

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Palbociclib Polpharma, 75 mg, tabletki powlekane
Palbociclib Polpharma, 100 mg, tabletki powlekane
Palbociclib Polpharma, 125 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Palbociclib Polpharma, 75 mg, tabletki powlekane
Każda tabletka zawiera 75 mg palbocyklibu.

Palbociclib Polpharma, 100 mg, tabletki powlekane
Każda tabletka zawiera 100 mg palbocyklibu.

Palbociclib Polpharma, 125 mg, tabletki powlekane
Każda tabletka zawiera 125 mg palbocyklibu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki)

Palbociclib Polpharma, 75 mg, tabletki powlekane
Okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane w kolorze różowym, o średnicy około 9 mm, z wytłoczonym napisem „L” po jednej stronie i bez napisu po drugiej stronie.

Palbociclib Polpharma, 100 mg, tabletki powlekane
Czerwone, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, o długości około 15 mm i szerokości około 7 mm, z wytłoczonym napisem „I” po jednej stronie i bez napisu po drugiej stronie.

Palbociclib Polpharma, 125 mg, tabletki powlekane
Różowe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, o długości około 16 mm i szerokości około 8 mm, z wytłoczonym napisem „H” po jednej stronie i bez napisu po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

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

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

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

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

Dostosowanie dawki

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

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

Tabela 1: Zalecane dostosowanie dawki produktu Palbociclib Polpharma ze względu na działania niepożądane

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

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

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

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

Zaleca się, aby produkt leczniczy Palbociclib Polpharma podawać pacjentom, u których bezwzględna liczba neutrofili (ANC) wynosi $\geq 1\ 000/\text{mm}^3$, a liczba płytek krwi $\geq 50\ 000/\text{mm}^3$.

Tabela 2: Dostosowanie dawki produktu Palbociclib Polpharma – toksyczność hematologiczna

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

Stopnie według CTCAE wersja 4.0.

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

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

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

Tabela 3: Dostosowanie dawki produktu Palbociclib Polpharma – toksyczność niehematologiczna

Stopień CTCAE	Modyfikacje dawki
Stopień 1 lub 2	Modyfikacja dawki nie jest wymagana.
Toksyczność niehematologiczna stopnia ≥ 3 . (jeśli utrzymuje się pomimo leczenia)	Wstrzymać do czasu złagodzenia objawów do: • stopnia ≤ 1.; • stopnia ≤ 2. (o ile nie uznano za zagrożenie bezpieczeństwa pacjenta) Wznović przyjmowanie produktu w kolejnej mniejszej dawce.

Stopnie według CTCAE 4.0.

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

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

Szczególne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Dzieci i młodzież

Brak odpowiednich wskazań do stosowania produktu Palbociclib Polpharma w leczeniu raka piersi u dzieci i młodzieży. Nie wykazano skuteczności produktu Palbociclib Polpharma u dzieci i młodzieży w wieku < 18 lat. Aktualnie dostępne dane opisano w punktach 4.8, 5.1 i 5.2.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Palbociclib Polpharma należy stosować doustnie. Tabletki można przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia (patrz punkt 5.2). Podczas stosowania palbocyklibu nie należy spożywać grejpfrutów i soku grejpfrutowego (patrz punkt 4.5).

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

4.3 Przeciwwskazania

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

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Kobiety w wieku przed- i okołomenopauzalnym

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

Krytyczna choroba z przerzutami do narządów trzewnych

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

Zaburzenia hematologiczne

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

Choroba śródmiąższowa płuc/zapalenie płuc

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

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

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

Zakażenia

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

W randomizowanych badaniach klinicznych zakażenia zgłaszano częściej u pacjentów leczonych produktem Palbociclib Polpharma, niż u pacjentów leczonych w odpowiedniej grupie kontrolnej. Zakażenia w stopniu ciężkości 3 oraz 4 występowały odpowiednio u 5,6%

oraz 0,9% pacjentów leczonych produktem Palbociclib Polpharma w dowolnej kombinacji produktów leczniczych (patrz punkt 4.8).

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

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

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Palbociclib Polpharma zgłaszano żylne zdarzenia zakrzepowo- zatorowe (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej i należy leczyć zgodnie ze wskazaniami medycznymi.

Zaburzenia czynności wątroby

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Jednoczesne stosowanie inhibitorów lub induktorów CYP3A4

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

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

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

Kobiety w wieku rozrodczym lub ich partnerzy

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

Sód

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę palbocyklibu

Wpływ inhibitorów CYP3A

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

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

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

Wpływ induktorów CYP3A

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

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

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

Wpływ na leki hamujące wydzielanie kwasu żołądkowego

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

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

Wpływ palbocyklibu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

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

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

Interakcje farmakologiczne między palbocyklibem i letrozolem

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

Wpływ tamoksyfenu na ekspozycję na palbocyklib

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

Interakcje farmakologiczne między palbocyklibem i fulwestranem

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

Interakcje farmakologiczne między palbocyklibem i doustnymi środkami antykoncepcyjnymi

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

Badania *in vitro* z uwzględnieniem nośników

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

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

Interakcje międzylekowe palbocyklibu i statyn

Jednoczesne stosowanie palbocyklibu ze statynami, które są substratami CYP3A4 i (lub) BCRP, może zwiększać ryzyko rhabdmiolizy z powodu zwiększonego stężenia statyny w osoczu. U pacjentów, u których jednocześnie stosowano palbocyklib z symwastatyną lub atorwastatyną, zgłaszano przypadki rhabdmiolizy, w tym przypadki zakończone zgonem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/ antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

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

Ciąża

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

Karmienie piersią

Ani u ludzi, ani na zwierzętach nie przeprowadzono badań oceniających wpływ palbocyklibu na wytwarzanie mleka, obecność palbocyklibu w mleku ludzkim i wpływ palbocyklibu na dziecko

karmione piersią. Nie wiadomo, czy palbocyklib przenika do mleka ludzkiego. Pacjentki otrzymujące palbocyklib nie powinny karmić piersią.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

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

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

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

Działania niepożądane podano według klasyfikacji układów i narządów oraz kategorii częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) i niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane zostały uszeregowane według malejącego nasilenia.

Tabela 4: Działania niepożądane zebrane z 3 randomizowanych badań klinicznych (N=872) oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów Częstość Preferowane terminy ^a (PT)	Wszystkie stopnie n (%)	Stopień 3 n (%)	Stopień 4 n (%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze <i>Bardzo często</i> Zakażenia ^b	516 (59,2)	49 (5,6)	8 (0,9)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego <i>Bardzo często</i> Neutropenia ^c Leukopenia ^d Niedokrwistość ^e Małopłytkowość ^f <i>Często</i> Gorączka neutropeniczna	716 (82,1) 424 (48,6) 258 (29,6) 194 (22,2) 12 (1,4)	500 (57,3) 254 (29,1) 45 (5,2) 16 (1,8) 10 (1,1)	97 (11,1) 7 (0,8) 2 (0,2) 4 (0,5) 2 (0,2)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania <i>Bardzo często</i> Zmniejszenie apetytu	152 (17,4)	8 (0,9)	0 (0,0)
Zaburzenia układu nerwowego <i>Często</i> Zaburzenia smaku	79 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zaburzenia oka <i>Często</i> Niewyraźne widzenie Zwiększone łzawienie Zespół suchego oka	48 (5,5) 59 (6,8) 36 (4,1)	1 (0,1) 0 (0,0) 0 (0,0)	0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0)
Zaburzenia naczyniowe <i>Często</i> Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa ^j	28 (3,2)	11 (1,3)	7 (0,8)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia <i>Często</i> Krwawienie z nosa ILD/zapalenie płuc ⁱ	77 (8,8) 12 (1,4)	0 (0,0) 1 (0,1)	0 (0,0) 0 (0,0)
Zaburzenia żołądka i jelit <i>Bardzo często</i> Zapalenie jamy ustnej ^g Nudności Biegunka Wymioty	264 (30,3) 314 (36,0) 238 (27,3) 165 (18,9)	8 (0,9) 5 (0,6) 9 (1,0) 6 (0,7)	0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej <i>Bardzo często</i> Wysypka ^h Łysienie	158 (18,1) 234 (26,8)	7 (0,8) Nie dotyczy	0 (0,0) Nie dotyczy

Suchość skóry	93 (10,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Często</i>			
Zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej	16 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Niezbyt często</i>			
Toczeń rumieniowaty skórny	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rumień wielopostaciowy	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
<i>Bardzo często</i>			
Zmęczenie	362 (41,5)	23 (2,6)	2 (0,2)
Astenia	118 (13,5)	14 (1,6)	1 (0,1)
Gorączka	115 (13,2)	1 (0,1)	0 (0,0)
Badania diagnostyczne			
<i>Bardzo często</i>			
Zwiększenie aktywności AlAT	92 (10,6)	18 (2,1)	1 (0,1)
Zwiększenie aktywności AspAT	99 (11,4)	25 (2,9)	0 (0,0)
<i>Często</i>			
Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	57 (6,5)	3 (0,3)	2 (0,2)

AlAT = aminotransferaza alaninowa; AspAT = aminotransferaza asparaginianowa; ILD = choroba

śródmiażdżowa płuc; N/n = liczba pacjentów

^a PT zostały wymienione zgodnie z klasyfikacją MedDRA 17.1.

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

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

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

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

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

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

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

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

^j Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa obejmuje następujące PT: zatorowość płucna, zatorowość, zakrzepica żył głębokich, zatorowość obwodowa, zakrzepica.

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

Odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych	Palbocyklib plus letrozol albo fulwestrant			Grupy porównawcze*		
	Wszystkie stopnie nasilenia %	Stopień 3 %	Stopień 4 %	Wszystkie stopnie nasilenia %	Stopień 3 %	Stopień 4 %
Zmniejszenie liczby WBC	97,4	41,8	1,0	26,2	0,2	0,2
Zmniejszenie liczby neutrofilii	95,6	57,5	11,7	17,0	0,9	0,6
Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	95,5	1,6	0,3	86,8	0,0	0,0
Niedokrwistość	80,1	5,6	nd.	42,1	2,3	nd.
Zmniejszenie liczby płytek krwi	65,2	1,8	0,5	13,2	0,2	0,0

Zwiększona aktywność AspAT	55,5	3,9	0,0	43,3	2,1	0,0
Zwiększona aktywność AlAT	46,1	2,5	0,1	33,2	0,4	0,0

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

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

* letrozol lub fulwestrant

Opis wybranych działań niepożądanych

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

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

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

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

Dzieci i młodzież

Stosowanie palbocyklibu w skojarzeniu z chemioterapią oceniano w badaniu klinicznym A5481092, w którym wzięło udział 79 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży z guzami litymi, w tym z nawrotowym lub opornym na leczenie mięsakiem Ewinga (patrz punkt 5.1). Profil bezpieczeństwa palbocyklibu w populacji dzieci i młodzieży był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa w populacji osób dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: L01EF01

Mechanizm działania

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

Działanie farmakodynamiczne

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

Elektrofizjologia serca

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

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

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

wysiękami [opłucnowym, osierdziowym, otrzewnowym], zapaleniem naczyń chłonnych płucnych i z ponad 50% zajęciem wątroby) nie zostały włączone do badania.

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

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

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

W dniu odcięcia danych, 26.02.2016, w badaniu zrealizowano podstawowy cel, jakim było wydłużenie PFS. Odnotowany współczynnik hazardu (HR) wyniósł 0,576 (95% przedział ufności [CI]: 0,46; 0,72) na korzyść palbocyklibu w skojarzeniu z letrozolem; jednostronna wartość $p < 0,000001$ w stratyfikowanym teście log-rank. Zaktualizowaną analizę pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych przeprowadzono po dodatkowych 15 miesiącach okresu kontrolnego (data odcięcia danych: 31.05.2017). Łącznie odnotowano 405 zdarzeń PFS, w tym 245 zdarzeń (55,2%) w grupie otrzymującej palbocyklib z letrozolem oraz 160 zdarzeń (72,1%) w grupie porównawczej.

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

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

	Analiza pierwotna (data odcięcia danych: 26.02.2016)		Analiza zaktualizowana (data odcięcia danych: 31.05.2017)	
	Palbocyklib plus letrozol (N = 444)	Placebo plus letrozol (N = 222)	Palbocyklib plus letrozol (N = 444)	Placebo plus letrozol (N = 222)
Czas przeżycia wolny od progresji choroby według oceny badacza				
Liczba zdarzeń (%)	194 (43,7)	137 (61,7)	245 (55,2)	160 (72,1)
Mediana PFS [miesiące (95% CI)]	24,8 (22,1; NE)	14,5 (12,9; 17,1)	27,6 (22,4; 30,3)	14,5 (12,3; 17,1)
Współczynnik hazardu [(95% CI) i wartość p]	0,576 (0,463; 0,718), p < 0,000001		0,563 (0,461; 0,687), p < 0,000001	
Czas przeżycia wolny od progresji choroby według niezależnej oceny				
Liczba zdarzeń (%)	152 (34,2)	96 (43,2)	193 (43,5)	118 (53,2)
Mediana PFS [miesiące (95% CI)]	30,5 (27,4; NE)	19,3 (16,4; 30,6)	35,7 (27,7; 38,9)	19,5 (16,6; 26,6)
Współczynnik hazardu	0,653 (0,505; 0,844), p = 0,000532		0,611 (0,485; 0,769), p = 0,000012	

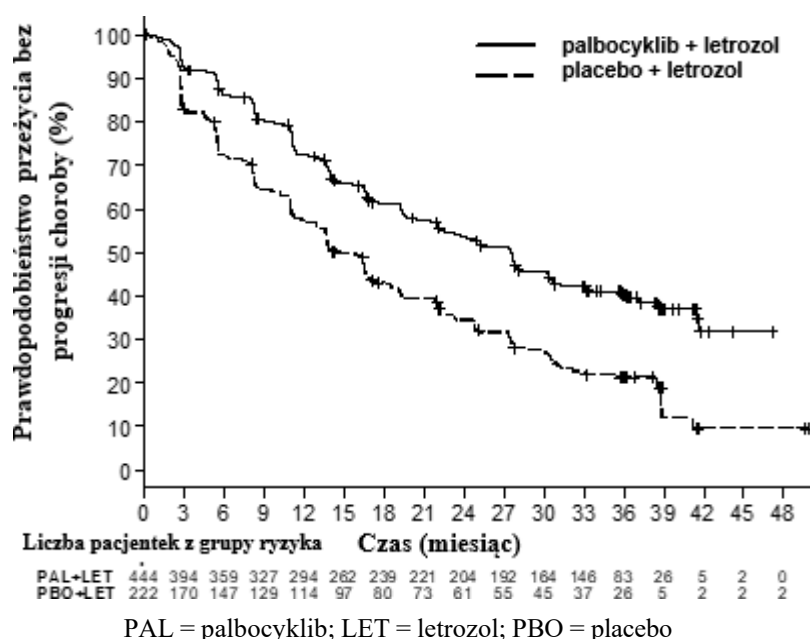
(95% CI) i wartość p w teście jednostronnym				
OR* [% (95% CI)]	46,4 (41,7; 51,2)	38,3 (31,9; 45,0)	47,5 (42,8; 52,3)	38,7(32,3; 45,5)
OR* choroba mierzalna [% (95% CI)]	60,7 (55,2; 65,9)	49,1 (41,4; 56,9)	62,4 (57,0; 67,6)	49,7 (42,0; 57,4)
CBR* [% (95% CI)]	85,8 (82,2; 88,9)	71,2 (64,7; 77,0)	85,6 (82,0; 88,7)	71,2 (64,7; 77,0)

N = liczba pacjentek; CI = przedział ufności; NE = nie do oszacowania; OR = obiektywna odpowiedź; CBR = odpowiedź korzystna klinicznie; PFS = czas przeżycia wolny od progresji choroby

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

Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające PFS w oparciu o zaktualizowane dane z dnia odcięcia danych, 31.05.2017, przedstawiono na rysunku 1 poniżej.

Rysunek 1. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające przeżycie bez progresji choroby (ocena badacza, populacja ITT) – badanie PALOMA-2 (31.05.2017)



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

Biorąc pod uwagę dane uzyskane w dniu odcięcia danych, 31.05.2017, zmniejszenie ryzyka w dalszym ciągu utrzymywało się w następujących podgrupach: (1) u pacjentek z przerzutami do narządów trzewnych [HR = 0,62 (95% CI: 0,47; 0,81), mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (mPFS) 19,3 wobec 12,3 miesiąca] lub bez przerzutów do narządów trzewnych [HR = 0,50 (95% CI: 0,37, 0,67), mPFS = 35,9 miesiąca wobec 17,0 miesięcy] oraz (2) u pacjentek z przerzutami jedynie do kości [HR = 0,41 (95% CI: 0,26; 0,63], mPFS = 36,2 miesiąca wobec 11,2 miesiąca] lub bez przerzutów jedynie do kości [HR 0,62 (95% CI: 0,50; 0,78), mPFS = 24,2 miesiąca wobec 14,5 miesiąca]. Podobnie zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu w grupie pacjentek otrzymujących palbocyclob

w skojarzeniu z letrozolem odnotowano u 512 pacjentek z rakiem wykazującym ekspresję białka Rb w badaniu immunohistochemicznym (IHC) [HR = 0,543 (95% CI: 0,433; 0,681], mPFS = 27,4 miesiąca wobec 13,7 miesiąca). U 51 pacjentek z nowotworami niewykazującymi ekspresji białka Rb w badaniu IHC [HR = 0,868 (95% CI: 0,424; 1,777], mPFS = 23,2 miesiąca wobec 18,5 miesiąca), nie zaobserwowano różnicy między grupą otrzymującą palbocyklib w skojarzeniu z letrozolem a grupą otrzymującą placebo w skojarzeniu z letrozolem.

Dodatkowe dane dotyczące skuteczności [OR i czas do uzyskania odpowiedzi (TTR)] ocenione w podgrupie pacjentek z lub bez przerzutów do narządów trzewnych w oparciu o zaktualizowane dane uzyskane w dniu odcięcia danych, 31.05.2017, zostały przedstawione w tabeli 7.

Tabela 7: Wyniki dotyczące skuteczności leczenia u pacjentek z przerzutami lub bez przerzutów do narządów trzewnych w badaniu PALOMA-2 (populacja ITT; data odcięcia danych: 31.05.2017)

	Choroba z przerzutami do narządów trzewnych		Choroba bez przerzutów do narządów trzewnych	
	Palbocyklib plus letrozol (N=214)	Placebo plus letrozol (N=110)	Palbocyklib plus letrozol (N=230)	Placebo plus letrozol (N=112)
OR [% (95% CI)]	59,8 (52,9; 66,4)	46,4 (36,8; 56,1)	36,1 (29,9; 42,7)	31,3 (22,8; 40,7)
TTR, mediana [miesiące (zakres)]	5,4 (2,0; 30,4)	5,3 (2,6; 27,9)	3,0 (2,1; 27,8)	5,5 (2,6; 22,2)

N = liczba pacjentek; CI = przedział ufności; OR = obiektywna odpowiedź oparta na potwierdzonych i niepotwierdzonych odpowiedziach na leczenie ocenianych według kryteriów RECIST 1.1; TTR = czas do pierwszej odpowiedzi nowotworu

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

Wyniki końcowej analizy czasu całkowitego przeżycia (OS, ang. *overall survival*) uzyskane w badaniu PALOMA-2 przedstawiono w tabeli 8. Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 90 miesięcy wyniki końcowej analizy OS nie były istotne statystycznie. Krzywe Kaplana-Meiera obrazujące OS pokazano na rysunku 2.

Tabela 8: Badanie PALOMA-2 (populacja ITT) - wyniki końcowej analizy czasu całkowitego przeżycia

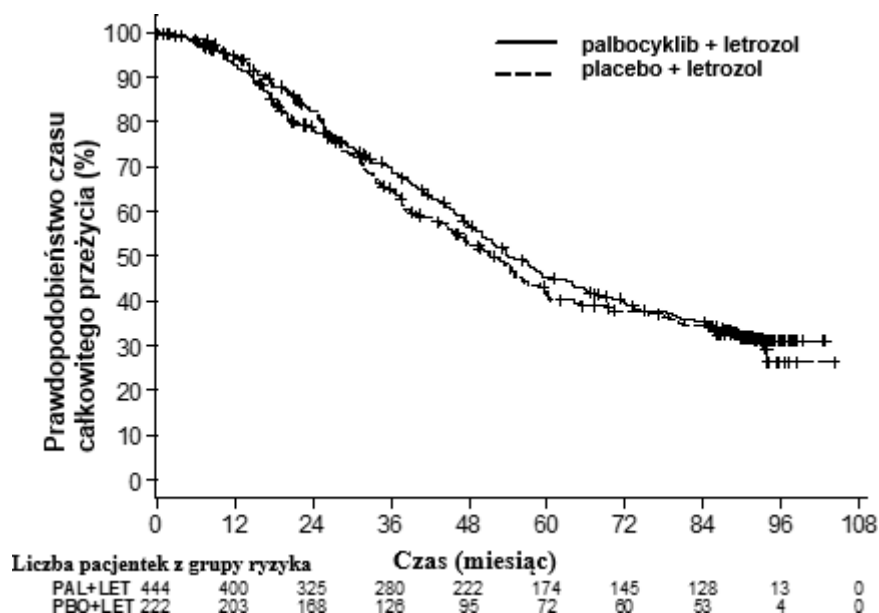
Końcowa analiza czasu całkowitego przeżycia (OS) (data odcięcia danych: 15.11.2021)		
	Palbocyklib plus letrozol (N = 444)	Placebo plus letrozol (N=222)
Liczba zdarzeń (%)	273 (61,5)	132 (59,5)
Liczba pacjentów pozostających w okresie obserwacji (%)	112 (25,2)	43 (19,4)
Mediana OS (miesiące [95% CI])	53,9 (49,8; 60,8)	51,2 (43,7; 58,9)
Współczynnik hazardu (95% CI) i wartość p [†]	0,956 (0,777; 1,177), p = 0,6755 ^{†*}	

CI = przedział ufności

* nieistotne statystycznie

[†] dwustronna wartość p wyznaczona na podstawie testu log-rank stratyfikowanego względem miejsca choroby (przerzuty do narządów trzewnych w porównaniu z brakiem przerzutów do narządów trzewnych) na randomizację

Rysunek 2: Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające czas całkowitego przeżycia (populacja ITT) - badanie PALOMA 2



PAL = palbocyklib; LET = letrozol; PBO = placebo

Randomizowane badanie kliniczne III fazy PALOMA-3: palbocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem
Skuteczność palbocyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem w porównaniu do fulwestrantu w skojarzeniu z placebo oceniano w międzynarodowym, randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych z udziałem kobiet z HR-dodatnim, HER2-ujemnym miejscowo zaawansowanym nowotworem piersi nie podlegającym resekcji lub radioterapii z intencją wyleczenia albo rakiem piersi z przerzutami, niezależnie od ich statusu menopauzalnego, u których progresja choroby nastąpiła po wcześniejszej hormonoterapii w ramach leczenia (neo)adjuwantowego lub leczenia choroby z przerzutami.

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

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

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

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

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

Bardziej szczegółowe informacje na temat danych dotyczących skuteczności przedstawiono w tabeli 9.

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

Wyniki PFS według oceny badacza oraz dane z końcowej analizy OS uzyskane w badaniu PALOMA-3 przedstawiono w tabeli 9. Odnośne wykresy Kaplana-Meiera przedstawiono odpowiednio na rysunkach 3 i 4.

Tabela 9: Wyniki dotyczące skuteczności – PALOMA-3 (ocena badacza, populacja pacjentek ITT)

	Zaktualizowana analiza (data odcięcia danych: 23.10.2015)	
	Palbocyklib plus fulwestrant (N=347)	Placebo plus fulwestrant (N=174)
Przeżycie bez progresji choroby (PFS)		
Liczba zdarzeń (%)	200 (57,6)	133 (76,4)

Mediana [miesiące (95% CI)]	11,2 (9,5; 12,9)	4,6 (3,5; 5,6)
Współczynnik hazardu (95% CI) i wartość p	0,497 (0,398; 0,620), p<0,000001	
Drugorzędowe punkty końcowe		
OR [% (95% CI)]	26,2 (21,7; 31,2)	13,8 (9,0; 19,8)
OR (choroba mierzalna) [% (95% CI)]	33,7 (28,1; 39,7)	17,4 (11,5; 24,8)
CBR [% (95% CI)]	68,0 (62,8; 72,9)	39,7 (32,3; 47,3)
Końcowa analiza czasu całkowitego przeżycia (OS) (data odcięcia danych: 13.04.2018)		
Liczba zdarzeń (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Mediana [miesiące (95% CI)]	34,9 (28,8; 40,0)	28,0 (23,6; 34,6)
Współczynnik hazardu (95% CI) i wartość p [†]	0,814 (0,644; 1,029) p=0,0429 ^{†*}	

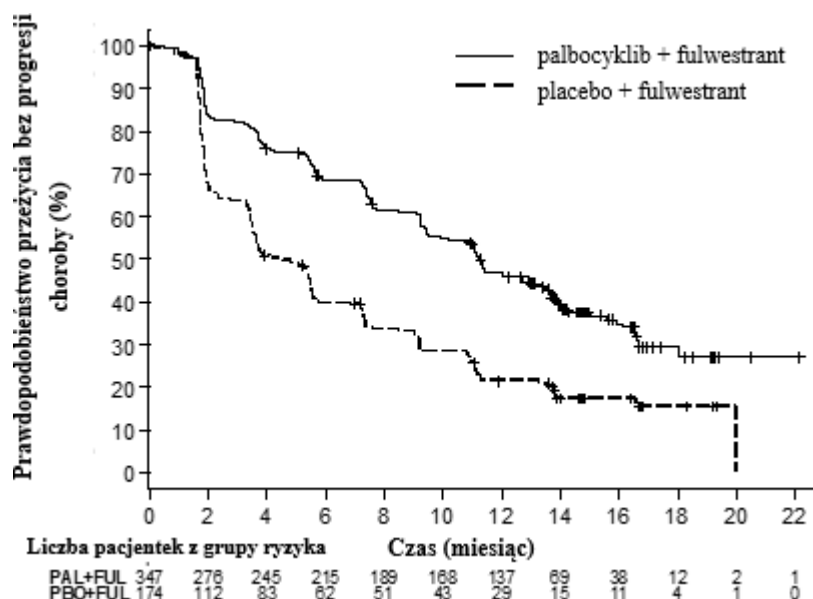
CBR = odsetek korzyści klinicznych; CI = przedział ufności; N = liczba pacjentek; OR = obiektywna odpowiedź.

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

* wartość nieistotna statystycznie

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

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

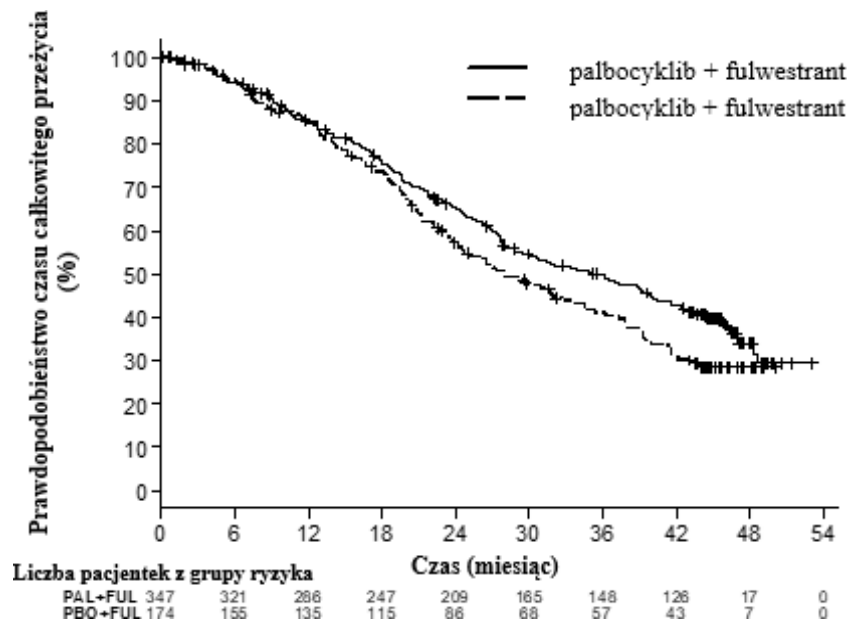


FUL = fulvestrant; PAL = palbocyclob; PBO = placebo

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

0,32; 0,64]), 2 rzuty (HR = 0,48 [95% CI: 0,30; 0,76]) lub 3 rzuty i więcej (HR = 0,59 [95% CI: 0,28; 1,22]).

Rysunek 4: Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia (populacja ITT) – badanie PALOMA-3 (data odcięcia danych: 13.04.2018)



FUL = fulwestrant; PAL = palbocyclob; PBO = placebo

Dodatkowe wyniki analiz skuteczności leczenia (OR i TTR) oceniane w podgrupach pacjentek z przerzutami do narządów trzewnych lub bez przerzutów przedstawiono w tabeli 10.

Tabela 10: Wyniki dotyczące skuteczności leczenia w badaniu PALOMA-3 w chorobie z lub bez przerzutów do narządów trzewnych (populacja ITT)

	Choroba z przerzutami do narządów trzewnych		Choroba bez przerzutów do narządów trzewnych	
	Palbocyclob plus fulwestrant (N=206)	Placebo plus fulwestrant (N=105)	Palbocyclob plus fulwestrant (N=141)	Placebo plus fulwestrant (N=69)
OR [%, (95% CI)]	35,0 (28,5; 41,9)	13,3 (7,5; 21,4)	13,5 (8,3; 20,2)	14,5 (7,2; 25,0)
TTR, Mediana [miesiące (zakres)]	3,8 (3,5; 16,7)	5,4 (3,5; 16,7)	3,7 (1,9; 13,7)	3,6 (3,4; 3,7)

N = liczba pacjentek; CI = przedział ufności; OR = obiektywna odpowiedź oparta na potwierdzonych i niepotwierdzonych odpowiedziach na leczenie ocenianych według kryteriów RECIST 1.1; TTR = czas do pierwszej odpowiedzi nowotworu.

Oceny objawów zgłaszanych przez pacjentki dokonywano na podstawie kwestionariusza jakości życia (QLQ)-C30 Europejskiej Organizacji na rzecz Badań i Leczenia Raka (ang. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*, EORTC) i jego modułu dotyczącego raka piersi (EORTC QLQ- BR23). Łącznie 335 pacjentek z grupy przyjmującej palbocyclob w skojarzeniu z fulwestrantem oraz 166 pacjentek przyjmujących fulwestrant

w monoterapii wypełniło kwestionariusz przed rozpoczęciem badania i podczas co najmniej jednej wizyty po rozpoczęciu badania.

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

Dzieci i młodzież

W otwartej, randomizowanej części fazy II badania A5481092 porównywano skuteczność palbocyklibu w skojarzeniu z irynotekaniem (IRN) i temozolomidem (TMZ) ze skutecznością tylko IRN i TMZ, w leczeniu dzieci (w wieku od 2 do <18 lat) i młodych osób dorosłych (w wieku od 18 do 20 lat) z nawrotowym lub opornym na leczenie mięsakiem Ewinga, dla których nie ma dostępnych metod standardowego leczenia.

Zaplanowana wcześniej analiza pośrednia została przeprowadzona na podstawie 33 zdarzeń związanych z przeżyciem wolnym od zdarzeń (61,1% spośród 54 uczestników). Obserwowany współczynnik hazardu (HR) dla palbocyklibu + IRN + TMZ w porównaniu z samym IRN + TMZ wyniósł 2,03 (95% przedział ufności: 0,902-4,572; stratyfikowana jednostronna wartość $p=0,9621$).

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Wchłanianie

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

Wpływ pokarmu

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

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

Eliminacja

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

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

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

Szczególne populacje

Wiek, płeć i masa ciała

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

Dzieci i młodzież

Ekspozycja na palbocyklib u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych z nawrotowymi lub opornymi guzami litymi była podobna w różnych grupach wiekowych (≤ 6 lat; >6 do <12 lat; ≥ 12 do <18 lat oraz ≥ 18 lat) w zakresie dawek od 55 do 95 mg/m² (dawkowanie palbocyklibu znormalizowane według powierzchni ciała) podawanych doustnie raz na dobę od 1. do 14. dnia, po czym następowało 7 dni przerwy. Ekspozycja na palbocyklib w stanie stacjonarnym po dawce 75 mg/m², podawanej raz na dobę w populacji

dzieci i młodzieży, była podobna do obserwowanej u dorosłych uczestników po zatwierdzonej dawce 125 mg raz na dobę (podawanej od 1. do 21. dnia, po czym następowało 7 dni przerwy).

Zaburzenia czynności wątroby

Dane z badania farmakokinetycznego przeprowadzonego u osób z różnym stopniem wydolności wątroby wykazały, że poziom ekspozycji na niezwiązany palbocyklib (AUC_{inf} dla frakcji niezwiązanej) był o 17% mniejszy u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A wg klasyfikacji Childa-Pugh) oraz o 34% i 77% większy odpowiednio u pacjentów z umiarkowanymi (klasa B wg klasyfikacji Childa-Pugh) i ciężkimi (klasa C wg klasyfikacji Childa-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z uczestnikami badania z prawidłową czynnością wątroby.

Maksymalna ekspozycja na niezwiązaną frakcję palbocyklibu (C_{max} dla frakcji niezwiązanej) była u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby o odpowiednio 7%, 38% i 72% większa niż u uczestników badania z prawidłową czynnością wątroby. Ponadto na podstawie analizy farmakokinetyki w populacji, która obejmowała 183 pacjentów z zaawansowanym rakiem, przy czym u 40 pacjentów występowały łagodne zaburzenia czynności wątroby według klasyfikacji amerykańskiego Narodowego Instytutu Chorób Nowotworowych (ang. *National Cancer Institute* - NCI) [bilirubina całkowita $\leq$ GGN (górnej granicy normy) i aminotransferaza asparaginianowa (AspAT) $>$ GGN lub bilirubina całkowita $>1,0$ do $1,5 \times$ GGN i dowolna wartość AspAT], stwierdzono, że łagodne zaburzenia czynności wątroby nie mają wpływu na farmakokinetykę (PK) palbocyklibu.

Zaburzenia czynności nerek

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

Pochodzenie etniczne

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ustalenia dotyczące głównych narządów docelowych po podaniu jednokrotnym i (lub) wielokrotnym obejmowały wpływ na układ limfatyczny i krwiotwórczy oraz narządy rozrodcze u samców szczurów i psów, jak również wpływ na kości i aktywnie rosnące siekacze tylko u szczurów. Ogólnoustrojową toksyczność obserwowano na ogół w przypadku ekspozycji istotnych klinicznie, określonych na podstawie AUC. Po 12-tygodniowym okresie niepodawania stwierdzono

częściową lub całkowitą odwracalność wpływu leczenia na układ limfatyczny i krwiotwórczy, układ rozrodczy samców oraz siekacze, natomiast nie zaobserwowano odwracalności wpływu na kości. Ponadto wpływ na układ krążenia (wydłużenie odstępu QTc, zmniejszenie czynności serca oraz zwiększenie odstępu RR i ciśnienia skurczowego) zaobserwowano u telemetrycznie monitorowanych psów po wartościach ≥ 4 razy przewyższających kliniczną ekspozycję u ludzi w oparciu o wartość C_{max} .

Działanie rakotwórcze

Palbocyklib oceniano w celu wykrycia działania rakotwórczego w 6-miesięcznym badaniu na myszach transgenicznych i w 2-letnim badaniu na szczurach. Palbocyklib nie wykazywał działania rakotwórczego u myszy transgenicznych w dawkach do 60 mg/kg mc. na dobę [poziom niewywołujący dających się zaobserwować skutków działania (NOEL, ang. *no observed effect level*) około 11-krotnie większy od ekspozycji klinicznej u ludzi określonej na podstawie AUC]. Stwierdzone u szczurów zmiany nowotworowe związane ze stosowaniem palbocyklibu obejmowały zwiększoną częstość występowania nowotworów z komórek mikrogleju w ośrodkowym układzie nerwowym u samców szczura po dawce 30 mg/kg mc. na dobę; u samic szczura nie stwierdzono natomiast żadnych zmian nowotworowych po dawkach do 200 mg/kg mc. na dobę. Poziom NOEL dla działania rakotwórczego związanego ze stosowaniem palbocyklibu wyniósł u samców 10 mg/kg mc. na dobę (około 2-krotność ekspozycji klinicznej u ludzi określonej na podstawie AUC) i 200 mg/kg mc. na dobę u samic (około 4-krotność ekspozycji klinicznej u ludzi określonej na podstawie AUC). Znaczenie kliniczne zmian nowotworowych u samców szczura w odniesieniu do ludzi jest nieznane.

Genotoksyczność

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

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

Upośledzenie płodności

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

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

Toksyczność rozwojowa

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Krospowidon
Kopowidon
Magnezu stearynian
Kwas bursztynowy
Sodu stearylofumaratan

Otoczka

Tytanu dwutlenek (E171)
Triacetyna
Tlenek żelaza czerwony (E172)
Hypromeloza

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Każde tekturowe pudełko zawiera 21 lub 63 tabletek w blistrach OPA/Aluminium/PVC/Aluminium lub 21x1 lub 63x1 tabletek w blistrach jednodawkowych OPA/Aluminium/PVC/Aluminium.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Palbociclib Polpharma 75 mg: Pozwolenie nr
Palbociclib Polpharma 100 mg: Pozwolenie nr
Palbociclib Polpharma 125 mg: Pozwolenie nr

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO