

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

IBRANCE 75 mg capsule rigide
IBRANCE 100 mg capsule rigide
IBRANCE 125 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

IBRANCE 75 mg capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene 75 mg di palbociclib.

Eccipienti con effetti noti

Ogni capsula rigida contiene 56 mg di lattosio (come monoidrato).

IBRANCE 100 mg capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene 100 mg di palbociclib.

Eccipienti con effetti noti

Ogni capsula rigida contiene 74 mg di lattosio (come monoidrato).

IBRANCE 125 mg capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene 125 mg di palbociclib.

Eccipienti con effetti noti

Ogni capsula rigida contiene 93 mg di lattosio (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida.

IBRANCE 75 mg capsule rigide

Capsula rigida opaca, con il corpo di colore arancione chiaro (contrassegnato dalla scritta "PBC 75" in bianco) e il cappuccio di colore arancione chiaro (con la scritta "Pfizer" in bianco). La lunghezza della capsula è di $18,0 \pm 0,3$ mm.

IBRANCE 100 mg capsule rigide

Capsula rigida opaca, con il corpo di colore arancione chiaro (contrassegnato dalla scritta "PBC 100" in bianco) e il cappuccio color caramello (con la scritta "Pfizer" in bianco). La lunghezza della capsula è di $19,4 \pm 0,3$ mm.

IBRANCE 125 mg capsule rigide

Capsula rigida opaca, con il corpo color caramello (contrassegnato dalla scritta "PBC 125" in bianco) e il cappuccio color caramello (con la scritta "Pfizer" in bianco). La lunghezza della capsula è di $21,7 \pm 0,3$ mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

IBRANCE è indicato per il trattamento del carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico positivo ai recettori ormonali (HR) e negativo al recettore del fattore di crescita epidermico umano 2 (HER2):

- in associazione ad un inibitore dell'aromatasi;
- in associazione a fulvestrant in donne che hanno ricevuto una terapia endocrina precedente (vedere paragrafo 5.1).

In donne in pre- o perimenopausa, la terapia endocrina deve essere associata ad un agonista dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (LHRH).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con IBRANCE deve essere avviato e supervisionato da un medico esperto nell'utilizzo dei medicinali antineoplastici.

Posologia

La dose raccomandata è di 125 mg di palbociclib una volta al giorno per 21 giorni consecutivi seguiti da 7 giorni di riposo (scheda 3/1), in modo da costituire un ciclo di 28 giorni. Il trattamento con IBRANCE deve proseguire fino a quando il paziente ne trae beneficio clinico o fino alla comparsa di tossicità inaccettabile.

Quando somministrato insieme a palbociclib, la dose raccomandata di letrozolo è di 2,5 mg per via orale una volta al giorno continuativamente per tutto il ciclo di 28 giorni. Consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di letrozolo. Il trattamento delle donne in pre/perimenopausa con l'associazione palbociclib e letrozolo deve essere sempre associato all'assunzione di un agonista LHRH (vedere paragrafo 4.4).

Quando somministrato insieme al palbociclib, la dose raccomandata di fulvestrant è di 500 mg somministrato per via intramuscolare nei giorni 1, 15, 29, e successivamente una volta al mese. Consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di fulvestrant. Prima dell'inizio del trattamento con l'associazione palbociclib e fulvestrant e per tutta la sua durata, le donne in pre/perimenopausa devono essere trattate con agonisti dell'LHRH secondo la pratica clinica locale.

I pazienti devono essere incoraggiati ad assumere la dose approssimativamente alla stessa ora ogni giorno. Se il paziente vomita o salta una dose, non deve assumere una dose supplementare nella stessa giornata. La dose successiva prescritta deve essere assunta alla solita ora.

Aggiustamenti della dose

La modifica della dose di IBRANCE è raccomandata in base alla sicurezza e alla tollerabilità individuali.

La gestione di alcune reazioni avverse può richiedere interruzioni temporanee/rinvii della dose e/o riduzioni della dose, oppure l'interruzione permanente, come da programmi di riduzione della dose riportati nelle Tabelle 1, 2 e 3 (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Tabella 1. Modifiche della dose di IBRANCE raccomandate per reazioni avverse

Livello della dose	Dose
Dose raccomandata	125 mg/die
Prima riduzione della dose	100 mg/die
Seconda riduzione della dose	75 mg/die*

*Se è necessaria un'ulteriore riduzione della dose al di sotto di 75 mg/die, interrompere definitivamente il trattamento.

È necessario monitorare i valori dell'emocromo prima dell'inizio della terapia con IBRANCE e all'inizio di ciascun ciclo, nonché al Giorno 15 dei primi 2 cicli, e quando clinicamente indicato.

Nei pazienti che manifestano nei primi 6 cicli una neutropenia di grado non superiore a 1 o 2, monitorare per i cicli successivi i valori dell'emocromo prima dell'inizio del ciclo ogni 3 mesi e quando clinicamente indicato.

Per ricevere IBRANCE, sono raccomandate conte assolute dei neutrofili (ANC) $\geq 1000/\text{mm}^3$ e conte piastriniche $\geq 50.000/\text{mm}^3$.

Tabella 2. Modifica e gestione della dose di IBRANCE - Tossicità ematologiche

Grado CTCAE	Modifiche della dose
Grado 1 o 2	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
Grado 3 ^a	<p><u>Giorno 1 del ciclo:</u> Sospendere IBRANCE fino a che la tossicità torna al Grado ≤ 2 e ripetere l'emocromo entro 1 settimana. Quando la tossicità torna al Grado ≤ 2, iniziare il ciclo successivo alla <i>stessa dose</i>.</p> <p><u>Giorno 15 dei primi 2 cicli:</u> Se al Giorno 15 è di Grado 3, continuare IBRANCE alla <i>stessa dose</i> per completare il ciclo e ripetere l'emocromo al Giorno 22. Se al Giorno 22 è di Grado 4, attenersi alle indicazioni sull'aggiustamento della dose per il Grado 4 riportate di seguito.</p> <p>Prendere in considerazione la riduzione di dose nel caso in cui il recupero da una neutropenia di Grado 3 o da una neutropenia di Grado 3 ricorrente al Giorno 1 dei cicli successivi richieda più tempo (> 1 settimana).</p>
ANC ^b di Grado 3 (da <1000 a $500/\text{mm}^3$) + febbre $\geq 38,5$ °C e/o infezione	In qualsiasi momento: Sospendere IBRANCE fino a che la tossicità torna al Grado ≤ 2 . Riprendere il trattamento alla dose inferiore.
Grado 4 ^a	In qualsiasi momento: Sospendere IBRANCE fino a che la tossicità torna al Grado ≤ 2 . Riprendere il trattamento alla dose inferiore.

Classificazione secondo CTCAE 4.0.

ANC=conta assoluta dei neutrofili; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; LLN=limite inferiore di normalità

^a. La tabella si applica a tutte le reazioni avverse ematologiche tranne la linfopenia (a meno che non sia associata a eventi clinici, ad esempio infezioni opportunistiche).

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

Tabella 3. Modifica e gestione della dose di IBRANCE - Tossicità non ematologiche

Grado CTCAE	Modifiche della dose
Grado 1 o 2	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
Tossicità non ematologica di Grado ≥ 3 (se persiste nonostante il trattamento medico di supporto)	<p>Sospendere fino a quando i sintomi non si riducono a:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grado ≤ 1; • Grado ≤ 2 (se non considerato un rischio per la sicurezza del paziente) <p>Riprendere il trattamento alla dose inferiore.</p>

Classificazione secondo CTCAE 4.0.

CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

Non è necessario alcun aggiustamento della dose di IBRANCE in pazienti ≥ 65 anni di età (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose di IBRANCE nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (Child-Pugh classe A e B). Per i pazienti con insufficienza epatica grave (Child-Pugh classe C), la dose raccomandata di IBRANCE è 75 mg una volta al giorno secondo la Scheda 3/1 (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose di IBRANCE nei pazienti con compromissione renale lieve, moderata o grave (clearance della creatinina $[\text{CrCl}] \geq 15$ ml/min). Per pazienti che richiedono emodialisi non sono disponibili dati sufficienti per fornire alcuna raccomandazione sull'aggiustamento della dose in questa popolazione di pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di IBRANCE nei bambini e negli adolescenti di età ≤ 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

IBRANCE è per uso orale. Deve essere assunto con del cibo, preferibilmente un pasto, per garantire un'esposizione costante al palbociclib (vedere paragrafo 5.2). Palbociclib non deve essere assunto con pompelmo o succo di pompelmo (vedere paragrafo 4.5).

Le capsule di IBRANCE devono essere ingerite intere (non devono essere masticate, frantumate o aperte prima di essere degluite). Non deve essere ingerita alcuna capsula che sia rotta, danneggiata o comunque non integra.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Uso di preparati contenenti erba di San Giovanni (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Donne in pre/perimenopausa

L'ablazione ovarica o la soppressione ovarica con un agonista dell'LHRH è obbligatoria quando alle donne in pre/perimenopausa viene somministrato IBRANCE in associazione ad un inibitore dell'aromatasi, a causa del meccanismo di azione degli inibitori dell'aromatasi. Palbociclib in associazione a fulvestrant in donne in pre/perimenopausa è stato studiato solo in associazione ad un agonista dell'LHRH.

Malattia viscerale critica

L'efficacia e la sicurezza di palbociclib non sono state studiate nei pazienti con malattia viscerale critica (vedere paragrafo 5.1).

Disturbi ematologici

È raccomandata l'interruzione della somministrazione, la riduzione della dose o il rinvio nell'iniziare i cicli di trattamento nei pazienti che sviluppano neutropenia di Grado 3 o 4. Deve essere effettuato un monitoraggio adeguato (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Infezioni

Dal momento che IBRANCE ha proprietà mielosoppressive, può predisporre i pazienti alle infezioni.

Un più alto tasso di infezioni è stato riscontrato nelle pazienti che hanno ricevuto IBRANCE negli studi clinici randomizzati rispetto a quelle trattate nei rispettivi bracci di confronto. Si sono verificate infezioni di Grado 3 e Grado 4 rispettivamente nel 4,5% e nello 0,7% delle pazienti trattate con IBRANCE in qualsiasi combinazione (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di infezione e trattati come clinicamente appropriato (vedere paragrafo 4.2).

I medici devono informare i pazienti di segnalare tempestivamente eventuali episodi di febbre.

Insufficienza epatica

Somministrare IBRANCE con cautela nei pazienti con insufficienza epatica moderata o grave, monitorando attentamente eventuali segni di tossicità (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Insufficienza renale

Somministrare IBRANCE con cautela nei pazienti con insufficienza renale moderata o grave, monitorando attentamente eventuali segni di tossicità (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Trattamento concomitante con inibitori o induttori del CYP3A4

I potenti inibitori del CYP3A4 possono determinare un aumento della tossicità (vedere paragrafo 4.5). L'uso concomitante di potenti inibitori del CYP3A durante il trattamento con palbociclib deve essere evitato. La co-somministrazione deve essere presa in considerazione solo dopo attenta valutazione dei benefici e dei rischi potenziali. Se non è possibile evitare la co-somministrazione con un forte inibitore del CYP3A, ridurre la dose di IBRANCE a 75 mg una volta al giorno. Quando il forte inibitore viene interrotto, aumentare la dose di IBRANCE (dopo 3-5 emivite dell'inibitore) alla dose che era utilizzata prima dell'inizio della somministrazione del forte inibitore del CYP3A (vedere paragrafo 4.5).

La co-somministrazione di induttori del CYP3A può portare a riduzione dell'esposizione di palbociclib e di conseguenza ad un rischio di mancata efficacia. Pertanto, l'uso concomitante di palbociclib con forti induttori del CYP3A4 deve essere evitato. Non è necessario alcun aggiustamento della dose in caso di somministrazione concomitante di palbociclib con induttori moderati del CYP3A (vedere paragrafo 4.5).

Donne in età fertile o loro partner

Le donne in età fertile o i loro partner di sesso maschile devono utilizzare un metodo di contraccezione altamente efficace durante l'assunzione di IBRANCE (vedere paragrafo 4.6).

Lattosio

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Palbociclib viene metabolizzato principalmente dal CYP3A e dall'enzima sulfotransferasi (SULT) SULT2A1. *In vivo*, palbociclib è un debole inibitore tempo-dipendente del CYP3A.

Effetti di altri medicinali sulla farmacocinetica di palbociclib

Effetto degli inibitori del CYP3A

La somministrazione concomitante di dosi ripetute da 200 mg di itraconazolo con una dose singola da 125 mg di palbociclib ha aumentato l'esposizione totale (AUC_{inf}) e la concentrazione di picco (C_{max}) di palbociclib rispettivamente di circa l'87% e il 34%, rispetto ad una dose unica di palbociclib da 125 mg somministrata da sola.

Deve essere evitato l'uso concomitante di forti inibitori del CYP3A compresi, ma non limitatamente a: claritromicina, indinavir, itraconazolo, ketoconazolo, lopinavir/ritonavir, nefazodone, nelfinavir, posaconazolo, saquinavir, telaprevir, telitromicina, voriconazolo e pompelmo o succo di pompelmo (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Non è necessario alcun aggiustamento della dose per inibitori del CYP3A lievi e moderati.

Effetto degli induttori del CYP3A

La somministrazione concomitante di dosi ripetute da 600 mg di rifampicina con una dose singola da 125 mg di palbociclib ha ridotto l' AUC_{inf} e la C_{max} di palbociclib rispettivamente dell'85% e del 70%, rispetto ad una dose unica di palbociclib da 125 mg somministrata da sola.

Deve essere evitato l'uso concomitante di forti induttori del CYP3A compresi, ma non limitatamente a: carbamazepina, enzalutamide, fenitoina, rifampicina ed erba di San Giovanni (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

La somministrazione concomitante di dosi multiple giornaliere da 400 mg di modafinil, un induttore moderato del CYP3A, con una dose singola di IBRANCE da 125 mg ha ridotto l' AUC_{inf} e la C_{max} di palbociclib rispettivamente del 32% e dell'11%, rispetto ad una dose singola di IBRANCE da 125 mg somministrata da sola. Non è necessario alcun aggiustamento della dose per induttori moderati del CYP3A (vedere paragrafo 4.4).

Effetto degli agenti antiacidi

A stomaco pieno (assunzione di un pasto a moderato contenuto di grassi), la somministrazione concomitante di dosi multiple dell'inibitore di pompa protonica (PPI) rabeprazolo con una dose singola da 125 mg di IBRANCE ha ridotto la C_{max} di palbociclib del 41%, ma ha avuto un impatto limitato sull' AUC_{inf} (riduzione del 13%), rispetto ad una dose singola di IBRANCE da 125 mg somministrata da sola.

A digiuno, la somministrazione concomitante di dosi multiple dell'inibitore di pompa protonica (PPI) rabeprazolo con una dose singola di IBRANCE da 125 mg ha ridotto l' AUC_{inf} e la C_{max} di palbociclib rispettivamente del 62% e dell'80%. Pertanto, IBRANCE deve essere assunto con del cibo, preferibilmente un pasto (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Dato l'effetto ridotto sul pH gastrico degli antagonisti dei recettori H2 e degli antiacidi locali rispetto ai PPI, non si prevede alcun effetto clinicamente rilevante degli antagonisti dei recettori H2 o di antiacidi locali sull'esposizione di palbociclib quando palbociclib viene assunto con il cibo.

Effetti di palbociclib sulla farmacocinetica di altri medicinali

Palbociclib è un inibitore debole, tempo-dipendente del CYP3A ad un dosaggio quotidiano di 125 mg allo stato stazionario. La somministrazione concomitante di dosi multiple di palbociclib con

midazolam ha aumentato i valori della AUC_{inf} e della C_{max} di midazolam rispettivamente del 61% e del 37%, rispetto alla somministrazione di midazolam assunto singolarmente.

Può essere necessario ridurre la dose di substrati del CYP3A sensibili con un ristretto indice terapeutico (ad esempio alfentanil, ciclosporina, diidroergotamina, ergotamina, everolimus, fentanil, pimozone, chinidina, sirolimus e tacrolimus) quando co-somministrati con IBRANCE, poiché IBRANCE può aumentare la loro esposizione.

Interazione farmaco-farmaco tra palbociclib e letrozolo

La valutazione dei dati di interazione farmaco-farmaco derivanti da uno studio clinico in pazienti con carcinoma mammario ha mostrato l'assenza di interazione farmacologica tra palbociclib e letrozolo quando i due medicinali vengono somministrati contemporaneamente.

Effetto del tamoxifene sull'esposizione di palbociclib

I dati di uno studio di interazione farmaco-farmaco in soggetti maschi sani hanno indicato che le esposizioni al palbociclib erano paragonabili quando una dose singola di palbociclib veniva somministrata con dosi multiple di tamoxifene e quando palbociclib veniva somministrato da solo.

Interazione farmaco-farmaco tra palbociclib e fulvestrant

I dati di uno studio clinico in pazienti con carcinoma mammario hanno mostrato l'assenza di interazione farmacologica clinicamente rilevante tra palbociclib e fulvestrant quando i due medicinali sono stati somministrati contemporaneamente.

Interazione farmaco-farmaco tra palbociclib e contraccettivi orali

Non sono stati condotti studi di interazione farmaco-farmaco di palbociclib con contraccettivi orali (vedere paragrafo 4.6).

Studi *in vitro* con trasportatori

Dati da studi *in vitro* indicano che palbociclib inibisce il trasporto mediato dalla glicoproteina-P (P-gp) intestinale e dalla proteina di resistenza del cancro della mammella (BCRP). Pertanto, la somministrazione di palbociclib con medicinali che sono substrati della P-gp (ad esempio, digossina, dabigatran, colchicina) o della BCRP (ad esempio, pravastatina, rosuvastatina, sulfasalazina) può aumentare il loro effetto terapeutico e le reazioni avverse.

Sulla base dei dati *in vitro*, palbociclib può inibire l'attività di trasportatore del trasportatore di cationi organici OCT1 e quindi può aumentare l'esposizione dei farmaci substrati di questo trasportatore (ad esempio, metformina).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contracezione

Le donne in età fertile che assumono questo medicinale, o i loro partner di sesso maschile, devono usare metodi contraccettivi adeguati (ad esempio, contraccezione a doppia barriera) durante la terapia e per almeno 3 settimane o 14 settimane dopo il completamento della terapia, rispettivamente per le donne e per gli uomini (vedere paragrafo 4.5).

Gravidanza

I dati relativi all'uso di palbociclib in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). IBRANCE non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Allattamento

Non sono stati condotti studi in esseri umani o animali per valutare l'effetto di palbociclib sulla produzione di latte, la sua presenza nel latte materno o i suoi effetti sul bambino allattato al seno. Non è noto se palbociclib sia escreto nel latte materno. Le pazienti che ricevono palbociclib non devono allattare.

Fertilità

Non ci sono stati effetti sul ciclo estrale (ratti femmina) o su accoppiamento e fertilità nei ratti (maschi o femmine) in studi preclinici sulla riproduzione. Tuttavia, non sono stati ottenuti dati clinici sulla fertilità negli esseri umani. Sulla base dei risultati sugli organi riproduttivi maschili (degenerazione dei tubuli seminiferi nel testicolo, ipospermia dell'epididimo, riduzione della motilità e della densità degli spermatozoi e diminuzione della secrezione della prostata) in studi di sicurezza preclinici, la fertilità maschile può essere compromessa dal trattamento con palbociclib (vedere paragrafo 5.3). Gli uomini possono pertanto prendere in considerazione la conservazione dello sperma prima di iniziare la terapia con IBRANCE.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

IBRANCE ha una minima influenza sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, palbociclib può causare affaticamento e i pazienti devono prestare attenzione durante la guida o l'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza complessivo di IBRANCE si basa sui dati raccolti da 872 pazienti che hanno ricevuto palbociclib in associazione a terapia endocrina (N = 527 in associazione a letrozolo e N = 345 in associazione a fulvestrant) in studi clinici randomizzati nel carcinoma mammario avanzato o metastatico HR-positivo, HER2-negativo.

Le più comuni ($\geq 20\%$) reazioni avverse di ogni grado riportate in pazienti trattati con palbociclib in studi clinici randomizzati sono state neutropenia, infezioni, leucopenia, affaticamento, nausea, stomatite, anemia, alopecia e diarrea. Le più comuni ($\geq 2\%$) reazioni avverse di Grado ≥ 3 per palbociclib sono state neutropenia, leucopenia, anemia, affaticamento e infezioni.

Riduzioni o modifiche della dose dovute ad una qualsiasi reazione avversa si sono verificate nel 34,4% dei pazienti trattati con IBRANCE in studi clinici randomizzati, indipendentemente dalla combinazione.

L'interruzione permanente dovuta ad una qualsiasi reazione avversa si è verificata nel 4,1% dei pazienti trattati con IBRANCE in studi clinici randomizzati, indipendentemente dalla combinazione.

Tabella delle reazioni avverse

La Tabella 4 riporta le reazioni avverse che derivano da un set di dati aggregati da 3 studi randomizzati. La durata mediana del trattamento con palbociclib nell'insieme dei dati aggregati è stata di 12,7 mesi.

La Tabella 5 riporta le anomalie di laboratorio osservate in un set di dati aggregati da 3 studi randomizzati.

Le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e per categoria di frequenza. Le categorie di frequenza sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$) e non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$).

Tabella 4. Reazioni avverse sulla base del set di dati aggregati da 3 studi randomizzati (N = 872)

Classificazione per sistemi e organi Frequenza Termine preferito	Tutti i gradi n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
Infezioni ed infestazioni <i>Molto comune</i> Infezioni ^b	477 (54,7)	39 (4,5)	6 (0,7)
Patologie del sistema emolinfopoietico <i>Molto comune</i> Neutropenia ^c Leucopenia ^d Anemia ^e Trombocitopenia ^f	703 (80,6) 394 (45,2) 241 (27,6) 166 (19,0)	482 (55,3) 228 (26,1) 38 (4,4) 14 (1,6)	88 (10,1) 5 (0,6) 2 (0,2) 3 (0,3)
<i>Comune</i> Neutropenia febbrile	14 (1,6)	10 (1,1)	1 (0,1)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione <i>Molto comune</i> Riduzione dell'appetito	138 (15,8)	7 (0,8)	0 (0,0)
Patologie del sistema nervoso <i>Comune</i> Disgeusia	74 (8,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Patologie dell'occhio <i>Comune</i> Visione annebbiata Lacrimazione aumentata Occhio secco	38 (4,4) 50 (5,7) 31 (3,6)	1 (0,1) 0 (0,0) 0 (0,0)	0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche <i>Comune</i> Epistassi	73 (8,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Patologie gastrointestinali <i>Molto comune</i> Stomatite ^g Nausea Diarrea Vomito	252 (28,9) 298 (34,2) 214 (24,5) 149 (17,1)	6 (0,7) 3 (0,3) 9 (1,0) 4 (0,5)	0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo <i>Molto comune</i> Eruzione cutanea ^h Alopecia	144 (16,5) 226 (25,9)	6 (0,7) N/A	0 (0,0) N/A
<i>Comune</i> Cute secca	82 (9,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione <i>Molto comune</i> Affaticamento Astenia Piressia	342 (39,2) 112 (12,8) 108 (12,4)	20 (2,3) 12 (1,4) 1 (0,1)	2 (0,2) 0 (0,0) 0 (0,0)
Esami diagnostici <i>Comune</i> ALT aumentata AST aumentata	70 (8,0%) 75 (8,6%)	15 (1,7) 22 (2,5)	1 (0,1%) 0 (0,0%)

ALT = alanina aminotransferasi; AST = aspartato aminotransferasi; N/n = numero di pazienti; N/A=non applicabile.

^{a.} I termini preferiti (PT) sono elencati secondo MedDRA 17.1.

^{b.} Infezioni include tutti i PT che fanno parte della classificazione per sistemi e organi Infezioni ed infestazioni.

- c. Neutropenia include i seguenti PT: Neutropenia, Conta dei neutrofili diminuita.
- d. Leucopenia include i seguenti PT: Leucopenia, Conta dei leucociti diminuita.
- e. Anemia include i seguenti PT: Anemia, Emoglobina ridotta, Ematocrito ridotto.
- f. Trombocitopenia include i seguenti PT: Trombocitopenia, Conta delle piastrine diminuita.
- g. Stomatite include i seguenti PT: Stomatite aftosa, Cheilite, Glossite, Glossodinia, Ulcerazione della bocca, Infiammazione della mucosa, Dolore orale, Disturbo orofaringeo, Dolore orofaringeo, Stomatite.
- h. Eruzione cutanea include i seguenti PT: Eruzione cutanea, Esantema maculo-papulare, Esantema pruriginoso, Esantema eritematoso, Esantema papulare, Dermatite, Dermatite acneiforme, Eruzione cutanea tossica.

Tabella 5. Anomalie di laboratorio osservate in un set di dati aggregati da 3 studi randomizzati (N=872)

Anomalie di laboratorio	Ibrance più Letrozolo o Fulvestrant			Bracci di confronto*		
	Tutti i gradi %	Grado 3 %	Grado 4 %	Tutti i gradi %	Grado 3 %	Grado 4 %
Riduzione WBC	97,2	39,6	0,9	25,5	0,2	0,2
Riduzione neutrofili	95,5	55,9	10,4	17,2	1,1	0,6
Anemia	78,6	4,8	N/A	40,5	2,2	N/A
Riduzione piastrine	62,6	1,6	0,6	12,7	0,2	0,0
Aumento AST	48,4	3,3	0,0	40,8	1,9	0,0
Aumento ALT	40,8	2,2	0,1	31,1	0,2	0,0

WBC: globuli bianchi; AST: aspartato aminotransferasi; ALT: alanina aminotransferasi; N: numero di pazienti; N/A: non applicabile.

Nota: i risultati di laboratorio vengono classificati in base al grado di severità NCI CTCAE versione 4.0.

* letrozolo o fulvestrant

Descrizione di specifiche reazioni avverse

Nel complesso, la neutropenia di qualsiasi grado è stata riportata in 703 (80,6%) pazienti trattati con IBRANCE a prescindere dalla combinazione, con neutropenia di Grado 3 riportata in 482 (55,3%) pazienti, e neutropenia di Grado 4 riportata in 88 (10,1%) pazienti (vedere Tabella 4).

Il tempo mediano al primo episodio di neutropenia di qualsiasi grado è stato di 15 giorni (12-700 giorni) e la durata mediana della neutropenia di Grado ≥ 3 è stata di 7 giorni nei 3 studi clinici randomizzati.

La neutropenia febbrile è stata riportata nello 0,9% dei pazienti trattati con IBRANCE in associazione a fulvestrant e nel 2,1% dei pazienti trattati con palbociclib in associazione a letrozolo.

La neutropenia febbrile è stata riportata in circa il 2% dei pazienti esposti a IBRANCE nell'intero programma clinico.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio di palbociclib, possono verificarsi tossicità gastrointestinale (ad esempio, nausea, vomito) ed ematologica (ad esempio, neutropenia) e deve essere fornita una terapia di supporto generale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici, inibitori delle protein chinasi, codice ATC: L01XE33.

Meccanismo d'azione

Palbociclib è un inibitore reversibile, altamente selettivo, delle chinasi ciclina-dipendenti (CDK) 4 e 6. Le cicline D1 e CDK4/6 sono a valle di molteplici vie di segnalazione che portano alla proliferazione cellulare.

Effetti farmacodinamici

Attraverso l'inibizione di CDK4/6, palbociclib ha ridotto la proliferazione cellulare bloccando la progressione del ciclo cellulare dalla fase G1 alla fase S. Testando il palbociclib in un pannello di linee cellulari di tumore mammario caratterizzate dal punto di vista molecolare, è stata evidenziata un'elevata attività contro i tumori della mammella luminali, in particolare quelli ER-positivi. Nelle linee cellulari esaminate, la perdita di retinoblastoma (Rb) è stata associata alla perdita dell'attività di palbociclib. I dati clinici disponibili sono riportati nella sezione sull'efficacia e sicurezza clinica (vedere paragrafo 5.1). Analisi meccanicistiche hanno rivelato che l'associazione di palbociclib ad agenti antiestrogeni ha favorito la riattivazione di Rb attraverso l'inibizione della fosforilazione di Rb con conseguente riduzione del segnale di E2F e arresto della crescita. Studi *in vivo* usando un modello di xenotrapianto di cancro della mammella ER-positivo derivato dal paziente (HBCx-34) hanno dimostrato che l'associazione di palbociclib e letrozolo ha ulteriormente potenziato l'inibizione della fosforilazione di Rb, della segnalazione a valle e della crescita tumorale dose-dipendente. Sono in corso studi per valutare l'importanza dell'espressione di Rb per l'attività del palbociclib in tessuto tumorale fresco.

Elettrofisiologia cardiaca

L'effetto di palbociclib sull'intervallo QT corretto per la frequenza cardiaca (QTc) è stato valutato utilizzando l'ECG che rileva la variazione rispetto al basale ed i dati di farmacocinetica corrispondenti, appaiati per tempo, in 77 pazienti con cancro della mammella in stadio avanzato. Palbociclib non ha prolungato il QTc in alcuna maniera clinicamente rilevante alla dose raccomandata di 125 mg/die (Schedula 3/1).

Efficacia e sicurezza clinica

Studio di fase 3 randomizzato PALOMA-2: IBRANCE in associazione a letrozolo

L'efficacia di palbociclib in associazione a letrozolo rispetto a letrozolo più placebo è stata valutata in uno studio multicentrico internazionale, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, a gruppi paralleli, condotto in donne con carcinoma mammario ER-positivo, HER2-negativo localmente avanzato non operabile o non trattabile con radioterapia con intento curativo o metastatico, che non avevano ricevuto una precedente terapia sistemica per la loro malattia in stadio avanzato.

Un totale di 666 donne in postmenopausa sono state randomizzate 2:1 al braccio di palbociclib più letrozolo o al braccio placebo più letrozolo e sono state stratificate in base al sito della malattia (viscerale vs. non-viscerale), intervallo libero dalla malattia a partire dal completamento del precedente trattamento (neo) adiuvante fino alla recidiva di malattia (metastatico *de novo* vs. ≤ 12 mesi vs. > 12 mesi) ed in base al precedente trattamento antitumorale (neo) adiuvante (terapia ormonale precedente vs. nessuna terapia ormonale precedente). Le pazienti con malattia avanzata, sintomatica, a diffusione viscerale, che erano a rischio di complicazioni pericolose per la vita nel breve termine (che includevano pazienti con versamenti incontrollati e massivi [pleurici, pericardici,

peritoneali], con linfangite polmonare e un coinvolgimento epatico maggiore del 50%) non sono state considerate eleggibili a partecipare allo studio.

Le pazienti hanno continuato a ricevere il trattamento assegnato fino a progressione obiettiva della malattia, deterioramento sintomatico, tossicità inaccettabile, decesso o ritiro del consenso, a seconda di quale evento si sia verificato prima. Non è stato consentito il crossover tra i bracci di trattamento.

Le pazienti sono state ben bilanciate per dati demografici al basale e caratteristiche prognostiche tra il braccio palbociclib più letrozolo e il braccio placebo più letrozolo. L'età mediana delle pazienti arruolate in questo studio era di 62 anni (range 28-89), il 48,3% delle pazienti aveva ricevuto chemioterapia e il 56,3% aveva ricevuto terapia antiormonale nel setting (neo) adiuvante prima della diagnosi di carcinoma mammario avanzato, mentre il 37,2% delle pazienti non aveva ricevuto alcuna terapia sistemica precedente nel setting (neo) adiuvante. La maggior parte delle pazienti (97,4%) era affetta da malattia metastatica al basale, il 23,6% delle pazienti presentava esclusivamente una malattia ossea e il 49,2% delle pazienti presentava una malattia viscerale.

L'endpoint primario dello studio era la sopravvivenza libera da progressione (PFS) valutata dallo sperimentatore in base ai criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi (RECIST) v1.1. Gli endpoint secondari di efficacia hanno incluso risposta obiettiva (OR), risposta in termini di beneficio clinico (CBR), sicurezza e cambiamento della qualità della vita (QoL).

Lo studio ha raggiunto il suo obiettivo primario nel miglioramento della PFS. L'hazard ratio (HR) osservato è stato 0,576 (intervallo di confidenza [IC] 95%: 0,46-0,72) a favore di palbociclib più letrozolo, con un p-value a una coda di < 0,000001 calcolato con test log-rank stratificato. La PFS mediana per le pazienti del braccio di palbociclib più letrozolo è stata di 24,8 mesi (IC 95%: 22,1-NS) e 14,5 mesi (IC 95%: 12,9-17,1) per le pazienti nel braccio placebo più letrozolo.

I dati di efficacia dello studio PALOMA-2 sono riassunti nella Tabella 6 e la curva di Kaplan-Meier per la PFS è mostrata in Figura 1.

Tabella 6. Risultati di efficacia dello studio PALOMA-2 (popolazione intent-to-treat)

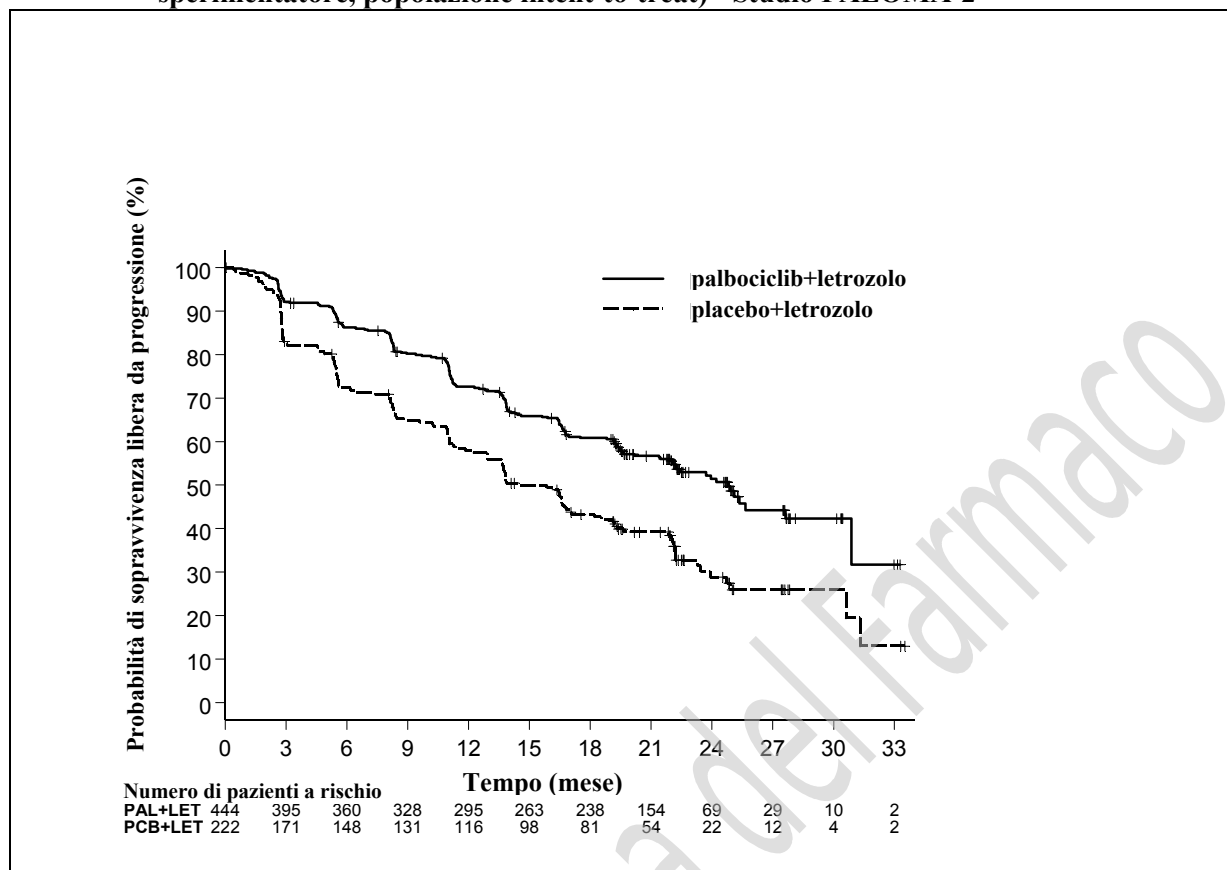
	Cut-off 26 febbraio 2016	
	IBRANCE più letrozolo (N=444)	Placebo più letrozolo (N=222)
Sopravvivenza libera da progressione		
Valutazione dello sperimentatore, Numero di eventi (%)	194 (43,7%)	137 (61,7%)
Mediana [mesi] (IC 95%)	24,8 (22,1-NS)	14,5 (12,9-17,1)
Hazard ratio (IC 95%) e p-value a una coda	0,576 (0,46-0,72), p<0,000001	
Revisione radiografica indipendente, Numero di eventi (%)	152 (34,2%)	96 (43,2%)
Mediana [mesi] (IC 95%)	30,5 (27,4-NS)	19,3 (16,4-30,6)
Hazard ratio (IC 95%) e p-value a 1 coda	0,653 (0,505-0,84), p<0,000532	
Endpoint secondari di efficacia (valutazione dello sperimentatore)		
OR [%] (IC 95%)	46,4 (41,7-51,2)	38,3 (31,9-45,0)
OR (malattia misurabile) [%] (IC 95%)	60,7 (55,2-65,9)	49,1 (41,4-56,9)
CBR [%] (IC 95%)	85,8 (82,2-88,9)	71,2 (64,7-77,0)

N = numero di pazienti; IC = intervallo di confidenza; NS = non stimabile; OR = risposta obiettiva;

CBR = risposta in termini di beneficio clinico.

I risultati degli endpoint secondari si basano sulle risposte confermate e non confermate in accordo con i criteri RECIST 1.1.

Figura 1 Curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da progressione (valutazione dello sperimentatore, popolazione intent-to-treat) - Studio PALOMA-2



PAL = palbociclib; LET = letrozolo; PCB = placebo.

È stata eseguita una serie di analisi di PFS in sottogruppi pre-definiti in base a fattori prognostici e caratteristiche basali per studiare la consistenza interna dell'effetto del trattamento. Una riduzione del rischio di progressione della malattia o di morte a favore del braccio palbociclib più letrozolo è stata osservata in tutti i singoli sottogruppi di pazienti definiti in base ai fattori di stratificazione e caratteristiche basali. Questo è risultato evidente per i pazienti con metastasi viscerali (HR 0,67 [IC 95%: 0,50-0,89], sopravvivenza mediana libera da progressione [mPFS] 19,2 mesi vs. 12,9 mesi) o senza metastasi viscerali (HR 0,48 [IC 95%: 0,34-0,67], mPFS Non Raggiunto [NR] vs. 16,8 mesi) e pazienti con malattia esclusivamente ossea (HR 0,36 [IC 95%: 0,22-0,59], mPFS NR vs. 11,2 mesi) o senza malattia esclusivamente ossea (HR 0,65 [IC 95%: 0,51-0,84], mPFS 22,2 mesi vs. 14,5 mesi). Analogamente, è stata osservata una riduzione del rischio di progressione della malattia o decesso a favore del braccio palbociclib più letrozolo in 512 pazienti con tumore esprimente la proteina Rb analizzata con metodo immunoistochimico (IHC) (HR 0,531 [IC 95%: 0,42-0,68], mPFS 24,2 mesi vs. 13,7 mesi). La riduzione del rischio di progressione della malattia o decesso a favore del braccio palbociclib più letrozolo non era risultata statisticamente significativa nelle 51 pazienti il cui tumore non esprimeva la proteina Rb misurata con metodo IHC (HR 0,675 [IC 95%: 0,31-1,48], mPFS NR vs. 18,5 mesi).

Altri indicatori di efficacia (OR e TTR) analizzati nei sottogruppi di pazienti con o senza malattia viscerale sono presentati nella Tabella 7.

Tabella 7. Risultati di efficacia nella malattia viscerale e non-viscerale dello studio PALOMA-2 (popolazione intent-to-treat)

	Malattia viscerale		Malattia non-viscerale	
	IBRANCE più letrozolo (N=214)	Placebo più letrozolo (N=110)	IBRANCE più letrozolo (N=230)	Placebo più letrozolo (N=112)
OR [% (IC 95%)]	58,9 (52,0-65,5)	45,5 (35,9-55,2)	34,8 (28,6-41,3)	31,3 (22,8-40,7)
TTR, Mediana [mesi (range)]	5,4 (2,0-19,5)	4,1 (2,6-16,6)	2,9 (2,1-27,8)	5,5 (2,6-22,3)

N=numero di pazienti; IC= intervallo di confidenza; OR=risposta obiettiva in base alle risposte confermate e non confermate in accordo con i criteri RECIST 1.1; TTR=tempo alla risposta del primo tumore.

Studio di fase 3 randomizzato PALOMA-3: IBRANCE in associazione a fulvestrant

L'efficacia di palbociclib in associazione a fulvestrant rispetto a fulvestrant più placebo è stata valutata in uno studio multicentrico, internazionale, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, condotto in donne con carcinoma mammario HR-positivo, HER2-negativo localmente avanzato, non operabile o non trattabile con radioterapia con intento curativo, indipendentemente dal loro stato di menopausa e la cui malattia era progredita dopo una precedente terapia endocrina nel setting (neo) adiuvante o metastatico.

Un totale di 521 donne in pre/perimenopausa e postmenopausa che erano progredite in corso o entro 12 mesi dalla conclusione della terapia endocrina adiuvante, oppure in corso o entro 1 mese dalla precedente terapia endocrina per malattia avanzata, sono state randomizzate 2:1 a palbociclib più fulvestrant verso placebo più fulvestrant e stratificate per documentata sensibilità alla precedente terapia ormonale, stato menopausale all'ingresso nello studio (pre/perimenopausa vs. postmenopausa) e presenza di metastasi viscerali. Le donne in pre/perimenopausa hanno ricevuto l'agonista dell'LHRH goserelin. Le pazienti con malattia avanzata/metastatica, sintomatica, a diffusione viscerale, che erano a rischio di complicazioni pericolose per la vita nel breve termine (che includevano pazienti con versamenti incontrollati e massivi [pleurici, pericardici, peritoneali], con linfangite polmonare e un coinvolgimento epatico maggiore del 50%) non sono state considerate eleggibili a partecipare allo studio.

Le pazienti hanno continuato a ricevere il trattamento assegnato fino a progressione obiettiva della malattia, deterioramento sintomatico, tossicità inaccettabile, decesso o ritiro del consenso, a seconda di quale evento si sia verificato prima. Non è stato consentito il crossover tra i bracci di trattamento.

Le pazienti sono state ben bilanciate per dati demografici basali e caratteristiche prognostiche tra il braccio palbociclib più fulvestrant ed il braccio placebo più fulvestrant. L'età mediana delle pazienti arruolate in questo studio era di 57 anni (range 29-88). In ciascun braccio di trattamento la maggior parte delle pazienti era di razza bianca, aveva una sensibilità documentata alla precedente terapia ormonale ed era in postmenopausa. Circa il 20% delle pazienti era in pre/perimenopausa. Tutte le pazienti avevano ricevuto una precedente terapia sistemica e la maggior parte delle pazienti in ciascun braccio di trattamento aveva ricevuto un precedente regime chemioterapico per la diagnosi primaria. Più della metà (62%) aveva un ECOG PS pari a 0, il 60% aveva metastasi viscerali ed il 60% aveva ricevuto più di 1 linea ormonale precedente per la diagnosi primaria.

L'endpoint primario dello studio era la PFS valutata dallo sperimentatore secondo i criteri RECIST 1.1. Sono state eseguite analisi di supporto della PFS sulla base di una Revisione Radiologica Centrale Indipendente. Gli endpoint secondari hanno incluso OR, CBR, OS, sicurezza ed il tempo al peggioramento (TTD) del sintomo dolore.

Lo studio ha raggiunto il suo endpoint primario di prolungamento della PFS valutata dallo sperimentatore all'analisi ad interim condotta sull'82% degli eventi di PFS pianificati; i risultati hanno superato il limite di efficacia pre-specificato secondo il metodo Haybittle-Peto ($\alpha = 0,00135$),

dimostrando un prolungamento statisticamente significativo della PFS ed un effetto del trattamento clinicamente significativo.

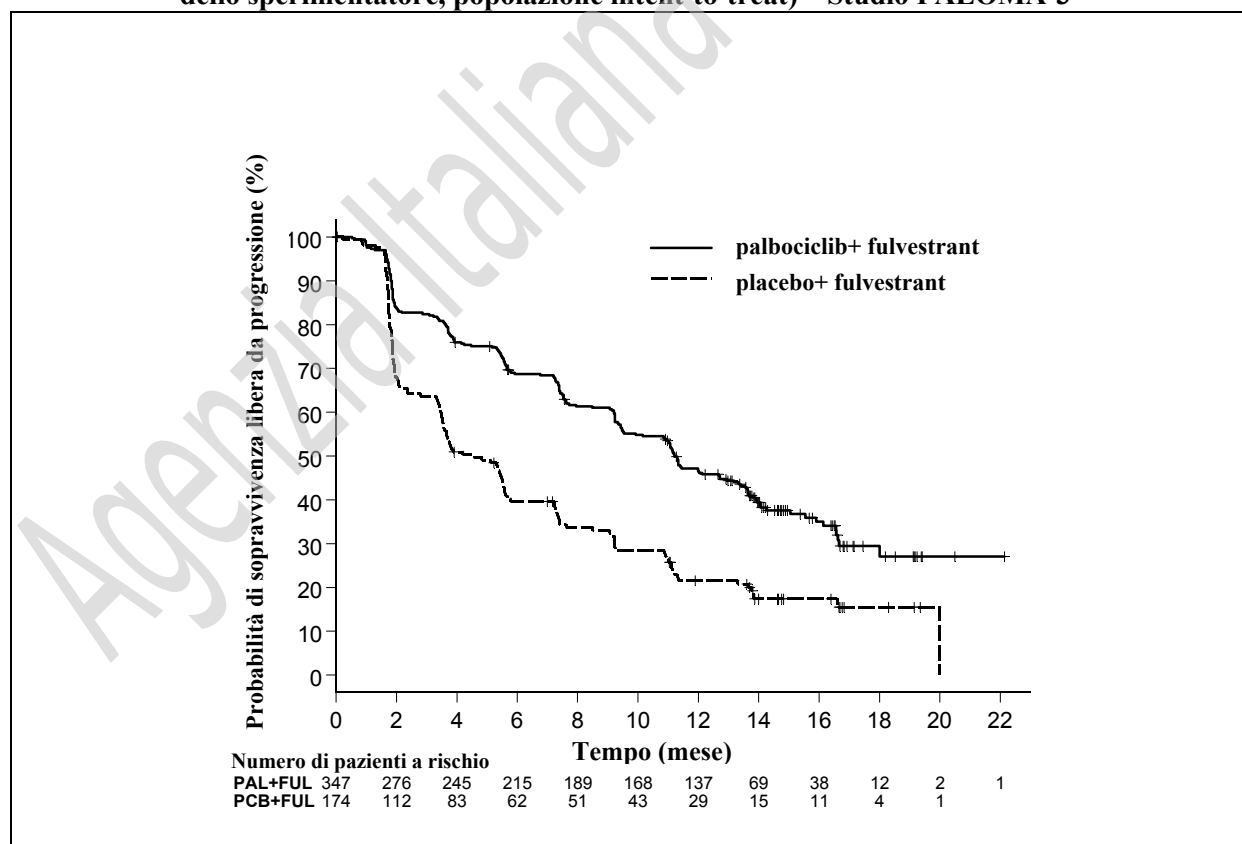
Un aggiornamento più maturo dei dati di efficacia è riportato in Tabella 8.

Tabella 8. Risultati di efficacia - PALOMA-3 (valutazione dello sperimentatore, popolazione intent-to-treat)

	Analisi aggiornata (Cutoff 23 ottobre 2015)	
	IBRANCE più fulvestrant (N=347)	Placebo più fulvestrant (N=174)
Sopravvivenza libera da progressione (PFS)		
Numero di eventi (%)	200 (57,6)	133 (76,4)
Mediana [mesi (IC 95%)]	11,2 (9,5-12,9)	4,6 (3,5-5,6)
Hazard ratio (IC 95%) e p-value	0,497 (0,398 - 0,620), p<0,000001	
Endpoint secondari di efficacia		
OR [% (IC 95%)]	26,2 (21,7-31,2)	13,8 (9,0-19,8)
OR (malattia misurabile) [% (IC 95%)]	33,7 (28,1-39,7)	17,4 (11,5-24,8)
CBR [% (IC 95%)]	68,0 (62,8-72,9)	39,7 (32,3-47,3)

N = numero di pazienti; IC = intervallo di confidenza; NS = non stimabile; OR = risposta obiettiva; CBR = risposta in termini di beneficio clinico; PFS = sopravvivenza libera da progressione;
I risultati degli endpoint secondari si basano sulle risposte confermate e non confermate in accordo con i criteri RECIST 1.1.

Figura 2. Curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da progressione (valutazione dello sperimentatore, popolazione intent-to-treat) – Studio PALOMA-3



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

È stata osservata una riduzione del rischio di progressione della malattia o di decesso nel braccio palbociclib più fulvestrant in tutti i singoli sottogruppi di pazienti analizzati e definiti in base alla stratificazione e alle caratteristiche basali. Questo è risultato evidente in donne in pre/perimenopausa

(HR 0,46 [IC 95%: 0,28-0,75]) ed in donne in postmenopausa (HR 0,52 [IC 95%: 0,40-0,66]) e in pazienti con malattia metastatica in sede viscerale (HR 0,50 [IC 95%: 0,38-0,65]) e non viscerale (HR 0,48 [IC 95%: 0,33-0,71]). È stato osservato un beneficio anche a prescindere dalle linee di terapia precedenti nel setting metastatico, indipendentemente dalla linea: 0 (HR 0,59 [IC 95%: 0,37-0,93]), 1 (HR 0,46 [IC 95%: 0,32-0,64]), 2 (HR 0,48 [IC 95%: 0,30-0,76]) o ≥ 3 linee (HR 0,59 [IC 95%: 0,28-1,22]). Altre misure di efficacia (OR e TTR) analizzate nei sottogruppi di pazienti con o senza malattia viscerale sono presentati nella Tabella 9.

Tabella 9. Risultati di efficacia nella malattia viscerale e non-viscerale dello studio PALOMA-3 (popolazione intent-to-treat)

	Malattia viscerale		Malattia non-viscerale	
	IBRANCE più fulvestrant (N=206)	Placebo più fulvestrant (N=105)	IBRANCE più fulvestrant (N=141)	Placebo più fulvestrant (N=69)
OR [% , (IC 95%)]	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 [mesi (range)]	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=numero di pazienti; IC= intervallo di confidenza; OR=risposta obiettiva in base alle risposte confermate e non confermate in accordo con i criteri RECIST 1.1; TTR=tempo alla risposta del primo tumore.

I sintomi riferiti dalle pazienti sono stati valutati utilizzando il questionario sulla qualità della vita della European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (QLQ)-C30 ed il relativo Breast Cancer Module (EORTC QLQ-BR23). Un totale di 335 pazienti nel braccio palbociclib più fulvestrant e 166 pazienti nel braccio fulvestrant in monoterapia hanno completato il questionario al basale e almeno in una visita post-basale.

Il tempo al peggioramento è stato pre-specificato come l'intervallo di tempo tra il basale e la prima occorrenza di un aumento ≥ 10 punti rispetto al basale dei punteggi del sintomo dolore. L'aggiunta di palbociclib a fulvestrant ha comportato un beneficio sintomatologico ritardando in modo significativo il tempo al peggioramento del sintomo dolore rispetto al placebo più fulvestrant (mediana 8,0 mesi rispetto a 2,8 mesi; HR = 0,64 [IC 95%: 0,49-0,85]; $p < 0,001$).

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con IBRANCE in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento del carcinoma della mammella (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di palbociclib è stata caratterizzata in pazienti con tumori solidi tra cui carcinoma della mammella avanzato e in volontari sani.

Assorbimento

La C_{max} media di palbociclib è generalmente osservata da 6 a 12 ore dopo la somministrazione orale. La biodisponibilità assoluta media di palbociclib dopo una dose di 125 mg per via orale è del 46%. Nel range di dosaggio compreso tra 25 mg e 225 mg, l'area sotto la curva (AUC) e la C_{max} aumentano in genere proporzionalmente con la dose. Lo *steady state* è stato raggiunto entro 8 giorni a seguito di ripetute monosomministrazioni giornaliere. Con la monosomministrazione ripetuta giornaliera, palbociclib si accumula con un rapporto di accumulo mediano di 2,4 (range 1,5-4,2).

Effetto del cibo

L'assorbimento e l'esposizione di palbociclib sono risultati molto bassi in circa il 13% della popolazione in condizione di digiuno. L'assunzione di cibo ha aumentato l'esposizione di palbociclib in questo piccolo sottoinsieme della popolazione, ma non ha alterato l'esposizione di palbociclib nel

resto della popolazione in misura clinicamente rilevante. Rispetto al palbociclib somministrato in condizioni di digiuno durante la notte, l' AUC_{inf} e la C_{max} di palbociclib sono aumentate del 21% e del 38% quando sono stati assunti alimenti ad alto contenuto di grassi, del 12% e del 27% quando sono stati assunti alimenti a basso contenuto di grassi e del 13% e del 24% quando sono stati assunti alimenti a moderato contenuto di grassi 1 ora prima e 2 ore dopo la somministrazione di palbociclib. Inoltre, l'assunzione di cibo ha ridotto significativamente la variabilità intersoggetto e intrasoggetto dell'esposizione a palbociclib. Sulla base di questi risultati, palbociclib deve essere assunto con il cibo (vedere paragrafo 4.2).

Distribuzione

Il legame di palbociclib alle proteine plasmatiche umane *in vitro* è stato di circa l'85%, indipendentemente dalla concentrazione. *In vivo*, la frazione media non legata (f_u) di palbociclib nel plasma umano è aumentata in maniera proporzionale al peggioramento della funzione epatica. *In vivo*, non è stato evidenziato alcun inequivocabile trend nella f_u media di palbociclib nel plasma umano con il peggioramento della funzione renale. *In vitro*, è stato osservato che la captazione di palbociclib da parte degli epatociti umani avveniva prevalentemente per diffusione passiva. Palbociclib non è un substrato di OATP1B1 o di OATP1B3.

Biotrasformazione

Studi *in vitro* e *in vivo* indicano che palbociclib subisce un intenso metabolismo epatico negli esseri umani. In seguito a somministrazione orale di una singola dose da 125 mg di [^{14}C]palbociclib negli esseri umani, le principali vie metaboliche per palbociclib includevano ossidazione e solfonazione, mentre acilazione e glucuronazione hanno contribuito come vie minori. Palbociclib era la principale entità derivata dal farmaco in circolo nel plasma.

La maggior parte del materiale è stato eliminato sotto forma di metaboliti. Nelle feci, il coniugato di acido solfamminico di palbociclib è stato il principale componente derivante dal farmaco, rappresentando il 25,8% della dose somministrata. Studi *in vitro* con epatociti umani, frazione citosolica epatica e S9 e su enzimi sulfotransferasi ricombinante (SULT) hanno indicato che CYP3A e SULT2A1 sono principalmente coinvolti nel metabolismo di palbociclib.

Eliminazione

La media geometrica della clearance orale apparente (CL/F) di palbociclib è stata di 63 L/h e l'emivita plasmatica media è stata di 28,8 ore in pazienti con neoplasia della mammella avanzata. In 6 soggetti maschi sani ai quali è stata somministrata una singola dose orale di [^{14}C]palbociclib, una mediana del 92% della dose radioattiva totale somministrata è stata recuperata in 15 giorni; le feci (74% della dose) sono state la principale via di escrezione, con il 17% della dose recuperata nelle urine. L'escrezione di palbociclib immodificato nelle feci e nelle urine è stata del 2% e del 7% della dose somministrata, rispettivamente.

In vitro, palbociclib non è un inibitore di CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 e 2D6, e non è un induttore di CYP1A2, 2B6, 2C8 e 3A4 a concentrazioni clinicamente rilevanti.

Valutazioni *in vitro* indicano che palbociclib ha un basso potenziale di inibire le attività di trasportatore di anioni organici (OAT)1, OAT3, trasportatore di cationi organici (OCT)2, polipeptide trasportatore di anioni organici (OATP)1B1, OATP1B3 e pompa di esportazione dei sali biliari (BSEP) a concentrazioni clinicamente rilevanti.

Popolazioni speciali

Età, sesso e peso corporeo

Sulla base di un'analisi di farmacocinetica di popolazione in 183 pazienti con cancro (50 pazienti di sesso maschile e 133 pazienti di sesso femminile, di età compresa tra 22 e 89 anni, e peso corporeo compreso tra 38 e 123 kg), il sesso di appartenenza non ha avuto alcun effetto sull'esposizione a

palbociclib e l'età e il peso corporeo non hanno avuto effetti clinicamente rilevanti sull'esposizione a palbociclib.

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di palbociclib non è stata valutata in pazienti ≤ 18 anni di età.

Compromissione epatica

I dati di uno studio di farmacocinetica in soggetti con vari livelli di funzionalità epatica indicano che l'esposizione al palbociclib non legato (AUC_{inf} non legata) si è ridotta del 17% nei soggetti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh classe A) ed è aumentata rispettivamente del 34% e del 77% nei soggetti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh classe B) e grave (Child-Pugh classe C), rispetto ai soggetti con funzione epatica normale. Il picco di esposizione a palbociclib non legato (C_{max} non legata) è aumentato rispettivamente del 7%, 38% e 72% nei soggetti con compromissione epatica lieve, moderata e grave, rispetto ai pazienti con funzione epatica normale. Inoltre, sulla base di un'analisi di farmacocinetica di popolazione che ha incluso 183 pazienti con cancro in stadio avanzato, in cui 40 pazienti avevano una lieve compromissione epatica in base alla classificazione del National Cancer Institute (NCI) (bilirubina totale \leq limite superiore di normalità (ULN) e aspartato aminotransferasi (AST) $>$ ULN, o bilirubina totale $> 1,0-1,5 \times$ ULN e qualsiasi valore di AST), la compromissione epatica lieve non ha avuto alcun effetto sulla farmacocinetica di palbociclib.

Compromissione renale

I dati di uno studio di farmacocinetica in soggetti con vari livelli di funzionalità renale indicano che l'esposizione totale a palbociclib (AUC_{inf}) è aumentata rispettivamente del 39%, 42% e 31% nei soggetti con compromissione renale lieve ($60 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 90 \text{ ml/min}$), moderata ($30 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$) e grave ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) rispetto ai soggetti con funzione renale normale ($\text{CrCl} \geq 90 \text{ ml/min}$). Il picco di esposizione a palbociclib (C_{max}) è aumentato rispettivamente del 17%, 12% e 15% nei soggetti con compromissione renale lieve, moderata e grave rispetto ai soggetti con funzione renale normale. Inoltre, sulla base di un'analisi di farmacocinetica di popolazione che ha incluso 183 pazienti con cancro in stadio avanzato, in cui 73 pazienti avevano una lieve compromissione renale e 29 pazienti avevano un'insufficienza renale moderata, l'insufficienza renale lieve e moderata non ha avuto alcun effetto sulla farmacocinetica di palbociclib. La farmacocinetica di palbociclib non è stata studiata in pazienti che necessitano di emodialisi.

Appartenenza etnica

In uno studio di farmacocinetica su volontari sani, l' AUC_{inf} e la C_{max} di palbociclib erano più elevate rispettivamente del 30% e del 35% in soggetti giapponesi rispetto ai soggetti non asiatici dopo una singola dose orale. Tuttavia, questo risultato non si è riconfermato in maniera coerente negli studi successivi in pazienti giapponesi o asiatici con cancro della mammella dopo dosaggi multipli. Sulla base di un'analisi dei dati cumulativi di farmacocinetica, di sicurezza ed efficacia nelle popolazioni asiatiche e non asiatiche, non è ritenuto necessario alcun aggiustamento della dose sulla base dell'appartenenza all'etnia asiatica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli effetti principali a carico degli organi bersaglio di potenziale rilevanza per gli esseri umani hanno incluso effetti emolinfopoietici ed effetti sull'organo riproduttivo maschile in ratti e cani in studi della durata massima di 39 settimane. Gli effetti sul metabolismo del glucosio sono stati associati a reperti sul pancreas e ad effetti secondari su occhi, denti, reni e tessuto adiposo in studi di durata ≥ 15 settimane svolti esclusivamente su ratti e sono state osservate alterazioni ossee esclusivamente in ratti dopo 27 settimane di trattamento. Queste tossicità sistemiche sono state generalmente osservate a livelli di esposizioni clinicamente rilevanti basati sulla AUC. Inoltre, sono stati identificati effetti cardiovascolari (prolungamento dell'intervallo QTc, riduzione della frequenza cardiaca, aumento dell'intervallo RR e della pressione arteriosa sistolica) in cani sottoposti a telemetria a un'esposizione ≥ 4 volte l'esposizione clinica nell'uomo basata sulla C_{max} . La reversibilità degli effetti sull'omeostasi del glucosio, pancreas, occhi, reni e ossa non è stata valutata dopo un periodo di sospensione del

trattamento di 12 settimane, mentre è stata osservata un'inversione parziale o totale degli effetti sui sistemi emolinfopoietico e riproduttivo maschile, su denti e tessuto adiposo.

Carcinogenicità

Non sono stati condotti studi sulla carcinogenicità con palbociclib.

Genotossicità

Palbociclib non è risultato mutageno in un test di reversione di una mutazione batterica (Ames) e non ha indotto aberrazioni cromosomiche strutturali in test delle aberrazioni cromosomiche su linfociti umani *in vitro*.

Palbociclib ha indotto micronuclei tramite un meccanismo aneugenico in cellule ovariche di criceto cinese *in vitro* e nel midollo osseo di ratti maschi a dosi ≥ 100 mg/kg/die. L'esposizione degli animali alla più alta concentrazione alla quale non si osservano effetti per l'aneugenicità è stata di circa 7 volte l'esposizione clinica nell'uomo basata sull'AUC.

Compromissione della fertilità

Palbociclib non ha effetto sull'accoppiamento o sulla fertilità in femmine di ratto a qualsiasi dose testata fino a 300 mg/kg/die (circa 3 volte l'esposizione clinica nell'uomo basata sull'AUC) e non sono stati osservati effetti avversi nei tessuti riproduttivi femminili in studi di tossicità a dosi ripetute fino a 300 mg/kg/die nel ratto e 3 mg/kg/die nel cane (circa 5 e 3 volte l'esposizione clinica nell'uomo basata sull'AUC, rispettivamente).

Si considera che palbociclib abbia il potenziale di alterare la funzione riproduttiva e la fertilità negli esseri umani di sesso maschile sulla base dei risultati di studi preclinici nei ratti e nei cani. I reperti correlati a palbociclib osservati a carico di testicolo, epididimo, prostata e vescicole seminali hanno incluso riduzione del peso degli organi, atrofia o degenerazione, ipospermia, detriti cellulari intratubulari, riduzione della motilità e densità dello sperma e riduzione della secrezione. Questi reperti sono stati osservati in ratti e/o cani rispettivamente a livelli di esposizione ≥ 7 volte o a livelli sub-terapeutici rispetto all'esposizione clinica nell'uomo basata sull'AUC. Una reversibilità parziale degli effetti sull'organo riproduttivo maschile è stata osservata nel ratto e nel cane dopo un periodo di sospensione del trattamento rispettivamente di 4 e 12 settimane. Nonostante questi risultati sull'organo riproduttivo maschile, non sono stati riscontrati effetti sulla capacità di accoppiamento o sulla fertilità in ratti maschi, con livelli di esposizione pari a 13 volte l'esposizione clinica nell'uomo basata sulla AUC.

Tossicità di sviluppo

Palbociclib è un inibitore reversibile delle chinasi ciclina-dipendenti 4 e 6, entrambe coinvolte nella regolazione del ciclo cellulare. Può pertanto presentare il rischio di danneggiare il feto se usato durante la gravidanza. Palbociclib è risultato fetotossico in animali in gravidanza. Nei ratti è stato osservato un aumento dell'incidenza di una variazione scheletrica (aumento dell'incidenza di una costola presente alla settima vertebra cervicale) a ≥ 100 mg/kg/die. Una riduzione del peso corporeo fetale è stata osservata ad una dose tossica per la madre di 300 mg/kg/die nei ratti (3 volte l'esposizione clinica nell'uomo basata sull'AUC), ed un aumento dell'incidenza di variazioni scheletriche, comprese piccole falangi nella zampa anteriore, è stato osservato ad una dose tossica per la madre di 20 mg/kg/die nei conigli (4 volte l'esposizione clinica nell'uomo basata sull'AUC). L'esposizione fetale effettiva ed il passaggio attraverso la placenta non sono stati esaminati.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula

Cellulosa microcristallina
Lattosio monoidrato
Sodio amido glicolato tipo A
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

Involucro della capsula

Gelatina
Ossido di ferro rosso (E172)
Ossido di ferro giallo (E172)
Biossido di titanio (E171)

Inchiostro

Gomma lacca
Biossido di titanio (E171)
Idrossido di ammonio (soluzione al 28%)
Glicole propilenico
Simeticone

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PCTFE/PVC/Al contenente 7 capsule rigide (una capsula per cavità). Ogni confezione contiene 21 capsule rigide (3 blister per confezione).

Flacone HDPE con tappo in PP contenente 21 capsule rigide.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT13 9NJ
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

IBRANCE 75 mg capsule rigide

EU/1/16/1147/001

EU/1/16/1147/002

IBRANCE 100 mg capsule rigide

EU/1/16/1147/003

EU/1/16/1147/004

IBRANCE 125 mg capsule rigide

EU/1/16/1147/005

EU/1/16/1147/006

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 09 novembre 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
GERMANIA

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).