

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

IBRANCE 75 mg kovat kapselit
IBRANCE 100 mg kovat kapselit
IBRANCE 125 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

IBRANCE 75 mg kovat kapselit
Yksi kova kapseli sisältää 75 mg palbosiklibia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan
Yksi kova kapseli sisältää 56 mg laktoosimonohydraattia.

IBRANCE 100 mg kovat kapselit
Yksi kova kapseli sisältää 100 mg palbosiklibia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan
Yksi kova kapseli sisältää 74 mg laktoosimonohydraattia.

IBRANCE 125 mg kovat kapselit
Yksi kova kapseli sisältää 125 mg palbosiklibia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan
Yksi kova kapseli sisältää 93 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kova kapseli.

IBRANCE 75 mg kovat kapselit
Läpinäkymätön kova kapseli, jonka runko-osa on vaaleanoranssi (valkoisella merkintä ”PBC 75”) ja kansiosa vaaleanoranssi (valkoisella merkintä ”Pfizer”). Kapselin pituus on $18,0 \pm 0,3$ mm.

IBRANCE 100 mg kovat kapselit
Läpinäkymätön kova kapseli, jonka runko-osa on vaaleanoranssi (valkoisella merkintä ”PBC 100”) ja kansiosa keltaruskea (valkoisella merkintä ”Pfizer”). Kapselin pituus on $19,4 \pm 0,3$ mm.

IBRANCE 125 mg kovat kapselit
Läpinäkymätön kova kapseli, jonka runko-osa on keltaruskea (valkoisella merkintä ”PBC 125”) ja kansiosa keltaruskea (valkoisella merkintä ”Pfizer”). Kapselin pituus on $21,7 \pm 0,3$ mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

IBRANCE on tarkoitettu hormonireseptoriposiitiivisen ja HER2-negatiivisen paikallisesti edenneen tai metastasoituneen rintasyövän hoitoon

- yhdessä aromataasinestäjän kanssa
- tai yhdessä fulvestrantin kanssa, jos potilas on saanut aiemmin hormonaalista hoitoa (ks. kohta 5.1).

Pre- tai perimenopausaalisilla potilailla hormonaalinen hoito on yhdistettävä LHRH (luteinisoivaa hormonia vapauttava hormoni) -agonistin kanssa.

4.2 Annostus ja antotapa

IBRANCE-hoidon aloittavan ja hoitoa seuraavan lääkärin tulee olla perehtynyt syöpälääkkeiden käyttöön.

Annostus

Suosittelun annostus on 125 mg palbosiklibia kerran vuorokaudessa 21 perättäisenä päivänä, minkä jälkeen palbosiklibihoidossa on 7 päivän tauko (hoito-ohjelma 3/1). Yksi hoitosykli on siten 28 vuorokautta. IBRANCE-hoitoa tulee jatkaa niin kauan kuin potilas hyötyy hoidosta kliinisesti tai kunnes ilmenee toksisuutta, joka ei ole hyväksyttävää.

Palbosiklibin kanssa yhdessä annettava aromataasinestäjä tulee antaa valmisteyhteenvedossa esitetyn suosituksen mukaisesti. Pre- tai perimenopausaalisten potilaiden hoidossa palbosiklibin ja aromataasinestäjän yhdistelmään tulee aina liittää LHRH-agonisti (ks. kohta 4.4).

Palbosiklibin kanssa yhdessä annettavan fulvestrantin suositusannos on 500 mg lihakseen ensimmäisen hoitosyklin päivinä 1 ja 15, toisen hoitosyklin päivinä 1 ja tämän jälkeen kerran kuukaudessa kunkin syklin päivinä 1. Tutustu fulvestrantivalmisteen valmisteyhteenvedon. Pre- tai perimenopausaaliselle potilaalle tulee antaa LHRH-agonistia paikallisen hoitokäytännön mukaan jo ennen palbosiklibin ja fulvestrantin yhdistelmähoidon aloittamista, ja LHRH-agonistihoidon tulee jatkua yhdistelmähoidon keston ajan.

Potilasta on kehoitettava ottamaan annos suurin piirtein samaan kellonaikaan joka päivä. Jos potilas oksentaa tai unohtaa annoksen, kyseisenä päivänä ei tule ottaa ylimääräistä tai unohtunutta annosta. Seuraava lääkemääräyksen mukainen annos tulee ottaa tavanomaiseen aikaan.

Annosmuutokset

IBRANCE-valmisteen annosmuutosten suositellaan perustuvan potilaan yksilölliseen turvallisuuteen ja sietokykyyn.

Joidenkin haittavaikutusten hallinta saattaa edellyttää annostelun tilapäistä keskeyttämistä, seuraavan hoitosyklin aloituksen viivästyttämistä ja/tai annoksen pienentämistä tai hoidon pysyvää lopettamista taulukoiden 1, 2 ja 3 annoksen pienentämistä koskevien ohjeiden mukaisesti (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Taulukko 1. Suositellut IBRANCE-annosmuutokset haittavaikutusten vuoksi

Annostaso	Annos
Suositusannos	125 mg/vrk
Ensimmäinen alennettu annostaso	100 mg/vrk
Toinen alennettu annostaso	75 mg/vrk*

*Jos annosta olisi tarpeen pienentää edelleen alle 75 mg/vrk, hoito tulee lopettaa.

Täydellinen verenkuvatarkastus tulee määrittää ennen IBRANCE-hoidon aloittamista, jokaisen hoitosyklin alussa ja kahden ensimmäisen hoitosyklin aikana myös päivinä 15 sekä kliinisen tarpeen mukaan.

Jos kuuden ensimmäisen hoitosyklin aikana ilmenee vaikeusasteen ≤ 2 neutropeniaa, täydellinen verenkuvasta tulee määrittää 3 kuukauden välein ennen kunkin seuraavan hoitosyklin aloittamista sekä kliinisen tarpeen mukaan.

On suositeltavaa, että neutrofiilien absoluuttinen määrä (B-Neut) on $\geq 1,0 \times 10^9/l$ ja verihiutalemäärä $\geq 50 \times 10^9/l$ ennen IBRANCE-valmisteen antoa.

Taulukko 2. IBRANCE-annosuutokset ja hoidon hallinta – hematologinen toksisuus

CTCAE-vaikeusaste	Annosuutokset
Vaikeusaste 1 tai 2	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Vaikeusaste 3 ^a	<p><u>Hoitosyklin päivä 1:</u> Keskeytä IBRANCE-hoito, kunnes haittavaikutus lievittyy vaikeusasteelle ≤ 2, ja määritä täydellinen verenkuvasta uudelleen 1 viikon kuluessa. Kun haittavaikutus lievittyy vaikeusasteelle ≤ 2, aloita seuraava hoitosykli <i>samalla annoksella</i>.</p> <p><u>Kahden ensimmäisen hoitosyklin päivä 15:</u> Jos vaikeusasteen 3 haittavaikutus todetaan päivänä 15, jatka IBRANCE-hoitoa <i>senhetkisellä annoksella</i> hoitosyklin loppuun saakka ja määritä täydellinen verenkuvasta uudelleen päivänä 22. Jos päivänä 22 todetaan vaikeusasteen 4 haittavaikutus, ks. jäljempänä oleva annosuutosohje koskien vaikeusasteen 4 toksisuutta.</p> <p>Harkitse annoksen pienentämistä, jos toipuminen vaikeusasteen 3 neutropeniasta pitkittyy (> 1 viikko) tai jos vaikeusasteen 3 neutropenia uusiutuu seuraavien hoitosykliden päivänä 1.</p>
Vaikeusasteen 3 B-Neut ^b ($\geq 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$) ja $\geq 38,5$ °C kuume ja/tai infektio	<p><u>Milloin tahansa:</u> Keskeytä IBRANCE-hoito, kunnes haittavaikutus lievittyy vaikeusasteelle ≤ 2. Aloita hoito uudelleen yhtä tasoa pienemmällä annoksella.</p>
Vaikeusaste 4 ^a	<p><u>Milloin tahansa:</u> Keskeytä IBRANCE-hoito, kunnes haittavaikutus lievittyy vaikeusasteelle ≤ 2. Aloita hoito uudelleen yhtä tasoa pienemmällä annoksella.</p>

Toksisuuden vaikeusasteet CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v4.0 -luokituksen mukaan.

B-Neut = neutrofiilien absoluuttinen määrä, LLN (lower limit of normal) = viitevälin alaraja

^a Taulukko koskee kaikkia muita hematologisia haittavaikutuksia lukuun ottamatta lymfopeniaa (ellei tähän liity kliinisiä tapahtumia esim. opportunisti-infektioita).

^b B-Neut: vaikeusaste 1: $\geq 1,5 \times 10^9/l - < LLN$; vaikeusaste 2: $\geq 1,0 - < 1,5 \times 10^9/l$; vaikeusaste 3: $\geq 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$; vaikeusaste 4: $< 0,5 \times 10^9/l$.

Taulukko 3. IBRANCE-annosuutokset ja hoidon hallinta – muu kuin hematologinen toksisuus

CTCAE-vaikeusaste	Annosuutokset
Vaikeusaste 1 tai 2	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Vaikeusasteen ≥ 3 muu kuin hematologinen toksisuus (jos toksisuus jatkuu huolimatta siihen annetusta hoidosta)	<p>Keskeytä hoito, kunnes oireet lievittyvät</p> <ul style="list-style-type: none"> Vaikeusasteelle ≤ 1 tai Vaikeusasteelle ≤ 2, jos potilaalle ei katsota aiheutuvan turvallisuusriskiä <p>Aloita hoito uudelleen yhtä tasoa pienemmällä annoksella.</p>

Toksisuuden vaikeusasteet CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v4.0 -luokituksen mukaan.

IBRANCE-hoito tulee lopettaa pysyvästi, jos potilaalla todetaan vaikea interstitiaalinen keuhkosairaus (ILD)/pneumoniitti (ks. kohta 4.4).

Erityisryhmät

Ikäkkäät potilaat

IBRANCE-annoksen muuttaminen ei ole tarpeen ≥ 65 -vuotiaiden potilaiden hoidossa (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

IBRANCE-annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh A ja B). Jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh C), IBRANCE-hoidon suositusannos on 75 mg kerran vuorokaudessa hoito-ohjelmalla 3/1 (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

IBRANCE-annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilaalla on lievä, keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (laskennallinen glomerulussuodosnopeus, eGFR ≥ 15 ml/min). Saatavilla olevat tiedot hemodialyysia tarvitsevien potilaiden hoidosta ovat riittämättömiä annossuositusten antamiseksi (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

IBRANCE-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja nuorten (< 18-vuotiaiden) hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

IBRANCE-kapselit otetaan suun kautta. Kapselit tulee ottaa ruoan, mieluiten aterian, kanssa tasaisen palbosiklibialtistuksen varmistamiseksi (ks. kohta 5.2). Palbosiklibia ei tule ottaa yhdessä greippihedelmän tai greippimehun kanssa (ks. kohta 4.5).

IBRANCE-kapselit on nieltävä kokonaisena (niitä ei saa pureskella, murskata eikä avata ennen nielemistä). Kapselia ei saa ottaa, jos se on rikkoutunut, murtunut tai se ei muutoin ole ehjä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Mäkikuismaa sisältävien valmisteiden käyttö (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Pre-/perimenopausaaliset potilaat

Aromataasineestäjien vaikutusmekanismista johtuen munasarjat tulee poistaa tai niiden toiminta tulee estää LHRH-agonistilla, kun IBRANCE-valmistetta annetaan yhdessä aromataasineestäjän kanssa pre-/perimenopausaalisille potilaille. Palbosiklibin ja fulvestrantin yhdistelmähoitoa on tutkittu pre-/perimenopausaalisten potilaiden hoidossa vain LHRH-agonistiin yhdistettynä.

Henkeä uhkaava viskeraalinen metastasointi

Palbosiklibin tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu potilailla, joilla on henkeä uhkaava viskeraalinen metastasointi (ks. kohta 5.1).

Hematologiset häiriöt

Jos potilaalle kehitty vaikeusasteen 3 tai 4 neutropenia, annostelun tilapäistä keskeyttämistä, annoksen pienentämistä tai seuraavan hoitosyklin aloituksen viivästyttämistä suositellaan. Potilasta

tulee seurata asianmukaisesti (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Interstitiaalinen keuhkosairaus/pneumoniitti

Potilailla, joita hoidetaan IBRANCE-valmisteella hormonaaliseen hoitoon yhdistettynä, voi ilmetä vaikea, henkeä uhkaava tai kuolemaan johtava interstitiaalinen keuhkosairaus (ILD)/pneumoniitti.

Kliinisissä tutkimuksissa (PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3) 1,4 %:lla IBRANCE-hoitoa saaneista potilaista raportoitiin jonkin vaikeusasteen ILD/pneumoniitti. Vaikeusasteen 3 ILD/pneumoniitti todettiin 0,1 %:lla potilaista. Yhtään vaikeusasteen 4 tai kuolemaan johtanutta tapausta ei raportoitu. Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on raportoitu ILD-/pneumoniittitapauksia, mukaan lukien kuolemaan johtaneita tapauksia (ks. kohta 4.8).

Potilasta tulee tarkkailla ILD:hen/pneumoniittiin viittaavien keuhko-oireiden (esim. hypoksia, yskä, hengenahdistus) varalta. Jos potilaalla ilmenee uusia tai pahenevia hengitysoireita ja hänelle epäillään kehittyneen ILD/pneumoniitti, IBRANCE-hoito tulee keskeyttää välittömästi ja potilaan tila tulee arvioida. IBRANCE-hoito tulee lopettaa pysyvästi, jos potilaalla todetaan vaikea ILD tai pneumoniitti (ks. kohta 4.2).

Infektiot

IBRANCE-valmisteella on myelosuppressiivisia ominaisuuksia, joten se saattaa altistaa potilaan infektioille.

Infektioita on raportoitu satunnaistetuissa tutkimuksissa enemmän IBRANCE-hoitoa saaneilla potilailla kuin vertailuhoitoa saaneilla potilailla. Vaikeusasteen 3 infektioita todettiin 5,6 %:lla ja vaikeusasteen 4 infektioita 0,9 %:lla potilaista, jotka saivat IBRANCE-valmistetta osana eri yhdistelmähoitoja (ks. kohta 4.8).

Potilaita tulee seurata infektion merkkien ja oireiden varalta ja hoitaa asianmukaisesti (ks. kohta 4.2).

Lääkärin on kehotettava potilasta ilmoittamaan heti, jos kuumetta ilmenee.

Maksan vajaatoiminta

IBRANCE-hoitoa tulee antaa varoen potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta. Toksisuuden merkkejä tulee seurata tarkoin (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

IBRANCE-hoitoa tulee antaa varoen potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta. Toksisuuden merkkejä tulee seurata tarkoin (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Samanaikainen hoito CYP3A4:n estäjillä tai induktoreilla

Voimakkaat CYP3A4:n estäjät voivat lisätä haittavaikutuksia (ks. kohta 4.5). Voimakkaiden CYP3A:n estäjien samanaikaista käyttöä palbosiklibin kanssa tulee välttää. Samanaikaista käyttöä tulee harkita vasta sen jälkeen, kun mahdolliset hyödyt ja riskit on huolellisesti arvioitu. Jos samanaikaista käyttöä voimakkaan CYP3A:n estäjän kanssa ei voida välttää, pienennä IBRANCE-annos 75 mg:aan kerran vuorokaudessa. Kun voimakkaan CYP3A:n estäjän käyttö lopetetaan, suurena IBRANCE-annos (estäjän 3–5 puoliintumisajan jälkeen) takaisin määrään, jota potilas sai ennen kuin CYP3A:n estäjän käyttö aloitettiin (ks. kohta 4.5).

CYP3A:n induktorien samanaikainen anto voi pienentää palbosiklibialtistusta ja siten lisätä riskiä tehon puutteesta. Siksi palbosiklibin käyttöä samanaikaisesti voimakkaiden CYP3A4:n induktorien kanssa tulee välttää. Käytettäessä samanaikaisesti palbosiklibia ja kohtalaisia CYP3A:n induktoreita annosten muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 4.5).

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi, ja heidän partnerinsa

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, ja heidän miespuolisten kumppaniensa on käytettävä luotettavaa raskauden ehkäisymenetelmää IBRANCE-hoidon aikana (ks. kohta 4.6).

Laktoosi

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasin puutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Palbosiklibi metaboloituu ensisijaisesti CYP3A:n ja sulfotransferaasi 2A1 (SULT2A1) -entsyymien välityksellä. Palbosiklibi on CYP3A:n heikko ajasta riippuvainen estäjä *in vivo*.

Muiden lääkeaineiden vaikutukset palbosiklibin farmakokinetiikkaan

CYP3A:n estäjien vaikutus

Itrakonatsolin anto toistuvina 200 mg:n annoksina yhdessä palbosiklibin 125 mg:n kerta-annoksen kanssa suurensi palbosiklibin kokonaisaltistusta (AUC_{inf}) noin 87 % ja huippupitoisuutta (C_{max}) noin 34 % verrattuna pelkän palbosiklibin antoon 125 mg:n kerta-annoksena.

Muun muassa seuraavien voimakkaiden CYP3A:n estäjien samanaikaista käyttöä on vältettävä: klaritromysiini, indinaviiri, itrakonatsoli, ketokonatsoli, lopinaviiri/ritonaviiri, nefatsodoni, nelfinaviiri, posakonatsoli, sakinaviiri, telapreviiri, telitromysiini, vorikonatsoli sekä greippihedelmä ja greippimehu (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Annosten muuttaminen ei ole tarpeen, kun palbosiklibihoitoa annetaan samanaikaisesti heikkojen ja kohtalaisten CYP3A:n estäjien kanssa.

CYP3A:n induktorien vaikutus

Rifampisiinin anto toistuvina 600 mg:n annoksina yhdessä palbosiklibin 125 mg:n kerta-annoksen kanssa pienensi palbosiklibin AUC_{inf} -arvoa 85 % ja C_{max} -arvoa 70 % verrattuna pelkän palbosiklibin antoon 125 mg:n kerta-annoksena.

Muun muassa seuraavien voimakkaiden CYP3A:n induktorien samanaikaista käyttöä on vältettävä: karbamatsepiini, entsalutamidi, fenytoiini, rifampisiini ja mäkikuisma (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Kohtalaisen CYP3A:n induktorin modafiniilin anto toistuvina 400 mg:n päivittäisinä annoksina yhdessä IBRANCE 125 mg:n kerta-annoksen kanssa pienensi palbosiklibin AUC_{inf} -arvoa 32 % ja C_{max} -arvoa 11 % verrattuna pelkän IBRANCE-valmisteen antoon 125 mg:n kerta-annoksena. Annosten muuttaminen ei ole tarpeen, kun palbosiklibihoitoa annetaan samanaikaisesti kohtalaisten CYP3A:n induktorien kanssa (ks. kohta 4.4).

Mahahapon erityistä vähentävien aineiden vaikutus

Protonipumpun estäjä rabepratsolin anto toistuvina annoksina yhdessä IBRANCE 125 mg:n kerta-annoksen kanssa ruokailun (kohtalaisen rasvaisen aterian) yhteydessä pienensi palbosiklibin C_{max} -arvoa 41 % verrattuna pelkän IBRANCE 125 mg:n antoon kerta-annoksena. AUC_{inf} -arvo ei juurikaan muuttunut (pieneni 13 % yhteiskäytössä).

Protonipumpun estäjä rabepratsolin anto toistuvina annoksina yhdessä IBRANCE 125 mg:n kerta-annoksen kanssa paasto-olosuhteissa pienensi palbosiklibin AUC_{inf} -arvoa 62 % ja C_{max} -arvoa 80 %. Siksi IBRANCE-kapselit tulee ottaa ruoan kanssa, mieluiten aterian yhteydessä (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Koska H₂-reseptorin salpaajat ja paikallisesti vaikuttavat antasidit laskevat mahanesteen pH:ta vähemmän kuin protonipumpun estäjät, H₂-reseptorin salpaajilla ja antasideilla ei odoteta olevan kliinisesti merkittävää vaikutusta palbosiklibialtistukseen, kun palbosiklibi otetaan ruoan kanssa.

Palbosiklibin vaikutukset muiden lääkeaineiden farmakokinetiikkaan

Palbosiklibi on CYP3A:n heikko ajasta riippuvainen estäjä päivittäisillä 125 mg:n annoksilla, kun vakaa tila (steady state) on saavutettu. Palbosiklibin anto toistuvina annoksina yhdessä midatsolaamin kanssa suurensi midatsolaamin AUC_{inf}-arvoa 61 % ja C_{max}-arvoa 37 % verrattuna midatsolaamin antoon yksinään.

Herkkien CYP3A:n substraattien, joilla on kapea terapeutinen indeksi (esim. alfentaniili, siklosporiini, dihydroergotamiini, ergotamiini, everolimuusi, fentanyyli, pimotsidi, kinidiini, sirolimuusi ja takrolimuusi), annosta voidaan joutua pienentämään annettaessa niitä samanaikaisesti IBRANCE-valmisteen kanssa, koska IBRANCE saattaa suurentaa niiden altistusta.

Yhteisvaikutus palbosiklibin ja letrotsolin välillä

Tiedot rintasyöpäpotilaiden kliinisen tutkimuksen yhteisvaikutuksia arvioivasta osiosta osoittivat, että palbosiklibin ja letrotsolin välillä ei ollut yhteisvaikutuksia annettaessa näitä sisältäviä lääkevalmisteita samanaikaisesti.

Tamoksifeenin vaikutus palbosiklibialtistukseen

Tiedot yhteisvaikutustutkimuksesta, johon otettiin terveitä miespuolisia tutkittavia, osoittivat palbosiklibialtistusten olevan toisiinsa verrattavissa, kun palbosiklibia annettiin kerta-annoksena joko yksinään tai toistuvien tamoksifeeniannosten kanssa.

Yhteisvaikutus palbosiklibin ja fulvestrantin välillä

Tiedot rintasyöpäpotilaiden kliinisestä tutkimuksesta osoittivat, että palbosiklibin ja fulvestrantin välillä ei ollut kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia annettaessa näitä sisältäviä lääkevalmisteita samanaikaisesti.

Yhteisvaikutus palbosiklibin ja suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden välillä

Palbosiklibin ja suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden välillä ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia (ks. kohta 4.6).

In vitro -tutkimukset kuljettajaproteiinien kanssa

In vitro -tutkimuksista saadut tiedot viittaavat siihen, että palbosiklibi estää suoliston P-glykoproteiinin (P-gp) ja rintasyövän resistenssiproteiinin (breast cancer resistance protein, BCRP) välittämää kuljetusta. Siksi palbosiklibin anto yhdessä sellaisten lääkeaineiden kanssa, jotka ovat joko P-gp:n substraatteja (esim. digoksiini, dabigatraani, kolkisiini) tai BCRP:n substraatteja (esim. pravastatiini, rosuvastatiini, sulfasalatsiini), saattaa lisätä näiden terapeutista vaikutusta ja haittavaikutuksia.

In vitro -tietojen perusteella palbosiklibi saattaa estää orgaanisen kationin kuljettaja 1:n (organic cationic transporter 1, OCT1) soluunottoa ja siten lisätä altistusta lääkevalmisteille, jotka ovat tämän kuljettajaproteiinin substraatteja (esim. metformiini).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi/Raskauden ehkäisy

Tätä lääkevalmistetta saavien naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, ja heidän miespuolisten kumppaniensa on käytettävä asianmukaisia raskauden ehkäisymenetelmiä (esim. kahta erilaista

estemenetelmää) hoidon aikana ja vähintään 3 viikon (naiset) tai 14 viikon (miehet) ajan hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.5).

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja palbosiklibin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). IBRANCE-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Palbosiklibin vaikutusta maidontuotantoon, sen erittymistä rintamaitoon tai vaikutuksia imeväiseen ei ole tutkittu kliinisesti tai eläinkokeissa. Ei tiedetä, erittyykö palbosiklibi ihmisen rintamaitoon. Palbosiklibihoidon aikana ei saa imettää.

Hedelmällisyys

Prekliinisissä lisääntymistutkimuksissa ei ilmennyt vaikutuksia naarasrottien kiimakiertoon eikä uros- ja naarasrottien paritteluun ja hedelmällisyyteen. Ihmisen hedelmällisyyteen liittyviä kliinisiä tietoja ei ole kuitenkaan saatu. Prekliinisissä turvallisuustutkimuksissa todettujen urosten lisääntymiselimiin liittyvien löydösten (kivesten siementiehyiden rappeutuminen, lisäkivesten hypospermia [siemennesteen liian vähäinen määrä], siittiöiden liikkuvuuden ja siittiötiheyden väheneminen sekä eturauhasen erityksen väheneminen) perusteella palbosiklibihoito saattaa vaarantaa miehen hedelmällisyyden (ks. kohta 5.3). Siten miesten kannattaa harkita siemennesteen talteenottoa ennen IBRANCE-hoidon aloittamista.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

IBRANCE-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. IBRANCE voi kuitenkin aiheuttaa väsymystä, joten autoa ajettaessa ja koneita käytettäessä on noudatettava varovaisuutta.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

IBRANCE-hoidon yleinen turvallisuusprofiili perustuu yhdistettyihin tietoihin satunnaistetuista kliinisistä tutkimuksista, joissa oli 872 potilasta. Potilailla oli hormonireseptoripositiivinen ja HER2-negatiivinen edennyt tai metastasoitunut rintasyöpä, ja he saivat palbosiklibin ja hormonaalisen hoidon yhdistelmähoitoa (527 potilasta sai letrotsolia ja 345 potilasta sai fulvestranttia).

Satunnaistetuissa kliinisissä tutkimuksissa palbosiklibia saaneilla potilailla ilmoitetut yleisimmät ($\geq 20\%$) minkä tahansa vaikeusasteen haittavaikutukset olivat neutropenia, infektiot, leukopenia, väsymys, pahoinvointi, suutulehdus, anemia, ripuli, hiustenlähtö ja trombosytopenia. Yleisimmät ($\geq 2\%$) palbosiklibiin liittyneet vaikeusasteen ≥ 3 haittavaikutukset olivat neutropenia, leukopenia, infektiot, anemia, kohonnut ASAT (aspartaattiaminotransferaasi) -arvo, väsymys ja kohonnut ALAT (alaniiniaminotransferaasi) -arvo.

Annosta pienennettiin tai muutettiin jonkin haittavaikutuksen vuoksi 38,4 %:lla potilaista, jotka saivat IBRANCE-hoitoa satunnaistetuissa kliinisissä tutkimuksissa osana jotain yhdistelmähoitoa.

Hoito lopetettiin pysyvästi jonkin haittavaikutuksen vuoksi 5,2 %:lla potilaista, jotka saivat IBRANCE-hoitoa satunnaistetuissa kliinisissä tutkimuksissa osana jotain yhdistelmähoitoa.

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 4 luetellut haittavaikutukset ovat peräisin 3 satunnaistetun tutkimuksen yhdistetyistä tiedoista. Yhdistettyjen tietojen perusteella palbosiklibihoidon mediaanikesto lopullisen kokonaiselinaika-analyysin ajankohtana oli 14,8 kuukautta.

Taulukossa 5 luetellut laboratorioarvojen poikkeamat ovat peräisin 3 satunnaistetun tutkimuksen yhdistetyistä tiedoista.

Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmien ja esiintymistiheyksien mukaan. Esiintymistiheysluokat on määritelty seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ja melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 4. Haittavaikutukset perustuen 3 satunnaistetun tutkimuksen yhdistettyihin tietoihin (n = 872)

Elinjärjestelmäluokka Esiintymistiheys Suosittelutermi^a	Kaikki vaikeusasteet n (%)	Vaikeusaste 3 n (%)	Vaikeusaste 4 n (%)
Infektiot <i>Hyvin yleiset</i> Infektiot ^b	516 (59,2)	49 (5,6)	8 (0,9)
Veri ja imukudos <i>Hyvin yleiset</i> Neutropenia ^c Leukopenia ^d Anemia ^e Trombosytopenia ^f <i>Yleiset</i> Kuumeinen neutropenia	716 (82,1) 424 (48,6) 258 (29,6) 194 (22,2) 12 (1,4)	500 (57,3) 254 (29,1) 45 (5,2) 16 (1,8) 10 (1,1)	97 (11,1) 7 (0,8) 2 (0,2) 4 (0,5) 2 (0,2)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus <i>Hyvin yleiset</i> Ruokahalun heikkeneminen	152 (17,4)	8 (0,9)	0 (0,0)
Hermosto <i>Yleiset</i> Makuhäiriö	79 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Silmät <i>Yleiset</i> Näön hämärtyminen Kyynelerityksen lisääntyminen Silmien kuivuminen	48 (5,5) 59 (6,8) 36 (4,1)	1 (0,1) 0 (0,0) 0 (0,0)	0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina <i>Yleiset</i> Nenäverenvuoto ILD/pneumoniitti ^{*,i}	77 (8,8) 12 (1,4)	0 (0,0) 1 (0,1)	0 (0,0) 0 (0,0)
Ruoansulatuselimistö <i>Hyvin yleiset</i> Suutulehdus ^g Pahoinvointi Ripuli Oksentelu	264 (30,3) 314 (36,0) 238 (27,3) 165 (18,9)	8 (0,9) 5 (0,6) 9 (1,0) 6 (0,7)	0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0)
Iho ja ihonalainen kudos <i>Hyvin yleiset</i> Ihottuma ^h Hiustenlähtö Ihon kuivuminen	158 (18,1) 234 (26,8) 93 (10,7)	7 (0,8) N/A 0 (0,0)	0 (0,0) N/A 0 (0,0)

Taulukko 4. Haittavaikutukset perustuen 3 satunnaistetun tutkimuksen yhdistettyihin tietoihin (n = 872)

Elinjärjestelmäluokka Esiintymistiheys Suositeltu termi ^a	Kaikki vaikeusasteet n (%)	Vaikeusaste 3 n (%)	Vaikeusaste 4 n (%)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			
<i>Hyvin yleiset</i>			
Väsymys	362 (41,5)	23 (2,6)	2 (0,2)
Voimattomuus	118 (13,5)	14 (1,6)	1 (0,1)
Kuume	115 (13,2)	1 (0,1)	0 (0,0)
Tutkimukset			
<i>Hyvin yleiset</i>			
Kohonnut ALAT-arvo	92 (10,6)	18 (2,1)	1 (0,1)
Kohonnut ASAT-arvo	99 (11,4)	25 (2,9)	0 (0,0)

ALAT = alaniiniaminotransferaasi, ASAT = aspartaattiaminotransferaasi, ILD = interstitiaalinen keuhkosairaus, n = potilaiden lukumäärä, N/A (not applicable) = ei sovellu

* Valmisteen markkinoille tulon jälkeen tunnistettu haittavaikutus.

^a Suositellut termit MedDRA 17.1 -version mukaan.

^b Infektiot sisältää kaikki suositellut termit, jotka kuuluvat elinjärjestelmäluokkaan ”Infektiot”.

^c Neutropenia sisältää seuraavat suositellut termit: neutropenia, neutrofiilimäärän väheneminen.

^d Leukopenia sisältää seuraavat suositellut termit: leukopenia, valkosolun määrän väheneminen.

^e Anemia sisältää seuraavat suositellut termit: anemia, hemoglobiinin lasku, hematokriitin lasku.

^f Trombosytopenia sisältää seuraavat suositellut termit: trombosytopenia, verihiutalemäärän väheneminen.

^g Suutulehdus sisältää seuraavat suositellut termit: aftainen suutulehdus, huulitulehdus, kielitulehdus, kielikipu, suun haavautuminen, limakalvotulehdus, suukipu, suunielun oireet, suunielun kipu, suutulehdus.

^h Ihottuma sisältää seuraavat suositellut termit: ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, kutiava ihottuma, erytematoottinen ihottuma, papulaarinen ihottuma, ihotulehdus, aknea muistuttava ihottuma, äkillinen toksinen ihottuma.

ⁱ ILD/pneumoniitti sisältää kaikki ilmoitetut suositellut termit, jotka kuuluvat interstitiaalista keuhkosairautta (tarkasti) kuvaaviin standardoituihin MedDRA-termeihin.

Taulukko 5. Laboratorioarvojen poikkeamat perustuen 3 satunnaistetun tutkimuksen yhdistettyihin tietoihin (n = 872)

Laboratorioarvojen poikkeamat	IBRANCE + letrotsoli tai IBRANCE + fulvestrantti			Vertailuhoito (pelkkä letrotsoli tai fulvestrantti)		
	Kaikki vaikeus- asteet %	Vaikeus- aste 3 %	Vaikeus- aste 4 %	Kaikki vaikeus- asteet %	Vaikeus- aste 3 %	Vaikeus- aste 4 %
Valkosolun määrän väheneminen	97,4	41,8	1,0	26,2	0,2	0,2
Neutrofiilimäärän väheneminen	95,6	57,5	11,7	17,0	0,9	0,6
Anemia	80,1	5,6	N/A	42,1	2,3	N/A
Verihiutalemäärän vähenemien	65,2	1,8	0,5	13,2	0,2	0,0
Kohonnut ASAT-arvo	55,5	3,9	0,0	43,3	2,1	0,0
Kohonnut ALAT-arvo	46,1	2,5	0,1	33,2	0,4	0,0

ASAT = aspartaattiaminotransferaasi, ALAT = alaniiniaminotransferaasi, n = potilaiden lukumäärä, N/A = ei sovellu

Huom.: Laboratoriotulokset on luokiteltu NCI CTCAE (National Cancer Institute, Common Terminology Criteria for Adverse Events) -vaikeusasteluokituksen v4.0 mukaan.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Minkä tahansa vaikeusasteen neutropeniaa raportoitiin 716 potilaalla (82,1 %), jotka saivat IBRANCE-hoitoa osana jotain yhdistelmähoitoa. Vaikeusasteen 3 neutropeniaa raportoitiin 500 potilaalla (57,3 %) ja vaikeusasteen 4 neutropeniaa 97 potilaalla (11,1 %) (ks. taulukko 4).

Kolmessa satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa mediaaniaika ensimmäisen minkä tahansa vaikeusasteen neutropenian ilmaantumiseen oli 15 päivää (12–700 päivää). Vaikeusasteen ≥ 3 neutropenian mediaanikesto oli 7 päivää.

Kuumeista neutropeniaa on raportoitu 0,9 %:lla potilaista, jotka saivat IBRANCE-valmisteen ja fulvestrantin yhdistelmähoitoa, ja 1,7 %:lla potilaista, jotka saivat palbosiklibin ja letrotsolin yhdistelmähoitoa.

IBRANCE-hoitoa kliinisessä ohjelmassa saaneista noin 2 %:lla on raportoitu kuumeista neutropeniaa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Palbosiklibin yliannostuksessa saattaa ilmetä sekä maha-suolikanavan (esim. pahoinvointi, oksentelu) että hematologista (esim. neutropenia) toksisuutta. Potilaalle tulee antaa yleistä elintoimintoja tukevaa hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut syöpälääkkeet, proteiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01XE33

Vaikutusmekanismi

Palbosiklibi on hyvin selektiivinen sykliinistä riippuvaisten kinaasien (cyclin-dependent kinases, CDK) 4 ja 6 reversiibeli estäjä. Sykliini D1 ja CDK4/6 ovat useiden soluproliferaatioon johtavien viestintäreittien alavirrassa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Palbosiklibi vähentää soluproliferaatiota estämällä CDK4/6:n toimintaa ja siten solusyklin etenemistä G1-faasista S-faasiin. Kun palbosiklibia testattiin molekyyllitasolla tyypitetystä rintasyövän solulinjasarjassa, sillä todettiin merkittävää aktiivisuutta luminaalisissa rintasyövissä, etenkin estrogeenireseptori (ER) -positiivisissa rintasyövissä. Tutkituissa solulinjoissa retinoblastoomaproteiinin (RB) puute liittyi palbosiklibin heikentyneeseen aktiivisuuteen. Tuoreilla kasvainnäytteillä tehdyssä jatkotutkimuksessa ei kuitenkaan todettu yhteyttä RB1:n ilmentymisen ja kasvainvasteen välillä. Yhteyttä ei myöskään todettu, kun vastetta palbosiklibille tutkittiin *in vivo* potilasperäisissä siirremalleissa. Saatavilla olevat kliiniset tiedot on raportoitu kliinistä tehoa ja turvallisuutta koskevassa osiossa (ks. kohta 5.1).

Sydämen elektrofysiologia

Palbosiklibin vaikutusta sykkeen mukaan korjattuun QT-aikaan (QT_c) arvioitiin 77 edennyttä rintasyöpää sairastavan potilaan farmakokineettisista tiedoista käyttäen ajan suhteen kaltaistettua EKG-muutosta lähtötilanteesta. Palbosiklibi ei pidentänyt QT_c -aikaa kliinisesti merkittävässä määrin suositusannoksella 125 mg kerran vuorokaudessa (hoito-ohjelma 3/1).

Kliininen teho ja turvallisuus

Satunnaistettu vaiheen 3 PALOMA-2-tutkimus: IBRANCE yhdistettynä letrotsoliin

Palbosiklibin ja letrotsolin yhdistelmähoidon tehoa verrattiin lumelääkkeen ja letrotsolin yhdistelmään kansainvälisessä, satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa, joka oli kaksoissokkoutettu ja lumekontrolloitu. Tutkimus toteutettiin rinnakkaisryhmien asetelmalla (potilaiden siirtymistä tutkimushaarasta toiseen ei sallittu). Tutkimukseen osallistuneilla naisilla oli leikkaus- tai sädehoitoon soveltumaton paikallisesti edennyt ER-positiivinen ja HER2-negatiivinen rintasyöpä, jota ei voitu hoitaa kuratiivisesti, tai metastasoitunut ER-positiivinen ja HER2-negatiivinen rintasyöpä. Potilaat eivät olleet saaneet aikaisempaa systeemistä hoitoa edenneeseen rintasyöpään.

Yhteensä 666 postmenopausaalista potilasta satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan joko palbosiklibin ja letrotsolin yhdistelmähoidon tai lumelääkkeen ja letrotsolin yhdistelmää. Tutkimuspotilaat ositettiin seuraavien tekijöiden mukaan: kasvaimen sijainti (viskeraalinen vs muu kuin viskeraalinen), taudista vapaa aika (disease free interval, DFI) (neo)adjuvanttihoiton päättymisestä sairauden uusiutumiseen (*de novo* metastasoitunut vs $DFI \leq 12$ kuukautta vs $DFI > 12$ kuukautta) ja syövän aiemmat (neo)adjuvanttihoitot (aiempi hormonaalinen hoito vs ei aiempaa hormonaalista hoitoa). Potilaat, joilla oli oireita aiheuttavia viskeraalisia metastaaseja ja riski henkeä uhkaaviin komplikaatioihin lyhyellä aikavälillä (mukaan lukien potilaat, joilla keuhko- tai sydänpussin tai vatsakalvon nestekertymä oli hyvin runsasta eikä hallittavissa, sekä potilaat, joilla oli keuhkojen lymfangiitti tai tuumorimassaa yli 50 % maksan tilavuudesta), eivät täyttäneet tutkimuksen sisäänottokriteerejä.

Määrättyä tutkimushoitoa jatkettiin, kunnes ensimmäisen kerran ilmeni jokin seuraavista: tauti eteni objektiivisesti arvioiden, oireet pahenivat, toksisuus ei ollut hyväksyttävissä, potilas kuoli tai perui osallistumissuostumuksensa. Potilaiden siirtymistä tutkimushaarasta toiseen (cross-over) ei sallittu.

Potilaiden lähtötilanteen demografiset ominaisuudet ja ennusteeseen liittyvät tekijät olivat keskenään tasapainossa palbosiklibin ja letrotsolin yhdistelmää tai lumelääkkeen ja letrotsolin yhdistelmää saaneiden tutkimusryhmien välillä. Tutkimuspotilaiden mediaani ikä oli 62 vuotta (vaihteluväli 28–89 vuotta). Ennen edenneen rintasyövän diagnoosia 48,3 % potilaista oli saanut solunsalpaajahoidon ja 56,3 % hormonaalista hoitoa (neo)adjuvanttihoitona, kun taas 37,2 % potilaista ei ollut saanut aiempaa systeemistä hoitoa (neo)adjuvanttiasetelmassa. Valtaosalla potilaista (97,4 %) syöpä oli lähtötilanteessa metastasoitunut; 49,2 %:lla potilaista oli viskeraalisia metastaaseja ja 23,6 %:lla potilaista pelkästään luustometastaaseja.

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli tutkijoiden RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) -kriteereiden mukaisesti (v. 1.1) arvioima taudin etenemisestä vapaa elinaika (progression-free survival, PFS). Tehon toissijaisia päätetapahtumia olivat objektiivinen vaste (objective response, OR), kliinisen hyödyn saaneiden osuus (clinical benefit rate, CBR), turvallisuus ja muutokset elämänlaadussa.

Kun tiedonkeruu katkaistiin 26.2.2016, tutkimuksessa saavutettiin taudin etenemisestä vapaan elinajan piteneminen, mikä oli tutkimuksen ensisijainen tavoite. Riskitiheyksien suhde (hazard ratio, HR) oli 0,576 (95 %:n luottamusväli 0,46–0,72) palbosiklibin ja letrotsolin yhdistelmähoidon eduksi; ositetun log-rank-testin yksisuuntainen p-arvo oli $< 0,000001$. Ensisijaisen ja toissijaisten päätetapahtumien päivitetty analyysi tehtiin, kun seuranta oli jatkettu vielä 15 kuukautta (tiedonkeruu katkaistiin 31.5.2017). Taudin etenemisestä vapaata elinaikaa koskevia tapahtumia todettiin yhteensä 405: 245 tapahtumaa palbosiklibin ja letrotsolin yhdistelmää saaneilla (55,2 %:lla potilaista) ja 160 tapahtumaa vertailuhoitoa saaneilla potilailla (72,1 %:lla potilaista).

Taulukossa 6 on esitetty PALOMA-2-tutkimuksen tehoa koskevat tulokset tiedonkeruun kahdesta eri ajankohdasta (ensimmäinen ja päivitetty analyysi) sekä tutkijoiden arvioimana että riippumattomasti arvioituna.

Taulukko 6. PALOMA-2-tutkimuksen tehoa koskevat tulokset ensimmäisen ja päivitetyn analyysin perusteella (koko tutkimuspopulaatio [intent-to-treat, ITT])

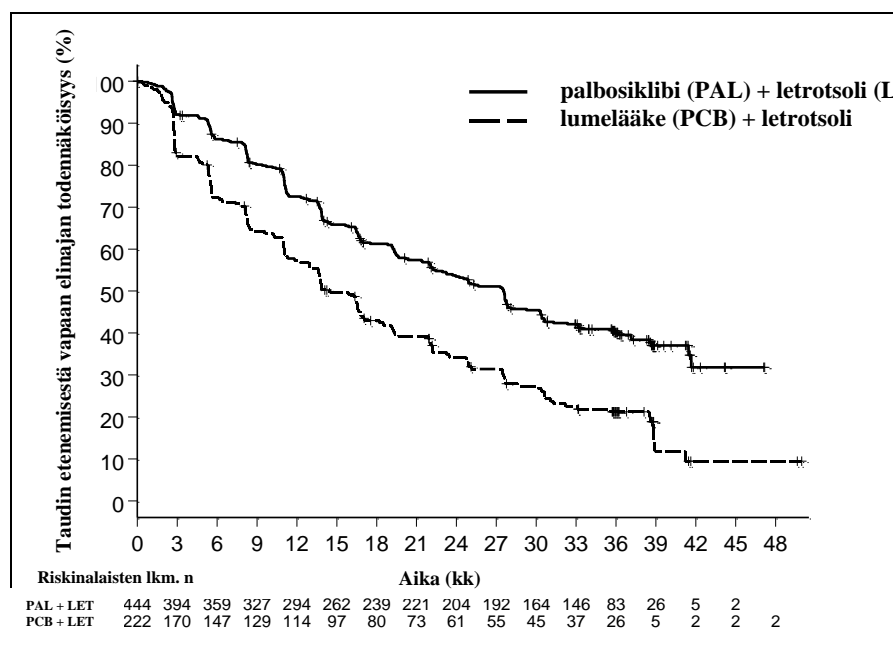
	Ensimmäinen analyysi (tiedonkeruu katkaistu 26.2.2016)		Päivitetty analyysi (tiedonkeruu katkaistu 31.5.2017)	
	IBRANCE + letrotsoli (n = 444)	lumelääke + letrotsoli (n = 222)	IBRANCE + letrotsoli (n = 444)	lumelääke + letrotsoli (n = 222)
Taudin etenemisestä vapaa elinaika (PFS) tutkijoiden arvioimana				
Tapahtumien lukumäärä (%)	194 (43,7)	137 (61,7)	245 (55,2)	160 (72,1)
Mediaani PFS [kk (95 %:n luottamusväli)]	24,8 (22,1–NE)	14,5 (12,9–17,1)	27,6 (22,4–30,3)	14,5 (12,3–17,1)
Riskitiheyksien suhde (95 %:n luottamusväli) ja p-arvo	0,576 (0,463–0,718), p < 0,000001		0,563 (0,461–0,687), p < 0,000001	
Taudin etenemisestä vapaa elinaika (PFS) riippumattomasti arvioituna				
Tapahtumien lukumäärä (%)	152 (34,2)	96 (43,2)	193 (43,5)	118 (53,2)
Mediaani PFS [kk (95 %:n luottamusväli)]	30,5 (27,4–NE)	19,3 (16,4–30,6)	35,7 (27,7–38,9)	19,5 (16,6–26,6)
Riskitiheyksien suhde (95 %:n luottamusväli) ja yksisuuntainen p-arvo	0,653 (0,505–0,844), p = 0,000532		0,611 (0,485–0,769), p = 0,000012	
Objektiivisen vasteen saaneiden osuus, ORR* [% (95 %:n luottamusväli)]	46,4 (41,7–51,2)	38,3 (31,9–45,0)	47,5 (42,8–52,3)	38,7 (32,3–45,5)
Objektiivisen vasteen saaneiden osuus, ORR* (mitattavissa oleva tauti) [% (95 %:n luottamusväli)]	60,7 (55,2–65,9)	49,1 (41,4–56,9)	62,4 (57,0–67,6)	49,7 (42,0–57,4)
Kliinisen hyödyn saaneiden osuus, CBR* [% (95 %:n luottamusväli)]	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 = potilaiden lukumäärä, NE (not estimable) = ei arvioitavissa

*Toissijaisten päätapahtumien tulokset perustuvat RECIST 1.1 -kriteerien mukaan vahvistettuihin ja vahvistamattomiin vasteisiin.

Kuvassa 1 on esitetty taudin etenemisestä vapaata elinaikaa (PFS) kuvaavat Kaplan-Meierin käyrät päivitetystä analyysistä (tiedonkeruu katkaistu 31.5.2017).

Kuva 1. Taudin etenemisestä vapaata elinaikaa kuvaavat Kaplan-Meierin käyrät PALOMA-2-tutkimuksessa, 31.5.2017 (tutkijoiden arvio, koko tutkimuspopulaatio [ITT])



Taudin etenemisestä vapaata elinaikaa koskevan hoitovaikutuksen johdonmukaisuutta koko potilasjoukossa tutkittiin ennalta määritellyin alaryhmäanalyysien, jotka perustuvat ennusteeseen liittyviin tekijöihin ja lähtötilanteen ominaisuuksiin. Sekä ensimmäisessä että päivitetystä analyysistä todettiin, että palbosiklibin ja letrotsolin yhdistelmähoito pienensi taudin etenemisen tai kuoleman riskiä kaikissa ositustekijöiden ja lähtötilanteen ominaisuuksien mukaan määritellyissä potilasalaryhmissä.

Myös päivitetystä analyysistä (tiedonkeruu katkaistu 31.5.2017) todettiin pienempi riski seuraavissa alaryhmissä: (1) potilaat, joilla oli viskeraalisia metastaaseja (HR = 0,62; 95 %:n luottamusväli 0,47–0,81; taudin etenemisestä vapaan elinajan mediaani [mPFS] 19,3 kk vs 12,3 kk), ja potilaat, joilla ei ollut viskeraalisia metastaaseja (HR = 0,50; 95 %:n luottamusväli 0,37–0,67; mPFS 35,9 kk vs 17,0 kk) sekä (2) potilaat, joilla oli vain luustometastaaseja (HR = 0,41; 95 %:n luottamusväli 0,26–0,63; mPFS 36,2 kk vs 11,2 kk) ja potilaat, joilla metastasointi ei ollut rajoittunut luustoon (HR = 0,62; 95 %:n luottamusväli 0,50–0,78; mPFS 24,2 kk vs 14,5 kk). Palbosiklibin ja letrotsolin yhdistelmähoidon havaittiin myös pienentävän taudin etenemisen tai kuoleman riskiä 512 potilaan alaryhmässä, jossa kasvaimet oli todettu immunohistokemiallisessa (IHC) määrittelyssä RB (retinoblastoomaproteiini) -positiivisiksi (HR = 0,543; 95 %:n luottamusväli 0,433–0,681; mPFS 27,4 kk vs 13,7 kk). Kun palbosiklibin ja letrotsolin yhdistelmähoitoa verrattiin lumelääkkeen ja letrotsolin yhdistelmään 51 potilaan alaryhmässä, jossa kasvaimet oli todettu IHC-määrittelyssä RB-negatiivisiksi, tilastollisesti merkitsevää eroa ei todettu (HR = 0,868; 95 %:n luottamusväli 0,424–1,777; mPFS 23,2 kk vs 18,5 kk).

Taulukossa 7 on esitetty päivitetyn analyysin (tiedonkeruu katkaistu 31.5.2017) tehoa koskevia tuloksia (ORR ja vasteeseen kulunut aika, TTR [time to response]) kahdessa potilasalaryhmässä (viskeraalisia metastaaseja vs ei viskeraalisia metastaaseja).

Taulukko 7. PALOMA-2-tutkimuksen tehoa koskevia tuloksia potilailla, joilla tautiin liittyi vs ei liittynyt viskeraalisia metastaaseja (ITT-populaatio, tiedonkeruu katkaistu 31.5.2017)

	Viskeraalisia metastaaseja		Ei viskeraalisia metastaaseja	
	IBRANCE + letrotsoli (n = 214)	lumelääke + letrotsoli (n = 110)	IBRANCE + letrotsoli (n = 230)	lumelääke + letrotsoli (n = 112)
Objektiivisen vasteen saaneiden osuus, ORR [% (95 %:n luottamusväli)]	59,8 (52,9–66,4)	46,4 (36,8–56,1)	36,1 (29,9–42,7)	31,3 (22,8–40,7)
Vasteeseen kulunut aika, TTR mediaani [kk (vaihteluväli)]	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 = potilaiden lukumäärä

Objektiivisten vasteiden osuus perustuu RECIST 1.1 -kriteerien mukaan vahvistettuihin ja vahvistamattomiin vasteisiin.

Päivitetyn analyysin ajankohtana mediaaniaika satunnaistamisesta toisen tutkimushoidon jälkeisen hoidon aloittamiseen oli 38,8 kuukautta palbosiklibin ja letrotsolin yhdistelmähoitoa saaneilla ja 28,8 kuukautta lumelääkettä ja letrotsolia saaneilla (HR = 0,73; 95 %:n luottamusväli 0,58–0,91).

Satunnaistettu vaiheen 3 PALOMA-3-tutkimus: IBRANCE yhdistettynä fulvestranttiin

Palbosiklibin ja fulvestrantin yhdistelmähoitoa verrattiin lumelääkkeen ja fulvestrantin yhdistelmään kansainvälisessä, satunnaistetussa ja kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa. Tutkimus toteutettiin rinnakkaisryhmien asetelmalla (potilaiden siirtymistä tutkimushaarasta toiseen ei sallittu). Tutkimukseen osallistuneilla naisilla oli leikkaus- tai sädehoitoon soveltumaton paikallisesti edennyt hormonireseptoripositiiivinen ja HER2-negatiivinen rintasyöpä, jota ei voitu hoitaa kuratiivisesti, tai metastasoitunut hormonireseptoripositiiivinen ja HER2-negatiivinen rintasyöpä. Potilas voitiin ottaa tutkimukseen menopaussistatuksesta riippumatta. Rintasyövän tuli olla edennyt aiemman, joko (neo)adjuvanttiasetelmassa tai metastasoituneeseen tautiin annetun, hormonaalisen hoidon aikana tai jälkeen.

Tutkimukseen osallistui yhteensä 521 pre-, peri- tai postmenopausaalista naista, joiden rintasyöpä oli edennyt joko hormonaalisen adjuvanttihoidon aikana tai 12 kuukauden kuluessa sen päättymisestä tai edenneeseen rintasyöpään aiemmin annetun hormonaalisen hoidon aikana tai 1 kuukauden kuluessa sen päättymisestä. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan joko palbosiklibin ja fulvestrantin yhdistelmähoitoa tai lumelääkkeen ja fulvestrantin yhdistelmää. Tutkimuspotilaat ositettiin seuraavien tekijöiden mukaan: dokumentoitu herkkyys aiemmalle hormonaaliselle hoidolle, menopaussistatus (pre-/peri- vs postmenopausaalinen) tutkimukseen ottohetkellä ja viskeraalisten metastaasien esiintyminen. Pre- ja perimenopausaalille naisille annettiin LHRH-agonisti gosereliinia. Potilaat, joilla oli oireita aiheuttavia viskeraalisia metastaaseja ja riski henkeä uhkaaviin komplikaatioihin lyhyellä aikavälillä (mukaan lukien potilaat, joilla keuhko- tai sydänpussin tai vatsakalvon nestekertymä oli hyvin runsasta eikä hallittavissa, sekä potilaat, joilla oli keuhkojen lymfangiitti tai tuumorimassaa yli 50 % maksan tilavuudesta), eivät täyttäneet tutkimuksen sisäänottokriteerejä.

Määrättyä tutkimushoitoa jatkettiin, kunnes ensimmäisen kerran ilmeni jokin seuraavista: tauti eteni objektiivisesti arvioiden, oireet pahenivat, toksisuus ei ollut enää hyväksyttävissä, potilas kuoli tai perui osallistumissuostumuksensa. Potilaiden siirtymistä hoitoryhmästä toiseen (cross-over) ei sallittu.

Potilaiden lähtötilanteen demografiset ominaisuudet ja ennusteeseen liittyvät tekijät olivat keskenään tasapainossa palbosiklibin ja fulvestrantin yhdistelmähoitoa sekä lumelääkkeen ja fulvestrantin yhdistelmää saaneiden tutkimusryhmien välillä. Tutkimuspotilaiden mediaani ikä oli 57 vuotta (vaihteluväli 29–88 vuotta). Kummassakin tutkimushaarassa suurin osa potilaista oli valkoihoisia, dokumentoidusti herkkiä aiemmalle hormonaaliselle hoidolle ja postmenopausaalisia. Noin 20 % potilaista oli pre-/perimenopausaalisia. Kaikki potilaat olivat saaneet aiempaa systeemistä hoitoa, ja useimmat potilaat kummassakin tutkimushaarassa olivat saaneet aiemmin solunsalpaajahoitoa ensimmäiseen diagnoosiin. Yli puolella (62 %) potilaista ECOG (Eastern Cooperative Oncology

Group) -suorituskykyluokka oli 0, 60 %:lla oli viskeraalisia metastaaseja, ja 60 % oli saanut useampaa kuin yhtä aiempaa hormonaalista hoitoa ensimmäiseen diagnoosiin.

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli tutkijoiden RECIST v1.1 -kriteereiden mukaisesti arvioima taudin etenemisestä vapaa elinaika (PFS). Taudin etenemisestä vapaan elinajan arviointia tukevat lisäanalyysit perustuivat keskitetysti tehtyyn riippumattomaan radiologiseen arvioon. Toissijaisia päätetapahtumia olivat objektiivinen vaste (OR), kliinisen hyödyn saaneiden osuus (CBR), kokonaiselinaika (OS), turvallisuus ja aika oireiden pahenemiseen (time to deterioration, TTD) kivun osalta.

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma, taudin etenemisestä vapaan elinajan piteneminen tutkijoiden arvioimana, saavutettiin välianalyysissa, joka tehtiin kun 82 % tutkimussuunnitelman mukaisista PFS-tapahtumista oli todettu. Tulokset ylittivät ennalta määritellyn tehoa mittaavan Haybittle-Peto-menetelmän rajan ($\alpha = 0,00135$), mikä osoittaa tilastollisesti merkitsevää taudin etenemisestä vapaan elinajan pitenemistä ja kliinisesti merkittävää hoitotehoa.

Taulukossa 8 on esitetty tehoa koskevien tietojen viimeisin päivitys.

Kun seuranta-ajan mediaani oli 45 kuukautta, tehtiin lopullinen kokonaiselinaika-analyysi, joka perustui 310 tapahtumaan (60 % tutkimukseen satunnaistetuista potilaista). Kokonaiselinaikan mediaaneissa todettiin 6,9 kuukauden ero palbosiklibin ja fulvestrantin yhdistelmähoitoa saaneiden ja lumelääkkeen ja fulvestrantin yhdistelmää saaneiden välillä. Tulos ei ollut tilastollisesti merkitsevä ennalta määritellyllä merkitsevyystasolla 0,0235 (yksisuuntainen). Lumelääkkeen ja fulvestrantin yhdistelmää saaneista satunnaistetuista potilaista 15,5 % sai taudin etenemisen jälkeen palbosiklibiä ja muita CDK-estäjiä.

Taulukossa 8 on esitetty PALOMA-3-tutkimuksen taudin etenemisestä vapaata elinaikaa (PFS, tutkijoiden arvio) ja lopullista kokonaiselinaikaa (OS) koskevat tiedot. Vastaavat Kaplan-Meierin käyrät esitetään kuvissa 2 (PFS) ja 3 (OS).

Taulukko 8. PALOMA-3-tutkimuksen tehoa koskevat tulokset (tutkijoiden arvio, koko tutkimuspopulaatio [intent-to-treat, ITT])

	Päivitetty analyysi (tietojen kerääminen katkaistu 23.10.2015)	
	IBRANCE + fulvestrantti (n = 347)	lumelääke + fulvestrantti (n = 174)
Taudin etenemisestä vapaa elinaika, PFS		
Tapahtumien lukumäärä (%)	200 (57,6)	133 (76,4)
Mediaani [kk (95 %:n luottamusväli)]	11,2 (9,5–12,9)	4,6 (3,5–5,6)
Riskitiheyksien suhde (95 %:n luottamusväli) ja p-arvo	0,497 (0,398–0,620), p < 0,000001	
Toissijaiset tehon päätetapahtumat		
Objektiivisen vasteen saaneiden osuus, ORR [% (95 %:n luottamusväli)]	26,2 (21,7–31,2)	13,8 (9,0–19,8)
Objektiivisen vasteen saaneiden osuus, ORR (mitattavissa oleva tauti), [% (95 %:n luottamusväli)]	33,7 (28,1–39,7)	17,4 (11,5–24,8)
Kliinisen hyödyn saaneiden osuus, CBR [% (95 %:n luottamusväli)]	68,0 (62,8–72,9)	39,7 (32,3–47,3)

	Päivitetty analyysi (tietojen kerääminen katkaistu 23.10.2015)	
	IBRANCE + fulvestrantti (n = 347)	lumelääke + fulvestrantti (n = 174)
Kokonaiselinaika, OS (lopullinen analyysi, tiedonkeruu katkaistu 13.4.2018)		
Tapahtumien lukumäärä (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Mediaani [kk (95 %:n luottamusväli)]	34,9 (28,8–40,0)	28,0 (23,6–34,6)
Riskitiheyksien suhde (95 %:n luottamusväli) ja p-arvo [†]	0,814 (0,644–1,029) p = 0,0429 ^{†*}	

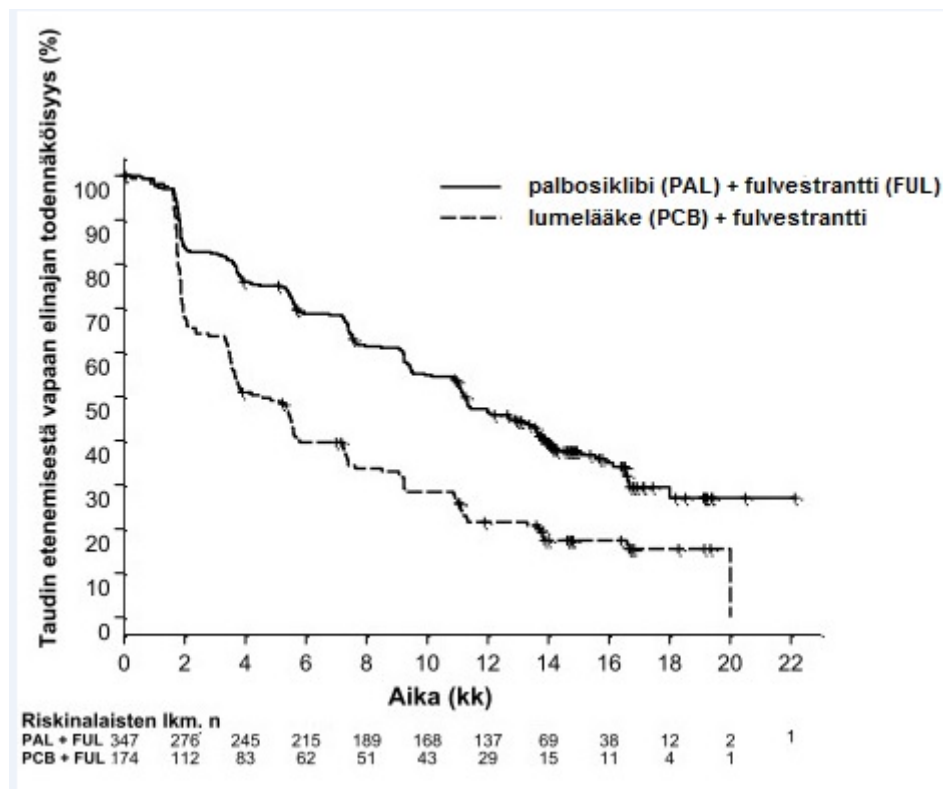
n = potilaiden lukumäärä

Toissijaisen päätetapahtuman tulokset perustuvat RECIST 1.1 -kriteerien mukaan vahvistettuihin ja vahvistamattomiin vasteisiin.

* Ei tilastollisesti merkitsevä.

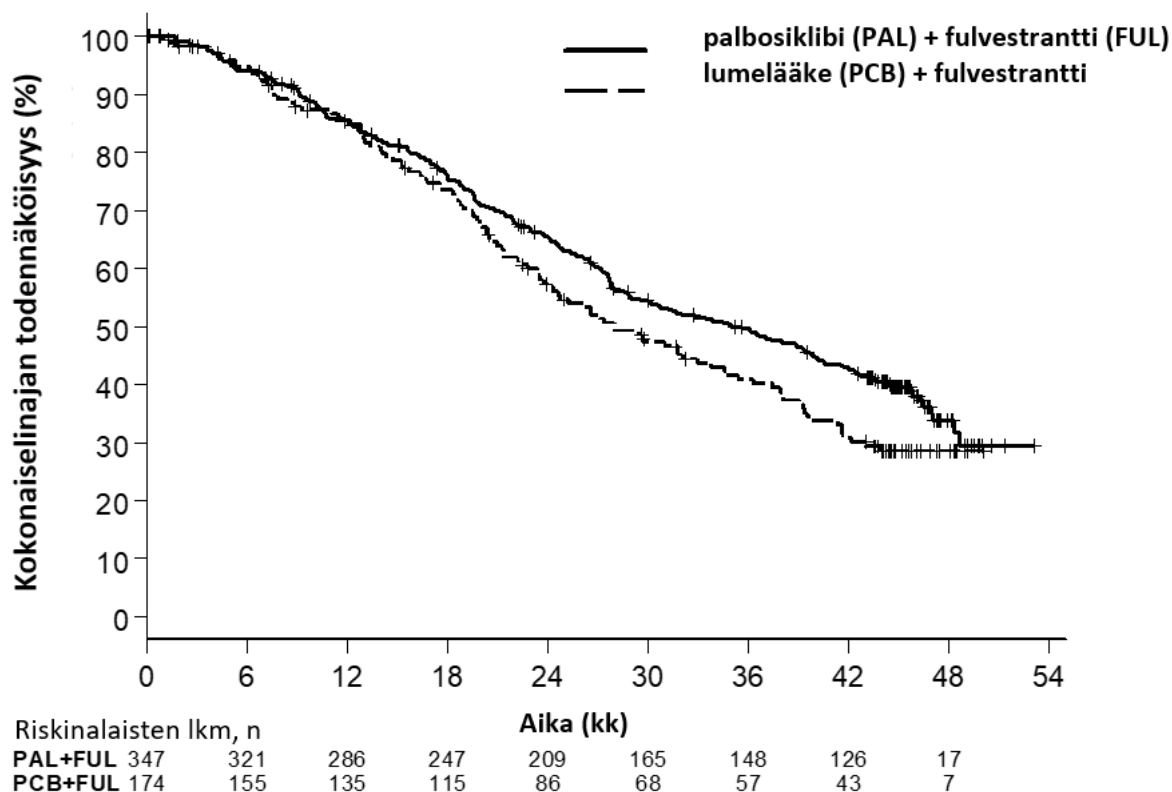
[†] Log-rank-testin yhdensuuntainen p-arvo, joka on ositettu satunnaistamisajankohtaan perustuvaan tietoon viskeraalimetastaasi esiintymisestä ja herkkydestä aiemmalle hormonaaliselle hoidolle.

Kuva 2. Taudin etenemisestä vapaata elinaikaa kuvaavat Kaplan-Meierin käyrät PALOMA-3-tutkimuksessa (tutkijoiden radiologinen arvio, koko tutkimuspopulaatio [ITT]) (tiedonkeruu katkaistu 23.10.2015)



Palbosyklibin ja fulvestrantin yhdistelmähoidon havaittiin pienentävän taudin etenemisen tai kuoleman riskiä kaikissa ositustekijöiden ja lähtötilanteen ominaisuuksien mukaan määritellyissä potilasalaryhmissä. Tämä todettiin selvästi pre-/perimenopausaalisilla (HR = 0,46; 95 %:n luottamusväli 0,28–0,75) ja postmenopausaalisilla (HR = 0,52; 95 %:n luottamusväli 0,40–0,66) potilailla sekä potilailla, joilla oli viskeraalisia metastaaseja (HR = 0,50; 95 %:n luottamusväli 0,38–0,65) ja joilla ei ollut viskeraalisia metastaaseja (HR = 0,48; 95 %:n luottamusväli 0,33–0,71). Hyöty havaittiin myös riippumatta siitä, kuinka monta aiempaa hoitoa potilas oli saanut metastasoituneeseen tautiin: 0 (HR = 0,59; 95 %:n luottamusväli 0,37–0,93), 1 (HR = 0,46; 95 %:n luottamusväli 0,32–0,64), 2 (HR = 0,48; 95 %:n luottamusväli 0,30–0,76) tai ≥ 3 (HR = 0,59; 95 %:n luottamusväli 0,28–1,22).

Kuva 3. Kokonaiselinaikaa kuvaavat Kaplan-Meierin käyrät PALOMA-3-tutkimuksessa (koko tutkimuspopulaatio, ITT) (tiedonkeruu katkaistu 13.4.2018)



Taulukossa 9 on esitetty tehoa koskevia tuloksia (ORR ja TTR) kahdesta potilasalaryhmästä (viskeraalisia metastaaseja vs ei viskeraalisia metastaaseja).

Taulukko 9. PALOMA-3-tutkimuksen tehoa koskevia tuloksia, kun tautiin liittyi vs ei liittynyt viskeraalisia metastaaseja (ITT-populaatio)

	Viskeraalisia metastaaseja		Ei viskeraalisia metastaaseja	
	IBRANCE + fulvestrantti (n = 206)	lumelääke + fulvestrantti (n = 105)	IBRANCE + fulvestrantti (n = 141)	lumelääke + fulvestrantti (n = 69)
Objektiivisen vasteen saaneiden osuus, ORR [% (95 %:n luottamusväli)]	35,0 (28,5–41,9)	13,3 (7,5–21,4)	13,5 (8,3–20,2)	14,5 (7,2–25,0)
Vasteeseen kulunut aika, TTR mediaani [kk (vaihteluväli)]	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 = potilaiden lukumäärä

Objektiivisten vasteiden osuus perustuu RECIST 1.1 -kriteerien mukaan vahvistettuihin ja vahvistamattomiin vasteisiin.

Potilaiden raportoimia oireita arvioitiin elämän laatua selvittävällä EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) QLQ-C30-kyselylomakkeella ja sen rintasyöpää koskevalla osiolla EORTC QLQ-BR23. Palbosiklibin ja fulvestrantin yhdistelmähoitoa saaneista 335 potilasta ja lumelääkkeen ja fulvestrantin yhdistelmää saaneista 166 potilasta vastasi kyselylomakkeeseen lähtötilanteessa ja ainakin yhdellä vastaanottokäynnillä sen jälkeen.

Aika oireiden pahenemiseen (TTD) oli ennalta määritelty ajankohdaksi, jolloin kipuoireen muutosta kuvaavat pisteet ensimmäisen kerran nousisivat lähtötilanteesta ≥ 10 pisteellä. Palbosiklibin lisääminen fulvestranttihoitoon johti hyötyihin oireiden hallinnassa pidentämällä merkittävästi aikaa kipuoireen pahenemiseen verrattuna lumelääkkeen ja fulvestrantin yhdistelmään (mediaani 8,0 kk vs 2,8 kk; HR = 0,64; 95 %:n luottamusväli 0,49–0,85; $p < 0,001$).

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset IBRANCE-valmisteen käytöstä rintasyövän hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Palbosiklibin farmakokinetiikkaa karakterisoitiin terveillä vapaaehtoisilla ja potilailla, joilla oli kiinteitä kasvaimia, mukaan lukien edennynt rintasyöpä.

Imeytyminen

Keskimääräinen plasman huippupitoisuus (C_{max}) havaitaan yleensä 6–12 tunnin kuluttua palbosiklibin annostelusta suun kautta. Suun kautta otetun 125 mg:n palbosiklibiannoksen absoluuttinen biologinen hyötöosuus on keskimäärin 46 %. Systeeminen altistus (pitoisuus/aika-kuvaajan pinta-ala, AUC) ja C_{max} suurenevät yleisesti suhteessa annokseen annosvälillä 25–225 mg. Vakaa tila (steady-state) saavutettiin 8 päivän kuluessa palbosiklibin toistuvalla kerran vuorokaudessa annostelulla. Toistuvasti kerran vuorokaudessa annosteltuna palbosiklibi kertyy elimistöön kertymissuhteen mediaanin ollessa 2,4 (vaihteluväli 1,5–4,2).

Ruoan vaikutus

Palbosiklibin imeytyminen ja altistus paastotilassa olivat hyvin vähäisiä noin 13 %:lla tutkittavista. Ruokailu suurensi tämän pienen ryhmän palbosiklibialtistusta, mutta ei muuttanut muiden tutkittavien altistusta kliinisesti merkittävässä määrin. Verrattuna palbosiklibin annosteluun yön yli paastoamisen jälkeen, AUC_{inf} suureni 21 % ja C_{max} 38 %, kun palbosiklibia otettiin runsasrasvaisen ruoan kanssa ja vastaavasti 12 % ja 27 %, kun palbosiklibia otettiin vähärasvaisen ruoan kanssa. Kun tutkittavat saivat kohtalaisen rasvaista ruokaa tunti ennen palbosiklibin annostelua ja kaksi tuntia sen jälkeen, AUC_{inf} suureni 13 % ja C_{max} 24 %. Lisäksi ruokailu vähensi merkittävästi palbosiklibialtistuksen vaihtelua tutkittavien välillä ja myös yksittäisellä tutkittavalla. Tulosten perusteella palbosiklibi tulee ottaa ruoan kanssa (ks. kohta 4.2).

Jakautuminen

Palbosiklibi sitoutui ihmisen plasman proteiineihin *in vitro* ~85-prosenttisesti pitoisuudesta riippumatta. Sitoutumattoman palbosiklibin osuus (f_u ; keskiarvo) ihmisen plasmassa *in vivo* oli sitä suurempi, mitä heikompi potilaan maksan toimintakyky oli. Vastaavaa selvää muutostrendiä sitoutumattoman palbosiklibin osuudessa (f_u ; keskiarvo) ei todettu verrattaessa eri vaikeusasteen munuaisten vajaatoiminta sairastavia potilaita. Palbosiklibin sisäänotto ihmisen maksasoluihin *in vitro* tapahtui pääasiassa passiivisen diffuusion kautta. Palbosiklibi ei ole OATP1B1:n eikä OATP1B3:n substraatti.

Biotransformaatio

In vitro- ja *in vivo* -tutkimukset viittaavat siihen, että palbosiklibi metaboloituu ihmisillä suuressa määrin maksassa. Kun ihmisille annettiin 125 mg:n kerta-annos [^{14}C]-palbosiklibia suun kautta, palbosiklibin tärkeimmät ensisijaiset metaboliareitit olivat oksidaatio ja sulfonaatio sekä vähäisempinä myötävaikuttavina metaboliareitteinä asylaatio ja glukuronidaatio. Lääkkeen pääkomponentti plasmassa oli palbosiklibi.

Suurin osa lääkeaineesta erittyi metaboliitteina. Lääkkeen pääkomponentti ulosteessa oli palbosiklibin sulfamiinihappokonjugaatti, joka vastasi 25,8 %:a annetusta annoksesta. Ihmisen maksasoluilla, maksan sytosolisella ja S9:n fraktioilla sekä rekombinantti-sulfotransferaasientsyymeillä (SULT) tehdyt *in vitro* -tutkimukset viittaavat siihen, että palbosiklibi metaboloituu pääasiassa CYP3A:n ja SULT2A1:n välityksellä.

Eliminaatio

Edennyttä rintasyöpää sairastavilla potilailla suun kautta otetun palbosiklibin näennäisen puhdistuman (CL/F) geometrinen keskiarvo oli 63 l/h ja eliminaation puoliintumisaika plasmassa keskimäärin 28,8 tuntia. Kun kuudelle terveelle miespuoliselle tutkittavalle annettiin suun kautta kerta-annos [¹⁴C]-palbosiklibia, 92 % (mediaani) radioaktiivisesti leimatusta annoksesta oli poistunut elimistöstä 15 päivässä; suurin osa (74 %) annoksesta erittyi ulosteisiin ja 17 % virtsaan. [¹⁴C]-palbosiklibista erittyi 2 % muuttumattomana ulosteisiin ja 7 % virtsaan.

Palbosiklibi ei estä CYP1A2-, 2A6-, 2B6-, 2C8-, 2C9-, 2C19- ja 2D6-entsyymejä *in vitro*. Se ei myöskään kliinisesti merkityksellisinä pitoisuuksina indusoi CYP1A2-, 2B6-, 2C8- ja 3A4-entsyymejä.

In vitro -tutkimukset viittaavat siihen, ettei palbosiklibi kliinisesti merkityksellisinä pitoisuuksina juurikaan estä orgaanisia anionin kuljettajia (organic anion transporters) OAT1:tä ja OAT3:a, orgaanista kationin kuljettajaa (organic cation transporter) OCT2:ta, orgaanisia anionia kuljettavia polypeptidejä OATP1B1:tä ja OATP1B3:a eikä sappisuolapumppua (bile salt export pump, BSEP).

Erityisryhmät

Ikä, sukupuoli ja paino

Sukupuoli ei vaikuttanut palbosiklibialtistukseen 183 syöpäpotilaan (50 miestä ja 133 naista, joiden ikä oli 22–89 vuotta ja paino 38–123 kg) populaatiofarmakokineettisessä analyysissä. Myöskään ikä tai paino ei vaikuttanut altistukseen kliinisesti merkittävässä määrin.

Pediatriset potilaat

Palbosiklibin farmakokineetiikkaa ei ole arvioitu < 18-vuotiailla potilailla.

Maksan vajaatoiminta

Palbosiklibin farmakokineettiseen tutkimukseen otettiin henkilöitä, joilla oli normaali maksan toimintakyky tai eri vaikeusasteen maksan vajaatoiminta. Tulokset osoittavat, että sitoutumattoman palbosiklibin altistus (AUC_{inf}) pieneni 17 % lievää maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh A) sairastavilla ja suureni 34 % keskivaikeaa (Child-Pugh B) ja 77 % vaikeaa (Child-Pugh C) maksan vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna henkilöihin, joiden maksan toiminta oli normaali. Sitoutumattoman palbosiklibin huippupitoisuus (C_{max}) suureni 7 % lievää, 38 % keskivaikeaa ja 72 % vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna henkilöihin, joiden maksan toiminta oli normaali. Lievä maksan vajaatoiminta ei myöskään vaikuttanut palbosiklibin farmakokineetiikkaan populaatiofarmakokineettisessä analyysissä, jossa mukana olleista edennyttä syöpää sairastavasta 183 potilaasta 40 potilaalla oli lievä maksan vajaatoiminta perustuen NCI (National Cancer Institute) -luokitukseen (bilirubiini enintään yhtä suuri kuin viitevälin yläraja-arvo [Upper Limit of Normal, ULN] ja aspartaattiaminotransferaasi [ASAT] > ULN tai bilirubiini > 1–1,5 kertaa ULN ja mikä tahansa ASAT-arvo).

Munuaisten vajaatoiminta

Palbosiklibin farmakokineettiseen tutkimukseen otettiin henkilöitä, joilla oli normaali munuaisten toimintakyky tai eri vaikeusasteen munuaisten vajaatoiminta. Tulokset osoittavat, että palbosiklibin kokonaisaltistus (AUC_{inf}) suureni 39 % lievää munuaisten vajaatoimintaa (eGFR 60–89 ml/min) sairastavilla ja 42 % keskivaikeaa (eGFR 30–59 ml/min) ja 31 % vaikeaa (eGFR < 30 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna henkilöihin, joiden munuaisten toiminta oli normaali (eGFR ≥ 90 ml/min). Palbosiklibin huippupitoisuus (C_{max}) suureni 17 % lievää, 12 % keskivaikeaa ja 15 % vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna henkilöihin, joiden munuaisten toiminta oli normaali. Lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta ei myöskään vaikuttanut palbosiklibin farmakokineetiikkaan populaatiofarmakokineettisessä analyysissä, jossa mukana olleista edennyttä syöpää sairastavasta 183 potilaasta 73 potilaalla oli lievä ja 29 potilaalla keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Palbosiklibin farmakokineetiikkaa ei ole tutkittu hemodialyysia tarvitsevilla potilailla.

Etniset ryhmät

Farmakokineettisessä tutkimuksessa, johon otettiin terveitä vapaaehtoisia, suun kautta annostellun palbosiklibikerta-annoksen AUC_{inf} -arvo oli japanilaisilla tutkittavilla 30 % suurempi ja C_{max} -arvo 35 % suurempi kuin ei-aasialaisilla tutkittavilla. Tämä tutkimustulos ei kuitenkaan toistunut johdonmukaisesti myöhemmissä tutkimuksissa, joissa japanilaiset tai aasialaiset rintasyöpäpotilaat saivat useita palbosiklibiannoksia. Palbosiklibiannoksen muuttamista aasialaisille potilaille ei pidetä tarpeellisena perustuen analyysiin, jossa on huomioitu kumulatiivisia farmakokineettisiä tietoja sekä turvallisuutta ja tehoa koskevia tietoja sekä aasialaisista että ei-aasialaisista potilaista.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ihmiselle mahdollisesti merkityksellisiä ensisijaisia löydöksiä kohde-elimissä olivat rottien ja koirien hemolymfopoieettiseen järjestelmään ja urosten lisääntymiselimiin kohdistuneet vaikutukset tutkimuksissa, jotka kestivät pisimmillään 39 viikkoa. Vain rottien ≥ 15 viikkoa kestäneissä tutkimuksissa todettiin sokeriaineenvaihduntaan kohdistuvia vaikutuksia, joihin liittyi löydöksiä haimassa, sekä toissijaisia vaikutuksia silmissä, hampaissa, munuaisissa ja rasvakudoksessa. Luustomuutoksia havaittiin vain rotilla 27 viikon annostelun jälkeen. Tällaisia systeemisiä toksisuuksia havaittiin yleensä silloin, kun altistus oli AUC-arvon perusteella kliinisesti merkityksellinen. Lisäksi tunnistettiin verenkiertoelimistöön kohdistuneita vaikutuksia (korjatun QT-ajan [QT_c] piteneminen, syketiheyden harveneminen, sykevälän (RR) vaihtelun lisääntyminen ja systolisen verenpaineen nousu) telemetriaoperoiduilla koirilla, kun altistus oli C_{max} -arvon perusteella vähintään 4-kertainen ihmisen kliiniseen altistukseen verrattuna. Sokeritasapainoon, haimaan, silmiin, munuaisiin ja luustoon kohdistuneiden vaikutusten korjaantumista ei vahvistettu 12 viikon lääkkeettömän jakson jälkeen. Hemolymfopoieettiseen järjestelmään ja uroksen lisääntymisjärjestelmään, samoin hampaisiin ja rasvakudokseen kohdistuneiden vaikutusten havaittiin sen sijaan korjaantuvan joko osittain tai täysin.

Karsinogeenisuus

Palbosiklibin karsinogeenisuutta on arvioitu 6 kuukautta kestäneessä tutkimuksessa siirtogeenisillä hiirillä ja 2 vuotta kestäneessä tutkimuksessa rotilla. Palbosiklibi ei aiheuttanut syöpää siirtogeenisille hiirille, kun sen annostus oli enintään 60 mg/kg/vrk (suurin annos, jolla vaikutusta ei havaittu [No Observed Effect Level, NOEL], oli AUC-arvon perusteella noin 11-kertainen ihmisen kliiniseen altistukseen verrattuna). Palbosiklibiin liittyviin kasvainlöydöksiin rotilla lukeutui keskushermoston mikroglia-solukasvainten ilmaantuvuuden lisääntyminen uroksilla, kun annostus oli 30 mg/kg/vrk. Naarasrotilla ei todettu kasvainlöydöksiä millään annostuksella tutkittaessa aina 200 mg/kg/vrk asti. Suurin palbosiklibin annos, jolla karsinogeenisiä vaikutuksia ei havaittu (NOEL), oli urosrotilla 10 mg/kg/vrk (AUC-arvon perusteella noin 2-kertainen ihmisen kliiniseen altistukseen verrattuna) ja naarasrotilla 200 mg/kg/vrk (AUC-arvon perusteella noin 4-kertainen ihmisen kliiniseen altistukseen verrattuna). Urosrotilla havaittujen kasvainlöydösten merkitystä ihmisille ei tunneta.

Genotoksisuus

Palbosiklibi ei ollut mutageeninen bakteerien käänteismutaatiotestissä (Amesin testi), eikä se aiheuttanut rakenteellisia kromosomipoikkeavuuksia ihmisen lymfosyyteillä *in vitro* tehdyssä kromosomipoikkeavuustestissä.

Kun annos oli ≥ 100 mg/kg/vrk, palbosiklibi indusoi aneugeenisen mekanismin välityksellä mikrotumia kiinanhamsterin munasarjan soluissa *in vitro* ja urosrottien luuytimessä. Eläinten altistus suurimmalla annoksella, jolla aneugeenisuutta ei havaittu (NOEL), oli AUC-arvon perusteella noin 7-kertainen ihmisen kliiniseen altistukseen verrattuna.

Hedelmällisyyden heikkeneminen

Palbosiklibi ei vaikuttanut naarasrottien paritteluun tai hedelmällisyyteen testiannoksilla ≤ 300 mg/kg/vrk (AUC-arvon perusteella noin 3-kertainen ihmisen kliiniseen altistukseen verrattuna). Naaraan lisääntymiskudoksiin kohdistuneita haittavaikutuksia ei havaittu toistuvan altistuksen

toksisuustutkimuksissa, kun annos rotalle oli enintään 300 mg/kg/vrk (AUC-arvon perusteella noin 5-kertainen ihmisen kliiniseen altistukseen verrattuna) ja annos koiralle enintään 3 mg/kg/vrk (AUC-arvon perusteella noin 3-kertainen ihmisen kliiniseen altistukseen verrattuna).

Rotilla ja koirilla todettujen prekliinisten löydösten perusteella palbosiklibi saattaa heikentää miehen lisääntymiskykyä ja hedelmällisyyttä. Palbosiklibiin liittyneitä löydöksiä kiveksissä, lisäkiveksissä, eturauhasessa ja siementiehyissä olivat kyseisten elinten painon lasku, näiden surkastuminen tai rappeutuminen, hypospermia, solujätteet tiehyissä, siittiöiden liikkuvuuden ja siittiötiheyden väheneminen sekä sekreetion väheneminen. Näitä löydöksiä havaittiin rotilla ja/tai koirilla, kun altistus oli AUC-arvon perusteella rotalla ≥ 9 -kertainen ja koiralla subterapeuttinen ihmisen kliiniseen altistukseen verrattuna. Urosten lisääntymiselimiin kohdistuneiden vaikutusten havaittiin osittain korjaantuvan, rotalla 4 viikon ja koiralla 12 viikon lääkkeettömän jakson jälkeen. Vaikka urosten lisääntymiselimissä todettiin edellä mainittuja löydöksiä, vaikutuksia urosrottien paritteluun tai hedelmällisyyteen ei ilmennyt, kun AUC-arvon perusteella arvioitu altistustaso oli 13-kertainen ihmisen kliiniseen altistukseen verrattuna.

Kehitystoksisuus

Palbosiklibi estää reversiibelisti syklinistä riippuvaisia kinaaseja 4 ja 6 (CDK4/6), jotka osallistuvat solusyklin säätelyyn. Palbosiklibin käyttö raskauden aikana voi siten aiheuttaa sikiöhaittojen riskin. Palbosiklibi oli sikiötoksinen tiineissä eläimissä. Annoksella ≥ 100 mg/kg/vrk todettiin rottien luostumuutosten (kaulakylkiluu seitsemännän kaulanikaman kohdalla) ilmaantuvuuden lisääntymistä. Rottaemojen toksisella annoksella 300 mg/kg/vrk (AUC-arvon perusteella 3-kertainen ihmisen kliiniseen altistukseen verrattuna) havaittiin sikiöiden painon laskua ja kaniiniemojen toksisella annoksella 20 mg/kg/vrk (AUC-arvon perusteella 4-kertainen ihmisen kliiniseen altistukseen verrattuna) havaittiin luostumuutosten (myös eturaajojen pienissä varvasluissa) ilmaantuvuuden lisääntymistä. Varsinaista sikiöaltistusta ja siirtymistä istukan läpi ei ole tutkittu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Mikrokiteinen selluloosa
Laktoosimonohydraatti
Natriumtärkkelysglykolaatti, tyyppi A
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Magnesiumstearaatti

Kapselin kuori

Liivate
Punainen rautaoksidi (E172)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Titaanidioksidi (E171)

Painomuste

Shellakka
Titaanidioksidi (E171)
Ammoniumhydroksidi (28 % liuos)
Propyleeniglykoli
Simetikoni

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/PCTFE/PVC/Al-läpipainolevy sisältäen 7 kovaa kapselia (jokaisessa kolossa yksi kapseli). Kotelo sisältää 21 kovaa kapselia (pakkauksessa 3 läpipainolevyä) tai 63 kovaa kapselia (pakkauksessa 9 läpipainolevyä).

HDPE-purkki, jossa on polypropeeni (PP) -suljin ja joka sisältää 21 kovaa kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

IBRANCE 75 mg kovat kapselit

EU/1/16/1147/001

EU/1/16/1147/002

EU/1/16/1147/007

IBRANCE 100 mg kovat kapselit

EU/1/16/1147/003

EU/1/16/1147/004

EU/1/16/1147/008

IBRANCE 125 mg kovat kapselit

EU/1/16/1147/005

EU/1/16/1147/006

EU/1/16/1147/009

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 9. marraskuuta 2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.6.2020

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.