

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Palbociclib Viatris 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Palbociclib Viatris 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Palbociclib Viatris 125 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Palbociclib Viatris 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 75 mg palbotsikliibi.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 60 mg laktoosi (monohüdraadina).

Palbociclib Viatris 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg palbotsikliibi.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 80 mg laktoosi (monohüdraadina).

Palbociclib Viatris 125 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 125 mg palbotsikliibi.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 101 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Palbociclib Viatris 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Lillad ümmargused kaksikkumerad kaldservadega õhukese polümeerikattega tabletid läbimõõduga ligikaudu 9,6 mm, mille ühel küljel on pime trükk „V“ ja teisel küljel „PL1“.

Palbociclib Viatris 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Rohelised ovaalsed kaksikkumerad kaldservadega õhukese polümeerikattega tabletid mõõtudega ligikaudu 14,4 × 7,4 mm, mille ühel küljel on pime trükk „V“ ja teisel küljel „PL2“.

Palbociclib Viatris 125 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Lillad ovaalsed kaksikkumerad kaldservadega õhukese polümeerikattega tabletid mõõtudega ligikaudu 15,5 mm × 8,4 mm, mille ühel küljel on pime trükk „V“ ja teisel küljel „PL3“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Palbociclib Viatris on näidustatud hormoonretseptor- (HR) positiivse, inimese epidermaalse kasvufaktori retseptor 2 (HER2) negatiivse, lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise rinnavähi ravis:

- kombinatsioonis aromataasi inhibiitoriga;
- kombinatsioonis fulvestrandiga naistel, kes on varem endokriinravi saanud (vt lõik 5.1).

Menopausieelses või menopausi eas naistel tuleb endokriinravi kombineerida luteiniseeriva hormooni vabastajahormooni agonistiga.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Palbociclib Viatris'ega tohib alustada ja juhendada ainult vähivastaste ravimpreparaatide kasutamiskogemusega arst.

Annustamine

Soovitav annus on 125 mg palbotsikliibi üks kord ööpäevas 21 järjestikusel päeval, millele järgneb 7-päevane ravimivaba periood (raviskeem 3/1). Täistsükli kestus on seega 28 päeva. Ravi Palbociclib Viatris'ega tuleb jätkata seni, kuni patsient saab ravimist kliinilist kasu või kuni vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni.

Manustamisel koos palbotsikliibiga tuleb aromataasi inhibiitorit manustada ravimi omaduste kokkuvõttes esitatud raviskeemi kohaselt. Menopausieelses/menopausi eas naistel tuleb palbotsikliibi ja aromataasi inhibiitori kombinatsioonravi alati kombineerida luteiniseeriva hormooni vabastajahormooni (*luteinizing hormone-releasing hormone*, LHRH) agonistiga (vt lõik 4.4).

Manustamisel koos palbotsikliibiga on fulvestrandi soovitatav annus 500 mg intramuskulaarselt 1., 15. ja 29. päeval ning seejärel üks kord kuus. Palun tutvuge fulvestrandi ravimi omaduste kokkuvõttega. Enne ravi alustamist palbotsikliibi ja fulvestrandi kombinatsiooniga ja kogu ravi kestel tuleb menopausieelses/menopausi eas naisi ravida LHRH agonistidega, vastavalt kohalikele kliinilistele tavadele.

Patsiente tuleb juhendada võtma annuseid iga päev ligikaudu samal kellaajal. Kui patsient oksendab või jätab annuse vahele, ei tohi sel päeval lisaannust võtta. Järgmine määratud annus tuleb võtta tavalisel ajal.

Annuste kohandamine

Palbociclib Viatris'e annuse kohandamisel tuleb lähtuda individuaalsest ohutusest ja taluvusest.

Mõnede kõrvaltoimete ravimisel võib vajalikuks osutuda ravimi manustamise ajutine katkestamine/edasilükkamine ja/või annuste vähendamine või lõpetamine vastavalt tabelites 1, 2 ja 3 toodud annuse vähendamise skeemidele (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Tabel 1. Soovitatavad Palbociclib Viatris'e annuse kohandamised kõrvaltoimete korral

Annuse tase	Annus
Soovitatav annus	125 mg ööpäevas
Esimene annuse vähendamine	100 mg ööpäevas
Teine annuse vähendamine	75 mg ööpäevas*

* Kui annus tuleb langetada tasemele alla 75 mg ööpäevas, tuleb ravi katkestada.

Täisvereanalüüsi andmeid tuleb jälgida enne ravi algust Palbociclib Viatris'ega, iga tsükli alguses ja esimese kahe tsükli 15. päeval, ning vastavalt kliinilisele vajadusele.

Patsientidel, kellel avaldub esimese kuue tsükli jooksul maksimaalselt 1. või 2. astme neutropeenia, tuleb järjestikuste tsüklite puhul täisvereanalüüsi andmeid jälgida iga kolme kuu järel, enne tsükli alustamist ning vastavalt kliinilisele vajadusele.

Palbociclib Viatris'ega ravi saamiseks on soovitatavad järgmised näitajad: neutrofiilide absoluutarv (*Absolute Neutrophil Counts*, ANC) $\geq 1000/\text{mm}^3$ ja trombotsüütide arv $\geq 50\,000/\text{mm}^3$.

Tabel 2. Palbociclib Viatris'e annuse kohandamine ja määramine – hematoloogilised toksilisused

CTCAE raskusaste	Annuse kohandamine
1. või 2. aste	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
3 ^a . aste	<u>Tsükli 1. päev</u> Peatada Palbociclib Viatris'e võtmine kuni seisund taandub ≤ 2. astmele ja jälgida 1 nädala jooksul täisvereanalüüsi andmeid. Kui seisund taandub ≤ 2. astmele, alustada järgmist tsüklit <i>sama annusega</i>. <u>Esimese kahe tsükli 15. päev</u> Kui 15. päeval on täheldatav 3. aste, jätkata ravi Palbociclib Viatris'ega <i>hetkel kehtiva annusega</i> kuni tsükli lõpuni ja korrata 22. päeval täisvereanalüüsi. Kui 22. päeval on täheldatav 4. aste, vt allpool toodud suuniseid 4. astme annuse kohandamise kohta. Pikaajalisel taastumisel (> 1 nädal) 3. astme neutroopeeniast või järjestikuste tsüklite 1. päeval täheldatava korduva 3. astme neutroopeenia korral tuleb kaaluda annuse vähendamist.
3. aste, ANC ^b (< 1000...500/mm ³) koos palaviku ≥ 38,5 °C ja/või infektsiooniga	Mis tahes ajahetkel Peatada Palbociclib Viatris'e võtmine, kuni seisund taandub ≤ 2. astmele. Jätkata järgmise madalama annusega.
4 ^a . aste	Mis tahes ajahetkel Peatada Palbociclib Viatris'e võtmine, kuni seisund taandub ≤ 2. astmele. Jätkata järgmise madalama annusega.

Raskusastmete määramisel on lähtutud CTCAE versioonist 4.0.

ANC = neutrofiilide absoluutarv; CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) = kõrvaltoimete terminoloogia ühtsed kriteeriumid; LLN (*Lower Limit of Normal*) = normväärtuse alumine piir.

^a. Tabel rakendub kõigile hematoloogilistele kõrvaltoimetele v.a lümfopeenia (v.a juhul, kui lümfopeenia teket seostatakse kliiniliste episoodidega, nt oportunistlikud infektsioonid).

^b. ANC: 1. aste: ANC < LLN...1500/mm³; 2. aste: ANC 1000...< 1500/mm³; 3. aste: ANC 500...< 1000/mm³; 4. aste: ANC < 500/mm³.

Tabel 3. Palbociclib Viatris'e annuse kohandamine ja määramine – mittehematoloogilised toksilisused

CTCAE raskusaste	Annuse kohandamine
1. või 2. aste	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
≥ 3. astme mittehematoloogiline toksilisus (kui püsib vaatamata ravile)	Peatada ravi, kuni sümptomid taanduvad: ≤ 1. astmele; ≤ 2. astmele (kui seda ei peeta patsiendile ohtlikuks). Jätkata järgmise madalama annusega.

Raskusastmete määramisel on lähtutud CTCAE versioonist 4.0.

CTCAE = kõrvaltoimete terminoloogia ühtsed kriteeriumid.

Ravi Palbociclib Viatris'ega tuleb täielikult lõpetada raske interstitsiaalse kopsuhaigusega (*interstitial lung disease*, ILD) / pneumoniidiga patsientidel (vt lõik 4.4).

Patsientide erirühmad

Eakad

Patsientidel vanuses ≥ 65 aastat ei ole Palbociclib Viatris'e annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Maksafunktsiooni kahjustus

Kerge või mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega (Childi-Pugh' klass A ja B) patsientidel ei ole Palbociclib Viatris'e annuse kohandamine vajalik. Raske maksafunktsiooni kahjustusega (Childi-Pugh' klass C) patsientide puhul on Palbociclib Viatris'e soovitatav annus raviskeemi 3/1 korral 75 mg üks kord ööpäevas (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Neerufunktsiooni kahjustus

Kerge, mõõduka või raske neerufunktsiooni kahjustusega (kreatiniini kliirens (*Creatinine Clearance*, CrCl) ≥ 15 ml/min) patsientidel ei ole Palbociclib Viatris'e annuse kohandamine vajalik. Hemodialüüsi vajavate patsientide kohta on andmeid piiratud hulgal, mistõttu soovitusi annustamise kohta ei ole selle patsientide populatsiooni puhul võimalik anda (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Puudub Palbociclib Viatris'e asjakohane kasutus lastel rinnakartsinoomi raviks. Palbociclib Viatris'e efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses < 18 aastat ei ole tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2.

Manustamisviis

Palbociclib Viatris on suukaudseks manustamiseks. Tablette võib võtta koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2). Palbotsikliibi ei tohi võtta koos greipfruudi ega greibimahlaga (vt lõik 4.5).

Palbociclib Viatris'e tabletid tuleb alla neelata tervelt (neid ei tohi närida, purustada ega enne allaneelamist poolitada). Tablette, mis on katki, mõranenud või mille terviklikkus on mis tahes muul viisil kahjustatud, ei tohi alla neelata.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes.

Naistepuna sisaldavate preparaatide kasutamine (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Menopausieelses/menopausi eas naised

Palbotsikliibi manustamisel kombinatsioonis aromataasi inhibiitoriga menopausieelses/menopausi eas naistele tuleb munasarjad kirurgiliselt eemaldada või LHRH agonistiga supresseerida aromataasi inhibiitorite toimemehhanismi tõttu. Palbotsikliibi manustamist koos fulvestrandiga menopausieelses/menopausi eas naistele on ainult uuritud kombinatsioonis LHRH agonistiga.

Kriitiline vistseraalne haigus

Palbotsikliibi efektiivsust ja ohutust ei ole uuritud kriitilise vistseraalse haigusega patsientidel (vt lõik 5.1).

Hematoloogilised häired

Patsientidel, kellel kujuneb välja 3. või 4. astme neutropeenias, on soovitatav esmaste ravitsükklite jooksul annuseid vahele jätta, vähendada või edasi lükata. Vajalik on vastav jälgimine (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Interstitsiaalne kopsuhaigus / pneumoniit

Palbotsikliibiga ravitavatel patsientidel võib tekkida raske, eluohtlik või surmaga lõppevILD ja/või pneumoniit, kui seda kasutada kombinatsioonis endokriinraviga.

Kõigis kliinilistes uuringutes kokku (PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3) esines palbotsikliibiga ravitud patsientidest 1,4%-l mis tahes raskusastmega ja 0,1%-l 3. raskusastmega ILD-d/pneumoniiti; 4. raskusastmega või surmaga lõppenud juhtudest ei teatatud.

Turuletulekujärgselt on täheldatud ILD/pneumoniidi täiendavaid juhtusid, sealhulgas on teatatud surmajuhtudest (vt lõik 4.8).

Patsiente tuleb jälgida ILD-le/pneumoniidile viitavate kopsusümptomite suhtes (nt hüpoksia, köha, düspnoe). Uute või süvenenud respiratoorsete sümptomitega patsientidel, kellel on ILD/pneumoniidi kahtlus, tuleb ravi palbotsikliibiga kohe katkestada ja patsiendi seisundit hinnata. Ravi palbotsikliibiga tuleb täielikult lõpetada raske ILD või pneumoniidiga patsientidel (vt lõik 4.2).

Infektsioonid

Palbotsikliib võib ravimi müelosupressiivse toime tõttu muuta patsiendid vastuvõtlikuks infektsioonidele.

Randomiseeritud kliinilistes uuringutes on palbotsikliibiga ravi saanud patsientidel teatatud infektsioonidest sagedamini kui vastava võrdlusravirühma patsientidel. 3. ja 4. astme infektsioone esines vastavalt 5,6%-l ja 0,9%-l palbotsikliibi mis tahes kombinatsioonravi saanud patsientidest (vt lõik 4.8).

Patsiente tuleb hoolikalt jälgida infektsiooni nähtude ja sümptomite suhtes ning ravida meditsiiniliselt sobival viisil (vt lõik 4.2).

Astid peavad nõustama patsiente viivitamatult teatama mis tahes palavikuepisoodidest.

Venoosne trombemboolia

Palbotsikliibiga ravitud patsientidel on teatatud venoosse trombemboolia juhtudest (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida süvaveeni tromboosi ja kopsuemboolia nähtude ja sümptomite suhtes ning ravida meditsiiniliselt sobival viisil.

Maksafunktsiooni kahjustus

Mõõduka või raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidele tuleb palbotsikliibi manustada ettevaatusega ning vajalik on toksilisuse nähtude hoolikas jälgimine (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Neerufunktsiooni kahjustus

Mõõduka või raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidele tuleb palbotsikliibi manustada ettevaatusega ning vajalik on toksilisuse nähtude hoolikas jälgimine (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Samaaegne ravi CYP3A4 inhibiitorite või indutseerijatega

Tugevad CYP3A4 inhibiitorid võivad põhjustada suurenenud toksilisust (vt lõik 4.5). Palbotsikliibiga ravi ajal tuleb vältida tugevate CYP3A4 inhibiitorite samaaegset kasutamist. Koos manustamist võib kaaluda ainult pärast võimaliku kasu ja riskide hoolikat hindamist. Kui manustamine koos tugeva CYP3A4 inhibiitoriga on möödapääsmatu, vähendage palbotsikliibi annust 75 mg-ni üks kord ööpäevas. Tugeva inhibiitori kasutamise lõpetamisel tuleb palbotsikliibi annust suurendada (pärast inhibiitori 3...5 poolväärtusaja möödumist) enne tugeva CYP3A4 inhibiitori kasutamise alustamist manustatud annusele (vt lõik 4.5).

CYP3A4 indutseerijate koos manustamine võib põhjustada palbotsikliibi ekspositsiooni langust, mis omakorda võib viia ravimi efektiivsuse vähenemiseni. Seetõttu tuleb vältida palbotsikliibi manustamist koos tugevate CYP3A4 indutseerijatega. Palbotsikliibi manustamisel koos mõõdukate CYP3A4 indutseerijatega ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 4.5).

Rasestumisvõimelised naised või nende partnerid

Rasestumisvõimelised naised või rasestumisvõimeliste naiste partnerid peavad palbotsikliibiga ravi ajal kasutama üliefektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.6).

Laktoos

See ravimpreparaat sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Palbotsikliib metaboliseerub peamiselt CYP3A ja sulfotransferaasi (SULT) ensüümi SULT2A1 vahendusel. *In vivo* on palbotsikliib nõrk ajast sõltuv CYP3A inhibiitor.

Teiste ravimite toime palbotsikliibi farmakokineetikale

CYP3A inhibiitorite toime

Itrakonasooli mitme 200 mg annuse manustamisel koos palbotsikliibi ühe 125 mg annusega suurenes palbotsikliibi üldekspositsioon (AUC_{inf}) ja maksimaalne kontsentratsioon (C_{max}) vastavalt ligikaudu 87% ja 34% võrreldes palbotsikliibi ühekordse 125 mg annuse eraldi manustamisega.

Vältida tuleb kasutamist koos tugevate CYP3A inhibiitoritega, sealhulgas, kuid mitte ainult, järgmistega: klaritromütsiin, indinaviir, itrakonasool, ketokonasool, lopinaviir/ritonaviir, nefasodoon, nelfinaviir, posakonasool, sakvinaviir, telapreviir, telitromütsiin, vorikonasool ning greipfruut või greibimahl (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Mõõdukate ja nõrkade CYP3A inhibiitorite kasutamisel ei ole annuse kohandamine vajalik.

CYP3A indutseerijate toime

Rifampiini mitme 600 mg annuse manustamisel koos palbotsikliibi ühe 125 mg annusega vähenesid palbotsikliibi AUC_{inf} ja C_{max} vastavalt 85% ja 70% võrreldes palbotsikliibi ühekordse 125 mg annuse eraldi manustamisega.

Vältida tuleb kasutamist koos tugevate CYP3A indutseerijatega, sealhulgas, kuid mitte ainult, järgmistega: karbamasepiin, ensalutamiid, fenütoiin, rifampiin ja naistepuna (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Mõõduka CYP3A indutseerija modafiniili mitme 400 mg annuse manustamisel koos palbotsikliibi ühe 125 mg annusega vähenesid palbotsikliibi AUC_{inf} ja C_{max} vastavalt 32% ja 11% võrreldes palbotsikliibi ühekordse 125 mg annuse eraldi manustamisega. Mõõdukate CYP3A indutseerijate kasutamisel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 4.4).

Happelisust vähendavate ravimite toime

Prootonpumba inhibiitori (PPI) rabeprasooli mitme annuse manustamine koos palbotsikliibi ühe 125 mg tabletiga tühja kõhu tingimustes ei avaldanud palbotsikliibi imendumise kiirusele ega ulatusele mingit toimet võrreldes palbotsikliibi ühe 125 mg tableti eraldi manustamisega.

Kuna H₂-retseptori antagonistid ja paiksed antatsiidid avaldavad mao happelisusele nõrgemat toimet kui PPI-d, ei ole tõenäoline, et H₂-retseptori antagonistid või paiksed antatsiidid avaldavad palbotsikliibi ekspositsioonile kliiniliselt olulist toimet.

Palbotsikliibi toime teiste ravimite farmakokineetikale

Palbotsikliib on pärast ööpäevast manustamist annuses 125 mg püsikontsentratsiooni tingimustes nõrk ajast sõltuv CYP3A inhibiitor. Palbotsikliibi mitme annuse manustamisel koos midasolaamiga

suurenesid midasolaami AUC_{inf} ja C_{max} vastavalt 61% ja 37% võrreldes midasolaami eraldi manustamisega.

Manustamisel koos palbotsikliibiga võib vajalikuks osutuda kitsa terapeutilise indeksiga tundlike CYP3A substraatide (nt alfentaniil, tsüklosporiin, dihidroergotamiin, ergotamiin, everoliimus, fentanüül, pimosiid, kinidiin, siroliimus ja takroliimus) annuste vähendamine, kuna palbotsikliib võib nende ravimite ekspositsiooni suurendada.

Palbotsikliibi ja letrosooli vahelised ravimite koostoimed

Rinnavähiga patsientidel läbi viidud kliinilise uuringu ravimitevaheliste koostoimete hindamise andmete põhjal palbotsikliibi ja letrosooli koos manustamisel ravimite koostoimeid ei ilmnenud.

Tamoksifeeni toime palbotsikliibi ekspositsioonile

Ravimitevaheliste koostoimete uuringus tervetelt meessoost osalejatelt kogutud andmed näitasid, et palbotsikliibi ekspositsioonid olid sarnased nii palbotsikliibi üksikannuse manustamisel koos tamoksifeeni mitme annusega kui ka palbotsikliibi eraldi manustamisel.

Palbotsikliibi ja fulvestrandi vahelised ravimite koostoimed

Rinnavähiga patsientidel läbi viidud kliinilise uuringu andmete põhjal palbotsikliibi ja fulvestrandi koos manustamisel kliiniliselt olulisi ravimite koostoimeid ei ilmnenud.

Palbotsikliibi ja suukaudsete rasestumisvastaste vahendite vahelised ravimite koostoimed

Palbotsikliibi ja suukaudsete rasestumisvastaste vahendite vahelisi ravimite koostoime uuringuid ei ole läbi viidud (vt lõik 4.6).

In vitro uuringud transporteritega

In vitro andmetel inhibeerib palbotsikliib eeldatavasti soolestiku P-glükoproteiini (*P-Glycoprotein*, P-gp) ja rinnavähi resistentsusvalgu (*Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP) vahendatud transporti. Seetõttu võib palbotsikliibi manustamine koos ravimitega, mis on P-gp substraadid (nt digoksiin, dabigatraan, kolhitsiin) või BCRP substraadid (nt pravastatiin, rosuvastatiin, fluvastatiin, sulfasalasiin) suurendada nende ravitoimet ja kõrvaltoimeid. *In vitro* andmetel võib palbotsikliib inhibeerida tagasihaarde transporterit OCT1 (*Organic Cationic Transporter 1*, orgaaniline katioonide transporter 1) ning seejärel suurendada selle transporteri substraatide ekspositsiooni (nt metformiin).

Palbotsikliibi ja statiinide koostoimed

Palbotsikliibi kasutamisel koos statiinidega, mis on CYP3A4 ja/või BCRP substraadid, võib statiinide kontsentratsiooni suurenemise tõttu plasmas suurened a r bdomüolüüsi tekke risk. Pärast palbotsikliibi manustamist koos simvastatiini või atorvastatiiniga on teatatud rabdomüolüüsi juhtudest, sh surmaga lõppenud juhtudest.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised / kontratseptsioon meestel ja naistel

Seda ravimit kasutavad rasestumisvõimelised naised või nende meessoost partnerid peavad ravi kestel ja vähemalt 3 nädalat (naised) või 14 nädalat (mehed) pärast ravi lõpetamist kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid (nt topeltbarjääri meetod) (vt lõik 4.5).

Rasedus

Palbotsikliibi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsed on

näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Palbotsikliibi ei tohi kasutada raseduse ajal ja rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Inimestel ega loomadel ei ole läbi viidud uuringuid hindamaks palbotsikliibi toimet piimaloomele, ravimi sisaldust rinnapiimas või toimet imetatavale lapsele. Ei ole teada, kas palbotsikliib eritub rinnapiima. Palbotsikliibi kasutavad patsiendid ei tohi imetada.

Fertiilsus

Mittekliinilistes reproduktiivsusuuringutes ei täheldatud ravimi toimet innatsüklile (emased rotid) ega rottide paaritumisele ja fertiilsusele (isas- või emasloomad). Inimeste fertiilsuse kohta aga andmed puuduvad. Mittekliinilistes ohutusuuringutes tuvastatud leiud isasloomade suguorganites (seemnetorukeste degeneratsioon munandites, munandimanuste hüpospermia, spermatoosidide liikuvuse aeglustumine ja sperma tiheduse vähenemine ning eesnäärme sekretsiooni vähenemine) viitavad võimalusele, et palbotsikliibiga ravi kahjustab isasloomade fertiilsust (vt lõik 5.3). Seetõttu on soovitatav meestel enne palbotsikliibiga ravi alustamist kaaluda sperma säilitamist.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Palbotsikliib mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Siiski võib palbotsikliib põhjustada väsimust ja patsiendid peavad olema ettevaatlikud autojuhtimisel ja masinate käsitlemisel.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Palbotsikliibi üldine ohutusprofiil tugineb HR-positiivse HER2-negatiivse kaugelearenenud või metastaatilise rinnavähi randomiseeritud kliinilistes uuringutes osalenud, palbotsikliibi ja endokriinravi kombinatsiooniga (N = 527 kombinatsioonis letrosooliga ja N = 345 kombinatsioonis fulvestrandiga) ravitud 872 patsiendi koondandmetel.

Randomiseeritud kliinilistes uuringutes palbotsikliibi saanud patsientidel kõige sagedamini teatatud ($\geq 20\%$) mis tahes raskusastme kõrvaltoimed olid neutropeenia, infektsioonid, leukopeenia, väsimus, iiveldus, stomatiit, aneemia, diarröa, alopeetsia ja trombotsütopeenia. Palbotsikliibi kõige sagedamini teatatud ($\geq 2\%$) ≥ 3 . astme kõrvaltoimed olid neutropeenia, leukopeenia, infektsioonid, aneemia, aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse suurenemine, väsimus jaalaniini aminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse suurenemine.

Randomiseeritud kliinilistes uuringutes mis tahes ravikombinatsioonis palbotsikliibi saanud patsientidest 38,4%-l tuli kõrvaltoimete tõttu annust vähendada või kohandada.

Randomiseeritud kliinilistes uuringutes mis tahes ravikombinatsioonis palbotsikliibi saanud patsientidest 5,2%-l tuli kõrvaltoimete tõttu ravi lõplikult ära jätta.

Kõrvaltoimete koondtabel

Tabelis 4 on toodud kolmes randomiseeritud uuringus esinenud kõrvaltoimete koondandmed. Palbotsikliibiga ravi mediaanne aeg kõikide koondandmete kohaselt oli lõpliku üldise elulemuse (*overall survival*, OS) analüüsi ajal 14,8 kuud.

Tabelis 5 antakse ülevaade kolme randomiseeritud uuringu koondandmete alusel täheldatud kõrvalekalletest laborianalüüside tulemustes.

Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klasside ja esinemissageduse kategooriate kaupa. Esinemissageduste kategooriad on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni

< 1/10) ja aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni < 1/100). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 4. Kõrvaltoimed kolme randomiseeritud uuringu koondandmete kohaselt (N = 872) ja turuletulekujärgsel kasutamisel

Organsüsteemi klass Esinemissagedus Eelistermin^a	Kõik raskusastmed n (%)	3. aste n (%)	4. aste n (%)
Infektsioonid ja infestatsioonid <i>Väga sage</i> Infektsioonid ^b	516 (59,2)	49 (5,6)	8 (0,9)
Vere ja lümfisüsteemi häired <i>Väga sage</i> Neutropeenia ^c Leukopeenia ^d Aneemia ^e Trombotsütopeenia ^f <i>Sage</i> Febriilne neutropeenia	716 (82,1) 424 (48,6) 258 (29,6) 194 (22,2) 12 (1,4)	500 (57,3) 254 (29,1) 45 (5,2) 16 (1,8) 10 (1,1)	97 (11,1) 7 (0,8) 2 (0,2) 4 (0,5) 2 (0,2)
Ainevahetus- ja toitumishäired <i>Väga sage</i> Söögiisu langus	152 (17,4)	8 (0,9)	0 (0,0)
Närvisüsteemi häired <i>Sage</i> Maitsetundlikkuse häired	79 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Silma kahjustused <i>Sage</i> Hägune nägemine Pisaravoolu suurenemine Silma kuivus	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)
Vaskulaarsed häired <i>Sage</i> Venoosne trombemboolia ^j	28 (3,2)	11 (1,3)	7 (0,8)
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired <i>Sage</i> Ninaverejooks ILD/pneumoniit ⁱ	77 (8,8) 12 (1,4)	0 (0,0) 1 (0,1)	0 (0,0) 0 (0,0)
Seedetrakti häired <i>Väga sage</i> Stomatiit ^g Iiveldus Kõhulahtisus Oksendamine	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)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused <i>Väga sage</i> Lööve ^h Alopeetsia Kuiv nahk <i>Sage</i> Palmoplantaarse erütrodüsesteesia sündroom <i>Aeg ajalt</i> Naha erütematoosne luupus Multiformne erüteem	158 (18,1) 234 (26,8) 93 (10,7) 16 (1,8) 1 (0,1) 1 (0,1)	7 (0,8) N/A 0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0)	0 (0,0) N/A 0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0)
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid <i>Väga sage</i> Väsimus Asteenia Pälvik	362 (41,5) 118 (13,5) 115 (13,2)	23 (2,6) 14 (1,6) 1 (0,1)	2 (0,2) 1 (0,1) 0 (0,0)

Tabel 4. Kõrvaltoimed kolme randomiseeritud uuringu koondandmete kohaselt (N = 872) ja turuletulekujärgsel kasutamisel

Organsüsteemi klass Esinemissagedus Eelistermin ^a	Kõik raskusastmed n (%)	3. aste n (%)	4. aste n (%)
Uuringud			
<i>Väga sage</i>			
Suurenenud ALAT	92 (10,6)	18 (2,1)	1 (0,1%)
Suurenenud ASAT	99 (11,4)	25 (2,9)	0 (0,0%)
<i>Sage</i>			
Vere kreatiniinisalduse suurenemine	57 (6,5)	3 (0,3)	2 (0,2)

ALAT =alaniini aminotransferaas; ASAT = aspartaadi aminotransferaas; ILD = interstitsiaalne kopsuhaigus; N/n = patsientide arv; N/A = pole kohaldatav.

^a Eelisterminid on loetletud MedDRA versiooni 17.1 kohaselt.

^b Infektsioonid hõlmab kõiki organsüsteemi klassi „Infektsioonid ja infestatsioonid” kuuluvaid eelistermineid.

^c Neutropeenia hõlmab järgmiseid eelistermineid: neutropeenia, neutrofiilide arvu vähenemine.

^d Leukopeenia hõlmab järgmiseid eelistermineid: leukopeenia, vere valgeliblede arvu vähenemine.

^e Aneemia hõlmab järgmiseid eelistermineid: aneemia, hemoglobiini (taseme) langus, hematokriti langus.

^f Trombotsütopeenia hõlmab järgmiseid eelistermineid: trombotsütopeenia, trombotsüütide arvu vähenemine.

^g Stomatiit hõlmab järgmiseid eelistermineid: aftoosne stomatiit, keiliit, glossiit, glossodüünia, suuhaavandid, limaskestade põletik, valu suus, orofarüngeaalsed vaevused, orofarüngeaalne valu, stomatiit.

^h Lööve hõlmab järgmiseid eelistermineid: lööve, makulopapulaarne lööve, sügelev lööve, erütematoosne lööve, papulaarne lööve, dermatiit, akneformne dermatiit, toksiline nahalööve.

ⁱ ILD/pneumoniit hõlmab mis tahes teatatud eelistermineid, mis kuuluvad MedDRA interstitsiaalse kopsuhaiguse (kitsas tähenduses) standarditud päringusse.

^j Venosne trombemboolia hõlmab järgmisi eelistermineid: kopsuemboolia, emboolia, süva veeni tromboos, perifeerne emboolia, tromboos.

Tabel 5. Kolme randomiseeritud uuringu koondandmete alusel täheldatud kõrvalekalded laborianalüüside tulemustes (N = 872)

Kõrvalekalded laborianalüüside tulemustes	Palbotsikliib koos letrosooli või fulvestrandiga			Võrdlusravirühmad*		
	Kõik raskus- astmed (%)	3. aste (%)	4. aste (%)	Kõik raskus- astmed (%)	3. aste (%)	4. aste (%)
Leukotsüütide hulga vähenemine	97,4	41,8	1,0	26,2	0,2	0,2
Neutrofiilide hulga vähenemine	95,6	57,5	11,7	17,0	0,9	0,6
Vere kreatiniinisalduse suurenemine	95,5	1,6	0,3	86,8	0,0	0,0
Aneemia	80,1	5,6	N/A	42,1	2,3	N/A
Trombotsüütide hulga vähenemine	65,2	1,8	0,5	13,2	0,2	0,0
Suurenenud ASAT	55,5	3,9	0,0	43,3	2,1	0,0
Suurenenud ALAT	46,1	2,5	0,1	33,2	0,4	0,0

ASAT = aspartaadi aminotransferaas; ALAT =alaniini aminotransferaas; N = patsientide arv; N/A = pole kohaldatav

Märkus. Laborianalüüside tulemuste kõrvalekalde raskusastet hinnatakse National Cancer Institute (NCI) kriteeriumide CTCAE versiooni 4.0 kohaselt.

* letrosool või fulvestrant

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kokku teatati mis tahes raskusastme neutroopeeniast palbotsikliibiga ravi saanute hulgast 716 patsiendil (82,1%) (sõltumata ravikombinatsioonist), 3. astme neutroopeeniast teatati 500 patsiendil (57,3%) ja 4. astme neutroopeeniast 97 patsiendil (11,1%) (vt tabel 4).

Mediaanne aeg mis tahes raskusastme neutroopeenia esimese episoodini oli kolme randomiseeritud kliinilise uuringu lõikes 15 päeva (12...700 päeva) ja ≥ 3 . astme neutroopeenia mediaanne kestus oli 7 päeva.

Febrilsest neutroopeeniast teatati 0,9%-l patsientidest, kes said palbotsikliibi kombinatsioonis fulvestrandiga ja 1,7%-l patsientidest, kes said palbotsikliibi kombinatsioonis letrosooliga.

Febrilsest neutroopeeniast teatati 2%-l kogu kliinilise programmi raames palbotsikliibi saanud patsientidest.

Lapsed

Uuringus A5481092 said 79 soliidtuumoritega, sh korduva või refraktaarse Ewingi sarkoomiga, last palbotsikliibi kombinatsioonis kemoteeraapiaga (vt lõik 5.1). Palbotsikliibi ohutusprofiil laste selles populatsioonis langes kokku täiskasvanute populatsiooni kohta teadaoleva ohutusprofiiliga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Palbotsikliibi üleannustamisel võib tekkida nii seedetrakti toksilisus (nt iiveldus, oksendamine) kui ka hematoloogiline toksilisus (nt neutroopeenia); mõlemal juhul on näidustatud üldtoetav ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, proteiini kinaasi inhibiitorid, ATC-kood: L01EF01.

Toimemehhanism

Palbotsikliib on tsükliinsõltuvate kinaaside (*Cyclin-Dependent Kinases*, CDK) 4 ja 6 pöörduva toimega äärmiselt selektiivne inhibiitor. Tsükliin D1 ja CDK4/6 on mitmetes raku jagunemiseni viivatest signaalradades allpool.

Farmakodünaamilised toimed

Palbotsikliib inhibeerib CDK4/6 ja piirab seega raku jagunemist, blokeerides raku progresseerumist rakutsükli faasist G1 faasi S. Palbotsikliibi testimisel molekulaarselt kirjeldatud rinnavähi rakuliinide paneelis tuvastati ravimi kõrge aktiivsus luminaalsete rinnavähkide, eriti ER-positiivsete rinnavähkide vastu. Rakuliinides näidati, et retinoblastoomi (Rb) kadu oli seotud palbotsikliibi aktiivsuse kaoga. Siiski ei ole värskeste tuumoriproovidega jätku-uuringus RB1 ekspressiooni ja tuumorvastuse vahelist seost täheldatud. Sarnaselt ei ole täheldatud seost, kui uuriti vastust palbotsikliibile patsiendi tuumorist saadud ksenograafi *in vivo* mudelitel (PDX mudelid). Saadaolevad kliinilised andmed on esitatud kliinilise efektiivsuse ja ohutuse lõigus (vt lõik 5.1).

Südame elektrofüsioloogia

Palbotsikliibi toimet südame löögisageduse järgi korrigeeritud QT-intervallile (QTc) hinnati 77 kaugelearenenud rinnavähiga patsiendil; selleks jälgiti ajaliselt vastavaid EKG muutusi võrreldes ravieelsete näitajatega ja vastavaid farmakokineetika andmeid. Palbotsikliib ei pikendanud soovitatava ööpäevase annuse 125 mg juures (raviskeem 3/1) korrigeeritud QT-intervalli kliiniliselt olulisel määral.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Randomiseeritud III faasi uuring PALOMA-2: palbotsikliib kombinatsioonis letrosooliga

Palbotsikliibi/letrosooli kombinatsioonravi ja platseebo/letrosooli efektiivsust võrreldi rahvusvahelises randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga paralleelrühmadega mitmekeskeselises uuringus, kus osalesid ER-positiivse HER2-negatiivse lokaalselt kaugelearenenud rinnavähiga naised, kes ei olnud vastuvõetlikud resektsioonile või ravikavatsusega kiiritusravile või metastaatilise rinnavähiga naised, keda ei olnud varem kaugelearenenud haiguse vastu süsteemselt ravitud.

Kokku randomiseeriti 666 menopausijärgses eas naist suhtes 2:1 palbotsikliibi/letrosooli ravirühma või platseebo/letrosooli ravirühma ning stratifitseeriti/jaotati haiguskolde asukoha (vistseraalne vs. mittevistseraalne), (neo)adjuvantravile järgneva ja haiguse taastekkele eelneva tuumorivaba intervalli (*de novo* metastaatiline vs. ≤ 12 kuud vs. > 12 kuud) ning eelnevate vähkkasvaja vastaste (neo)adjuvantsete ravitüüpide (eelnev hormoonravi vs. eelneva hormoonravi puudumine) järgi. Kaugelearenenud sümptomaatilise vistseraalse ulatusega patsiendid, kellel esines lühiajaline eluohtliku tüsistuse risk (k.a raskekujuline kontrollimata efusioon (pleura-, perikardiaalne, peritoneaalne), pulmonaalne lümfangiit, ning üle 50%-line maksahaaratus), ei olnud uuringusse värbamiseks sobilikud.

Patsiendid said määratud ravi kuni haiguse objektiivse progresseerumise, haigusseisundi sümptomaatilise halvenemise, vastuvõetamatu toksilise toime, surma või nõusoleku tagasivõtmiseni, mis iganes toimus esimesena. Üleminek ühest ravirühmast teise oli keelatud.

Palbotsikliibi/letrosooli ja platseebo/letrosooli ravirühmade patsiendid olid ravieelse demograafiliste andmete ja prognostiliste tegurite osas hästi sobivad. Uuringusse registreeritud patsientide vanuse mediaan oli 62 aastat (vahemikus 28...89 aastat). Enne kaugelearenenud rinnavähi diagnoosi oli 48,3% patsientidest saanud kemoterapiat ja 56,3% hormoonidevastast ravi (neo)adjuvantsetes tingimustes; 37,2% patsientidest oli eelneva, (neo)adjuvantsetes tingimustes teostatava süsteemse ravi kogemuseta. Suuremal osal patsientidest (97,4%) oli ravieelne metastaatiline haigus, 23,6%-l patsientidest oli ainult luukude hõlmav haigus ja 49,2%-l patsientidest oli vistseraalne haigus.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus (*Progression-Free Survival*, PFS), mille hindamisel lähtus uuringuarst soliidtuumorite ravivastuse hindamiskriteeriumide (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST) versioonist 1.1. Teiseste tulemusnäitajate hulka kuulusid objektiivne ravivastus (*Objective Response*, OR), kliinilise paranemise määr (*Clinical Benefit Response*, CBR), üldine elulemus (*Overall Survival*, OS), ohutus ja muutused elukvaliteedis (*Quality of Life*, QoL).

Andmete kogumise lõppkuupäeva 26. veebruar 2016 seisuga saavutas uuring eesmärgi esmase tulemusnäitaja (PFS) parandamise osas. Täheldatud riskitiheduste suhe (*Hazard Ratio*, HR) oli 0,576 (95% usaldusvahemik (*Confidence Interval*, CI): 0,46; 0,72) palbotsikliibi/letrosooli kasuks; stratifitseeritud logaritmilise astak testi (*log-rank test*) ühepoolne p-väärtus oli $< 0,000001$. Esmaste ja teiseste tulemusnäitajate uuendatud analüüs tehti pärast täiendavat 15-kuulist järelkontrolli (andmete kogumise lõppkuupäev 31. mai 2017). Kokku täheldati 405 PFS-i juhtu, vastavalt 245 juhtu (55,2%) palbotsikliibi/letrosooli ravirühmas ja 160 juhtu (72,1%) võrdlusravirühmas.

Tabelis 6 on esitatud efektiivsuse andmed uuringu PALOMA-2 esialgse ja uuendatud analüüsi põhjal, mida hindasid uuringuarst ja sõltumatu ülevaataja.

Tabel 6. Uuringu PALOMA-2 (ravikavatsuslik (*intent-to-treat*, ITT) populatsioon) efektiivsustulemused, mis põhinevad esmase ja uuendatud analüüsi andmetel lõppkuupäeva seisuga

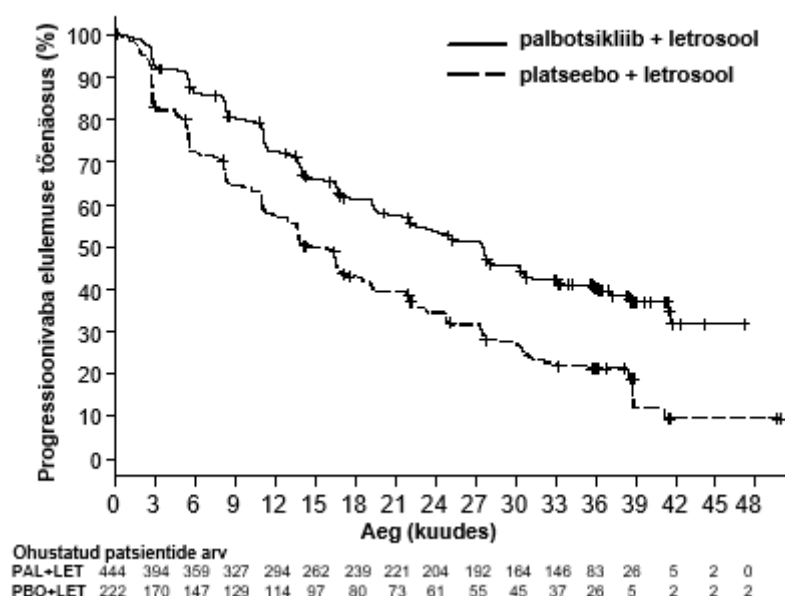
	Esmane analüüs (lõppkuupäevaga 26. veebruar 2016)		Uuendatud analüüs (lõppkuupäevaga 31. mai 2017)	
	Palbotsikliib koos letrosooliga (N =444)	Platseebo koos letrosooliga (N = 222)	Palbotsikliib koos letrosooliga (N = 444)	Platseebo koos letrosooliga (N = 222)
Progressioonivaba elulemus, uurija hinnang				
Sündmuste arv (%)	194 (43,7%)	137 (61,7%)	245 (55,2)	160 (72,1)
PFS-i mediaan [kuud (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)
Riskitiheduste suhe [(95% CI) ja p-väärtus]	0,576 (0,463; 0,718), p < 0,000001		0,563 (0,461; 0,687), p < 0,000001	
Progressioonivaba elulemus, sõltumatu hinnang				
Sündmuste arv (%)	152 (34,2%)	96 (43,2%)	193 (43,5)	118 (53,2)
PFS-i mediaan [kuud (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)
Riskitiheduste suhe (95% CI) ja ühepoolne p-väärtus	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* (mõõdetav haigus) [% (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 = patsientide arv; CI = usaldusvahemik; NE = ei ole võimalik hinnata; OR = objektiivne ravivastus; CBR = kliinilise paranemise määr; PFS = progressioonivaba elulemus.

* Teiseste tulemusnäitajate tulemused põhinevad kriteeriumide RECIST versiooni 1.1 kohaselt kinnitatud ja kinnitamata ravivastustel.

Joonisel 1 on esitatud uuendatud andmetel (lõppkuupäev 31. mai 2017) põhinevad PFS-i Kaplani-Meieri kõverad.

Joonis 1. Kaplani-Meieri progressioonivaba elulemuse kõver (uurija hinnang, ITT populatsioon) – uuring PALOMA-2 (31. mai 2017)



PAL = palbotsikliib; LET = letrosool; PBO = platseebo.

Ravitoime uuringusisese järjepidevuse uurimiseks viidi läbi seeria eelmääratletud alarühma PFS-i analüüse, kus tugineti progностilistele teguritele ja ravieelsetele näitajatele. Haiguse progresseerumise riski ja surmaohu vähenemist täheldati palbotsikliibi/letrosooli kasuks kõigis ravirühma patsientide individuaalsetes alarühmades, mille määratlemisel lähtuti esmases ja uuendatud analüüsis stratifitseerimisteguritest ja ravieelsetest näitajatest.

Andmete kogumise lõppkuupäeva 31. mai 2017 alusel täheldati riski vähenemist jätkuvalt järgmistes alarühmades: (1) kas vistseraalsete metastaasidega (HR 0,62 [95% CI: 0,47; 0,81], progressioonivaba elulemuse mediaan ([mPFS] 19,3 vs. 12,3 kuud) või vistseraalsete metastaasideta patsiendid (HR 0,50 [95% CI: 0,37; 0,67], mPFS 35,9 kuud vs. 17,0 kuud) ja (2) kas ainult luukude hõlmava haigusega (HR 0,41 [95% CI: 0,26; 0,63], mPFS 36,2 vs. 11,2 kuud) või mitte ainult luukude hõlmava haigusega patsiendid (HR 0,62 [95% CI: 0,50; 0,78], mPFS 24,2 kuud vs. 14,5 kuud). Sarnaselt täheldati haiguse progresseerumise riski ja surmaohu vähenemist palbotsikliibi/letrosooli ravirühmas 512 patsiendil, kelle kasvaja immunohistokeemia (HR 0,543 [95% CI: 0,433; 0,681], mPFS 27,4 kuud vs. 13,7 kuud) näitas positiivset Rb valgu ekspressiooni. 51 patsiendi puhul, kelle kasvaja immunohistokeemiline uuring oli negatiivne Rb valgu ekspressioonile, ei olnud erinevus ravirühmade vahel statistiliselt oluline (HR 0,868 [95% CI: 0,424; 1,777], mPFS 23,2 vs. 18,5 kuud) vastavalt palbotsikliib + letrosool ning platseebo + letrosool ravirühmades.

Efektiivsuse lisanäitajad (OR ja aeg esimese tuumorvastuseni (*time to response*, TTR)), mida hinnati patsientide alarühmades vistseraalse või mittevistseraalse haigusega (põhinevad andmete kogumise lõppkuupäeva 31. mai 2017 uuendatud andmetel), on toodud tabelis 7.

Tabel 7. Uuringu PALOMA-2 efektiivsustulemused vistseraalse või mittevistseraalse haigusega patsientidel (ITT populatsioon, andmete kogumise lõppkuupäev 31. mai 2017)

	Vistseraalne haigus		Mittevistseraalne haigus	
	Palbotsikliib koos letrosooliga (N = 214)	Platseebo koos letrosooliga (N = 110)	Palbotsikliib koos letrosooliga (N = 230)	Platseebo koos letrosooliga (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, mediaan [kuud (vahemik)]	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 = patsientide arv; CI = usaldusvahemik; OR = objektiivne ravivastus põhineb kriteeriumide RECIST versiooni 1.1 kohaselt kinnitatud ja kinnitamata ravivastustel; TTR = aeg esimese tuumorvastuseni

Uuendatud analüüsi tegemise ajal oli mediaanne aeg randomiseerimisest kuni teise järgnenud vähivastase ravini 38,8 kuud palbotsikliibi + letrosooli ning 28,8 kuud platseebo + letrosooli ravirühmas HR 0,73 (95% CI: 0,58; 0,91).

Uuringu PALOMA-2 lõpliku OS-i analüüsi tulemused on esitatud tabelis 8. Pärast 90 kuu pikkust mediaanset jälgimisaega ei olnud lõpliku OS-i tulemused statistiliselt olulised. OS-i Kaplani-Meieri kõver on esitatud joonisel 2.

Tabel 8. PALOMA-2 (ITT populatsioon) – lõpliku üldise elulemuse tulemused

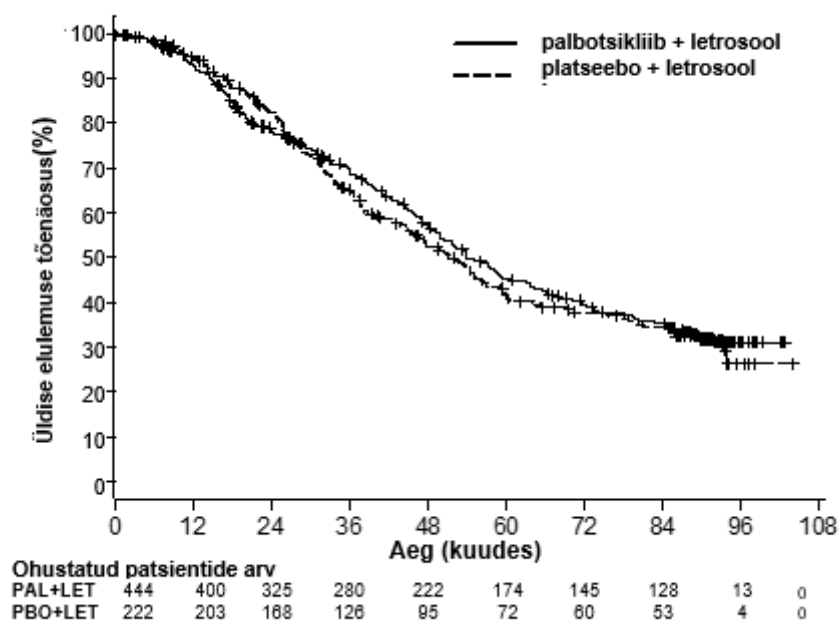
Lõplik üldine elulemus (OS) (andmete kogumise lõppkuupäev 15. november 2021)		
	Palbotsikliib koos letrosooliga (N = 444)	Platseebo koos letrosooliga (N = 222)
Sündmuste arv (%)	273 (61,5)	132 (59,5)
Järelkontrollis osalenute arv (%)	112 (25,2)	43 (19,4)
OS-i mediaan (kuudes [95% CI])	53,9 (49,8; 60,8)	51,2 (43,7; 58,9)
Riskitiheduste suhe (95% CI) ja p-väärtus [†]	0,956 (0,777; 1,177), p = 0,6755 ^{†*}	

CI = usaldusvahemik

* Ei ole statistiliselt oluline.

[†] Kahepoolne p-väärtus logaritmilisest astaktestist, mis on randomiseerimise järgi stratifitseeritud haiguskolde asukoha (vistseraalne vs. mittevistseraalne) alusel.

Joonis 2. Kaplani-Meieri üldise elulemuse kõver (ITT populatsioon) - PALOMA-2



PAL = palbotsikliib; LET = letrosool; PBO = platseebo.

Randomiseeritud III faasi uuring PALOMA-3: palbotsikliib kombinatsioonis fulvestrandiga

Palbotsikliibi/fulvestrandi kombinatsioonravi ja platseebo/fulvestrandi efektiivsust võrreldi rahvusvahelises randomiseeritud topeltpimedas paralleelrühmadega mitmekeskeselises uuringus, kus osalesid HR-positiivse HER2-negatiivse lokaalselt kaugelearenenud rinnavähiga naised, kes ei olnud vastuvõtlikud resektsioonile või ravikavatsusega kiiritusravile või metastaatilise rinnavähiga naised, kelle haigus progresseerus pärast eelnevat endokriinravi (neo)adjuvantravi tingimustes või metastaasidena. Menopaus ei olnud arvestatav tegur.

Kokku randomiseeriti 521 menopausieelses/menopausi eas naist, kelle haigus oli progresseerunud adjuvantse endokriinravi ajal või 12 kuu möödumisel ravi lõpust või eelneva, kaugelearenenud haigusele suunatud endokriinravi jooksul või 1 kuu möödumisel ravi lõpust, suhtes 2:1 palbotsikliibi/fulvestrandi või platseebo/fulvestrandi rühma ja stratifitseeriti järgmiste näitajate põhjal: dokumenteeritud tundlikkus eelneva hormoonravi suhtes, menopausi seisund uuringusse registreerumisel (menopausieelne või menopausis vs. menopausijärgne) ning vistseraalsete metastaaside esinemine. Menopausieelses/menopausi eas naised said LHRH agonist gosereliini. Kaugelearenenud/metastaatilise sümptomaatilise vistseraalse ulatusega patsiendid, kellel esines lühiajaline eluohtliku tüsistuse risk (k.a raskekujuline kontrollimata efusioon (pleura-, perikardiaalne, peritoneaalne), pulmonaalne lümfangiit, ning üle 50%-line maksahaaratus), ei olnud uuringusse värbamiseks sobilikud.

Patsiendid said määratud ravi kuni haiguse objektiivse progresseerumise, haigusseisundi sümptomaatilise halvenemise, vastuvõetamatu toksilise toime, surma või nõusoleku tagasivõtmiseni, mis iganes toimus esimesena. Üleminek ühest ravirühmast teise oli keelatud.

Palbotsikliibi/fulvestrandi ja platseebo/fulvestrandi ravirühmade patsiendid olid ravieelse demograafiliste näitajate ja prognostiliste tegurite osas hästi sobivad. Uuringusse registreerunud patsientide mediaanvanus oli 57 aastat (vahemikus 29...88). Igas ravirühmas oli enamik patsientidest valgenahalised, menopausijärgses eas ja neil oli dokumenteeritud tundlikkus eelnevale hormoonravile. Ligikaudu 20% patsientidest olid menopausieelses või menopausi eas. Kõik patsiendid olid eelnevalt saanud süsteemset ravi ja enamik iga ravirühma patsientidest oli eelnevalt saanud esmadiagnoositud haiguse raviks kemoterapiat. Rohkem kui pooltel (62%) oli ECOG PS 0, 60%-l patsientidest olid vistseraalsed metastaasid ja 60% oli eelnevalt saanud esmadiagnoositud haiguse raviks rohkem kui

ühe kuuri hormoonravi.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli uuringuarsti hinnatud PFS; hindamisel lähtuti RECIST versioonist 1.1. Toetavad PFS-i analüüsid tuginesid sõltumatul kesksel radioloogilisel ülevaatusel. Teiseste tulemusnäitajate hulka kuulusid OR, CBR, OS ning ohutus ja liittulemusnäitajana haigusseisundi halvenemiseni kulunud aeg (*Time To Deterioration*, TTD).

Uuring saavutas esmase tulemusnäitaja, milleks oli uurija hinnatud PFS-i pikenemine vaheanalüüsi ajal, mis viidi läbi 82%-l plaanilistest PFS-i juhtudest; tulemused ületasid eelmääratletud Haybittle-Peto efektiivsuspiiri ($\alpha = 0,00135$), näidates statistiliselt oluliselt pikenenud PFS-i ja kliiniliselt olulist ravitoimet.

Uusimad efektiivsusandmed on toodud tabelis 9.

Pärast 45 kuu pikkust mediaanset jälgimisaega tehti 310 sündmuse (60% randomiseeritud patsientidest) põhjal lõplik OS-i analüüs. Palbotsikliibi pluss fulvestrandi rühmas täheldati platseebo pluss fulvestrandiga võrreldes 6,9-kuulist mediaanse OS-i erinevust. See tulemus ei ole eelnevalt määratletud olulisuse piirväärtuse 0,0235 (ühepoolne) järgi statistiliselt oluline. Platseebo pluss fulvestrandi rühmas said 15,5% randomiseeritud patsientidest progresseerumise järgselt ravina palbotsikliibi ja muid CDK inhibiitoreid.

Uuringus PALOMA-3 uuringuarsti hinnatud PFS-i ja lõpliku OS-i andmed on esitatud tabelis 9. Asjassepuutuvad Kaplani-Meieri kõverad on esitatud vastavalt joonistel 3 ja 4.

Tabel 9. Efektiivsuse tulemused – uuring PALOMA-3 (uurija hinnang, ITT populatsioon)

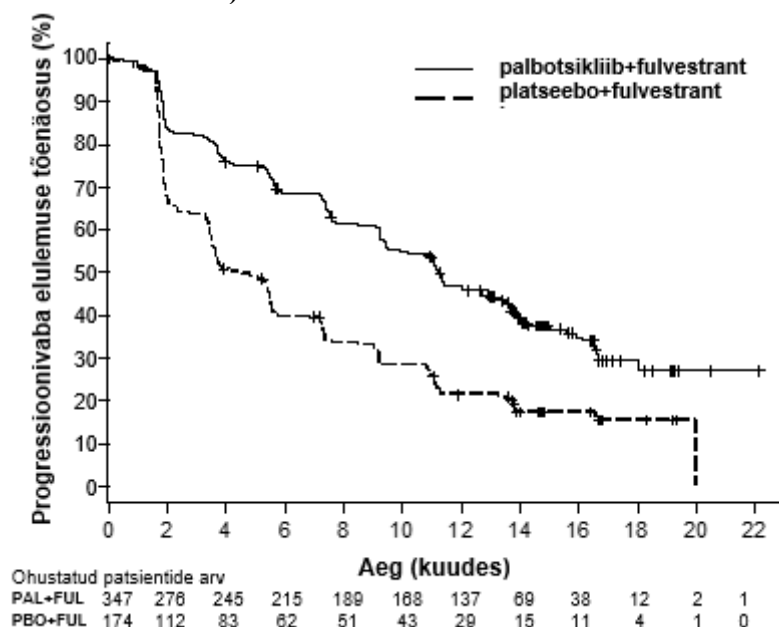
	Uuendatud analüüs (lõppkuupäevaga 23. oktoober 2015)	
	Palbotsikliib koos fulvestrandiga (N = 347)	Platseebo koos fulvestrandiga (N = 174)
Progressioonivaba elulemus		
Sündmuste arv (%)	200 (57,6)	133 (76,4)
Mediaan [kuud (95% CI)]	11,2 (9,5; 12,9)	4,6 (3,5; 5,6)
Riskitiheduste suhe (95% CI) ja p-väärtus	0,497 (0,398; 0,620), p< 0,000001	
Teised tulemusnäitajad		
OR (%) (95% CI)]	26,2 (21,7; 31,2)	13,8 (9,0; 19,8)
OR (mõõdetav haigus) [% (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)
Lõplik üldine elulemus (OS) (andmete kogumise lõppkuupäeva 13. aprill 2018 seisuga)		
Sündmuste arv (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Mediaan [kuud (95% CI)]	34,9 (28,8; 40,0)	28,0 (23,6; 34,6)
Riskitiheduste suhe (95% CI) ja p-väärtus [†]	0,814 (0,644; 1,029) p=0,0429 ^{†*}	

CBR = kliinilise paranemise määr; CI = usaldusvahemik; N = patsientide arv; OR = objektiivne ravivastus. Teiseste tulemusnäitajate tulemused põhinevad kriteeriumide RECIST versiooni 1.1 kohaselt kinnitatud ja kinnitamata ravivastustel.

* Ei ole statistiliselt oluline.

[†] Ühepoolne p-väärtus logaritmilisest astaktestist, mis on randomiseerimise järgi stratifitseeritud vistseraalsete metastaaside ja tundlikkuse alusel eelnevale endokriinravile.

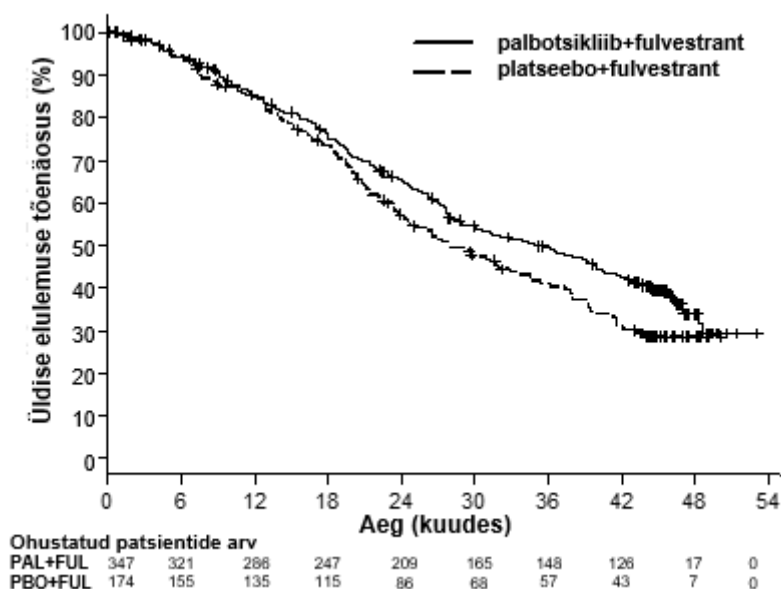
Joonis 3. Kaplani-Meieri progressioonivaba elumuse kõver (uurija hinnang, ITT populatsioon) – uuring PALOMA-3 (andmete kogumise lõppkuupäev 23. oktoober 2015)



FUL = fulvestrant, PAL = palbotsikliib, PBO = platseebo

Haiguse progresseerumise riski ja surmaohu vähenemist täheldati kõigis palbotsikliibi/fulvestrandi ravirühma patsientide individuaalsetes alarühmades, mille määratlemisel lähtuti stratifitseerimisteguritest ja ravieelsetest näitajatest. Seda täheldati menopausieelses ja menopausi eas naistel (HR 0,46 [95% CI: 0,28...0,75]), menopausijärgses eas naistel (HR 0,52 [95% CI: 0,40...0,66]), vistseraalsete metastaasidega patsientidel (HR 0,50 [95% CI: 0,38...0,65]) ja vistseraalsete metastaasideta patsientidel (HR 0,48 [95% CI: 0,33...0,71]). Kasu täheldati ka sõltumata metastaasiravi eelnevate raviskeemide arvust nii 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]) kui ka ≥ 3 raviskeemi puhul (HR 0,59 [95% CI: 0,28...1,22]).

Joonis 4. Kaplani-Meieri üldise elumuse kõver (ITT populatsioon) – uuring PALOMA-3 (andmete kogumise lõppkuupäev 13. aprill 2018)



FUL = fulvestrant; PAL = palbotsikliib; PBO = platseebo.

Efektiivsuse lisanäitajad (OR ja TTR), mida hinnati vistseraalse või mittevistseraalse haigusega patsientide alarühmades, on toodud tabelis 10.

Tabel 10. Uuringu PALOMA-3 efektiivsustulemused vistseraalse või mittevistseraalse haigusega (ITT populatsioon)

	Vistseraalne haigus		Mittevistseraalne haigus	
	Palbotsikliib koos fulvestrandiga (N = 206)	Platseebo koos fulvestrandiga (N = 105)	Palbotsikliib koos fulvestrandiga (N = 141)	Platseebo koos fulvestrandiga (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, mediaan [kuud (vahemik)]	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 = patsientide arv; CI = usaldusvahemik; OR = objektiivne ravivastus põhineb kriteeriumide RECIST versiooni 1.1 kohaselt kinnitatud ja kinnitamata ravivastustel; TTR = aeg esimese tuumorvastuseni

Patsientide teatatud sümptomeid hinnati Euroopa Uuringute ja Vähiravi Organisatsiooni (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*, EORTC) elukvaliteedi küsimustiku QLQ-C30 ja selle rinnavähi mooduli EORTC QLQ-BR23 põhjal. Kokku 335 patsienti palbotsikliibi/fulvestrandi ravirühmast ja 166 patsienti fulvestrandi monoterapiarühmast täitsid küsimustiku enne ravi algust ja vähemalt ühel ravieelsel visiidil.

Haigusseisundi halvenemiseni kulunud aeg eelmääratleti kui aeg ravi algusest valu sümptomiskooride esmakordse suurenemiseni ≥ 10 punkti võrra ravieelsetest näitajatest. Palbotsikliibi lisamine fulvestrandile leevendas sümptomeid, pikendades valusümptomite süvenemiseni kulunud aega märkimisväärselt võrreldes platseebo/fulvestrandi kombinatsiooniga (mediaan 8,0 kuud vs. 2,8 kuud, HR = 0,64 [95% CI 0,49; 0,85]; $p < 0,001$).

Lapsed

Uuringu A5481092 avatud randomiseeritud II faasi osas võrreldi palbotsikliibi ja irinotekaani (IRN) ning temozolomiidi (*temozolomide*, TMZ) kombinatsiooni efektiivsust ainult IRN-i ja TMZ kasutamisega korduva või refraktaarse Ewingi sarkoomiga lastel (vanuses 2...< 18 aastat) ja noortel täiskasvanutel (vanuses 18...20 aastat), kellel standardravi ei olnud teostatav.

Eelmääratletud vaheanalüüs tehti 33 sündmustevaba elulemuse juhu (54 osalejast 61,1%) põhjal. Võrreldes ainult IRN-i + TMZ kasutamisega oli palbotsikliibi + IRN-i + TMZ puhul täheldatud HR 2,03 (95% CI: 0,902; 4,572; stratifitseeritud ühepoolne p-väärtus = 0,9621).

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama palbotsikliibiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta rinnakartsinoomi ravi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Palbotsikliibi farmakokineetikat kirjeldati soliidtuumoriga, sh kaugelearenenud rinnavähiga patsientidel ja tervetel vabatahtlikel.

Imendumine

Palbotsikliibi C_{max} saavutatakse üldjuhul 4...12 tunni (aeg maksimaalse kontsentratsiooni saavutamiseni [T_{max}]) möödumisel palbotsikliibi tablettide suukaudsest manustamisest. Palbotsikliibi keskmine absoluutne biosaadavus pärast 125 mg suukaudset annust on 46%. Annusevahemikus 25...225 mg suurenevad AUC ja C_{max} üldjuhul proportsionaalselt annusega. Püsikontsentratsioon saavutati 8 päeva jooksul pärast korduvat manustamist sagedusega üks kord ööpäevas. Korduval manustamisel sagedusega üks kord ööpäevas on palbotsikliibi akumulatsioonimäära mediaan 2,4 (vahemikus 1,5...4,2).

Toidu mõju

Kui palbotsikliibi tablette manustati koos suure rasvasisalduse ja suure kalorsusega toiduga (ligikaudu 800...1000 kalorit, millest 150, 250 ja 500...600 kalorit moodustasid vastavalt valgud, süsivesikud ja rasvad), suurenesid palbotsikliibi AUC_{inf} ja C_{max} vastavalt 22% ja 26% ja kui palbotsikliibi tablette manustati koos mõõduka rasvasisalduse ja standardse kalorsusega toiduga (ligikaudu 500...700 kalorit, millest 75...105, 250...350 ja 175...245 kalorit moodustasid vastavalt valgud, süsivesikud ja rasvad), suurenesid palbotsikliibi AUC_{inf} ja C_{max} vastavalt 9% ja 10% võrreldes öise paastumise järgselt manustatud palbotsikliibi tablettidega. Nendest tulemustest lähtuvalt võib palbotsikliibi võtta koos toiduga või ilma.

Jaotumine

In vitro seondus palbotsikliib inimese plasmavalkudega ~85% ulatuses, sõltumata kontsentratsioonist. Palbotsikliibi keskmine seondumata fraktsioon (f_u) inimese plasmas suurenes *in vivo* neerufunktsiooni kahjustuse raskusastme tõustes astmeliselt. Inimese plasmas *in vivo* sisalduva palbotsikliibi keskmise f_u ja neerufunktsiooni kahjustuse raskusastme vahelise seose osas ei täheldatud selget suundumust. Palbotsikliibi omastamine inimese hepatotsüütide poolt *in vitro* toimus peamiselt läbi passiivse difusiooni. Palbotsikliib ei ole OATP1B1 ega OATP1B3 substraat.

Biotransformatsioon

In vitro ja *in vivo* uuringud on näidanud, et inimestel metaboliseerub palbotsikliib valdavalt maksas. Pärast [^{14}C]palbotsikliibi ühekordse 125 mg annuse suukaudset manustamist inimestele olid palbotsikliibi suurimad peamised metaboliseerumisteed oksüdeerumine ja sulfoneerumine; vähemtähtsad kõrvalteed olid atsüülimine ja glükuroniseerimine. Palbotsikliib oli peamine tsirkuleeriv ravimist pärinev aine plasmas.

Suurem osa preparaadist eritus metaboliitidena. Väljaheites oli olulisim ravimiga seotud koostisaine palbotsikliibi sulfamiinhappe konjugaat, mis moodustas 25,8% manustatud annusest. *In vitro* uuringud inimese hepatotsüütide, maksa tsütosoolsete ja S9 fraktsioonide ning rekombinantsete sulfotransferaasi (*Sulfotransferase*, *SULT*) ensüümidega näitasid, et palbotsikliibi metabolism toimub peamiselt CYO3A ja SULT2A1 vahendusel.

Eritumine

Kaugelearenenud rinnavähiga patsientidel oli palbotsikliibi geomeetriline keskmine näiv kliirens pärast suukaudset manustamist 63 l/h ja plasmast eritumise keskmine poolväärtusaeg 28,8 tundi. Kuuel tervel meessoost uuringus osalejalt, kellele anti ühekordne suukaudne annus [^{14}C]palbotsikliibi, eritus 92% (mediaan) kogu manustatud radioaktiivsest annusest 15 päeva jooksul, peamine eritumistee oli väljaheide (74% annusest) ning 17% eritus uriiniga. Väljaheite ja uriiniga eritus muutumatul kujul vastavalt 2% ja 7% manustatud palbotsikliibi annusest.

In vitro ei ole kliiniliselt olulistes annustes manustatud palbotsikliib CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 ja 2D6 inhibiitor ega CYP1A2, 2B6, 2C8 ja 3A4 indutseerija.

In vitro hinnangute põhjal võib kliiniliselt olulistes annustes manustatud palbotsikliib vähesel määral inhibeerida orgaaniliste aniooni transporterite (*Organic Anion Transporter*, *OAT*)1, *OAT*3, orgaaniliste katiooni transporterite (*Organic Cation Transporter*, *OCT*)2, orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidide (*Organic Anion Transporting Polypeptide*, *OATP*)1B1, *OATP*1B3 ja sapisoolade väljavoolupumba (*Bile Salt Export Pump*, *BSEP*) toimet.

Patsientide erirühmad

Vanus, sugu ja kehakaal

183 vähihaigel patsiendil läbi viidud populatsiooni farmakokineetika uuringus (50 meessoost ja 133 naissoost patsienti vanusevahemikus 22...89 aastat ja kehakaalu vahemikus 38...123 kg) ei mõjutanud sugu palbotsikliibi ekspositsiooni ning vanusel ja kehakaalul oli palbotsikliibi ekspositsioonile kliiniliselt ebaoluline toime.

Lapsed

Korduvate või refraktaarsete soliidtuumoritega lastel, noorukitel ja noortel täiskasvanutel oli palbotsikliibi ekspositsioon sarnane kõigis vanuserühmades (vanuses ≤ 6 aastat, $> 6...< 12$ aastat, $\geq 12...< 18$ aastat ja ≥ 18 aastat) annusevahemikus 55...95 mg/m² (kehapindala järgi normaliseeritud palbotsikliibi annused) manustatuna suu kaudu üks kord ööpäevas 1. kuni 14. päevani, millele järgnes 7 ravita päeva. Palbotsikliibi ekspositsioon püsikontsentratsiooni tingimustes oli lastele 75 mg/m² annuse üks kord ööpäevas manustamisel sarnane täiskasvanutele heaks kiidetud 125 mg annuse manustamisel üks kord ööpäevas (manustatuna 1. kuni 21. päevani, millele järgnes 7 ravita päeva) täheldatuga.

Maksafunktsiooni kahjustus

Erineva raskusastmega maksafunktsiooni kahjustusega uuritavatega läbi viidud farmakokineetika uuringus saadud andmed osutavad sellele, et seundumata palbotsikliibi ekspositsioon (seundumata AUC_{inf}) vähenes kerge maksafunktsiooni kahjustusega (Childi-Pugh' klass A) uuritavatel normaalse maksafunktsiooniga uuritavatega võrreldes 17% ning suurenes mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega (Childi-Pugh' klass B) uuritavatel ja raske maksafunktsiooni kahjustusega (Childi-Pugh' klass C) uuritavatel vastavalt 34% ja 77%. Normaalse maksafunktsiooniga uuritavatega võrreldes oli maksimaalne seundumata palbotsikliibi ekspositsioon (seundumata C_{max}) kerge, mõõduka ja raske maksafunktsiooni kahjustuse korral vastavalt 7%, 38% ja 72% suurem. Lisaks, tuginedes populatsiooni farmakokineetika analüüsile, mis hõlmas kaugelearenenud vähiga 183 patsienti, kellest 40 olid National Cancer Institute (NCI) klassifikatsiooni alusel kerge maksafunktsiooni kahjustusega (üldbilirubiin $\leq$ normi ülemine piir (ULN) ja aspartaadi aminotransferaas (ASAT) $> ULN$ või üldbilirubiin $> 1,0...1,5 \times ULN$ ja mis tahes ASAT), ei mõjutanud kerge maksafunktsiooni kahjustus palbotsikliibi farmakokineetikat.

Neerufunktsiooni kahjustus

Erineva raskusastmega neerufunktsiooni kahjustusega uuritavatega läbi viidud farmakokineetika uuringus saadud andmed osutavad sellele, et palbotsikliibi koguekspositsioon (AUC_{inf}) suurenes kerge neerufunktsiooni kahjustusega ($60 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 90 \text{ ml/min}$), mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega ($30 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$) ja raske neerufunktsiooni kahjustusega ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) uuritavatel normaalse neerufunktsiooniga ($\text{CrCl} \geq 90 \text{ ml/min}$) uuritavatega võrreldes vastavalt 39%, 42% ja 31%. Normaalse neerufunktsiooniga uuritavatega võrreldes oli maksimaalne palbotsikliibi ekspositsioon (C_{max}) kerge, mõõduka ja raske neerufunktsiooni kahjustuse korral vastavalt 17%, 12% ja 15% suurem. Lisaks, tuginedes populatsiooni farmakokineetika analüüsile, mis hõlmas kaugelearenenud vähiga 183 patsienti, kellest 73 olid kerge neerufunktsiooni kahjustusega ja 29 mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega, ei mõjutanud kerge ja mõõduka neerufunktsiooni kahjustus palbotsikliibi farmakokineetikat. Hemodialüüsi vajavatel patsientidel ei ole palbotsikliibi farmakokineetikat uuritud.

Rahvus

Tervete vabatahtlikega läbi viidud farmakokineetika uuringus olid palbotsikliibi parameetrite AUC_{inf} ja C_{max} väärtused pärast ühekordse annuse suukaudset manustamist jaapanlastest uuringus osalejatel mitteaasiaatidest uuringus osalejatega võrreldes vastavalt 30% ja 35% kõrgemad. Seda tulemust ei saadud siiski järjekindlalt edasistes rinnavähiga jaapanlastest või asiaatidest patsientidega läbi viidud uuringutes pärast mitme annuse manustamist. Asiaatidest ja mitteaasiaatidest uuritavate populatsioonides kogutud kumulatiivsete farmakokineetika, ohutuse ja efektiivsuse andmete alusel ei ole asiaatidest patsientide puhul annuse kohandamise kaalumise vajalik.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Pärast ühekordset ja/või korduvat manustamist hõlmasid esmased leiud sihtorganites rottidel ja koertel hemato-lümfopoeetilisi toimeid ning mõju isasloomade reproduktsooniorganitele ja ainult rottidel toimeid luukoele ja aktiivselt kasvavatele lõikehammastele. Neid süsteemse toksilisuse ilminguid täheldati üldjuhul kliiniliselt olulistel, AUC-l põhinevatel ekspositsioonidel. 12-nädalase ravimivaba perioodiga tõestati hemato-lümfopoeetiliste toimete ja isasloomade reproduktsooniorganitele ning lõikehammastele avaldunud toimete osaline kuni täielik pöördumus, samas luukoele avaldunud toimed olid mittepöörduvad. Lisaks sellele tuvastati telemeetriaga hinnatud koertel inimeste kliinilisest ekspositsioonist ≥ 4 -kordsetel, C_{max} -il põhinevatel annustel kardiovaskulaarseid toimeid (korregeeritud QT [QTc] intervalli pikenemine, südame löögisageduse aeglustumine, RR-intervalli pikenemine ja süstoolse vererõhu tõus).

Kartsinogeensus

Palbotsikliibi kartsinogeensust hinnati 6-kuulises uuringus transgeensetel hiirtel ja 2-aastases uuringus rottidel. Transgeensetel hiirtel ei tuvastatud palbotsikliibi kasutamisel kartsinogeensust kuni annuseni 60 mg/kg ööpäevas (täheldatavat toimet mitteavaldav tase (*no observed effect level*, NOEL) oli ligikaudu 11 korda suurem kui AUC-l põhinev inimese kliiniline annus). Palbotsikliibiga seotud kasvajaliste leidude hulka rottidel kuulus kesknärvisüsteemi mikrogliia rakkude kasvajate esinemissageduse suurenemine isastel rottidel annusega 30 mg/kg ööpäevas. Emastel rottidel ei täheldatud kasvajalisi muutusi ühegi annusega kuni 200 mg/kg ööpäevas. Palbotsikliibiga seotud kartsinogeensuse NOEL oli isas- ja emasloomadel vastavalt 10 mg/kg ööpäevas (ligikaudu 2 korda suurem kui AUC-l põhinev inimese kliiniline annus) ja 200 mg/kg ööpäevas (ligikaudu 4 korda suurem kui AUC-l põhinev inimese kliiniline annus). Isastel rottidel täheldatud kasvajaliste leidude asjakohasus inimesele ei ole teada.

Genotoksilisus

Bakteriaalse pöördmutatsiooni testi (Amesi test) andmeil ei olnud palbotsikliib mutageenne ega indutseerinud struktuurseid kromosoomi aberratsioone *in vitro* inimese lümfotsüütide kromosoomi aberratsiooni uuringus.

Annustes ≥ 100 mg/kg ööpäevas indutseeris palbotsikliib aneugeense mehhanismi vahendusel hiina hamstri munasarjarakkude mikrotoomasid *in vitro* ja isaste rottide luuüdi. Aneugeensuse täheldatava toime mitteavaldavale tasemele (*No Observed Effect Level*, NOEL) vastav ekspositsioon loomadel oli ligikaudu 7 korda suurem kui AUC-l põhinev inimese kliiniline annus.

Fertiilsuse kahjustus

Palbotsikliib ei avaldanud toimet emaste rottide paaritumisele ega fertiilsusele annustes kuni 300 mg/kg ööpäevas (ligikaudu 3 korda suurem kui AUC-l põhinev inimese kliiniline annus) ning korduvtoksilisuse uuringutes ei täheldatud kõrvaltoimeid emasloomade reproduktiivkudedele annustes kuni 300 mg/kg ööpäevas (rottidel) ega 3 mg/kg ööpäevas (koertel) (vastavalt ligikaudu 5 ja 3 korda suuremad annused kui AUC-l põhinev inimese kliiniline annus).

Rottidel ja koertel tuvastatud mittekliiniliste leidude põhjal arvatakse, et palbotsikliib võib kahjustada meeste reproduktiivsust ja fertiilsust. Munandites, munandimanustes, eesnäärmes ja seemnepõiekestes tuvastatud, palbotsikliibiga seotud leiud olid muu hulgas suguelundi kaalulangus, atroofia või degeneratsioon, hüpospermia, rakujäägid tuubulites, spermatoosoidide liikuvuse aeglustumine ja väiksem tihedus ning vähenenud sekretsioon. Neid leide täheldati rottidel ja/või koertel vastavalt ≥ 9 -kordsete või subterapeutiliste annuste puhul võrreldes AUC-l põhineva inimese kliinilise annusega. Meessuguorganitele avaldunud kahjuliku toime osalist pöördumist täheldati rottidel pärast 4-nädalast ravivaba perioodi ja koertel pärast 12-nädalast ravivaba perioodi. Vaatamata neile leidudele meessuguorganites puudus ravimil toime isaste rottide paaritumisele või fertiilsusele prognoositavatel kontsentratsioonidel, mis on 13 korda suuremad kui AUC-l põhinev inimese kliiniline annus.

Arengutoksilisus

Palbotsikliib on rakutsükli reguleerimises osalevate tsükliinisõltuvate kinaaside 4 ja 6 pöörduv inhibiitor. Seetõttu võib see raseduse ajal kasutamisel kahjustada loodet. Tiinetel loomadel oli palbotsikliib lootetoksiline. Rottidel täheldati annustel ≥ 100 mg/kg ööpäevas skeleti arenguhäirete (ribi teke seitsmenda kaelalüli juurde) sagenemist. Emasloomale toksilistes annustes 300 mg/kg ööpäevas (3 korda suurem kui AUC-l põhinev inimese kliiniline annus) täheldati rottidel loote kehakaalu langust. Samuti sagenesid skeleti arenguhäired, sh emasloomale toksilistes annustes 20 mg/kg ööpäevas (4 korda suurem kui AUC-l põhinev inimese kliiniline annus) küülikutel täheldatud väikeste varbalülide teke esijäsemel. Loote tegelikku ekspositsiooni ja ravimi platsentabarjääri ületamist ei ole uuritud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos
Laktoosmonohüdraat
Krospovidoon
Askorbiinhape
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Magneesiumstearaat

Õhuke polümeerikate

Palbociclib Viatris 75 mg

Hüpromelloos (E464)
Titaandioksiid (E171)
Triatsetiin (E1518)
Punane raudoksiid (E172)
Must raudoksiid (E172)

Palbociclib Viatris 100 mg

Hüpromelloos (E464)
Titaandioksiid (E171)
Triatsetiin (E1518)
Indigokarmiin (E132) alumiiniumlakk
Kollane raudoksiid (E172)

Palbociclib Viatris 125 mg

Hüpromelloos (E464)
Titaandioksiid (E171)
Triatsetiin (E1518)
Punane raudoksiid (E172)
Must raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

18 kuud

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

OPA/Al/PVC/Al blistrid, igas 21 või 63 õhukese polümeerikattega tabletti, ja kalenderblistrid, igas 21 õhukese polümeerikattega tabletti.

OPA/Al/PVC/Al üksikannusega blistrid 21×1 või 63×1 õhukese polümeerikattega tabletiga.

Valge läbipaistmatu HDPE pudel valge läbipaistmatu polüpropüleenist lapsekindla keeratava korgi, alumiiniumist turvakatte ja desikandiga, mis sisaldab 100 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Palbociclib Viartis 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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 Viartis 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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 Viartis 125 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: {PP. kuu AAAA}

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: {PP. kuu AAAA}

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Mylan Hungary Kft.

Mylan utca. 1, H-2900 Komárom, Ungari

Mylan Germany GmbH,

Benzstrasse 1, Bad Homburg, 61352, Saksamaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND – 75 MG TABLETID (BLISTRID JA PUDEL)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Palbociclib Viatrix 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid
palbociclibum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks tablett sisaldab 75 mg palbotsikliibi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

21 õhukese polümeerikattega tabletti
63 õhukese polümeerikattega tabletti
21 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti
63 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti
100 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/26/2039/001 21 tabletti (blister)
EU/1/26/2039/002 63 tabletti (blister)
EU/1/26/2039/003 21 tabletti (üksikannuseline blister)
EU/1/26/2039/004 63 tabletti (üksikannuseline blister)
EU/1/26/2039/005 21 tabletti (kalenderblister)
EU/1/26/2039/006 100 tabletti (pudel)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Palbociclib Viartis 75 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI SILT – 75 MG TABLETID (väliskarbiga)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Palbociclib Viatrix 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid
palbociclibum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks tablett sisaldab 75 mg palbotsikliibi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett
100 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/26/2039/006 100 tabletti (pudel)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER – 75 MG TABLETID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Palbociclib Viatriis 75 mg tabletid
palbociclibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Viatriis Limited

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
ÜKSIKANNUSELINE BLISTER – 75 MG TABLETID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Palbociclib Viatriis 75 mg tabletid
palbociclibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Viatriis Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
KALENDERBLISTER – 75 MG TABLETID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Palbociclib Viatris 75 mg tabletid
palbociclibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Viatriis Limited

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

E T K N R L P

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND – 100 MG TABLETID (BLISTRID JA PUDEL)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Palbociclib Viatris 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
palbociclibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 100 mg palbotsikliibi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

21 õhukese polümeerikattega tabletti
63 õhukese polümeerikattega tabletti
21 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti
63 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti
100 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/26/2039/00721 tabletti (blister)
EU/1/26/2039/00863 tabletti (blister)
EU/1/26/2039/00921 tabletti (üksikannuseline blister)
EU/1/26/2039/01063 tabletti (üksikannuseline blister)
EU/1/26/2039/01121 tabletti (kalenderblister)
EU/1/26/2039/012100 tabletti (pudel)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Palbociclib Viartis 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI SILT – 100 MG TABLETID (väliskarbiga)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Palbociclib Viatrix 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
palbociclibum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks tablett sisaldab 100 mg palbotsikliibi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett
100 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/26/2039/012 100 tabletti (pudel)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER – 100 MG TABLETID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Palbociclib Viatriis 100 mg tabletid
palbociclibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Viatriis Limited

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
ÜKSIKANNUSELINE BLISTER – 100 MG TABLETID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Palbociclib Viatris 100 mg tabletid
palbociclibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Viatriis Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
KALENDERBLISTER – 100 MG TABLETID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Palbociclib Viatris 100 mg tabletid
palbociclibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Viatriis Limited

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

E T K N R L P

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND – 125 MG TABLETID (BLISTRID JA PUDEL)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Palbociclib Viatrix 125 mg õhukese polümeerikattega tabletid
palbociclibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 125 mg palbotsikliibi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

21 õhukese polümeerikattega tabletti
63 õhukese polümeerikattega tabletti
21 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti
63 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti
100 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/26/2039/01321 tabletti (blister)
EU/1/26/2039/01463 tabletti (blister)
EU/1/26/2039/01521 tabletti (üksikannuseline blister)
EU/1/26/2039/01663 tabletti (üksikannuseline blister)
EU/1/26/2039/01721 tabletti (kalenderblister)
EU/1/26/2039/018100 tabletti (pudel)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Palbociclib Viartis 125 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI SILT – 125 MG TABLETID (väliskarbiga)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Palbociclib Viatrix 125 mg õhukese polümeerikattega tabletid
palbociclibum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks tablett sisaldab 125 mg palbotsikliibi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett
100 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/26/2039/018100 tabletti (pudel)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER – 125 MG TABLETID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Palbociclib Viatriis 125 mg tabletid
palbociclibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Viatriis Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
ÜKSIKANNUSELINE BLISTER – 125 MG TABLETID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Palbociclib Viatriis 125 mg tabletid
palbociclibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Viatriis Limited

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
KALENDERBLISTER – 125 MG TABLETID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Palbociclib Viatriis 125 mg tabletid
palbociclibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Viatriis Limited

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

E T K N R L P

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Palbociclib Viatris 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid Palbociclib Viatris 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid Palbociclib Viatris 125 mg õhukese polümeerikattega tabletid palbotsikliib (*palbociclibum*)

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Palbociclib Viatris ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Palbociclib Viatris'e võtmist
3. Kuidas Palbociclib Viatris't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Palbociclib Viatris't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Palbociclib Viatris ja milleks seda kasutatakse

Palbociclib Viatris on vähivastane ravim, milles sisalduv toimeaine on palbotsikliib.

Palbotsikliib toimib blokeerides valke nimetusega tsükliinisõltuvad kinaasid 4 ja 6, mis reguleerivad rakkude kasvu ja jagunemist. Nende valkude blokeerimine võib aeglustada vähirakkude kasvu ja pidurdada vähkkasvaja progresseerumist.

Palbociclib Viatris'e abil ravitakse patsientidel teatud tüüpi rinnavähke (hormoonretseptor-positiivne, inimese epidermaalse kasvufaktori retseptor 2-negatiivne), mis on levinud väljapoole esialgse tuumori piire ja/või muudesse organitesse. Seda manustatakse koos aromataasi inhibiitorite või fulvestrandiga, mida kasutatakse osana vähivastasest hormoonravist.

2. Mida on vaja teada enne Palbociclib Viatris'e võtmist

Palbociclib Viatris't ei tohi võtta

- kui olete palbotsikliibi või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- Ärge võtke Palbociclib Viatris'e võtmise ajal naistepuna preparaate (taimsed ravimid, mida kasutatakse kerge depressiooni ja ärevuse ravimiseks).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Palbociclib Viatris'e võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Palbociclib Viatris'e toime võib väheneda teie vere valgeliblede hulk ja nõrgeneda immuunsüsteem. Seetõttu võib Palbociclib Viatris'e võtmise ajal suureneda infektsioonide tekke risk.

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui teil tekivad infektsiooni nähud või sümptomid, nagu külmavärinad või palavik.

Ravi ajal analüüsitakse regulaarselt teie verd, et kontrollida Palbociclib Viatris'e toimet teie vererakkudele (vere valgelibled, vere punalibled ja vereliistakud).

Palbociclib Viatris võib põhjustada veenides verehüübeid (trombe). Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui teil esineb nähte ja sümptomeid, mis viitavad trombidele veenides, nt kahjustatud jala (või käsivarre) valu või jäikus, turse ja punetus; valu rinnus; hingeldus/õhupuudus või peapööritus.

Palbociclib Viatris võib ravi ajal põhjustada rasket või eluohtlikku põletikku kopsus, mis võib lõppeda surmaga. Teatage kohe oma tervishoiutöötajale, kui teil tekib esmakordselt või süveneb mõni alljärgnev sümptom:

- hingamisraskus või hingeldamine;
- kuiv köha;
- valu rinnus.

Lapsed ja noorukid

Palbociclib Viatris't ei tohi kasutada lastel ega noorukitel (alla 18-aastased).

Muud ravimid ja Palbociclib Viatris

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Palbociclib Viatris võib mõjutada mõnede ravimite toimet.

Palbociclib Viatris'ega koos kasutamisel võivad kõrvaltoimete tekke riski suurendada eelkõige järgmised ravimid:

- lopinaviir, indinaviir, nelfinaviir, ritonaviir, telapreviir ja sakvinaviir – kasutatakse HIV-infektsiooni ja AIDSi raviks;
- klaritromütsiin ja telitromütsiin – antibiootikumid, mida kasutatakse bakteriaalsete infektsioonide raviks;
- vorikonasool, itrakonasool, ketokonasool ja posakonasool – kasutatakse seeninfektsioonide raviks;
- nefasodoon – kasutatakse depressiooni raviks.

Palbociclib Viatris'ega koos kasutamine võib suurendada järgmiste ravimite kõrvaltoimete tekke riski:

- kinidiin – kasutatakse üldjuhul südame rütmihäirete raviks;
- kolhitsiin – kasutatakse podagra raviks;
- pravastatiin, simvastatiin, atorvastatiin, fluvastatiin ja rosuvastatiin – kasutatakse kõrge kolesteroolisisalduse raviks;
- sulfasalasiin – kasutatakse reumatoidartriidi raviks;
- alfentaniil – kasutatakse operatsioonidel anesteetikumina; fentanüül – kasutatakse eelprotseduuridel valuvaigistina ja ka anesteetikumina;
- tsüklosporiin, everoliimus, takroliimus ja siroliimus – kasutatakse elundite siirdamisel äratõukereaktsiooni ennetamiseks;
- dihidroergotamiin ja ergotamiin – kasutatakse migreeni raviks;
- pimosiid – kasutatakse skisofreenia ja kroonilise psühhooosi raviks.

Järgmised ravimid võivad Palbociclib Viatris'e efektiivsust vähendada:

- karbamasepiin ja fenütoiin – kasutatakse krambihoogude peatamiseks;
- ensalutamiid – kasutatakse eesnäärmevähi raviks;
- rifampiin – kasutatakse tuberkuloosi raviks;
- naistepuna – taimne preparaat, mida kasutatakse kergekujulise depressiooni ja ärevuse raviks.

Palbociclib Viatris koos toidu ja joogiga

Palbociclib Viatris'e tablette võib võtta koos toiduga või ilma.

Palbociclib Viatris'e võtmise ajal tuleb vältida greipfruuti ja greibimahla, kuna need võivad suurendada Palbociclib Viatris'e kõrvaltoimete tekke riski.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Raseduse ajal ei tohi Palbociclib Viatris't võtta.

Palbociclib Viatris'e kasutamisel tuleb rasedumisest hoiduda.

Kui teie või teie partner võite/võib raseduda, pidage oma arstiga nõu rasedumisvastaste vahendite osas.

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete raseduda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Seda ravimit kasutavad rasedumisvõimelised naised või nende meessoost partnerid peavad kasutama tõhusaid rasedumisvastaseid vahendeid (nt topeltbarjääri meetod nagu kondoom ja diafragma). Neid meetmeid tuleb kasutada ravi ajal ning naised vähemalt 3 nädalat pärast ravi lõppu ning mehed vähemalt 14 nädalat pärast ravi lõppu.

Imetamine

Palbociclib Viatris'ega ravi ajal ei tohi imetada. Ei ole teada, kas Palbociclib Viatris eritub rinnapiima.

Viljakus

Palbotsikliib võib meestel vähendada viljakust.

Seetõttu on soovitatav meestel enne ravi alustamist Palbociclib Viatris'ega kaaluda sperma säilitamist.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Väsimus on Palbociclib Viatris'e väga sageli esinev kõrvaltoime. Kui tunnete end ebatavaliselt väsinuna, olge autojuhtimisel ja masinatega töötamisel eriti ettevaatlik.

Palbociclib Viatris sisaldab laktoosi

Ravim sisaldab laktoosi (sisaldavad piim ja piimatooted). Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

3. Kuidas Palbociclib Viatris't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Palbociclib Viatris'e soovitatav annus on 125 mg üks kord ööpäevas kolme nädala jooksul, millele järgneb üks nädal, mil te Palbociclib Viatris't ei võta. Teie arst ütleb teile, mitu Palbociclib Viatris'e tabletti võtta.

Kui teil tekivad Palbociclib Viatris'e kasutamise ajal teatud kõrvaltoimed (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“), võib arst teie annust vähendada või ravi peatada, kas ajutiselt või täielikult. Annust võidakse vähendada kas 75 mg või 100 mg saadaolevale annusele.

Võtke Palbociclib Viatris't üks kord ööpäevas, iga päev ligikaudu samal ajal koos toiduga või ilma.

Tablett tuleb tervelt alla neelata koos klaasitäie veega. Ärge näridge ega purustage tablette. Ärge poolitage tablette enne allaneelamist. Tablette, mis on katki, mõranenud või mille terviklikkus on mis tahes muul viisil kahjustatud, ei tohi alla neelata.

Kui te võtate Palbociclib Viatris't rohkem, kui ette nähtud

Kui olete võtnud Palbociclib Viatris't määratust rohkem, võtke otsekohe ühendust arstiga või pöörduge lähimasse haiglasse. Te võite vajada erakorralist abi.

Võtke karp ja käesolev infoleht kaasa, et arst teaks, mis ravimit te olete võtnud.

Kui te unustate Palbociclib Viatris't võtta

Kui annus jääb vahele või kui te oksendate, võtke järgmine annus ettenähtud ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Palbociclib Viatris'e võtmise

Ärge lõpetage Palbociclib Viatris'e võtmist, kui teie arst ei ole teile sellekohaseid juhiseid andnud.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Võtke viivitamatult ühendust oma arstiga, kui teil tekib ükskõik milline järgmistest sümptomitest:

- palavik, külmavärinad, nõrkus, hingeldamine, veritsus või kergelt tekkivad verevalumid, kuna need võivad olla märgid tõsisest verehaigusest;
- hingamisraskus, kuiv köha või valu rinnus, mis võib olla tunnuseks põletikust kopsus;
- valus ja turses jalg, valu rinnus, hingeldus/õhupuudus, kiire hingamine või kiire südametöö, sest need võivad olla nähud, mis viitavad trombidele veenis (mis võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st).

Palbociclib Viatris'e muude kõrvaltoimete hulka võivad kuuluda järgmised.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda enam kui ühel inimesel 10-st):

- infektsioonid;
- vere valgeliblede, vere punaliblede ja vereliistakute arvu vähenemine;
- väsimustunne;
- söögiisu langus;
- suu ja huulte põletik (stomatiit), iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus;
- lööve;
- juuste väljalangemine;
- nõrkus;
- palavik;
- kõrvalekalded maksafunktsiooni vereanalüüsides;
- kuiv nahk.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st):

- palavik, millega kaasneb vere valgeliblede arvu vähenemine (febriilne neutropeenia);
- hägune nägemine, suurenenud pisaraeritus, silma kuivus;
- muutused maitsetajus (düsgeusia);
- ninaverejooks;

- punetus, valu, naha koorumine, turse ja villid peopesades ja/või jalataldadel (palmoplantaarse erütrodüsesteesia sündroom (PPES));
- vereanalüüsi põhjal neerutalitluse näitaja kõrvalekalle (suur kreatiniinisaldus veres).

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st):

- nahapõletik, mille tagajärjel tekivad punased ketendavad laigud, mis võivad esineda koos liigesevalu ja palavikuga (naha erütematoosne luupus);
- nahareaktsioon, mis põhjustab punaseid täppe või laike nahal ja võib välja näha nagu märklaud, millel on tumepunane südamik ja selle ümber kahvatupunased rõngad (multiformne erüteem).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Palbociclib Viatris't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril ja karbil pärast „EXP”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate pakendil kahjustuse või rikkumise märke.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Palbociclib Viatris sisaldab

- Toimeaine on palbotsikliib. Palbociclib Viatris'e õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval erinevates tugevustes:
 - Palbociclib Viatris 75 mg õhukese polümeerikattega tablett: üks tablett sisaldab 75 mg palbotsikliibi;
 - Palbociclib Viatris 100 mg õhukese polümeerikattega tablett: üks tablett sisaldab 100 mg palbotsikliibi;
 - Palbociclib Viatris 125 mg õhukese polümeerikattega tablett: üks tablett sisaldab 125 mg palbotsikliibi.
- Teised koostisosad on
Tableti sisu: mikrokristalliline tselluloos, laktoosmonohüdraat, krospovidoon, askorbiinhape, kolloidne veevaba ränidioksiid, magneesiumstearaat (vt lõik 2, „Palbociclib Viatris sisaldab laktoosi“).

Õhuke polümeerikate

Palbociclib Viatris 75 mg: hüpromelloos (E464), titaandioksiid (E171), triatsetiin (E1518), punane raudoksiid (E172), must raudoksiid (E172).

Palbociclib Viatris 100 mg: hüpromelloos (E464), titaandioksiid (E171), triatsetiin (E1518), indigokarmiin (E132) alumiiniumlakk, kollane raudoksiid (E172).

Palbociclib Viatris 125 mg: hüpromelloos (E464), titaandioksiid (E171), triatsetiin (E1518), punane raudoksiid (E172), must raudoksiid (E172).

Kuidas Palbociclib Viatris välja näeb ja pakendi sisu

Palbociclib Viatris 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Lillad ümmargused kaksikkumerad kaldservadega õhukese polümeerikattega tabletid läbimõõduga ligikaudu 9,6 mm, mille ühel küljel on pime trükk „V“ ja teisel küljel „PL1“.

Palbociclib Viatris 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Rohelised ovaalsed kaksikkumerad kaldservadega õhukese polümeerikattega tabletid mõõtudega ligikaudu 14,4 mm × 7,4 mm, mille ühel küljel on pime trükk „V“ ja teisel küljel „PL2“.

Palbociclib Viatris 125 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Lillad ovaalsed kaksikkumerad kaldservadega õhukese polümeerikattega tabletid mõõtudega ligikaudu 15,5 mm × 8,4 mm, mille ühel küljel on pime trükk „V“ ja teisel küljel „PL3“.

Pakendi sisu

Palbociclib Viatris 75 mg, 100 mg ja 125 mg on saadaval:

- OPA/Al/PVC/Al blisterpakendites, mis sisaldavad 21 või 63 tabletti; OPA/Al/PVC/Al üksikannuselistes blisterpakendites, mis sisaldavad 21 × 1 või 63 × 1 tabletti, ja kalenderblisterpakendis, mis sisaldab 21 tabletti;
- valges läbipaistmatus HDPE pudelis, millel on valge läbipaistmatu polüpropüleenist lapsekindel keeratav kork, alumiiniumist turvakate ja desikant, ja mis sisaldab 100 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Viatri Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Co. Dublin
Iirimaa

Tootja

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

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Viatri
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva*

Viatri UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatri
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatri CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Danmark*

Viatri ApS

Tlf.: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatri Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Eesti*

Viatri OÜ

Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viatri Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

España

Viatri Pharmaceuticals, S.L.

Tel: + 34 900 102 712

France*

Viatri Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatri Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Viatri Limited

Tel: +353 1 8711600

Ísland*

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Viatri Italia S.r.l.

Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd

Τηλ: +357 22863100

Latvija*

Viatri SIA

Tel: +371 676 055 80

Magyarország

Viatri 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*

Viatri AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich*

Viatri Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

Polska

Viatri 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

Viatri d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatri Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland*

Viatri Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige*

Viatri AB

Tel: +46 (0)8 630 19 00

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.