją ogólnoustrojową (AUC) a występowaniem zdarzeń zakrzepowych w naczyniach tętniczych. W związku z tym oczekuje się, że zmniejszenie dawki spowoduje zmniejszenie ryzyka przypadków niedrożności naczyń, jednakże z analizy wynika istnienie efektu „przeniesienia” większych dawek, w związku z czym może upłynąć kilka miesięcy, zanim zmniejszenie dawki przyniesie zmniejszenie ryzyka. Inne współzmiennne wykazujące statystycznie znamienne związki z występowaniem zdarzeń niedrożności naczyń to obecność niedokrwienia w wywiadzie i wiek pacjenta.

Zmniejszenie dawki u pacjentów z CP-CML

W badaniu fazy II zmniejszenie dawki zalecane było po wystąpieniu zdarzeń niepożądanych; ponadto w październiku 2013 r. wprowadzono w niniejszym badaniu nowe zalecenia prospektywnego zmniejszania dawki u wszystkich pacjentów z CP-CML przy braku zdarzeń niepożądanych, w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń związanych z niedrożnością naczyń.

Podczas minimalnego okresu obserwacji wynoszącego 48 miesięcy i około 2 lata po zaleceniu potencjalnego zmniejszenia dawki w badaniu uczestniczyło 110 pacjentów z CP-CML. Zgłoszono, że większość tych pacjentów aktualnie uczestniczących w badaniu (82/110 pacjentów; 75%) otrzymywała 15 mg w ostatniej dawce, natomiast 24/110 pacjentów (22%) otrzymywało dawkę 30 mg, zaś 4/110 (4%) pacjentów otrzymywało dawkę 45 mg. W czasie rozpoczęcia zamykania badania (po minimalnym okresie obserwacji wynoszącym 64 miesiące i po ponad 3 latach po zaleceniu przyszłego zmniejszenia dawki), 99 pacjentów z CP-CML kontynuowało badanie, a 77 (78%) z nich otrzymało 15 mg jako ostatnią dawkę leku w ramach badania.

Bezpieczeństwo stosowania

W badaniu fazy II 86 pacjentów z CP-CML osiągnęło MCyR po dawce 45 mg, a 45 pacjentów z CP-CML osiągnęło MCyR po zmniejszeniu dawki do 30 mg, głównie z powodu zdarzeń niepożądanych.

Zdarzenia związane z niedrożnością naczyń wystąpiły u 44 z tych 131 pacjentów. Większość z tych zdarzeń wystąpiła po dawce, po której dany pacjent osiągnął MCyR; mniejszość wystąpiła po zmniejszeniu dawki.

Tabela 10 Pierwsze zdarzenie niepożądane w postaci niedrożności naczyń u pacjentów z CP-CML, którzy osiągnęli MCyR po dawce 45 mg lub 30 mg (dane uzyskane 7 kwietnia 2014 r.)

	Dawka przyjmowana w momencie wystąpienia pierwszego zdarzenia niepożądanego w postaci niedrożności naczyń		
	45 mg	30 mg	15 mg
Osiągnięcie MCyR po dawce 45 mg (N=86)	19	6	0
Osiągnięcie MCyR po dawce 30 mg (N=45)	1	13	5

Mediana czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia niedrożności naczyń wieńcowych, mózgowych lub tętnic obwodowych wynosiła odpowiednio 351, 611 i 605 dni. Po korekcie uwzględniającej ekspozycję, częstość występowania pierwszego zdarzenia związanego z niedrożnością tętnic była największa w pierwszych dwóch latach obserwacji i malała wraz ze zmniejszaniem dawki dobowej (na skutek zalecenia przewidywanego zmniejszenia dawki). Na ryzyko wystąpienia niedrożności naczyń tętniczych mogą wpływać również inne czynniki niż wielkość dawki.

Skuteczność

Dostępne są dane z badania fazy II dotyczące utrzymywania się odpowiedzi (MCyR i MMR) u wszystkich pacjentów z CP-CML, u których zastosowano zmniejszenie dawki z dowolnego powodu. W Tabeli 11 przedstawione są te dane dla pacjentów, którzy osiągnęli MCyR lub MMR po dawce 45 mg; dostępne są podobne dane dla pacjentów, którzy osiągnęli MCyR lub MMR po dawce 30 mg. U większości pacjentów, u których zmniejszono dawki, odpowiedź (MCyR lub MMR) utrzymywała się przez aktualnie dostępny okres obserwacji. U pewnego odsetka pacjentów nie zmniejszono dawki w oparciu o indywidualną ocenę stosunku korzyści do ryzyka.

Tabela 11 Utrzymywanie się odpowiedzi u pacjentów z CP-CML, którzy osiągnęli MCyR lub MMR po dawce 45 mg (dane uzyskane 6 lutego 2017 r.)

	Osiągnięcie MCyR po 45 mg (N=86)		Osiągnięcie MMR po 45 mg (N=63)	
	Liczba pacjentów	Utrzymanie MCyR	Liczba pacjentów	Utrzymanie MMR
Bez zmniejszenia dawki	19	13 (68%)	18	11 (61%)
Zmniejszenie dawki tylko do 30 mg	15	13 (87%)	5	3 (60%)
≥ 3 miesiące zmniejszenia do 30 mg	12	10 (83%)	3	2 (67%)
≥ 6 miesięcy zmniejszenia do 30 mg	11	9 (82%)	3	2 (67%)
≥ 12 miesięcy zmniejszenia do 30 mg	8	7 (88%)	3	2 (67%)
≥ 18 miesięcy zmniejszenia do 30 mg	7	6 (86%)	2	2 (100%)
≥ 24 miesiące zmniejszenia do 30 mg	6	6 (100%)	2	2 (100%)
≥ 36 miesięcy zmniejszenia do 30 mg	1	1 (100%)	--	--
Dowolne zmniejszenie do 15 mg	52	51 (98%)	40	36 (90%)
≥ 3 miesiące zmniejszenia do 15 mg	49	49 (100%)	39	36 (92%)
≥ 6 miesięcy zmniejszenia do 15 mg	47	47 (100%)	37	35 (95%)
≥ 12 miesięcy zmniejszenia do 15 mg	44	44 (100%)	34	33 (97%)
≥ 18 miesięcy zmniejszenia do 15 mg	38	38 (100%)	29	29 (100%)
≥ 24 miesiące zmniejszenia do 15 mg	32	32 (100%)	23	23 (100%)
≥ 36 miesięcy zmniejszenia do 15 mg	8	8 (100%)	4	4 (100%)

Aktywność produktu Iclusig wobec białaczki była oceniana także w zakończonym badaniu Fazy I ze zwiększaniem dawki obejmującym 65 pacjentów z CML i Ph+ ALL. Z 43 pacjentów z CP-CML, 31 pacjentów osiągnęło MCyR przy medianie okresu obserwacji 55,5 miesiąca (zakres od 1,7 do 91,4 miesiąca). W momencie składania raportu u 25 pacjentów utrzymywała się MCyR (nie osiągnięto mediany czasu trwania MCyR).

Elektrofizjologia serca

Możliwość wydłużania odstępu QT przez produkt Iclusig oceniano u 39 pacjentów z białaczką, którzy otrzymywali 30 mg, 45 mg lub 60 mg produktu Iclusig raz na dobę. W punkcie początkowym i po uzyskaniu stanu równowagi wykonano serie EKG w trzech powtórzeniach, w celu oceny wpływu ponatynibu na odstęp QT. Podczas badania nie zaobserwowano klinicznie znaczących zmian średniego odstępu QTc (tzn. > 20 ms) wobec wartości wyjściowych. Ponadto w modelach farmakokinetycznych-farmakodynamicznych wykazano brak związku ekspozycji z efektem działania przy szacowanej średniej zmianie QTcF wynoszącej -6,4 ms (górna granica przedziału ufności -0,9 ms) przy C_{maks} w grupie 60 mg.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków (EMA) uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu Iclusig u dzieci z CML lub Ph+ ALL w wieku od urodzenia do 1 roku. Europejska Agencja Leków (EMA) wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu Iclusig u pacjentów pediatrycznych z CML lub Ph+ ALL w wieku od 1 roku do 18 lat (stosowanie u dzieci, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wehlanianie

Maksymalne stężenie ponatynibu obserwowane jest po około 4 godzinach po podaniu doustnym. W zakresie dawek stosowanych klinicznie (15 mg do 60 mg), ponatynib wykazuje proporcjonalne do dawki zwiększenie C_{maks} i AUC. Średnia geometryczna (CV%) C_{maks} i AUC_(0-τ) ekspozycji osiągniętej dla ponatynibu w dawce 45 mg na dobę w stanie równowagi wynosiła, odpowiednio, 77 ng/ml (50%) i 1296 ng•godz/ml (48%). Ekspozycja na ponatynib w osoczu (C_{maks} i AUC) po wysoko- i niskotłuszczowym posiłku nie różniły się od ekspozycji na czczo. Produkt Iclusig może być przyjmowany jednocześnie z posiłkiem lub niezależnie od niego. Jednoczesne podawanie produktu Iclusig z produktem silnie hamującym wydzielanie kwasu solnego w żołądku powodowało niewielkie zmniejszenie C_{max} ponatynibu bez zmniejszenia AUC_{0-∞}.

Dystrybucja

Ponatynib wiąże się w wysokim stopniu (> 99%) z białkami osocza w warunkach *in vitro*. Stosunek zawartości ponatynibu we krwi/osoczu wynosi 0,96. Jednoczesne podawanie ibuprofenu, nifedypiny, propranololu, kwasu salicylowego lub warfaryny nie powoduje wypierania ponatynibu z połączeń z białkami. Po dawkach dobowych 45 mg, średnia geometryczna (CV%) pozornej objętość dystrybucji w stanie równowagi wynosi 1101 L (94%), co sugeruje, że ponatynib ulega silnej dystrybucji do przestrzeni pozanaczyniowej. Z badań *in vitro* wynika, że ponatynib nie jest substratem lub jest słabym substratem zarówno P-gp, jak i białka oporności raka sutka (BCRP). Ponatynib nie jest substratem ludzkich polipeptydów transportujących aniony organiczne (OATP1B1, OATP1B3) ani transporterów anionów organicznych OCT-1.

Metabolizm

Ponatynib jest metabolizowany do nieaktywnego kwasu karboksylowego przez esterazy i/lub amidazy oraz jest metabolizowany przez CYP3A4 do N-demetylo metabolitu, który jest 4 razy mniej aktywny od ponatynibu. Kwas karboksylowy i N-demetylo metabolit stanowią, odpowiednio, 58% i 2% stężenia ponatynibu w krwioobiegu.

Ponatynib w terapeutycznym stężeniu w surowicy w warunkach *in vitro* nie hamuje OATP1B1 ani OATP1B3, OCT1 ani OCT2, transporterów anionów organicznych OAT1 ani OAT3, ani pompy eksportu soli kwasów żółciowych (BSEP). W związku z tym wystąpienie klinicznych interakcji z produktami leczniczymi w związku z hamowaniem przez ponatynib substratów tych transporterów jest bardzo mało prawdopodobne. Badania *in vitro* wskazują, że wystąpienie klinicznych interakcji z produktami leczniczymi w związku z hamowaniem przez ponatynib metabolizmu substratów CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A lub CYP2D6 jest bardzo mało prawdopodobne.

Badanie *in vitro* na ludzkich hepatocytach wskazuje, że wystąpienie klinicznych interakcji z produktami leczniczymi w związku z hamowaniem przez ponatynib metabolizmu substratów CYP1A2, CYP2B6 lub CYP3A jest także bardzo mało prawdopodobne.

Eliminacja

Po jednorazowym i wielokrotnym podaniu produktu Iclusig w dawce 45 mg, końcowy okres półtrwania eliminacji ponatynibu wynosił 22 godziny, a warunki stanu równowagi są zwykle osiągnięte w ciągu tygodnia nieprzerwanego podawania. Przy podawaniu raz na dobę ekspozycja na ponatynib w osoczu wzrasta o około 1,5 razy od podania pierwszej dawki do osiągnięcia stanu równowagi. Ekspozycja na ponatynib w osoczu wzrasta do stężenia stanu równowagi przy ciągłym podawaniu, jednakże analiza farmakokinetyki populacyjnej wskazuje na możliwość ograniczonego wzrostu pozornego klirensu po podaniu doustnym w ciągu pierwszych dwóch tygodni ciągłego podawania; wzrost taki nie jest uważany za istotny klinicznie. Ponatynib jest eliminowany głównie ze stolcem. Po podaniu pojedynczej doustnej dawki ponatynibu znakowanego [¹⁴C] około 87% radioaktywnej dawki znajduje się w stolcu, a około 5% w moczu. Niezmieniony ponatynib stanowi 24% i < 1% podanej dawki w, odpowiednio, stolcu i moczu; pozostałą część dawki stanowią metabolity.

Zaburzenie czynności nerek

Nie przeprowadzono badań produktu Iclusig u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Wydalanie przez nerki nie jest główną drogą eliminacji ponatynibu, jednakże nie oceniano możliwego wpływu umiarkowanego lub ciężkiego zaburzenia czynności nerek na eliminację przez wątrobę (patrz punkt 4.2).

Zaburzenie czynności wątroby

Pojedynczą dawkę 30 mg ponatynibu podano pacjentom z łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby oraz zdrowym ochotnikom z prawidłową czynnością wątroby. C_{max} ponatynibu było porównywalne u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby i u zdrowych ochotników z prawidłową czynnością wątroby. W porównaniu ze zdrowymi ochotnikami z prawidłową czynnością wątroby, u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby stwierdzono mniejsze wartości C_{max} i AUC_{0-∞} ponatynibu, a u pacjentów z łagodnym,

umiarkowanym i ciężkim zaburzeniem czynności wątroby czas połowicznej eliminacji ponatynibu był dłuższy, jednak różnica nie była istotna klinicznie.

Dane z badań *in vitro* nie wykazały różnicy w wiązaniu białka w osoczu w próbkach pobranych od zdrowych uczestników oraz od uczestników z zaburzeniami czynności wątroby (łagodnymi, umiarkowanymi oraz ciężkimi). W porównaniu ze zdrowymi ochotnikami z prawidłową czynnością wątroby, nie stwierdzono istotnych różnic w wartości PK dla ponatynibu u pacjentów z różnym stopniem zaburzenia czynności wątroby. U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby nie jest konieczne zmniejszenie początkowej dawki produktu Iclusig (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaleca się ostrożność podczas podawania produktu Iclusig pacjentom z zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Produkt Iclusig nie był badany w dawkach powyżej 30 mg u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby (klasy A, B i C w skali Childa-Pugha).

Związane z pacjentem czynniki wpływające na farmakokinetykę ponatynibu

Nie przeprowadzono szczegółowych badań oceniających wpływ płci, wieku, rasy i masy ciała na farmakokinetykę ponatynibu. Zintegrowana analiza farmakokinetyki populacyjnej przeprowadzona do ponatynibu sugeruje, że wiek może być wskaźnikiem prognostycznym zmienności pozornego klirensu ponatynibu po podaniu doustnym. Płeć, rasa i masa ciała nie są wskaźnikami prognostycznym międzyosobniczej zmienności farmakokinetyki ponatynibu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Produkt Iclusig był oceniany w badaniach bezpieczeństwa farmakologicznego, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, toksycznego wpływu na reprodukcję, fototoksyczności i rakotwórczości.

Ponatynib nie wykazuje właściwości genotoksycznych w standardowych systemach testów *in vitro* i *in vivo*.

Działania niepożądane, których nie obserwowano w badaniach klinicznych, a które występowały u zwierząt po narażeniu podobnym do tego występującego w warunkach klinicznych i które mogą mieć znaczenie w praktyce klinicznej, są opisane poniżej.

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u szczurów i małp (makaków jawańskich) zaobserwowano zmniejszenie narządów limfatycznych. Wykazano, że działanie to jest odwracalne po odstawieniu leczenia.

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u szczurów zaobserwowano zmiany hiper-/hipoplastyczne w chondrocytach chrząstek nasadowych kości.

U szczurów po wielokrotnym podaniu zaobserwowano zmiany zapalne z towarzyszącym zwiększeniem liczby neutrofili, monocytów i eozynofili i stężenia fibrynogenu w gruczołach napletkowych i łechtaczkowych.

W badaniach toksyczności u makaków jawańskich zaobserwowano zmiany skórne w postaci strupów, nadmiernego rogowacenia i rumienia. W badaniach toksyczności u szczurów zaobserwowano suche łuszczenie się skóry.

W badaniach na szczurach, u zwierząt otrzymujących 5 i 10 mg ponatynibu na kg masy ciała, zaobserwowano rozlany obrzęk rogówki z naciekiem neutrofili oraz zmiany hiperplastyczne nabłonka soczewki, co sugeruje łagodną reakcję fototoksyczną.

W badaniach toksyczności na makakach jawańskich, u pojedynczych zwierząt otrzymujących 5 i 45 mg/kg w badaniu toksyczności po podaniu jednorazowym oraz 1, 2,5 i 5 mg/kg w 4-tygodniowym

badaniu toksyczności po podaniu wielokrotnym zaobserwowano skurczowe szmery w sercu, bez żadnych skorelowanych zmian makroskopowych ani mikroskopowych. Znaczenie kliniczne tej obserwacji jest nieznane.

W 4-tygodniowym badaniu toksyczności po podaniu wielokrotnym u makaków jawajskich zaobserwowano zanik pęcherzyków tarczycy, najczęściej skojarzony ze zmniejszeniem stężenia T3 i tendencją do zwiększenia stężenia TSH.

W badaniu toksyczności po podaniu wielokrotnym na makakach jawajskich u zwierząt otrzymujących ponatynib w dawce 5 mg/kg zaobserwowano związane z ponatynibem mikroskopijne zmiany w jajnikach (nasiloną atrezią pęcherzyków) i jądrach (minimalne zwyrodnienie komórek germinalnych).

W badaniach bezpieczeństwa farmakologicznego u szczurów ponatynib w dawce 3, 10 i 30 mg/kg powodował zwiększenie produkcji moczu i wydalanie elektrolitów oraz zmniejszenie opróżniania żołądka.

U szczurów, po dawkach toksycznych dla matek, zaobserwowano toksyczne działania na rozwój zarodkowo-płodowy w postaci utraty ciąży po zagnieżdżeniu, zmniejszonej masy ciała płodu oraz licznych zmian w tkankach miękkich i szkielecie. Liczne zmiany w tkankach miękkich i szkielecie zaobserwowano także przy dawkach nietoksycznych dla matek.

W badaniu płodności samców i samic szczurów płodność samic była zmniejszona przy poziomach dawki odpowiadających klinicznej ekspozycji u ludzi. Zaprezentowano dowód na obumarciu zarodków przed i po zagnieżdżeniu u szczurów, a zatem ponatynib może zaburzać płodność samic. Nie stwierdzono żadnego wpływu na płodność samców. Znaczenie kliniczne tych wyników dla płodności człowieka jest nieznane.

U młodocianych szczurów, którym podawano 3 mg/kg/dobę zaobserwowano zgony związane ze stanem zapalnym, natomiast po dawkach 0,75, 1,5 i 3 mg/kg/dobę podawanych przed odstawieniem mleka matki i wcześniej po odstawieniu mleka matki zaobserwowano zmniejszony przyrost masy ciała. W badaniach toksyczności u młodocianych osobników ponatynib nie wpływał niekorzystnie na ważne parametry rozwojowe.

W dwuletnim badaniu rakotwórczości u samców i samic szczurów doustne podawanie ponatynibu w dawkach 0,05, 0,1 i 0,2 mg/kg/dobę u samców oraz w dawce 0,2 i 0,4 mg/kg/dobę u samic nie powodowało żadnych skutków rakotwórczych. Dawka 0,8 mg/kg/dobę u samic skutkowałą z reguły poziomem ekspozycji osoczowej niższym lub równym ekspozycji człowieka w zakresie dawek od 15 do 45 mg na dobę. Po tej dawce obserwowano statystycznie istotne zwiększenie częstości występowania raka kolczystokomórkowego skóry gruczołu łechtaczkowego. Znaczenie kliniczne tych wyników dla ludzi jest nieznane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

laktoza jednowodna
celuloza mikrokrystaliczna
karboksymetyloskrobia sodowa
krzemionka koloidalna bezwodna
magnezu stearynian

Otoczka tabletki

talk
makrogol 4000
alkohol poliwinylowy
tytanu dwutlenek (E 171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym pojemniku w celu ochrony przed światłem.

Butelka zawiera jeden zapieczętowany pojemnik zawierający pochłaniacz wilgoci na bazie sita molekularnego. Nie usuwać pojemnika z butelki.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Iclusig 15 mg tabletki powlekane

Butelki z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z zakrętką, zawierające 30, 60 lub 180 tabletek powlekanych oraz plastikowy pojemnik zawierający pochłaniacz wilgoci na bazie sita molekularnego.

Iclusig 30 mg tabletki powlekane

Butelki z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z zakrętką, zawierające 30 tabletek powlekanych oraz plastikowy pojemnik zawierający pochłaniacz wilgoci na bazie sita molekularnego.

Iclusig 45 mg tabletki powlekane

Butelki z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z zakrętką, zawierające 30 lub 90 tabletek powlekanych oraz plastikowy pojemnik zawierający pochłaniacz wilgoci na bazie sita molekularnego.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Usuwanie

Brak szczególnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Iclusig 15 mg tabletki powlekane

EU/1/13/839/001

EU/1/13/839/002

EU/1/13/839/005

Iclusig 30 mg tabletki powlekane
EU/1/13/839/006

Iclusig 45 mg tabletki powlekane
EU/1/13/839/003
EU/1/13/839/004

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 1 lipca 2013
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 8 lutego 2018 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Haupt Pharma - AMAREG GmbH
Donaustauer Strasse 378
93055 Regensburg
Niemcy

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holandia

Tjoapack Netherlands B.V.
Nieuwe Donk 9
4879 AC Etten-Leur
Holandia

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Opis	Termin
Podmiot odpowiedzialny powinien przeprowadzić badanie i przedstawić wyniki badania określającego dawkę optymalną, w celu określenia optymalnej dawki początkowej produktu Iclusig i scharakteryzowania bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Iclusig po zmniejszeniu dawki w następstwie osiągnięcia MCyR u pacjentów z CP-CML.	Sierpień 2021 r.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA INFORMACYJNA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

KARTONIK ZEWNĘTRZNY I ETYKIETA BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Iclusig 15 mg tabletki powlekane
Ponatinib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 15 mg ponatinibu (w postaci chlorowodoru).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Produkt zawiera laktozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek
60 tabletek
180 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Kartonik zewnętrzny:

Nie połykać pojemnika z pochłaniaczem wilgoci znajdującego się w butelce.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Etykieta butelki:

EXP

Kartonik zewnętrzny:

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym pojemniku w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/839/001	60 tabletek powlekanych
EU/1/13/839/002	180 tabletek powlekanych
EU/1/13/839/005	30 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Etykieta butelki:
Lot

Kartonik zewnętrzny:
Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Kartonik zewnętrzny:
Iclusig 15 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:

SN:

NN:

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

KARTONIK ZEWNĘTRZNY I ETYKIETA BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Iclusig 30 mg tabletki powlekane
Ponatinib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 30 mg ponatinibu (w postaci chlorowodoru).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Produkt zawiera laktozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Kartonik zewnętrzny:

Nie połykać pojemnika z pochłaniaczem wilgoci znajdującego się w butelce.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Etykieta butelki:

EXP

Kartonik zewnętrzny:

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym pojemniku w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/839/006 30 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Etykieta butelki:
Lot

Kartonik zewnętrzny:
Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Kartonik zewnętrzny:
Iclusig 30 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

KARTONIK ZEWNĘTRZNY I ETYKIETA BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Iclusig 45 mg tabletki powlekane
Ponatinib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 45 mg ponatinibu (w postaci chlorowodoru).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Produkt zawiera laktozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek
90 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Kartonik zewnętrzny:

Nie połykać pojemnika z pochłaniaczem wilgoci znajdującego się w butelce.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Etykieta butelki:
EXP

Kartonik zewnętrzny:

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym pojemniku w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/839/003	30 tabletek powlekanych
EU/1/13/839/004	90 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Etykieta butelki:
Lot

Kartonik zewnętrzny:
Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Kartonik zewnętrzny:
Iclusig 45 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

B. ULOTKA INFORMACYJNA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Iclusig 15 mg tabletki powlekane
Iclusig 30 mg tabletki powlekane
Iclusig 45 mg tabletki powlekane
Ponatinib

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest Iclusig i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Iclusig
3. Jak przyjmować lek Iclusig
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Iclusig
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Iclusig i w jakim celu się go stosuje

Lek Iclusig **stosowany jest w leczeniu** dorosłych pacjentów z następującymi typami **białaczki**, u których stosowanie innych leków nie przynosi już korzyści lub którzy mają pewną różnicę genetyczną, znaną jako mutacja T315I:

- przewlekła białaczka szpikowa (CML): nowotwór krwi, wiążący się z nadmierną liczbą białych krwinek we krwi i szpiku kostnym (miejscu, w którym wytwarzana jest krew).
- ostra białaczka limfoblastyczna z obecnością chromosomu Filadelfia (Ph+ ALL): typ białaczki wiążący się z nadmierną liczbą niedojrzałych białych krwinek we krwi i szpiku kostnym wytwarzającym krew. W tym typie białaczki część DNA (materiału genetycznego) może zostać przekształcona w nieprawidłowy chromosom, zwany chromosomem Filadelfia.

Iclusig należy do grupy leków zwanych inhibitorami kinazy tyrozynowej. U pacjentów z CML i Ph+ ALL zmiany w obrębie DNA powodują powstanie sygnału, który powoduje, że organizm produkuje nieprawidłowe białe krwinki. Iclusig hamuje ten sygnał i tym samym zatrzymuje produkcję tych komórek.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Iclusig

Kiedy nie stosować leku Iclusig:

- **jeśli pacjent ma** uczulenie na ponatinib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Iclusig należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, jeżeli u pacjenta występuje:

- zaburzenie czynności wątroby lub trzustki, lub zaburzenie czynności nerek. Lekarz może zdecydować o zastosowaniu dodatkowych środków ostrożności.
- nadużywanie alkoholu stwierdzone w wywiadzie.
- zawał serca lub udar mózgu w wywiadzie.
- występowanie zakrzepów krwi w naczyniach krwionośnych w wywiadzie.
- zwężenie tętnicy nerkowej (zwężenie naczyń krwionośnych dochodzących do jednej lub obu nerek) w wywiadzie.
- problemy z sercem, w tym niewydolność serca, nieregularny rytm serca i wydłużenie odstępu QT.
- wysokie ciśnienie krwi.
- lub w przeszłości miał tętniaka (powiększenie i osłabienie ściany naczynia krwionośnego) lub rozdarcie ściany naczynia krwionośnego.
- problemy z krwawieniem w wywiadzie.
- zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B (trwające lub przebyte w przeszłości); wynika to stąd, że lek Iclusig może powodować ponowną aktywację wirusowego zapalenia wątroby typu B, co może w niektórych przypadkach być śmiertelne; pacjenci będą poddawani dokładnej kontroli przez lekarza pod kątem objawów tego zakażenia przed rozpoczęciem leczenia.

Lekarz wykona:

- Ocenę czynności serca oraz stanu tętnic i żył.
- Badanie pełnej morfologii krwi.
Badanie to będzie powtarzane co 2 tygodnie przez pierwsze 3 miesiące po rozpoczęciu leczenia. Następnie będzie przeprowadzane co miesiąc lub w terminach wskazanych przez lekarza.
- Oznaczenie lipazy (pewnego białka) w surowicy.
Oznaczenie lipazy w surowicy będzie przeprowadzane co 2 tygodnie przez pierwsze 2 miesiące, a następnie okresowo. W razie zwiększenia poziomu lipazy konieczne może być przerwanie leczenia lub zmniejszenie dawki leku.
- Testy wątrobowe.
Testy wątrobowe będą przeprowadzane okresowo, w terminach wskazanych przez lekarza.

U pacjentów przyjmujących ponatynib stwierdzono schorzenie mózgu określane jako zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES). Do jego objawów mogą należeć: nagłe wystąpienie silnego bólu głowy, splątanie, napady drgawkowe i zaburzenia widzenia. Należy powiadomić lekarza od razu po wystąpieniu tych objawów w trakcie leczenia ponatynibem, ponieważ mogą być one poważne.

Dzieci i młodzież

Nie podawać tego leku dzieciom w wieku poniżej 18 lat z uwagi na brak dostępnych danych dotyczących stosowania u dzieci.

Inne leki i Iclusig

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Następujące leki mogą wpływać na działanie leku Iclusig lub też lek Iclusig może wpływać na ich działanie:

- **ketokonazol, itrakonazol, worykonazol:** leki stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych.
- **indynawir, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir:** leki stosowane w leczeniu zakażenia HIV.
- **klarytromycyna, telitromycyna, troleandomycyna:** leki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych.
- **nefazodon:** lek stosowany w leczeniu depresji.
- **zioła dziurawca:** produkt ziołowy stosowany w leczeniu depresji.

- **karbamazepina:** lek stosowany w leczeniu padaczki, stanów euforii/depresji oraz pewnych dolegliwości bólowych.
- **fenobarbital, fenytoina:** leki stosowane w leczeniu padaczki.
- **ryfabutyna, ryfampicina:** leki stosowane w leczeniu gruźlicy i pewnych innych zakażeń;
- **digoksyna:** lek stosowany w leczeniu osłabienia mięśnia sercowego.
- **dabigatran:** lek zapobiegający powstawaniu zakrzepów krwi.
- **kolchicina:** lek stosowany w leczeniu napadów dny moczanowej.
- **prawastatyna, rozuwastatyna:** leki stosowane w leczeniu zwiększonego stężenia cholesterolu.
- **metotreksat:** lek stosowany w leczeniu ciężkiego zapalenia stawów (reumatoidalnego zapalenia stawów), raka oraz łuszczycy (choroby skóry).
- **sulfasalazyna:** lek stosowany w leczeniu ciężkiego zapalenia jelit i reumatoidalnego zapalenia stawów.

Iclusig z jedzeniem i piciem

Unikać produktów z grejpfruta, takich jak sok grejpfrutowy.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

- **Porada dotycząca antykoncepcji dla mężczyzn i kobiet**
Kobiety w wieku rozrodczym powinny unikać zajścia w ciążę podczas leczenia lekiem Iclusig.
Mężczyźni leczeni lekiem Iclusig nie powinni płodzić dzieci w okresie leczenia. Podczas leczenia pacjenci muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji.
 Lek Iclusig można stosować podczas ciąży **tylko wtedy, gdy lekarz uzna to za bezwzględnie konieczne**, z uwagi na zagrożenie dla nienarodzonego dziecka.
- **Karmienie piersią**
 Należy przerwać karmienie piersią podczas leczenia lekiem Iclusig. Nie wiadomo, czy Iclusig przenika do mleka matki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Należy zachować szczególną ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ponieważ u pacjentów przyjmujących Iclusig mogą występować zaburzenia wzroku, zawroty głowy, senność i męczliwość.

Lek Iclusig zawiera laktozę

Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

3. Jak przyjmować lek Iclusig

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Lek Iclusig powinien być przepisywany przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu białaczki.

Iclusig dostępny jest w postaci:

- tabletki powlekanej 45 mg, co stanowi zalecaną dawkę.
- tabletki powlekanej 15 mg i tabletki powlekanej 30 mg, które umożliwiają dostosowanie dawki.

Zalecana dawka początkowa to jedna tabletka powlekana 45 mg raz na dobę.

Lekarz może zmniejszyć dawkę leku lub polecić pacjentowi tymczasowe przerwanie przyjmowania leku Iclusig, jeżeli:

- zostanie osiągnięta właściwa odpowiedź na leczenie;

- dojdzie do zmniejszenia liczby pewnego typu białych krwinek (neutrofili);
- dojdzie do zmniejszenia liczby płytek krwi;
- wystąpią ciężkie działania niepożądane nie dotyczące krwi:
 - zapalenie trzustki.
 - zwiększenie poziomu pewnych białek (lipazy lub amylazy) w surowicy.
- wystąpią problemy z sercem lub naczyniami krwionośnymi.
- wystąpią zaburzenia wątroby.

Po ustąpieniu lub opanowaniu takiego zdarzenia leczenie lekiem Iclusig może być wznowione w tej samej lub zmniejszonej dawce. Lekarz może oceniać reakcję pacjenta na leczenie w regularnych odstępach czasu.

Sposób stosowania

Tabletkę należy połknąć w całości, popijając szklanką wody. Tabletki mogą być przyjmowane jednocześnie z posiłkiem lub niezależnie od niego. Nie kruszyć ani nie rozpuszczać tabletek.

Nie połykać pojemnika z pochłaniaczem wilgoci znajdującego się w butelce.

Czas stosowania

Należy pamiętać, aby przyjmować Iclusig codziennie tak długo, jak zalecił lekarz. Jest to leczenie długookresowe.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Iclusig

W takiej sytuacji należy zgłosić to natychmiast swojemu lekarzowi.

Pominięcie przyjęcia leku Iclusig

Nie należy stosować podwójnej dawki leku w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Następną dawkę należy przyjąć o zwykłej porze.

Przerwanie stosowania leku Iclusig

Nie należy przerywać stosowania leku Iclusig bez zgody lekarza.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Wystąpienie działań niepożądanych jest bardziej prawdopodobne u pacjentów w wieku 65 i więcej lat.

Jeżeli u pacjenta wystąpi którekolwiek z następujących poważnych działań niepożądanych należy natychmiast poszukiwać pomocy lekarskiej.

W razie uzyskania nieprawidłowych wyników testów krwi należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Poważne działania niepożądane (często: mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 10 osób):

- zapalenie płuc (może powodować trudności w oddychaniu),
- zapalenie trzustki. W razie wystąpienia zapalenia trzustki należy zgłosić to natychmiast swojemu lekarzowi. Objawy to silny ból brzucha i pleców.
- gorączka, często z innymi objawami zakażenia, związana ze zmniejszeniem liczby białych krwinek,
- zawał serca (objawy obejmują: nagłe uczucie przyspieszonego bicia serca, ból w klatce piersiowej, duszność),
- zmiana następujących parametrów krwi:

- zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (objawy obejmują: osłabienie, zawroty głowy, zmęczenie),
- zmniejszenie liczby płytek krwi (objawy obejmują: zwiększoną skłonność do krwawienia lub powstawania sińców),
- zmniejszenie liczby białych krwinek zwanych neutrofilami (objawy obejmują: zwiększoną skłonność do zakażeń),
- zwiększenie poziomu białka w surowicy zwanego lipazą,
- zaburzenia rytmu serca, nieprawidłowe tętno,
- niewydolność serca (objawy obejmują: osłabienie, zmęczenie, obrzęk nóg),
- nieprzyjemny ucisk, uczucie pełności, ściskanie lub ból w klatce piersiowej (dławica piersiowa), ból w klatce piersiowej niezwiązany z sercem,
- nadciśnienie,
- zwężenie tętnic mózgowych,
- problemy z naczyniami krwionośnymi mięśnia sercowego,
- zakażenie krwi,
- opuchnięcie lub zaczerwienienie skóry wywołujące uczucie gorąca i tkliwości (zapalenie tkanki łącznej),
- odwodnienie,
- trudności w oddychaniu,
- płyn w obrębie klatki piersiowej (może powodować trudności w oddychaniu),
- biegunka,
- zakrzep krwi w żyłę głębokiej, nagła niedrożność żyły/żył, zakrzep krwi w naczyniu krwionośnym w płucu (objawy obejmują: uderzenia gorąca, zaczerwienienie skóry, zaczerwienienie twarzy, trudności w oddychaniu),
- udar mózgu (objawy obejmują: trudności w mówieniu, poruszaniu się, senność, migrenę, nieprawidłowe odczucia),
- zaburzenia krążenia krwi (objawy obejmują: ból w obrębie nóg lub rąk, oziębienie końcówek kończyn),
- zakrzep krwi w tętnicach głównych transportujących krew do głowy lub szyi (tętnica szyjna),
- zaparcie,
- zmniejszenie stężenia sodu we krwi,
- zwiększona skłonność do krwawienia lub powstawania sińców.

Inne możliwe działania niepożądane, jakie mogą wystąpić z podaną poniżej częstością:

Bardzo często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

- zakażenie górnych dróg oddechowych (może powodować trudności w oddychaniu),
- zmniejszenie łaknienia,
- bezsenność,
- ból głowy, zawroty głowy,
- kaszel,
- biegunka, wymioty, nudności,
- zwiększona aktywność enzymów wątrobowych we krwi, zwanych:
 - aminotransferaza alaninowa
 - aminotransferaza asparaginianowa
- wysypka, suchość skóry, swędzenie
- ból kości, stawów, mięśni, pleców, rąk lub nóg, kurcze mięśni,
- zmęczenie, nagromadzenie płynu w rękach i (lub) nogach, gorączka, ból.

Często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 10 osób):

- zapalenie mieszków włosowych, opuchnięcie i zaczerwienienie skóry lub warstwy podskórnej wywołujące uczucie gorąca i tkliwość,
- zmniejszenie czynności tarczycy,
- zatrzymanie płynów w organizmie,
- małe stężenie wapnia, fosforanów lub potasu we krwi,
- zwiększone stężenie cukru lub kwasu moczowego we krwi, duże stężenie tłuszczu (triglicerydów) we krwi,

- utrata masy ciała,
- mini udar,
- zaburzenia nerwów w rękach i (lub) nogach (często powodujące drętwienie i ból dłoni i stóp),
- ospałość, migrena,
- nasilenie lub osłabienie odczuwania dotyku lub czucia, nieprawidłowe odczucia, takie jak kłucie, mrowienie czy swędzenie,
- niewyraźne widzenie, suchość oczu, zakażenie oka, zaburzenia widzenia
- obrzęk tkanki powiek lub wokół oczu spowodowany przez nadmiar płynów w organizmie.
- kołatanie serca,
- ból jednej lub obu nóg podczas chodzenia lub wysiłku fizycznego ustępujący po kilku minutach odpoczynku,
- uderzenia gorąca, zaczerwienienie skóry,
- krwawienia z nosa, trudności w wydawaniu dźwięków, nadciśnienie w płucach,
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i trzustkowych we krwi:
 - amylazy,
 - fosfatazy zasadowej,
 - gamma-glutamylotranspeptydazy.
- zgaga spowodowana zarzucaniem soku żołądkowego do przełyku (refluksem), zapalenie jamy ustnej, rozdęcie brzucha, dyskomfort w jamie brzusznej lub niestrawność, suchość w ustach,
- krwawienie z żołądka (objawy obejmują: ból żołądka, wymioty krwistą treścią),
- zwiększony poziom bilirubiny - żółtego produktu metabolizmu barwnika krwi - we krwi (objawy obejmują: ciemny, bursztynowy moczu),
- ból w obrębie układu kostnego lub szyi,
- wysypka na skórze, łuszczenie się skóry, nieprawidłowe zgrubienie skóry, zaczerwienienie skóry, tworzenie się sińców, ból skóry, zmiany koloru skóry, wypadanie włosów,
- obrzęk tkanek twarzy spowodowany przez nadmiar płynów,
- pocenie się w nocy, nasilona potliwość,
- trudności z osiągnięciem lub utrzymaniem erekcji,
- dreszcze, choroba grypopodobna.

Niezbyst często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 100 osób):

- zaburzenia metaboliczne spowodowane produktami rozpadu umierających komórek nowotworowych,
- krwawienie wewnątrzmożgowe,
- niedrożność naczyń krwionośnych oka,
- problemy z sercem, ból po lewej stronie klatki piersiowej, zaburzenia czynności lewej komory serca,
- zwężenie naczyń krwionośnych, słabe krążenie krwi, nagły wzrost ciśnienia krwi,
- zwężenie tętnicy nerkowej (zwężenie naczyń krwionośnych dochodzących do jednej lub obu nerek),
- problemy z krążeniem krwi w śledzionie,
- uszkodzenie wątroby, żółtaczką (objawy obejmują: zażółcenie skóry i oczu),
- ból głowy, splątanie, napady drgawek i utrata widzenia, które mogą być objawami schorzenia mózgu określanego jako zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES).

Częstość nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- nawrót (reaktywacja) zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (zakażenia wątroby) u pacjentów, którzy przebyli tę chorobę w przeszłości,
- niepokojące wysypki skórne obejmujące powstawanie pęcherzy lub łuszczenie się skóry, rozprzestrzeniające się na całym ciele i związane ze zmęczeniem. Należy niezwłocznie poinformować lekarza w przypadku wystąpienia tych objawów,
- powiększenie i osłabienie ściany naczynia krwionośnego lub rozdarcie ściany naczynia krwionośnego (tętniak i rozwarstwienie tętnicy).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać

bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Iclusig

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie butelki i na pudełku po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w oryginalnym pojemniku w celu ochrony przed światłem.

Butelka zawiera jeden zapieczętowany plastikowy pojemnik zawierający pochłaniacz wilgoci na bazie sita molekularnego. Nie usuwać pojemnika z butelki. Nie połykać pojemnika z pochłaniaczem wilgoci.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Iclusig

- Substancją czynną leku jest ponatynib.
Każda tabletką powlekana 15 mg zawiera 15 mg ponatynibu (w postaci chlorowodoru).
Każda tabletką powlekana 30 mg zawiera 30 mg ponatynibu (w postaci chlorowodoru).
Każda tabletką powlekana 45 mg zawiera 45 mg ponatynibu (w postaci chlorowodoru).
- Pozostałe składniki to laktoza jednowodna, celuloza mikrokryształiczna, glikolan sodowo-skrobiowy, krzemionka koloidalna bezwodna, stearynian magnezu, talk, makrogol 4000, alkohol poliwinylowy, dwutlenek tytanu (E171). Patrz punkt 2 „Lek Iclusig zawiera laktozę”.

Jak wygląda lek Iclusig i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane leku Iclusig są białe, okrągłe i zaokrąglone z dolnej i górnej strony.

Tabletki powlekane leku Iclusig 15 mg mają około 6 mm średnicy i oznaczone są symbolem „A5” z jednej strony.

Tabletki powlekane leku Iclusig 30 mg mają około 8 mm średnicy i oznaczone są symbolem „C7” z jednej strony.

Tabletki powlekane leku Iclusig 45 mg mają około 9 mm średnicy i oznaczone są symbolem „AP4” z jednej strony.

Lek Iclusig dostępny jest w plastikowych buteleczkach, z których każda zawiera jeden pojemnik zawierający pochłaniacz wilgoci na bazie sita molekularnego. Butelki są zapakowane w tekturowe pudełko.

Butelki z lekiem Iclusig 15 mg zawierają 30, 60 lub 180 tabletek powlekanych.

Butelki z lekiem Iclusig 30 mg zawierają 30 tabletek powlekanych.

Butelki z lekiem Iclusig 45 mg zawierają 30 lub 90 tabletek powlekanych.

Niektóre wielkości opakowań mogą nie być dostępne w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Incyte Biosciences Distribution B.V.

Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holandia

Wytwórca

Haupt Pharma Amareg GmbH
Donaustauer Str. 378
93055 Regensburg
Niemcy

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holandia

Tjoapack Netherlands B.V.
Nieuwe Donk 9
4879 AC Etten-Leur
Holandia

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}.

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Iclusig 15 mg tabletki powlekane
Iclusig 30 mg tabletki powlekane
Iclusig 45 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Iclusig 15 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 15 mg ponatynibu (w postaci chlorowodorku).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletka powlekana zawiera 40 mg laktozy jednowodnej.

Iclusig 30 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 30 mg ponatynibu (w postaci chlorowodorku).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletka powlekana zawiera 80 mg laktozy jednowodnej.

Iclusig 45 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 45 mg ponatynibu (w postaci chlorowodorku).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletka powlekana zawiera 120 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane (tabletki).

Iclusig 15 mg tabletki powlekane

Białe, dwuwypukłe okrągłe tabletki powlekane o średnicy około 6 mm, z symbolem „A5” wytłoczonym z jednej strony.

Iclusig 30 mg tabletki powlekane

Białe, dwuwypukłe okrągłe tabletki powlekane o średnicy około 8 mm, z symbolem „C7” wytłoczonym z jednej strony.

Iclusig 45 mg tabletki powlekane

Białe, dwuwypukłe okrągłe tabletki powlekane o średnicy około 9 mm, z symbolem „AP4” wytłoczonym z jednej strony.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Iclusig jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z:

- fazą przewlekłą, fazą akceleracji lub fazą przełomu blastycznego przewlekłej białaczki szpikowej (CML) z opornością lub nietolerancją leczenia dazatynibem lub nilotynibem i dla których kolejne leczenie imatynibem nie jest właściwe ze względów klinicznych, lub u pacjentów z mutacją T315I.
- ostrą białaczką limfoblastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia (Ph+ ALL) z opornością lub nietolerancją leczenia dazatynibem i dla których kolejne leczenie imatynibem nie jest właściwe ze względów klinicznych, lub u pacjentów z mutacją T315I.

Patrz ocena stanu układu krążenia przed rozpoczęciem leczenia w punkcie 4.2 oraz sytuacje, w których można rozważyć alternatywne leczenie w punkcie 4.4.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte przez lekarza z doświadczeniem w rozpoznawaniu i leczeniu pacjentów z białaczką. Podczas leczenia można stosować wspomaganie układu krwiotwórczego przez przetaczanie płytek krwi i hematopoetycznych czynników wzrostu, jeśli będzie to wskazane klinicznie.

Przed rozpoczęciem leczenia ponatynibem należy ocenić stan układu krążenia pacjenta, wraz z wywiadem i badaniem przedmiotowym, i podjąć czynne działania w celu ograniczenia czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Podczas leczenia ponatynibem należy w dalszym ciągu monitorować stan układu krążenia i odpowiednio dostosowywać leczenie zachowawcze i podtrzymujące w przypadku stanów zwiększających ryzyko sercowo-naczyniowe.

Dawkowanie

Zalecana dawka początkowa wynosi 45 mg ponatynibu raz na dobę. Dostępne są tabletki powlekane 45 mg umożliwiające podawanie standardowej dawki 45 mg. Leczenie należy kontynuować do stwierdzenia u pacjenta oznak progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności.

Pacjenci powinni być obserwowani w celu wykrycia odpowiedzi na leczenie zgodnie ze standardowymi wytycznymi klinicznymi.

Należy rozważyć przerwanie leczenia ponatynibem w razie nieosiągnięcia pełnej odpowiedzi hematologicznej w ciągu 3 miesięcy (90 dni).

Ryzyko zdarzeń związanych z niedrożnością tętnic jest prawdopodobnie zależne od dawki. Należy rozważyć zmniejszenie dawki produktu leczniczego Iclusig do 15 mg u pacjentów z fazą przewlekłą (CP) CML, którzy osiągnęli większą odpowiedź cytogenetyczną, biorąc pod uwagę następujące czynniki w indywidualnej ocenie pacjenta: ryzyko ze strony układu krążenia, działania niepożądane leczenia ponatynibem, czas do wystąpienia odpowiedzi cytogenetycznej oraz poziomu transkryptów BCR-ABL (patrz punkty 4.4 i 5.1). W razie zmniejszania dawki zaleca się dokładne monitorowanie odpowiedzi.

Postępowanie w razie działań toksycznych:

W leczeniu hematologicznej i niehematologicznej toksyczności należy rozważyć modyfikację dawki lub przerwanie podawania produktu. W razie wystąpienia ciężkich działań niepożądanych należy wstrzymać leczenie.

U pacjentów, u których działania niepożądane ustąpiły lub zmniejszyło się ich nasilenie, można rozważyć wznowienie podawania produktu Iclusig i stopniowe zwiększenie dawki do dawki dobowej podawanej przed wystąpieniem danego działania niepożądanego, jeśli jest to uzasadnione klinicznie.

Dostępne są tabletki powlekane 15 mg i 30 mg umożliwiające podawanie dawki 15 mg lub 30 mg.

Mielosupresja

W Tabeli 1 przedstawione są modyfikacje dawki w przypadku neutropenii ($ANC^* < 1,0 \times 10^9/l$) i małopłytkowości (liczba płytek $< 50 \times 10^9/l$), które nie są związane z białaczką.

Tabela 1 Modyfikacje dawki w przypadku mielosupresji

ANC* $< 1,0 \times 10^9/l$ albo liczba płytek $< 50 \times 10^9/l$	Pierwsze wystąpienie: <ul style="list-style-type: none">Należy wstrzymać podawanie produktu Iclusig i wznowić podawanie tej samej dawki po powrocie do $ANC \geq 1,5 \times 10^9/l$ i liczby płytek $\geq 75 \times 10^9/l$
	Ponowne wystąpienie po dawce 45 mg: <ul style="list-style-type: none">Należy wstrzymać podawanie produktu Iclusig i wznowić podawanie dawki 30 mg po powrocie do $ANC \geq 1,5 \times 10^9/l$ i liczby płytek $\geq 75 \times 10^9/l$
	Ponowne wystąpienie po dawce 30 mg: <ul style="list-style-type: none">Należy wstrzymać podawanie produktu Iclusig i wznowić podawanie dawki 15 mg po powrocie do $ANC \geq 1,5 \times 10^9/l$ i liczby płytek $\geq 75 \times 10^9/l$
*ANC = całkowita liczba neutrofili	

Niedrożność tętnic i żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

W razie podejrzenia wystąpienia u pacjenta zdarzenia związanego z niedrożnością tętnic lub żylną choroby zakrzepowo-zatorowej należy natychmiast przerwać leczenie produktem Iclusig. Decyzja o wznowieniu leczenia produktem Iclusig po ustąpieniu zdarzenia powinna być oparta na ocenie stosunku korzyści do ryzyka (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Nadciśnienie może zwiększać ryzyko zdarzeń związanych z niedrożnością tętnic. Jeżeli nadciśnienia nie da się opanować leczeniem farmakologicznym, należy tymczasowo wstrzymać leczenie produktem Iclusig.

Zapalenie trzustki

W Tabeli 2 przedstawione są zalecane modyfikacje dawki w przypadku działań niepożądanych dotyczących trzustki.

Tabela 2 Modyfikacje dawki w przypadku zapalenia trzustki i zwiększenia aktywności lipazy/amylazy

Zapalenie trzustki stopnia 2. i (lub) bezobjawowe zwiększenie aktywności lipazy/amylazy	Należy kontynuować leczenie produktem Iclusig w tej samej dawce.
Tylko bezobjawowe zwiększenie aktywności lipazy/amylazy stopnia 3. lub 4. ($> 2,0 \times \text{IGGN}^*$)	Wystąpienie po dawce 45 mg: <ul style="list-style-type: none">Należy wstrzymać podawanie produktu Iclusig i wznowić leczenie w dawce 30 mg po powrocie do \leq stopnia 1. ($< 1,5 \times \text{IGGN}$) Wystąpienie po dawce 30 mg: <ul style="list-style-type: none">Należy wstrzymać podawanie produktu Iclusig i wznowić leczenie w dawce 15 mg po powrocie do \leq stopnia 1. ($< 1,5 \times \text{IGGN}$) Wystąpienie po dawce 15 mg: <ul style="list-style-type: none">Należy rozważyć przerwanie leczenia produktem Iclusig
Zapalenie trzustki stopnia 3.	Wystąpienie po dawce 45 mg: <ul style="list-style-type: none">Należy wstrzymać podawanie produktu Iclusig i wznowić leczenie w dawce 30 mg po powrocie do \leq stopnia 2. Wystąpienie po dawce 30 mg: <ul style="list-style-type: none">Należy wstrzymać podawanie produktu Iclusig i wznowić leczenie w dawce 15 mg po powrocie do \leq stopnia 2. Wystąpienie po dawce 15 mg: <ul style="list-style-type: none">Należy rozważyć przerwanie leczenia produktem Iclusig
Zapalenie trzustki stopnia 4.	Należy przerwać leczenie produktem Iclusig

*IGGN = górna granica normy przyjęta w danej instytucji

Hepatotoksyczność

Może być konieczne przerwanie podawania lub odstawienie produktu zgodnie z opisem podanym w Tabeli 3.

Tabela 3 Zalecane modyfikacje dawki z powodu hepatotoksyczności

Zwiększenie aktywności aminotransferazy wątrobowej $> 3 \times \text{GGN}^*$ Długotrwałe utrzymywanie się stopnia 2. (powyżej 7. dni) Stopień 3 lub wyższy	Występowanie po dawce 45 mg: <ul style="list-style-type: none">Należy przerwać podawanie produktu Iclusig i monitorować czynność wątrobyNależy wznowić podawanie produktu Iclusig w dawce 30 mg po powrocie do wartości \leq stopień 1 ($< 3 \times \text{GGN}$) lub do wartości sprzed leczenia Występowanie po dawce 30 mg: <ul style="list-style-type: none">Należy przerwać podawanie produktu Iclusig i wznowić w dawce 15 mg po powrocie do wartości \leq stopień 1 lub do wartości sprzed leczenia Występowanie po dawce 15 mg: <ul style="list-style-type: none">Należy przerwać leczenie produktem Iclusig
Zwiększenie aktywności AspAT lub AlAT $\geq 3 \times \text{GGN}$ z towarzyszącym zwiększeniem stężenia bilirubiny $> 2 \times \text{GGN}$ i aktywności fosfatazy zasadowej $< 2 \times \text{GGN}$	Należy przerwać leczenie produktem Iclusig

*GGN = górna granica normy dla laboratorium

Pacjenci w podeszłym wieku

Wśród 449 pacjentów biorących udział w badaniu klinicznym produktu Iclusig, 155 (35%) miało ≥ 65 lat. W porównaniu do pacjentów w wieku < 65 lat, u starszych pacjentów większe było prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych.

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby mogą otrzymać zalecaną dawkę początkową. Zaleca się ostrożność przy podawaniu produktu Iclusig pacjentom z zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

Wydalanie przez nerki nie jest ważnym szlakiem eliminacji ponatynibu. Nie przeprowadzono badań produktu Iclusig u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Pacjenci z szacowanym klirensem kreatyniny ≥ 50 ml/min powinni być w stanie bezpiecznie przyjmować produkt Iclusig bez dostosowywania dawki. Należy zachować ostrożność przy podawaniu produktu Iclusig pacjentom z szacowanym klirensem kreatyniny < 50 ml/min lub w schyłkowej fazie niewydolności nerek.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Iclusig u pacjentów w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Produkt Iclusig jest przeznaczony do podawania doustnego. Tabletki należy połykać w całości. Pacjenci nie powinni kruszyć ani rozpuszczać tabletek. Produkt Iclusig może być przyjmowany jednocześnie z posiłkiem lub niezależnie od niego.

Pacjentów należy poinformować, aby nie pożykali pojemnika z pochłaniaczem wilgoci znajdującego się w butelce.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Istotne działania niepożądane

Mielosupresja

Stosowanie produktu Iclusig wiąże się z ciężką małopłytkowością, neutropenią i niedokrwistością (stopień 3 lub 4 wg kryteriów NCI CTCAE [wspólnych kryteriów oceny zdarzeń niepożądanych Narodowego Instytutu Raka]). U większości pacjentów z małopłytkowością, neutropenią lub niedokrwistością stopnia 3. lub 4. stwierdzono wystąpienie tych zdarzeń w ciągu pierwszych trzech miesięcy leczenia. Częstość występowania tych zdarzeń jest większa u pacjentów z fazą akceleracji CML (AP-CML) lub fazą przełomu blastycznego CML (BP-CML)/Ph+ ALL niż z fazą przewlekłą CML (CP-CML). Pełną morfologię krwi należy oznaczać co 2 tygodnie przez pierwsze 3 miesiące, a następnie co miesiąc lub zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Mielosupresja była generalnie odwracalna i zwykle ustępowała po okresowym odstawieniu produktu Iclusig lub zmniejszeniu jego dawki (patrz punkt 4.2).

Niedrożność tętnic

U pacjentów leczonych produktem Iclusig występowały przypadki niedrożności tętniczej, w tym przypadki zawału mięśnia sercowego zakończone zgonem, udaru, niedrożności tętnic siatkówki wiążące się niekiedy z trwałym uszkodzeniem wzroku lub jego utratą, stenozy dużych naczyń tętniczych w mózgu, ciężkiej choroby tętnic obwodowych, zwężenia tętnicy nerkowej (z towarzyszącym nasilającym się, niestabilnym lub opornym na leczenie nadciśnieniem tętniczym) i konieczność pilnych zabiegów rewaskularyzacyjnych. Zdarzenia takie występowały u pacjentów z

czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego i bez takich czynników, w tym u pacjentów w wieku 50 lat i młodszych. Zdarzenia niepożądane związane z niedrożnością tętnic występowały częściej u starszych pacjentów oraz u pacjentów z niedokrwieniem, nadciśnieniem, cukrzycą lub hiperlipidemią w wywiadzie.

Ryzyko zdarzeń związanych z niedrożnością tętnic jest prawdopodobnie zależne od dawki (patrz punkty 4.2 i 5.1).

W badaniu fazy II (z co najmniej 64-miesięcznym okresem obserwacji) działania niepożądane związane z niedrożnością naczyń tętniczych wystąpiły u 25% pacjentów (częstość zdarzeń występujących podczas leczenia). U części pacjentów wystąpiły zdarzenia więcej niż jednego typu. Działania niepożądane w postaci niedrożności tętniczych naczyń wieńcowych, naczyń mózgowych oraz naczyń obwodowych (częstość zdarzeń występujących podczas leczenia) wystąpiły u, odpowiednio, 13%, 9% i 11% pacjentów leczonych produktem Iclusig.

W badaniu fazy II poważne działania niepożądane związane z niedrożnością naczyń tętniczych wystąpiły u 20% pacjentów (częstość zdarzeń występujących podczas leczenia). Poważne działania niepożądane w postaci niedrożności tętniczych naczyń wieńcowych, naczyń mózgowych oraz naczyń obwodowych (częstość zdarzeń występujących podczas leczenia) wystąpiły u, odpowiednio, 10%, 7% i 9% pacjentów leczonych produktem Iclusig (patrz punkt 4.8).

Mediana czasu do wystąpienia pierwszych zdarzeń związanych z niedrożnością tętniczych naczyń wieńcowych, naczyń mózgowych i naczyń obwodowych wynosiła, odpowiednio, 351, 611 i 605 dni.

Nie należy stosować produktu Iclusig u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego, zabiegiem rewaskularyzacji lub udarem w wywiadzie, chyba że potencjalne korzyści z leczenia przeważają nad potencjalnym zagrożeniem (patrz punkty 4.2 i 4.8). U pacjentów takich należy także rozważyć alternatywne możliwości leczenia przed rozpoczęciem leczenia ponatynibem.

Przed rozpoczęciem leczenia ponatynibem należy ocenić stan układu krążenia pacjenta, wraz z wywiadem i badaniem przedmiotowym, i podjąć czynne działania w celu ograniczenia czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Podczas leczenia ponatynibem należy w dalszym ciągu monitorować stan układu krążenia i odpowiednio dostosowywać leczenie zachowawcze i podtrzymujące w przypadku stanów zwiększających ryzyko sercowo-naczyniowe.

Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia objawów niedrożności naczyń tętniczych, zaś w przypadku pogorszenia wzroku lub wystąpienia nieostrego widzenia należy wykonać badanie okulistyczne (w tym fundoskopię). W razie wystąpienia niedrożności naczyń tętniczych przerwać natychmiast leczenie produktem Iclusig. Decyzja o wznowieniu leczenia produktem Iclusig powinna być oparta na ocenie stosunku korzyści do ryzyka (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

W badaniu fazy II (z co najmniej 64-miesięcznym okresem obserwacji) wystąpienie działań niepożądanych w postaci żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej stwierdzono u 6% pacjentów (częstość występująca w trakcie leczenia). Ciężkie działania niepożądane w postaci żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej stwierdzono u 5% pacjentów (częstość występująca w trakcie leczenia) (patrz punkt 4.8).

Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia objawów choroby zakrzepowo-zatorowej. W razie wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej należy natychmiast przerwać leczenie produktem Iclusig. Przed wznowieniem leczenia produktem Iclusig należy dokonać oceny stosunku korzyści do ryzyka (patrz punkty 4.2 i 4.8).

U pacjentów leczonych produktem Iclusig stwierdzono występowanie niedrożności naczyń żylnych siatkówki, która w niektórych przypadkach wiązała się z nieodwracalnym pogorszeniem wzroku lub utratą wzroku. W przypadku pogorszenia wzroku lub wystąpienia nieostrego widzenia należy wykonać badanie okulistyczne (w tym fundoskopię).

Nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie może zwiększać ryzyko zdarzeń zakrzepowych w naczyniach tętniczych, w tym ryzyko zwężenia tętnicy nerkowej. Podczas leczenia produktem Iclusig należy monitorować ciśnienie krwi pacjenta podczas każdej wizyty w przychodni; w razie nadciśnienia należy je leczyć do uzyskania wartości prawidłowych. Jeżeli nadciśnienie nie da się opanować leczeniem farmakologicznym, należy tymczasowo wstrzymać leczenie produktem Iclusig (patrz punkt 4.2).

W przypadku wystąpienia istotnego, nasilającego się, niestabilnego lub opornego na leczenie nadciśnienia tętniczego należy przerwać stosowanie produktu leczniczego i rozważyć przeprowadzenie badań w celu wykluczenia zwężenia tętnicy nerkowej.

U pacjentów leczonych produktem Iclusig występowały podczas leczenia epizody nadciśnienia (w tym przełom nadciśnieniowy). Pacjenci mogą wymagać pilnej interwencji w razie nadciśnienia z towarzyszącym splątaniem, bólem głowy, bólem w klatce piersiowej lub dusznością.

Tętniak i rozwarstwienie tętnicy

Stosowanie inhibitorów szlaku VEGF u pacjentów z nadciśnieniem lub bez nadciśnienia może sprzyjać tworzeniu tętniaka i (lub) rozwarstwieniu tętnicy. Przed rozpoczęciem stosowania leku Iclusig należy starannie rozważyć to ryzyko, zwłaszcza u pacjentów z takimi czynnikami ryzyka, jak nadciśnienie lub tętniak w wywiadzie.

Zastoinowa niewydolność serca

U pacjentów leczonych produktem Iclusig występowały przypadki dysfunkcji lewej komory serca lub poważne i prowadzące do zgonu przypadki niewydolności serca, w tym zdarzenia związane z uprzednią niedrożnością naczyń. Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów wskazujących na niewydolność serca i wdrożyć odpowiednie leczenie w zależności od sytuacji klinicznej, w tym z przerwaniem podawania produktu Iclusig. W przypadku pacjentów, u których wystąpi poważna niewydolność serca należy rozważyć przerwanie leczenia ponatynibem (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Zapalenie trzustki i aktywność lipazy w surowicy

Stosowanie produktu Iclusig wiąże się z zapaleniem trzustki. Częstość występowania zapalenia trzustki jest większa w ciągu pierwszych 2 miesięcy leczenia. Należy oznaczać aktywność lipazy w surowicy co 2 tygodnie przez pierwsze 2 miesiące, a następnie okresowo. Konieczne może być przerwanie leczenia lub zmniejszenie dawki. Jeżeli zwiększeniu aktywności lipazy towarzyszą objawy w obrębie jamy brzusznej, przerwać stosowanie produktu Iclusig i ocenić pacjenta pod kątem objawów zapalenia trzustki (patrz punkt 4.2). Zaleca się ostrożność w przypadku pacjentów z przebyłym zapaleniem trzustki lub nadużywaniem alkoholu w wywiadzie. U pacjentów z ciężką lub bardzo ciężką hipertriglicerydemią należy wdrożyć odpowiednie postępowanie, aby zmniejszyć ryzyko zapalenia trzustki.

Hepatotoksyczność

Produkt Iclusig może spowodować zwiększenie wyników oznaczenia AlAT, AspAT, bilirubiny i fosfatazy zasadowej. U większości pacjentów, u których stwierdzono hepatotoksyczność, pierwsze zdarzenie hepatotoksyczności zaobserwowano w pierwszym roku leczenia. Stwierdzono przypadki niewydolności wątroby (w tym zakończone zgonem). Testy wątrobowe należy przeprowadzić przed rozpoczęciem leczenia i powtarzać je okresowo, w odstępach zgodnych ze wskazaniami klinicznymi.

Krwotok

U pacjentów leczonych produktem Iclusig występowały ciężkie krwotoki, w tym przypadki zakończone zgonem. Częstość występowania ciężkiego krwawienia była większa u pacjentów z AP-CML, BP-CML i Ph+ ALL. Najczęściej zgłaszane epizody krwawienia stopnia 3. lub 4. obejmowały krwotok z przewodu pokarmowego i krwiak podtwardówkowy. Większość zdarzeń krwotocznych, choć nie wszystkie, wystąpiła u pacjentów z małopłytkowością stopnia 3/4. W razie wystąpienia poważnego lub ciężkiego krwotoku należy przerwać leczenie produktem Iclusig i ocenić stan pacjenta.

Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B

U pacjentów będących przewlekłymi nosicielami wirusa zapalenia wątroby typu B dochodziło do reaktywacji zapalenia wątroby po otrzymaniu przez nich inhibitorów kinazy tyrozynowej BCR-ABL. Niektóre przypadki prowadziły do ostrej niewydolności wątroby lub piorunującego zapalenia wątroby, a w konsekwencji do przeszczepienia wątroby lub zgonu pacjenta.

U pacjentów należy wykonać badania pod kątem zakażenia wirusem HBV przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Iclusig. Przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów z dodatnim wynikiem badania serologicznego w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B (w tym u pacjentów z aktywną chorobą) i w przypadku pacjentów z dodatnim wynikiem badania w kierunku zakażenia wirusem HBV w trakcie leczenia należy skonsultować się z ekspertami ds. chorób wątroby i leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu B. Nosiciele wirusa HBV, którzy wymagają leczenia produktem leczniczym Iclusig, powinni być poddawani ścisłej obserwacji pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych aktywnego zakażenia wirusem HBV w trakcie całego okresu leczenia i przez kilka miesięcy po jego zakończeniu (patrz punkt 4.8).

Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii

U pacjentów leczonych produktem Iclusig stwierdzono przypadki zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (*ang. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES*) po wprowadzeniu produktu do obrotu.

PRES to schorzenie neurologiczne, które może się wiązać z takimi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi jak: napad drgawkowy, ból głowy, zmniejszenie czujności, zmienione funkcjonowanie psychiczne, utrata widzenia oraz inne zaburzenia wzrokowe i neurologiczne.

W przypadku jego zdiagnozowania należy przerwać leczenie produktem Iclusig i ponownie rozpocząć leczenie dopiero po ustąpieniu zdarzenia i jeśli korzyść z kontynuacji leczenia przewyższa ryzyko związane z PRES.

Interakcje z produktami leczniczymi

Należy także zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktu Iclusig z umiarkowanymi i silnymi inhibitorami CYP3A oraz z umiarkowanymi i silnymi induktorami CYP3A (patrz punkt 4.5).

U pacjentów zagrożonych występowaniem epizodów krwawienia należy zachować ostrożność w razie jednoczesnego stosowania ponatynibu i leków przeciwzakrzepowych (patrz punkty „Mielosupresja“ i „Krwotok“). Nie przeprowadzono formalnych badań oceniających jednoczesne stosowanie ponatynibu i przeciwzakrzepowych produktów leczniczych.

Wydłużenie odstępu QT

Możliwość wydłużania odstępu QT przez produkt Iclusig oceniano u 39 pacjentów z białaczką i nie zaobserwowano znaczącego klinicznie wydłużenia odstępu QT (patrz punkt 5.1). Jednakże nie przeprowadzono wszechstronnego badania oceniającego odstęp QT, w związku z czym nie można wykluczyć klinicznie znaczącego wpływu na odstęp QT.

Specjalne populacje

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby mogą otrzymać zalecaną dawkę początkową. Zaleca się ostrożność przy podawaniu produktu Iclusig pacjentom z zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu Iclusig pacjentom z szacowanym klirensiem kreatyniny < 50 ml/min lub w schyłkowej fazie niewydolności nerek (patrz punkt 4.2).

Laktoza

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zespołami nietolerancji galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp czy zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Substancje, które mogą zwiększyć stężenie ponatynibu w surowicy

Inhibitory CYP3A

Ponatynib jest metabolizowany przez CYP3A4.

Jednoczesne podanie pojedynczej doustnej dawki 15 mg produktu Iclusig w obecności ketokonazolu (400 mg na dobę), silnego inhibitora CYP3A, spowodowało pewne zwiększenie ogólnoustrojowej ekspozycji na ponatynib, gdzie wartości $AUC_{0-\infty}$ i C_{maks} ponatynibu były większe o, odpowiednio, 78% i 47% w porównaniu z podawaniem samego ponatynibu.

Należy także zachować ostrożność i rozważyć zmniejszenie początkowej dawki produktu Iclusig do 30 mg przy jednoczesnym stosowaniu silnych inhibitorów CYP3A, takich jak klarytromycyna, indynawir, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir, telitromycyna, troleandomycyna, worykonazol oraz sok grejpfrutowy.

Substancje, które mogą zmniejszyć stężenie ponatynibu w surowicy

Induktory CYP3A

Jednoczesne podanie 19 zdrowym ochotnikom pojedynczej dawki 45 mg produktu Iclusig w trakcie leczenia ryfampicyną (600 mg na dobę), silnym induktorem CYP3A, zmniejszyło $AUC_{0-\infty}$ i C_{max} dla ponatynibu odpowiednio o 62% i 42%, w porównaniu z podawaniem samego ponatynibu.

Należy unikać jednoczesnego podawania silnych induktorów CYP3A4, takich jak karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, ryfabutyna, ryfampicyna oraz ziele dziurawca z ponatynibem i poszukiwać preparatów alternatywnych dla induktorów CYP3A4, chyba że korzyści z ich stosowania przewyższają możliwe ryzyko zmniejszonej ekspozycji na ponatynib.

Substancje, na których stężenie w surowicy może mieć wpływ ponatynib

Substraty transporterów

Ponatynib w warunkach *in vitro* jest inhibitorem P-gp i BCRP. W związku z tym ponatynib może teoretycznie zwiększać stężenie w osoczu podawanych jednocześnie substratów P-gp (np. digoksyny, dabigatranu, kolchicyny, prawastatyny) lub BCRP (np. metotreksatu, rozuwastatyny, sulfasalazyny), nasilając w ten sposób ich działanie lecznicze i działania niepożądane. Zaleca się ścisłą obserwację kliniczną w razie podawania ponatynibu z takimi produktami leczniczymi.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety zdolne do poczęcia/Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobietom zdolnym do poczęcia leczonym produktem Iclusig należy odradzić zachodzenie w ciążę, a mężczyznom leczonym produktem Iclusig należy odradzić płodzenie dziecka w okresie leczenia. W trakcie leczenia należy stosować skuteczną metodę antykoncepcji. Nie wiadomo czy ponatynib wpływa na skuteczność ogólnoustrojowych hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Należy stosować alternatywną lub dodatkową metodę antykoncepcji.

Ciąża

Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania produktu Iclusig u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Produkt Iclusig można stosować w ciąży jedynie w przypadku zdecydowanej konieczności. Jeżeli produkt ten jest stosowany w okresie ciąży, należy poinformować pacjentkę o możliwym zagrożeniu dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy produkt Iclusig przenika do mleka karmiącej matki. Dostępne dane farmakodynamiczne i toksykologiczne nie wykluczają możliwości jego przenikania do mleka matki. Podczas leczenia produktem Iclusig należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Nie ma dostępnych danych dotyczących wpływu ponatynibu na płodność u ludzi. U szczurów leczenie ponatynibem wywierało wpływ na płodność samic, a płodność samców pozostawała niezmieniona (patrz punkt 5.3). Znaczenie kliniczne tych wyników dla płodności człowieka jest nieznane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Iclusig wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi urządzeń mechanicznych. Stosowanie produktu Iclusig wiąże się z takimi działaniami niepożądanymi, jak ospałość, zawroty głowy i nieostre widzenie. W związku z tym zaleca się ostrożność przy prowadzeniu pojazdów lub obsłudze maszyn.

4.8 Działania niepożądane:

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane opisane w niniejszym punkcie zostały zidentyfikowane w międzynarodowym wieloośrodkowym badaniu prowadzonym metodą otwartą w jednej grupie obejmującym 449 pacjentów z CML i Ph+ ALL, którzy nie reagowali lub nie tolerowali wcześniejszego leczenia TKI, w tym pacjentów z mutacją BCR-ABL T315I. Wszyscy pacjenci otrzymywali 45 mg produktu Iclusig raz na dobę. Dopuszczalne było dostosowanie dawki do 30 mg raz na dobę lub 15 mg raz na dobę w celu opanowania toksyczności. Ponadto, po około 2 latach obserwacji, u wszystkich pacjentów aktualnie przyjmujących produkt Iclusig w dobowej dawce 45 mg zalecano zmniejszenie dawki nawet wtedy, gdy nie występowały u nich żadne zdarzenia niepożądane, w odpowiedzi na ciągłe występowanie zdarzeń związanych z niedrożnością naczyń w badaniu klinicznym. W momencie składania raportu okres obserwacji wszystkich pacjentów uczestniczących aktualnie w badaniu wynosił co najmniej 64 miesiące. Mediana czasu leczenia produktem Iclusig wynosiła 32,2 miesiąca u pacjentów z CP-CML, 19,4 miesiąca u pacjentów z AP-CML oraz 2,9 miesiąca u pacjentów z BP-CML/Ph+ ALL. Mediana stosowanej dawki dobowej wynosiła 28 mg u pacjentów z CP-CML, co stanowi 63% oczekiwanej dawki 45 mg; mediana stosowanej dawki dobowej była większa u pacjentów w zaawansowanych stadiach choroby (32 mg u pacjentów z AP-CML i 44 mg u pacjentów z BP-CML/Ph+ ALL).

Najczęstsze poważne działania niepożądane >2% (częstość występowania podczas leczenia) obejmowały zapalenie płuc (7,3%); zapalenie trzustki (5,8%); ból w jamie brzusznej (4,7%); migotanie przedsionków (4,5%); gorączkę (4,5%), zawał mięśnia sercowego (4,0%), niedrożność tętniczych naczyń obwodowych (3,8%); niedokrwistość; (3,8%); dusznicę bolesną (3,3%); zmniejszenie liczby płytek krwi (3,1%); gorączkę neutropeniczną (2,9%); nadciśnienie (2,9%); chorobę tętnic wieńcowych (2,7%), zastoijną niewydolność serca (2,4%); epizod naczyniowo-mózgowy (2,4%); sepsę (2,4%), zapalenie tkanki łącznej (2,2%), ostre uszkodzenie nerek (2,0%), zakażenie dróg moczowych (2,0%) i zwiększenie aktywności lipazy (2,0%).

Poważne działania niepożądane w postaci niedrożności tętniczych naczyń wieńcowych, naczyń mózgowych oraz naczyń obwodowych (częstość zdarzeń występujących podczas leczenia) wystąpiły u, odpowiednio, 10%, 7% i 9% pacjentów leczonych produktem Iclusig. Poważne działania obejmujące niedrożność naczyń żylnych (częstość zdarzeń występujących podczas leczenia) wystąpiły u 5% pacjentów.

Działania niepożądane w postaci niedrożności tętniczych naczyń wieńcowych, naczyń mózgowych oraz naczyń obwodowych (częstość zdarzeń występujących podczas leczenia) wystąpiły u, odpowiednio, 13%, 9% i 11% pacjentów leczonych produktem Iclusig. W sumie działania niepożądane w postaci niedrożności naczyń tętniczych i żylnych wystąpiły u 25% pacjentów

leczonych produktem Iclusig w badaniu fazy II, a poważne działania niepożądane wystąpiły u 20% pacjentów. U części pacjentów wystąpiły zdarzenia więcej niż jednego typu.

Żyłne powikłania zakrzepowo-zatorowe (częstość zdarzeń występujących podczas leczenia) wystąpiły u 6% pacjentów. Częstość występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych jest większa u pacjentów z Ph+ ALL lub BP-CML niż u pacjentów z AP-CML lub CP-CML. Żadne zdarzenie związane z niedrożnością naczyń żylnych nie zakończyło się zgonem.

Po okresie obserwacji trwającym minimum 64 miesiące częstość występowania działań niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia wynosiła 20% u pacjentów z CP-CML, 11% u pacjentów z AP-CML, 15% u pacjentów z BP-CML oraz 9% u pacjentów z Ph+ ALL.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłoszone u wszystkich pacjentów z CML i Ph+ ALL przedstawione są w Tabeli 4. Zastosowane częstości występowania to: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$) oraz częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 4 Działania niepożądane zaobserwowane u pacjentów z CML i Ph+ ALL – częstość podana dla zdarzeń występujących podczas leczenia

Grupa układowo-narządowa	Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	zakażenie górnych dróg oddechowych
	Często	zapalenie płuc, posocznica, zapalenie mieszków włosowych, zapalenie tkanki łącznej
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	niedokrwistość, zmniejszenie liczby płytek krwi, zmniejszenie liczby neutrofilii
	Często	pancytopenia, gorączka neutropeniczna, zmniejszenie liczby białych krwinek, zmniejszenie liczby limfocytów
Zaburzenia endokrynologiczne	Często	niedoczynność tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	zmniejszenie apetytu
	Często	odwodnienie, zatrzymanie płynów, hipokalcemia, hiperglikemia, hiperurykemia, hipofosfatemia, hipertriglicerydemia, hipokaliemia, zmniejszenie masy ciała, hiponatremia
	Niezbyt często	zespół rozpadu guza
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	bezsenna
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	ból głowy, zawroty głowy
	Często	zdarzenie naczyniowo-mózgowe, udar niedokrwieny mózgu, neuropatia obwodowa, ospałość, migrena, hiperestezja, hipostezja, parestezja, przemijający napad niedokrwieny
	Niezbyt często	zwężenie tętnic mózgowych, krwotok mózgowy, krwotok śródczaszkowy, zespół odwracalnej tylnej encefalopatii*

Grupa układowo-narządowa	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia oka	Często	nieostre widzenie, suchość oka, obrzęk okołoczołowy, obrzęk powiek, zapalenie spojówek, zaburzenia widzenia
	Niezbyt często	zakrzepica żył siatkówki, niedrożność żył siatkówki, niedrożność tętnic siatkówki
Zaburzenia serca	Często	niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, zastoinowa niewydolność serca, choroba niedokrwienna serca, dusznica bolesna, wysięk osierdziowy, migotanie przedsionków, zmniejszenie frakcji wyrzutowej, ostry zespół wieńcowy, trzepotanie przedsionków
	Niezbyt często	zawał mięśnia sercowego, dyskomfort ze strony serca, kardiomiopatia niedokrwienna, skurcz tętnic wieńcowych, dysfunkcja lewej komory serca
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	nadciśnienie tętnicze
	Często	choroba zarostowa tętnic obwodowych, niedokrwienie obwodowe, stenoza tętnic obwodowych, chromanie przestankowe, zakrzepica żył głębokich, uderzenia gorąca, niekiedy z zaczerwienieniem skóry
	Niezbyt często	słabe krążenie obwodowe, zawał śledziony, zatorowość żylna, zakrzepica żylna, przełom nadciśnieniowy, zwężenie tętnicy nerkowej
	Częstość nieznana	tętniak i rozwarstwienie tętnicy
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	duszność, kaszel
	Często	zatorowość płucna, wysięk opłucnowy, krwawienie z nosa, dysfonia, nadciśnienie płucne
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	ból jamy brzusznej, biegunka, wymioty, zaparcie, nudności, zwiększenie stężenia lipazy
	Często	zapalenie trzustki, zwiększenie stężenia amylazy we krwi, choroba refluksowa przełyku, zapalenie jamy ustnej, niestrawność, rozdęcie jamy brzusznej, dyskomfort w jamie brzusznej, suchość ust, krwotok żołądkowy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej
	Często	zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, gamma-glutamylotranspeptydazy
	Niezbyt często	hepatotoksyczność, niewydolność wątroby, żółtaczka
Zaburzenia skóry i tkanki	Bardzo często	wysypka, suchość skóry, świąd

Grupa układowo-narządowa	Częstość	Działania niepożądane
podskórnej	Często	swędząca wysypka, złuszcząca wysypka, rumień, łysienie, łuszczenie się skóry, nocne poty, nadmierna potliwość, podbiegnięcia, wybroczyny, ból skóry, złuszczące zapalenie skóry, hiperkeratoza, hiperpigmentacja skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowego, tkanki łącznej i kości	Bardzo często	ból kości, ból stawów, ból mięśni, ból kończyn, ból pleców, kurcze mięśni
	Często	ból mięśniowo-szkieletowy, ból szyi, ból klatki piersiowej
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	zaburzenia wzwodu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	zmęczenie, astenia, obrzęk obwodowy, gorączka, ból
	Często	dreszcze, choroba grypopodobna, ból w klatce piersiowej pochodzenia pozasercowego, powstanie wyczuwalnego guzka, obrzęk twarzy

* Spontaniczne raporty związane z doświadczeniem po wprowadzeniu do obrotu

Opis wybranych działań niepożądanych

Niedrożność naczyń (patrz punkty 4.2 i 4.4)

U pacjentów leczonych produktem Iclusig wystąpiły przypadki poważnej niedrożności naczyń, w tym zdarzenia sercowo-naczyniowe, naczyniowo-mózgowe i dotyczące naczyń obwodowych, jak również przypadki zakrzepicy żyłnej. Zdarzenia takie występowały u pacjentów z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego i bez takich czynników, w tym u pacjentów w wieku 50 lat i młodszych. Zdarzenia niepożądane w postaci niedrożności tętnic występowały częściej u starszych pacjentów oraz u pacjentów z niedokrwieniem, nadciśnieniem, cukrzycą lub hiperlipidemią w wywiadzie.

Mielosupresja

Mielosupresja była często obserwowana we wszystkich populacjach pacjentów. Częstość występowania małopłytkowości, neutropenii i niedokrwistości stopnia 3. lub 4. była większa u pacjentów z AP-CML i BP-CML/Ph+ ALL, niż u pacjentów z CP-CML (patrz Tabela 5). Mielosupresja była obserwowana u pacjentów z prawidłowymi wyjściowymi wartościami laboratoryjnymi, jak również u pacjentów z uprzednio istniejącymi nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych.

Przerwanie leczenia z powodu mielosupresji zdarzało się rzadko (4% dla małopłytkowości, po <1% dla neutropenii i niedokrwistości).

Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B

Opisywano reaktywację wirusowego zapalenia wątroby typu B powiązaną ze stosowaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej BCR-ABL. Niektóre przypadki prowadziły do ostrej niewydolności wątroby lub piorunującego zapalenia wątroby, a w konsekwencji do przeszczepienia wątroby lub zgonu pacjenta (patrz punkt 4.4).

Ciężkie niepożądane reakcje skórne (ang. Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCARs)

Ciężkie reakcje skórne (takie jak zespół Stevensa-Johnsona) zgłaszano u niektórych pacjentów leczonych inhibitorami kinazy tyrozynowej BCR-ABL. Należy powiadomić pacjentów o konieczności niezwłocznego zgłaszania podejrzewanych reakcji skórnych, w szczególności w przypadku występowania pęcherzy, łuszczenia się skóry, zmian błony śluzowej lub objawów ogólnoustrojowych.

Tabela 5 Częstość występowania klinicznie znaczących nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych stopnia 3./4.* u $\geq 2\%$ pacjentów w poszczególnych grupach chorób w badaniu fazy II (N=449): minimalny okres obserwacji wynoszący 64 miesiące u wszystkich pacjentów aktualnie uczestniczących w badaniu

Test laboratoryjny	Wszyscy pacjenci (N=449) (%)	CP-CML (N=270) (%)	AP-CML (N=85) (%)	BP-CML/Ph+ ALL (N=94) (%)
Hematologia				
Małopłytkowość (zmniejszenie liczby płytek)	40	35	49	46
Neutropenia (zmniejszenie ANC)	34	23	52	52
Leukopenia (zmniejszenie WBC)	25	12	37	53
Niedokrwistość (zmniejszenie stężenia HGB)	20	8	31	46
Limfopenia	17	10	25	28
Biochemia				
Zwiększenie aktywności lipazy	14	14	13	14
Zmniejszenie stężenia fosforanów	10	10	13	9
Zwiększenie stężenia glukozy	7	8	13	1
Zwiększenie aktywności ALAT	6	4	8	7
Zmniejszenie stężenia sodu	5	6	6	2
Zwiększenie aktywności AspAT	4	3	5	3
Zwiększenie aktywności amylazy	4	4	4	3
Zmniejszenie stężenia potasu	2	< 1	6	2
Zwiększenie stężenia potasu	2	2	1	3
Zwiększenie fosfatazy alkalicznej	2	2	4	2
Bilirubina	1	< 1	2	1
Zmniejszenie stężenia wapnia	1	< 1	2	1
ALAT=aminotransferaza alaninowa, ANC=bezwzględna liczba neutrofilów, AspAT=aminotransferaza asparaginowa, HGB=hemoglobina, WBC=liczba białych krwinek. *Zgłoszone wg wspólnych kryteriów oceny zdarzeń niepożądanych Narodowego Instytutu Raka (NCI-CTCAE) wersji 4.0.				

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych zgłoszono pojedyncze przypadki przypadkowego przedawkowania produktu Iclusig. Pojedyncze dawki wynoszące 165 mg oraz szacowane 540 mg u dwóch pacjentów nie spowodowały żadnych klinicznie znaczących działań niepożądanych. Wielokrotne dawki 90 mg na dobę podawane przez 12 dni spowodowały u pacjenta zapalenie płuc, ogólnoustrojową reakcję zapalną, migotanie przedsionków oraz bezobjawowy umiarkowany wysięk osierdziowy. Po przerwaniu leczenia zdarzenia te ustąpiły i wznowiono leczenie produktem Iclusig w dawce 45 mg na dobę. W razie przedawkowania produktu Iclusig należy objąć pacjenta obserwacją i zastosować odpowiednie leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych, kod ATC: L01XE24

Ponatinib jest silnym inhibitorem pan BCR-ABL z elementami budowy chemicznej, w tym z potrójnym wiązaniem węglowym, zapewniającymi duże powinowactwo do naturalnej BCR-ABL, jak również do zmutowanych form kinazy ABL. Ponatinib hamuje aktywność kinazy tyrozynowej ABL oraz mutacji T315I ABL z wartością IC_{50} wynoszącą, odpowiednio, 0,4 i 2,0 nM. W testach komórkowych ponatinib był w stanie pokonać oporność na imatynib, dazatynib i nilotynib zależną od mutacji domeny kinazy BCR-ABL. W nieklinicznych testach mutagenyzy stwierdzono, że stężenie ponatinibu wynoszące 40 nM jest wystarczające do zmniejszenia żywotności komórek z ekspresją wszystkich badanych mutacji BCR-ABL (w tym T315I) o > 50% i zahamowania występowania klonów mutacji. W komórkowym teście przyspieszonej mutagenyzy nie wykryto żadnej mutacji BCR-ABL, która wykazywałaby oporność na ponatinib w stężeniu 40 nM. Ponatinib powodował kurczenie się guza i wydłużał przeżywalność myszy z nowotworem z ekspresją normalnej BCR-ABL lub jej mutacji T315I. Po dawkach 30 mg lub większych minimalne stężenie ponatinibu w osoczu w stanie równowagi zwykle przekraczało 21 ng/ml (40 nM). Po dawkach 15 mg lub większych u 32 z 34 pacjentów (94%) wykazano $\geq 50\%$ zmniejszenie fosforylacji CRK-like (CRKL), biologicznego wskaźnika inhibicji BCR-ABL, w jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej. Ponatinib hamuje aktywność innych klinicznie znaczących kinaz przy wartościach IC_{50} poniżej 20 nM i wykazuje aktywność komórkową wobec RET, FLT3 i KIT członków rodzin kinaz FGFR, PDGFR i VEGFR.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu Iclusig u pacjentów z CML i Ph+ ALL opornych na lub nietolerujących uprzedniego leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej oceniane są w międzynarodowym wieloośrodkowym badaniu prowadzonym metodą otwartą w jednej grupie. Wszyscy pacjenci otrzymywali 45 mg produktu Iclusig raz na dobę z możliwością zmniejszenia dawki lub wstrzymania podawania, a następnie wznowienia podawania lub ponownego zwiększenia dawki. Pacjenci zostali przydzieleni do jednej z sześciu kohort w zależności od fazy choroby (CP-CML; AP-CML lub BP-CML/Ph+ ALL), oporności lub nietolerancji (R/I) na dazatynib lub nilotynib oraz obecności mutacji T315I. Badanie aktualnie trwa.

Oporność w CP-CML zdefiniowano jako nieosiągnięcie pełnej odpowiedzi hematologicznej (w ciągu 3 miesięcy), mniejszej odpowiedzi cytogenetycznej (w ciągu 6 miesięcy) lub większej odpowiedzi cytogenetycznej (w ciągu 12 miesięcy) podczas leczenia dazatynibem lub nilotynibem. Pacjenci z CP-CML, u których doszło do utraty odpowiedzi lub mutacji domeny kinazy przy braku pełnej odpowiedzi cytogenetycznej lub progresji do AP-CML lub BP-CML w dowolnym momencie podczas leczenia dazatynibem lub nilotynibem również zostali uznani za opornych. Oporność w AP-CML i BP-CML/Ph+ ALL zdefiniowano jako nieosiągnięcie pełnej odpowiedzi hematologicznej (AP-CML w ciągu 3 miesięcy, BP-CML/Ph+ ALL w ciągu 1 miesiąca), utratę większej odpowiedzi hematologicznej (w dowolnym momencie) lub wystąpienie mutacji domeny kinazy przy braku większej odpowiedzi hematologicznej podczas leczenia dazatynibem lub nilotynibem.

Nietolerancję zdefiniowano jako przerwanie leczenia dazatynibem lub nilotynibem z powodu toksyczności pomimo optymalnego postępowania przy braku pełnej odpowiedzi cytogenetycznej dla pacjentów z CP-CML lub większej odpowiedzi hematologicznej u pacjentów z AP-CML, BP-CML lub Ph+ ALL.

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności w CP-CML była większa odpowiedź cytogenetyczna (MCyR), co obejmowało pełną lub częściową odpowiedź cytogenetyczną (CCyR i PCyR). Drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności w CP-CML były: pełna odpowiedź hematologiczna (CHR) i większa odpowiedź molekularna (MMR).

Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności w AP-CML i BP-CML/Ph+ ALL była większa odpowiedź hematologiczna (MaHR), zdefiniowana jako pełna odpowiedź hematologiczna (CHR) lub brak dowodów białaczki (NEL). Drugorzędownymi punktami końcowymi oceny skuteczności w AP-CML i BP-CML/Ph+ ALL były MCyR i MMR.

Dodatkowe punkty końcowe oceny skuteczności dla wszystkich pacjentów obejmowały potwierdzoną MCyR, czas do odpowiedzi, czas trwania odpowiedzi, okres przeżycia bez progresji choroby i ogólną przeżywalność. Przeprowadzono również analizy post hoc oceniające zależność między większą odpowiedzią cytogenetyczną (MCyR) i większą odpowiedzią molekularną (MMR) w krótkim okresie a wynikami PFS i OS w długim okresie, utrzymaniem odpowiedzi (MCyR i MMR) po zmniejszeniu dawki oraz wynikami PFS i OS według statusu zdarzenia związanego z niedrożnością tętnic.

Do badania włączono 449 pacjentów, z których 444 kwalifikowało się do analizy: 267 pacjentów z CP-CML (kohorta R/I: n=203, kohorta T315I: n=64), 83 pacjentów z AP-CML (kohorta R/I: n=65, kohorta T315I: n=18), 62 pacjentów z BP-CML (kohorta R/I: n=38, kohorta T315I: n=24) oraz 32 pacjentów z Ph+ ALL (kohorta R/I: n=10, kohorta T315I: n=22). Upřednia MCyR lub lepsza (MCyR, MMR lub CMR) na dazatynib lub nilotynib osiągnięta została tylko u 26% pacjentów z CP-CML, a upřednia MaHR lub lepsza (MaHR, MCyR, MMR lub CMR) osiągnięta została tylko u 21% i 24% pacjentów z, odpowiednio, AP-CML, and BP-CML/Ph+ALL. Wyjściowa charakterystyka demograficzna przedstawiona jest w Tabeli 6 poniżej.

Tabela 6 Dane demograficzne i charakterystyka choroby

Charakterystyka pacjentów włączonych do badania	Łączna populacja bezpieczeństwa N=449
Wiek	
Mediana, lata (zakres)	59 (18 - 94)
Płeć, n (%)	
Męska	238 (53%)
Rasa, n (%)	
Żółta	59 (13%)
Czarna/Afroamerykańska	25 (6%)
Biała	352 (78%)
Inna	13 (3%)
Ocena sprawności w skali ECOG, n (%)	
ECOG=0 lub 1	414 (92%)
Historia choroby	
Mediana czasu od rozpoznania do pierwszej dawki, lata (zakres)	6,09 (0,33 - 28,47)
Oporność na upřednie leczenie TKI ^{a*} , n (%)	374 (88%)
Upřednie leczenie TKI - liczba schematów, n (%)	
1	32 (7%)
2	155 (35%)
≥ 3	262 (58%)
Mutacja BCR-ABL wykryta przy włączeniu, n (%) ^b	
Brak	198 (44%)
1	192 (43%)
≥ 2	54 (12%)
^{a*} z 427 pacjentów zgłaszających upřednie leczenie TKI dazatynibem lub nilotynibem. ^b wśród pacjentów, u których wykryto co najmniej jedną mutację domeny kinazy BCR-ABL w momencie włączenia, wykryto 37 indywidualnych mutacji	

W sumie 55% pacjentów miało jedną lub więcej mutacji domeny kinazy BCR-ABL przy włączeniu do badania, z których najczęstsze były: T315I (29%), F317L (8%), E255K (4%) i E359V (4%). U 67% pacjentów z CP-CML z kohorty R/I nie wykryto żadnej mutacji przy włączeniu do badania.

Wyniki dotyczące skuteczności zostały przedstawione w Tabeli 7, 8 i 9.

Tabela 7 Skuteczność produktu Iclusig u pacjentów z przewlekłą fazą CML opornych na lub nietolerujących poprzedniego leczenia

	Razem (N=267)	Oporni lub nietolerujący	
		R/I Kohorta (N=203)	T315I Kohorta (N=64)
Odpowiedź cytogenetyczna			
Większa (MCyR) ^a % (95% CI)	55% (49-62)	51% (44-58)	70% (58-81)
Pełna (CCyR) % (95% CI)	46% (40-52)	40% (33-47)	66% (53-77)
Większa odpowiedź molekularna ^b % (95% CI)	40% (35-47)	35% (28-42)	58% (45-70)
^a Głównym punktem końcowym oceny w kohortach CP-CML była MCyR obejmująca zarówno pełną (brak wykrywalnych komórek Ph+), jak i częściową (1% do 35% komórek Ph+) odpowiedź cytogenetyczną. ^b Oznaczana we krwi obwodowej. Zdefiniowana jako stosunek transkryptów BCR-ABL do ABL ≤ 0,1% w Skali Międzynarodowej (IS) (tzn. ≤0,1% BCR-ABL ^{IS} ; pacjenci muszą mieć transkrypt b2a2/b3a2 (p210)) we krwi obwodowej, oznaczany przy użyciu ilościowej reakcji polimerazy łańcuchowej odwrotnej transkryptazy (qRT PCR). Zamknięcie bazy danych w dniu 6 lutego 2017 r.			

Pacjenci z CP-CML, którzy otrzymywali uprzednio mniej TKI mieli lepsze odpowiedzi cytogenetyczne, hematologiczne i molekularne. Wśród pacjentów z CP-CML leczonych uprzednio jednym, dwoma, trzema lub czterema TKI, podczas leczenia produktem Iclusig MCyR osiągnęło, odpowiednio, 75% (12/16), 68% (66/97), 44% (63/142) i 58% (7/12).

Wśród pacjentów z CP-CML bez mutacji przy włączeniu do badania, 49% (66/136) osiągnęło MCyR.

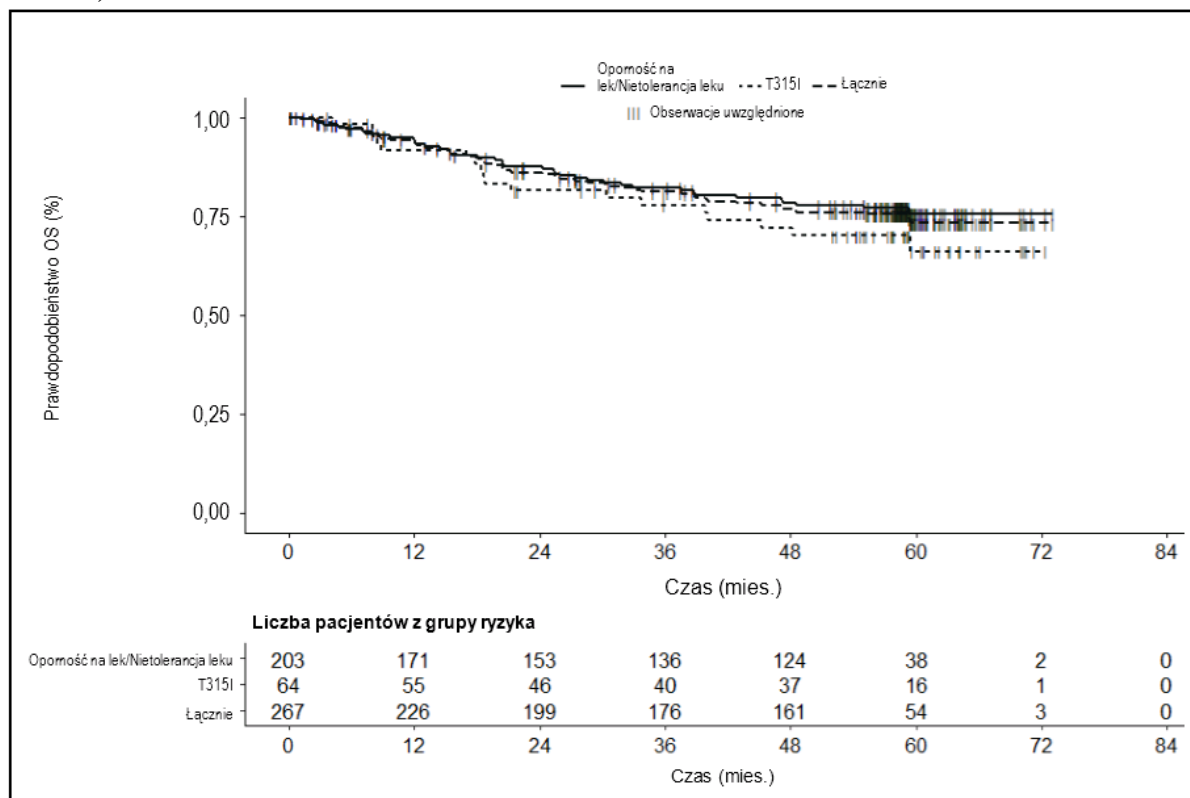
Dla każdej mutacji BCR-ABL wykrytej u więcej niż jednego pacjenta z CP-CML przy włączeniu do badania, po leczeniu produktem Iclusig osiągnięto MCyR.

U pacjentów z CP-CML, którzy osiągnęli MCyR, mediana czasu do MCyR wynosiła 2,8 miesiąca (zakres od 1,6 do 11,3 miesiąca), a u pacjentów, którzy osiągnęli MMR, mediana czasu do MMR wynosiła 5,5 miesiąca (zakres od 1,8 do 55,5 miesiąca). W momencie składania uaktualnionego raportu, przy minimalnym okresie obserwacji wszystkich pacjentów aktualnie uczestniczących w badaniu wynoszącym 64 miesiące, nie osiągnięto jeszcze mediany czasu trwania MCyR ani MMR. Opierając się na szacunkach Kaplana-Meiera przewiduje się, że u 82% (95% CI: [74%-88%]) pacjentów z CP-CML (mediana okresu leczenia: 32,2 miesiąca), którzy osiągnęli MCyR, odpowiedź ta utrzyma się po 48 miesiącach i u 61% (95% CI: [51%-70%]) pacjentów z CP-CML, którzy osiągnęli MMR, odpowiedź ta utrzyma się po 36 miesiącach. Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi MCyR i MMR u wszystkich pacjentów z CP CML nie uległo dalszej zmianie po rozszerzeniu analizy do 5 lat.

Podczas minimalnego okresu obserwacji wynoszącego 64 miesiące u 3,4% (9/267) pacjentów z CP-CML zaobserwowano przekształcenie choroby ze stadium AP-CML do stadium BP-CML.

W przypadku pacjentów z CP-CML (N=267) łącznie oraz pacjentów z CP-CML R/I z kohorty A (N=203) i pacjentów z T315I z kohorty B (N=64), mediana ogólnej przeżywalności (OS) nie została jeszcze osiągnięta. W przypadku całej grupy pacjentów z CP-CML prawdopodobieństwo przeżycia po 2, 3, 4 i 5 latach szacuje się odpowiednio na 86,0%, 81,2%, 76,9% i 73,3% zgodnie z ryc. 1.

Rycina 1 - Oceny ogólnego przeżycia Kaplana-Meiera w populacji CP-CML (populacja leczona)



U pacjentów z CP-CML, którzy osiągnęli większą odpowiedź cytogenetyczną (MCyR) lub większą odpowiedź molekularną (MMR) w pierwszym roku leczenia, zaobserwowano statystycznie istotne wydłużenie czasu przeżycia bez progresji choroby (PFS) i całkowitego czasu przeżycia (OS) w porównaniu z pacjentami, którzy nie osiągnęli przełomowych etapów w leczeniu. Większa odpowiedź cytogenetyczna (MCyR) po upływie przełomowego okresu 3 miesięcy wykazywała silną i statystycznie istotną korelację z czasem przeżycia bez progresji choroby (PFS) i całkowitym czasem przeżycia (OS) (odpowiednio $p < 0,0001$ i $p = 0,0006$). Statystyczną istotność osiągnięto w korelacji czasu przeżycia bez progresji choroby (PFS) i całkowitego czasu przeżycia (OS) z większą odpowiedzią cytogenetyczną (MCyR) po upływie przełomowego okresu 12 miesięcy (odpowiednio $p < 0,0001$ i $p = 0,0012$).

Tabela 8 Skuteczność produktu Iclusig u pacjentów z zaawansowaną fazą CML opornych lub nietolerujących poprzedniego leczenia

	Zaawansowana faza CML			Faza przelomu blastycznego CML		
	Razem (N=83)	Oporni lub nietolerujący		Razem (N=62)	Oporni lub nietolerujący	
		R/I Kohorta (N=65)	T315I Kohorta (N=18)		R/I Kohorta (N=38)	T315I Kohorta (N=24)
Wskaźnik odpowiedzi hematologicznej						
Większa ^a (MaHR) % (95% CI)	57% (45-68)	57% (44-69)	56% (31-79)	31% (20-44)	32% (18-49)	29% (13-51)
Pełna ^b (CHR) % (95% CI)	51% (39-62)	49% (37-62)	56% (31-79)	21% (12-33)	24% (11-40)	17% (5-37)
Większa odpowiedź cytogenetyczna^c % (95% CI)	39% (28-50)	34% (23-47)	56% (31-79)	23% (13-35)	18% (8-34)	29% (13-51)
^a Głównym punktem końcowym oceny dla kohort AP-CML i BP-CML/Ph+ ALL była MaHR obejmująca pełną odpowiedź hematologiczną i brak dowodów białaczki. ^b CHR: WBC ≤ ULN w danej placówce, ANC ≥ 1000/mm ³ , liczba płytek ≥ 100 000/mm ³ , brak blastów i promielocytów we krwi obwodowej, zawartość blastów w szpiku kostnym ≤ 5%, < 5% mielocytów i metamielocytów łącznie we krwi obwodowej, < 5% bazofilów we krwi obwodowej, bez zajęcia przez chorobę obszarów poza szpikiem kostnym (w tym brak powiększenia wątroby i śledziony). ^c MCyR obejmuje zarówno pełną (brak wykrywalnych komórek Ph+), jak i częściową (1% do 35% komórek Ph+) odpowiedź cytogenetyczną. Zamknięcie bazy danych w dniu 6 lutego 2017 r.						

Tabela 9 Skuteczność produktu Iclusig u pacjentów z Ph+ ALL opornych lub nietolerujących poprzedniego leczenia

	Razem (N=32)	Oporni lub nietolerujący	
		R/I Kohorta (N=10)	T315I Kohorta (N=22)
Wskaźnik odpowiedzi hematologicznej			
Większa ^a (MaHR) % (95% CI)	41% (24-59)	50% (19-81)	36% (17-59)
Pełna ^b (CHR) % (95% CI)	34% (19-53)	40% (12-74)	32% (14-55)
Większa odpowiedź cytogenetyczna^c % (95% CI)	47% (29-65)	60% (26-88)	41% (21-64)
^a Głównym punktem końcowym oceny dla kohort AP-CML i BP-CML/Ph+ ALL była MaHR obejmująca pełną odpowiedź hematologiczną i brak dowodów białaczki. ^b CHR: WBC ≤ GGN w danej placówce, ANC ≥ 1000/mm ³ , liczba płytek ≥ 100 000/mm ³ , brak blastów i promielocytów we krwi obwodowej, zawartość blastów w szpiku kostnym ≤ 5%, < 5% mielocytów i metamielocytów łącznie we krwi obwodowej, < 5% bazofilów we krwi obwodowej, bez zajęcia przez chorobę obszarów poza szpikiem kostnym (w tym brak powiększenia wątroby i śledziony). ^c MCyR obejmuje zarówno pełną (brak wykrywalnych komórek Ph+), jak i częściową (1% do 35% komórek Ph+) odpowiedź cytogenetyczną. Zamknięcie bazy danych w dniu 6 lutego 2017 r.			

Mediana czasu do MaHR u pacjentów z AP-CML, BP-CML i Ph+ ALL wynosiła, odpowiednio, 0,7 miesiąca (zakres od 0,4 do 5,8 miesiąca), 1,0 miesiąc (zakres od 0,4 do 3,7 miesiąca) i 0,7 miesiąca (zakres od 0,4 do 5,5 miesiąca). W momencie składania uaktualnionego raportu, przy minimalnym okresie obserwacji wszystkich pacjentów aktualnie uczestniczących w badaniu wynoszącym 64 miesiące szacowana mediana czasu trwania MaHR u pacjentów z AP-CML (mediana okresu leczenia: 19,4 miesiąca), BP-CML (mediana okresu leczenia: 2,9 miesiąca) i Ph+ ALL (mediana okresu leczenia: 2,7 miesiąca), wynosiła, odpowiednio, 12,9 miesiąca (zakres od 1,2 do 68,4 miesiąca), 6,0 miesięcy (zakres od 1,8 do 59,6 miesiąca) i 3,2 miesiąca (zakres od 1,8 do 12,8 miesiąca).

Dla wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu fazy II zależność między wielkością dawki a parametrami bezpieczeństwa wskazuje na znaczący wzrost częstości występowania zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 (niewydolność serca, zakrzepica tętnicza, nadciśnienie, małopłytkowość, zapalenie trzustki, neutropenia, wysypka, zwiększenie aktywności ALAT, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności lipazy, mielosupresja, artralgia) w zakresie dawek 15 do 45 mg raz na dobę.

Analiza zależności między wielkością dawki a parametrami bezpieczeństwa w tym badaniu fazy II wskazuje, że, po skorygowaniu wobec współzmiennych, ogólna wielkość dawki jest znamienne związane ze zwiększonym ryzykiem niedrożności naczyń, przy ilorazie szans wynoszącym około 1,6 na każde zwiększenie dawki o 15 mg. Ponadto, wyniki analiz regresji logistycznej danych pochodzących od pacjentów z badania fazy I sugerują istnienie związku między ekspozycją ogólnoustrojową (AUC) a występowaniem zdarzeń zakrzepowych w naczyniach tętniczych. W związku z tym oczekuje się, że zmniejszenie dawki spowoduje zmniejszenie ryzyka przypadków niedrożności naczyń, jednakże z analizy wynika istnienie efektu „przeniesienia” większych dawek, w związku z czym może upłynąć kilka miesięcy, zanim zmniejszenie dawki przyniesie zmniejszenie ryzyka. Inne współzmiennne wykazujące statystycznie znamienne związki z występowaniem zdarzeń niedrożności naczyń to obecność niedokrwienia w wywiadzie i wiek pacjenta.

Zmniejszenie dawki u pacjentów z CP-CML

W badaniu fazy II zmniejszenie dawki zalecane było po wystąpieniu zdarzeń niepożądanych; ponadto w październiku 2013 r. wprowadzono w niniejszym badaniu nowe zalecenia prospektywnego zmniejszania dawki u wszystkich pacjentów z CP-CML przy braku zdarzeń niepożądanych, w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń związanych z niedrożnością naczyń.

Podczas minimalnego okresu obserwacji wynoszącego 48 miesięcy i około 2 lata po zaleceniu potencjalnego zmniejszenia dawki w badaniu uczestniczyło 110 pacjentów z CP-CML. Zgłoszono, że większość tych pacjentów aktualnie uczestniczących w badaniu (82/110 pacjentów; 75%) otrzymywała 15 mg w ostatniej dawce, natomiast 24/110 pacjentów (22%) otrzymywało dawkę 30 mg, zaś 4/110 (4%) pacjentów otrzymywało dawkę 45 mg. W czasie rozpoczęcia zamykania badania (po minimalnym okresie obserwacji wynoszącym 64 miesiące i po ponad 3 latach po zaleceniu przyszłego zmniejszenia dawki), 99 pacjentów z CP-CML kontynuowało badanie, a 77 (78%) z nich otrzymało 15 mg jako ostatnią dawkę leku w ramach badania.

Bezpieczeństwo stosowania

W badaniu fazy II 86 pacjentów z CP-CML osiągnęło MCyR po dawce 45 mg, a 45 pacjentów z CP-CML osiągnęło MCyR po zmniejszeniu dawki do 30 mg, głównie z powodu zdarzeń niepożądanych.

Zdarzenia związane z niedrożnością naczyń wystąpiły u 44 z tych 131 pacjentów. Większość z tych zdarzeń wystąpiła po dawce, po której dany pacjent osiągnął MCyR; mniejszość wystąpiła po zmniejszeniu dawki.

Tabela 10 Pierwsze zdarzenie niepożądane w postaci niedrożności naczyń u pacjentów z CP-CML, którzy osiągnęli MCyR po dawce 45 mg lub 30 mg (dane uzyskane 7 kwietnia 2014 r.)

	Dawka przyjmowana w momencie wystąpienia pierwszego zdarzenia niepożądanego w postaci niedrożności naczyń		
	45 mg	30 mg	15 mg
Osiągnięcie MCyR po dawce 45 mg (N=86)	19	6	0
Osiągnięcie MCyR po dawce 30 mg (N=45)	1	13	5

Mediana czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia niedrożności naczyń wieńcowych, mózgowych lub tętnic obwodowych wynosiła odpowiednio 351, 611 i 605 dni. Po korekcie uwzględniającej ekspozycję, częstość występowania pierwszego zdarzenia związanego z niedrożnością tętnic była największa w pierwszych dwóch latach obserwacji i malała wraz ze zmniejszaniem dawki dobowej (na skutek zalecenia przewidywanego zmniejszenia dawki). Na ryzyko wystąpienia niedrożności naczyń tętniczych mogą wpływać również inne czynniki niż wielkość dawki.

Skuteczność

Dostępne są dane z badania fazy II dotyczące utrzymywania się odpowiedzi (MCyR i MMR) u wszystkich pacjentów z CP-CML, u których zastosowano zmniejszenie dawki z dowolnego powodu. W Tabeli 11 przedstawione są te dane dla pacjentów, którzy osiągnęli MCyR lub MMR po dawce 45 mg; dostępne są podobne dane dla pacjentów, którzy osiągnęli MCyR lub MMR po dawce 30 mg. U większości pacjentów, u których zmniejszono dawki, odpowiedź (MCyR lub MMR) utrzymywała się przez aktualnie dostępny okres obserwacji. U pewnego odsetka pacjentów nie zmniejszono dawki w oparciu o indywidualną ocenę stosunku korzyści do ryzyka.

Tabela 11 Utrzymywanie się odpowiedzi u pacjentów z CP-CML, którzy osiągnęli MCyR lub MMR po dawce 45 mg (dane uzyskane 6 lutego 2017 r.)

	Osiągnięcie MCyR po 45 mg (N=86)		Osiągnięcie MMR po 45 mg (N=63)	
	Liczba pacjentów	Utrzymanie MCyR	Liczba pacjentów	Utrzymanie MMR
Bez zmniejszenia dawki	19	13 (68%)	18	11 (61%)
Zmniejszenie dawki tylko do 30 mg	15	13 (87%)	5	3 (60%)
≥ 3 miesiące zmniejszenia do 30 mg	12	10 (83%)	3	2 (67%)
≥ 6 miesięcy zmniejszenia do 30 mg	11	9 (82%)	3	2 (67%)
≥ 12 miesięcy zmniejszenia do 30 mg	8	7 (88%)	3	2 (67%)
≥ 18 miesięcy zmniejszenia do 30 mg	7	6 (86%)	2	2 (100%)
≥ 24 miesiące zmniejszenia do 30 mg	6	6 (100%)	2	2 (100%)
≥ 36 miesięcy zmniejszenia do 30 mg	1	1 (100%)	--	--
Dowolne zmniejszenie do 15 mg	52	51 (98%)	40	36 (90%)
≥ 3 miesiące zmniejszenia do 15 mg	49	49 (100%)	39	36 (92%)
≥ 6 miesięcy zmniejszenia do 15 mg	47	47 (100%)	37	35 (95%)
≥ 12 miesięcy zmniejszenia do 15 mg	44	44 (100%)	34	33 (97%)
≥ 18 miesięcy zmniejszenia do 15 mg	38	38 (100%)	29	29 (100%)
≥ 24 miesiące zmniejszenia do 15 mg	32	32 (100%)	23	23 (100%)
≥ 36 miesięcy zmniejszenia do 15 mg	8	8 (100%)	4	4 (100%)

Aktywność produktu Iclusig wobec białaczki była oceniana także w zakończonym badaniu Fazy I ze zwiększaniem dawki obejmującym 65 pacjentów z CML i Ph+ ALL. Z 43 pacjentów z CP-CML, 31 pacjentów osiągnęło MCyR przy medianie okresu obserwacji 55,5 miesiąca (zakres od 1,7 do 91,4 miesiąca). W momencie składania raportu u 25 pacjentów utrzymywała się MCyR (nie osiągnięto mediany czasu trwania MCyR).

Elektrofizjologia serca

Możliwość wydłużania odstępu QT przez produkt Iclusig oceniano u 39 pacjentów z białaczką, którzy otrzymywali 30 mg, 45 mg lub 60 mg produktu Iclusig raz na dobę. W punkcie początkowym i po uzyskaniu stanu równowagi wykonano serie EKG w trzech powtórzeniach, w celu oceny wpływu ponatynibu na odstęp QT. Podczas badania nie zaobserwowano klinicznie znaczących zmian średniego odstępu QTc (tzn. > 20 ms) wobec wartości wyjściowych. Ponadto w modelach farmakokinetycznych-farmakodynamicznych wykazano brak związku ekspozycji z efektem działania przy szacowanej średniej zmianie QTcF wynoszącej -6,4 ms (górna granica przedziału ufności -0,9 ms) przy C_{maks} w grupie 60 mg.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków (EMA) uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu Iclusig u dzieci z CML lub Ph+ ALL w wieku od urodzenia do 1 roku. Europejska Agencja Leków (EMA) wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu Iclusig u pacjentów pediatrycznych z CML lub Ph+ ALL w wieku od 1 roku do 18 lat (stosowanie u dzieci, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wehlanianie

Maksymalne stężenie ponatynibu obserwowane jest po około 4 godzinach po podaniu doustnym. W zakresie dawek stosowanych klinicznie (15 mg do 60 mg), ponatynib wykazuje proporcjonalne do dawki zwiększenie C_{maks} i AUC. Średnia geometryczna (CV%) C_{maks} i AUC_(0-τ) ekspozycji osiągniętej dla ponatynibu w dawce 45 mg na dobę w stanie równowagi wynosiła, odpowiednio, 77 ng/ml (50%) i 1296 ng•godz/ml (48%). Ekspozycja na ponatynib w osoczu (C_{maks} i AUC) po wysoko- i niskotłuszczowym posiłku nie różniły się od ekspozycji na czczo. Produkt Iclusig może być przyjmowany jednocześnie z posiłkiem lub niezależnie od niego. Jednoczesne podawanie produktu Iclusig z produktem silnie hamującym wydzielanie kwasu solnego w żołądku powodowało niewielkie zmniejszenie C_{max} ponatynibu bez zmniejszenia AUC_{0-∞}.

Dystrybucja

Ponatynib wiąże się w wysokim stopniu (> 99%) z białkami osocza w warunkach *in vitro*. Stosunek zawartości ponatynibu we krwi/osoczu wynosi 0,96. Jednoczesne podawanie ibuprofenu, nifedypiny, propranololu, kwasu salicylowego lub warfaryny nie powoduje wypierania ponatynibu z połączeń z białkami. Po dawkach dobowych 45 mg, średnia geometryczna (CV%) pozornej objętość dystrybucji w stanie równowagi wynosi 1101 L (94%), co sugeruje, że ponatynib ulega silnej dystrybucji do przestrzeni pozanaczyniowej. Z badań *in vitro* wynika, że ponatynib nie jest substratem lub jest słabym substratem zarówno P-gp, jak i białka oporności raka sutka (BCRP). Ponatynib nie jest substratem ludzkich polipeptydów transportujących aniony organiczne (OATP1B1, OATP1B3) ani transporterów anionów organicznych OCT-1.

Metabolizm

Ponatynib jest metabolizowany do nieaktywnego kwasu karboksylowego przez esterazy i/lub amidazy oraz jest metabolizowany przez CYP3A4 do N-demetylo metabolitu, który jest 4 razy mniej aktywny od ponatynibu. Kwas karboksylowy i N-demetylo metabolit stanowią, odpowiednio, 58% i 2% stężenia ponatynibu w krwioobiegu.

Ponatynib w terapeutycznym stężeniu w surowicy w warunkach *in vitro* nie hamuje OATP1B1 ani OATP1B3, OCT1 ani OCT2, transporterów anionów organicznych OAT1 ani OAT3, ani pompy eksportu soli kwasów żółciowych (BSEP). W związku z tym wystąpienie klinicznych interakcji z produktami leczniczymi w związku z hamowaniem przez ponatynib substratów tych transporterów jest bardzo mało prawdopodobne. Badania *in vitro* wskazują, że wystąpienie klinicznych interakcji z produktami leczniczymi w związku z hamowaniem przez ponatynib metabolizmu substratów CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A lub CYP2D6 jest bardzo mało prawdopodobne.

Badanie *in vitro* na ludzkich hepatocytach wskazuje, że wystąpienie klinicznych interakcji z produktami leczniczymi w związku z hamowaniem przez ponatynib metabolizmu substratów CYP1A2, CYP2B6 lub CYP3A jest także bardzo mało prawdopodobne.

Eliminacja

Po jednorazowym i wielokrotnym podaniu produktu Iclusig w dawce 45 mg, końcowy okres półtrwania eliminacji ponatynibu wynosił 22 godziny, a warunki stanu równowagi są zwykle osiągane w ciągu tygodnia nieprzerwanego podawania. Przy podawaniu raz na dobę ekspozycja na ponatynib w osoczu wzrasta o około 1,5 razy od podania pierwszej dawki do osiągnięcia stanu równowagi. Ekspozycja na ponatynib w osoczu wzrasta do stężenia stanu równowagi przy ciągłym podawaniu, jednakże analiza farmakokinetyki populacyjnej wskazuje na możliwość ograniczonego wzrostu pozornego klirensu po podaniu doustnym w ciągu pierwszych dwóch tygodni ciągłego podawania; wzrost taki nie jest uważany za istotny klinicznie. Ponatynib jest eliminowany głównie ze stolcem. Po podaniu pojedynczej doustnej dawki ponatynibu znakowanego [¹⁴C] około 87% radioaktywnej dawki znajduje się w stolcu, a około 5% w moczu. Niezmieniony ponatynib stanowi 24% i < 1% podanej dawki w, odpowiednio, stolcu i moczu; pozostałą część dawki stanowią metabolity.

Zaburzenie czynności nerek

Nie przeprowadzono badań produktu Iclusig u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Wydalanie przez nerki nie jest główną drogą eliminacji ponatynibu, jednakże nie oceniano możliwego wpływu umiarkowanego lub ciężkiego zaburzenia czynności nerek na eliminację przez wątrobę (patrz punkt 4.2).

Zaburzenie czynności wątroby

Pojedynczą dawkę 30 mg ponatynibu podano pacjentom z łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby oraz zdrowym ochotnikom z prawidłową czynnością wątroby. C_{max} ponatynibu było porównywalne u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby i u zdrowych ochotników z prawidłową czynnością wątroby. W porównaniu ze zdrowymi ochotnikami z prawidłową czynnością wątroby, u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby stwierdzono mniejsze wartości C_{max} i $AUC_{0-\infty}$ ponatynibu, a u pacjentów z łagodnym,

umiarkowanym i ciężkim zaburzeniem czynności wątroby czas połowicznej eliminacji ponatynibu był dłuższy, jednak różnica nie była istotna klinicznie.

Dane z badań *in vitro* nie wykazały różnicy w wiązaniu białka w osoczu w próbkach pobranych od zdrowych uczestników oraz od uczestników z zaburzeniami czynności wątroby (łagodnymi, umiarkowanymi oraz ciężkimi). W porównaniu ze zdrowymi ochotnikami z prawidłową czynnością wątroby, nie stwierdzono istotnych różnic w wartości PK dla ponatynibu u pacjentów z różnym stopniem zaburzenia czynności wątroby. U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby nie jest konieczne zmniejszenie początkowej dawki produktu Iclusig (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaleca się ostrożność podczas podawania produktu Iclusig pacjentom z zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Produkt Iclusig nie był badany w dawkach powyżej 30 mg u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby (klasy A, B i C w skali Childa-Pugha).

Związane z pacjentem czynniki wpływające na farmakokinetykę ponatynibu

Nie przeprowadzono szczegółowych badań oceniających wpływ płci, wieku, rasy i masy ciała na farmakokinetykę ponatynibu. Zintegrowana analiza farmakokinetyki populacyjnej przeprowadzona do ponatynibu sugeruje, że wiek może być wskaźnikiem prognostycznym zmienności pozornego klirensu ponatynibu po podaniu doustnym. Płeć, rasa i masa ciała nie są wskaźnikami prognostycznym międzyosobniczej zmienności farmakokinetyki ponatynibu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Produkt Iclusig był oceniany w badaniach bezpieczeństwa farmakologicznego, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, toksycznego wpływu na reprodukcję, fototoksyczności i rakotwórczości.

Ponatynib nie wykazuje właściwości genotoksycznych w standardowych systemach testów *in vitro* i *in vivo*.

Działania niepożądane, których nie obserwowano w badaniach klinicznych, a które występowały u zwierząt po narażeniu podobnym do tego występującego w warunkach klinicznych i które mogą mieć znaczenie w praktyce klinicznej, są opisane poniżej.

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u szczurów i małp (makaków jawańskich) zaobserwowano zmniejszenie narządów limfatycznych. Wykazano, że działanie to jest odwracalne po odstawieniu leczenia.

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u szczurów zaobserwowano zmiany hiper-/hipoplastyczne w chondrocytach chrząstek nasadowych kości.

U szczurów po wielokrotnym podaniu zaobserwowano zmiany zapalne z towarzyszącym zwiększeniem liczby neutrofili, monocytów i eozynofili i stężenia fibrynogenu w gruczołach napletkowych i łechtaczkowych.

W badaniach toksyczności u makaków jawańskich zaobserwowano zmiany skórne w postaci strupów, nadmiernego rogowacenia i rumienia. W badaniach toksyczności u szczurów zaobserwowano suche łuszczenie się skóry.

W badaniach na szczurach, u zwierząt otrzymujących 5 i 10 mg ponatynibu na kg masy ciała, zaobserwowano rozlany obrzęk rogówki z naciekiem neutrofili oraz zmiany hiperplastyczne nabłonka soczewki, co sugeruje łagodną reakcję fototoksyczną.

W badaniach toksyczności na makakach jawańskich, u pojedynczych zwierząt otrzymujących 5 i 45 mg/kg w badaniu toksyczności po podaniu jednorazowym oraz 1, 2,5 i 5 mg/kg w 4-tygodniowym

badaniu toksyczności po podaniu wielokrotnym zaobserwowano skurczowe szmery w sercu, bez żadnych skorelowanych zmian makroskopowych ani mikroskopowych. Znaczenie kliniczne tej obserwacji jest nieznane.

W 4-tygodniowym badaniu toksyczności po podaniu wielokrotnym u makaków jawajskich zaobserwowano zanik pęcherzyków tarczycy, najczęściej skojarzony ze zmniejszeniem stężenia T3 i tendencją do zwiększenia stężenia TSH.

W badaniu toksyczności po podaniu wielokrotnym na makakach jawajskich u zwierząt otrzymujących ponatynib w dawce 5 mg/kg zaobserwowano związane z ponatynibem mikroskopijne zmiany w jajnikach (nasilona atrezja pęcherzyków) i jądrach (minimalne zwyrodnienie komórek germinalnych).

W badaniach bezpieczeństwa farmakologicznego u szczurów ponatynib w dawce 3, 10 i 30 mg/kg powodował zwiększenie produkcji moczu i wydalanie elektrolitów oraz zmniejszenie opróżniania żołądka.

U szczurów, po dawkach toksycznych dla matek, zaobserwowano toksyczne działania na rozwój zarodkowo-płodowy w postaci utraty ciąży po zagnieżdżeniu, zmniejszonej masy ciała płodu oraz licznych zmian w tkankach miękkich i szkielecie. Liczne zmiany w tkankach miękkich i szkielecie zaobserwowano także przy dawkach nietoksycznych dla matek.

W badaniu płodności samców i samic szczurów płodność samic była zmniejszona przy poziomach dawki odpowiadających klinicznej ekspozycji u ludzi. Zaprezentowano dowód na obumarciu zarodków przed i po zagnieżdżeniu u szczurów, a zatem ponatynib może zaburzać płodność samic. Nie stwierdzono żadnego wpływu na płodność samców. Znaczenie kliniczne tych wyników dla płodności człowieka jest nieznane.

U młodocianych szczurów, którym podawano 3 mg/kg/dobę zaobserwowano zgony związane ze stanem zapalnym, natomiast po dawkach 0,75, 1,5 i 3 mg/kg/dobę podawanych przed odstawieniem mleka matki i wcześniej po odstawieniu mleka matki zaobserwowano zmniejszony przyrost masy ciała. W badaniach toksyczności u młodocianych osobników ponatynib nie wpływał niekorzystnie na ważne parametry rozwojowe.

W dwuletnim badaniu rakotwórczości u samców i samic szczurów doustne podawanie ponatynibu w dawkach 0,05, 0,1 i 0,2 mg/kg/dobę u samców oraz w dawce 0,2 i 0,4 mg/kg/dobę u samic nie powodowało żadnych skutków rakotwórczych. Dawka 0,8 mg/kg/dobę u samic skutkowałą z reguły poziomem ekspozycji osoczowej niższym lub równym ekspozycji człowieka w zakresie dawek od 15 do 45 mg na dobę. Po tej dawce obserwowano statystycznie istotne zwiększenie częstości występowania raka kolczystokomórkowego skóry gruczołu łechtaczkowego. Znaczenie kliniczne tych wyników dla ludzi jest nieznane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

laktoza jednowodna
celuloza mikrokryształiczna
karboksymetyloskrobia sodowa
krzemionka koloidalna bezwodna
magnezu stearynian

Otoczka tabletki

talk
makrogol 4000
alkohol poliwinylowy
tytanu dwutlenek (E 171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym pojemniku w celu ochrony przed światłem.

Butelka zawiera jeden zapieczętowany pojemnik zawierający pochłaniacz wilgoci na bazie sita molekularnego. Nie usuwać pojemnika z butelki.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Iclusig 15 mg tabletki powlekane

Butelki z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z zakrętką, zawierające 30, 60 lub 180 tabletek powlekanych oraz plastikowy pojemnik zawierający pochłaniacz wilgoci na bazie sita molekularnego.

Iclusig 30 mg tabletki powlekane

Butelki z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z zakrętką, zawierające 30 tabletek powlekanych oraz plastikowy pojemnik zawierający pochłaniacz wilgoci na bazie sita molekularnego.

Iclusig 45 mg tabletki powlekane

Butelki z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z zakrętką, zawierające 30 lub 90 tabletek powlekanych oraz plastikowy pojemnik zawierający pochłaniacz wilgoci na bazie sita molekularnego.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Usuwanie

Brak szczególnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Iclusig 15 mg tabletki powlekane

EU/1/13/839/001

EU/1/13/839/002

EU/1/13/839/005

Iclusig 30 mg tabletki powlekane
EU/1/13/839/006

Iclusig 45 mg tabletki powlekane
EU/1/13/839/003
EU/1/13/839/004

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 1 lipca 2013
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 8 lutego 2018 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Haupt Pharma - AMAREG GmbH
Donaustauer Strasse 378
93055 Regensburg
Niemcy

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holandia

Tjoapack Netherlands B.V.
Nieuwe Donk 9
4879 AC Etten-Leur
Holandia

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Opis	Termin
Podmiot odpowiedzialny powinien przeprowadzić badanie i przedstawić wyniki badania określającego dawkę optymalną, w celu określenia optymalnej dawki początkowej produktu Iclusig i scharakteryzowania bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Iclusig po zmniejszeniu dawki w następstwie osiągnięcia MCyR u pacjentów z CP-CML.	Sierpień 2021 r.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA INFORMACYJNA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

KARTONIK ZEWNĘTRZNY I ETYKIETA BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Iclusig 15 mg tabletki powlekane
Ponatinib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 15 mg ponatinibu (w postaci chlorowodoru).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Produkt zawiera laktozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek
60 tabletek
180 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Kartonik zewnętrzny:

Nie połykać pojemnika z pochłaniaczem wilgoci znajdującego się w butelce.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Etykieta butelki:

EXP

Kartonik zewnętrzny:

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym pojemniku w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/839/001	60 tabletek powlekanych
EU/1/13/839/002	180 tabletek powlekanych
EU/1/13/839/005	30 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Etykieta butelki:
Lot

Kartonik zewnętrzny:
Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Kartonik zewnętrzny:
Iclusig 15 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:

SN:

NN:

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

KARTONIK ZEWNĘTRZNY I ETYKIETA BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Iclusig 30 mg tabletki powlekane
Ponatinib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 30 mg ponatinibu (w postaci chlorowodoru).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Produkt zawiera laktozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Kartonik zewnętrzny:

Nie połykać pojemnika z pochłaniaczem wilgoci znajdującego się w butelce.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Etykieta butelki:

EXP

Kartonik zewnętrzny:

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym pojemniku w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/839/006 30 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Etykieta butelki:
Lot

Kartonik zewnętrzny:
Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Kartonik zewnętrzny:
Iclusig 30 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

KARTONIK ZEWNĘTRZNY I ETYKIETA BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Iclusig 45 mg tabletki powlekane
Ponatinib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 45 mg ponatinibu (w postaci chlorowodoru).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Produkt zawiera laktozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek
90 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Kartonik zewnętrzny:

Nie połykać pojemnika z pochłaniaczem wilgoci znajdującego się w butelce.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Etykieta butelki:
EXP

Kartonik zewnętrzny:

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym pojemniku w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/839/003	30 tabletek powlekanych
EU/1/13/839/004	90 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Etykieta butelki:
Lot

Kartonik zewnętrzny:
Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Kartonik zewnętrzny:
Iclusig 45 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

B. ULOTKA INFORMACYJNA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Iclusig 15 mg tabletki powlekane
Iclusig 30 mg tabletki powlekane
Iclusig 45 mg tabletki powlekane
Ponatinib

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest Iclusig i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Iclusig
3. Jak przyjmować lek Iclusig
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Iclusig
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Iclusig i w jakim celu się go stosuje

Lek Iclusig **stosowany jest w leczeniu** dorosłych pacjentów z następującymi typami **białaczki**, u których stosowanie innych leków nie przynosi już korzyści lub którzy mają pewną różnicę genetyczną, znaną jako mutacja T315I:

- przewlekła białaczka szpikowa (CML): nowotwór krwi, wiążący się z nadmierną liczbą białych krwinek we krwi i szpiku kostnym (miejscu, w którym wytwarzana jest krew).
- ostra białaczka limfoblastyczna z obecnością chromosomu Filadelfia (Ph+ ALL): typ białaczki wiążący się z nadmierną liczbą niedojrzałych białych krwinek we krwi i szpiku kostnym wytwarzającym krew. W tym typie białaczki część DNA (materiału genetycznego) może zostać przekształcona w nieprawidłowy chromosom, zwany chromosomem Filadelfia.

Iclusig należy do grupy leków zwanych inhibitorami kinazy tyrozynowej. U pacjentów z CML i Ph+ ALL zmiany w obrębie DNA powodują powstanie sygnału, który powoduje, że organizm produkuje nieprawidłowe białe krwinki. Iclusig hamuje ten sygnał i tym samym zatrzymuje produkcję tych komórek.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Iclusig

Kiedy nie stosować leku Iclusig:

- **jeśli pacjent ma** uczulenie na ponatinib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Iclusig należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, jeżeli u pacjenta występuje:

- zaburzenie czynności wątroby lub trzustki, lub zaburzenie czynności nerek. Lekarz może zdecydować o zastosowaniu dodatkowych środków ostrożności.
- nadużywanie alkoholu stwierdzone w wywiadzie.
- zawał serca lub udar mózgu w wywiadzie.
- występowanie zakrzepów krwi w naczyniach krwionośnych w wywiadzie.
- zwężenie tętnicy nerkowej (zwężenie naczyń krwionośnych dochodzących do jednej lub obu nerek) w wywiadzie.
- problemy z sercem, w tym niewydolność serca, nieregularny rytm serca i wydłużenie odstępu QT.
- wysokie ciśnienie krwi.
- lub w przeszłości miał tętniaka (powiększenie i osłabienie ściany naczynia krwionośnego) lub rozdarcie ściany naczynia krwionośnego.
- problemy z krwawieniem w wywiadzie.
- zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B (trwające lub przebyte w przeszłości); wynika to stąd, że lek Iclusig może powodować ponowną aktywację wirusowego zapalenia wątroby typu B, co może w niektórych przypadkach być śmiertelne; pacjenci będą poddawani dokładnej kontroli przez lekarza pod kątem objawów tego zakażenia przed rozpoczęciem leczenia.

Lekarz wykona:

- Ocenę czynności serca oraz stanu tętnic i żył.
- Badanie pełnej morfologii krwi.
Badanie to będzie powtarzane co 2 tygodnie przez pierwsze 3 miesiące po rozpoczęciu leczenia. Następnie będzie przeprowadzane co miesiąc lub w terminach wskazanych przez lekarza.
- Oznaczenie lipazy (pewnego białka) w surowicy.
Oznaczenie lipazy w surowicy będzie przeprowadzane co 2 tygodnie przez pierwsze 2 miesiące, a następnie okresowo. W razie zwiększenia poziomu lipazy konieczne może być przerwanie leczenia lub zmniejszenie dawki leku.
- Testy wątrobowe.
Testy wątrobowe będą przeprowadzane okresowo, w terminach wskazanych przez lekarza.

U pacjentów przyjmujących ponatynib stwierdzono schorzenie mózgu określane jako zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES). Do jego objawów mogą należeć: nagłe wystąpienie silnego bólu głowy, splątanie, napady drgawkowe i zaburzenia widzenia. Należy powiadomić lekarza od razu po wystąpieniu tych objawów w trakcie leczenia ponatynibem, ponieważ mogą być one poważne.

Dzieci i młodzież

Nie podawać tego leku dzieciom w wieku poniżej 18 lat z uwagi na brak dostępnych danych dotyczących stosowania u dzieci.

Inne leki i Iclusig

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Następujące leki mogą wpływać na działanie leku Iclusig lub też lek Iclusig może wpływać na ich działanie:

- **ketokonazol, itrakonazol, worykonazol:** leki stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych.
- **indynawir, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir:** leki stosowane w leczeniu zakażenia HIV.
- **klarytromycyna, telitromycyna, troleandomycyna:** leki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych.
- **nefazodon:** lek stosowany w leczeniu depresji.
- **zioła dziurawca:** produkt ziołowy stosowany w leczeniu depresji.

- **karbamazepina:** lek stosowany w leczeniu padaczki, stanów euforii/depresji oraz pewnych dolegliwości bólowych.
- **fenobarbital, fenytoina:** leki stosowane w leczeniu padaczki.
- **ryfabutyna, ryfampicina:** leki stosowane w leczeniu gruźlicy i pewnych innych zakażeń;
- **digoksyna:** lek stosowany w leczeniu osłabienia mięśnia sercowego.
- **dabigatran:** lek zapobiegający powstawaniu zakrzepów krwi.
- **kolchicina:** lek stosowany w leczeniu napadów dny moczanowej.
- **prawastatyna, rozuwastatyna:** leki stosowane w leczeniu zwiększonego stężenia cholesterolu.
- **metotreksat:** lek stosowany w leczeniu ciężkiego zapalenia stawów (reumatoidalnego zapalenia stawów), raka oraz łuszczycy (choroby skóry).
- **sulfasalazyna:** lek stosowany w leczeniu ciężkiego zapalenia jelit i reumatoidalnego zapalenia stawów.

Iclusig z jedzeniem i piciem

Unikać produktów z grejpfruta, takich jak sok grejpfrutowy.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

- **Porada dotycząca antykoncepcji dla mężczyzn i kobiet**
Kobiety w wieku rozrodczym powinny unikać zajścia w ciążę podczas leczenia lekiem Iclusig.
Mężczyźni leczeni lekiem Iclusig nie powinni płodzić dzieci w okresie leczenia. Podczas leczenia pacjenci muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji.
 Lek Iclusig można stosować podczas ciąży **tylko wtedy, gdy lekarz uzna to za bezwzględnie konieczne**, z uwagi na zagrożenie dla nienarodzonego dziecka.
- **Karmienie piersią**
 Należy przerwać karmienie piersią podczas leczenia lekiem Iclusig. Nie wiadomo, czy Iclusig przenika do mleka matki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Należy zachować szczególną ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ponieważ u pacjentów przyjmujących Iclusig mogą występować zaburzenia wzroku, zawroty głowy, senność i męczliwość.

Lek Iclusig zawiera laktozę

Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

3. Jak przyjmować lek Iclusig

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Lek Iclusig powinien być przepisywany przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu białaczki.

Iclusig dostępny jest w postaci:

- tabletki powlekanej 45 mg, co stanowi zalecaną dawkę.
- tabletki powlekanej 15 mg i tabletki powlekanej 30 mg, które umożliwiają dostosowanie dawki.

Zalecana dawka początkowa to jedna tabletka powlekana 45 mg raz na dobę.

Lekarz może zmniejszyć dawkę leku lub polecić pacjentowi tymczasowe przerwanie przyjmowania leku Iclusig, jeżeli:

- zostanie osiągnięta właściwa odpowiedź na leczenie;

- dojdzie do zmniejszenia liczby pewnego typu białych krwinek (neutrofili);
- dojdzie do zmniejszenia liczby płytek krwi;
- wystąpią ciężkie działania niepożądane nie dotyczące krwi:
 - zapalenie trzustki.
 - zwiększenie poziomu pewnych białek (lipazy lub amylazy) w surowicy.
- wystąpią problemy z sercem lub naczyniami krwionośnymi.
- wystąpią zaburzenia wątroby.

Po ustąpieniu lub opanowaniu takiego zdarzenia leczenie lekiem Iclusig może być wznowione w tej samej lub zmniejszonej dawce. Lekarz może oceniać reakcję pacjenta na leczenie w regularnych odstępach czasu.

Sposób stosowania

Tabletkę należy połknąć w całości, popijając szklanką wody. Tabletki mogą być przyjmowane jednocześnie z posiłkiem lub niezależnie od niego. Nie kruszyć ani nie rozpuszczać tabletek.

Nie połykać pojemnika z pochłaniaczem wilgoci znajdującego się w butelce.

Czas stosowania

Należy pamiętać, aby przyjmować Iclusig codziennie tak długo, jak zalecił lekarz. Jest to leczenie długookresowe.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Iclusig

W takiej sytuacji należy zgłosić to natychmiast swojemu lekarzowi.

Pominięcie przyjęcia leku Iclusig

Nie należy stosować podwójnej dawki leku w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Następną dawkę należy przyjąć o zwykłej porze.

Przerwanie stosowania leku Iclusig

Nie należy przerywać stosowania leku Iclusig bez zgody lekarza.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Wystąpienie działań niepożądanych jest bardziej prawdopodobne u pacjentów w wieku 65 i więcej lat.

Jeżeli u pacjenta wystąpi którekolwiek z następujących poważnych działań niepożądanych należy natychmiast poszukiwać pomocy lekarskiej.

W razie uzyskania nieprawidłowych wyników testów krwi należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Poważne działania niepożądane (często: mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 10 osób):

- zapalenie płuc (może powodować trudności w oddychaniu),
- zapalenie trzustki. W razie wystąpienia zapalenia trzustki należy zgłosić to natychmiast swojemu lekarzowi. Objawy to silny ból brzucha i pleców.
- gorączka, często z innymi objawami zakażenia, związana ze zmniejszeniem liczby białych krwinek,
- zawał serca (objawy obejmują: nagłe uczucie przyspieszonego bicia serca, ból w klatce piersiowej, duszność),
- zmiana następujących parametrów krwi:

- zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (objawy obejmują: osłabienie, zawroty głowy, zmęczenie),
- zmniejszenie liczby płytek krwi (objawy obejmują: zwiększoną skłonność do krwawienia lub powstawania sińców),
- zmniejszenie liczby białych krwinek zwanych neutrofilami (objawy obejmują: zwiększoną skłonność do zakażeń),
- zwiększenie poziomu białka w surowicy zwanego lipazą,
- zaburzenia rytmu serca, nieprawidłowe tętno,
- niewydolność serca (objawy obejmują: osłabienie, zmęczenie, obrzęk nóg),
- nieprzyjemny ucisk, uczucie pełności, ściskanie lub ból w klatce piersiowej (dławica piersiowa), ból w klatce piersiowej niezwiązany z sercem,
- nadciśnienie,
- zwężenie tętnic mózgowych,
- problemy z naczyniami krwionośnymi mięśnia sercowego,
- zakażenie krwi,
- opuchnięcie lub zaczerwienienie skóry wywołujące uczucie gorąca i tkliwości (zapalenie tkanki łącznej),
- odwodnienie,
- trudności w oddychaniu,
- płyn w obrębie klatki piersiowej (może powodować trudności w oddychaniu),
- biegunka,
- zakrzep krwi w żyłę głębokiej, nagła niedrożność żyły/żył, zakrzep krwi w naczyniu krwionośnym w płucu (objawy obejmują: uderzenia gorąca, zaczerwienienie skóry, zaczerwienienie twarzy, trudności w oddychaniu),
- udar mózgu (objawy obejmują: trudności w mówieniu, poruszaniu się, senność, migrenę, nieprawidłowe odczucia),
- zaburzenia krążenia krwi (objawy obejmują: ból w obrębie nóg lub rąk, oziębienie końcówek kończyn),
- zakrzep krwi w tętnicach głównych transportujących krew do głowy lub szyi (tętnica szyjna),
- zaparcie,
- zmniejszenie stężenia sodu we krwi,
- zwiększona skłonność do krwawienia lub powstawania sińców.

Inne możliwe działania niepożądane, jakie mogą wystąpić z podaną poniżej częstością:

Bardzo często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

- zakażenie górnych dróg oddechowych (może powodować trudności w oddychaniu),
- zmniejszenie łaknienia,
- bezsenność,
- ból głowy, zawroty głowy,
- kaszel,
- biegunka, wymioty, nudności,
- zwiększona aktywność enzymów wątrobowych we krwi, zwanych:
 - aminotransferaza alaninowa
 - aminotransferaza asparaginianowa
- wysypka, suchość skóry, swędzenie
- ból kości, stawów, mięśni, pleców, rąk lub nóg, kurcze mięśni,
- zmęczenie, nagromadzenie płynu w rękach i (lub) nogach, gorączka, ból.

Często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 10 osób):

- zapalenie mieszków włosowych, opuchnięcie i zaczerwienienie skóry lub warstwy podskórnej wywołujące uczucie gorąca i tkliwość,
- zmniejszenie czynności tarczycy,
- zatrzymanie płynów w organizmie,
- małe stężenie wapnia, fosforanów lub potasu we krwi,
- zwiększone stężenie cukru lub kwasu moczowego we krwi, duże stężenie tłuszczu (triglicerydów) we krwi,

- utrata masy ciała,
- mini udar,
- zaburzenia nerwów w rękach i (lub) nogach (często powodujące drętwienie i ból dłoni i stóp),
- ospałość, migrena,
- nasilenie lub osłabienie odczuwania dotyku lub czucia, nieprawidłowe odczucia, takie jak kłucie, mrowienie czy swędzenie,
- niewyraźne widzenie, suchość oczu, zakażenie oka, zaburzenia widzenia
- obrzęk tkanki powiek lub wokół oczu spowodowany przez nadmiar płynów w organizmie.
- kołatanie serca,
- ból jednej lub obu nóg podczas chodzenia lub wysiłku fizycznego ustępujący po kilku minutach odpoczynku,
- uderzenia gorąca, zaczerwienienie skóry,
- krwawienia z nosa, trudności w wydawaniu dźwięków, nadciśnienie w płucach,
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i trzustkowych we krwi:
 - amylazy,
 - fosfatazy zasadowej,
 - gamma-glutamylotranspeptydazy.
- zgaga spowodowana zarzucaniem soku żołądkowego do przełyku (refluksem), zapalenie jamy ustnej, rozdęcie brzucha, dyskomfort w jamie brzusznej lub niestrawność, suchość w ustach,
- krwawienie z żołądka (objawy obejmują: ból żołądka, wymioty krwistą treścią),
- zwiększony poziom bilirubiny - żółtego produktu metabolizmu barwnika krwi - we krwi (objawy obejmują: ciemny, bursztynowy moczu),
- ból w obrębie układu kostnego lub szyi,
- wysypka na skórze, łuszczenie się skóry, nieprawidłowe zgrubienie skóry, zaczerwienienie skóry, tworzenie się sińców, ból skóry, zmiany koloru skóry, wypadanie włosów,
- obrzęk tkanek twarzy spowodowany przez nadmiar płynów,
- pocenie się w nocy, nasilona potliwość,
- trudności z osiągnięciem lub utrzymaniem erekcji,
- dreszcze, choroba grypopodobna.

Niezbyst często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 100 osób):

- zaburzenia metaboliczne spowodowane produktami rozpadu umierających komórek nowotworowych,
- krwawienie wewnątrzmożgowe,
- niedrożność naczyń krwionośnych oka,
- problemy z sercem, ból po lewej stronie klatki piersiowej, zaburzenia czynności lewej komory serca,
- zwężenie naczyń krwionośnych, słabe krążenie krwi, nagły wzrost ciśnienia krwi,
- zwężenie tętnicy nerkowej (zwężenie naczyń krwionośnych dochodzących do jednej lub obu nerek),
- problemy z krążeniem krwi w śledzionie,
- uszkodzenie wątroby, żółtaczką (objawy obejmują: zażółcenie skóry i oczu),
- ból głowy, splątanie, napady drgawek i utrata widzenia, które mogą być objawami schorzenia mózgu określanego jako zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES).

Częstość nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- nawrót (reaktywacja) zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (zakażenia wątroby) u pacjentów, którzy przebyli tę chorobę w przeszłości,
- niepokojące wysypki skórne obejmujące powstawanie pęcherzy lub łuszczenie się skóry, rozprzestrzeniające się na całym ciele i związane ze zmęczeniem. Należy niezwłocznie poinformować lekarza w przypadku wystąpienia tych objawów,
- powiększenie i osłabienie ściany naczynia krwionośnego lub rozdarcie ściany naczynia krwionośnego (tętniak i rozwarstwienie tętnicy).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać

bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Iclusig

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie butelki i na pudełku po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w oryginalnym pojemniku w celu ochrony przed światłem.

Butelka zawiera jeden zapieczętowany plastikowy pojemnik zawierający pochłaniacz wilgoci na bazie sita molekularnego. Nie usuwać pojemnika z butelki. Nie połykać pojemnika z pochłaniaczem wilgoci.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Iclusig

- Substancją czynną leku jest ponatynib.
Każda tabletka powlekana 15 mg zawiera 15 mg ponatynibu (w postaci chlorowodoru).
Każda tabletka powlekana 30 mg zawiera 30 mg ponatynibu (w postaci chlorowodoru).
Każda tabletka powlekana 45 mg zawiera 45 mg ponatynibu (w postaci chlorowodoru).
- Pozostałe składniki to laktoza jednowodna, celuloza mikrokryształiczna, glikolan sodowo-skrobiowy, krzemionka koloidalna bezwodna, stearynian magnezu, talk, makrogol 4000, alkohol poliwinylowy, dwutlenek tytanu (E171). Patrz punkt 2 „Lek Iclusig zawiera laktozę”.

Jak wygląda lek Iclusig i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane leku Iclusig są białe, okrągłe i zaokrąglone z dolnej i górnej strony.

Tabletki powlekane leku Iclusig 15 mg mają około 6 mm średnicy i oznaczone są symbolem „A5” z jednej strony.

Tabletki powlekane leku Iclusig 30 mg mają około 8 mm średnicy i oznaczone są symbolem „C7” z jednej strony.

Tabletki powlekane leku Iclusig 45 mg mają około 9 mm średnicy i oznaczone są symbolem „AP4” z jednej strony.

Lek Iclusig dostępny jest w plastikowych buteleczkach, z których każda zawiera jeden pojemnik zawierający pochłaniacz wilgoci na bazie sita molekularnego. Butelki są zapakowane w tekturowe pudełko.

Butelki z lekiem Iclusig 15 mg zawierają 30, 60 lub 180 tabletek powlekanych.

Butelki z lekiem Iclusig 30 mg zawierają 30 tabletek powlekanych.

Butelki z lekiem Iclusig 45 mg zawierają 30 lub 90 tabletek powlekanych.

Niektóre wielkości opakowań mogą nie być dostępne w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Incyte Biosciences Distribution B.V.

Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holandia

Wytwórca

Haupt Pharma Amareg GmbH
Donaustauer Str. 378
93055 Regensburg
Niemcy

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holandia

Tjoapack Netherlands B.V.
Nieuwe Donk 9
4879 AC Etten-Leur
Holandia

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}.

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.