

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Palbociclib Viatris 75 mg potahované tablety
Palbociclib Viatris 100 mg potahované tablety
Palbociclib Viatris 125 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Palbociclib Viatris 75 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 75 mg palbociklibu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 60 mg laktózy (ve formě monohydrátu).

Palbociclib Viatris 100 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 100 mg palbociklibu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 80 mg laktózy (ve formě monohydrátu).

Palbociclib Viatris 125 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 125 mg palbociklibu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 101 mg laktózy (ve formě monohydrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Palbociclib Viatris 75 mg potahované tablety

Nachová, potahovaná, kulatá, bikonvexní tableta se zkosenými hranami o průměru přibližně 9,6 mm, s vyraženým označením „V“ na jedné straně tablety a „PL1“ na druhé straně.

Palbociclib Viatris 100 mg potahované tablety

Zelená, potahovaná, oválná, bikonvexní tableta se zkosenými hranami o průměru přibližně 14,4 x 7,4 mm, s vyraženým označením „V“ na jedné straně tablety a „PL2“ na druhé straně.

Palbociclib Viatris 125 mg potahované tablety

Nachová, potahovaná, oválná, bikonvexní tableta se zkosenými hranami o průměru přibližně 15,5 x 8,4 mm, s vyraženým označením „V“ na jedné straně tablety a „PL3“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Palbociclib Viatris je indikován k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího karcinomu prsu s pozitivními hormonálními receptory (HR) a negativním receptorem lidského epidermálního růstového faktoru typu 2 (HER2):

- v kombinaci s inhibítorem aromatázy;
- v kombinaci s fulvestrantem u žen, které podstoupily předchozí endokrinní léčbu (viz bod 5.1).

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem Palbociclib Viatris musí zahájit a dohlížet na ni lékař se zkušenostmi s používáním protinádorových léčivých přípravků.

Dávkování

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

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

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

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

Úprava dávky

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

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

Tabulka 1. Doporučené úpravy dávky přípravku Palbociclib Viatris z důvodu nežádoucích účinků

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

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

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

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

Pro podání přípravku Palbociclib Viatris se doporučuje absolutní počet neutrofilů (ANC) $\geq 1\,000/\text{mm}^3$ a počet trombocytů $\geq 50\,000/\text{mm}^3$.

Tabulka 2. Úprava dávkování a postup při podávání přípravku Palbociclib Viatris – hematologické toxicity

Stupeň podle CTCAE	Úpravy dávky
Stupeň 1 nebo 2	Není nutná žádná úprava dávky.
Stupeň 3 ^a	<p><u>1. den cyklu:</u> Až do zotavení na stupeň ≤ 2 nepodávejte přípravek Palbociclib Viatris, zopakujte kontrolu krevního obrazu do 1 týdne. Pokud dojde k úpravě na stupeň ≤ 2, zahajte další cyklus se <i>stejnou dávkou</i>.</p> <p><u>15. den během prvních 2 cyklů:</u> Při výskytu stupně 3 v den 15 pokračujte s přípravkem Palbociclib Viatris v <i>aktuální dávce</i> do dokončení cyklu a opakujte krevní obraz 22. den. Při výskytu stupně 4 v den 22 viz níže uvedené pokyny pro úpravu dávky v případě stupně 4.</p> <p>V 1. den následujících cyklů zvažte snížení dávky v případech prodlouženého (> 1 týden) zotavení z neutropenie stupně 3 nebo rekurentní neutropenie stupně 3.</p>
Stupeň 3 ANC ^b ($< 1\ 000$ až $500/\text{mm}^3$) + horečka $\geq 38,5$ °C a/nebo infekce	<p>Kdykoli: Přerušete podávání přípravku Palbociclib Viatris až do zotavení na stupeň ≤ 2. Obnovte léčbu následující nižší dávkou.</p>
Stupeň 4 ^a	<p>Kdykoli: Přerušete podávání přípravku Palbociclib Viatris až do zotavení na stupeň ≤ 2. Obnovte léčbu následující nižší dávkou.</p>

Stupnice podle CTCAE 4.0.

ACN = absolutní počet neutrofilů; CTCAE = *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (Obecná terminologická kritéria pro nežádoucí účinky); LLN = *lower limit of normal* (dolní hranice normálních hodnot).

^a Tabulka se týká všech hematologických nežádoucích účinků kromě lymfopenie (pokud není spojena s klinickými příhodami, např. oportunními infekcemi).

^b ANC: stupeň 1: ANC $< \text{LLN} - 1\ 500/\text{mm}^3$; stupeň 2: ANC $1\ 000 - < 1\ 500/\text{mm}^3$; stupeň 3: ANC $500 - < 1\ 000/\text{mm}^3$; stupeň 4: ANC $< 500/\text{mm}^3$.

Tabulka 3. Úprava dávkování a postup při podávání přípravku Palbociclib Viatris – nehematologické toxicity

Stupeň podle CTCAE	Úpravy dávky
Stupeň 1 nebo 2	Není nutná žádná úprava dávky.
Stupeň ≥ 3 nehematologické toxicity (pokud přetrvává navzdory farmakologické léčbě)	<p>Přerušete do doby, než se příznaky upraví na: stupeň ≤ 1; stupeň ≤ 2 (pokud pro pacienta nepředstavují bezpečnostní riziko). Obnovte léčbu následující nižší dávkou.</p>

Stupnice podle CTCAE 4.0.

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

U pacientů s těžkým intersticiálním plicním procesem (ILD) / pneumonitidou je třeba léčbu přípravkem Palbociclib Viatris natrvalo ukončit (viz bod 4.4).

Zvláštní populace

Starší pacienti

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

Porucha funkce jater

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

Porucha funkce ledvin

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

Pediatriká populace

U pediatriké populace není použití přípravku Palbociclib Viatris k léčbě karcinomu prsu relevantní. Účinnost přípravku Palbociclib Viatris u dětí a dospívajících ve věku < 18 let nebyla prokázána. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.8, 5.1 a 5.2.

Způsob podání

Přípravek Palbociclib Viatris je určen k perorálnímu podání. Tablety lze užívat s jídlem nebo bez jídla (viz bod 5.2). Palbociclib se nemá užívat s grapefruitem nebo grapefruitovou šťávou (viz bod 4.5).

Tablety přípravku Palbociclib Viatris se musí polykat vcelku (před spolknutím se nesmí kousat, drtit ani dělit). Pokud je tableta rozbitá, prasklá nebo jinak poškozená, nesmí se polykat.

4.3 Kontraindikace

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

Užívání přípravků obsahujících třezalku tečkovanou (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pre-/perimenopauzální ženy

Pokud je pre-/perimenopauzálním ženám podáván palbociclib v kombinaci s inhibítorem aromatázy, je nutná ovariální ablace nebo suprese agonistou LHRH, vzhledem k mechanismu účinku inhibitorů aromatázy. Palbociclib v kombinaci s fulvestrantem byl u pre-/perimenopauzálních žen sledován pouze v kombinaci s agonistou LHRH.

Viscerální krize

Účinnost a bezpečnost palbociclibu nebyly hodnoceny u pacientů s viscerální krizí (viz bod 5.1).

Hematologické poruchy

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

Intersticiální plicní proces / pneumonitida

U pacientů léčených palbociclibem v kombinaci s endokrinní léčbou se může vyskytnout těžké, život ohrožující nebo fatálníILD a/nebo pneumonitida.

V klinických studiích (PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3) mělo 1,4 % pacientů léčených palbociclibemILD/pneumonitidu jakéhokoli stupně, 0,1 % mělo stupeň 3 a nebyly hlášeny žádné

případy stupně 4 ani fatální případy. V období po uvedení přípravku na trh byly pozorovány další případy ILD/pneumonitidy s hlášenými úmrtími (viz bod 4.8).

Pacienty je třeba sledovat, zda nejeví příznaky plicního onemocnění svědčící o ILD/pneumonitidě (např. hypoxie, kašel, dyspnoe). U pacientů s novými nebo zhoršujícími se respiračními příznaky, u nichž existuje podezření, že se u nich rozvinulo ILD/pneumonitida, je třeba okamžitě přerušit podávání palbociklibu a zhodnotit stav pacienta. U pacientů s těžkým ILD nebo pneumonitidou je třeba léčbu palbociklibem natrvalo ukončit (viz bod 4.2).

Infekce

Protože má palbociklib myelosupresivní účinky, může pacienty predisponovat k infekcím.

V randomizovaných klinických studiích byly u pacientů léčených palbociklibem hlášeny infekce s vyšší četností než u pacientů léčených ve srovnávacím rameni. Infekce stupně 3 se objevily u 5,6 % pacientů a infekce stupně 4 u 0,9 % pacientů léčených palbociklibem v jakékoli kombinaci (viz bod 4.8).

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

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

Žilní tromboembolismus

U pacientů léčených palbociklibem byly hlášeny žilní tromboembolické příhody (viz bod 4.8). Pacienty je třeba sledovat, zda nejeví známky a příznaky hluboké žilní trombózy a plicní embolie, a léčit je vhodným způsobem.

Porucha funkce jater

Palbociklib se má podávat s opatrností pacientům se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater za důsledného sledování známek toxicity (viz body 4.2 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

Palbociklib se má podávat s opatrností pacientům se středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin za důsledného sledování známek toxicity (viz body 4.2 a 5.2).

Souběžná léčba inhibitory nebo induktory CYP3A4

Silné inhibitory CYP3A4 mohou zvyšovat toxicitu (viz bod 4.5). Během léčby palbociklibem se vyvarujte souběžného podávání silných inhibitorů CYP3A. Souběžné podávání lze zvážit pouze po důkladném vyhodnocení možných přínosů a rizik. Pokud je to nevyhnutelné, redukuje dávku palbociklibu na 75 mg jednou denně. Pokud je podávání silného inhibitoru ukončeno, je třeba dávku palbociklibu zvýšit (po 3–5 poločasech inhibitoru) na dávku použitou před zahájením podávání silného inhibitoru CYP3A (viz bod 4.5).

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

Ženy ve fertilním věku nebo jejich partneři

Ženy ve fertilním věku nebo jejich partneři musí během užívání palbociklibu používat vysoce účinnou metodu antikoncepcí (viz bod 4.6).

Laktóza

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

Účinky jiných léčivých přípravků na farmakokinetiku palbociklibu

Účinek inhibitorů CYP3A

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

Je třeba se vyvarovat souběžného používání silných inhibitorů CYP3A, mezi které patří mimo jiné: klarithromycin, indinavir, itraconazol, ketokonazol, lopinavir/ritonavir, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, sachinavir, telaprevir, telithromycin, vorikonazol a grapefruit nebo grapefruitová šťáva (viz body 4.2 a 4.4).

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

Účinek induktorů CYP3A

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

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

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

Účinek látek redukcujících kyseliny

Souběžné podání více dávek inhibitoru PPI rabeprazolu s jednou tabletou palbociklibu 125 mg nalačno nemělo žádný účinek na rychlost a rozsah absorpce palbociklibu ve srovnání s jednou tabletou palbociklibu 125 mg podanou samostatně.

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

Účinky palbociklibu na farmakokinetiku jiných léčivých přípravků

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

Při souběžném podávání s palbociklibem může být nutné snížit dávku substrátů senzitivních k CYP3A s úzkým terapeutickým indexem (např. alfentanil, cyklosporin, dihydroergotamin, ergotamin,

everolimus, fentanyl, pimozid, chinidín, sirolimus a takrolimus), protože palbociklib může zvyšovat jejich expozici.

Lékové interakce mezi palbociklibem a letrozolem

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

Účinek tamoxifenu na expozici palbociklibu

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

Lékové interakce mezi palbociklibem a fulvestranem

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

Lékové interakce mezi palbociklibem a perorální antikoncepcí

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

Studie *in vitro* s transportéry

Na základě údajů získaných *in vitro* se předpokládá, že palbociklib inhibuje transport zprostředkovaný intestinálním P-glykoproteinem (P-gp) a proteinem rezistence karcinomu prsu (BCRP – *breast cancer resistance protein*). Proto podávání palbociklibu s léčivými přípravky, které jsou substráty P-gp (např. digoxin, dabigatran, kolchicin) nebo BCRP (např. pravastatin, rosuvastatin, fluvastatin, sulfasalazin), může zvyšovat jejich terapeutický účinek a nežádoucí účinky. Na základě údajů získaných *in vitro* může palbociklib inhibovat vychytávání organického kationtového transportéru OCT1 a poté může zvyšovat expozici substrátů léčiv tohoto transportéru (např. metforminu).

Lékové interakce mezi palbociklibem a statiny

Souběžné použití palbociklibu se statiny, které jsou substráty CYP3A4 a/nebo BCRP, může v důsledku zvýšené koncentrace statinů v plazmě zvýšit riziko rhabdomyolýzy. Po souběžném podání palbociklibu se simvastatinem nebo atorvastatinem byly hlášeny případy rhabdomyolýzy, včetně fatálních případů.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / Antikoncepce u mužů a žen

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

Těhotenství

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

Kojení

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

Fertilita

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

Muži tedy mohou před zahájením léčby palbociklibem zvážit uchování spermií.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Palbociklib má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Nicméně, palbociklib může způsobovat únavu a pacienti musí být při řízení nebo obsluze strojů opatrní.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Celkový bezpečnostní profil palbociklibu vychází ze souhrnných údajů 872 pacientů léčených palbociklibem v kombinaci s hormonální terapií (n = 527 v kombinaci s letrozolem a n = 345 v kombinaci s fluevstrantem) v randomizovaných klinických studiích u HR-pozitivního, HER2-negativního pokročilého nebo metastazujícího karcinomu prsu.

Nejčastější ($\geq 20\%$) nežádoucí účinky léčivého přípravku jakéhokoli stupně hlášené u pacientů dostávajících palbociklib v randomizovaných klinických studiích byly neutropenie, infekce, leukopenie, únava, nauzea, stomatitida, anemie, průjem, alopecie a trombocytopenie. Nejčastější ($\geq 2\%$) nežádoucí účinky palbociklibu stupně ≥ 3 byly neutropenie, leukopenie, infekce, anemie, zvýšení aspartátaminotransferázy (AST), únava a zvýšení alaninaminotransferázy (ALT).

V randomizovaných klinických studiích došlo bez ohledu na kombinaci ke snížení nebo úpravě dávky z důvodu jakéhokoli nežádoucího účinku léčivého přípravku u 38,4 % pacientů dostávajících palbociklib.

V randomizovaných klinických studiích došlo bez ohledu na kombinaci k trvalému ukončení léčby z důvodu nežádoucího účinku léčivého přípravku u 5,2 % pacientů dostávajících palbociklib.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Tabulka 4 uvádí nežádoucí účinky léčivého přípravku ze souboru souhrnných údajů ze 3 randomizovaných klinických studií. Medián trvání léčby palbociklibem napříč souhrnnými údaji byl v době konečné analýzy OS 14,8 měsíců.

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

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

Tabulka 4. Nežádoucí účinky na základě souboru souhrnných údajů ze 3 randomizovaných studií (n = 872) a zkušeností po uvedení přípravku na trh

Třídy orgánových systémů Četnost Preferovaný termín^a (PT)	Všechny stupně n (%)	Stupeň 3 n (%)	Stupeň 4 n (%)
Infekce a infestace <i>Velmi časté</i> Infekce ^b	516 (59,2)	49 (5,6)	8 (0,9)
Poruchy krve a lymfatického systému <i>Velmi časté</i> Neutropenie ^c Leukopenie ^d Anemie ^e Trombocytopenie ^f	716 (82,1) 424 (48,6) 258 (29,6) 194 (22,2)	500 (57,3) 254 (29,1) 45 (5,2) 16 (1,8)	97 (11,1) 7 (0,8) 2 (0,2) 4 (0,5)
<i>Časté</i> Febrilní neutropenie	12 (1,4)	10 (1,1)	2 (0,2)
Poruchy metabolismu a výživy <i>Velmi časté</i> Snížení chuti k jídlu	152 (17,4)	8 (0,9)	0 (0,0)
Poruchy nervového systému <i>Časté</i> Dysgeuzie	79 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Poruchy oka <i>Časté</i> Rozmazané vidění Zvýšená tvorba slz Suché oko	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)
Cévní poruchy <i>Časté</i> Žilní tromboembolizmus ^j	28 (3,2)	11 (1,3)	7 (0,8)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy <i>Časté</i> Epistaxe ILD/pneumonitida ⁱ	77 (8,8) 12 (1,4)	0 (0,0) 1 (0,1)	0 (0,0) 0 (0,0)
Gastrointestinální poruchy <i>Velmi časté</i> Stomatitida ^g Nauzea Průjem Zvracení	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)
Poruchy kůže a podkožní tkáň <i>Velmi časté</i> Vyrážka ^h Alopecie Suchá kůže	158 (18,1) 234 (26,8) 93 (10,7)	7 (0,8) Není k dispozici 0 (0,0)	0 (0,0) Není k dispozici 0 (0,0)
<i>Časté</i> Syndrom palmoplantární erytrodysestezie <i>Méně časté</i> Kožní lupus erythematodes Erythema multiforme	16 (1,8) 1 (0,1) 1 (0,1)	0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0)	0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace <i>Velmi časté</i>			

Třídy orgánových systémů Četnost Preferovaný termín^a (PT)	Všechny stupně n (%)	Stupeň 3 n (%)	Stupeň 4 n (%)
Únava	362 (41,5)	23 (2,6)	2 (0,2)
Astenie	118 (13,5)	14 (1,6)	1 (0,1)
Pyrexie	115 (13,2)	1 (0,1)	0 (0,0)
Vyšetření			
<i>Velmi časté</i>			
Zvýšení ALT ¹	92 (10,6)	18 (2,1)	1 (0,1)
Zvýšení AST ²	99 (11,4)	25 (2,9)	0 (0,0)
<i>Časté</i>			
Zvýšení kreatininu v séru	57 (6,5)	3 (0,3)	2 (0,2)

ALT = a laninaminotransferáza; AST = aspartátaminotransferáza; ILD = intersticiální plicní proces; n = počet pacientů.

^a PT jsou uvedeny v souladu s databází MedDRA 17.1.

^b Infekce zahrnují všechny PT, které jsou součástí třídy orgánových systémů Infekce a infestace.

^c Neutropenie zahrnuje následující PT: neutropenie, snížení počtu neutrofilů.

^d Leukopenie zahrnuje následující PT: leukopenie, snížení počtu leukocytů.

^e Anemie zahrnuje následující PT: anemie, snížení hemoglobinu, snížení hematokritu.

^f Trombocytopenie zahrnuje následující PT: trombocytopenie, snížení počtu trombocytů.

^g Stomatitida zahrnuje následující PT: aftózní stomatitida, cheilitida, glositida, glosodynie, vřed v ústech, zánět sliznice, bolest úst, orofaryngeální diskomfort, orofaryngeální bolest, stomatitida.

^h Vyrážka zahrnuje následující PT: vyrážka, makulopapulózní vyrážka, svědivá vyrážka, erytematózní vyrážka, papulózní vyrážka, dermatitida, akneiformní dermatitis, toxická kožní erupce.

ⁱ ILD/pneumonitida zahrnuje jakékoli hlášené PT, které jsou součástí standardizovaného dotazu MedDRA (SMQ) Intersticiální plicní proces (úzké vyhledávání).

^j Žilní tromboembolismus zahrnuje následující PT: plicní embolie, embolizace, hluboká žilní trombóza, periferní embolizace, trombóza.

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

Abnormality v laboratorních hodnotách	Palbociklib plus letrozol nebo fulvestrant			Srovnávací ramena*		
	Všechny stupně %	Stupeň 3 %	Stupeň 4 %	Všechny stupně %	Stupeň 3 %	Stupeň 4 %
Snížení počtu leukocytů	97,4	41,8	1,0	26,2	0,2	0,2
Snížení počtu neutrofilů	95,6	57,5	11,7	17,0	0,9	0,6
Zvýšení kreatininu v séru	95,5	1,6	0,3	86,8	0,0	0,0
Anemie	80,1	5,6	N/A	42,1	2,3	N/A
Snížení počtu trombocytů	65,2	1,8	0,5	13,2	0,2	0,0
Zvýšení AST	55,5	3,9	0,0	43,3	2,1	0,0
Zvýšení ALT	46,1	2,5	0,1	33,2	0,4	0,0

AST = aspartátaminotransferáza; ALT = a laninaminotransferáza; n = počet pacientů; N/A = není k dispozici. Poznámka: Laboratorní hodnoty jsou klasifikovány podle stupňů závažnosti dle stupnice NCI CTCAE verze 4.0.

* letrozol nebo fulvestrant

Popis vybraných nežádoucích účinků

V souhrnu byla neutropenie jakéhokoli stupně bez ohledu na kombinaci hlášena u 716 (82,1 %) pacientů dostávajících palbociklib, neutropenie stupně 3 byla hlášena u 500 (57,3 %) pacientů a neutropenie stupně 4 u 97 (11,1 %) pacientů (viz tabulka 4).

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

Febrilní neutropenie byla hlášena u 0,9 % pacientů léčených palbociklibem v kombinaci s fulvestrantem a u 1,7 % pacientů léčených palbociklibem v kombinaci s letrozolem.

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

Pediatrická populace

Palbociklib v kombinaci s chemoterapií byl hodnocen u 79 pediatrických pacientů se solidními tumory včetně relabujícího/refrakterního Ewingova sarkomu (EWS) ve studii A5481092 (viz bod 5.1). Bezpečnostní profil palbociklibu u pediatrické populace byl v souladu se známým bezpečnostním profilem u dospělé populace.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, inhibitory proteinkináz, ATC kód: L01EF01.

Mechanismus účinku

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

Farmakodynamické účinky

Prostřednictvím inhibice CDK4/6 palbociklib snižoval buněčnou proliferaci zablokováním progresu buněk z fáze G1 do S fáze buněčného cyklu. Testování palbociklibu na panelu buněčných linií molekulárně profilovaného karcinomu prsu odhalilo vysokou účinnost na lumenální karcinom prsu, především ER-pozitivní karcinom prsu. Při testování v preklinických modelech bylo zjištěno, že ztráta retinoblastomu (Rb) byla spojena s nižší citlivostí k palbociklibu. Nicméně v následném sledování studie s čerstvými vzorky tumoru nebyl pozorován vztah mezi expresí RB1 a odpovědí tumoru. Podobně nebyl pozorován vztah při hodnocení odpovědi na palbociklib u *in vivo* modelů s xenografty pocházejícími od pacientů (PDX modely). Dostupné klinické údaje jsou uvedeny v bodu klinické účinnosti a bezpečnosti (viz bod 5.1).

Srdeční elektrofyziologie

Účinek palbociklibu na QT interval s korekcí na srdeční frekvenci (QTc) byl hodnocen pomocí časově odpovídajících EKG vyhodnocujících změnu oproti výchozímu stavu a odpovídajících

farmakokinetických údajů od 77 pacientů s pokročilým karcinomem prsu. Palbociklib neprodloužil QTc na klinicky významnou míru při doporučené denní dávce 125 mg (režim 3/1).

Klinická účinnost a bezpečnost

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

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

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

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

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

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

K datu uzavření sběru údajů 26. února 2016 splnila studie svůj primární cílový parametr zlepšení PFS. Pozorovaný poměr rizik (HR – *hazard ratio*) byl 0,576 (95% interval spolehlivosti [CI]: 0,463–0,718) ve prospěch palbociklibu s letrozolem s jednostrannou p-hodnotou stratifikovaného log-rank testu $< 0,000001$. Po dalších 15 měsících následného sledování (datum uzavření sběru údajů: 31. květen 2017) byla provedena aktualizovaná analýza primárních a sekundárních cílových parametrů. Celkem bylo pozorováno 405 příhod PFS; 245 příhod (55,2 %) v rameni palbociklibu s letrozolem a 160 (72,1 %) ve srovnávacím rameni.

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

Tabulka 6. Studie PALOMA-2 (populace se záměrem léčit [*intent-to-treat*, ITT]) – výsledky účinnosti na základě primárního a aktualizovaného data uzavření sběru údajů

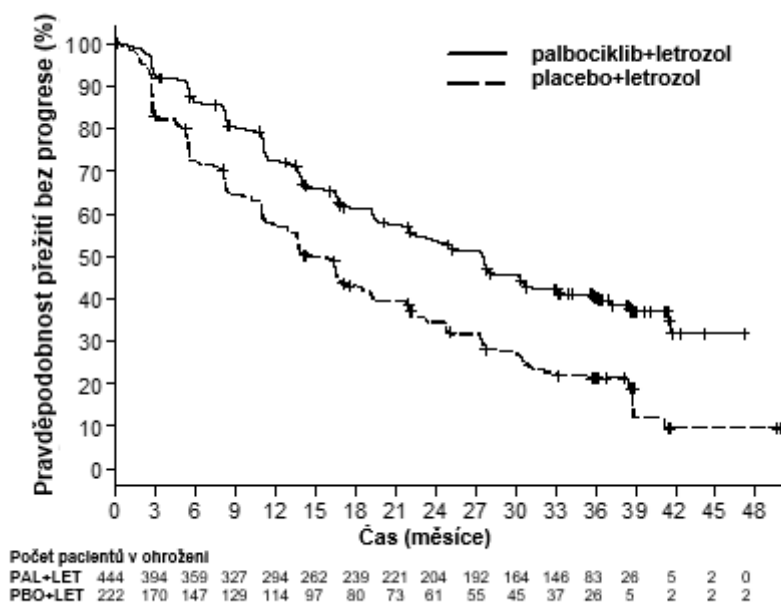
	Primární analýza (datum uzavření sběru údajů dne 26. února 2016)		Aktualizovaná analýza (datum uzavření sběru údajů dne 31. května 2017)	
	Palbociklib s letrozolem (n = 444)	Placebo s letrozolem (n = 222)	Palbociklib s letrozolem (n = 444)	Placebo s letrozolem (n = 222)
Přežití bez progresse dle zhodnocení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

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

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

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

Obrázek 1. Kaplanův-Meierův graf přežití bez progresse (zhodnocení zkoušejícím, populace *intent-to-treat*) – studie PALOMA-2 (31. května 2017)



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

Byla provedena série analýz PFS u předem specifikovaných podskupin na základě prognostických faktorů a výchozích parametrů s cílem prozkoumat vnitřní konzistenci účinku léčby. Bylo pozorováno snížení rizika progresse onemocnění nebo úmrtí ve prospěch ramene s palbociklibem a letrozolem ve

všech jednotlivých podskupinách pacientek definovaných podle stratifikačních faktorů a výchozích parametrů v primární a aktualizované analýze.

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

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

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

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

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

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

Výsledky konečné analýzy OS ze studie PALOMA-2 jsou uvedeny v tabulce 8. Po mediánu doby sledování 90 měsíců nebyly konečné výsledky OS statisticky významné. Kaplanův-Meierův graf OS je vyobrazen na obrázku 2.

Tabulka 8. PALOMA-2 (populace *intent-to-treat*) – konečné výsledky celkového přežití
Konečný údaj celkového přežití (OS)
(uzavření sběru údajů 15. listopadu 2021)

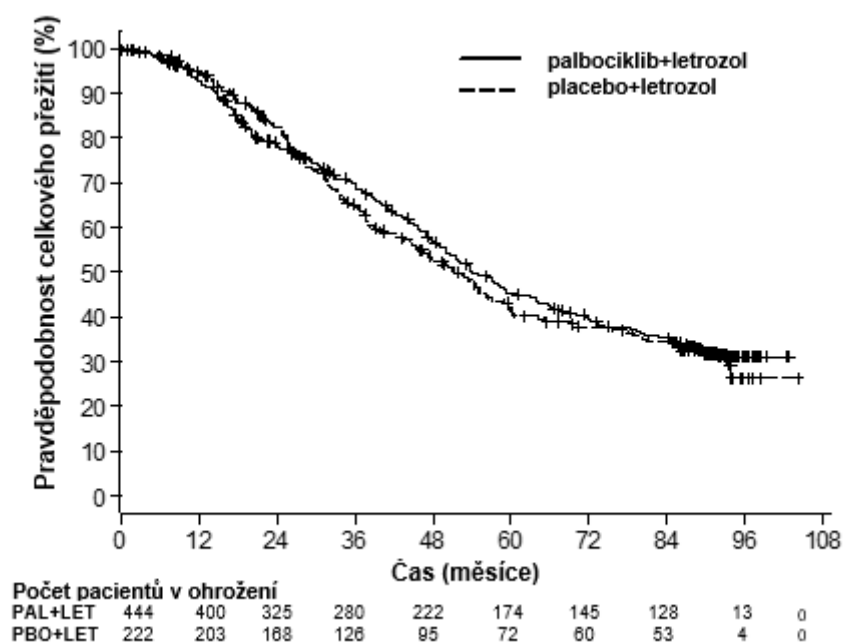
	Palbociklib plus letrozol (n = 444)	Placebo plus letrozol (n = 222)
Počet příhod (%)	273 (61,5)	132 (59,5)
Počet subjektů zůstávajících ve sledování (%)	112 (25,2)	43 (19,4)
Medián OS (měsíce [95% CI])	53,9 (49,8; 60,8)	51,2 (43,7; 58,9)
Poměr rizik (95% CI) a p-hodnota [†]	0,956 (0,777; 1,177), p = 0,6755 ^{†*}	

CI = interval spolehlivosti.

* Statisticky nevýznamné.

† 2stranná p-hodnota log-rank testu stratifikovaného dle místa onemocnění (viscerální vs. neviscerální) na základě randomizace.

Obrázek 2. Kaplanův-Meierův graf celkového přežití (populace *intent-to-treat*) - PALOMA-2



PAL = palbociclib; LET = letrozol; PBO = placebo.

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

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

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

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

Pacientky byly rovnoměrně rozděleny podle základních demografických a prognostických parametrů mezi rameno s palbociclibem plus fulvestrantem a rameno s placebem plus fulvestrantem. Medián věku pacientek zahrnutých do této studie byl 57 let (rozmezí 29–88). V každém léčebném ramenu byla

většina pacientek bělošek, měla zdokumentovanou senzitivitu na předchozí hormonální léčbu a byla v postmenopauze.

Přibližně 20 % pacientek byla v pre/perimenopauze. Všechny pacientky podstoupily předchozí systémovou léčbu a většina pacientek v každém léčebném ramenu podstoupila předchozí režim chemoterapie kvůli své primární diagnóze. Více než polovina (62 %) měla funkční stav podle škály ECOG PS 0, 60 % mělo viscerální metastázy a 60 % podstoupilo více než 1 předchozí hormonální režim kvůli své primární diagnóze.

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

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

Novější aktualizace údajů účinnosti je uvedena v tabulce 9.

Při mediánu doby sledování 45 měsíců byla provedena konečná analýza OS, a to na základě 310 příhod (60 % randomizovaných pacientek). Ve srovnání s ramenem placebo s fulvestrantem byl v rameni palbociklibu s fulvestrantem pozorován 6,9měsíční rozdíl v mediánu OS. Tento výsledek nebyl statisticky významný s ohledem na předem specifikovanou hladinu významnosti 0,0235 (1stranná). V rameni placebo s fulvestrantem podstoupilo 15,5 % randomizovaných pacientek léčbu palbociklibem a jinými inhibitory CDK jako následnou léčbu po progresi onemocnění.

Výsledky zkoušejícím stanoveného PFS a konečné údaje OS ze studie PALOMA-3 jsou uvedeny v tabulce 9. Příslušné Kaplanovy-Meierovy křivky jsou znázorněny na obrázcích 3 a 4.

Tabulka 9. Výsledky účinnosti – studie PALOMA-3 (zhodnocení zkoušejícím, populace intent-to-treat)

	Aktualizovaná analýza (datum uzavření údajů 23. říjen 2015)	
	Palbociklib s fulvestrantem (n=347)	Placebo s fulvestrantem (n=174)
Přežití bez progrese (PFS)		
Počet příhod (%)	200 (57,6)	133 (76,4)
Medián [měsíce (95% CI)]	11,2 (9,5; 12,9)	4,6 (3,5; 5,6)
Poměr rizik (95% CI) a p-hodnota	0,497 (0,398; 0,620), p<0,000001	
Sekundární cílové parametry účinnosti		
OR [% (95% CI)]	26,2 (21,7; 31,2)	13,8 (9,0; 19,8)
OR (měřitelné onemocnění) [% (95% CI)]	33,7 (28,1; 39,7)	17,4 (11,5; 24,8)
CBR [% (95% CI)]	68,0 (62,8; 72,9)	39,7 (32,3; 47,3)
Konečný údaj celkového přežití (OS) (datum uzavření sběru údajů: 13. dubna 2018)		
Počet příhod (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Medián [měsíce (95% CI)]	34,9 (28,8; 40,0)	28,0 (23,6; 34,6)
Poměr rizik (95% CI) a p-hodnota [†]	0,814 (0,644; 1,029) p = 0,0429 ^{†*}	

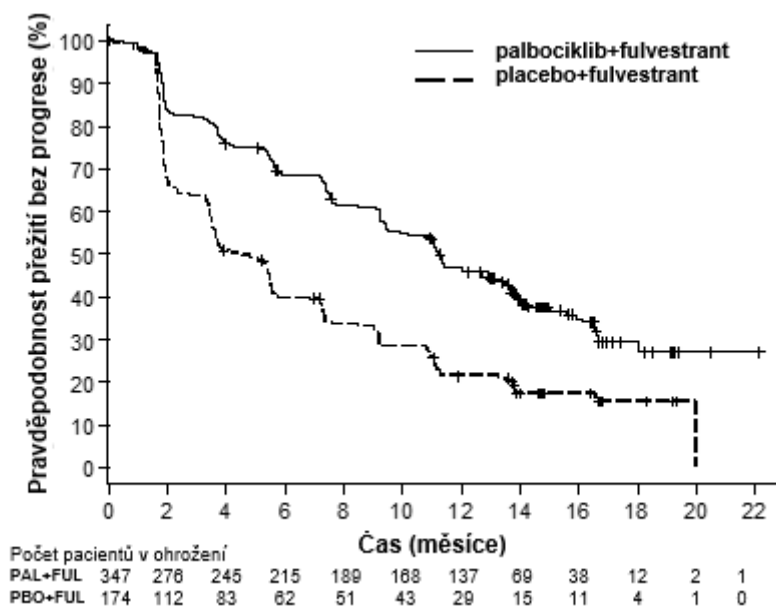
CBR = klinický benefit; CI = interval spolehlivosti; n = počet pacientů; OR = objektivní odpověď.

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

* Není statisticky významné.

† 1stranná p-hodnota log-rank testu stratifikovaného dle přítomnosti viscerálních metastáz a senzitivity na předchozí endokrinní léčbu na základě randomizace.

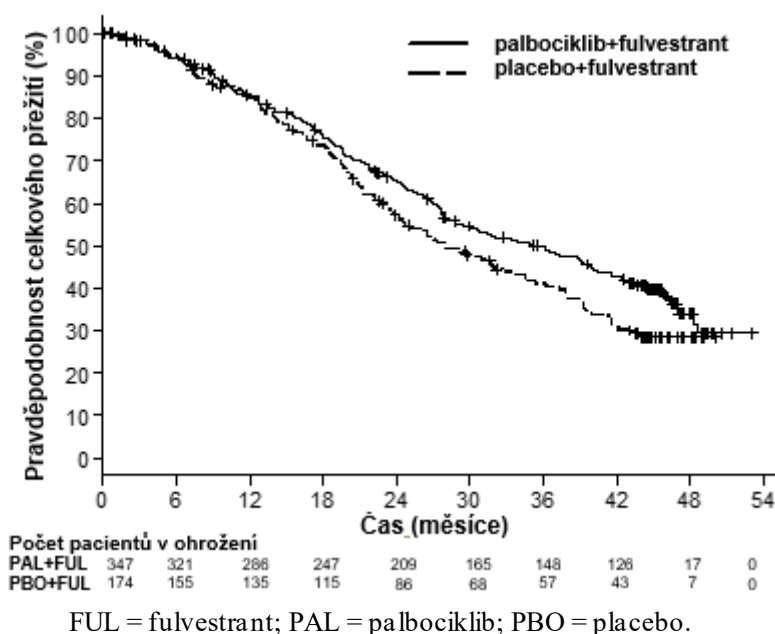
Obrázek 3. Kaplanův–Meierův graf přežití bez progresce (zhodnocení zkoušejícím, populace *intent-to-treat*) – studie PALOMA-3 (datum uzavření sběru údajů: 23. října 2015)



FUL = fulvestrant; PAL = palbociklib; PBO = placebo.

Bylo pozorováno snížení rizika progresce onemocnění nebo úmrtí v rameni s palbociklibem plus fulvestrantem ve všech jednotlivých podskupinách pacientek definovaných podle stratifikačních faktorů a výchozích parametrů. To bylo patrné u pre-/perimenopauzálních žen (HR 0,46 [95% CI: 0,28; 0,75]) a postmenopauzálních žen (HR 0,52 [95% CI: 0,40; 0,66]) a pacientek s viscerální lokalizací metastazujícího onemocnění (HR 0,50 [95% CI: 0,38; 0,65]) a pacientek s neviscerální lokalizací metastazujícího onemocnění (HR 0,48 [95% CI: 0,33; 0,71]). Přínos byl rovněž pozorován bez ohledu na linie předchozí léčby v případě metastazujícího onemocnění, ať už šlo o linii 0 (HR 0,59 [95% CI: 0,37; 0,93]), 1 (HR 0,46 [95% CI: 0,32; 0,64]), 2 (HR 0,48 [95% CI: 0,30; 0,76]) nebo ≥ 3 (HR 0,59 [95% CI: 0,28; 1,22]).

Obrázek 4. Kaplanův-Meierův graf celkového přežití (populace *intent-to-treat*) – studie PALOMA-3 (datum uzavření sběru údajů: 13. dubna 2018)



Další hodnocené účinnostní parametry (OR a TTR) v podskupinách pacientek s nebo bez viscerálního postižení jsou zobrazeny v tabulce 10.

Tabulka 10. Výsledky účinnosti u onemocnění s viscerálním a bez viscerálního postižení ve studii PALOMA-3 (*intent-to-treat* populace)

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

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

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

Doba do zhoršení byla předem specifikována jako doba mezi vstupem do studie a prvním výskytem ≥ 10 bodového zvýšení skóre příznaku bolesti od výchozí hodnoty. Přidání palbociklibu k fulvestrantu vedlo ke zlepšení příznaků ve smyslu významného prodloužení doby do zhoršení příznaku bolesti v porovnání s placebem plus fulvestrantem (medián 8,0 měsíců versus 2,8 měsíců; HR = 0,64 [95% CI 0,487; 0,846]; $p < 0,001$).

Pediatriká populace

Otevřená randomizovaná část fáze II studie A5481092 porovnávala účinnost kombinace palbociklibu s irinotekanem (IRN) a temozolomiden (TMZ) se samotnými IRN a TMZ při léčbě pediatriké

populace (ve věku od 2 do < 18 let) a mladých dospělých (ve věku od 18 do 20 let) s relabujícím/refrakterním EWS, pro které není k dispozici standardní léčba.

Byla provedena předem specifikovaná předběžná analýza na základě 33 případů přežití bez události (*event free survival*, EFS) (61,1 % z 54 účastníků). Pozorovaná HR pro palbociklib + IRN + TMZ v porovnání se samotnými IRN + TMZ byla 2,03 (95% CI: 0,902; 4,572; stratifikovaná jednostranná p-hodnota = 0,9621).

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Absorpce

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

Vliv stravy

V porovnání s tabletami palbociklibu podávanými po nočním lačnění se v případě, že byly tablety palbociklibu podány současně s vysoce tučným a vysoce kalorickým jídlem (přibližně 800 až 1 000 kalorií, přičemž 150 kalorií pocházelo z bílkovin, 250 ze sacharidů a 500 až 600 z tuků), hodnoty AUC_{inf} a C_{max} palbociklibu zvýšily o 22 % a 26 % a v případě, že byly tablety palbociklibu podány současně se středně tučným a standardně kalorickým jídlem (přibližně 500 až 700 kalorií, přičemž 75 až 105 kalorií pocházelo z bílkovin, 250 až 350 ze sacharidů a 175 až 245 z tuků), o 9 % a 10 %. Na základě těchto výsledků lze tablety palbociklibu užívat s jídlem nebo bez jídla.

Distribuce

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

Biotransformace

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

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

Eliminace

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

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

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

Zvláštní populace

Věk, pohlaví a tělesná hmotnost

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

Pediatrická populace

Expozice palbociklibu u dětí, dospívajících a mladých dospělých s relabujícími/refrakterními solidními tumory byla podobná u všech věkových skupin (ve věku ≤ 6 let, > 6 až < 12 let, ≥ 12 až < 18 let a ≥ 18 let) v rozsahu dávek 55–95 mg/m² (dávkování palbociklibu normalizované dle BSA) podávaných perorálně jednou denně od 1. dne do 14. dne, po kterých následovalo 7 dnů bez léčby. Expozice palbociklibu v ustáleném stavu při dávce 75 mg/m² jednou denně byla u pediatrické populace podobná expozici pozorované u dospělých účastníků při schválené dávce 125 mg jednou denně (podáváno od 1. dne do 21. dne, po kterých následovalo 7 dnů bez léčby).

Porucha funkce jater

Z údajů získaných z farmakokinetických studií subjektů s různými stupni jaterní funkce bylo zjištěno, že expozice nenavázanému palbociklibu (nenavázaná AUC_{inf}) se u subjektů s lehkou poruchou funkce jater (třída A podle Childa a Pugh) snížila o 17 %, u subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater (třída B podle Childa a Pugh) se zvýšila o 34 % a u subjektů s těžkou poruchou funkce jater (třída C podle Childa a Pugh) se zvýšila o 77 % v porovnání se subjekty s normální jaterní funkcí. Maximální expozice nenavázanému palbociklibu (nenavázaná C_{max}) se v případě lehké poruchy funkce jater zvýšila o 7 %, v případě středně těžké poruchy o 38 % a v případě těžké poruchy o 72 % v porovnání se subjekty s normální jaterní funkcí. Dále na základě populační farmakokinetické analýzy, která zahrnovala 183 pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním, kde 40 pacientů mělo lehkou poruchu funkce jater na základě klasifikace Národního institutu pro výzkum rakoviny (NCI), (celkový bilirubin ≤ horní hranice normálních hodnot (ULN) a aspartátaminotransferáza (AST) > ULN nebo celkový bilirubin >1,0 až 1,5× ULN a jakákoli AST), neměla lehká porucha funkce jater žádný vliv na farmakokinetiku palbociklibu.

Porucha funkce ledvin

Z údajů získaných z farmakokinetických studií subjektů s různými stupni funkce ledvin naznačují, že celková expozice palbociklibu (AUC_{inf}) se u lehké poruchy funkce ledvin (60 ml/min ≤ Cl_{cr} < 90 ml/min) zvýšila o 39 %, u středně těžké poruchy funkce ledvin (30 ml/min ≤ Cl_{cr} < 60 ml/min) se zvýšila o 42 % a u těžké poruchy funkce ledvin (Cl_{cr} < 30 ml/min) se zvýšila o 31 % v porovnání se subjekty s normální funkcí ledvin (Cl_{cr} ≥ 90 ml/min). Maximální expozice palbociklibu (C_{max}) se v případě lehké poruchy funkce ledvin zvýšila o 17 %, v případě středně těžké poruchy o 12 % a v případě těžké poruchy o 15 % v porovnání se subjekty s normální funkcí ledvin. Dále na základě populační farmakokinetické analýzy, která zahrnovala 183 pacientů

s pokročilým nádorovým onemocněním, kde 73 pacientů mělo lehkou poruchu funkce ledvin a 29 pacientů mělo středně těžkou poruchu funkce ledvin, neměla lehká ani středně těžká porucha funkce ledvin žádný vliv na farmakokinetiku palbociklibu. Farmakokinetika palbociklibu nebyla hodnocena u pacientů vyžadujících hemodialýzu.

Etnický původ

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Primární nálezy na cílových orgánech u potkanů a psů po jednorázové a/nebo opakované dávce zahrnovaly účinky na hematolymfopoetické a samčí reprodukční orgány a pouze u potkanů účinky na kosti a aktivně rostoucí řezáky. Tyto systémové toxicity byly obecně pozorovány při klinicky relevantních expozicích na základě AUC. Byla zjištěna částečná nebo úplná reverzibilita účinků na hematolymfopoetický systém, samčí reprodukční systém a řezáky, naopak účinky na kosti nebyly po 12týdenním období bez podávání reverzibilní. Dále byly u psů na telemetrii zjištěny kardiovaskulární účinky (prodloužení QTc, snížená srdeční frekvence a prodloužený RR interval a zvýšený systolický krevní tlak) při ≥ 4 násobné lidské klinické expozici na základě C_{max} .

Kancerogenita

Palbociklib byl hodnocen z hlediska kancerogenity v 6měsíční studii u transgenních myši a ve 2leté studii u potkanů. Palbociklib neměl kancerogenní účinek na transgenní myši při dávkách až 60 mg/kg/den (hladina bez pozorovaného účinku [NOEL – *No Observed Effect Level*] byla přibližně 11násobkem klinické expozice u člověka podle AUC). Neoplastické nálezy u potkanů související s palbociklibem zahrnovaly zvýšenou incidenci nádorů mikrogliie v centrálním nervovém systému u samců při dávkách 30 mg/kg/den, zatímco u samic nebyly pozorovány žádné neoplastické nálezy při dávkách až do 200 mg/kg/den. Hodnota NOEL pro kancerogenní účinky související s palbociklibem byla 10 mg/kg/den (přibližně 2násobek klinické expozice u člověka podle AUC) u samců a 200 mg/kg/den (přibližně 4násobek klinické expozice u člověka podle AUC) u samic. Význam neoplastických nálezu u samců potkanů pro člověka není znám.

Genotoxicita

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

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

Snížení fertility

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

Na základě neklinických nálezu u potkanů a psů se má za to, že palbociklib má potenciál poškodit reprodukční funkci a fertilitu u mužů. Nálezy související s palbociklibem na varlatech, nadvarlatech,

prostatě a semenných váčcích zahrnovaly sníženou hmotnost orgánů, atrofii nebo degeneraci, hypospermii, intratubulární buněčné zbytky, sníženou motilitu a hustotu spermií a sníženou sekreci. Tyto nálezy byly pozorovány u potkanů při ≥ 9 násobných expozicích a/nebo u psů při subterapeutických expozicích v porovnání s klinickou expozicí podle AUC u člověka. Po 4týdenním období bez podávání přípravku u potkanů a 12týdenním bez podávání přípravku u psů byla pozorována částečná reverzibilita účinků na samčí reprodukční orgány. Navzdory těmto nálezům na samčích reprodukčních orgánech nebyly patrné žádné účinky na páření nebo fertilitu u samců potkanů vystavených hladinám expozice odpovídajícím 13násobku klinické expozice podle AUC u člověka.

Vývojová toxicita

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrystalická celulóza
Monohydrát laktózy
Krospovidon
Kyselina askorbová
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát

Potahová vrstva

Palbociclib Viatrix 75 mg

Hypromelóza (E 464)
Oxid titaničitý (E 171)
Triacetin (E 1518)
Červený oxid železitý (E 172)
Černý oxid železitý (E 172)

Palbociclib Viatrix 100 mg

Hypromelóza (E 464)
Oxid titaničitý (E 171)
Triacetin (E 1518)
Hlinitý lak indigokarmínu (E 132)
Žlutý oxid železitý (E 172)

Palbociclib Viatrix 125 mg

Hypromelóza (E 464)
Oxid titaničitý (E 171)
Triacetin (E 1518)
Červený oxid železitý (E 172)
Černý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

18 měsíců.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

OPA/Al/PVC/Al blistry obsahující 21 nebo 63 potahovaných tablet a kalendářní blistry obsahující 21 potahovaných tablet.

OPA/Al/PVC/Al jednodávkové blistry obsahující 21 × 1 nebo 63 × 1 potahovanou tabletu.

Bílá neprůhledná HDPE lahvička s bílým neprůhledným polypropylenovým dětským bezpečnostním šroubovacím uzávěrem a hliníkovým indukčním těsněním a vysoušedlem obsahující 100 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Viatris Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Co. Dublin
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Palbociclib Viatris 75 mg potahované tablety

EU/1/26/2039/001
EU/1/26/2039/002
EU/1/26/2039/003
EU/1/26/2039/004
EU/1/26/2039/005
EU/1/26/2039/006

Palbociclib Viatris 100 mg potahované tablety

EU/1/26/2039/007
EU/1/26/2039/008
EU/1/26/2039/009
EU/1/26/2039/010

EU/1/26/2039/011
EU/1/26/2039/012

Palbociclib Viatris 125 mg potahované tablety

EU/1/26/2039/013
EU/1/26/2039/014
EU/1/26/2039/015
EU/1/26/2039/016
EU/1/26/2039/017
EU/1/26/2039/018

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: {DD měsíc RRRR}

Datum posledního prodloužení registrace: {DD měsíc RRRR}

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží

Mylan Hungary Kft.

Mylan utca. 1, H-2900 Komárom, Maďarsko

Mylan Germany GmbH,

Benzstrasse 1, Bad Homburg, 61352, Německo

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA – 75MG TABLETY (BLISTRY A LAHVIČKA)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Palbociclib Viatrix 75 mg potahované tablety
palbociklib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna tableta obsahuje 75 mg palbociklibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Více viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

21 potahovaných tablet
63 potahovaných tablet
21 × 1 potahovaná tableta
63 × 1 potahovaná tableta
100 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Viatris Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Co. Dublin
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/26/2039/001	21 tablet (blistr)
EU/1/26/2039/002	63 tablet (blistr)
EU/1/26/2039/003	21 tablet (jednodávkový blistr)
EU/1/26/2039/004	63 tablet (jednodávkový blistr)
EU/1/26/2039/005	21 tablet (kalendářní blistr)
EU/1/26/2039/006	100 tablet (lahvička)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

palbociclib viatris 75 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA LAHVIČCE – 75MG TABLETY (s krabičkou)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Palbociclib Viatrix 75 mg potahované tablety
palbociklib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 75 mg palbociklibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Více viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta
100 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Co. Dublin
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/26/2039/006 100 tablet (lahvička)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD****18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR – 75MG TABLETY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Palbociclib Viaris 75 mg tablety
palbociklib

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Viatris Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

JEDNODÁVKOVÝ BLISTR – 75MG TABLETY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Palbociclib Viatris 75 mg tablety
palbociklib

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Viatris Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

KALENDÁRNÍ BLISTR – 75MG TABLETY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Palbociclib Viatrix 75 mg tablety
palbociklib

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Viatrix Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Po, Út, St, Čt, Pá, So, Ne

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA – 100MG TABLETY (BLISTRY A LAHVIČKA)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Palbociclib Viatris 100 mg potahované tablety
palbociklib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna tableta obsahuje 100 mg palbociklibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Více viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

21 potahovaných tablet
63 potahovaných tablet
21 × 1 potahovaná tableta
63 × 1 potahovaná tableta
100 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Viatris Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Co. Dublin
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/26/2039/007	21 tablet (blistr)
EU/1/26/2039/008	63 tablet (blistr)
EU/1/26/2039/009	21 tablet (jednodávkový blistr)
EU/1/26/2039/010	63 tablet (jednodávkový blistr)
EU/1/26/2039/011	21 tablet (kalendářní blistr)
EU/1/26/2039/012	100 tablet (lahvička)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

palbociclib viatris 100 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA LAHVIČCE – 100MG TABLETY (s krabičkou)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Palbociclib Viatrix 100 mg potahované tablety
palbociklib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 100 mg palbociklibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Více viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta
100 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Co. Dublin
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/26/2039/012 100 tablet (lahvička)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD****18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR – 100MG TABLETY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Palbociclib Viatris 100 mg tablety
palbociklib

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Viatris Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

JEDNODÁVKOVÝ BLISTR – 100MG TABLETY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Palbociclib Viatris 100 mg tablety
palbociklib

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Viatris Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

KALENDÁŘNÍ BLISTR – 100MG TABLETY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Palbociclib Viatriis 100 mg tablety
palbociklib

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Viatriis Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Po, Út, St, Čt, Pá, So, Ne

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA – 125MG TABLETY (BLISTRY A LAHVIČKA)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Palbociclib Viatris 125 mg potahované tablety
palbociklib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna tableta obsahuje 125 mg palbociklibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Více viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

21 potahovaných tablet
63 potahovaných tablet
21 × 1 potahovaná tableta
63 × 1 potahovaná tableta
100 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Viatris Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Co. Dublin
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/26/2039/013	21 tablet (blistr)
EU/1/26/2039/014	63 tablet (blistr)
EU/1/26/2039/015	21 tablet (jednodávkový blistr)
EU/1/26/2039/016	63 tablet (jednodávkový blistr)
EU/1/26/2039/017	21 tablet (kalendářní blistr)
EU/1/26/2039/018	100 tablet (lahvička)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

palbociclib viatris 125 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA LAHVIČCE – 125MG TABLETY (s krabičkou)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Palbociclib Viatrix 125 mg potahované tablety
palbociklib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 125 mg palbociklibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Více viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta
100 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Co. Dublin
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/26/2039/018 100 tablet (lahvička)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD****18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR – 125MG TABLETY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Palbociclib Viatris 125 mg tablety
palbociklib

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Viatris Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

JEDNODÁVKOVÝ BLISTR – 125MG TABLETY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Palbociclib Viatris 125 mg tablety
palbociklib

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Viatris Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

KALENDÁŘNÍ BLISTR – 125MG TABLETY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Palbociclib Viatriis 125 mg tablety
palbociklib

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Viatriis Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Po, Út, St, Čt, Pá, So, Ne

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Palbociclib Viatris 75 mg potahované tablety Palbociclib Viatris 100 mg potahované tablety Palbociclib Viatris 125 mg potahované tablety palbociklib

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Palbociclib Viatris a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Palbociclib Viatris užívat
3. Jak se přípravek Palbociclib Viatris užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Palbociclib Viatris uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Palbociclib Viatris a k čemu se používá

Přípravek Palbociclib Viatris je protinádorový léčivý přípravek obsahující léčivou látku palbociklib.

Palbociklib působí tak, že blokuje proteiny (bílkoviny) zvané cyklin-dependentní kinázy 4 a 6, které regulují růst a dělení buněk. Blokování těchto proteinů může zpomalit růst nádorových buněk a oddálit zhoršování Vašeho onemocnění.

Přípravek Palbociclib Viatris se používá k léčbě pacientů/pacientek s určitými typy karcinomu (nádorového onemocnění) prsu (s pozitivními hormonálními receptory a negativním receptorem typu 2 lidského epidermálního růstového faktoru), které se rozšířilo mimo původní nádor a/nebo do dalších orgánů. Podává se společně s inhibitory aromatázy nebo fulvestrantem, které se používají jako hormonální protinádorová léčba.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Palbociclib Viatris užívat

Neužívejte přípravek Palbociclib Viatris

- jestliže jste alergický(á) na palbociklib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- Během užívání přípravku Palbociclib Viatris se vyhněte užívání přípravků, které obsahují třezalku tečkovanou, což je rostlinný přípravek používaný k léčbě lehké deprese a úzkosti.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Palbociclib Viatris se porad'te se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Přípravek Palbociclib Viatris může snižovat počet bílých krvinek a oslabovat imunitní systém. Proto můžete být během užívání přípravku Palbociclib Viatris více ohrožen(a) vznikem infekce.

Pokud zaznamenáte známky nebo příznaky infekce, jako jsou zimnice nebo horečka, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře.

Během léčby budete pravidelně podstupovat krevní testy ke kontrole, zda přípravek Palbociclib Viatrix neovlivňuje Vaše krvinky (bílé krvinky, červené krvinky a krevní destičky).

Přípravek Palbociclib Viatrix může způsobit krevní sraženiny v žilách. Pokud zaznamenáte známky nebo příznaky krevních sraženin v žilách, jako jsou bolest nebo ztuhlost, otok a zarudnutí postižené dolní (nebo horní) končetiny, bolest na hrudi, dušnost nebo točení hlavy, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře.

Během léčby přípravkem Palbociclib Viatrix může dojít k vážnému či život ohrožujícímu zánětu plic, který může vést až k úmrtí. Pokud zaznamenáte kterýkoli z následujících příznaků či dojde k jejich zhoršení, ihned to sdělte svému lékaři:

- Ztížené dýchání nebo dušnost.
- Suchý kašel.
- Bolest na hrudi.

Děti a dospívající

Přípravek Palbociclib Viatrix se nesmí používat u dětí nebo dospívajících (do 18 let).

Další léčivé přípravky a přípravek Palbociclib Viatrix

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Přípravek Palbociclib Viatrix může ovlivňovat způsob, jakým působí jiné léčivé přípravky.

Především následující přípravky mohou zvyšovat riziko nežádoucích účinků přípravku Palbociclib Viatrix:

- Lopinavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, telaprevir a sachinavir používané k léčbě infekce HIV/AIDS.
- Antibiotika klarithromycin a telithromycin používaná k léčbě bakteriálních infekcí.
- Vorikonazol, itrakonazol, ketokonazol a posakonazol používané k léčbě plísňových infekcí.
- Nefazodon používaný k léčbě deprese.

Následující léčivé přípravky mohou mít při podávání s přípravkem Palbociclib Viatrix zvýšené riziko nežádoucích účinků:

- Chinidin obecně používaný k léčbě potíží se srdečním rytmem.
- Kolchicin používaný k léčbě dny.
- Pravastatin, simvastatin, atorvastatin, fluvastatin a rosuvastatin používané k léčbě vysokých hladin cholesterolu.
- Sulfasalazin používaný k léčbě revmatoidní artritidy.
- Alfentanil používaný jako anestetikum (ke znečítlivění) při chirurgických zákrocích; fentanyl používaný před zákroky jako analgetikum (k úlevě od bolesti) a také jako anestetikum.
- Cyklosporin, everolimus, takrolimus a sirolimus používané při orgánové transplantaci jako prevence odmítnutí transplantovaného orgánu.
- Dihydroergotamin a ergotamin používané k léčbě migrény.
- Pimozid používaný k léčbě schizofrenie a chronické psychózy.

Následující léčivé přípravky mohou snižovat účinnost přípravku Palbociclib Viatrix:

- Karbamazepin a fenytoin používané k zastavení epileptických záchvatů nebo záchvatů křečí.
- Enzalutamid k léčbě karcinomu prostaty.
- Rifampin používaný k léčbě tuberkulózy (TBC).
- Třezalka tečkovaná, rostlinný přípravek používaný k léčbě lehké deprese a úzkosti.

Přípravek Palbociclib Viatris s jídlem a pitím

Tablety přípravku Palbociclib Viatris lze užívat s jídlem nebo bez jídla.

Během užívání přípravku Palbociclib Viatris se vyvarujte grapefruitům a grapefruitové šťávě, protože mohou zvyšovat výskyt nežádoucích účinků přípravku Palbociclib Viatris.

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná, nemáte přípravek Palbociclib Viatris užívat.

Během užívání přípravku Palbociclib Viatris nemáte otěhotnět.

Pokud existuje možnost, že byste mohla Vy nebo Vaše partnerka otěhotnět, proberte se svým lékařem otázku antikoncepce.

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Ženy ve věku, kdy mohou otěhotnět, které užívají tento přípravek, nebo jejich partneři, musí používat vhodnou antikoncepci (např. dvoubariérovou, jako je kondom a pesar). Tuto metodu musí používat během léčby a ještě nejméně 3 týdny po ukončení léčby (pokud jde o ženy) a nejméně 14 týdnů (pokud jde o muže).

Kojení

Během užívání přípravku Palbociclib Viatris nekojte. Není známo, zda se přípravek Palbociclib Viatris vylučuje do mateřského mléka.

Plodnost

Palbociclib může snižovat plodnost mužů.

Muži proto mohou před zahájením užívání přípravku Palbociclib Viatris zvážit uschování spermatu.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Velmi častý nežádoucí účinek přípravku Palbociclib Viatris je únava. Pokud se cítíte neobvykle unavený(á), buďte při řízení dopravních prostředků nebo při obsluze strojů obzvlášť opatrný(á).

Palbociclib Viatris obsahuje laktózu

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu (nacházející se v mléce nebo mléčných výrobcích). Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poradte se se svým lékařem, než začnete tento přípravek užívat.

3. Jak se přípravek Palbociclib Viatris užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka přípravku Palbociclib Viatris je 125 mg jednou denně po dobu 3 týdnů následovaná 1 týdnem bez užívání přípravku Palbociclib Viatris. Lékař Vám sdělí, kolik tablet přípravku Palbociclib Viatris máte užívat.

Pokud během užívání přípravku Palbociclib Viatris zaznamenáte určité nežádoucí účinky (viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“), lékař Vám může snížit jeho dávku nebo ukončit léčbu, buď dočasně, nebo trvale. Dávka může být snížena na další dostupné síly 100 mg a 75 mg.

Užívejte přípravek Palbociclib Viatris jednou denně přibližně ve stejnou dobu, s jídlem nebo bez jídla.

Polykejte tablety v celku a zapijte sklenicí vody. Tablety nekousejte ani nedrťte. Před spolknutím tablety nedělte. Pokud je tableta rozlomená, prasklá nebo jinak poškozená, nesmíte ji polykat.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Palbociclib Viatris, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) příliš mnoho přípravku Palbociclib Viatris, vyhledejte lékaře nebo ihned jeďte do nemocnice. Může být nutná akutní léčba.

Vezměte s sebou krabičku a tuto příbalovou informaci, aby lékař věděl, co užíváte.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Palbociclib Viatris

Jestliže jste vynechal(a) dávku nebo jste ji vyzvracel(a), užijte další dávku dle plánu. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou tabletu.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Palbociclib Viatris

Nepřestávejte přípravek Palbociclib Viatris užívat, pokud Vám to neřekne lékař.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Ihned se obraťte na svého lékaře, pokud máte některý z následujících příznaků:

- horečka, zimnice, slabost, dušnost, krvácení nebo snadnou tvorbu modřin, což může být známkou závažné poruchy krve,
- ztížené dýchání, suchý kašel nebo bolest na hrudi, což může být známkou zánětu plic,
- bolestivá oteklá dolní končetina, bolest na hrudi, dušnost, rychlé dýchání nebo rychlý srdeční tep, protože to mohou být známky krevních sraženin v žilách (mohou postihnout až 1 z 10 osob).

Další nežádoucí účinky u přípravku Palbociclib Viatris mohou zahrnovat:

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- infekce,
- snížení počtu bílých krvinek, červených krvinek a krevních destiček,
- pocit únavy,
- snížení chuti k jídlu,
- zánět úst a rtů (stomatitida), pocit na zvracení, zvracení, průjem,
- vyrážka,
- vypadávání vlasů,
- slabost,
- horečka,
- abnormality v krevních testech hodnotících funkci jater,
- suchá kůže.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

- horečka s poklesem počtu bílých krvinek (febrilní neutropenie),
- rozmazané vidění, zvýšené slzení, suché oko,
- změna vnímání chuti (dysgeuzie),
- krvácení z nosu,
- zarudnutí, bolest, odlupování kůže, otoky a puchýře na dlaních a/nebo chodidlech (syndrom palmoplantární erytrodysestezie [PPES]),
- abnormální výsledek krevních testů hodnotících funkci ledvin (vysoká hladina kreatininu v séru).

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 osob):

- zánět kůže způsobující červená šupinatá ložiska, který se může vyskytovat společně s bolestí v kloubech a horečkou (kožní lupus erythematodes).
- kožní reakce způsobující červené skvrny nebo fleky na kůži, které mohou vypadat jako terč (nebo střed terče) s tmavě červeným středem, který je obklopen kruhy světlejší červené barvy (erythema multiforme).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Palbociclib Viatris uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru a krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že je obal poškozený nebo jeví známky manipulace.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Palbociclib Viatris obsahuje

- Léčivou látkou je palbociclib. Palbociclib Viatris potahované tablety se dodávají v různých sílách:
 - Palbociclib Viatris 75 mg potahovaná tableta: jedna tableta obsahuje 75 mg palbociklibu.
 - Palbociclib Viatris 100 mg potahovaná tableta: jedna tableta obsahuje 100 mg palbociklibu.
 - Palbociclib Viatris 125 mg potahovaná tableta: jedna tableta obsahuje 125 mg palbociklibu.
- Dalšími složkami jsou:

Jádro tablety: mikrokrytalická celulóza, monohydrát laktózy, krospovidon, kyselina askorbová, koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát (viz bod 2 „Palbociclib Viatris obsahuje laktózu“).

Potahová vrstva:

Palbociclib Viatris 75 mg: hypromelóza (E 464), oxid titaničitý (E 171), triacetin (E 1518), červený oxid železitý (E 172), černý oxid železitý (E 172).

Palbociclib Viatris 100 mg: hypromelóza (E 464), oxid titaničitý (E 171), triacetin (E 1518), hlinitý lak indigokarmínu (E 132), žlutý oxid železitý (E 172).

Palbociclib Viatris 125 mg: hypromelóza (E 464), oxid titaničitý (E 171), triacetin (E 1518), červený oxid železitý (E 172), černý oxid železitý (E 172).

Jak přípravek Palbociclib Viatris vypadá a co obsahuje toto balení

Palbociclib Viatris 75 mg potahované tablety

Nachová, potahovaná, kulatá, bikonvexní tableta se zkosenými hranami o průměru přibližně 9,6 mm, s vyraženým označením „V“ na jedné straně a „PL1“ na druhé straně.

Palbociclib Viatris 100 mg potahované tablety

Zelená, potahovaná, oválná, bikonvexní tableta se zkosenými hranami o průměru přibližně 14,4 × 7,4 mm, s vyraženým označením „V“ na jedné straně a „PL2“ na druhé straně.

Palbociclib Viatris 125 mg potahované tablety

Fialová, potahovaná, oválná, bikonvexní tableta se zkosenými hranami o průměru přibližně 15,5 × 8,4 mm, s vyraženým označením „V“ na jedné straně a „PL3“ na druhé straně.

Obsah balení

Palbociclib Viatris 75 mg, 100 mg a 125 mg je k dispozici v:

- OPA/Al/PVC/Al baleních blistrů obsahujících 21 nebo 63 potahovaných tablet; OPA/Al/PVC/Al baleních jednodávkových blistrů obsahujících 21 × 1 nebo 63 × 1 potahovanou tabletu a v baleních kalendářních blistrů obsahujících 21 potahovaných tablet.
- bílé neprůhledné HDPE lahvičky s bílým neprůhledným polypropylenovým dětským bezpečnostním šroubovacím uzávěrem a hliníkovým indukčním těsněním s vysoušedlem obsahující 100 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Viatris Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Co. Dublin
Irsko

Výrobce

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca. 1, H-2900 Komárom, Maďarsko

Mylan Germany GmbH,
Benzstrasse 1, Bad Homburg, 61352, Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Viartis

Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika

Viartis CZ s r.o.

Tel: +420 222 004 400

Danmark*

Viartis ApS

Tlf.: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viartis Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Eesti*

Viartis OÜ

Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viartis Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

España

Viartis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: + 34 900 102 712

France*

Viartis Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viartis Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Viartis Limited

Tel: +353 1 8711600

Ísland*

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Viartis Italia S.r.l.

Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Lietuva*

Viartis UAB

Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

Viartis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Magyarország

Viartis Healthcare Kft.

Tel.: +36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: +356 21 22 01 74

Nederland

Mylan BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge*

Viartis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich*

Viartis Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

Polska

Viartis Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viartis d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viartis Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland*

Viartis Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

Κύπρος
GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Sverige*
Viatri AB
Tel: +46 (0)8 630 19 00

Latvija*
Viatri SIA
Tel: +371 676 055 80

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

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