

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija videti odeljak 4.8.

1. IME LEKA

IBRANCE®, 75 mg, kapsule, tvrde
IBRANCE®, 100 mg, kapsule, tvrde
IBRANCE®, 125 mg, kapsule, tvrde

INN: palbociklib

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

IBRANCE, 75 mg, kapsule, tvrde

Jedna kapsula, tvrda sadrži 75 mg palbocikliba.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna kapsula, tvrda sadrži 56 mg laktoze, monohidrat.

IBRANCE, 100 mg, kapsule, tvrde

Jedna kapsula, tvrda sadrži 100 mg palbocikliba.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna kapsula, tvrda sadrži 74 mg laktoze, monohidrat.

IBRANCE, 125 mg, kapsule, tvrde

Jedna kapsula, tvrda sadrži 125 mg palbocikliba.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna kapsula, tvrda sadrži 93 mg laktoze, monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

IBRANCE, 75 mg, kapsula, tvrda

Tvrde neprovidne kapsule, svetlonarandžastog tela (sa oznakom „PBC 75“ bele boje) i svetlonarandžaste kape (sa oznakom „Pfizer“ bele boje). Dužina kapsule iznosi $18,0 \pm 0,3$ mm.

IBRANCE, 100 mg, kapsula, tvrda

Tvrde neprovidne kapsule, svetlonarandžastog tela (sa oznakom „PBC 100“ bele boje) i kape boje karamele (sa oznakom „Pfizer“ bele boje). Dužina kapsule iznosi $19,4 \pm 0,3$ mm.

IBRANCE, 125 mg, kapsula, tvrda

Tvrde neprovidne kapsule, tela boje karamele (sa oznakom „PBC 125“ bele boje) i kape boje karamele (sa oznakom „Pfizer“ bele boje). Dužina kapsule iznosi $21,7 \pm 0,3$ mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek IBRANCE je indikovano za lečenje lokalno uznapredovalog ili metastatskog karcinoma dojke, pozitivnog na hormonski receptor (HR) i negativnog na receptor humanog epidermalnog faktora rasta 2 (HER2):

- u kombinaciji sa inhibitorom aromataze;
- u kombinaciji sa fulvestrantom kod žena koje su prethodno primale endokrinu terapiju (videti odeljak 5.1).

Kod žena u premenopauzi ili perimenopauzi, endokrinu terapiju treba kombinovati sa agonistom hormona oslobađanja luteinizirajućeg hormona (agonistom LHRH).

4.2. Doziranje i način primene

Terapiju lekom IBRANCE treba započeti i sprovesti pod nadzorom lekara sa iskustvom u primeni antikancerskih lekova.

Doziranje

Preporučena doza je 125 mg palbocikliba jednom dnevno tokom 21 uzastopnog dana, nakon čega sledi pauza u uzimanju leka od 7 dana (režim 3/1), što predstavlja kompletan ciklus od 28 dana. Terapija lekom IBRANCE treba da traje sve dok pacijentkinja ima kliničku korist od terapije, odnosno do pojave neprihvatljive toksičnosti.

Kada se primenjuje istovremeno sa palbociklibom, preporučena doza letrozola je 2,5 mg oralno jednom dnevno tokom čitavog ciklusa od 28 dana. Molimo, videti Sažetak karakteristika leka za letrozol. Terapija žena u premenopauzi/perimenopauzi kombinacijom palbocikliba i letrozola uvek zahteva primenu agonista hormona oslobađanja luteinizirajućeg hormona (agonistom LHRH) (videti odeljak 4.4).

Kada se primenjuje istovremeno sa palbociklibom, preporučena doza fulvestranta je 500 mg intramuskularno na Dan 1., 15., 29. i jednom mesečno po isteku tog perioda. Molimo, videti Sažetak karakteristika leka za fulvestrant. Pre početka terapije kombinacijom palbocikliba i fulvestranta, kao i tokom trajanja terapije, žene u premenopauzi/perimenopauzi treba da primaju agoniste LHRH u skladu sa lokalnom kliničkom praksom.

Pacijentkinje treba savetovati da uzimaju dozu leka u približno isto vreme svakog dana. Ako je pacijentkinja povratila ili zaboravila da uzme lek, ne treba da uzima dodatnu dozu tog dana. Potrebno je da uzme sledeću propisanu dozu u uobičajeno vreme.

Prilagođavanje doze

Dozu leka IBRANCE treba prilagoditi u skladu sa bezbednošću i podnošljivošću kod svake pacijentkinje pojedinačno.

Zbrinjavanje nekih neželjenih reakcija može da zahteva privremeno obustavljanje/odlaganje uzimanja leka i/ili smanjenje doze ili trajni prestanak uzimanja leka u skladu sa shemom za smanjivanje doze, kao što je navedeno u Tabelama 1, 2 i 3 (videti odeljke 4.4 i 4.8).

Tabela 1. Prilagođavanje doze leka IBRANCE u slučaju neželjenih reakcija

Nivo doze	Doza
Preporučena doza	125 mg dnevno
Prvo smanjenje doze	100 mg dnevno
Drugo smanjenje doze	75 mg dnevno*

*Ako je potrebno dodatno smanjenje doze ispod 75 mg dnevno, terapiju treba obustaviti.

Pre početka terapije lekom IBRANCE treba obaviti kompletne laboratorijske analize krvi na početku svakog ciklusa, kao i 15-tog dana prva 2 ciklusa i kasnije kada je to klinički indikovano.

Kod pacijenata koji su u prvih 6 ciklusa razvili neutropeniju najviše gradusa 1 ili 2, za naredne cikluse treba svaka tri meseca obaviti kompletne laboratorijske analize krvi, pre početka ciklusa i kada je to klinički indikovano.

Terapija lekom IBRANCE se preporučuje kod pacijentkinja kod kojih je ukupan broj neutrofila (engl. *absolute neutrophil counts* - ANC) $\geq 1000/\text{mm}^3$, a broj trombocita $\geq 50000/\text{mm}^3$.

Tabela 2. Prilagođavanje doze leka IBRANCE i postupci kod lečenja hematološke toksičnosti

CTCAE gradus	Prilagođavanja doze
Gradus 1 ili 2	Nije potrebno prilagođavati dozu.
Gradus 3 ^a	<p><u>1. dan ciklusa:</u> Obustaviti primenu leka IBRANCE sve do oporavka na gradus ≤ 2 i ponoviti kompletnu laboratorijsku analizu krvi tokom 1 nedelje. Nakon oporavka na gradus ≤ 2, započeti novi ciklus primenom <i>iste doze</i>.</p> <p><u>15. dan prva 2 ciklusa:</u> Ukoliko se 15-og dana ustanovi gradus 3, nastaviti primenu leka IBRANCE u trenutnoj dozi kako bi se dovršio ciklus i ponoviti kompletnu laboratorijsku analizu krvi 22. dana. Ukoliko se 22-og dana ustanovi gradus 4, videti dole navedene smernice za prilagođavanje doze za gradus 4.</p> <p>Razmotriti smanjenje doze u slučaju produženog oporavka (više od 1 nedelje) od neutropenije gradusa 3 ili rekurentne neutropenije gradusa 3 prvog dana narednih ciklusa.</p>
Gradus 3 ANC ^b (< 1000 do $500/\text{mm}^3$) + povišena temperatura $\geq 38,5^\circ\text{C}$ i/ili infekcija	U bilo kom trenutku: Obustaviti primenu leka IBRANCE sve do oporavka na gradus ≤ 2 . Nastaviti sa primenom naredne niže doze.
Gradus 4 ^a	U bilo kom trenutku: Obustaviti primenu leka IBRANCE sve do oporavka na gradus ≤ 2 . Nastaviti sa primenom naredne niže doze.

Gradusi definisani prema CTCAE verzija 4.0.

ANC = ukupan broj neutrofila (engl. *absolute neutrophil counts*); CTCAE = Kriterijumi standardne terminologije za neželjene događaje (engl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*); LLN = donja granica normale (engl. *lower limit of normal*).

^a Ova tabela važi za sve hematološke neželjene reakcije izuzev limfopenije (osim ako je povezana sa kliničkim događajima, npr. oportunističke infekcije).

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

Tabela 3. Prilagođavanje doze leka IBRANCE i postupci kod lečenja nehematološke toksičnosti

CTCAE gradus	Prilagođavanja doze
Gradus 1 ili 2	Nije potrebno prilagođavati dozu.
Nehematološka toksičnost gradusa ≥ 3 (perzistentna uprkos lečenju)	Obustaviti primenu leka sve do smanjenja simptoma na: <ul style="list-style-type: none"> • gradus ≤ 1; • gradus ≤ 2 (ako ne predstavlja bezbednosni rizik za pacijenta) Nastaviti sa primenom naredne niže doze.

Gradusi definisani prema CTCAE verzija 4.0.

CTCAE = Kriterijumi standardne terminologije za neželjene događaje (engl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*).

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Nije potrebno prilagođavati dozu leka IBRANCE kod pacijentkinja starijih od 65 godina (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavanje doze leka IBRANCE kod pacijentkinja sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* klasa A i B). Kod pacijentkinja sa teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* klasa C), preporučena doza leka IBRANCE je 75 mg jednom dnevno pri režimu 3/1 (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze leka IBRANCE kod pacijentkinja sa blagim, umerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina $[CrCl] \geq 15$ mL/min). Nema dovoljno raspoloživih podataka kod pacijentkinja na hemodijalizi da bi se dale preporuke za prilagođavanje doze u toj populaciji (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka IBRANCE kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu utvrđene. Nema dostupnih podataka.

Način primene

Lek IBRANCE je namenjen za oralnu upotrebu. Ovaj lek treba da se uzima sa hranom, najbolje uz obrok, kako bi se obezbedila odgovarajuća izloženost palbociklibu (videti odeljak 5.2). Palbociklib ne treba uzimati sa grejpfutom ili sokom od grejpfruta (videti odeljak 4.5).

Kapsule leka IBRANCE treba progutati cele (ne smeju se žvakati, mrviti ili otvarati pre nego što se progutaju). Kapsule ne treba uzimati ako su polomljene, napukle ili na drugi način oštećene.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Upotreba preparata koji sadrže kantarion (videti odeljak 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Žene u premenopauzi/perimenopauzi

Primena leka IBRANCE u kombinaciji sa inhibitorom aromataze kod žena u premenopauzi/perimenopauzi zahteva ablaciju jajnika ili supresiju jajnika primenom LHRH agonista zbog mehanizma dejstva inhibitora aromataze. Primena palbocikliba u kombinaciji sa fulvestrantom kod žena u premenopauzi/perimenopauzi ispitivana je samo kada se istovremeno primenjuju i LHRH agonisti.

Teška visceralna bolest

Efikasnost i bezbednost palbocikliba nije ispitivana kod pacijentkinja sa teškom visceralnom bolešću (videti odeljak 5.1).

Hematološki poremećaji

Kod pacijentkinja kod kojih se razvije neutropenija gradusa 3 ili 4 potrebno je obustaviti terapiju, smanjiti dozu ili odložiti započinjanje ciklusa terapije. Takođe je potrebno obezbediti odgovarajuće praćenje (videti odeljke 4.2 i 4.8).

Infekcije

Pacijentkinje na terapiji lekom IBRANCE mogu biti podložne razvoju infekcija zbog mijelosupresivnog dejstva leka.

Učestalija prijava infekcija kod pacijentkinja na terapiji lekom IBRANCE zabeležena je u randomizovanim kliničkim studijama u poređenju sa pacijentkinjama iz uporedne grupe. Infekcije gradusa 3 su prijavljene kod 4,5%, a gradusa 4 kod 0,7% pacijentkinja na terapiji lekom IBRANCE u kombinaciji sa bilo kojim lekom (videti odeljak 4.8).

Pacijentkinje treba pratiti da bi se uočili mogući znaci i simptomi infekcije i primenila odgovarajuća terapija (videti odeljak 4.2).

Lekari treba da upozore pacijentkinje da odmah prijave epizode povišene telesne temperature.

Oštećenje funkcije jetre

Lek IBRANCE treba primenjivati sa oprezom kod pacijentkinja sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre uz pažljivo praćenje znakova toksičnosti (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Lek IBRANCE treba primenjivati sa oprezom kod pacijentkinja sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega, uz pažljivo praćenje znakova toksičnosti (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Istovremena terapija CYP3A4 inhibitorima ili induktorima

Snažni CYP3A4 inhibitori mogu dovesti do povećane toksičnosti palbocikliba (videti odeljak 4.5). Istovremenu primenu snažnih CYP3A inhibitora treba izbegavati tokom terapije palbociklibom. Istovremena primena se može uzeti u obzir samo nakon pažljive procene mogućih koristi i rizika. Ako je istovremena primena sa snažnim CYP3A inhibitorima neophodna, dozu leka IBRANCE treba smanjiti na 75 mg jednom dnevno. Nakon prekida primene snažnog inhibitora, dozu leka IBRANCE treba povećati (posle perioda od 3–5 poluvremena eliminacije inhibitora) na dozu koja je primenjivana pre početka terapije snažnim inhibitorom CYP3A (videti odeljak 4.5).

Istovremena primena CYP3A induktora može dovesti do smanjene izloženosti palbociklibu i time do izostanka efikasnosti leka. Iz tog razloga treba izbegavati istovremenu primenu palbocikliba sa snažnim CYP3A4 induktorima. Nije potrebno prilagođavanje doze prilikom istovremene primene palbocikliba sa umerenim CYP3A induktorima (videti odeljak 4.5).

Žene u reproduktivnom periodu ili njihovi partneri

Žene u reproduktivnom periodu, kao i njihovi muški partneri, moraju da koriste visokoefikasne metode kontracepcije tokom terapije lekom IBRANCE (videti odeljak 4.6).

Laktoza

Ovaj lek sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Palbociklib se primarno metaboliše putem CYP3A i sulfotransferaze SULT2A1. Palbociklib pokazuje slabu i vremenski zavisnu CYP3A inhibiciju u *in vivo* uslovima.

Efekat drugih lekova na farmakokinetiku palbocikliba

Efekat CYP3A inhibitora

Istovremena primena višestrukih doza itrakonazola od po 200 mg sa jednom dozom palbocikliba od 125 mg povećala je ukupnu izloženost palbociklibu (PIK_{inf}) za približno 87% i maksimalnu koncentraciju (C_{max}) palbocikliba za približno 34%, u odnosu na jednu dozu palbocikliba od 125 mg koja je primenjena kao monoterapija.

Istovremenu primenu snažnih CYP3A inhibitora, uključujući klaritromicin, indinavir, itrakonazol, ketokonazol, lopinavir/ritonavir, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, sakvinavir, telaprevir, telitromicin i vorikonazol, kao i grejpfrut i sok od grejpfruta treba izbegavati (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Nije potrebno prilagođavanje doze prilikom istovremene primene sa blagim i umerenim CYP3A inhibitorima.

Efekat CYP3A induktora

Istovremena primena višestrukih doza rifampicina od po 600 mg sa jednom dozom palbocikliba od 125 mg smanjila je PIK_{inf} palbocikliba za 85%, i C_{max} palbocikliba za 70%, u odnosu na jednu dozu palbocikliba od 125 mg koja je primenjena samostalno.

Istovremenu primenu snažnih CYP3A induktora, uključujući karbamazepin, enzalutamid, fenitoin, rifampicin i kantaron treba izbegavati (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Istovremena primena višestrukih dnevnih doza od 400 mg modafinila, umerenog CYP3A induktora, sa jednom dozom leka IBRANCE od 125 mg smanjila je PIK_{inf} palbocikliba za 32% i C_{max} palbocikliba za 11% u odnosu na jednu dozu leka IBRANCE od 125 mg koja je primenjena samostalno. Nije potrebno prilagođavanje doze prilikom istovremene primene sa umerenim CYP3A induktorima (videti odeljak 4.4).

Efekat antacida

U uslovima sitosti (unos obroka sa umerenim sadržajem masti), istovremena primena višestrukih doza inhibitora protonske pumpe (IPP) rabeprazola sa jednom dozom leka IBRANCE od 125 mg smanjila je C_{max} palbocikliba za 41%, ali je imala ograničeni uticaj na PIK_{inf} (smanjenje od 13%) u poređenju sa jednom dozom leka IBRANCE od 125 mg koja je primenjena samostalno.

U uslovima gladovanja, istovremena primena višestrukih doza inhibitora protonske pumpe (IPP) rabeprazola sa jednom dozom leka IBRANCE od 125 mg smanjila je PIK_{inf} palbocikliba za 62% i C_{max} palbocikliba za 80%. Iz tog razloga se preporučuje uzimanje leka IBRANCE sa hranom, najbolje uz obrok (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Ne očekuje se da će antagonisti H₂-receptora ili lokalni antacidi imati klinički značajno dejstvo na izloženost palbociklibu prilikom uzimanja palbocikliba sa hranom, s obzirom da je dejstvo antagonista H₂-receptora i lokalnih antacida na želudačni pH slabije nego dejstvo inhibitora protonske pumpe.

Efekat palbocikliba na farmakokinetiku drugih lekova

Palbociklib pokazuje slabu, vremenski zavisnu CYP3A inhibiciju prilikom primene dnevne doze od 125 mg u stanju ravnoteže. Istovremena primena višestrukih doza palbocikliba sa midazolamom povećala je PIK_{inf} midazolama za 61% i C_{max} midazolama za 37%, u poređenju sa primenom samo midazolama.

Lek IBRANCE može da poveća izloženost lekovima sa uskim terapijskim indeksom koji su supstrati CYP3A (npr. alfentanil, ciklosporin, dihidroergotamin, ergotamin, everolimus, fentanil, pimozid, hinidin, sirolimus i takrolimus), pa može biti potrebno smanjenje doze ovih lekova.

Lek-lek interakcije palbocikliba i letrozola

Podaci iz procene interakcija lekova u okviru kliničkog ispitivanja kod pacijentkinja sa karcinomom dojke, ukazuju na to da nema interakcija između palbocikliba i letrozola kada se ova dva leka primenjuju istovremeno.

Efekat tamoksifena na izloženost palbociklibu

Podaci iz procene interakcija lekova kod zdravih muških ispitanika ukazuju na to da su izloženosti palbociklibu bile uporedive prilikom istovremene primene jedne doze palbocikliba sa višestrukim dozama tamoksifena i prilikom primene palbocikliba kao monoterapije.

Lek-lek interakcije palbocikliba i fulvestranta

Podaci iz kliničkog ispitivanja kod pacijentkinja sa karcinomom dojke ukazuju na to da nema klinički značajnih interakcija između palbocikliba i fulvestranta kada se ova dva leka primenjuju istovremeno.

Interakcije palbocikliba i oralnih kontraceptiva

Ispitivanja interakcija palbocikliba i oralnih kontraceptiva nisu sprovedena (videti odeljak 4.6).

In vitro ispitivanja sa transporterima

Na osnovu *in vitro* podataka, očekuje se da palbociklib inhibira intestinalni transport posredovan P-glikoproteinom (P-gp), kao i transport koji je posredovan proteinom rezistencije na karcinom dojke (BCRP). Iz tog razloga istovremena primena palbocikliba sa lekovima koji su supstrati P-gp (npr. digoksin, dabigatran, kolhicin) ili BCRP (npr. pravastatin, rosuvastatin, sulfasalazin) može da poveća njihovo terapijsko dejstvo i neželjene reakcije.

Na osnovu *in vitro* podataka, smatra se da palbociklib može da inhibira preuzimanje organskog katjonskog transportera OCT1 i time da poveća izloženost lekovima koji su supstrati ovog transportera (npr. metformin).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu/kontracepcija

Žene u reproduktivnom periodu koje primaju ovaj lek, kao i njihovi muški partneri, moraju da koriste odgovarajuće kontraceptivne metode (npr. dvostruka mehanička kontracepcija) tokom terapije i najmanje 3 nedelje nakon završetka terapije (kod žena), odnosno 14 nedelja (kod muškaraca) (videti odeljak 4.5).

Trudnoća

Nema podataka o primeni palbocikliba kod trudnica ili su ti podaci ograničeni. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Primena leka IBRANCE se ne preporučuje tokom trudnoće, kao ni kod žena u reproduktivnom periodu koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Uticaj palbocikliba na lučenje mleka, njegovo prisustvo u mleku i uticaj na odojče nisu ispitivani kod ljudi ni životinja. Nije poznato da li se palbociklib izlučuje u majčino mleko. Pacijentkinje koje su na terapiji palbociklibom ne smeju da doje.

Plodnost

U pretkliničkim reproduktivnim studijama nije zabeležen uticaj na estrogenski ciklus (kod ženki pacova) ili parenje i plodnost kod pacova (ženki ili mužjaka). Međutim, ne postoje klinički podaci o plodnosti kod ljudi. Nalazi muških reproduktivnih organa (degeneracija seminiferih tubula testisa, epididimalna hipospermija,

manja pokretljivost spermatozoida i smanjena gustina sperme, kao i smanjena sekrecija iz prostate) u pretkliničkim ispitivanjima bezbednosti leka ukazuju da terapija palbociklibom može imati negativan uticaj na plodnost kod muškaraca (videti odeljak 5.3). Iz tog razloga muškarci treba da razmotre prezervaciju sperme pre početka terapije lekom IBRANCE.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek IBRANCE ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Međutim, lek IBRANCE može da izazove zamor, pa je potreban oprez prilikom upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Ukupni profil bezbednosti leka IBRANCE zasniva se na objedinjenim podacima kod 872 pacijentkinje sa HR-pozitivnim, HER2-negativnim, uznapredovalim ili metastatskim karcinomom dojke koje su primale palbociklib u kombinaciji sa endokrinom terapijom (N=527 u kombinaciji sa letrozolom i N=345 u kombinaciji sa fulvestrantom) u randomizovanim kliničkim studijama.

Najčešće ($\geq 20\%$) neželjene reakcije bilo kog gradusa kod pacijentkinja koje su primale palbociklib u randomizovanim kliničkim studijama bile su neutropenija, infekcije, leukopenija, zamor, mučnina, stomatitis, anemija, alopecija i dijareja. Najčešće ($\geq 2\%$) neželjene reakcije na palbociklib gradusa ≥ 3 bile su neutropenija, leukopenija, anemija, zamor i infekcije.

Smanjenje ili modifikovanje doze usled bilo koje neželjene reakcije zabeleženo je kod 34,4% pacijentkinja koje su primale lek IBRANCE u randomizovanim kliničkim studijama, bez obzira na to sa kojim lekom je kombinovan.

Trajni prekid terapije usled bilo koje neželjene reakcije zabeležen je kod 4,1% pacijentkinja koje su primale lek IBRANCE u randomizovanim kliničkim studijama, bez obzira na to sa kojim lekom je kombinovan.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

U Tabeli 4 prikazane su neželjene reakcije dobijene na osnovu objedinjenih podataka iz 3 randomizovane studije. Medijana trajanja terapije palbociklibom kod objedinjenih podataka iznosila je 12,7 meseci.

U Tabeli 5 su prikazana odstupanja u laboratorijskim nalazima koja su zabeležena u objedinjenim podacima prikupljenim iz 3 randomizovana ispitivanja.

Neželjene reakcije su navedene prema klasifikaciji sistema organa i kategorijama učestalosti. Kategorije učestalosti definisane su kao: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) i povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$).

Tabela 4. Neželjene reakcije dobijene na osnovu objedinjenih podataka iz 3 randomizovane studije (N=872)

Klasa sistema organa Učestalost Preporučeni termin	Svi gradusi n (%)	Gradus 3 n (%)	Gradus 4 n (%)
Infekcije i infestacije <i>Veoma često</i> Infekcije ^b	477 (54,7)	39 (4,5)	6 (0,7)
Poremećaji krvi i limfnog sistema <i>Veoma često</i>			
Neutropenija ^c	703 (80,6)	482 (55,3)	88 (10,1)
Leukopenija ^d	394 (45,2)	228 (26,1)	5 (0,6)
Anemija ^e	241 (27,6)	38 (4,4)	2 (0,2)
Trombocitopenija ^f	166 (19,0)	14 (1,6)	3 (0,3)

<i>Često</i> Febrilna neutropenija	14 (1,6)	10 (1,1)	1 (0,1)
Poremećaji metabolizma i ishrane			
<i>Veoma često</i> Smanjenje apetita	138 (15,8)	7 (0,8)	0 (0,0)
Poremećaji nervnog sistema			
<i>Često</i> Dizgeuzija	74 (8,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Poremećaji oka			
<i>Često</i> Zamućenje vida	38 (4,4)	1 (0,1)	0 (0,0)
Pojačana sekrecija suza	50 (5,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Suvoća očiju	31 (3,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji			
<i>Često</i> Epistaksa	73 (8,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gastrointestinalni poremećaji			
<i>Veoma često</i> Stomatitis ^g	252 (28,9)	6 (0,7)	0 (0,0)
Mučnina	298 (34,2)	3 (0,3)	0 (0,0)
Dijareja	214 (24,5)	9 (1,0)	0 (0,0)
Povraćanje	149 (17,1)	4 (0,5)	0 (0,0)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			
<i>Veoma često</i> Osip ^h	144 (16,5)	6 (0,7)	0 (0,0)
Alopecija	226 (25,9)	N/A	N/A
<i>Često</i> Suvoća kože	82 (9,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene			
<i>Veoma često</i> Zamor	342 (39,2)	20 (2,3)	2 (0,2)
Astenija	112 (12,8)	12 (1,4)	0 (0,0)
Pireksija	108 (12,4)	1 (0,1)	0 (0,0)
Ispitivanja			
<i>Često</i> Povećane vrednosti ALT	70 (8,0)	15 (1,7)	1 (0,1)
Povećane vrednosti AST	75 (8,6)	22 (2,5)	0 (0,0)

ALT = alanin-aminotransferaza; AST = aspartat-aminotransferaza; N/n = broj pacijenata; N/A=nije primenljivo.

^a Preporučeni termini (PT) navedeni su u skladu sa MedDRA 17.1.

^b Infekcije obuhvataju sve preporučene termine sadržane u delu Infekcije i infestacije u sklopu Klasifikacije sistema organa.

^c Neutropenija obuhvata sledeće preporučene termine: Neutropenija, smanjen broj neutrofila.

^d Leukopenija obuhvata sledeće preporučene termine: Leukopenija, smanjen broj leukocita.

^e Anemija obuhvata sledeće preporučene termine: Anemija, smanjen hemoglobin, smanjen hematokrit.

^f Trombocitopenija obuhvata sledeće preporučene termine: Trombocitopenija, smanjen broj trombocita.

^g Stomatitis obuhvata sledeće preporučene termine: Aftozni stomatitis, heilitis, glositis, glosodinija, ulceracije usta, upala sluznice, bol u ustima, orofaringealna nelagoda, orofaringealni bol, stomatitis.

^h Osip obuhvata sledeće preporučene termine: Osip, makulopapularni osip, pruritični osip, eritematozni osip, papularni osip, dermatitis, akneiformni dermatitis, toksična erupcija na koži.

Tabela 5. Odstupanja u laboratorijskim nalazima koja su zabeležena u objedinjenim podacima prikupljenim iz 3 randomizovana ispitivanja (N=872)

Odstupanja u laboratorijskim nalazima	Ibrance u kombinaciji sa letrozolom ili fulvestrantom			Komparativne grupe*		
	Svi gradusi %	Gradus 3 %	Gradus 4 %	Svi gradusi %	Gradus 3 %	Gradus 4 %
Smanjen broj leukocita	97,2	39,6	0,9	25,5	0,2	0,2
Smanjen broj neutrofila	95,5	55,9	10,4	17,2	1,1	0,6
Anemija	78,6	4,8	N/A	40,5	2,2	N/A

Smanjen broj trombocita	62,6	1,6	0,6	12,7	0,2	0,0
Povećane vrednosti AST	48,4	3,3	0,0	40,8	1,9	0,0
Povećane vrednosti ALT	40,8	2,2	0,1	31,1	0,2	0,0

WBC - bele krvne ćelije (engl. *white blood cells*); AST - aspartat aminotransferaza; ALT - alanin aminotransferaza; N - broj pacijenata; N/A - nije aplikabilno.

Napomena: Laboratorijski nalazi su definisani prema ozbiljnosti na osnovu gradusa NCI CTCAE (engl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* - Kriterijumi standardne terminologije za neželjene događaje Nacionalnog instituta za kancer) verzija 4.0

* letrozol ili fulvestrant

Opis odabranih neželjenih reakcija

Generalno, neutropenija bilo kog gradusa prijavljena je kod 703 pacijentkinje (80,6%) koje su primale lek IBRANCE bez obzira u kojoj kombinaciji, s tim što je neutropenija gradusa 3 prijavljena kod 482 (55,3%) pacijentkinje, a neutropenija gradusa 4 kod 88 (10,1%) pacijentkinja (videti Tabelu 4).

Medijana vremena do prve epizode neutropenije bilo kog gradusa iznosila je 15 dana (12-700 dana), a medijana trajanja neutropenije gradusa ≥ 3 iznosila je 7 dana u 3 randomizovane kliničke studije.

Febrilna neutropenija prijavljena je kod 0,9% pacijentkinja koje su primale lek IBRANCE u kombinaciji sa fulvestrantom, kao i kod 2,1% pacijentkinja koje su primale palbociklib u kombinaciji sa letrozolom.

Febrilna neutropenija je prijavljena kod približno 2% pacijentkinja koje su bile izložene leku IBRANCE u svim kliničkim studijama.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 fax: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

U slučaju predoziranja palbociklibom mogu se javiti i gastrointestinalna toksičnost (npr. mučnina, povraćanje) i hematološka toksičnost (npr. neutropenija), što zahteva primenu opštih suportivnih mera.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Ostali antineoplastici; inhibitori protein kinaze.

ATC šifra: L01XE33

Mehanizam dejstva

Palbociklib je visoko selektivni, reverzibilni inhibitor ciklin-zavisnih kinaza 4 i 6 (CDK). Ciklin D1 i CDK4/6 predstavljaju deo silaznog toka višestrukog signalnog puta koji dovodi do proliferacije ćelija.

Farmakodinamsko dejstvo

Palbociklib smanjuje proliferaciju ćelija inhibicijom CDK4/6 i posledičnom blokadom prelaska ćelije iz G1 u S fazu ćelijskog ciklusa. Ispitivanje palbocikliba u panelu molekularno profilisanih ćelijskih linija karcinoma dojke pokazuje visoku aktivnost protiv luminalnog karcinoma dojke, naročito kod ER-pozitivnih karcinoma dojke. U ispitivanim ćelijskim linijama gubitak retinoblastoma (Rb) se povezuje sa gubitkom aktivnosti palbocikliba. Dostupni klinički podaci su navedeni u odeljku o kliničkoj efikasnosti i bezbednosti (videti odeljak 5.1). Analizom mehanizma dejstva utvrđeno je da kombinacija palbocikliba i antiestrogenih lekova pojačava reaktivaciju retinoblastoma (Rb) putem inhibicije Rb fosforilacije, što dovodi do smanjene E2F signalizacije i zastoja ćelijskog rasta. *In vivo* ispitivanja na modelu ksenografta pacijentkinja obolelih od ER-pozitivnog karcinoma dojke (HBCx-34), pokazala su da je kombinacija palbocikliba i letrozola dodatno povećala inhibiciju Rb fosforilacije, i posledično umanjila silaznu signalizaciju i dozno-zavisni rast tumora. Ispitivanja o značaju ekspresije Rb na aktivnost palbocikliba u svežim uzorcima tumora su u toku.

Srčana elektrofiziologija

Efekat palbocikliba na QT interval korigovan za srčani ritam (QTc) procenjen je na osnovu vremenski povezane promene elektrokardiograma (EKG) koji je procenjivao promenu u odnosu na početnu vrednost, kao i na osnovu odgovarajućih farmakokinetičkih podataka kod 77 pacijentkinja sa uznapredovalim karcinomom dojke. Palbociklib nije produžio QTc interval do bilo koje klinički značajne vrednosti pri preporučenoj dozi od 125 mg dnevno (režim 3/1).

Klinička efikasnost i bezbednost

Randomizovana studija faze 3 PALOMA-2: IBRANCE u kombinaciji sa letrozolom

Efikasnost kombinovane terapije palbociklibom i letrozolom u poređenju sa primenom letrozola i placeba procenjena je u međunarodnoj, randomizovanoj, dvostruko slepoj, placebo kontrolisanoj multicentričnoj studiji sa paralelnim grupama kod pacijentkinja sa ER-pozitivnim, HER2-negativnim, lokalno uznapredovalim karcinomom dojke koji se ne može lečiti resekcijom ili radioterapijom, ili kod pacijentkinja sa metastatskim karcinomom dojke koje nisu prethodno primale sistemsku terapiju za uznapredovalu bolest.

Ukupno 666 žena u postmenopauzi bilo je randomizovano u grupu koja je primala palbociklib i letrozol, odnosno u grupu koja je primala placebo i letrozol (u odnosu 2:1) i bile su stratifikovane prema lokalizaciji bolesti (visceralna, odnosno nevisceralna), intervalu bez pojave bolesti od završetka (neo)adjuvantnog lečenja do ponovne pojave bolesti (*de novo* metastaze ≤ 12 meseci, odnosno > 12 meseci), i po tipu prethodne (neo)adjuvantne terapije za lečenje karcinoma (prethodna hormonska terapija, odnosno bez prethodne hormonske terapije). Pacijentkinje sa uznapredovalom simptomatskom bolešću koja je zahvatila visceralne organe i koje su pod rizikom od razvoja životno ugrožavajućih komplikacija u kratkom roku (uključujući pacijentkinje sa obimnim nekontrolisanim izlivima (plućnim, perikardijalnim, peritonealnim), plućnim limfangitisom i jetrom koja je zahvaćena preko 50%), nisu odgovarale kriterijumima za uključivanje u studiju.

Pacijentkinje su nastavile da primaju dodeljenu terapiju do objektivne progresije bolesti, simptomatskog pogoršanja, neprihvatljive toksičnosti, smrti ili povlačenja pristanka, šta god se dogodilo prvo. Prelazak iz jedne grupe u drugu (*crossover*) nije bio dozvoljen.

Pacijentkinje su razvrstane prema osnovnim demografskim i prognostičkim karakteristikama u grupu koja prima palbociklib i letrozol, odnosno u grupu koja prima placebo i letrozol. Medijana starosti pacijentkinja uključenih u ovu studiju bila je 62 godine (opseg 28–89); 48,3% pacijentkinja je bilo na hemioterapiji, a 56,3% na hormonskoj terapiji u sklopu (neo)adjuvantnog lečenja pre postavljanja dijagnoze uznapredovalog karcinoma dojke, dok 37,2% pacijentkinja nije primalo prethodnu sistemsku terapiju u sklopu

(neo)adjuvantnog lečenja. Većina pacijentkinja (97,4%) je imala metastatsku bolest na početku lečenja, 23,6% pacijentkinja je imalo samo metastaze na kostima, a 49,2% pacijentkinja je imalo visceralne metastaze.

Primarni cilj efikasnosti studije bilo je preživljavanje bez progresije bolesti (engl. *Progression Free Survival* - PFS) prema proceni istraživača, a na osnovu kriterijuma za procenu odgovora kod solidnih tumora (engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* - RECIST) v1.1. Sekundarni cilj efikasnosti uključivao je objektivni odgovor (engl. *Objective Response* - OR), odgovor kliničke koristi (engl. *Clinical Benefit Response* - CBR), bezbednost i promenu kvaliteta života (engl. *Quality of Life* - QoL).

Studija je dostigla primarni cilj efikasnosti u smislu poboljšanja PFS. Uočeni odnos rizika (engl. *hazard ratio* - HR) u korist primene palbocikliba i letrozola iznosi 0,576 (interval pouzdanosti [CI] od 95%: 0,46, 0,72), sa p-vrednošću jednostrano stratifikovanog *log-rank* testa od <0,000001. Medijana PFS kod pacijentkinja koje su primale palbociklib i letrozol iznosila je 24,8 meseci (95% CI: 22,1, NE), odnosno 14,5 meseci (95% CI: 12,9, 17,1) kod pacijentkinja koje su primale placebo i letrozol.

Podaci o efikasnosti iz PALOMA-2 studije navedeni su u Tabeli 6, a *Kaplan-Meier* kriva za PFS prikazana je na Slici 1.

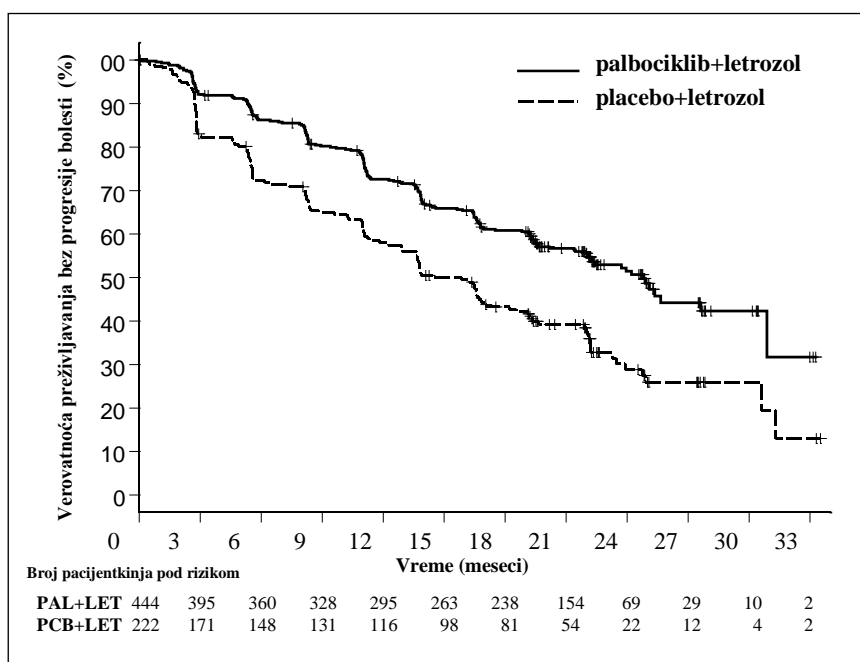
Tabela 6. Rezultati efikasnosti iz PALOMA-2 studije (populacija planirana za lečenje, engl. *Intent-to treat* – ITT)

	Presek stanja – 26. februar 2016.	
	IBRANCE plus letrozol (N=444)	Placebo plus letrozol (N=222)
Preživljavanje bez progresije bolesti		
Procena istraživača, broj događaja (%)	194 (43,7%)	137 (61,7%)
Medijana [meseci (95% CI)]	24,8 (22,1, NE)	14,5 (12,9, 17,1)
Odnos rizika (95% CI) i 1-strana p-vrednost	0,576 (0,46, 0,72), p<0,000001	
Nezavisna radiografska procena, broj događaja (%)	152 (34,2%)	96 (43,2%)
Medijana [meseci (95% CI)]	30,5 (27,4, NE)	19,3 (16,4, 30,6)
Odnos rizika (95% CI) i 1-strana p-vrednost	0,653 (0,505, 0,84), p=0,000532	
Sekundarni cilj efikasnosti (procena istraživača)		
OR [% (95% CI)]	46,4 (41,7, 51,2)	38,3 (31,9, 45,0)
OR (merljiva bolest) [% (95% CI)]	60,7 (55,2, 65,9)	49,1 (41,4, 56,9)
CBR [% (95% CI)]	85,8 (82,2, 88,9)	71,2 (64,7, 77,0)

N=broj pacijenata; CI=interval pouzdanosti; NE=nije procenjivo; OR=objektivni odgovor; CBR=odgovor kliničke koristi.

Rezultati sekundarnih ciljeva su zasnovani na potvrđenim i nepotvrđenim odgovorima na osnovu RECIST 1.1

Slika 1. Kaplan-Meier kriva preživljavanja bez progresije bolesti (procena istraživača, populacija planirana za lečenje (ITT) – PALOMA-2 studija



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

Interna konzistentnost terapijskog dejstva ispitivana je analizom PFS podgrupa, prethodno određenih prema prognostičkim faktorima i početnim karakteristikama. Smanjenje rizika od progresije bolesti ili smrti u korist grupe koja je primala palbociklib i letrozol zabeleženo je kod svih pojedinačnih grupa pacijentkinja definisanih faktorima stratifikacije i početnim karakteristikama. Smanjenje rizika je uočeno kod pacijentkinja sa visceralnim metastazama (HR od 0,67 [95% CI: 0,50, 0,89], medijana preživljavanja bez progresije bolesti [mPFS] 19,2 meseca naspram 12,9 meseci) ili bez visceralnih metastaza (HR od 0,48 [95% CI: 0,34, 0,67], mPFS nije postignut (NR) naspram 16,8 meseci) i kod pacijentkinja sa metastazama samo na kostima (HR od 0,36 [95% CI: 0,22, 0,59], mPFS NR naspram 11,2 meseca), kao i kod pacijentkinja sa metastazama koje nisu samo na kostima (HR od 0,65 [95% CI: 0,51, 0,84], mPFS 22,2 meseca naspram 14,5 meseci). Slično tome, smanjenje rizika od progresije bolesti ili smrti u grupi koja je primala palbociklib i letrozol je uočeno kod 512 pacijentkinja čiji je tumor imunohistohemijским testiranjem (IHC) bio pozitivan na ekspresiju Rb proteina (HR od 0,531 [95% CI: 0,42, 0,68], mPFS je 24,2 meseca naspram 13,7 meseci). Smanjenje rizika od progresije bolesti ili smrti u korist grupe koja je primala palbociklib i letrozol nije bilo statistički značajno kod 51 pacijentkinje čiji su tumori imunohistohemijским testiranjem bili negativni na ekspresiju Rb proteina (HR od 0,675 [95% CI: 0,31, 1,48], mPFS NR naspram 18,5 meseci).

Dodatni parametri efikasnosti (OR ili TTR) procenjeni u podgrupama pacijentkinja sa ili bez visceralne bolesti prikazani su u Tabeli 7.

Tabela 7. Rezultati efikasnosti u prisustvu ili odsustvu visceralne bolesti iz PALOMA-2 studije (populacija planirana za lečenje (ITT))

	Visceralna bolest		Bez visceralne bolesti	
	IBRANCE plus letrozol (N=214)	Placebo plus letrozol (N=110)	IBRANCE plus letrozol (N=230)	Placebo plus letrozol (N=112)
OR [% (95% CI)]	58,9 (52,0, 65,5)	45,5 (35,9, 55,2)	34,8 (28,6, 41,3)	31,3 (22,8, 40,7)
TTR*, medijana [meseci (opseg)]	5,4 (2,0, 19,5)	4,1 (2,6, 16,6)	2,9 (2,1, 27,8)	5,5 (2,6, 22,3)

N=broj pacijentkinja; CI= interval pouzdanosti; OR=objektivni odgovor zasnovan na potvrđenim i nepotvrđenim odgovorima na osnovu RECIST 1.1; TTR=vreme do prvog odgovora tumora

Efikasnost kombinovane terapije palbociklibom i fulvestrantom u poređenju sa primenom fulvestranta i placeba procenjena je u međunarodnoj, randomizovanoj, dvostruko slepoj, multicentričnoj studiji sa paralelnim grupama kod pacijentkinja sa HR-pozitivnim, HER2-negativnim, lokalno uznapredovalim karcinomom dojke koji se ne može lečiti resekcijom ili radioterapijom, ili kod pacijentkinja sa metastatskim karcinomom dojke nezavisno od menopauzalnog statusa, sa progresijom bolesti nakon prethodne endokrine terapije u okviru neo(adjuvantnog) ili metastatskog lečenja.

Ukupno 521 pre/peri/postmenopauzalnih žena sa progresijom bolesti nakon ili tokom 12 meseci od završetka adjuvantne endokrine terapije, odnosno nakon ili tokom 1 meseca od prethodne endokrine terapije za uznapredovalu bolest, bilo je randomizovano u grupu koja je primala palbociklib i fulvestrant, odnosno grupu koja je primala placebo i fulvestrant (u odnosu 2:1) i stratifikovane prema dokazanoj osetljivosti na prethodnu hormonsku terapiju, menopauzalnom statusu pri ulasku u studiju (pre/perimenopauzalne žene, odnosno postmenopauzalne žene) i prisustvu visceralnih metastaza. Kod pre/perimenopauzalnih žena primenjivan je LHRH agonista goserelin. Pacijentkinje sa uznapredovalom/metastatskom simptomatskom bolešću koja je zahvatila visceralne organe i koje su pod rizikom od razvoja životno ugrožavajućih komplikacija u kratkom roku (uključujući pacijentkinje sa obimnim nekontrolisanim izlivima (plućnim, perikardijalnim, peritonealnim), plućnim limfangitisom i jetrom koja je zahvaćena preko 50%), nisu odgovarale kriterijumima za uključivanje u studiju.

Pacijentkinje su nastavile da primaju dodeljenu terapiju do objektivne progresije bolesti, simptomatskog pogoršanja, neprihvatljive toksičnosti, smrti ili povlačenja pristanka, šta god se dogodilo prvo. Prelazak iz jedne grupe u drugu (*crossover*) nije bio dozvoljen.

Pacijentkinje su razvrstane prema osnovnim demografskim i prognostičkim karakteristikama u grupu koja prima palbociklib i fulvestrant, odnosno u grupu koja prima placebo i fulvestrant. Medijana starosti pacijentkinja uključenih u ovu studiju iznosila je 57 godina (opseg 29–88). U svakoj terapijskoj grupi većina pacijentkinja je pripadala beloj rasi, imala dokazanu osetljivost na prethodnu hormonsku terapiju i bila u postmenopauzi. Približno 20% pacijentkinja bile su u pre/perimenopauzi. Sve pacijentkinje koje su prethodno primile sistemsku terapiju i većina pacijentkinja u svakoj terapijskoj grupi prethodno je primala hemioterapiju za primarnu dijagnozu. Više od polovine (62%) imalo je ECOG PS 0, kod 60% pacijentkinja postojale su visceralne metastaze, a 60% je prethodno primalo više od jednog ciklusa hormonske terapije za primarnu dijagnozu.

Primarni cilj efikasnosti studije bilo je preživljavanje bez progresije bolesti (PFS) prema proceni istraživača, u skladu sa RECIST 1.1. Pomoćne analize PFS zasnovane su na proceni Nezavisne Centralne Radiološke Provere. Sekundarni cilj efikasnosti uključivao je OR, CBR, OS, bezbednost i vreme do pogoršanja (TTD) bola.

Studija je dostigla primarni cilj efikasnosti u smislu produžetka PFS prema proceni istraživača u međuanalizama sprovedenim na 82% planiranih PFS događaja; rezultati su premašili prethodno definisani *Haybittle-Peto* prag efikasnosti ($\alpha=0,00135$), pokazujući statistički značajan produžetak PFS i klinički značajan terapijski efekat.

Novija verzija podataka o efikasnosti prikazana je u Tabeli 8.

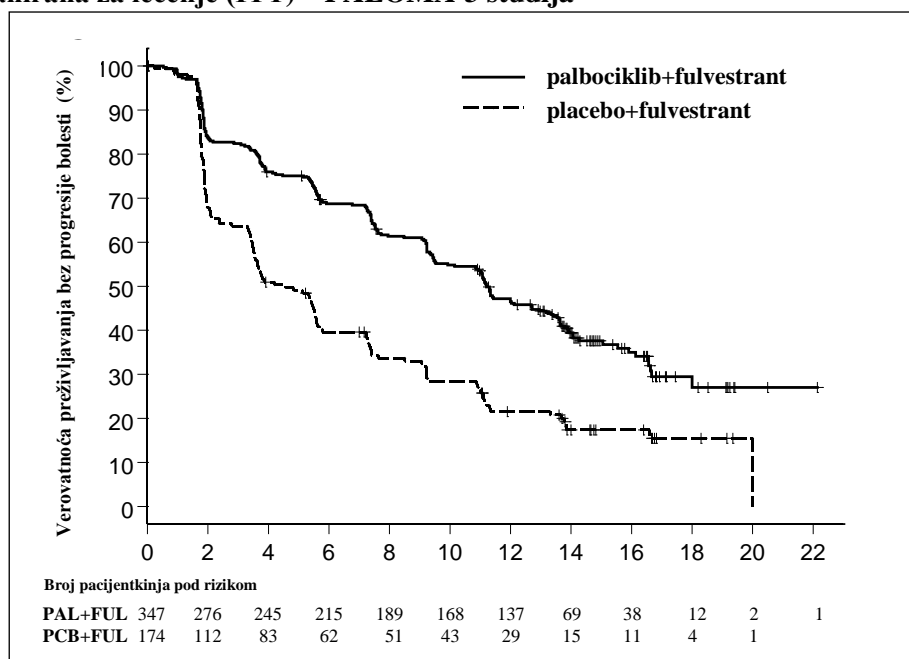
Tabela 8. Rezultati efikasnosti iz PALOMA-3 studije (procena istraživača, populacija planirana za lečenje (ITT))

	Ažurirana analiza (Presek stanja – 23. oktobar 2015.)	
	IBRANCE plus fulvestrant (N=347)	Placebo plus fulvestrant (N=174)
Preživljavanje bez progresije bolesti (PFS)		
Broj događaja (%)	200 (57,6)	133 (76,4)
Medijana [meseci (95% CI)]	11,2 (9,5, 12,9)	4,6 (3,5, 5,6)
Odnos rizika (95% CI) i p-vrednost	0,497 (0,398, 0,620), p<0,000001	
Sekundarni ciljevi efikasnosti		
OR [% (95% CI)]	26,2 (21,7, 31,2)	13,8 (9,0, 19,8)
OR (merljiva bolest) [% (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)

N=broj pacijenata; CI=interval pouzdanosti; NE=nije procenjivo; OR=objektivni odgovor; CBR=odgovor kliničke koristi; PFS=preživljavanje bez progresije bolesti.

Rezultati sekundarnih ciljeva su zasnovani na potvrđenim i nepotvrđenim odgovorima na osnovu RECIST 1.1

Slika 2. Kaplan-Meier kriva preživljavanja bez progresije bolesti (procena istraživača, populacija planirana za lečenje (ITT) – PALOMA-3 studija



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

Smanjenje rizika od progresije bolesti ili smrti u grupi koja je primala palbociklib i fulvestrant zabeleženo je kod svih pojedinačnih grupa pacijentkinja definisanih faktorima stratifikacije i početnim karakteristikama. Smanjenje rizika je uočeno kod žena u pre/perimenopauzi (HR od 0,46 [95% CI: 0,28, 0,75]) i žena u postmenopauzi (HR od 0,52 [95% CI: 0,40, 0,66]), pacijentkinja sa visceralnim metastazama (HR od 0,50 [95% CI: 0,38, 0,65]) i bez visceralnih metastaza (HR od 0,48 [95% CI: 0,33, 0,71]). Korist je takođe primećena nezavisno od toga da li je broj linija prethodne terapije za metastatsku bolest iznosio 0 (HR od 0,59 [95% CI: 0,37, 0,93]), 1 (HR od 0,46 [95% CI: 0,32, 0,64]), 2 (HR od 0,48 [95% CI: 0,30, 0,76]) ili ≥ 3 (HR od 0,59 [95% CI: 0,28, 1,22]). Dodatni parametri efikasnosti (OR ili TTR) procenjeni u podgrupama pacijentkinja sa ili bez visceralne bolesti prikazani su u Tabeli 9.

Tabela 9. Rezultati efikasnosti u prisustvu ili odsustvu visceralne bolesti iz PALOMA-3 studije (populacija planirana za lečenje (ITT))

	Visceralna bolest		Bez visceralne bolesti	
	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, medijana [meseci (opseg)]	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=broj pacijentkinja; CI= interval pouzdanosti; OR=objektivni odgovor zasnovan na potvrđenim i nepotvrđenim odgovorima na osnovu RECIST 1.1; TTR=vreme do prvog odgovora tumora

Simptomi koje su prijavile pacijentkinje procenjeni su primenom upitnika o kvalitetu života (engl. *Quality of Life Questionnaire - QLQ*)-C30 Evropske organizacije za istraživanje i lečenje karcinoma (engl. *European Organisation for Research and Treatment - EORTC*) i njenog Modula za karcinom dojke (EORTC QLQ-BR23). Ukupno 335 pacijentkinja iz grupe koja je primala palbociklib i fulvestrant, kao i 166 pacijentkinja iz grupe koja je primala samo fulvestrant popunilo je upitnik na početku i prilikom barem jedne posete nakon početka lečenja.

Vreme do pogoršanja je prethodno definisano kao vreme od početka lečenja do prve pojave povećanja od 10 ili više poena u odnosu na početnu vrednost u ocenama simptoma bola. Dodavanje palbocikliba fulvestrantu pokazalo se korisnim zbog značajnog produženja vremena do pogoršanja simptoma bola u poređenju sa primenom placeba i fulvestranta (medijana 8,0 meseci naspram 2,8 meseci; HR = 0,64 [95% CI: 0,49, 0,85]; p <0,001).

Evropska agencija za lekove izuzela je od obaveze podnošenja rezultata ispitivanja leka IBRANCE u svim podgrupama pedijatrijske populacije u lečenju karcinoma dojke (videti odeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetika palbocikliba je procenjena kod pacijentkinja sa solidnim tumorima, uključujući i uznapredovali karcinom dojke, kao i kod zdravih dobrovoljaca.

Resorpcija

Srednja vrednost C_{max} palbocikliba obično se postiže između 6 i 12 sati nakon oralne primene. Srednja vrednost apsolutne bioraspodivnosti palbocikliba nakon oralne doze od 125 mg iznosi 46%. U opsegu doza od 25 mg do 225 mg, površina ispod krive (PIK) i C_{max} se generalno povećavaju proporcionalno sa dozom. Stanje ravnoteže se postiže u roku od 8 dana nakon ponovljenog doziranja jednom dnevno. Palbociklib se akumulira nakon ponovljene primene jednom dnevno sa medijanom odnosa akumulacije od 2,4 (opseg 1,5–4,2).

Dejstvo hrane

Resorpcija palbocikliba i izloženost bile su vrlo niske kod približno 13% populacije u uslovima gladovanja. Unos hrane je povećao izloženost palbociklibu u ovoj maloj podgrupi populacije, ali se izloženost palbociklibu u ostatku populacije nije promenila u klinički značajnoj meri. U poređenju sa uzimanjem palbocikliba nakon noćnog gladovanja, povećanje PIK_{inf} palbocikliba iznosilo je 21% i C_{max} 38% kada se uzimao sa masnom hranom, odnosno 12% i 27% kada se uzimao sa hranom sa niskim sadržajem masti, odnosno 13% i 24% kada se uzimao sa hranom sa umerenim sadržajem masti sat vremena pre i 2 sata nakon primene palbocikliba. Pored toga, unos hrane značajno je smanjio interindividualnu i intraindividualnu varijabilnost izloženosti palbociklibu. Na osnovu ovih rezultata data je preporuka da palbociklib treba uzimati sa hranom (videti odeljak 4.2).

Distribucija

Vezivanje palbocikliba sa proteinima humane plazme *in vitro* iznosi ~85% i nije zavisno od koncentracije. *In vivo*, srednja vrednost frakcije nevezanog (f_u) palbocikliba u humanoj plazmi se postepeno povećavala sa pogoršanjem funkcije jetre, a nije postojao očigledan trend sa pogoršanjem funkcije bubrega. *In vitro*, preuzimanje palbocikliba od strane humanih hepatocita odvija se uglavnom pasivnom difuzijom. Palbociklib nije supstrat OATP1B1 ili OATP1B3.

Biotransformacija

In vitro i *in vivo* studije ukazuju na to da palbociklib podleže obimnom metabolizmu u jetri kod ljudi. Nakon oralne primene jedne doze od 125 mg [^{14}C]palbocikliba kod ljudi, glavni primarni metabolički put palbocikliba je oksidacija i sulfonacija, a sporedni acetilacija i glukuronidacija. Glavni oblik cirkulišućeg leka u plazmi je sam palbociklib.

Palbociklib se uglavnom izlučuje u obliku metabolita. Glavni oblik palbocikliba u fecesu je konjugat sulfamične kiseline i predstavlja 25,8% primenjene doze. *In vitro* ispitivanja na ljudskim hepatocitima, citosolu jetre i frakcijama S9, kao i na rekombinantnim enzimima sulfotransferaze (SULT), pokazala su da CYP3A i SULT2A1 u najvećoj meri učestvuju u metabolizmu palbocikliba.

Eliminacija

Geometrijska srednja vrednost prividnog oralnog klirensa (CL/F) palbocikliba iznosi 63 L/h, a srednja vrednost poluvremena eliminacije iz plazme iznosi 28,8 h kod pacijentkinja sa uznapredovalim karcinomom dojke. Kod 6 zdravih muških ispitanika koji su primili jednu oralnu dozu od [^{14}C]palbocikliba, medijana eliminacije 92% ukupne primenjene radioaktivne doze iznosila je 15 dana; feces (74% doze) je bio glavni put eliminacije dok se 17% doze eliminisalo putem urina. Udeo nepromenjenog palbocikliba izlučenog fecesom iznosio je 2%, a urinom 7% primenjene doze.

U *in vitro* uslovima palbociklib u klinički značajnim koncentracijama ne pokazuje inhibiciju CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 i 2D6, niti indukciju CYP1A2, 2B6, 2C8 i 3A4.

In vitro procene ukazuju na to da palbociklib u klinički značajnim koncentracijama ima mali potencijal da inhibira aktivnost transportera organskog anjona (OAT)1, OAT3, transportera organskog katjona (OCT)2, polipeptida koji prenosi organski anjon (OATP)1B1, OATP1B3 i pumpe za izbacivanje žučnih soli (BSEP).

Posebne populacije

Starost, pol i telesna masa

Na osnovu populacione farmakokinetičke analize 183 pacijenta sa karcinomom (50 muškaraca i 133 žena, starosti od 22 do 89 godina i sa telesnom masom od 38 do 123 kg), utvrđeno je da pol nema uticaj na izloženost palbociklibu, dok uticaj starosti i telesne mase na izloženost palbociklibu nije bio klinički značajan.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika palbocikliba nije procenjena kod pacijentkinja starosti ≤ 18 godina.

Oštećenje funkcije jetre

Podaci dobijeni iz farmakokinetičkih ispitivanja sprovedenih kod ispitanika sa različitim stepenom funkcije jetre pokazuju da se izloženost nevezanom palbociklibu (nevezani AUC_{inf}) smanjila za 17% kod ispitanika sa blagim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* klase A), a povećala za 34% kod ispitanika sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* klase B) i 77% kod ispitanika sa teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* klase C), u poređenju sa ispitanicima sa normalnom funkcijom jetre. Pik izloženosti nevezanom palbociklibu (nevezani C_{max}) se povećao za 7% kod blagog oštećenja funkcije jetre, 38% kod umerenog i 72% kod teškog oštećenja funkcije jetre u poređenju sa ispitanicima sa normalnom funkcijom jetre. Dodatno, na osnovu populacione farmakokinetičke analize koja je uključivala 183 pacijenta sa uznapredovalim karcinomom, od kojih je 40 pacijenata imalo blago oštećenje funkcije jetre na osnovu klasifikacije Nacionalnog instituta za kancer (engl. *National Cancer Institute* - NCI) (ukupni bilirubin \leq ULN i AST $>$ ULN ili ukupni bilirubin $>$ 1,0 do 1,5 put u odnosu na ULN bez obzira na vrednost AST), utvrđeno je da blago oštećenje funkcije jetre nema uticaj na farmakokinetiku palbocikliba.

Oštećenje funkcije bubrega

Podaci dobijeni iz farmakokinetičkih ispitivanja sprovedenih kod ispitanika sa različitim stepenom funkcije bubrega pokazuju da se ukupna izloženost palbociklibu (AUC_{inf}) povećala za 39% kod ispitanika sa blagim oštećenjem funkcije bubrega ($60 \text{ mL/min} \leq \text{CrCl} < 90 \text{ mL/min}$), 42% kod ispitanika sa umerenim ($30 \text{ mL/min} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ mL/min}$) i 31% kod ispitanika sa teškim oštećenjem funkcije bubrega ($\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$), u poređenju sa ispitanicima sa normalnom funkcijom bubrega ($\text{CrCl} \geq 90 \text{ mL/min}$). Pik izloženosti palbociklibu (C_{max}) se povećao za 17% kod blagog, 12% kod umerenog i 15% kod teškog oštećenja funkcije bubrega, u poređenju sa ispitanicima sa normalnom funkcijom bubrega. Dodatno, na osnovu populacione farmakokinetičke analize koja je uključivala 183 pacijenta sa uznapredovalim karcinomom, od kojih je 73 pacijenata imalo blago oštećenje funkcije bubrega, a 29 pacijenata umereno oštećenje funkcije bubrega, utvrđeno je da blago i umereno oštećenje funkcije bubrega nema uticaj na farmakokinetiku palbocikliba. Farmakokinetika palbocikliba nije ispitivana kod pacijentkinja kojima je potrebna dijaliza.

Rasa

U farmakokinetičkoj studiji kod zdravih dobrovoljaca vrednosti PIK_{inf} i C_{max} palbocikliba bile su 30%, odnosno 35% veće kod ispitanika japanskog porekla u poređenju sa vrednostima kod ispitanika neazijskog porekla nakon pojedinačne oralne doze. Međutim, ovaj nalaz se nije konzistentno ponavljao u narednim studijama kod pacijenata japanskog ili azijskog porekla sa karcinomom dojke nakon višestrukog doziranja. Na osnovu analize kumulativne farmakokinetike, podataka o bezbednosti i efikasnosti dobijenih od pacijentkinja azijskog i neazijskog porekla, nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijentkinja azijskog porekla.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Nalazi na primarnim ciljnim organima koji mogu biti od značaja za primenu kod ljudi uključuju uticaj na hematolimfopoetske i muške reproduktivne organe kod pacova i pasa u ispitivanjima koja su trajala do 39 nedelja. Dejstva na metabolizam glukoze bila su povezana sa nalazima na pankreasu i posledičnim uticajem na oči, zube, bubrege i masno tkivo u ispitivanjima u trajanju ≥ 15 nedelja samo kod pacova, a promene na kostima su uočene samo kod pacova nakon 27 nedelja primene. Ovi sistemski toksični efekti se generalno uočavaju pri kliničkim značajnim izloženostima na osnovu PIK vrednosti. Pored toga, kardiovaskularni efekti (produženje QTc intervala, smanjena brzina srčanog ritma, povećanje RR intervala i sistolnog krvnog pritiska) zabeleženi su telemetrijski kod pasa pri dozi ≥ 4 puta većoj od kliničke izloženosti kod ljudi na osnovu C_{max} . Nakon 12 nedelja bez primene leka nije ustanovljen reverzibilni efekat na homeostazu glukoze, pankreas, oči, bubrege i kosti, ali je zabeležen delimičan do potpun gubitak uticaja na hematolimfopoetski i muški reproduktivni sistem, zube i masno tkivo.

Karcinogenost

Nisu sprovedene studije karcinogenosti sa palbociklibom.

Genotoksičnost

Palbociklib nije bio mutagen u bakterijskom testu reverzne mutacije (Ames) i nije indukovao strukturalne hromozomske aberacije u *in vitro* testu aberacije hromozoma humanih limfocita.

Palbociklib izaziva stvaranje mikronukleusa u jajnim ćelijama kineskog hrčka *in vitro* i u koštanoj srži mužjaka pacova pri dozama od ≥ 100 mg/kg/dan delujući kao aneugen. Izloženost životinja na nivou pri kome se aneugeni efekat ne uočava (NOEL) bila je približno 7 puta veća od kliničke izloženosti kod ljudi na osnovu PIK vrednosti.

Uticaj na plodnost

Palbociklib nema uticaj na parenje ili plodnost kod ženki pacova pri dozama do 300 mg/kg/dan (približno 3 puta veća izloženost od kliničke izloženosti kod ljudi na osnovu PIK vrednosti) i nisu uočeni neželjeni efekti na ženska reproduktivna tkiva u ispitivanjima toksičnosti ponovljene doze do 300 mg/kg/dan kod pacova i 3 mg/kg/dan kod pasa (približno 5, odnosno 3 puta veće od kliničke izloženosti kod ljudi na osnovu PIK vrednosti).

Smatra se da palbociklib ima potencijal da ošteti reproduktivnu funkciju i plodnost kod muškaraca na osnovu pretkliničkih nalaza kod pacova i pasa. Nalazi povezani sa primenom palbocikliba u testisima, epididimisu, prostati i semenoj kesi uključivali su smanjenu masu organa, atrofiju ili degeneraciju, hipospermiju, intratubularni ćelijski otpad, slabiju pokretljivost spermatozoida, smanjenu gustinu i sekreciju sperme. Ovi nalazi su zabeleženi kod pacova i/ili pasa pri izloženostima 7 i više puta većim od kliničke izloženosti kod ljudi na osnovu PIK vrednosti. Delimična reverzibilnost uticaja na muške reproduktivne organe uočena je kod pacova nakon 4 nedelje, odnosno kod pasa nakon 12 nedelja bez primene leka. Uprkos nalazima na muškim reproduktivnim organima, nije uočen uticaj na parenje ili plodnost kod muških pacova pri projektovanoj izloženosti koja je 13 puta veća od kliničke izloženosti kod ljudi na osnovu PIK vrednosti.

Razvojna toksičnost

Palbociklib je reverzibilni inhibitor ciklin-zavisnih kinaza 4 i 6 koje su uključene u regulisanje ćelijskog ciklusa, zbog čega može dovesti do oštećenja fetusa ako se koristi tokom trudnoće. Pokazalo se da je palbociklib fetotoksičan kod gravidnih životinja. Povećana incidencija promena u skeletu (povećana incidenca prisutnosti rebra u sedmom cervikalnom pršljenu) pri dozi ≥ 100 mg/kg/dan zabeležena je kod pacova. Uočeni su i smanjenje telesne mase pri toksičnim dozama za majku od 300 mg/kg/dan kod pacova (3 puta veće od kliničke izloženosti kod ljudi na osnovu PIK vrednosti), kao i povećana incidenca promena u skeletu, uključujući male falange u prednjim udovima pri dozi toksičnoj za majku od 20 mg/kg/dan kod kunića (4 puta veće od kliničke izloženosti kod ljudi na osnovu PIK vrednosti). Stvarna izloženost fetusa i prolaz kroz placentu nisu ispitivani.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Sadržaj kapsule

celuloza, mikrokristalna
laktoza, monohidrat
natrijum-skrobglikolat (tip A)
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijum-stearat

Sastav kapsule

želatin
gvožđe(III)-oksid, crveni (E172)
gvožđe(III)-oksid, žuti (E172)
titan-dioksid (E171)

Sastav mastila

šelak
titan-dioksid (E171)
amonijum-hidroksid (28% rastvor)
propilenglikol
simetikon

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

Četiri (4) godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje:
PVC/PCTFE/PVC/Al blister koji sadrži 7 kapsula, tvrdih (po jedna kapsula u svakom polju blistera).

Spoljašnje pakovanje:
Složiva kartonska kutija sa 3 blistera (ukupno 21 kapsula, tvrda) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PFIZER SRB D.O.O.
Trešnjinog cveta 1/VI, Beograd – Novi Beograd

8. BROJEVI DOZVOLA ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

IBRANCE[®], 75 mg: 515-01-00842-17-001
IBRANCE[®], 100 mg: 515-01-00843-17-001
IBRANCE[®], 125 mg: 515-01-00845-17-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

20.10.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Februar 2020.