



IBRANCE® 75/ 100/ 125 mg Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

IBRANCE® 75 mg Filmtabletten
 IBRANCE® 100 mg Filmtabletten
 IBRANCE® 125 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

IBRANCE 75 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 75 mg Palbociclib.

IBRANCE 100 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 100 mg Palbociclib.

IBRANCE 125 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 125 mg Palbociclib.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

IBRANCE 75 mg Filmtabletten

Runde, hellviolette Filmtabletten mit 10,3 mm Durchmesser mit der Prägung „Pfizer“ auf einer Seite und „PBC 75“ auf der anderen Seite.

IBRANCE 100 mg Filmtabletten

Ovale, grüne Filmtabletten mit einer Größe von 15,0 x 8,0 mm mit der Prägung „Pfizer“ auf einer Seite und „PBC 100“ auf der anderen Seite.

IBRANCE 125 mg Filmtabletten

Ovale, hellviolette Filmtabletten mit einer Größe von 16,2 x 8,6 mm mit der Prägung „Pfizer“ auf einer Seite und „PBC 125“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

IBRANCE ist angezeigt zur Behandlung von Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs:

- in Kombination mit einem Aromatasehemmer
- in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten (siehe Abschnitt 5.1)

Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten (*LHRH = Luteinizing Hormone-Releasing Hormone*) kombiniert werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit IBRANCE sollte von einem in der Anwendung von Krebstherapeutika erfahrenen Arzt durchgeführt und überwacht werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich 125 mg Palbociclib für 21 aufeinander folgende Tage, gefolgt von 7 Tagen ohne Behandlung (3/1 Schema). Dies ergibt einen vollständigen Behandlungszyklus von 28 Tagen. Die Therapie mit IBRANCE sollte so lange fortgeführt werden, wie ein klinischer Vorteil zu beobachten ist oder bis inakzeptable Toxizität auftritt.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Palbociclib sollte der Aromatasehemmer gemäß dem Dosierungsplan in der Fachinformation verabreicht werden. Die Behandlung von prä- oder perimenopausalen Frauen mit der Kombination von Palbociclib und einem Aromatasehemmer sollte immer mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Palbociclib beträgt die empfohlene Fulvestrant-Dosis 500 mg bei intramuskulärer Anwendung an den Tagen 1, 15, 29 und anschließend einmal monatlich. Siehe hierzu die Fachinformation von Fulvestrant. Vor dem Beginn einer Kombinationstherapie aus Palbociclib plus Fulvestrant und während der Dauer der Behandlung sollten prä-/ perimenopausale Frauen in Übereinstimmung mit der lokalen klinischen Praxis mit LHRH-Agonisten behandelt werden.

Die Patienten sollten angehalten werden, die Dosis jeden Tag ungefähr zur gleichen Zeit einzunehmen. Falls der Patient sich erbricht oder eine Dosis auslässt, sollte an dem betreffenden Tag keine zusätzliche Dosis eingenommen werden. Die nächste verordnete Dosis sollte zur üblichen Zeit eingenommen werden.

Dosisanpassung

Es wird eine Dosisanpassung von IBRANCE basierend auf der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit empfohlen.

Einige Nebenwirkungen erfordern möglicherweise vorübergehende Dosisunterbrechungen/ Dosisverzögerungen und/ oder Dosisreduzierungen oder den dauerhaften Abbruch der Behandlung nach den Reduktionsplänen der Tabellen 1, 2 und 3 (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.8).

Tabelle 1. Für IBRANCE empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

Dosisstufe	Dosis
Empfohlene Dosis	125 mg/Tag
Erste Dosisreduzierung	100 mg/Tag
Zweite Dosisreduzierung	75 mg/Tag*

* Bei einer erforderlichen Dosisreduzierung auf unter 75 mg/Tag ist die Behandlung abzubrechen.

Vor Beginn der IBRANCE-Behandlung und zu Beginn jedes Zyklus sowie am 15. Tag der ersten 2 Behandlungszyklen und sofern klinisch indiziert, sollte eine Kontrolle des großen Blutbildes erfolgen.

Bei Patienten mit Neutropenie maximal des Grads 1 oder 2 in den ersten 6 Zyklen sollten für nachfolgende Zyklen alle 3 Monate Kontrollen des großen Blutbildes erfolgen, jeweils zu Beginn jedes Zyklus und sofern klinisch indiziert.

Für die Behandlung mit IBRANCE werden Gesamt-Neutrophilenzahlen (*Absolute Neutrophil Counts*, ANC) von $\geq 1.000/\text{mm}^3$ und Thrombozytenzahlen von $\geq 50.000/\text{mm}^3$ empfohlen.

Siehe Tabelle 2 und Tabelle 3 auf Seite 2

Bei Patienten mit schwerer interstitieller Lungenerkrankung (ILD)/ Pneumonitis sollte

IBRANCE endgültig abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ab einem Alter von 65 Jahren ist keine Anpassung der IBRANCE-Dosis erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A und B) ist keine Dosisanpassung von IBRANCE erforderlich. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C) beträgt die empfohlene Dosis einmal täglich 75 mg IBRANCE (3/1 Schema, siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht, mäßig oder stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance [CrCl] ≥ 15 ml/min) ist keine Dosisanpassung von IBRANCE erforderlich. Bei Hämodialyse-Patienten liegen keine ausreichenden Daten für eine Empfehlung von Dosisanpassungen vor (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von IBRANCE bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

IBRANCE ist zur oralen Anwendung vorgesehen. Die Tabletten können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Palbociclib sollte nicht zusammen mit Grapefruit oder Grapefruitsaft eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

IBRANCE-Tabletten sollten im Ganzen geschluckt werden (also vor dem Schlucken nicht kauen, zerdrücken oder zerteilen). Zerbrochene, gerissene oder anderweitig beschädigte Tabletten dürfen nicht eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Die Anwendung von Arzneimitteln, die Johanniskraut enthalten (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Prä- und perimenopausale Frauen

Aufgrund des Wirkmechanismus von Aromatasehemmern ist eine ovarielle Ablation oder Suppression mit einem LHRH-Agonisten zwangsläufig, wenn prä-/ perimenopausale Frauen mit IBRANCE in Kombination mit einem Aromatasehemmer behandelt werden. Die Kombination von Palbociclib mit Fulvestrant bei prä- oder perimenopausalen Frauen wurde nur in Kombination mit einem LHRH-Agonisten untersucht.

Kritische viszerale Erkrankung

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Palbociclib wurde bei Patienten mit kritischer viszeraler Erkrankung nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.1).

Tabelle 2. IBRANCE-Dosisanpassung und Dosismanagement – hämatologische Toxizität

CTCAE-Grad	Dosisanpassungen
Grad 1 oder 2	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Grad 3 ^a	<p>1. Tag des Zyklus: IBRANCE-Behandlung unterbrechen bis zum Wiedererreichen von Grad ≤ 2 und großes Blutbild innerhalb 1 Woche wiederholen. Bei Wiedererreichen von Grad ≤ 2 den nächsten Zyklus bei gleicher Dosierung beginnen.</p> <p>15. Tag der ersten 2 Zyklen: Bei Grad 3 an Tag 15, IBRANCE-Behandlung mit der aktuellen Dosierung bis Zyklusende fortsetzen und am 22. Tag erneute Kontrolle des großen Blutbildes. Bei Grad 4 an Tag 22 siehe Leitlinien zur Dosisanpassung bei Grad 4 unten.</p> <p>Bei verzögerter Erholung (> 1 Woche) von Grad-3-Neutropenie oder rezidivierender Grad-3-Neutropenie Dosisreduzierung an Tag 1 nachfolgender Behandlungszyklen erwägen.</p>
Grad-3-ANC ^b (< 1.000 bis 500/mm ³) + Fieber ≥ 38,5 °C und/ oder Infektion	Jederzeit: IBRANCE-Behandlung bis Erreichen von Grad ≤ 2 unterbrechen. Wiederaufnahme mit der nächstniedrigeren Dosierung.
Grad 4 ^a	Jederzeit: IBRANCE-Behandlung bis Erreichen von Grad ≤ 2 unterbrechen. Wiederaufnahme mit der nächstniedrigeren Dosierung.

Gradabstufung nach CTCAE 4.0.

ANC = *Absolute Neutrophil Counts* (Gesamt-Neutrophilenzahlen); CTCAE = *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; LLN = *Lower Limit of Normal* (unterer Grenzwert)

^a Die Tabelle gilt für alle hämatologischen Nebenwirkungen außer Lymphopenie (sofern nicht mit klinischen Ereignissen wie z. B. opportunistischen Infektionen assoziiert).

^b ANC: Grad 1: ANC < LLN-1.500/mm³; Grad 2: ANC 1000-< 1.500/mm³; Grad 3: ANC 500-< 1.000/mm³; Grad 4: ANC < 500/mm³.

Tabelle 3. IBRANCE-Dosisanpassung und Dosismanagement – nicht-hämatologische Toxizität

CTCAE-Grad	Dosisanpassungen
Grad 1 oder 2	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Nicht-hämatologische Toxizität vom Grad ≥ 3 (bei Fortbestehen trotz medizinischer Behandlung)	<p>Unterbrechen bis Rückgang der Symptome auf:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grad ≤ 1 • Grad ≤ 2 (sofern nicht als Sicherheitsrisiko für den Patienten eingeschätzt) <p>Wiederaufnahme mit der nächstniedrigeren Dosierung.</p>

Gradabstufung nach CTCAE 4.0.

CTCAE = *Common Terminology Criteria for Adverse Events*

Hämatologische Störungen

Eine Dosisunterbrechung, Dosisreduzierung oder Dosisverzögerung wird zu Beginn der Behandlungszyklen bei Patienten empfohlen, die eine Neutropenie des Grads 3 oder 4 entwickeln. Es sollte eine angemessene Überwachung durchgeführt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Interstitielle Lungenerkrankung/ Pneumonitis

Schwere, lebensbedrohliche oder tödliche ILD und/ oder Pneumonitis können bei Patienten, die mit IBRANCE behandelt werden, auftreten, wenn eine Einnahme in Kombination mit einer endokrinen Therapie erfolgt.

In klinischen Studien (PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3) entwickelten 1,4 % der mit IBRANCE behandelten Patienten eine ILD/ Pneumonitis jeglichen Grads. 0,1 % hatten eine ILD/ Pneumonitis des Grads 3. ILD/ Pneumonitis des Grads 4 oder tödliche Fälle wurden nicht berichtet. Weitere Fälle von ILD/ Pneumonitis wurden nach dem Inverkehrbringen beobachtet, darunter auch Todesfälle (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten sollten auf Lungensymptome überwacht werden, die auf eine ILD/ Pneumonitis hinweisen könnten (z. B. Hypoxie, Husten, Dyspnoe). Bei Patienten mit neuen oder sich verstärkenden Atemwegssymptomen und

Verdacht auf die Entwicklung einer ILD/ Pneumonitis sollte die Behandlung mit IBRANCE sofort unterbrochen und der Patient untersucht werden. Bei Patienten mit schwerer ILD oder Pneumonitis sollte IBRANCE endgültig abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Infektionen

Aufgrund der myelosuppressiven Eigenschaften von IBRANCE können Patienten für Infektionen prädisponiert sein.

In randomisierten klinischen Studien traten Infektionen häufiger bei Patienten auf, die mit IBRANCE behandelt wurden, als Patienten, die in dem jeweiligen Vergleichsarm behandelt wurden. Infektionen des Grads 3 und 4 traten bei 5,6 % bzw. 0,9 % der Patienten auf, die in einer beliebigen Kombination mit IBRANCE behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Infektion überwacht und gegebenenfalls medizinisch behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Die Patienten sollten vom behandelnden Arzt angehalten werden, Fieberepisoden unverzüglich zu melden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit mäßig oder stark eingeschränkter Leberfunktion sollte IBRANCE mit Vorsicht verabreicht werden, unter sorgfältiger Überwachung auf Toxizitätsanzeichen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit mäßig oder stark eingeschränkter Nierenfunktion sollte IBRANCE mit Vorsicht verabreicht werden, unter sorgfältiger Überwachung auf Toxizitätsanzeichen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Gleichzeitige Behandlung mit CYP3A4-Inhibitoren oder -Induktoren

Starke CYP3A4-Inhibitoren können zu erhöhter Toxizität führen (siehe Abschnitt 4.5). Während der Behandlung mit Palbociclib ist die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-Inhibitoren zu vermeiden. Die gleichzeitige Anwendung sollte erst nach sorgfältiger Abwägung möglicher Vorteile und Risiken erfolgen. Sollte eine gleichzeitige Anwendung unvermeidlich sein, ist die IBRANCE-Dosis auf einmal täglich 75 mg herabzusetzen. Nach dem Absetzen des starken Inhibitors sollte die IBRANCE-Dosis (nach 3–5 Halbwertszeiten des Inhibitors) auf die vor der Behandlung mit dem starken CYP3A-Inhibitor verwendete Dosis erhöht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A-Induktoren kann zu einer verminderten Palbociclib-Exposition führen und folglich ein Risiko für eine fehlende Wirksamkeit darstellen. Daher sollte die gleichzeitige Anwendung von Palbociclib mit starken CYP3A4-Induktoren vermieden werden. Für die gleichzeitige Anwendung von Palbociclib mit mäßig starken CYP3A-Induktoren sind keine Dosisanpassungen erforderlich (siehe Abschnitt 4.5).



IBRANCE® 75/ 100/ 125 mg Filmtabletten

Frauen im gebärfähigen Alter oder deren Partner

Frauen im gebärfähigen Alter oder deren männliche Lebenspartner sollten angewiesen werden, während der IBRANCE-Einnahme eine höchst zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden (siehe Abschnitt 4.6).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Palbociclib wird vorwiegend durch die Enzyme CYP3A und Sulfotransferase (SULT) SULT2A1 metabolisiert. *In vivo* ist Palbociclib ein schwacher, zeitabhängiger CYP3A-Inhibitor.

Wirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Palbociclib

Wirkung von CYP3A-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung mehrerer 200-mg-Dosen Itraconazol mit einer 125-mg-Einzeldosis Palbociclib erhöhte die Palbociclib-Gesamtexposition (AUC_{inf}) und die Maximalkonzentration (C_{max}) um etwa 87 % bzw. 34 % im Vergleich zur alleinigen Anwendung einer 125-mg-Einzeldosis Palbociclib.

Die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A-Inhibitoren, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Clarithromycin, Indinavir, Itraconazol, Ketoconazol, Lopinavir/ Ritonavir, Nefazodon, Nelfinavir, Posaconazol, Saquinavir, Telaprevir, Telithromycin, Voriconazol sowie der Verzehr von Grapefruit oder Grapefruitsaft sollte vermieden werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Für schwache und mäßig starke CYP3A-Inhibitoren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Wirkung von CYP3A-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung mehrerer 600-mg-Dosen Rifampin mit einer 125-mg-Einzeldosis Palbociclib verringerte die Palbociclib- AUC_{inf} und die C_{max} um 85 % bzw. 70 % im Vergleich zur alleinigen Anwendung einer 125-mg-Einzeldosis Palbociclib.

Die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A-Induktoren, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Carbamazepin, Enzalutamid, Phenytoin, Rifampin und Johanniskraut sollte vermieden werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Die gleichzeitige Anwendung mehrerer 400-mg-Dosen des mäßigen CYP3A-Induktors Modafinil mit einer 125-mg-Einzeldosis IBRANCE verringerte die Palbociclib- AUC_{inf} und die C_{max} um 32 % bzw. 11 % im Vergleich zur alleinigen Anwendung einer 125-mg-Einzeldosis IBRANCE. Für mäßig starke CYP3A-Induktoren sind keine Dosisanpassungen erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Wirkung säurereducierender Arzneimittel

Im nüchternen Zustand hatte die gleichzeitige Anwendung mehrerer Dosen des PPI Rabeprazol mit einer einzelnen 125-mg-Tablette IBRANCE verglichen mit einer allein angewendeten 125-mg-Tablette IBRANCE keine Auswirkungen auf Geschwindigkeit und Ausmaß der Resorption von Palbociclib.

Aufgrund der im Vergleich zu PPIs geringen Auswirkung von H₂-Rezeptor-Antagonisten und lokalen Antacida auf den pH-Wert im Magen ist keine klinisch relevante Wirkung von H₂-Rezeptor-Antagonisten und lokalen Antacida auf die Palbociclib-Exposition zu erwarten.

Wirkungen von Palbociclib auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Palbociclib ist nach einer täglichen Dosierung von 125 mg im *Steady State* ein schwacher, zeitabhängiger CYP3A-Inhibitor. Die gleichzeitige Anwendung mehrerer Palbociclib-Dosen mit Midazolam erhöhte die AUC_{inf} und C_{max} von Midazolam um 61 % bzw. 37 % im Vergleich zur alleinigen Anwendung von Midazolam.

Die Dosis sensitiver CYP3A-Substrate mit einem engen therapeutischen Index (z. B. Alfentanil, Ciclosporin, Dihydroergotamin, Ergotamin, Everolimus, Fentanyl, Pimozid, Chinidin, Sirolimus und Tacrolimus) muss unter Umständen bei gleichzeitiger Anwendung von IBRANCE reduziert werden, da IBRANCE deren Exposition verstärken kann.

Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Palbociclib und Letrozol

Die Daten aus der Bewertung von Arzneimittelwechselwirkungen einer klinischen Studie mit Brustkrebspatientinnen zeigten keine Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Palbociclib und Letrozol bei gleichzeitiger Anwendung beider Arzneimittel.

Wirkung von Tamoxifen auf die Palbociclib-Exposition

Die Daten aus einer Studie zu Arzneimittelwechselwirkungen mit gesunden männlichen Probanden ergaben für die gemeinsame Anwendung einer Einzeldosis Palbociclib mit mehreren Dosen Tamoxifen und die Anwendung von Palbociclib allein vergleichbare Palbociclib-Expositionen.

Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Palbociclib und Fulvestrant

Die Daten einer klinischen Studie mit Brustkrebspatientinnen zeigten keine klinisch relevanten Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Palbociclib und Fulvestrant bei gleichzeitiger Anwendung beider Arzneimittel.

Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Palbociclib und oralen Kontrazeptiva

Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung von Palbociclib und oralen Kontrazeptiva wurden nicht durchgeführt (siehe Abschnitt 4.6).

In-vitro-Studien mit Transportproteinen

Basierend auf *In-vitro*-Daten wird Palbociclib wahrscheinlich den intestinalen, durch P-Glykoprotein (P-gp) und das *Breast Cancer Resistance Protein* (BCRP) vermittelten Transport hemmen. Daher kann die gemeinsame Anwendung von Palbociclib mit Arzneimitteln, die Substrate von P-gp (z. B. Digoxin, Dabigatran, Colchicin) oder BCRP (z. B. Pravastatin, Rosuvastatin, Sulfasalazin) sind, möglicherweise deren therapeutische Wirkung und Nebenwirkungen verstärken.

Basierend auf *In-vitro*-Daten wird Palbociclib möglicherweise die Aufnahme des Trans-

porters für organische Kationen OCT1 hemmen und dadurch die Exposition der Wirkstoffsubstrate dieses Transporters erhöhen (z. B. Metformin).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/ Verhütung bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter, die dieses Arzneimittel einnehmen, oder deren männliche Partner sollten während und mindestens 3 Wochen (Frauen) bzw. 14 Wochen (Männer) nach Abschluss der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (z. B. doppelte Barrieremethoden, siehe Abschnitt 4.5).

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Palbociclib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien zeigten eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von IBRANCE während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es liegen keine Studien bei Menschen oder Tieren zu den Auswirkungen von Palbociclib auf die Milchproduktion, das Vorhandensein in der Muttermilch oder zu den Auswirkungen auf das gestillte Kind vor. Es ist nicht bekannt, ob Palbociclib in die Muttermilch übergeht. Mit Palbociclib behandelte Frauen sollten nicht stillen.

Fertilität

In nichtklinischen Reproduktionsstudien wurden keine Auswirkungen auf die Zyklusdauer (weibliche Ratten) oder auf Paarungsleistung und Fertilität bei (männlichen oder weiblichen) Ratten festgestellt. Beim Menschen liegen jedoch keine klinischen Daten über die Auswirkungen auf die Fertilität vor. Basierend auf Erkenntnissen über die männlichen Fortpflanzungsorgane (Degeneration der Hodenkanälchen, epididymale Hypospermie, verringerte Spermienbeweglichkeit und -dichte sowie verminderte Prostatasekretion) aus nichtklinischen Sicherheitsstudien kann die männliche Fertilität durch die Behandlung mit Palbociclib beeinträchtigt werden (siehe Abschnitt 5.3). Daher sollten Männer vor Beginn einer IBRANCE-Behandlung eine Spermakonservierung in Betracht ziehen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

IBRANCE hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. IBRANCE kann jedoch zu Fatigue führen, und Patienten sollten daher beim Autofahren oder Bedienen von Maschinen Vorsicht walten lassen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Gesamtsicherheitsprofil von IBRANCE basiert auf gepoolten Daten von 872 Patienten, die Palbociclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie (n = 527 in Kombinati-

on mit Letrozol und n = 345 in Kombination mit Fulvestrant) in randomisierten klinischen Studien zu HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs erhielten.

Die häufigsten (≥ 20 %) Nebenwirkungen beliebiger Schweregrade, die bei Patienten berichtet wurden, die Palbociclib in randomisierten klinischen Studien erhielten, waren Neutropenie, Infektionen, Leukopenie, Fatigue, Übelkeit, Stomatitis, Anämie, Diarrhö, Alopezie und Thrombozytopenie. Die häufigsten (≥ 2 %) Nebenwirkungen von Palbociclib mit einem Schweregrad ≥ 3 waren Neutropenie, Leukopenie, Infektionen, Anämie, erhöhte Aspartat-Aminotransferase (AST), Fatigue und erhöhte Alanin-Aminotransferase (ALT).

Dosisverringerungen oder Dosisanpassungen aufgrund Nebenwirkungen waren unabhängig von der Kombination bei 38,4 % der Patienten erforderlich, die IBRANCE in randomisierten klinischen Studien erhielten.

Endgültige Behandlungsabbrüche aufgrund Nebenwirkungen waren unabhängig von der Kombination bei 5,2 % der Patienten notwendig, die IBRANCE in randomisierten klinischen Studien erhielten.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 4 zeigt die Nebenwirkungen aus dem gepoolten Datensatz von 3 randomisierten Studien. Die mediane Behandlungsdauer mit Palbociclib innerhalb des gepoolten Datensatzes zum Zeitpunkt der endgültigen Analyse des OS betrug 14,8 Monate.

Tabelle 5 zeigt Laborwertveränderungen aus dem gepoolten Datensatz von 3 randomisierten Studien.

Die Nebenwirkungen werden entsprechend ihrer Häufigkeit und der Systemorganklasse aufgelistet. Die Häufigkeitsgruppierungen sind folgendermaßen definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle 4 und Tabelle 5 auf Seite 5

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Insgesamt wurde Neutropenie unabhängig vom Schweregrad bei 716 (82,1 %) der Patienten berichtet, die IBRANCE unabhängig von der Kombination erhielten. Neutropenie des Grads 3 wurde bei 500 (57,3 %) der Patienten berichtet und Neutropenie des Grads 4 bei 97 (11,1 %) Patienten (siehe Tabelle 4).

Über 3 randomisierte klinische Studien betrug die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten von Neutropenie unabhängig vom Schweregrad 15 Tage (12–700 Tage) und die mediane Dauer einer Neutropenie des Schweregrads ≥ 3 betrug 7 Tage.

Febrile Neutropenie wurde bei 0,9 % der Patienten berichtet, die IBRANCE in Kombination mit Fulvestrant erhielten, und bei 1,7 % der Patienten, die Palbociclib in Kombination mit Letrozol erhielten.

Tabelle 4. Nebenwirkungen basierend auf gepoolten Datensätzen aus 3 randomisierten Studien (n = 872)

Systemorganklasse Häufigkeit Bevorzugte Bezeichnung ^a (PT, Preferred Term)	Alle Schweregrade n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen <i>Sehr häufig</i> Infektionen ^b	516 (59,2)	49 (5,6)	8 (0,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems <i>Sehr häufig</i> Neutropenie ^c Leukopenie ^d Anämie ^e Thrombozytopenie ^f <i>Häufig</i> Febrile Neutropenie	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)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen <i>Sehr häufig</i> Verminderter Appetit	152 (17,4)	8 (0,9)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems <i>Häufig</i> Dysgeusie	79 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Augenerkrankungen <i>Häufig</i> Verschwommenes Sehen Verstärkte Tränensekretion Trockenes Auge	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)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums <i>Häufig</i> Epistaxis ILD/ Pneumonitis ^{g,i}	77 (8,8) 12 (1,4)	0 (0,0) 1 (0,1)	0 (0,0) 0 (0,0)
Gastrointestinale Erkrankungen <i>Sehr häufig</i> Stomatitis ^g Übelkeit Diarrhö Erbrechen	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)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes <i>Sehr häufig</i> Ausschlag ^h Alopezie Trockene Haut <i>Gelegentlich</i> Kutaner Lupus erythematodes [*]	158 (18,1) 234 (26,8) 93 (10,7) 1 (0,1)	7 (0,8) n. z. 0 (0,0) 0 (0,0)	0 (0,0) n. z. 0 (0,0) 0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort <i>Sehr häufig</i> Fatigue Asthenie Pyrexie	362 (41,5) 118 (13,5) 115 (13,2)	23 (2,6) 14 (1,6) 1 (0,1)	2 (0,2) 1 (0,1) 0 (0,0)

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 5



IBRANCE® 75/ 100/ 125 mg Filmtabletten

Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklasse Häufigkeit Bevorzugte Bezeichnung ^a (PT, Preferred Term)	Alle Schweregrade n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)
Untersuchungen			
<i>Sehr häufig</i>			
ALT erhöht	92 (10,6)	18 (2,1)	1 (0,1)
AST erhöht	99 (11,4)	25 (2,9)	0 (0,0)

ALT = Alanin-Aminotransferase; AST = Aspartat-Aminotransferase; ILD = interstitielle Lungenerkrankung; n = Anzahl der Patienten, n.z. = nicht zutreffend

* Unerwünschte Arzneimittelwirkung nach der Markteinführung

^a PTs aus MedDRA 17.1.

^b Infektionen umfassen alle PTs, die Teil der Systemorganklasse der Infektionen und parasitären Erkrankungen sind.

^c Neutropenie umfasst folgende PTs: Neutropenie, Neutrophilenzahl vermindert.

^d Leukopenie umfasst folgende PTs: Leukopenie, Leukozytenzahl vermindert.

^e Anämie umfasst folgende PTs: Anämie, Hämoglobin erniedrigt, Hämatokrit vermindert.

^f Thrombozytopenie umfasst folgende PTs: Thrombozytopenie, Thrombozytenzahl vermindert.

^g Stomatitis umfasst folgende PTs: Stomatitis aphthosa, Cheilitis, Glossitis, Glossodynie, Mundulzeration, Schleimhautentzündung, Mundschmerzen, Beschwerden im Oropharynx, Schmerzen im Oropharynx, Stomatitis.

^h Ausschlag umfasst folgende PTs: Ausschlag, Ausschlag makulo-papulös, Ausschlag mit Juckreiz, Ausschlag erythematös, Ausschlag papulös, Dermatitis, Dermatitis acneiform, toxischer Hautausschlag.

ⁱ ILD/ Pneumonitis umfasst alle berichteten PTs der standardisierten MedDRA-Abfrage für interstitielle Lungenerkrankung (*Standardised MedDRA Query Interstitial Lung Disease, narrow*).

Tabelle 5. Laborwertveränderungen aus gepoolten Datensätzen aus 3 randomisierten Studien (n = 872)

Laborwertveränderungen	IBRANCE plus Letrozol oder Fulvestrant			Vergleichsarme*		
	Alle Schweregrade %	Grad 3 %	Grad 4 %	Alle Schweregrade %	Grad 3 %	Grad 4 %
WBK vermindert	97,4	41,8	1,0	26,2	0,2	0,2
Neutrophilen vermindert	95,6	57,5	11,7	17,0	0,9	0,6
Anämie	80,1	5,6	n.z.	42,1	2,3	n.z.
Thrombozyten vermindert	65,2	1,8	0,5	13,2	0,2	0,0
AST erhöht	55,5	3,9	0,0	43,3	2,1	0,0
ALT erhöht	46,1	2,5	0,1	33,2	0,4	0,0

WBK = weiße Blutkörperchen; AST = Aspartat-Aminotransferase; ALT = Alanin-Aminotransferase; n = Anzahl der Patienten, n.z. = nicht zutreffend

Hinweis: Schweregrade der Laborwerte gemäß *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI CTCAE) Version 4.0.

* Letrozol oder Fulvestrant

Febrile Neutropenie wurde bei ca. 2 % der Patienten berichtet, die IBRANCE im Rahmen des gesamten klinischen Programms erhielten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <https://www.bfarm.de>

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung von Palbociclib können sowohl gastrointestinale Nebenwirkungen (z.B. Übelkeit, Erbrechen) als auch hämatologische Nebenwirkungen (z.B. Neutropenie) auftreten. In diesen Fällen sind allgemeine unterstützende Maßnahmen zu ergreifen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01EF01

Wirkmechanismus

Palbociclib ist ein hochselektiver, reversibler Inhibitor von Cyclin-abhängiger Kinase (CDK) 4 und 6. Cyclin D1 und CDK4/6 sind mehreren Signalwegen nachgeschaltet, die zu Zellproliferation führen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Durch die Hemmung von CDK4/6 verringerte Palbociclib die Zellproliferation durch Blockieren der Zellprogression von der Zellzyklusphase G1 zu S. Tests mit Palbociclib an verschiedenen molekular profilierten Brustkrebszelllinien belegten die hohe Aktivität gegen lumbinale Mammakarzinome, insbesondere ER-positiven Brustkrebs. Getestete Zelllinien zeigten, dass der Verlust von Retinoblastomen (Rb) mit dem Verlust an Aktivität von Palbociclib assoziiert war. In einer Folgestudie mit frischen Tumorproben konnte jedoch kein Zusammenhang zwischen einer RB1-Expression und einer Tumorantwort beobachtet werden. In gleicher Weise wurde kein Zusammenhang bei der Prüfung einer Antwort auf Palbociclib in *In-vivo*-Modellen mit Patienten-abgeleiteten Xenotransplantaten (PDX-Modelle) beobachtet. Verfügbare klinische Daten sind im Abschnitt „Klinische Wirksamkeit und Sicherheit“ aufgeführt (siehe Abschnitt 5.1).

Kardiale Elektrophysiologie

Der Effekt von Palbociclib auf das frequenz-korrigierte QT-Intervall (QTc) wurde bei 77 Patientinnen mit fortgeschrittenem Brustkrebs mithilfe eines zeitangepassten EKGs zur Beurteilung der Veränderung gegenüber der Baseline und entsprechender PK-Daten bewertet. Palbociclib führte bei der empfohlenen Dosis von 125 mg pro Tag (3/1-Schema) zu keiner Verlängerung des QTc in klinisch relevantem Ausmaß.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Randomisierte Phase-3-Studie PALOMA-2: IBRANCE in Kombination mit Letrozol

Die Wirksamkeit von Palbociclib in Kombination mit Letrozol im Vergleich zu Letrozol plus Placebo wurde in einer internationalen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen Parallelgruppenstudie bei Frauen mit ER-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem Brustkrebs, der nicht für eine Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung geeignet ist, oder metastasiertem Brustkrebs durchgeführt, die zuvor keine systemische Behandlung für ihre fortgeschrittene Erkrankung erhalten hatten.

Insgesamt 666 postmenopausale Frauen wurden im Verhältnis 2:1 auf den Palbociclib-Letrozol-Arm oder Placebo-Letrozol-Arm randomisiert und nach Krankheitsort (viszeral gegenüber nicht-viszeral), krankheitsfreiem Intervall seit Beendigung der (neo-) adjuvanten Behandlung bis zum Rezidiv (*de-novo*-metastatisch gegenüber ≤ 12 Monate gegenüber > 12 Monate) und nach der Art der vorausgehenden (neo-)adjuvanten

Antikrebstherapien (vorausgehende Hormontherapie versus keine vorausgehende Hormontherapie) stratifiziert. Patienten mit fortgeschrittener, symptomatischer, viszeraler Ausbreitung, die kurzfristig ein erhöhtes Risiko für lebensbedrohliche Komplikationen aufwiesen (einschließlich Patienten mit massiven unkontrollierten Ergüssen [pleural, perikardial, peritoneal], pulmonarer Lymphangitis und über 50 % Leberbeteiligung), waren für den Einschluss in die Studie nicht geeignet.

Die Patientinnen erhielten die zugewiesene Behandlung bis zum Auftreten eines der folgenden Ereignisse: objektiver Krankheitsfortschritt, symptomatische Verschlechterung, nicht akzeptable Nebenwirkungen, Tod oder Widerruf des Einverständnisses, je nachdem, was zuerst eintrat. Ein Übergang zwischen den Behandlungsarmen war nicht zulässig.

Die Patientinnen des Palbociclib-Letrozol-Arms und des Placebo-Letrozol-Arms wiesen eine hohe Übereinstimmung hinsichtlich der demographischen Basisdaten und prognostischen Merkmale auf. Der Altersmedian der Studienteilnehmerinnen betrug 62 Jahre (Spannweite 28–89). 48,3 % der Patientinnen hatten vor der Diagnose eines fortgeschrittenen Brustkrebses eine Chemotherapie und 56,3 % eine Antihormontherapie im Rahmen der (neo-)adjuvanten Behandlung erhalten, während 37,2 % zuvor keine systemische Behandlung im Rahmen der (neo-)adjuvanten Behandlung erhalten hatten. Die Mehrheit der Patientinnen (97,4 %) hatte Metastasen zur Baseline, 23,6 % ausschließlich Knochenkrankungen und 49,2 % viszerale Erkrankungen.

Der primäre Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (*Progression-Free Survival*, PFS), bewertet nach den Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumours* [RECIST] v1.1.) nach der Einschätzung des Prüfarztes. Sekundäre Wirksamkeits-Endpunkte waren objektives Ansprechen (*Objective Response*, OR), klinischer Nutzen (*Clinical Benefit Response*, CBR), Sicherheit und Änderung der Lebensqualität (*Quality of Life*, QoL).

Am Stichtag 26. Februar 2016 erreichte die Studie das primäre Ziel einer Verbesserung des PFS. Die beobachtete *Hazard-Ratio* (HR) betrug 0,576 (95 % Konfidenzintervall [KI]: 0,46; 0,72) zugunsten von Palbociclib plus Letrozol mit einem stratifizierten, einseitigen p-Wert nach Log-Rank-Test von < 0,000001. Eine aktualisierte Analyse der primären und sekundären Endpunkte wurde nach weiteren 15 Monaten Follow-up durchgeführt (Stichtag: 31. Mai 2017). Insgesamt 405 PFS-Ereignisse wurden beobachtet: 245 (55,2 %) im Palbociclib-Letrozol- und 160 (72,1 %) im Vergleichsarm.

Tabelle 6 zeigt die Wirksamkeitsdaten aus der ersten und der aktualisierten Analyse der PALOMA-2-Studie nach der Bewertung des Prüfarztes und der unabhängigen Beurteilung.

Siehe Tabelle 6

Die Kaplan-Meier-Kurven für das PFS basierend auf dem aktualisierten Stichtag 31. Mai 2017 sind in der folgenden Abbildung 1 dargestellt.

Siehe Abbildung 1

Es wurden einige präspezifizierte Subgruppen-PFS-Analysen auf Grundlage der Prognosefaktoren und Baseline-Patientenmerkmale durchgeführt, um die interne Konsistenz

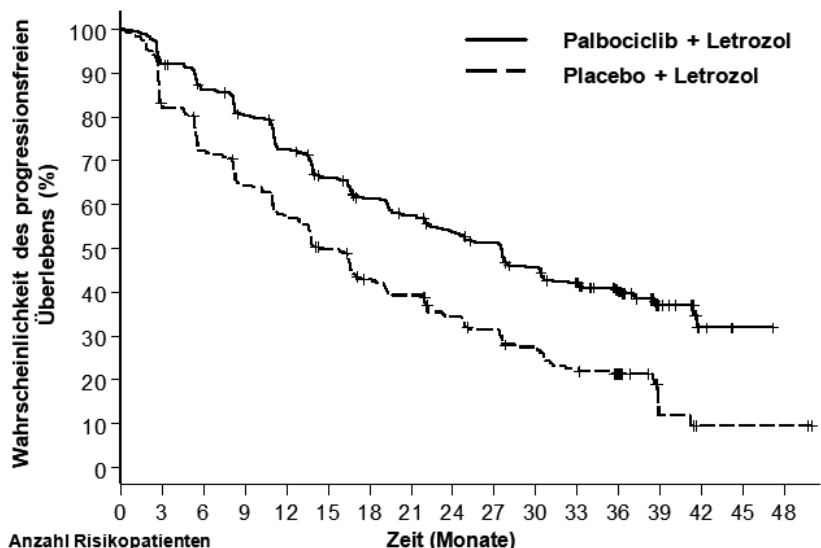
des Behandlungseffekts zu untersuchen. In allen individuellen, durch die Stratifizierungsparameter und Baseline-Patientenmerkmale definierten Patienten-Subgruppen wurde in der ersten und der aktualisierten Analyse eine Verringerung des Risikos in Bezug auf Krankheitsprogression oder Tod zugunsten des Palbociclib-Letrozol-Arms beobachtet.

Tabelle 6. PALOMA-2 (Intent-to-treat-Population) – Wirksamkeitsdaten basierend auf dem Stichtag für die erste und die aktualisierte Analyse

	Erste Analyse (Stichtag: 26. Februar 2016)		Aktualisierte Analyse (Stichtag: 31. Mai 2017)	
	IBRANCE plus Letrozol (n = 444)	Placebo plus Letrozol (n = 222)	IBRANCE plus Letrozol (n = 444)	Placebo plus Letrozol (n = 222)
Progressionsfreies Überleben gemäß Prüfarzt-Bewertung				
Anzahl Ereignisse (%)	194 (43,7)	137 (61,7)	245 (55,2)	160 (72,1)
Medianes PFS [Monate (95 %-KI)]	24,8 (22,1; NE)	14,5 (12,9; 17,1)	27,6 (22,4; 30,3)	14,5 (12,3; 17,1)
Hazard-Ratio [[95 %-KI] und p-Wert]	0,576 (0,463; 0,718), p < 0,000001		0,563 (0,461; 0,687), p < 0,000001	
Progressionsfreies Überleben gemäß unabhängiger Beurteilung				
Anzahl Ereignisse (%)	152 (34,2)	96 (43,2)	193 (43,5)	118 (53,2)
Medianes PFS [Monate (95 %-KI)]	30,5 (27,4; NE)	19,3 (16,4; 30,6)	35,7 (27,7; 38,9)	19,5 (16,6; 26,6)
Hazard-Ratio (95 %-KI) und 1-seitiger p-Wert	0,653 (0,505; 0,844), p = 0,000532		0,611 (0,485; 0,769), p = 0,000012	
OR* [% (95 %-KI)]	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* messbare Erkrankung [% (95 %-KI)]	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 %-KI)]	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 = Anzahl der Patienten; KI = Konfidenzintervall; NE = nicht schätzbar; OR = objektives Ansprechen; CBR = klinischer Nutzen (*Clinical Benefit Response*); PFS = progressionsfreies Überleben
* Ergebnisse für sekundäre Endpunkte basierend auf bestätigtem und unbestätigtem Ansprechen gemäß RECIST 1.1.

Abbildung 1. Kaplan-Meier-Plot des progressionsfreien Überlebens (Prüfarzt-Bewertung, Intent-to-treat-Population) – PALOMA-2-Studie (31. Mai 2017)



PAL+LET	444	394	359	327	294	262	239	221	204	192	164	146	83	26	5	2
PCB+LET	222	170	147	129	114	97	80	73	61	55	45	37	26	5	2	2

PAL = Palbociclib; LET = Letrozol; PCB = Placebo



IBRANCE® 75/ 100/ 125 mg Filmtabletten

Basierend auf den Daten des Stichtags 31. Mai 2017 wurde diese Verringerung des Risikos in den folgenden Untergruppen weiterhin beobachtet: (1) Patienten mit entweder viszeralen Metastasen (HR von 0,62 [95 %-KI: 0,47; 0,81], medianes progressionsfreies Überleben [mPFS] 19,3 Monate gegenüber 12,3 Monaten) oder ohne viszerale Metastasen (HR von 0,50 [95 %-KI: 0,37; 0,67], mPFS 35,9 Monate gegenüber 17,0 Monaten) und (2) Patienten mit ausschließlicher Knochenerkrankung (HR von 0,41 [95 %-KI: 0,26; 0,63], mPFS 36,2 Monate gegenüber 11,2 Monaten) oder ohne ausschließliche Knochenerkrankung (HR von 0,62 [95 %-KI: 0,50; 0,78], mPFS 24,2 Monate gegenüber 14,5 Monaten). Zugleich wurde bei 512 Patienten aus dem Palbociclib-Letrozol-Arm, deren Tumor mittels Immunohistochemie (IHC) positiv auf exprimiertes Rb-Protein getestet wurde, eine Verringerung des Risikos in Bezug auf Krankheitsprogression oder Tod beobachtet (HR von 0,543 [95 %-KI: 0,433; 0,681], mPFS 27,4 Monate gegenüber 13,7 Monaten). Bei 51 Patienten, deren Tumore mittels IHC negativ auf exprimiertes Rb-Protein getestet wurden, war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Palbociclib-Letrozol-Arm gegenüber Placebo-Letrozol-Arm) nicht statistisch signifikant (HR von 0,868 [95 %-KI: 0,424; 1,777], mPFS 23,2 gegenüber 18,5 Monaten).

Zusätzliche Wirksamkeitsmessungen (OR und Zeit bis zum Ansprechen [*Time to Response*, TTR]) aus der Bewertung der Patienten-Subgruppen mit und ohne viszerale Erkrankung basierend auf den aktualisierten Daten des Stichtags 31. Mai 2017 sind in Tabelle 7 dargestellt.

Siehe Tabelle 7

Zum Zeitpunkt der aktualisierten Analysen betrug die mediane Zeit von Randomisierung bis zur zweiten nachfolgenden Krebstherapie 38,8 Monate im Palbociclib-Letrozol-Arm und 28,8 Monate im Placebo-Letrozol-Arm, mit HR von 0,73 (95 %-KI: 0,58; 0,91).

Randomisierte Phase-3-Studie PALOMA-3: IBRANCE in Kombination mit Fulvestrant
Die Wirksamkeit von Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant plus Placebo wurde in einer internationalen, randomisierten, doppelblinden, multizentrischen Parallelgruppen-Studie bei Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem Brustkrebs, der nicht für eine Resektion oder Strahlentherapie mit

kurativer Zielsetzung geeignet ist, oder metastasiertem Brustkrebs unabhängig von ihrem Menopausenstatus untersucht, deren Erkrankung nach einer vorausgehenden endokrinen Therapie im Rahmen der (neo-) adjuvanten oder metastasierten Behandlung fortschritt.

Insgesamt 521 prä-, peri- und postmenopausale Frauen, bei denen nach oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der adjuvanten endokrinen Therapie bzw. nach oder innerhalb von einem Monat nach einer endokrinen Therapie der fortgeschrittenen Erkrankung eine Progression auftrat, wurden im Verhältnis 2:1 auf die Behandlungsarme Palbociclib-Fulvestrant oder Placebo-Fulvestrant randomisiert und nach dokumentierter Sensibilität bezüglich einer vorausgehenden Hormontherapie, Menopausenstatus bei Studienaufnahme (prä-/ perimenopausal gegenüber postmenopausal) und der Präsenz von viszeralen Metastasen stratifiziert. Prä-/ perimenopausale Frauen erhielten den LHRH-Agonisten Goserelin. Patienten mit fortgeschrittener/ metastasierter, symptomatischer, viszeraler Ausbreitung, die kurzfristig ein erhöhtes Risiko für lebensbedrohliche Komplikationen aufwiesen (einschließlich Patienten mit massiven unkontrollierten Ergüssen [pleural, perikardial, peritoneal], pulmonärer Lymphangitis und über 50 % Leberbeteiligung), waren für den Einschluss in die Studie nicht geeignet.

Die Patientinnen erhielten die zugewiesene Behandlung bis zum Auftreten eines der folgenden Ereignisse: objektiver Krankheitsfortschritt, symptomatische Verschlechterung, nicht akzeptable Nebenwirkungen, Tod oder Widerruf des Einverständnisses, je nachdem, was zuerst eintrat. Ein Übergang zwischen den Behandlungsarmen war nicht zulässig.

Die Patientinnen des Palbociclib-Fulvestrant-Arms und Placebo-Fulvestrant-Arms wiesen eine hohe Übereinstimmung hinsichtlich der demographischen Basisdaten und prognostischen Merkmale auf. Das mediane Alter der Studienteilnehmerinnen betrug 57 Jahre (Spannweite 29–88). In allen Behandlungsarmen waren die meisten Patientinnen weiß, wiesen eine dokumentierte Sensibilität bezüglich einer vorausgehenden Hormontherapie auf und waren postmenopausal. Etwa 20 % der Patientinnen waren prä-/ perimenopausal. Alle Patientinnen hatten zuvor eine systemische Therapie erhalten, und die meisten Patientinnen jedes Behandlungsarms hatten zuvor aufgrund ihrer Primärdiag-

nose eine Chemotherapie erhalten. Mehr als die Hälfte (62 %) hatte einen ECOG PS von 0, 60 % hatten viszerale Metastasen und 60 % hatten zuvor aufgrund ihrer Primärdiagnose mehr als 1 Hormontherapie erhalten.

Der primäre Endpunkt der Studie war das vom Prüfarzt gemäß RECIST 1.1 bewertete PFS. Unterstützende PFS-Analysen erfolgten auf der Grundlage einer unabhängigen zentralen radiologischen Untersuchung. Sekundäre Endpunkte waren OR, CBR, OS, Sicherheit und Zeit bis zur Verschlechterung (*Time to Deterioration*, TTD) des Schmerz-Endpunkts.

Die Studie erfüllte den primären Endpunkt eines verlängerten, vom Prüfarzt bewerteten PFS bei der Zwischenanalyse, die basierend auf 82 % der geplanten PFS-Ereignisse durchgeführt wurde. Die Ergebnisse überschritten die vordefinierte Haybittle-Peto-Wirksamkeitsgrenze ($\alpha = 0,00135$), was eine statistisch signifikante Verlängerung des PFS und einen klinisch bedeutsamen Behandlungseffekt belegt. Wirksamkeitsdaten werden in Tabelle 8 präsentiert.

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 45 Monaten erfolgte die endgültige OS-Analyse basierend auf 310 Ereignissen (60 % der randomisierten Patienten). Es wurde eine Differenz des medianen OS von 6,9 Monaten im Arm mit Palbociclib plus Fulvestrant im Vergleich zum Arm mit Placebo plus Fulvestrant festgestellt. Das Ergebnis war bei dem vordefinierten Signifikanzniveau von 0,0235 (einseitig) nicht statistisch signifikant. Im Arm mit Placebo plus Fulvestrant erhielten 15,5 % der randomisierten Patienten Palbociclib und andere CDK-Inhibitoren als Behandlung nach der Krankheitsprogression.

Die Ergebnisse des vom Prüfarzt bewerteten PFS und die endgültigen Daten zum OS aus der Studie PALOMA-3 sind in Tabelle 8 aufgeführt. Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 2 bzw. 3 dargestellt.

Siehe Tabelle 8 und Abbildung 2 auf Seite 8

In allen individuellen, durch die Stratifizierungs-Parameter und Baseline-Patientenmerkmale definierten Patienten-Subgruppen wurde im Palbociclib-Fulvestrant-Arm eine Verringerung des Risikos in Bezug auf Krankheitsprogression oder Tod beobachtet. Dies zeigte sich bei prä-/ perimenopausalen Frauen (HR von 0,46 [95 %-KI: 0,28; 0,75]) und postmenopausalen Frauen (HR von 0,52 [95 %-KI: 0,40; 0,66]) und Patientinnen mit viszeralen Metastasen (HR von 0,50 [95 %-KI: 0,38; 0,65]) und Patientinnen mit nicht-viszeralen Metastasen (HR von 0,48 [95 %-KI: 0,33; 0,71]). Ein Nutzen wurde darüber hinaus unabhängig von der vorausgehenden Therapielinie des metastasierenden Karzinoms beobachtet, ob 0 (HR von 0,59 [95 %-KI: 0,37; 0,93]), 1 (HR von 0,46 [95 %-KI: 0,32; 0,64]), 2 (HR von 0,48 [95 %-KI: 0,30; 0,76]) oder ≥ 3 Therapielinien (HR von 0,59 [95 %-KI: 0,28; 1,22]).

Siehe Abbildung 3 auf Seite 9

Zusätzliche Wirksamkeitsmessungen (OR und TTR) aus der Bewertung der Patienten-

Tabelle 7. Wirksamkeitsdaten bei viszeraler und nicht-viszeraler Erkrankung aus der PALOMA-2-Studie (Intent-to-treat-Population; Stichtag: 31. Mai 2017)

	Viszerale Erkrankung		Nicht-viszerale Erkrankung	
	IBRANCE plus Letrozol (n = 214)	Placebo plus Letrozol (n = 110)	IBRANCE plus Letrozol (n = 230)	Placebo plus Letrozol (n = 112)
OR [% (95 %-KI)]	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, Median [Monate (Spannweite)]	5,4 (2,0; 30,4)	5,3 (2,6; 27,9)	3,0 (2,1; 27,8)	5,5 (2,6; 22,2)

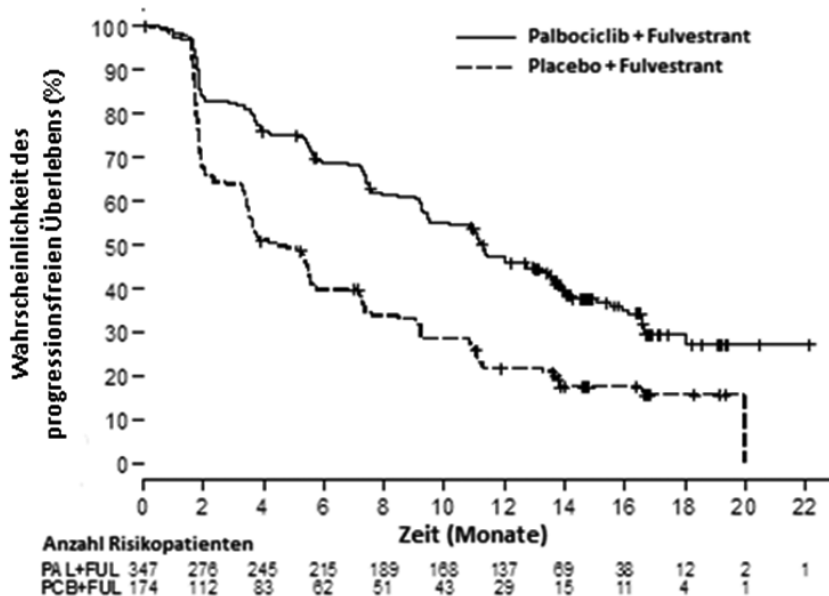
n = Anzahl der Patienten; KI = Konfidenzintervall; OR = objektives Ansprechen basierend auf bestätigtem und unbestätigtem Ansprechen gemäß RECIST 1.1; TTR = Zeit bis zum ersten Ansprechen des Tumors (*Time to first Tumour Response*)

Tabelle 8. Wirksamkeitsdaten – PALOMA-3-Studie (Prüfarzt-Bewertung, Intent-to-treat-Population)

	Analyse (Stichtag 23. Oktober 2015)	
	IBRANCE plus Fulvestrant (n = 347)	Placebo plus Fulvestrant (n = 174)
Progressionsfreies Überleben (PFS)		
Anzahl der Ereignisse (%)	200 (57,6)	133 (76,4)
Median [Monate (95 %-KI)]	11,2 (9,5; 12,9)	4,6 (3,5; 5,6)
HR (95 %-KI) und p-Wert	0,497 (0,398; 0,620), p < 0,000001	
Sekundäre Wirksamkeits-Endpunkte		
OR [% (95 %-KI)]	26,2 (21,7; 31,2)	13,8 (9,0; 19,8)
OR (messbare Erkrankung) [% (95 %-KI)]	33,7 (28,1; 39,7)	17,4 (11,5; 24,8)
CBR [% (95 %-KI)]	68,0 (62,8; 72,9)	39,7 (32,3; 47,3)
Endgültiges Gesamtüberleben (OS) (Stichtag 13. April 2018)		
Anzahl der Ereignisse (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Median [Monate (95 %-KI)]	34,9 (28,8; 40,0)	28,0 (23,6; 34,6)
HR (95 %-KI) und p-Wert†	0,814 (0,644; 1,029) p = 0,0429†*	

CBR = klinischer Nutzen (*Clinical Benefit Response*); KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der Patienten; OR = objektives Ansprechen
 Ergebnisse für sekundäre Endpunkte basierend auf bestätigtem und unbestätigtem Ansprechen gemäß RECIST 1.1.
 * Nicht statistisch signifikant
 † Einseitiger p-Wert nach Log-Rank-Test mit Stratifizierung nach Vorhandensein viszeraler Metastasen und Sensibilität bezüglich einer vorausgehenden Hormontherapie bei Randomisierung

Abbildung 2. Kaplan-Meier-Plot des progressionsfreien Überlebens (Prüfarzt-Bewertung, Intent-to-treat-Population) – PALOMA-3-Studie (Stichtag 23. Oktober 2015)



FUL = Fulvestrant; PAL = Palbociclib; PCB = Placebo

ten-Subgruppen mit oder ohne viszerale Erkrankung sind in Tabelle 9 dargestellt.

Siehe Tabelle 9 auf Seite 9

Die von den Patientinnen berichteten Symptome wurden mithilfe des Lebensqualitäts-Kernfragebogens der *European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (QLQ)-C30* und des zugehörigen Brustkrebsmoduls (*EORTC QLQ-BR23*) beurteilt. Insgesamt 335 Patientinnen im Palbociclib-Fulvestrant-Arm und 166 Patientinnen im Fulvestrant-Monotherapie-Arm füllten den Fragebogen bei der Baseline und bei mindestens einem Termin nach der Baseline aus.

Die Zeit bis zur Verschlechterung wurde im Vorfeld als Zeit von der Baseline bis zur ersten Erhöhung des Schmerzsymptom-Scores um ≥ 10 Punkte gegenüber der Baseline definiert. Der Zusatz von Palbociclib zu Fulvestrant führte zu einem Nutzen hinsichtlich der Symptome durch die signifikante Verzögerung der Zeit bis zur Verschlechterung der Schmerzsymptome gegenüber Placebo plus Fulvestrant (Medianwert von 8,0 Monaten gegenüber 2,8 Monaten. HR von 0,64 [95 %-KI: 0,49; 0,85]; p < 0,001).

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für IBRANCE eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von Brustkrebs gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Palbociclib wurden bei Patienten mit soliden Tumoren einschließlich Brustkrebs und an gesunden Freiwilligen ermittelt.

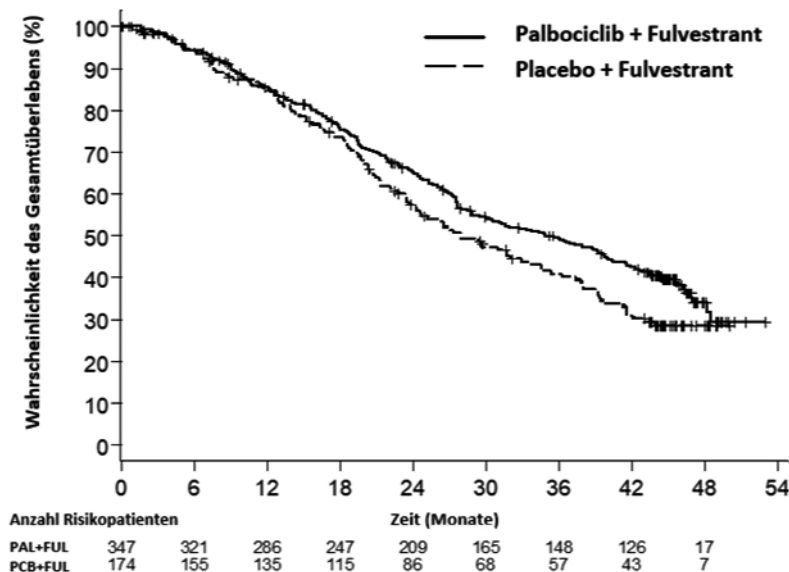
Resorption

Die C_{max} von Palbociclib wird meist zwischen 4 und 12 Stunden (Zeit bis zum Erreichen der Höchstkonzentration [T_{max}]) nach oraler Anwendung von IBRANCE-Tabletten beobachtet. Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit von Palbociclib nach einer oral verabreichten Dosis von 125 mg beträgt 46%. Im Dosisbereich von 25 bis 225 mg steigen AUC (*Area Under the Curve*) und C_{max} annähernd proportional zur Dosis. Der *Steady State* wurde innerhalb von 8 Tagen nach wiederholter einmal täglicher Einnahme erreicht. Mit wiederholter einmal täglicher Einnahme akkumuliert Palbociclib mit einem medianen Akkumulationsverhältnis von 2,4 (Spannweite 1,5–4,2).

Auswirkung der Nahrung

AUC_{inf} und C_{max} von Palbociclib erhöhten sich um 22 % bzw. 26 %, als IBRANCE-Tabletten zusammen mit einer fett- und kalorienreichen Mahlzeit (ca. 800 bis 1.000 Kalorien, wobei 150, 250 bzw. 500 bis 600 Kalorien jeweils von Proteinen, Kohlenhydraten und Fett stammten) angewendet wurden, und um 9 % bzw. 10 %, als IBRANCE-Tabletten mit einer Mahlzeit mit moderatem Fettgehalt und einer Standardmenge an Kalorien (ca. 500 bis 700 Kalorien, wobei 75 bis 105, 250 bis 350 bzw. 175 bis 245 Kalorien jeweils von Proteinen, Kohlenhydraten und Fett stammten) angewendet wurden, verglichen

Abbildung 3. Kaplan-Meier-Plot des Gesamtüberlebens (Intent-to-treat-Population) – PALOMA-3-Studie (Stichtag 13. April 2018)



FUL = Fulvestrant; PAL = Palbociclib; PCB = Placebo

Tabelle 9. Wirksamkeitsdaten bei viszeraler und nicht-viszeraler Erkrankung aus der PALOMA-3-Studie (Intent-to-treat-Population [ITT])

	Viszerale Erkrankung		Nicht-viszerale Erkrankung	
	IBRANCE plus Fulvestrant (n = 206)	Placebo plus Fulvestrant (n = 105)	IBRANCE plus Fulvestrant (n = 141)	Placebo plus Fulvestrant (n = 69)
OR [%; (95%-KI)]	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, Median [Monate (Spannweite)]	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 = Anzahl der Patienten; KI = Konfidenzintervall; OR = objektives Ansprechen basierend auf bestätigtem und unbestätigtem Ansprechen gemäß RECIST 1.1; TTR = Zeit bis zum ersten Ansprechen des Tumors (Time to first Tumour Response)

mit der Gabe von IBRANCE-Tabletten im nüchternen Zustand am Morgen. Auf der Grundlage dieser Ergebnisse können Palbociclib-Tabletten mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Verteilung

Die Bindung von Palbociclib an humane Plasmaproteine betrug *in vitro* etwa 85 %, ohne Konzentrationsabhängigkeit. Die mittlere freie Fraktion (f_u) Palbociclib in Humanplasma *in vivo* stieg mit sich verschlechternder Leberfunktion inkrementell an. Es zeigte sich keine offensichtliche Tendenz der mittleren f_u von Palbociclib in Humanplasma *in vivo* bei sich verschlechternder Nierenfunktion. *In vitro* erfolgte die Aufnahme von Palbociclib in humane Hepatozyten hauptsächlich über passive Diffusion. Palbociclib ist kein Substrat von OATP1B1 oder OATP1B3.

Biotransformation

In-vitro- und *In-vivo*-Studien weisen darauf hin, dass Palbociclib beim Menschen einer extensiven hepatischen Metabolisierung unterliegt. Nach oraler Anwendung einer

Einzeldosis von 125 mg [¹⁴C] Palbociclib an Menschen waren die wichtigsten primären Stoffwechselwege für Palbociclib Oxidation und Sulfonierung, in geringerem Maße Acylierung und Glukuronidierung. Palbociclib war die hauptsächliche im Plasma zirkulierende medikamentenabgeleitete Einheit.

Die meisten Stoffe wurden als Metaboliten ausgeschieden. In den Fäzes war das Amidosulfonsäure-Konjugat von Palbociclib die hauptsächliche medikamentenabgeleitete Komponente; der Anteil betrug 25,8 % der verabreichten Dosis. *In-vitro*-Studien an humanen Hepatozyten, Leber-Cytosol- und S9-Fractionen sowie rekombinanten Sulfotransferase (SULT)-Enzymen zeigten, dass vorrangig CYP3A und SULT2A1 am Metabolismus von Palbociclib beteiligt sind.

Elimination

Bei Patienten mit fortgeschrittenem Brustkrebs betrug die geometrisch gemittelte, apparente orale Clearance (CL/F) von Palbociclib 63 l/h und die mittlere Eliminationshalbwertszeit 28,8 Stunden. Bei 6 gesunden männlichen Probanden, die eine oral angewendete Einzeldosis von [¹⁴C] Palbociclib

erhielten, wurde die angewendete radioaktiv markierte Dosis mit einem Median von 92 % in 15 Tagen wiedergewonnen. Die Fäzes (74 % der Dosis) waren der wichtigste Eliminationsweg, 17 % der Dosis wurden über den Urin ausgeschieden. Die Ausscheidung von unverändertem Palbociclib in den Fäzes und im Urin betrug jeweils 2 % bzw. 7 % der angewendeten Dosis.

In vitro ist Palbociclib kein Inhibitor von CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 und 2D6 und kein Induktor von CYP1A2, 2B6, 2C8 und 3A4 bei klinisch relevanten Konzentrationen.

In-vitro-Untersuchungen/Studien belegen, dass Palbociclib ein geringes Potenzial zur Hemmung der Aktivität organischer Anionentransporter (OAT)1, OAT3, organischer Kationentransporter (OCT)2, organischer Anionentransportierender Polypeptide (OATP)1B1, OATP1B3 und des Gallensalz-exportpumpe (Bile Salt Export Pump) bei klinisch relevanten Konzentrationen aufweist.

Besondere Patientengruppen

Alter, Geschlecht und Körpergewicht

Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse mit 183 Krebspatienten (50 männliche und 133 weibliche Patienten, Altersbereich von 22 bis 89 Jahren und Körpergewicht von 38 bis 123 kg), hatte das Geschlecht keinen Einfluss auf die Palbociclib-Exposition, und Alter und Körpergewicht hatten keinen klinisch relevanten Auswirkung auf die Palbociclib-Exposition.

Kinder und Jugendliche

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Palbociclib wurden bei Patienten unter 18 Jahren nicht bewertet.

Eingeschränkte Leberfunktion

Daten aus einer pharmakokinetischen Studie an Teilnehmern mit unterschiedlicher Leberfunktion weisen darauf hin, dass sich die freie Palbociclib-Exposition (freie AUC_{inf}) bei Teilnehmern mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A) um 17 % verringerte und bei Teilnehmern mit mäßig (Child-Pugh-Klasse B) und stark (Child-Pugh-Klasse C) eingeschränkter Leberfunktion um 34 % bzw. 77 % erhöhte, jeweils im Vergleich zu Teilnehmern mit normaler Leberfunktion. Die freie Palbociclib-Maximalkonzentration (freie C_{max}) erhöhte sich bei leichter, mäßiger und starker Leberfunktionseinschränkung um jeweils 7 %, 38 % und 72 % im Vergleich zu Teilnehmern mit normaler Leberfunktion. Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse mit 183 Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen, von denen 40 Patienten eine leichte Leberinsuffizienz laut NCI-Klasse (National Cancer Institute) hatten (Gesamtbilirubin \leq oberer Normwert [Upper Limit of Normal, ULN] und Aspartat-Aminotransferase [AST] > ULN oder Gesamtbilirubin > 1,0 bis 1,5 \times ULN und beliebige AST), zeigte eine leichte Leberinsuffizienz zudem keinen Effekt auf die pharmakokinetischen Eigenschaften (PK) von Palbociclib.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Daten aus einer pharmakokinetischen Studie an Teilnehmern mit unterschiedlicher Nierenfunktion weisen darauf hin, dass sich die Palbociclib-Gesamtexposition (AUC_{inf}) bei

leicht ($60 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 90 \text{ ml/min}$), mäßig ($30 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$) und stark ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) eingeschränkter Nierenfunktion um jeweils 39 %, 42 % und 31 % erhöhte, im Vergleich zu Teilnehmern mit normaler Nierenfunktion ($\text{CrCl} \geq 90 \text{ ml/min}$). Die Palbociclib-Maximalkonzentration (C_{max}) erhöhte sich bei leichter, mäßiger und starker Nierenfunktionseinschränkung um jeweils 17 %, 12 % und 15 % im Vergleich zu Teilnehmern mit normaler Nierenfunktion. Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse mit 183 Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen, von denen 73 Patienten eine leichte Niereninsuffizienz und 29 Patienten eine mäßige Niereninsuffizienz hatten, zeigte eine leichte und mäßige Niereninsuffizienz zudem keinen Effekt auf die PK von Palbociclib. Bei Hämodialyse-Patienten wurden die pharmakokinetischen Eigenschaften von Palbociclib nicht bewertet.

Ethnische Zugehörigkeit

In einer pharmakokinetischen Studie an gesunden Freiwilligen waren AUC_{inf} und C_{max} für Palbociclib nach einer oralen Einzeldosis bei japanischen Probanden um jeweils 30 % und 35 % höher als bei nicht-asiatischen Probanden. Dieses Ergebnis wurde in nachfolgenden Studien mit Mehrfachdosen bei japanischen oder asiatischen Brustkrebspatientinnen jedoch nicht konsistent reproduziert. Basierend auf einer Analyse der kumulativen pharmakokinetischen, Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten in asiatischen und nicht-asiatischen Populationen wird eine Dosisanpassung bei asiatischen Patienten nicht als erforderlich angesehen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Zu den primären Zielorgan-Ergebnissen nach einmaliger und/oder wiederholter Dosierung zählten Effekte auf das Blut- und Lymphsystem und die männlichen Reproduktionsorgane bei Ratten und Hunden sowie Effekte auf Knochen und nachwachsende Nagezähne nur bei Ratten. Diese systemischen Toxizitäten wurden generell bei klinisch relevanten Expositionen (auf Grundlage der AUC) beobachtet. Es wurde eine teilweise bis vollständige Reversibilität der Effekte auf das Blut- und Lymphsystem, die männlichen Reproduktionsorgane und die Nagezähne festgestellt, während beim Effekt auf die Knochen nach einem 12-wöchigen Zeitraum ohne Dosierung keine Reversibilität festgestellt wurde. Zusätzlich wurden kardiovaskuläre Effekte (korrigiertes QT-Intervall [QTc]-Verlängerung, verminderte Herzfrequenz und erhöhtes RR-Intervall und systolischer Blutdruck) bei Hunden mit Telemetern bei einer im Vergleich zum Menschen ≥ 4 Mal höheren klinischen Exposition (basierend auf dem C_{max}) beobachtet.

Karzinogenität

Die Karzinogenität von Palbociclib wurde in einer 6-monatigen Studie an transgenen Mäusen und einer 2-jährigen Studie an Ratten untersucht. Bei Dosen bis 60 mg/kg/Tag wurde bei transgenen Mäusen keine Karzinogenität von Palbociclib nachgewiesen (*No Observed Effect Level* [NOEL] etwa die 11-fache humane klinische Exposition basierend auf dem AUC-Wert). Nachgewiesene Neoplasien bei Ratten im Zusammenhang

mit Palbociclib schlossen eine erhöhte Inzidenz von Mikrogliazellen-Tumoren im zentralen Nervensystem bei männlichen Ratten ein, die 30 mg/kg/Tag erhielten. Bei weiblichen Ratten wurden bis zu Dosen von 200 mg/kg/Tag keine Neoplasien nachgewiesen. Der NOEL für karzinogene Effekte von Palbociclib lag bei männlichen Ratten bei 10 mg/kg/Tag (etwa die 2-fache humane klinische Exposition basierend auf dem AUC-Wert) und bei weiblichen Ratten bei 200 mg/kg/Tag (etwa die 4-fache humane klinische Exposition basierend auf dem AUC-Wert). Die Bedeutung des Nachweises von Neoplasien bei männlichen Ratten für die Anwendung beim Menschen ist nicht bekannt.

Genotoxizität

Palbociclib erwies sich in einem bakteriellen Rückmutationstest (Ames) als nicht mutagen und induzierte im *In-vitro*-Chromosomenaberrationstest an humanen Lymphozyten keine strukturellen Chromosomenaberrationen.

Palbociclib induzierte bei Dosierungen von $\geq 100 \text{ mg/kg/Tag}$ in CHO-Zellen (*Chinese Hamster Ovary Cells*) und im Knochenmark von männlichen Ratten über einen aneugenischen Mechanismus die Bildung von Mikrokernen. Die Exposition von Tieren zum NOEL (*No Observed Effect Level*) für Aneugenizität war etwa 7 Mal höher als die humane klinische Exposition (basierend auf dem AUC-Wert).

Beeinträchtigung der Fertilität

Palbociclib hatte keinen Effekt auf das Paarungsverhalten oder die Fertilität weiblicher Ratten bei Dosierungen bis zu 300 mg/kg/Tag (etwa die 3-fache humane klinische Exposition gemäß AUC), und es wurden keine unerwünschten Effekte auf weibliche Reproduktionsgewebe in Prüfungen der Toxizität bei wiederholter Anwendung mit bis zu 300 mg/kg/Tag bei Ratten und bis zu 3 mg/kg/Tag bei Hunden beobachtet (etwa die 5- beziehungsweise 3-fache humane klinische Exposition gemäß AUC).

Palbociclib hat vermutlich das Potenzial zur Beeinträchtigung der männlichen Zeugungsfähigkeit und Fertilität (basierend auf nicht-klinischen Erkenntnissen über Ratten und Hunde). Palbociclib-bezogene Ergebnisse der Hoden, Nebenhoden, Prostata und Samenblase beinhalteten vermindertes Organengewicht, Atrophie oder Degeneration, Hypospermie, intratubuläre Zellrümmer, verringerte Spermienbeweglichkeit und -dichte sowie verminderte Sekretion. Diese Befunde wurden bei Ratten und/ oder Hunden bei Expositionen festgestellt, die im Vergleich zur humanen klinischen Exposition gemäß AUC ≥ 9 Mal höher oder subtherapeutisch waren. Eine teilweise Reversibilität der Effekte auf die männlichen Reproduktionsorgane wurde bei Ratten und Hunden nach einer 4- und 12-wöchigen Dosisabsetzung beobachtet. Trotz dieser Effekte auf die männlichen Reproduktionsorgane gab es keine Effekte auf die Paarung oder Fertilität bei männlichen Ratten bei Expositionen, die 13-mal höher als die humane klinische Exposition (basierend auf der AUC) waren.

Entwicklungstoxizität

Palbociclib ist ein reversibler Inhibitor der Cyclin-abhängigen Kinasen 4 und 6, die beide an der Regulation des Zellzyklus beteiligt sind. Daher besteht bei Anwendung während der Schwangerschaft möglicherweise das Risiko einer fetalen Schädigung. Palbociclib wirkte bei trächtigen Tieren fetotoxisch. Eine gesteigerte Häufigkeit einer Skelettvariation (größere Häufigkeit einer Rippe am siebten Nackenwirbel) wurde unter $\geq 100 \text{ mg/kg/Tag}$ bei Ratten beobachtet. Verminderte fetale Körpergewichte wurden bei einer maternal toxischen Dosis von 300 mg/kg/Tag bei Ratten (dreifache klinische Exposition beim Menschen gemäß AUC), und eine gesteigerte Häufigkeit von Skelettvariationen, einschließlich kleiner Phalangen an Vordergliedmaßen, wurden bei einer maternal toxischen Dosis von 20 mg/kg/Tag bei Kaninchen beobachtet (vierfache klinische Exposition beim Menschen gemäß AUC). Die tatsächliche fetale Exposition und Plazentagängigkeit wurden nicht untersucht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Hochdisperses Cellulose
Crospovidon (Ph. Eur.)
Magnesiumstearat
Bernsteinsäure

Filmüberzug

Hypromellose (E 464)
Titandioxid (E 171)
Triacetin
Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132)
Eisen(III)-oxid (E 172) (nur 75-mg- und 125-mg-Tabletten)
Eisen(III)-hydroxid-oxid $\times \text{H}_2\text{O}$ (E 172) (nur 100-mg-Tabletten)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Original-Bliesterpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/OPA/Al/PVC/Al Bliesterpackung mit 7 Filmtabletten (1 Filmtablette pro Bliesterenteil). Jeder Umkarton enthält 21 Filmtabletten (3 Bliesterpackungen pro Umkarton) oder 63 Filmtabletten (9 Bliesterpackungen pro Umkarton).

PVC/OPA/Al/PVC/Al Bliesterpackung mit 7 Filmtabletten (1 Filmtablette pro Bliesterenteil) in einer Walletpackung. Jeder Umkarton enthält 21 Filmtabletten (3 Walletpackungen pro Umkarton).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.



6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

IBRANCE 75 mg Filmtabletten

EU/1/16/1147/010 (21 Filmtabletten im Umkarton)

EU/1/16/1147/011 (63 Filmtabletten im Umkarton)

EU/1/16/1147/016 (21 Filmtabletten im Umkarton)

IBRANCE 100 mg Filmtabletten

EU/1/16/1147/012 (21 Filmtabletten im Umkarton)

EU/1/16/1147/013 (63 Filmtabletten im Umkarton)

EU/1/16/1147/017 (21 Filmtabletten im Umkarton)

IBRANCE 125 mg Filmtabletten

EU/1/16/1147/014 (21 Filmtabletten im Umkarton)

EU/1/16/1147/015 (63 Filmtabletten im Umkarton)

EU/1/16/1147/018 (21 Filmtabletten im Umkarton)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
09. November 2016

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16. Juli 2021

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2022

Ausführliche Informationen sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur unter <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

VERKAUFSABGRENZUNG IN DEUTSCHLAND

Verschreibungspflichtig

PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

IBRANCE 75 mg, IBRANCE 100 mg, IBRANCE 125 mg: Blisterpackung mit 21 Filmtabletten N 2

REPRÄSENTANT IN DEUTSCHLAND

PFIZER PHARMA GmbH
Linkstr. 10
10785 Berlin
Tel.: 030 550055-51000
Fax: 030 550054-10000

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt