

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

IBRANCE 75 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje palbociclibum 75 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 56 mg monohydrátu laktózy.

IBRANCE 100 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje palbociclibum 100 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 74 mg monohydrátu laktózy.

IBRANCE 125 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje palbociclibum 125 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 93 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

IBRANCE 75 mg tvrdé tobolky

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

IBRANCE 100 mg tvrdé tobolky

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

IBRANCE 125 mg tvrdé tobolky

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

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

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

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Dávkování

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

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

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

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

Úprava dávky

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabulka 2. Úprava dávky a léčbapřípravkem IBRANCE – hematologické toxicity

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

Stupnice podle CTCAE 4.0.

ACN = absolutní počet neutrofilů

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

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

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

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

Stupnice podle CTCAE 4.0.

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

Zvláštní populace

Starší pacienti

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

Porucha funkce jater

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

Porucha funkce ledvin

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

Pediatrická populace

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

Způsob podání

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

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

4.3 Kontraindikace

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

Užívání přípravků obsahujících třezalku tečkovanou (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pre/perimenopauzální ženy

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

Viscerální krize

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

Hematologické poruchy

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

Infekce

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

V randomizovaných klinických studiích byly u pacientů léčených přípravkem IBRANCE hlášeny infekce s vyšší četností než u pacientů léčených ve srovnávacím rameni. Infekce stupně 3 se objevily

u 4,5 % pacientů a infekce stupně 4 u 0,7 % pacientů léčených přípravkem IBRANCE v jakékoli kombinaci (viz bod 4.8).

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

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

Porucha funkce jater

Podávejte přípravek IBRANCE s opatrností u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater za důsledného sledování známek toxicity (viz body 4.2 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

Podávejte přípravek IBRANCE s opatrností u pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin za důsledného sledování známek toxicity (viz body 4.2 a 5.2).

Souběžná léčba inhibitory nebo induktory CYP3A4

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

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

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

Ženy ve fertilním věku nebo jejich partneři

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

Laktóza

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

Účinky jiných léčivých přípravků na farmakokinetiku palbociklibu

Účinek inhibitorů CYP3A

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

Je třeba se vyvarovat souběžného používání silných inhibitorů CYP3A, mezi které patří mimo jiné: klarithromycin, indinavir, itraconazol, ketokonazol, lopinavir/ritonavir, nefazodon, nelfinavir,

posakonazol, sachinavir, telaprevir, telithromycin, vorikonazol a grapefruit nebo grapefruitová šťáva (viz body 4.2 a 4.4).

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

Účinek induktorů CYP3A

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

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

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

Účinek kyseliny redukujících látek

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

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

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

Účinky palbociklibu na farmakokinetiku jiných léčivých přípravků

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

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

Lékové interakce mezi palbociklibem a letrozolem

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

Účinek tamoxifenu na expozici palbociklibu

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

Lékové interakce mezi palbociklibem a fulvestrantem

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

Lékové interakce mezi palbociklibem a perorální antikoncepcí

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

Studie *in vitro* s transportéry

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

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Fertilita/antikoncepce

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

Těhotenství

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

Kojení

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

Fertilita

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

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

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

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

V randomizovaných klinických studiích došlo bez ohledu na kombinaci ke snížení nebo úpravě dávky z důvodu jakéhokoli nežádoucího účinku léčivého přípravku u 34,4 % pacientů dostávajících přípravek IBRANCE.

V randomizovaných klinických studiích došlo bez ohledu na kombinaci k trvalému ukončení léčby z důvodu nežádoucího účinku léčivého přípravku u 4,1 % pacientů dostávajících přípravek IBRANCE.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Tabulka 4 uvádí nežádoucí účinky léčivého přípravku ze souboru poolovaných údajů ze 3 randomizovaných klinických studií. Medián trvání léčby palbociklibem napříč poolovaných dat byl 12,7 měsíců.

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

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

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

Třídy orgánových systémů Četnost	Všechny stupně	Stupeň 3	Stupeň 4
Preferovaný termín^a	n (%)	n (%)	n (%)
Infekce a infestace			
<i>Velmi časté</i>			
Infekce ^b	477 (54,7)	39 (4,5)	6 (0,7)
Poruchy krve a lymfatického systému			
<i>Velmi časté</i>			
Neutropenie ^c	703 (80,6)	482 (55,3)	88 (10,1)
Leukopenie ^d	394 (45,2)	228 (26,1)	5 (0,6)
Anémie ^e	241 (27,6)	38 (4,4)	2 (0,2)
Trombocytopenie ^f	166 (19,0)	14 (1,6)	3 (0,3)
<i>Časté</i>			
Febrilní neutropenie	14 (1,6)	10 (1,1)	1 (0,1)
Poruchy metabolismu a výživy			
<i>Velmi časté</i>			
Snížená chuť k jídlu	138 (15,8)	7 (0,8)	0 (0,0)

Třídy orgánových systémů Četnost	Všechny stupně	Stupeň 3	Stupeň 4
Preferovaný termín ^a	n (%)	n (%)	n (%)
Poruchy nervového systému			
<i>Časté</i>			
Dysgeuzie	74 (8,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Poruchy oka			
<i>Časté</i>			
Rozmazané vidění	38 (4,4)	1 (0,1)	0 (0,0)
Zvýšená tvorba slz	50 (5,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Suché oko	31 (3,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			
<i>Časté</i>			
Epistaxe	73 (8,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gastrointestinální poruchy			
<i>Velmi časté</i>			
Stomatitida ^g	252 (28,9)	6 (0,7)	0 (0,0)
Nauzea	298 (34,2)	3 (0,3)	0 (0,0)
Průjem	214 (24,5)	9 (1,0)	0 (0,0)
Zvracení	149 (17,1)	4 (0,5)	0 (0,0)
Poruchy kůže a podkožní tkáň			
<i>Velmi časté</i>			
Vyrážka ^h	144 (16,5)	6 (0,7)	0 (0,0)
Alopecie	226 (25,9)	Není k dispozici	Není k dispozici
<i>Časté</i>			
Suchá kůže	82 (9,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			
<i>Velmi časté</i>			
Únava	342 (39,2)	20 (2,3)	2 (0,2)
Astenie	112 (12,8)	12 (1,4)	0 (0,0)
Pyrexie	108 (12,4)	1 (0,1)	0 (0,0)
Vyšetření			
<i>Časté</i>			
Zvýšená ALT ¹	70 (8,0 %)	15 (1,7)	1 (0,1 %)
Zvýšená AST ²	75 (8,6 %)	22 (2,5)	0 (0,0 %)

ALT=alanin aminotransferáza; AST=aspartát aminotransferáza; N/n=počet pacientů.

- Preferované termíny (PT) jsou uvedeny v souladu s databází MedDRA 17.1.
- Infekce zahrnují všechny PT, které jsou součástí třídy orgánových systémů Infekce a infestace.
- Neutropenie zahrnuje následující PT: neutropenie, snížený počet neutrofilů.
- Leukopenie zahrnuje následující PT: leukopenie, snížený počet leukocytů.
- Anémie zahrnuje následující PT: anémie, snížený hemoglobin, snížený hematokrit.
- Trombocytopenie zahrnuje následující PT: trombocytopenie, snížený počet trombocytů.
- Stomatitida zahrnuje následující PT: aftózní stomatitida, cheilitida, glositida, glosodynie, vřed úst, zánět sliznice, bolest úst, orofaryngeální diskomfort, orofaryngeální bolest, stomatitida.
- Vyrážka zahrnuje následující PT: vyrážka, makulopapulózní vyrážka, svědící vyrážka, erytematózní vyrážka, papulózní vyrážka, dermatitida, akneiformní dermatitis, toxický kožní výsev.

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

Abnormality v laboratorních hodnotách	Přípravek Ibrance plus letrozol nebo fulvestrant			Srovnávací ramena*		
	Všechny stupně %	Stupeň 3 %	Stupeň 4 %	Všechny stupně %	Stupeň 3 %	Stupeň 4 %
Snížený počet leukocytů	97,2	39,6	0,9	25,5	0,2	0,2
Snížený počet neutrofilů	95,5	55,9	10,4	17,2	1,1	0,6
Anémie	78,6	4,8	N/A	40,5	2,2	N/A
Snížený počet trombocytů	62,6	1,6	0,6	12,7	0,2	0,0
Zvýšená AST	48,4	3,3	0,0	40,8	1,9	0,0
Zvýšená ALT	40,8	2,2	0,1	31,1	0,2	0,0

AST – aspartátaminotransferáza; ALT – alaninaminotransferáza; n – počet pacientů; N/A – není k dispozici.
Poznámka: Laboratorní hodnoty jsou klasifikovány podle stupňů závažnosti dle stupnice NCI CTCAE verze 4.0.
*letrozol nebo fulvestrant

Popis vybraných nežádoucích účinků

V souhrnu byla neutropenie jakéhokoli stupně bez ohledu na kombinaci hlášena u 703 (80,6 %) pacientů dostávajících přípravek IBRANCE, neutropenie stupně 3 byla hlášena u 482 (55,3 %) pacientů a neutropenie stupně 4 u 88 (10,1 %) pacientů (viz tabulka 4).

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

Febrilní neutropenie byla hlášena u 0,9 % pacientů léčených přípravkem IBRANCEv kombinaci s fulvestrantem a u 2,1 % pacientů léčených palbociklibem v kombinaci s letrozolem.

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiná cytostatika, inhibitory proteinkináz, ATC kód: L01XE33.

Mechanismus účinku

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

Farmakodynamické účinky

Prostřednictvím inhibice CDK4/6 palbociklib snižoval buněčnou proliferaci zablokováním progresu buněk z fáze G1 do S fáze buněčného cyklu. Testování palbociklibu na panelu buněčných linií molekulárně profilovaného nádorového onemocnění prsu odhalilo vysokou účinnost na lumenální karcinom prsu, především ER-pozitivní karcinom prsu. Při testování v preklinických modelech bylo zjištěno, že ztráta retinoblastomu (Rb) byla spojena s nižší citlivostí k palbociklibu. Dostupná klinická data jsou uvedena v bodu klinické účinnosti a bezpečnosti (viz bod 5.1). Analýzy mechanismu účinku odhalily, že kombinace palbociklibu s antiestrogenními látkami zvýšila reaktivaci Rb prostřednictvím

inhibice Rb fosforylace vedoucí ke snížení E2F signalizace a zástavě růstu. Studie *in vivo* za použití modelu štěpu ER-pozitivního karcinomu prsu (HBCx-34) získaného od pacientů prokázaly, že kombinace palbociklibu a letrozolu dále zvyšuje inhibici Rb fosforylace, následnou signalizaci a růst nádoru závislý na dávce. Probíhající studie sledují význam Rb exprese na účinnost palbociklibu v nových vzorcích nádoru.

Srdeční elektrofyziologie

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

Klinická účinnost a bezpečnost

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

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

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

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

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

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

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

parametrů. Celkem bylo pozorováno 405 příhod PFS; 245 příhod (55,2 %) v rameni palbociklibu s letrozolem a 160 (72,1 %) ve srovnávacím rameni.

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

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

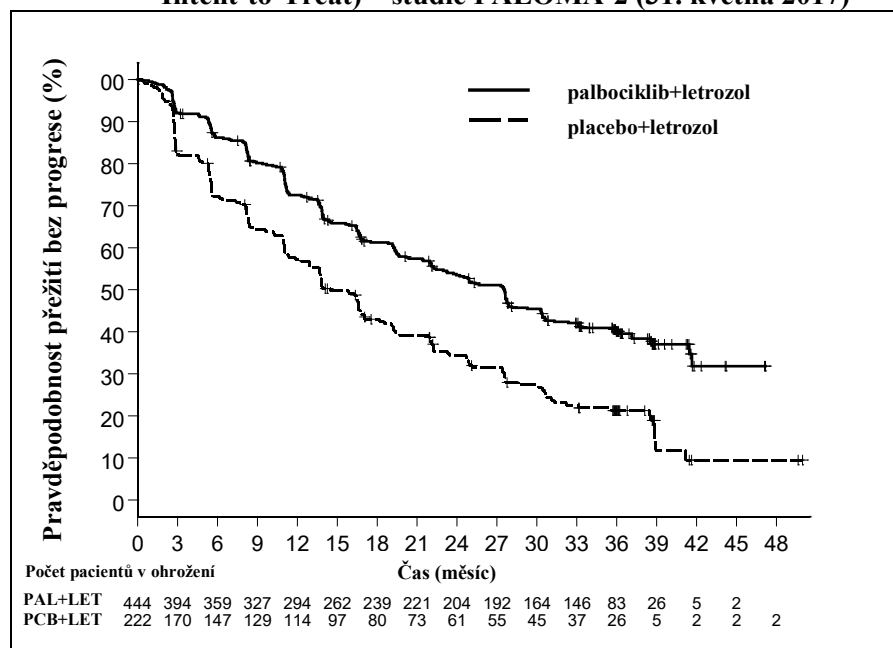
	Primární analýza (datum uzavření sběru údajů dne 26. února 2016)		Aktualizovaná analýza (datum uzavření sběru údajů dne 31. května 2017)	
	IBRANCE s letrozolem (n = 444)	Placebo s letrozolem (n = 222)	IBRANCE s letrozolem (n = 444)	Placebo s letrozolem (n = 222)
Přežití bez progresse dle zhodnocení zkoušejícího				
Počet příhod (%)	194 (43,7)	137 (61,7)	245 (55,2)	160 (72,1)
Medián PFS [měsíce (95% CI)]	24,8 (22,1; NE)	14,5 (12,9; 17,1)	27,6 (22,4; 30,3)	14,5 (12,3; 17,1)
Poměr rizik [(95% CI) a p-hodnota]	0,576 (0,463; 0,718), p < 0,000001		0,563 (0,461; 0,687), p < 0,000001	
Přežití bez progresse dle nezávislého hodnocení				
Počet příhod (%)	152 (34,2)	96 (43,2)	193 (43,5)	118 (53,2)
Medián PFS [měsíce (95% CI)]	30,5 (27,4; NE)	19,3 (16,4; 30,6)	35,7 (27,7; 38,9)	19,5 (16,6; 26,6)
Poměr rizik (95% CI) a 1stranná p-hodnota	0,653 (0,505; 0,844), p = 0,000532		0,611 (0,485; 0,769), p = 0,000012	
OR* [% (95% CI)]	46,4 (41,7; 51,2)	38,3 (31,9; 45,0)	47,5 (42,8; 52,3)	38,7 (32,3; 45,5)
OR* měřitelné onemocnění [% (95% CI)]	60,7 (55,2; 65,9)	49,1 (41,4; 56,9)	62,4 (57,0; 67,6)	49,7 (42,0; 57,4)
CBR* [% (95% CI)]	85,8 (82,2; 88,9)	71,2 (64,7; 77,0)	85,6 (82,0; 88,7)	71,2 (64,7; 77,0)

n = počet pacientů; CI = interval spolehlivosti; NE = nelze stanovit; OR = objektivní odpověď; CBR = míra klinické odpovědi; PFS = přežití bez progresse.

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

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

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



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

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

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

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

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

	Viscerální postižení		Bez viscerálního postižení	
	IBRANCE s letrozolem (n = 214)	Placebo s letrozolem (n = 110)	IBRANCE s letrozolem (n = 230)	Placebo s letrozolem (n = 112)
OR [% (95% CI)]	59,8 (52,9; 66,4)	46,4 (36,8; 56,1)	36,1 (29,9; 42,7)	31,3 (22,8; 40,7)
TTR, medián [měsíce (rozmezí)]	5,4 (2,0; 30,4)	5,3 (2,6; 27,9)	3,0 (2,1; 27,8)	5,5 (2,6; 22,2)

n = počet pacientů; CI = interval spolehlivosti; OR = objektivní odpověď na základě potvrzených i nepotvrzených odpovědí podle kritérií RECIST 1.1; TTR = doba do první odpovědi v nádoru.

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

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

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

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

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

Pacientky byly rovnoměrně rozděleny podle základních demografických a prognostických parametrů mezi rameno s palbociklibem plus fulvestrantem a rameno s placebem plus fulvestrantem. Medián věku pacientek zahrnutých do této studie byl 57 let (rozmezí 29,88). V každém léčebném ramenu byla většina pacientek bělošek, měla zdokumentovanou senzitivitu na předchozí hormonální léčbu a byla v postmenopauze. Přibližně 20 % pacientek byla v pre/perimenopauze. Všechny pacientky podstoupily předchozí systémovou léčbu a většina pacientek v každém léčebném ramenu podstoupila předchozí režim chemoterapie kvůli své primární diagnóze. Více než polovina (62 %) měla funkční stav podle škály ECOG PS 0, 60 % mělo viscerální metastázy a 60 % podstoupilo více než 1 předchozí hormonální režim kvůli své primární diagnóze.

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

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

Novější aktualizace údajů účinnosti je uvedena v tabulce 8.

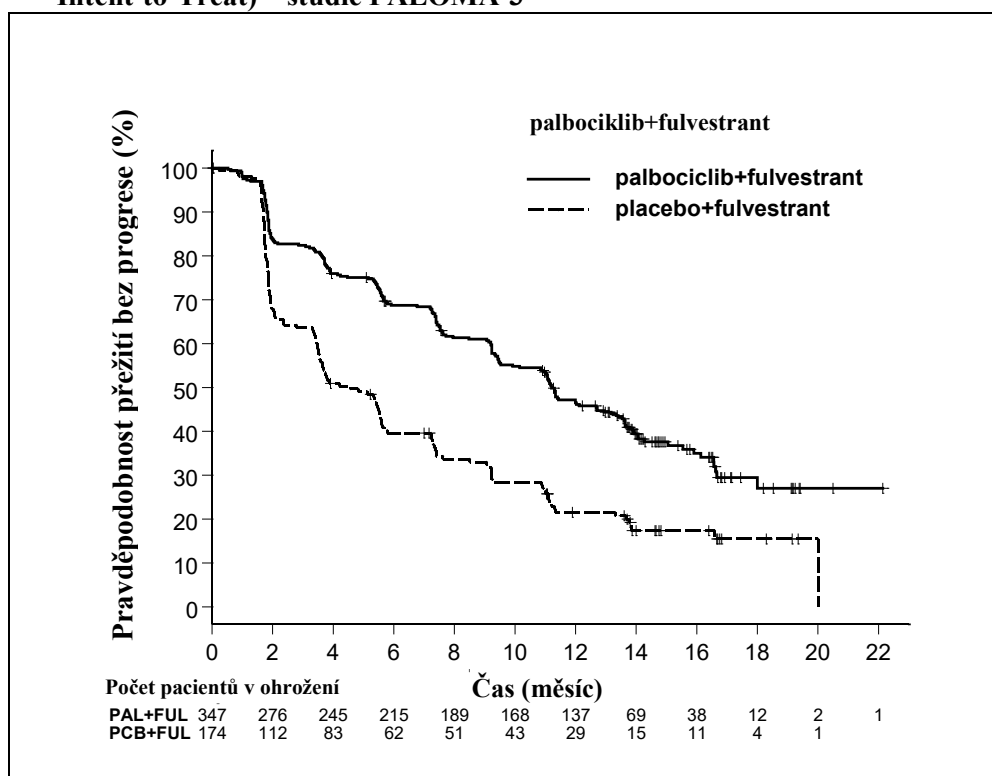
Tabulka 8. Výsledky účinnosti – studie PALOMA-3 (zhodnocení zkoušejícím, intent-to-treat population)

	Aktualizovaná analýza (datum uzavření údajů 23. říjen 2015)	
	IBRANCE s fulvestrantem (n=347)	Placebo s fulvestrantem (n=174)
Přežití bez progresu (PFS)		
Počet příhod (%)	200 (57,6)	133 (70)
Medián [měsíce (95% CI)]	11,2 (9,5; 12,9)	4,6 (3,5; 5,6)
Hazard ratio (95% CI) a p-hodnota	0,497 (0,398; 0,620), p<0,000001	
Sekundární cílové parametry účinnosti		
OR [% (95% CI)]	26,2 (21,7; 31,2)	13,8 (9,0; 19,8)
OR (měřitelné onemocnění) [% (95% CI)]	33,7 (28,1; 39,7)	17,4 (11,5; 24,8)
CBR [% (95% CI)]	68,0 (62,8; 72,9)	39,7 (32,3; 47,3)

n = počet pacientů; CI = interval spolehlivosti; NE = nelze stanovit; OR = objektivní odpověď; CBR = míra klinické odpovědi; PFS = přežití bez progresu.

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

Obrázek 2. Kaplanův–Meierův graf přežití bez progresu (zhodnocení zkoušejícím, populace Intent-to-Treat) – studie PALOMA-3



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

Bylo pozorováno snížení rizika progresu onemocnění nebo úmrtí v rameni s palbociklibem plus fulvestrantem ve všech jednotlivých podskupinách pacientek definovaných podle stratifikačních faktorů a výchozích parametrů. To bylo patrné u pre/perimenopauzálních žen (HR 0,46 [95% CI: 0,28, 0,75]) a postmenopauzálních žen (HR 0,52 [95% CI: 0,40,0,66]) a pacientek s viscerální lokalizací metastazujícího onemocnění (HR 0,50 [95% CI: 0,38,0,65]) a pacientek s neviscerální lokalizací metastazujícího onemocnění (HR 0,48 [95% CI: 0,33,0,71]). Přínos byl rovněž pozorován bez ohledu na linie předchozí léčby v případě metastazujícího onemocnění, ať už šlo o linii 0 (HR 0,59 [95% CI: 0,37,0,93]), 1 (HR 0,46 [95% CI: 0,32,0,64]), 2 (HR 0,48 [95% CI: 0,30,0,76]) nebo ≥ 3 (HR 0,59

[95% CI: 0,28,1,22]). Další hodnocené účinnostní parametry (OR a TTR) v podskupinách pacientek s nebo bez viscerálního postižení jsou zobrazeny v tabulce 9.

Tabulka 9. Výsledky účinnosti u onemocnění s viscerálním a bez viscerálního postižení ve studii PALOMA-3 (Intent-to-Treat populace)

	Viscerální postižení		Bez viscerálního postižení	
	IBRANCE s fulvestrantem (n=206)	Placebo s fulvestrantem (n=105)	IBRANCE s fulvestrantem (n=141)	Placebo s fulvestrantem (n=69)
OR [%; (95% CI)]	35,0 (28,5; 41,9)	13,3 (7,5; 21,4)	13,5 (8,3; 20,2)	14,5 (7,2; 25,0)
TTR, Medián [měsíce (rozmezí)]	3,8 (3,5; 16,7)	5,4 (3,5; 16,7)	3,7 (1,9; 13,7)	3,6 (3,4; 3,7)

n = počet pacientů; CI = interval spolehlivosti; OR = objektivní odpověď na základě potvrzených i nepotvrzených odpovědí podle kritérií RECIST 1.1; TTR = doba do první odpovědi v nádoru (time to first tumour response).

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

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Absorpce

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

Vliv stravy

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

Distribuce

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

Biotransformace

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

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

Eliminace

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

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

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

Zvláštní populace

Věk, pohlaví a tělesná hmotnost

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

Pediatrická populace

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

Porucha funkce jater

Z údajů získaných z farmakokinetických hodnocení subjektů s různými stupni jaterní funkce bylo zjištěno, že expozice nenavázanému palbociklibu (nenavázaná AUC_{inf}) se u subjektů s lehkou poruchou funkce jater (třída Child-Pugh A) snížila o 17 %, u subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater (třída Child-Pugh B) se zvýšila o 34 % a u subjektů s těžkou poruchou funkce jater (třída Child-Pugh C) se zvýšila o 77 % v porovnání se subjekty s normální jaterní funkcí. Maximální

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

Porucha funkce ledvin

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

Etnický původ

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Primární nálezy na cílových orgánech u potkanů a psů ve studiích trvajících až 39 týdnů s potenciálním významem pro člověka zahrnovaly účinky na hematolymfopoetické a samčí reprodukční orgány. Účinky na metabolismus glukózy byly spojeny s nálezy na pankreatu a sekundárními účinky na oči, zuby, ledviny a tukovou tkáň pouze ve studiích u potkanů trvajících ≥ 15 týdnů a kostní změny byly pozorovány pouze u potkanů po 27týdenním podávání dávky. Tyto systémové toxicity byly obecně pozorovány při klinicky relevantních expozicích na základě AUC. Dále byly u psů na telemetrii zjištěny kardiovaskulární účinky (prodloužení QTc, snížená srdeční frekvence a prodloužený RR interval a zvýšený systolický krevní tlak) při ≥ 4 násobné lidské klinické expozici na základě C_{max} . Reverzibilita účinků na homeostázu glukózy, pankreas, oči, ledviny a kosti nebyla po 12týdenním období bez podávání stanovena, naopak byla pozorována částečná nebo úplná reverzibilita účinků na hematolymfopoetický a samčí reprodukční systém, zuby a tukovou tkáň.

Kancerogenita

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

200 mg/kg/den (přibližně 4násobek klinické expozice u člověka podle AUC) u samic. Význam neoplastických nálezů u samců potkanů pro člověka není znám.

Genotoxicita

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

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

Snížení fertility

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

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

Vývojová toxicita

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky

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

Plášť tobolky

Želatina

Červený oxid železitý (E172)

Žlutý oxid železitý (E172)

Oxid titaničitý (E171)

Potiskový inkoust

Šelak

Oxid titaničitý (E171)

Koncentrovaný roztok amoniaku (28% roztok)

Propylenglykol

Simetikon

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

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

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

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

IBRANCE 75 mg tvrdé tobolky

EU/1/16/1147/001

EU/1/16/1147/002

EU/1/16/1147/007

IBRANCE 100 mg tvrdé tobolky

EU/1/16/1147/003

EU/1/16/1147/004

EU/1/16/1147/008

IBRANCE 125 mg tvrdé tobolky

EU/1/16/1147/005

EU/1/16/1147/006

EU/1/16/1147/009

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 9. listopadu 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

14. února 2019

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