

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Palbociclib Viatris 75 mg kalvopäällysteiset tabletit
Palbociclib Viatris 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
Palbociclib Viatris 125 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Palbociclib Viatris 75 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 75 mg palbosiklibia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 60 mg laktoosia (monohydraattina).

Palbociclib Viatris 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg palbosiklibia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 80 mg laktoosia (monohydraattina).

Palbociclib Viatris 125 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 125 mg palbosiklibia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 101 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Palbociclib Viatris 75 mg kalvopäällysteiset tabletit
Violetti, kalvopäällysteinen, pyöreä, kaksoiskupera, viistoreunainen tabletti, jonka halkaisija on noin 9,6 mm ja jonka toisella puolella on merkintä ”V” ja vastakkaisella puolella ”PL1”.

Palbociclib Viatris 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
Vihreä, kalvopäällysteinen, soikea, kaksoiskupera, viistoreunainen tabletti, jonka koko on noin 14,4 mm x 7,4 mm ja jonka toisella puolella on merkintä ”V” ja vastakkaisella puolella ”PL2”.

Palbociclib Viatris 125 mg kalvopäällysteiset tabletit
Violetti, kalvopäällysteinen, soikea, kaksoiskupera, viistoreunainen tabletti, jonka koko on noin 15,5 mm x 8,4 mm ja jonka toisella puolella on merkintä ”V” ja vastakkaisella puolella ”PL3”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Palbociclib Viatris on tarkoitettu hormonireseptoriposiitiivisen ja HER2-negatiivisen paikallisesti edenneen tai metastasoituneen rintasyövän hoitoon

- yhdessä aromataasinestäjän kanssa
- tai yhdessä fulvestrantin kanssa aiemmin hormonaalista hoitoa saaneille naisille (ks. kohta 5.1).

Pre- tai perimenopausaalisilla naisilla hormonaalinen hoito on yhdistettävä LHRH (luteinisoivaa hormonia vapauttava hormoni) -agonistin kanssa.

4.2 Annostus ja antotapa

Palbociclib Viatris -hoidon aloittavan ja hoitoa seuraavan lääkärin tulee olla perehtynyt syöpälääkkeiden käyttöön.

Annostus

Suosittelun annostus on 125 mg palbosiklibia kerran vuorokaudessa 21 perättäisenä päivänä, minkä jälkeen palbosiklibihoidossa on 7 päivän tauko (hoito-ohjelma 3/1). Yksi hoitosykli on siten 28 vuorokautta. Palbociclib Viatris -hoitoa tulee jatkaa niin kauan kuin potilas hyötyy hoidosta kliinisesti tai kunnes ilmenee toksisuutta, joka ei ole hyväksyttävää.

Palbosiklibin kanssa yhdessä annettava aromataasinestäjä tulee antaa valmisteyhteenvedossa esitetyn suosituksen mukaisesti. Pre- tai perimenopausaalisten potilaiden hoidossa palbosiklibin ja aromataasinestäjän yhdistelmään tulee aina liittää LHRH-agonisti (ks. kohta 4.4).

Palbosiklibin kanssa yhdessä annettavan fulvestrantin suositusannos on 500 mg lihakseen ensimmäisen hoitosyklin päivinä 1 ja 15, toisen hoitosyklin päivinä 1 ja tämän jälkeen kerran kuukaudessa kunkin syklin päivinä 1. Tutustu fulvestrantivalmisteen valmisteyhteenvedon. Pre- tai perimenopausaaliselle potilaalle tulee antaa LHRH-agonistia paikallisen hoitokäytännön mukaan jo ennen palbosiklibin ja fulvestrantin yhdistelmähoidon aloittamista, ja LHRH-agonistihoidon tulee jatkua yhdistelmähoidon keston ajan.

Potilasta on kehoitettava ottamaan annos suurin piirtein samaan kellonaikaan joka päivä. Jos potilas oksentaa tai unohtaa annoksen, kyseisenä päivänä ei tule ottaa ylimääräistä tai unohtunutta annosta. Seuraava lääkemääräyksen mukainen annos tulee ottaa tavanomaiseen aikaan.

Annosmuutokset

Palbociclib Viatris -valmisteen annosmuutosten suositellaan perustuvan potilaan yksilölliseen turvallisuuteen ja sietokykyyn.

Joidenkin haittavaikutusten hallinta saattaa edellyttää annostelun tilapäistä keskeyttämistä, seuraavan hoitosyklin aloituksen viivästyttämistä ja/tai annoksen pienentämistä tai hoidon pysyvää lopettamista taulukoiden 1, 2 ja 3 annoksen pienentämistä koskevien ohjeiden mukaisesti (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Taulukko 1. Suositellut Palbociclib Viatris -annosmuutokset haittavaikutusten vuoksi

Annostaso	Annos
Suositusannos	125 mg/vrk
Ensimmäinen alennettu annostaso	100 mg/vrk
Toinen alennettu annostaso	75 mg/vrk*

* Jos annosta olisi tarpeen pienentää edelleen alle 75 mg:aan/vrk, hoito tulee lopettaa.

Täydellinen verenkuvasta tulee määrittää ennen Palbociclib Viatris -hoidon aloittamista, jokaisen hoitosyklin alussa ja kahden ensimmäisen hoitosyklin aikana myös päivinä 15 sekä kliinisen tarpeen mukaan.

Jos kuuden ensimmäisen hoitosyklin aikana ilmenee vaikeusasteen ≤ 2 neutropeniaa, täydellinen verenkuvasta tulee määrittää 3 kuukauden välein, ennen kunkin seuraavan hoitosyklin aloittamista sekä kliinisen tarpeen mukaan.

On suositeltavaa, että neutrofiilien absoluuttinen määrä (B-Neut) on $\geq 1,0 \times 10^9/l$ ja verihiutalemäärä $\geq 50 \times 10^9/l$ ennen Palbociclib Viatris -valmisteen antoa.

Taulukko 2. Palbociclib Viatris -annosmuutokset ja hoidon hallinta – hematologinen toksisuus

CTCAE-vaikeusaste	Annosmuutokset
Vaikeusaste 1 tai 2	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Vaikeusaste 3 ^a	<u>Hoitosyklin päivä 1:</u> Keskeytä Palbociclib Viatris -hoito, kunnes haittavaikutus lievittyy vaikeusasteelle ≤ 2, ja määritä täydellinen verenkuva uudestaan 1 viikon kuluessa. Kun haittavaikutus lievittyy vaikeusasteelle ≤ 2, aloita seuraava hoitosykli <i>samalla annoksella</i>. <u>Kahden ensimmäisen hoitosyklin päivä 15:</u> Jos vaikeusasteen 3 haittavaikutus todetaan päivänä 15, jatka Palbociclib Viatris -hoitoa <i>senhetkisellä annoksella</i> hoitosyklin loppuun saakka ja määritä täydellinen verenkuva uudestaan päivänä 22. Jos päivänä 22 todetaan vaikeusasteen 4 haittavaikutus, ks. jäljempänä oleva annosmuutosohje koskien vaikeusasteen 4 toksisuutta. Harkitse annoksen pienentämistä, jos toipuminen vaikeusasteen 3 neutropeniasta pitkittyy (> 1 viikko) tai jos vaikeusasteen 3 neutropenia uusiutuu seuraavien hoitosykliden päivänä 1.
Vaikeusasteen 3 B-Neut ^b ($\geq 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$) ja $\geq 38,5^\circ C$ kuume ja/tai infektio	<u>Milloin tahansa:</u> Keskeytä Palbociclib Viatris -hoito, kunnes haittavaikutus lievittyy vaikeusasteelle ≤ 2. Aloita hoito uudestaan yhtä tasoa pienemmällä annoksella.
Vaikeusaste 4 ^a	<u>Milloin tahansa:</u> Keskeytä Palbociclib Viatris -hoito, kunnes haittavaikutus lievittyy vaikeusasteelle ≤ 2. Aloita hoito uudestaan yhtä tasoa pienemmällä annoksella.

Toksisuuden vaikeusasteet CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v4.0 -luokituksen mukaan.

B-Neut = neutrofiilien absoluuttinen määrä, LLN (lower limit of normal) = viitevälin alaraja

^a Taulukko koskee kaikkia muita hematologisia haittavaikutuksia lukuun ottamatta lymfopeniaa (ellei tähän liity klinisiä tapahtumia esim. opportunisti-infektioita).

^b B-Neut: vaikeusaste 1: $\geq 1,5 \times 10^9/l - < LLN$; vaikeusaste 2: $\geq 1,0 - < 1,5 \times 10^9/l$; vaikeusaste 3: $\geq 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$; vaikeusaste 4: $< 0,5 \times 10^9/l$.

Taulukko 3. Palbociclib Viatris -annosmuutokset ja hoidon hallinta – muu kuin hematologinen toksisuus

CTCAE-vaikeusaste	Annosmuutokset
Vaikeusaste 1 tai 2	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Vaikeusasteen ≥ 3 muu kuin hematologinen toksisuus (jos toksisuus jatkuu huolimatta siihen annetusta hoidosta)	Keskeytä hoito, kunnes oireet lievittyvät Vaikeusasteelle ≤ 1 tai Vaikeusasteelle ≤ 2, jos potilaalle ei katsota aiheutuvan turvallisuusriskiä Aloita hoito uudestaan yhtä tasoa pienemmällä annoksella.

Toksisuuden vaikeusasteet CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v4.0 -luokituksen mukaan

Palbociclib Viatris -hoito tulee lopettaa pysyvästi, jos potilaalla todetaan vaikea interstitiaalinen keuhkosairaus (ILD)/pneumoniitti (ks. kohta 4.4).

Erityisryhmät

Läikkäät potilaat

Palbociclib Viatris -annoksen muuttaminen ei ole tarpeen ≥ 65 -vuotiaiden potilaiden hoidossa (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Palbociclib Viatris -annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilaalla on lievä tai keskivaikkea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh A ja B). Jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh C), Palbociclib Viatris -hoidon suositusannos on 75 mg kerran vuorokaudessa hoito-ohjelmalla 3/1 (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Palbociclib Viatris -annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilaalla on lievä, keskivaikkea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (laskennallinen glomerulussuodosnopeus, $eGFR \geq 15$ ml/min). Saatavilla olevat tiedot hemodialyysia tarvitsevien potilaiden hoidosta ovat riittämättömiä annossuositusten antamiseksi (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää Palbociclib Viatris -valmistetta pediatrialle potilaille rintasyövän hoitoon. Palbociclib Viatris -valmisteen tehoa lapsille ja < 18 vuoden ikäisille nuorille ei ole osoitettu. Saatavissa olevat tiedot on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2.

Antotapa

Palbociclib Viatris -tabletit otetaan suun kautta. Tabletit voidaan ottaa ruoan kanssa tai tyhjään mahaan (ks. kohta 5.2). Palbosiklibia ei tule ottaa yhdessä greippihedelmän tai greippimehun kanssa (ks. kohta 4.5).

Palbociclib Viatris -tabletit on nieltävä kokonaisena (niitä ei saa pureskella, murskata eikä jakaa ennen nielemistä). Tablettia ei saa ottaa, jos se on rikkoutunut, murtunut tai se ei muutoin ole ehjä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Mäkikuismaa sisältävien valmisteiden käyttö (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Pre-/perimenopausaaliset potilaat

Aromataasinestäjien vaikutusmekanismista johtuen munasarjat tulee poistaa tai niiden toiminta tulee estää LHRH-agonistilla, kun palbosiklibia annetaan yhdessä aromataasinestäjän kanssa pre-/perimenopausaalisille naisille. Palbosiklibin ja fulvestrantin yhdistelmähoitoa on tutkittu pre-/perimenopausaalisten naisten hoidossa vain LHRH-agonistiin yhdistettynä.

Henkeä uhkaava viskeraalinen metastasointi

Palbosiklibin tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu potilailla, joilla on henkeä uhkaava viskeraalinen metastasointi (ks. kohta 5.1).

Hematologiset häiriöt

Jos potilaalle kehittyy vaikeusasteen 3 tai 4 neutropenia, annostelun tilapäistä keskeyttämistä, annoksen pienentämistä tai seuraavan hoitosyklin aloituksen viivästyttämistä suositellaan. Potilasta tulee seurata asianmukaisesti (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Interstitiaalinen keuhkosairaus/pneumoniitti

Potilailla, joita hoidetaan palbosiklibilla hormonaaliseen hoitoon yhdistettynä, voi ilmetä vaikea, henkeä uhkaava tai kuolemaan johtava interstitiaalinen keuhkosairaus (ILD)/pneumoniitti.

Kliinisissä tutkimuksissa (PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3) 1,4 %:lla palbosiklibihoitoa saaneista potilaista raportoitiin jonkin vaikeusasteen ILD/pneumoniitti. Vaikeusasteen 3 ILD/pneumoniitti todettiin 0,1 %:lla potilaista. Yhtään vaikeusasteen 4 tai kuolemaan johtanutta tapausta ei raportoitu. Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on raportoitu ILD-/pneumoniittitapauksia, mukaan lukien kuolemaan johtaneita tapauksia (ks. kohta 4.8).

Potilasta tulee tarkkailla ILD:hen/pneumoniittiin viittaavien keuhko-oireiden (esim. hypoksia, yskä, hengenahdistus) varalta. Jos potilaalla ilmenee uusia tai pahenevia hengitysoireita ja hänelle epäillään kehittyneen ILD/pneumoniitti, palbosiklibihoito tulee keskeyttää välittömästi ja potilaan tila tulee arvioida. Palbosiklibihoito tulee lopettaa pysyvästi, jos potilaalla todetaan vaikea ILD tai pneumoniitti (ks. kohta 4.2).

Infektiot

Palbosiklibilla on myelosuppressiivisia ominaisuuksia, joten se saattaa altistaa potilaan infektioille.

Infektioita on raportoitu satunnaistetuissa tutkimuksissa enemmän palbosiklibihoitoa saaneilla potilailla kuin vertailuhoitoa saaneilla potilailla. Vaikeusasteen 3 infektioita todettiin 5,6 %:lla ja vaikeusasteen 4 infektioita 0,9 %:lla potilaista, jotka saivat palbosiklibia osana eri yhdistelmähoitoja (ks. kohta 4.8).

Potilaita tulee seurata infektion merkkien ja oireiden varalta ja hoitaa asianmukaisesti (ks. kohta 4.2).

Lääkärin on kehotettava potilasta ilmoittamaan heti, jos kuumetta ilmenee.

Laskimotromboembolia

Laskimotromboemboliatapauksia raportoitiin potilailla, jotka saivat palbosiklibihoitoa (ks. kohta 4.8). Potilaita tulee seurata syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian merkkien ja oireiden varalta ja hoitaa asianmukaisesti.

Maksan vajaatoiminta

Palbosiklibia tulee antaa varoen potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta. Toksisuuden merkkejä tulee seurata tarkoin (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Palbosiklibia tulee antaa varoen potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta. Toksisuuden merkkejä tulee seurata tarkoin (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Samanaikainen hoito CYP3A4:n estäjillä tai induktoreilla

Voimakkaat CYP3A4:n estäjät voivat lisätä haittavaikutuksia (ks. kohta 4.5). Voimakkaiden CYP3A:n estäjien samanaikaista käyttöä palbosiklibin kanssa tulee välttää. Samanaikaista käyttöä tulee harkita vasta sen jälkeen, kun mahdolliset hyödyt ja riskit on huolellisesti arvioitu. Jos samanaikaista käyttöä voimakkaan CYP3A:n estäjän kanssa ei voida välttää, palbosiklibiannos tulee pienentää 75 mg:aan kerran vuorokaudessa. Kun voimakkaan CYP3A:n estäjän käyttö lopetetaan, palbosiklibiannos tulee suurentaa (estäjän 3–5 puoliintumisajan jälkeen) takaisin määrään, jota potilas sai ennen kuin CYP3A:n estäjän käyttö aloitettiin (ks. kohta 4.5).

CYP3A:n induktorien samanaikainen anto voi pienentää palbosiklibialtistusta ja siten lisätä riskiä tehon puutteesta. Siksi palbosiklibin käyttöä samanaikaisesti voimakkaiden CYP3A4:n induktorien kanssa tulee välttää. Käytettäessä samanaikaisesti palbosiklibia ja kohtalaisia CYP3A:n induktoreja annosten muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 4.5).

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi, ja heidän partnerinsa

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, ja heidän miespuolisten kumppaniensa on käytettävä erittäin tehokasta raskauden ehkäisymenetelmää palbosiklibihoidon aikana (ks. kohta 4.6).

Laktoosi

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasin puutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkevalmistetta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Palbosiklibi metaboloituu ensisijaisesti CYP3A:n ja sulfotransferaasi 2A1 (SULT2A1) -entsyymien välityksellä. Palbosiklibi on CYP3A:n heikko ajasta riippuvainen estäjä *in vivo*.

Muiden lääkeaineiden vaikutukset palbosiklibin farmakokinetiikkaan

CYP3A:n estäjien vaikutus

Itrakonatsolin anto toistuvina 200 mg:n annoksina yhdessä palbosiklibin 125 mg:n kerta-annoksen kanssa suurensi palbosiklibin kokonaisaltistusta (AUC_{inf}) noin 87 % ja huippupitoisuutta (C_{max}) noin 34 % verrattuna pelkän palbosiklibin antoon 125 mg:n kerta-annoksena.

Muun muassa seuraavien voimakkaiden CYP3A:n estäjien samanaikaista käyttöä on vältettävä: klaritromysiini, indinaviiri, itrakonatsoli, ketokonatsoli, lopinaviiri/ritonaviiri, nefatsodoni, nelfinaviiri, posakonatsoli, sakinaviiri, telapreviiri, telitromysiini, vorikonatsoli sekä greippihedelmä ja greippimehu (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Annosten muuttaminen ei ole tarpeen, kun palbosiklibihoitoa annetaan samanaikaisesti heikkojen ja kohtalaisten CYP3A:n estäjien kanssa.

CYP3A:n induktorien vaikutus

Rifampisiinin anto toistuvina 600 mg:n annoksina yhdessä palbosiklibin 125 mg:n kerta-annoksen kanssa pienensi palbosiklibin AUC_{inf} -arvoa 85 % ja C_{max} -arvoa 70 % verrattuna pelkän palbosiklibin antoon 125 mg:n kerta-annoksena.

Muun muassa seuraavien voimakkaiden CYP3A:n induktorien samanaikaista käyttöä on vältettävä: karbamatsepiini, entsalutamidi, fenytoiini, rifampisiini ja mäkikuisma (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Kohtalaisen CYP3A:n induktorin modafiniilin anto toistuvina 400 mg:n päivittäisinä annoksina yhdessä 125 mg:n palbosiklibikerta-annoksen kanssa pienensi palbosiklibin AUC_{inf} -arvoa 32 % ja C_{max} -arvoa 11 % verrattuna pelkän palbosiklibin antoon 125 mg:n kerta-annoksena. Annosten muuttaminen ei ole tarpeen, kun palbosiklibihoitoa annetaan samanaikaisesti kohtalaisten CYP3A:n induktorien kanssa (ks. kohta 4.4).

Mahahapon eritystä vähentävien aineiden vaikutus

Toistuvina annoksina annettu protonipumpun estäjä rabepratsoli ei vaikuttanut paasto-olosuhteissa palbosiklibin imeytymisnopeuteen eikä imeytyvään määrään, kun sitä annettiin yhdessä 125 mg:n palbosiklibitabletin kerta-annoksen kanssa verrattuna yksinään annettuun 125 mg:n palbosiklibitabletin kerta-annokseen.

Koska H₂-reseptorin salpaajat ja paikallisesti vaikuttavat antasidit laskevat mahanesteen pH:ta vähemmän kuin protonipumpun estäjät, H₂-reseptorin salpaajilla ja antasideilla ei odoteta olevan kliinisesti merkittävää vaikutusta palbosiklibialtistukseen.

Palbosiklibin vaikutukset muiden lääkeaineiden farmakokinetiikkaan

Palbosiklibi on CYP3A:n heikko ajasta riippuvainen estäjä päivittäisillä 125 mg:n annoksilla, kun vakaa tila (steady state) on saavutettu. Palbosiklibin anto toistuvina annoksina yhdessä midatsolaamin kanssa suurensi midatsolaamin AUC_{inf}-arvoa 61 % ja C_{max}-arvoa 37 % verrattuna midatsolaamin antoon yksinään.

Herkkien CYP3A:n substraattien, joilla on kapea terapeutinen indeksi (esim. alfentaniili, siklosporiini, dihydroergotamiini, ergotamiini, everolimuusi, fentanyl, pimotsidi, kinidiini, sirolimuusi ja takrolimuusi), annosta voidaan joutua pienentämään annettaessa niitä samanaikaisesti palbosiklibin kanssa, koska palbosiklibi saattaa suurentaa niiden altistusta.

Yhteisvaikutus palbosiklibin ja letrotsolin välillä

Tiedot rintasyöpäpotilaiden kliinisen tutkimuksen yhteisvaikutuksia arvioivasta osiosta osoittivat, että palbosiklibin ja letrotsolin välillä ei ollut yhteisvaikutuksia annettaessa näitä sisältäviä lääkevalmisteita samanaikaisesti.

Tamoksifeenin vaikutus palbosiklibialtistukseen

Tiedot yhteisvaikutustutkimuksesta, johon otettiin terveitä miespuolisia tutkittavia, osoittivat palbosiklibialtistusten olevan toisiinsa verrattavissa, kun palbosiklibia annettiin kerta-annoksena joko yksinään tai toistuvien tamoksifeeniannosten kanssa.

Yhteisvaikutus palbosiklibin ja fulvestrantin välillä

Tiedot rintasyöpäpotilaiden kliinisestä tutkimuksesta osoittivat, että palbosiklibin ja fulvestrantin välillä ei ollut kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia annettaessa näitä sisältäviä lääkevalmisteita samanaikaisesti.

Yhteisvaikutus palbosiklibin ja suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden välillä

Palbosiklibin ja suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden välillä ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia (ks. kohta 4.6).

In vitro -tutkimukset kuljettajaproteiinien kanssa

In vitro -tutkimuksista saadut tiedot viittaavat siihen, että palbosiklibi estää suoliston P-glykoproteiinin (P-gp) ja rintasyövän resistenssiproteiinin (breast cancer resistance protein, BCRP) välittämää kuljetusta. Siksi palbosiklibin anto yhdessä sellaisten lääkeaineiden kanssa, jotka ovat joko P-gp:n substraatteja (esim. digoksiini, dabigatraani, kolkisiini) tai BCRP:n substraatteja (esim. pravastatiini, rosuvastatiini, fluvastatiini, sulfasalatsiini), saattaa lisätä näiden terapeutista vaikutusta ja haittavaikutuksia.

In vitro -tietojen perusteella palbosiklibi saattaa estää orgaanisten kationien kuljettaja 1:n (organic cationic transporter 1, OCT1) soluunottoa ja siten lisätä altistusta lääkevalmisteille, jotka ovat tämän kuljettajaproteiinin substraatteja (esim. metformiini).

Yhteisvaikutus palbosiklibin ja statiinien välillä

Palbosiklibin samanaikainen käyttö sellaisten statiinien kanssa, jotka ovat CYP3A4:n ja/tai BCRP:n substraatteja, voi lisätä rabdomyolyyysin riskiä plasman statiinipitoisuuden kohoamisen vuoksi.

Palbosiklibin ja simvastatiinin tai atorvastatiinin samanaikaisen käytön jälkeen on raportoitu raskauden lopetusta, mukaan lukien kuolemaan johtaneita tapauksia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Ehkäisy miehillä ja naisilla

Tätä lääkevalmistetta saavien naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, ja heidän miespuolisten kumppaniensa on käytettävä asianmukaisia raskauden ehkäisymenetelmiä (esim. kahta erilaista estemenetelmää) hoidon aikana ja vähintään 3 viikon (naiset) tai 14 viikon (miehet) ajan hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.5).

Raskaus

Palbosiklibin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Palbociclib Viatris -valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi mutta eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Palbosiklibin vaikutusta maidontuotantoon, sen erittymistä äidinmaitoon tai vaikutuksia imetettävään vauvaan ei ole tutkittu kliinisesti tai koe-eläimillä. Ei tiedetä, erittyykö palbosiklibi ihmisellä äidinmaitoon. Palbosiklibihoidon aikana ei saa imettää.

Hedelmällisyys

Prekliinisissä lisääntymistutkimuksissa ei ilmennyt vaikutuksia naarasrottien kiimakiertoon eikä uros- ja naarasrottien paritteluun ja hedelmällisyyteen. Ihmisen hedelmällisyyteen liittyviä kliinisiä tietoja ei ole kuitenkaan saatu. Prekliinisissä turvallisuustutkimuksissa todettujen urosten lisääntymiselimiin liittyvien löydösten (kivesten siementiehyiden rappeutuminen, lisäkivesten hypospermia [siemennesteen liian vähäinen määrä], siittiöiden liikkuvuuden ja siittiötiheyden väheneminen sekä eturauhasen erityksen väheneminen) perusteella palbosiklibihoito saattaa vaarantaa miehen hedelmällisyyden (ks. kohta 5.3). Siten miesten kannattaa harkita siemennesteen talteenottoa ennen palbosiklibihoidon aloittamista.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Palbociclib Viatris -valmistella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Palbosiklibi voi kuitenkin aiheuttaa väsymystä, joten autoa ajettaessa ja koneita käytettäessä on noudatettava varovaisuutta.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Palbosiklibin yleinen turvallisuusprofiili perustuu yhdistettyihin tietoihin satunnaistetuista kliinisistä tutkimuksista, joissa oli 872 potilasta. Potilailla oli hormonireseptoripositiivinen ja HER2-negatiivinen edennyt tai metastasoitunut rintasyöpä, ja he saivat palbosiklibin ja hormonaalisen hoidon yhdistelmähoitoa (527 potilasta sai letrotsolia ja 345 potilasta sai fulvestranttia).

Satunnaistetuissa kliinisissä tutkimuksissa palbosiklibia saaneilla potilailla ilmoitetut yleisimmät ($\geq 20\%$) minkä tahansa vaikeusasteen haittavaikutukset olivat neutropenia, infektiot, leukopenia, väsymys, pahoinvointi, suutulehdus, anemia, ripuli, hiustenlähtö ja trombosytopenia. Yleisimmät ($\geq 2\%$) palbosiklibiin liittyneet vaikeusasteen ≥ 3 haittavaikutukset olivat neutropenia, leukopenia, infektiot, anemia, kohonnut ASAT (aspartaattiaminotransferaasi) -arvo, väsymys ja kohonnut ALAT (alaniiniaminotransferaasi) -arvo.

Annosta pienennettiin tai muutettiin jonkin haittavaikutuksen vuoksi 38,4 %:lla potilaista, jotka saivat palbosiklibia satunnaistetuissa kliinisissä tutkimuksissa osana jotain yhdistelmähoitoa.

Hoito lopetettiin pysyvästi jonkin haittavaikutuksen vuoksi 5,2 %:lla potilaista, jotka saivat palbosiklibia satunnaistetuissa kliinisissä tutkimuksissa osana jotain yhdistelmähoitoa.

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 4 luetellut haittavaikutukset ovat peräisin 3 satunnaistetun tutkimuksen yhdistetyistä tiedoista. Yhdistettyjen tietojen perusteella palbosiklibihoidon mediaanikesto lopullisen kokonaiselinaika-analyysin ajankohtana oli 14,8 kuukautta.

Taulukossa 5 luetellut laboratorioarvojen poikkeamat ovat peräisin 3 satunnaistetun tutkimuksen yhdistetyistä tiedoista.

Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmien ja esiintymistiheyksien mukaan. Esiintymistiheysluokat on määritelty seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ja melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 4. Haittavaikutukset perustuen 3 satunnaistetun tutkimuksen yhdistettyihin tietoihin (n = 872) ja valmisteen markkinoille tulon jälkeiseen käyttöön

Elinjärjestelmäluokka Esiintymistiheys Suosittelutermi^a	Kaikki vaikeusasteet n (%)	Vaikeusaste 3 n (%)	Vaikeusaste 4 n (%)
Infektiot <i>Hyvin yleiset</i> Infektiot ^b	516 (59,2)	49 (5,6)	8 (0,9)
Veri ja imukudos <i>Hyvin yleiset</i> Neutropenia ^c Leukopenia ^d Anemia ^e Trombosytopenia ^f <i>Yleiset</i> Kuumeinen neutropenia	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)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus <i>Hyvin yleiset</i> Ruokahalun heikkeneminen	152 (17,4)	8 (0,9)	0 (0,0)
Hermosto <i>Yleiset</i> Makuhäiriö	79 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Silmät <i>Yleiset</i> Näön hämärtyminen Kyynelerityksen lisääntyminen Silmien kuivuminen	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)
Verisuonisto <i>Yleiset</i> Laskimotromboembolia ^g	28 (3,2)	11 (1,3)	7 (0,8)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina <i>Yleiset</i> Nenäverenvuoto ILD/pneumoniitti ⁱ	77 (8,8) 12 (1,4)	0 (0,0) 1 (0,1)	0 (0,0) 0 (0,0)

Elinjärjestelmäluokka Esiintymistiheys Suositeltu termi^a	Kaikki vaikeusasteet n (%)	Vaikeusaste 3 n (%)	Vaikeusaste 4 n (%)
Ruoansulatuselimistö			
<i>Hyvin yleiset</i>			
Suutulehdus ^g	264 (30,3)	8 (0,9)	0 (0,0)
Pahoinvointi	314 (36,0)	5 (0,6)	0 (0,0)
Ripuli	238 (27,3)	9 (1,0)	0 (0,0)
Oksentelu	165 (18,9)	6 (0,7)	0 (0,0)
Iho ja ihonalainen kudος			
<i>Hyvin yleiset</i>			
Ihottuma ^h	158 (18,1)	7 (0,8)	0 (0,0)
Hiustenlähtö	234 (26,8)	N/A	N/A
Ihon kuivuminen	93 (10,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Yleiset</i>			
Käsi-jalkaoireyhtymä	16 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Melko harvinaiset</i>			
Ihon lupus erythematosus (Cutaneous Lupus Erythematosus, CLE)	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erythema multiforme	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			
<i>Hyvin yleiset</i>			
Väsymys	362 (41,5)	23 (2,6)	2 (0,2)
Voimattomuus	118 (13,5)	14 (1,6)	1 (0,1)
Kuume	115 (13,2)	1 (0,1)	0 (0,0)
Tutkimukset			
<i>Hyvin yleiset</i>			
Kohonnut ALAT-arvo	92 (10,6)	18 (2,1)	1 (0,1)
Kohonnut ASAT-arvo	99 (11,4)	25 (2,9)	0 (0,0)
<i>Yleiset</i>			
Veren kohonnut kreatiniinipitoisuus	57 (6,5)	3 (0,3)	2 (0,2)

ALAT = alaniiniaminotransferaasi, ASAT = aspartaatti-aminotransferaasi, ILD = interstitiaalinen keuhkosairaus, n = potilaiden lukumäärä, N/A (not applicable) = ei sovellu

^a Suositellut termit MedDRA 17.1 -version mukaan.

^b Infektiot sisältää kaikki suositellut termit, jotka kuuluvat elinjärjestelmäluokkaan ”Infektiot”.

^c Neutropenia sisältää seuraavat suositellut termit: neutropenia, neutrofiilimäärän väheneminen.

^d Leukopenia sisältää seuraavat suositellut termit: leukopenia, valkosolun määrän väheneminen.

^e Anemia sisältää seuraavat suositellut termit: anemia, hemoglobiinin lasku, hematokriitin lasku.

^f Trombosytopenia sisältää seuraavat suositellut termit: trombosytopenia, verihiutaleiden määrän väheneminen.

^g Suutulehdus sisältää seuraavat suositellut termit: aftainen suutulehdus, huulitulehdus, kielitulehdus, kielikipu, suun haavautuminen, limakalvotulehdus, suukipu, suunielun oireet, suunielun kipu, suutulehdus.

^h Ihottuma sisältää seuraavat suositellut termit: ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, kutiava ihottuma, erytematoottinen ihottuma, papulaarinen ihottuma, ihotulehdus, aknea muistuttava ihottuma, äkillinen toksinen ihottuma.

ⁱ ILD/pneumoniitti sisältää kaikki ilmoitetut suositellut termit, jotka kuuluvat interstitiaalista keuhkosairautta (tarkasti) kuvaaviin standardoituihin MedDRA-termeihin.

^j Laskimotromboembolia sisältää seuraavat suositellut termit: keuhkoembolia, embolia, syvä laskimotromboosi, perifeerinen embolia, tromboosi.

Taulukko 5. Laboratorioarvojen poikkeamat perustuen 3 satunnaistetun tutkimuksen yhdistettyihin tietoihin (n = 872)

Laboratorioarvojen poikkeamat	Palbosiklibi + letrotsoli tai palbosiklibi + fulvestrantti			Vertailuhoito (pelkkä letrotsoli tai fulvestrantti)		
	Kaikki vaikeusasteet %	Vaikeusaste 3 %	Vaikeusaste 4 %	Kaikki vaikeusasteet %	Vaikeusaste 3 %	Vaikeusaste 4 %
Valkosolumäärän väheneminen	97,4	41,8	1,0	26,2	0,2	0,2
Neutrofiilimäärän väheneminen	95,6	57,5	11,7	17,0	0,9	0,6
Veren kohonnut kreatiniinipitoisuus	95,5	1,6	0,3	86,8	0,0	0,0
Anemia	80,1	5,6	N/A	42,1	2,3	N/A
Verihiutalemäärän väheneminen	65,2	1,8	0,5	13,2	0,2	0,0
Kohonnut ASAT-arvo	55,5	3,9	0,0	43,3	2,1	0,0
Kohonnut ALAT-arvo	46,1	2,5	0,1	33,2	0,4	0,0

ASAT = aspartaattiaminotransferaasi, ALAT = alaniiniaminotransferaasi, n = potilaiden lukumäärä, N/A = ei sovellu

Huom.: Laboratoriotulokset on luokiteltu NCI CTCAE (National Cancer Institute, Common Terminology Criteria for Adverse Events) -vaikeusasteluokituksen v4.0 mukaan.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Minkä tahansa vaikeusasteen neutropeniaa raportoitiin 716 potilaalla (82,1 %), jotka saivat palbosiklibia osana jotain yhdistelmähoitoa. Vaikeusasteen 3 neutropeniaa raportoitiin 500 potilaalla (57,3 %) ja vaikeusasteen 4 neutropeniaa 97 potilaalla (11,1 %) (ks. taulukko 4).

Kolmessa satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa mediaaniaika ensimmäisen minkä tahansa vaikeusasteen neutropenian ilmaantumiseen oli 15 päivää (12–700 päivää). Vaikeusasteen ≥ 3 neutropenian mediaanikesto oli 7 päivää.

Kuumeista neutropeniaa on raportoitu 0,9 %:lla potilaista, jotka saivat palbosiklibin ja fulvestrantin yhdistelmähoitoa, ja 1,7 %:lla potilaista, jotka saivat palbosiklibin ja letrotsolin yhdistelmähoitoa.

Palbosiklibia kliinisessä ohjelmassa saaneista noin 2 %:lla on raportoitu kuumeista neutropeniaa.

Pediatriset potilaat

Palbosiklibin ja solunsalpaajahoidon yhdistelmää on arvioitu A5481092-tutkimuksessa 79 pediatrisella potilaalla, joilla oli kiinteitä kasvaimia, mukaan lukien uusiutunut tai hoitoon reagoimaton Ewingin sarkooma (EWS) (ks. kohta 5.1). Palbosiklibin turvallisuusprofiili oli tässä pediatrisessa potilasryhmässä yhdenmukainen aikuisen potilasjoukon tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Palbosiklibin yliannostuksessa saattaa ilmetä sekä maha-suolikanavan (esim. pahoinvointi, oksentelu) että hematologista (esim. neutropenia) toksisuutta. Potilaalle tulee antaa yleistä elintoimintoja tukevaa hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut syöpälääkkeet, proteiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01EF01

Vaikutusmekanismi

Palbosiklibi on hyvin selektiivinen syklinistä riippuvaisten kinaasien (cyclin-dependent kinases, CDK) 4 ja 6 reversiibeli estäjä. Sykliini D1 ja CDK4/6 ovat useiden soluproliferaatioon johtavien viestintäreittien alavirrassa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Palbosiklibi vähentää soluproliferaatiota estämällä CDK4/6:n toimintaa ja siten solusyklin etenemistä G1-faasista S-faasiin. Kun palbosiklibia testattiin molekyylitasolla tyypitetyssä rintasyövän solulinjasarjassa, sillä todettiin merkittävää aktiivisuutta luminaalisissa rintasyövissä, etenkin estrogeenireseptori (ER) -positiivisissa rintasyövissä. Tutkituissa solulinjoissa retinoblastoomaproteiinin (RB) puute liittyi palbosiklibin heikentyneeseen aktiivisuuteen. Tuoreilla kasvainnäytteillä tehdyssä jatkotutkimuksessa ei kuitenkaan todettu yhteyttä RB1:n ilmentymisen ja kasvainvasteen välillä. Yhteyttä ei myöskään todettu, kun vastetta palbosiklibille tutkittiin *in vivo* potilasperäisissä siirremalleissa. Saatavilla olevat kliiniset tiedot on raportoitu kliinistä tehoa ja turvallisuutta koskevassa osiossa (ks. kohta 5.1).

Sydämen elektrofysiologia

Palbosiklibin vaikutusta sykkeen mukaan korjattuun QT-aikaan (QT_c) arvioitiin 77 edennyttä rintasyöpää sairastavan potilaan farmakokineettisistä tiedoista käyttäen ajan suhteen kaltaistettua EKG-muutosta lähtötilanteesta. Palbosiklibi ei pidentänyt QT_c-aikaa kliinisesti merkittävässä määrin suositusannoksella 125 mg kerran vuorokaudessa (hoito-ohjelma 3/1).

Kliininen teho ja turvallisuus

Satunnaistettu vaiheen 3 PALOMA-2-tutkimus: palbosiklibi yhdistettynä letrotsoliin

Palbosiklibin ja letrotsolin yhdistelmähoidon tehoa verrattiin lumelääkkeen ja letrotsolin yhdistelmään kansainvälisessä, satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa, joka oli kaksoissokkoutettu ja lumekontrolloitu. Tutkimus toteutettiin rinnakkaisryhmien asetelmalla (potilaiden siirtymistä tutkimushaarasta toiseen ei sallittu). Tutkimukseen osallistuneilla naisilla oli leikkaus- tai sädehoitoon soveltumaton paikallisesti edennyt ER-positiivinen ja HER2-negatiivinen rintasyöpä, jota ei voitu hoitaa kuratiivisesti, tai metastasoitunut ER-positiivinen ja HER2-negatiivinen rintasyöpä. Potilaat eivät olleet saaneet aikaisempaa systeemistä hoitoa edenneeseen rintasyöpään.

Yhteensä 666 postmenopausaalista naista satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan joko palbosiklibin ja letrotsolin yhdistelmähoitoa tai lumelääkkeen ja letrotsolin yhdistelmää. Tutkimuspotilaat ositettiin seuraavien tekijöiden mukaan: kasvaimen sijainti (viskeraalinen vs muu kuin viskeraalinen), taudista vapaa aika (disease free interval, DFI) (neo)adjuvanttihoidon päättymisestä sairauden uusiutumiseen (*de novo* metastasoitunut vs DFI ≤ 12 kuukautta vs DFI > 12 kuukautta) ja syövän aiemmat (neo)adjuvanttihoidot (aiempi hormonaalinen hoito vs ei aiempaa hormonaalista hoitoa). Potilaat, joilla oli oireita aiheuttavia viskeraalisia metastaaseja ja riski henkeä uhkaaviin komplikaatioihin

lyhyellä aikavälillä (mukaan lukien potilaat, joilla keuhko- tai sydänpussin tai vatsakalvon nestekertymä oli hyvin runsasta eikä hallittavissa, sekä potilaat, joilla oli keuhkojen lymfangiitti tai tuumorimassaa yli 50 % maksan tilavuudesta), eivät täyttäneet tutkimuksen sisäänottokriteerejä.

Määrättyä tutkimushoitoa jatkettiin, kunnes ensimmäisen kerran ilmeni jokin seuraavista: tauti eteni objektiivisesti arvioiden, oireet pahenivat, toksisuus ei ollut hyväksyttävissä, potilas kuoli tai perui osallistumissuostumuksensa. Potilaiden siirtymistä tutkimushaarasta toiseen (cross-over) ei sallittu.

Potilaiden lähtötilanteen demografiset ominaisuudet ja ennusteeseen liittyvät tekijät olivat keskenään tasapainossa palbosiklibin ja letrotsolin yhdistelmää tai lumelääkkeen ja letrotsolin yhdistelmää saaneiden tutkimusryhmien välillä. Tutkimuspotilaiden mediaani ikä oli 62 vuotta (vaihteluväli 28–89 vuotta). Ennen edenneen rintasyövän diagnoosia 48,3 % potilaista oli saanut solunsalpaajahoitoa ja 56,3 % hormonaalista hoitoa (neo)adjuvanttihoitona, kun taas 37,2 % potilaista ei ollut saanut aiempaa systeemistä hoitoa (neo)adjuvanttiasetelmassa. Valtaosalla potilaista (97,4 %) syöpä oli lähtötilanteessa metastasoitunut; 49,2 %:lla potilaista oli viskeraalisia metastaaseja ja 23,6 %:lla potilaista pelkästään luustometastaaseja.

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli tutkijoiden RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) -kriteereiden mukaisesti (v. 1.1) arvioima taudin etenemisestä vapaa elinaika (progression-free survival, PFS). Tehon toissijaisia päätetapahtumia olivat objektiivinen vaste (objective response, OR), kliinisen hyödyn saaneiden osuus (clinical benefit rate, CBR), turvallisuus ja muutokset elämänlaadussa.

Kun tiedonkeruu katkaistiin 26.2.2016, tutkimuksessa saavutettiin taudin etenemisestä vapaan elinajan piteneminen, mikä oli tutkimuksen ensisijainen tavoite. Riskitehtäysien suhde (hazard ratio, HR) oli 0,576 (95 %:n luottamusväli 0,46–0,72) palbosiklibin ja letrotsolin yhdistelmähoidon eduksi; osoitetun log-rank-testin yksisuuntainen p-arvo oli < 0,000001. Ensisijaisen ja toissijaisten päätetapahtumien päivitetty analyysi tehtiin, kun seuranta oli jatkettu vielä 15 kuukautta (tiedonkeruu katkaistiin 31.5.2017). Taudin etenemisestä vapaata elinaikaa koskevia tapahtumia todettiin yhteensä 405: 245 tapahtumaa palbosiklibin ja letrotsolin yhdistelmää saaneilla (55,2 %:lla potilaista) ja 160 tapahtumaa vertailuhoitoa saaneilla potilailla (72,1 %:lla potilaista).

Taulukossa 6 on esitetty PALOMA-2-tutkimuksen tehoa koskevat tulokset tiedonkeruun kahdesta eri ajankohdasta (ensimmäinen ja päivitetty analyysi) sekä tutkijoiden arvioimana että riippumattomasti arvioituna.

Taulukko 6. PALOMA-2-tutkimuksen tehoa koskevat tulokset ensimmäisen ja päivitetyn analyysin perusteella (koko tutkimuspopulaatio [intent-to-treat, ITT])

	Ensimmäinen analyysi (tiedonkeruu katkaistu 26.2.2016)		Päivitetty analyysi (tiedonkeruu katkaistu 31.5.2017)	
	palbosiklibi + letrotsoli (n = 444)	lumelääke + letrotsoli (n = 222)	palbosiklibi + letrotsoli (n = 444)	lumelääke + letrotsoli (n = 222)
Taudin etenemisestä vapaa elinaika (PFS) tutkijoiden arvioimana				
Tapahtumien lukumäärä (%)	194 (43,7)	137 (61,7)	245 (55,2)	160 (72,1)
Mediaani PFS [kk (95 %:n luottamusväli)]	24,8 (22,1–NE)	14,5 (12,9–17,1)	27,6 (22,4–30,3)	14,5 (12,3–17,1)
Riskitehtäysien suhde (95 %:n luottamusväli) ja p-arvo	0,576 (0,463–0,718), p < 0,000001		0,563 (0,461–0,687), p < 0,000001	
Taudin etenemisestä vapaa elinaika (PFS) riippumattomasti arvioituna				
Tapahtumien lukumäärä (%)	152 (34,2)	96 (43,2)	193 (43,5)	118 (53,2)
Mediaani PFS [kk (95 %:n luottamusväli)]	30,5 (27,4–NE)	19,3 (16,4–30,6)	35,7 (27,7–38,9)	19,5 (16,6–26,6)

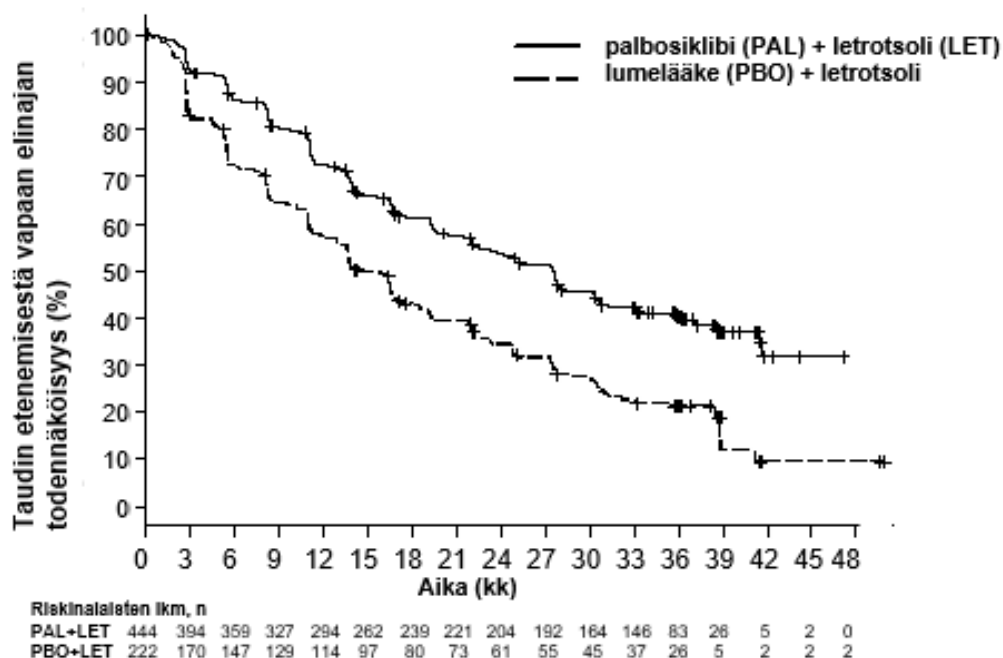
	Ensimmäinen analyysi (tiedonkeruu katkaistu 26.2.2016)		Päivitetty analyysi (tiedonkeruu katkaistu 31.5.2017)	
	palbosiklibi + letrotsoli (n = 444)	lumelääke + letrotsoli (n = 222)	palbosiklibi + letrotsoli (n = 444)	lumelääke + letrotsoli (n = 222)
Riskitehtyysien suhde (95 %:n luottamusväli) ja yksisuuntainen p- arvo	0,653 (0,505–0,844), p = 0,000532		0,611 (0,485–0,769), p = 0,000012	
Objektiivisen vasteen saaneiden osuus, ORR* [% (95 %:n luottamusväli)]	46,4 (41,7–51,2)	38,3 (31,9–45,0)	47,5 (42,8–52,3)	38,7 (32,3–45,5)
Objektiivisen vasteen saaneiden osuus, ORR* (mitattavissa oleva tauti) [% (95 %:n luottamusväli)]	60,7 (55,2–65,9)	49,1 (41,4–56,9)	62,4 (57,0–67,6)	49,7 (42,0–57,4)
Kliinisen hyödyn saaneiden osuus, CBR* [% (95 %:n luottamusväli)]	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 = potilaiden lukumäärä, NE (not estimable) = ei arvioitavissa

* Toissijaisten päätapahtumien tulokset perustuvat RECIST 1.1 -kriteerien mukaan vahvistettuihin ja vahvistamattomiin vasteisiin.

Kuvassa 1 on esitetty taudin etenemisestä vapaata elinaikaa (PFS) kuvaavat Kaplan–Meierin käyrät päivitetystä analyysistä (tiedonkeruu katkaistu 31.5.2017).

Kuva 1. Taudin etenemisestä vapaata elinaikaa kuvaavat Kaplan–Meierin käyrät PALOMA-2-tutkimuksessa, 31.5.2017 (tutkijoiden arvio, koko tutkimuspopulaatio [ITT])



Taudin etenemisestä vapaata elinaikaa koskevan hoitovaikutuksen johdonmukaisuutta koko potilasjoukossa tutkittiin ennalta määritellyin alaryhmäanalyysien, jotka perustuivat ennusteeseen liittyviin tekijöihin ja lähtötilanteen ominaisuuksiin. Sekä ensimmäisessä että päivitettyssä analyysissä todettiin, että palbosiklibin ja letrotsolin yhdistelmähoito pienensi taudin etenemisen tai kuoleman

riskiä kaikissa ositustekijöiden ja lähtötilanteen ominaisuuksien mukaan määritellyissä potilasalaryhmissä.

Myös päivitetystä analyysistä (tiedonkeruu katkaistu 31.5.2017) todettiin pienempi riski seuraavissa alaryhmissä: (1) potilaat, joilla oli viskeraalisia metastaaseja (HR = 0,62; 95 %:n luottamusväli 0,47–0,81; taudin etenemisestä vapaan elinajan mediaani [mPFS] 19,3 kk vs 12,3 kk), ja potilaat, joilla ei ollut viskeraalisia metastaaseja (HR = 0,50; 95 %:n luottamusväli 0,37–0,67; mPFS 35,9 kk vs 17,0 kk) sekä (2) potilaat, joilla oli vain luustometastaaseja (HR = 0,41; 95 %:n luottamusväli 0,26–0,63; mPFS 36,2 kk vs 11,2 kk) ja potilaat, joilla metastasoituminen ei ollut rajoittunut luustoon (HR = 0,62; 95 %:n luottamusväli 0,50–0,78; mPFS 24,2 kk vs 14,5 kk). Palbosiklibin ja letrotsolin yhdistelmähoidon havaittiin myös pienentävän taudin etenemisen tai kuoleman riskiä 512 potilaan alaryhmässä, jossa kasvaimet oli todettu immunohistokemiallisessa (IHC) määrittämisessä RB (retinoblastoomaproteiini) -positiivisiksi (HR = 0,543; 95 %:n luottamusväli 0,433–0,681; mPFS 27,4 kk vs 13,7 kk). Kun palbosiklibin ja letrotsolin yhdistelmähoidon verrattiin lumelääkkeeseen ja letrotsolin yhdistelmään 51 potilaan alaryhmässä, jossa kasvaimet oli todettu IHC-määrittämisessä RB-negatiivisiksi, tilastollisesti merkitsevää eroa ei todettu (HR = 0,868; 95 %:n luottamusväli 0,424–1,777; mPFS 23,2 kk vs 18,5 kk).

Taulukossa 7 on esitetty päivitetyn analyysin (tiedonkeruu katkaistu 31.5.2017) tehoa koskevia tuloksia (ORR ja vasteeseen kulunut aika, TTR [time to response]) kahdessa potilasalaryhmässä (viskeraalisia metastaaseja vs ei viskeraalisia metastaaseja).

Taulukko 7. PALOMA-2-tutkimuksen tehoa koskevia tuloksia potilailla, joilla tautiin liittyi vs ei liittynyt viskeraalisia metastaaseja (ITT-populaatio, tiedonkeruu katkaistu 31.5.2017)

	Viskeraalisia metastaaseja		Ei viskeraalisia metastaaseja	
	palbosiklibi + letrotsoli (n = 214)	lumelääke + letrotsoli (n = 110)	palbosiklibi + letrotsoli (n = 230)	lumelääke + letrotsoli (n = 112)
Objektiivisen vasteen saaneiden osuus, ORR [% (95 %:n luottamusväli)]	59,8 (52,9–66,4)	46,4 (36,8–56,1)	36,1 (29,9–42,7)	31,3 (22,8–40,7)
Vasteeseen kulunut aika, TTR mediaani [kk (vaihteluväli)]	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 = potilaiden lukumäärä

Objektiivisten vasteiden osuus perustuu RECIST 1.1 -kriteerien mukaan vahvistettuihin ja vahvistamattomiin vasteisiin.

Päivitetyn analyysin ajankohtana mediaaniaika satunnaistamisesta toisen tutkimushoidon jälkeisen hoidon aloittamiseen oli 38,8 kuukautta palbosiklibin ja letrotsolin yhdistelmähoidon saaneilla ja 28,8 kuukautta lumelääkettä ja letrotsolia saaneilla (HR = 0,73; 95 %:n luottamusväli 0,58–0,91).

PALOMA-2-tutkimusta koskevan kokonaiselinajan lopullisen analyysin tulokset on esitetty taulukossa 8. Kun seuranta-ajan mediaani oli 90 kuukautta, kokonaiselinajan lopulliset tulokset eivät olleet tilastollisesti merkitseviä. Kokonaiselinajaa kuvaavat Kaplan–Meierin käyrät on esitetty kuvassa 2.

Taulukko 8. PALOMA-2 (ITT-populaatio) – kokonaiselinajan lopulliset tulokset

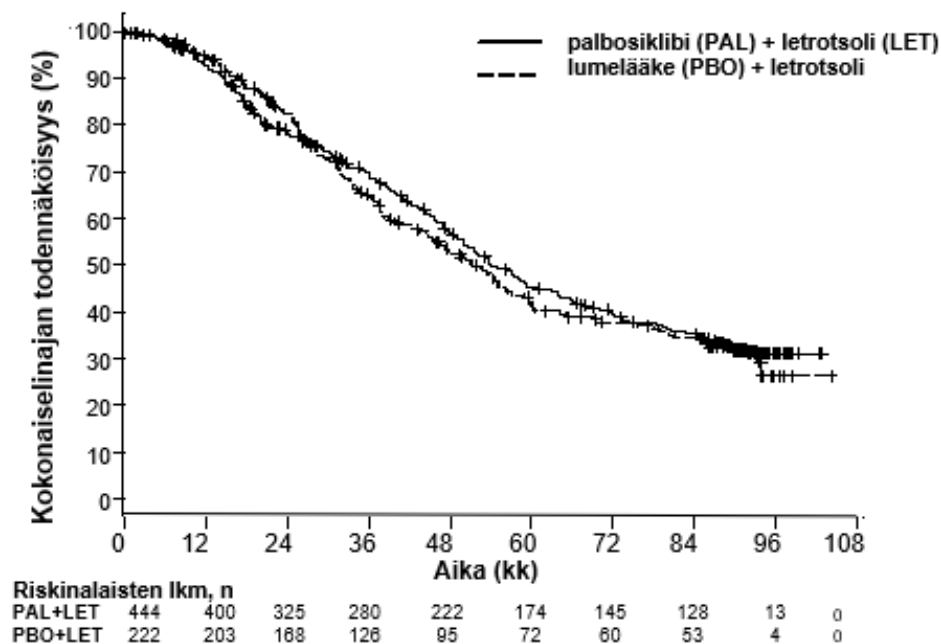
Lopullinen kokonaiselinaja (OS) (tiedonkeruu katkaistu 15. marraskuuta 2021)		
	palbosiklibi + letrotsoli (n = 444)	lumelääke + letrotsoli (n = 222)
Tapahtumien lukumäärä (%)	273 (61,5)	132 (59,5)
Seurantaan jäävien tutkittavien lukumäärä (%)	112 (25,2)	43 (19,4)

Lopullinen kokonaiselinaika (OS) (tiedonkeruu katkaistu 15. marraskuuta 2021)		
Mediaani OS (kk [95 %:n luottamusväli])	53,9 (49,8–60,8)	51,2 (43,7–58,9)
Riskitehtävien suhde (95 %:n luottamusväli) ja p-arvo [†]	0,956 (0,777–1,177), p = 0,6755 ^{†*}	

* Ei tilastollisesti merkitsevä.

[†] Log-rank-testin kahdensuuntainen p-arvo, joka on osoitettu satunnaistamisajankohtaan perustuvaan tietoon taudin sijainnista (viskeraalinen vs ei-viskeraalinen).

Kuva 2. Kokonaiselinaikaa kuvaavat Kaplan–Meierin käyrät PALOMA-2-tutkimuksessa (koko tutkimuspopulaatio, ITT)



Satunnaistettu vaiheen 3 PALOMA-3-tutkimus: palbociclibi yhdistettynä fulvestranttiin

Palbociclibin ja fulvestrantin yhdistelmähoidon tehoa verrattiin lumelääkkeen ja fulvestrantin yhdistelmään kansainvälisessä, satunnaistetussa ja kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa. Tutkimus toteutettiin rinnakkaisryhmien asetelmalla (potilaiden siirtymistä tutkimushaarasta toiseen ei sallittu). Tutkimukseen osallistuneilla naisilla oli leikkaus- tai sädehoitoon soveltumaton paikallisesti edennyt hormonireseptoripositiivinen ja HER2-negatiivinen rintasyöpä, jota ei voitu hoitaa kuratiivisesti, tai metastasoitunut hormonireseptoripositiivinen ja HER2-negatiivinen rintasyöpä. Potilas voitiin ottaa tutkimukseen menopausstatuksesta riippumatta. Rintasyövän tuli olla edennyt aiemman, joko (neo)adjuvanttiasetelmassa tai metastasoituneeseen tautiin annetun, hormonaalisen hoidon aikana tai jälkeen.

Tutkimukseen osallistui yhteensä 521 pre-, peri- tai postmenopausaalista naista, joiden rintasyöpä oli edennyt joko hormonaalisen adjuvanttihoitoon aikana tai 12 kuukauden kuluessa sen päättymisestä tai edenneeseen rintasyöpään aiemmin annetun hormonaalisen hoidon aikana tai 1 kuukauden kuluessa sen päättymisestä. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan joko palbociclibin ja fulvestrantin yhdistelmähoidon tai lumelääkkeen ja fulvestrantin yhdistelmää. Tutkimuspotilaat ositettiin seuraavien tekijöiden mukaan: dokumentoitu herkkyys aiemmalle hormonaaliselle hoidolle, menopausstatus (pre-/peri- vs postmenopausaalinen) tutkimukseen ottohetkellä ja viskeraalisten metastaasien esiintyminen. Pre- ja perimenopausaalisille naisille annettiin LHRH-agonisti gosereliinia. Potilaat, joilla oli oireita aiheuttavia viskeraalisia metastaaseja ja riski henkeä uhkaaviin komplikaatioihin lyhyellä aikavälillä (mukaan lukien potilaat, joilla keuhko- tai sydänpussin tai vatsakalvon

nestekertymä oli hyvin runsasta eikä hallittavissa, sekä potilaat, joilla oli keuhkojen lymfangiitti tai tuumorimassaa yli 50 % maksan tilavuudesta), eivät täyttäneet tutkimuksen sisäänottokriteerejä.

Määrättyä tutkimushoitoa jatkettiin, kunnes ensimmäisen kerran ilmeni jokin seuraavista: tauti eteni objektiivisesti arvioiden, oireet pahenivat, toksisuus ei ollut enää hyväksyttävissä, potilas kuoli tai perui osallistumissuostumuksensa. Potilaiden siirtymistä hoitoryhmästä toiseen (cross-over) ei sallittu.

Potilaiden lähtötilanteen demografiset ominaisuudet ja ennusteeseen liittyvät tekijät olivat keskenään tasapainossa palbosiklibin ja fulvestrantin yhdistelmähoitoa sekä lumelääkkeen ja fulvestrantin yhdistelmää saaneiden tutkimusryhmien välillä. Tutkimuspotilaiden mediaani ikä oli 57 vuotta (vaihteluväli 29–88 vuotta). Kummassakin tutkimushaarassa suurin osa potilaista oli valkoihoisia, dokumentoidusti herkkiä aiemmalle hormonaaliselle hoidolle ja postmenopausaalisia. Noin 20 % potilaista oli pre-/perimenopausaalisia. Kaikki potilaat olivat saaneet aiempaa systeemistä hoitoa, ja useimmat potilaat kummassakin tutkimushaarassa olivat saaneet aiemmin solunsalpaajahoidon ensimmäiseen diagnoosiin. Yli puolella (62 %) potilaista ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) -suorituskykyluokka oli 0, 60 %:lla oli viskeraalisia metastaaseja, ja 60 % oli saanut useampaa kuin yhtä aiempaa hormonaalista hoitoa ensimmäiseen diagnoosiin.

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli tutkijoiden RECIST v1.1 -kriteereiden mukaisesti arvioima taudin etenemisestä vapaa elinajan (PFS). Taudin etenemisestä vapaan elinajan arviointia tukevat lisäanalyysit perustuivat keskitetysti tehtyyn riippumattomaan radiologiseen arvioon. Toissijaisia päätetapahtumia olivat objektiivinen vaste (OR), kliinisen hyödyn saaneiden osuus (CBR), kokonaiselinajan (OS), turvallisuus ja aika oireiden pahenemiseen (time to deterioration, TTD) kivun osalta.

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma, taudin etenemisestä vapaan elinajan piteneminen tutkijoiden arvioimana, saavutettiin välianalyysissa, joka tehtiin kun 82 % tutkimussuunnitelman mukaisista PFS-tapahtumista oli todettu. Tulokset ylittivät ennalta määritellyn tehoa mittaavan Haybittle–Peto-menetelmän rajan ($\alpha = 0,00135$), mikä osoittaa tilastollisesti merkitsevää taudin etenemisestä vapaan elinajan pitenemistä ja kliinisesti merkittävää hoitotehoa.

Taulukossa 9 on esitetty tehoa koskevien tietojen viimeisin päivitys.

Kun seuranta-ajan mediaani oli 45 kuukautta, tehtiin lopullinen kokonaiselinajan-analyysi, joka perustui 310 tapahtumaan (60 % tutkimukseen satunnaistetuista potilaista). Kokonaiselinajan mediaaneissa todettiin 6,9 kuukauden ero palbosiklibin ja fulvestrantin yhdistelmähoitoa saaneiden ja lumelääkkeen ja fulvestrantin yhdistelmää saaneiden välillä. Tulos ei ollut tilastollisesti merkitsevä ennalta määritellyllä merkitsevyystasolla 0,0235 (yksisuuntainen). Lumelääkkeen ja fulvestrantin yhdistelmää saaneista satunnaistetuista potilaista 15,5 % sai taudin etenemisen jälkeen palbosiklibia ja muita CDK-estäjiä.

Taulukossa 9 on esitetty PALOMA-3-tutkimuksen taudin etenemisestä vapaata elinaikaa (PFS, tutkijoiden arvio) ja lopullista kokonaiselinikaa (OS) koskevat tiedot. Vastaavat Kaplan–Meierin käyrät esitetään kuvissa 3 (PFS) ja 4 (OS).

Taulukko 9. PALOMA-3-tutkimuksen tehoa koskevat tulokset (tutkijoiden arvio, koko tutkimuspopulaatio [intent-to-treat, ITT])

	Päivitetty analyysi (tietojen kerääminen katkaistu 23.10.2015)	
	palbosiklibi + fulvestrantti (n = 347)	lumelääke + fulvestrantti (n = 174)
Taudin etenemisestä vapaa elinaika, PFS		
Tapahtumien lukumäärä (%)	200 (57,6)	133 (76,4)
Mediaani [kk (95 %:n luottamusväli)]	11,2 (9,5–12,9)	4,6 (3,5–5,6)
Riskitiheyksien suhde (95 %:n luottamusväli) ja p-arvo	0,497 (0,398–0,620), p < 0,000001	
Toissijaiset tehon päätetapahtumat		
Objektiivisen vasteen saaneiden osuus, ORR [% (95 %:n luottamusväli)]	26,2 (21,7–31,2)	13,8 (9,0–19,8)
Objektiivisen vasteen saaneiden osuus, ORR (mitattavissa oleva tauti), [% (95 %:n luottamusväli)]	33,7 (28,1–39,7)	17,4 (11,5–24,8)
Kliinisen hyödyn saaneiden osuus, CBR [% (95 %:n luottamusväli)]	68,0 (62,8–72,9)	39,7 (32,3–47,3)
Kokonaiselinaika, OS (lopullinen analyysi, tiedonkeruu katkaistu 13.4.2018)		
Tapahtumien lukumäärä (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Mediaani [kk (95 %:n luottamusväli)]	34,9 (28,8–40,0)	28,0 (23,6–34,6)
Riskitiheyksien suhde (95 %:n luottamusväli) ja p-arvo [†]	0,814 (0,644–1,029) p = 0,0429 ^{†*}	

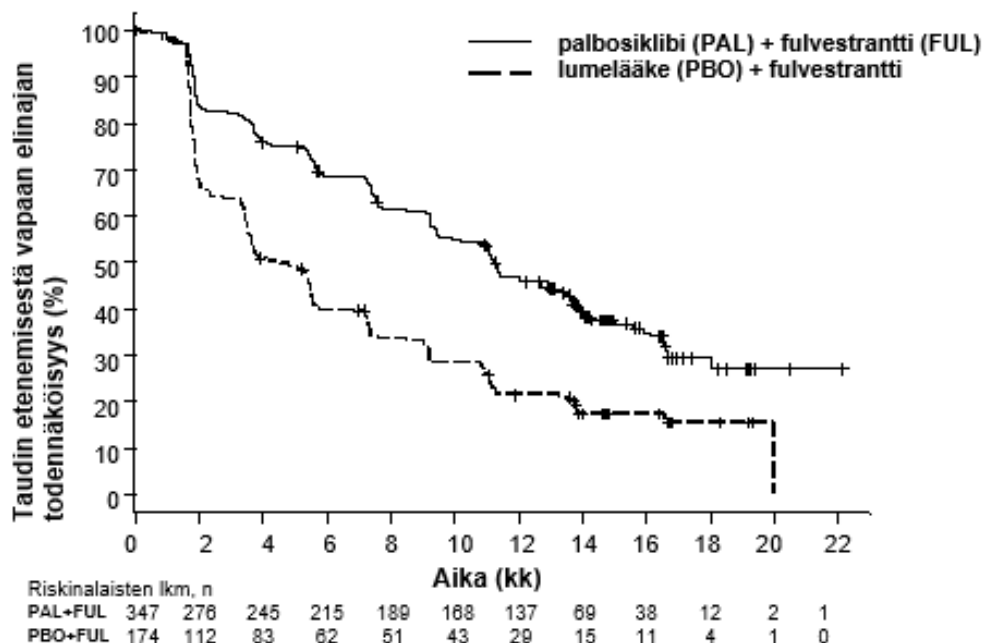
n = potilaiden lukumäärä

Toissijaisen päätetapahtuman tulokset perustuvat RECIST 1.1 -kriteerien mukaan vahvistettuihin ja vahvistamattomiin vasteisiin.

* Ei tilastollisesti merkitsevä.

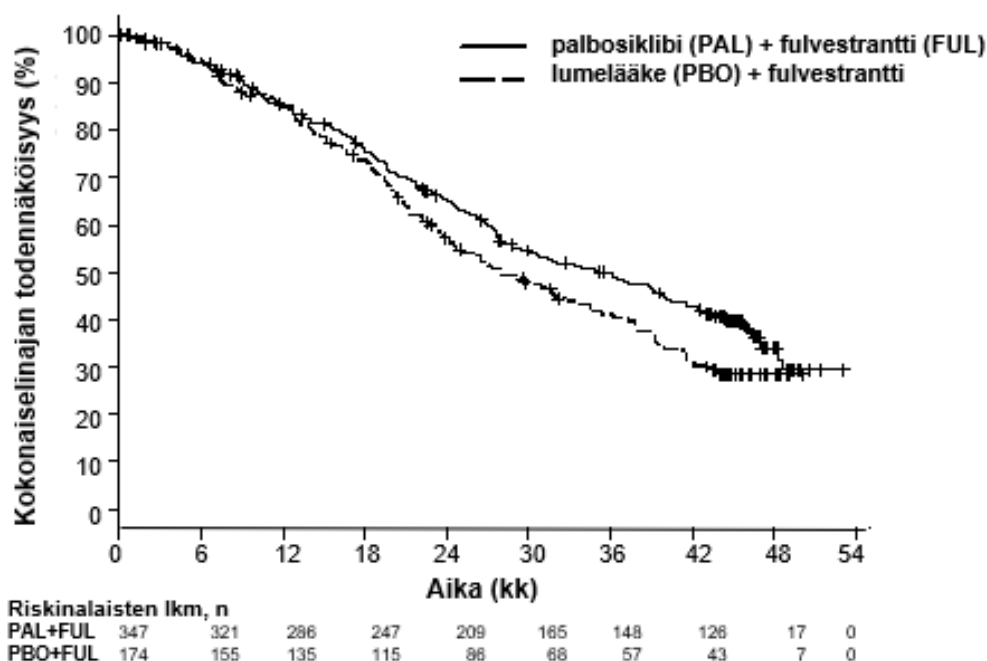
[†] Log-rank-testin yhdensuuntainen p-arvo, joka on ositettu satunnaistamisajankohtaan perustuvaan tietoon viskeraalimetastaasien esiintymisestä ja herkkyydestä aiemmalle hormonaaliselle hoidolle.

Kuva 3. Taudin etenemisestä vapaata elinaikaa kuvaavat Kaplan–Meierin käyrät PALOMA-3-tutkimuksessa (tutkijoiden radiologinen arvio, koko tutkimuspopulaatio [ITT]) (tiedonkeruu katkaistu 23.10.2015)



Palbosiklibin ja fulvestrantin yhdistelmähoidon havaittiin pienentävän taudin etenemisen tai kuoleman riskiä kaikissa ositustekijöiden ja lähtötilanteen ominaisuuksien mukaan määritellyissä potilasalaryhmissä. Tämä todettiin selvästi pre-/perimenopausaalisilla (HR = 0,46; 95 %:n luottamusväli 0,28–0,75) ja postmenopausaalisilla (HR = 0,52; 95 %:n luottamusväli 0,40–0,66) potilailla sekä potilailla, joilla oli viskeraalisia metastaaseja (HR = 0,50; 95 %:n luottamusväli 0,38–0,65) ja joilla ei ollut viskeraalisia metastaaseja (HR = 0,48; 95 %:n luottamusväli 0,33–0,71). Hyöty havaittiin myös riippumatta siitä, kuinka monta aiempaa hoitoa potilas oli saanut metastasoituneeseen tautiin: 0 (HR = 0,59; 95 %:n luottamusväli 0,37–0,93), 1 (HR = 0,46; 95 %:n luottamusväli 0,32–0,64), 2 (HR = 0,48; 95 %:n luottamusväli 0,30–0,76) tai ≥ 3 (HR = 0,59; 95 %:n luottamusväli 0,28–1,22).

Kuva 4. Kokonaiselinaikaa kuvaavat Kaplan–Meierin käyrät PALOMA-3-tutkimuksessa (koko tutkimuspopulaatio, ITT) (tiedonkeruu katkaistu 13.4.2018)



Taulukossa 10 on esitetty tehoa koskevia tuloksia (ORR ja TTR) kahdesta potilasalaryhmästä (viskeraalisia metastaaseja vs ei viskeraalisia metastaaseja).

Taulukko 10. PALOMA-3-tutkimuksen tehoa koskevia tuloksia, kun tautiin liittyi vs ei liittynyt viskeraalisia metastaaseja (ITT-populaatio)

	Viskeraalisia metastaaseja		Ei viskeraalisia metastaaseja	
	palbosiklibi + fulvestrantti (n = 206)	lumelääke + fulvestrantti (n = 105)	palbosiklibi + fulvestrantti (n = 141)	lumelääke + fulvestrantti (n = 69)
Objektiivisen vasteen saaneiden osuus, ORR [% (95 %:n luottamusväli)]	35,0 (28,5–41,9)	13,3 (7,5–21,4)	13,5 (8,3–20,2)	14,5 (7,2–25,0)
Vasteeseen kulunut aika, TTR mediaani [kk (vaihteluväli)]	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 = potilaiden lukumäärä

Objektiivisten vasteiden osuus perustuu RECIST 1.1 -kriteerien mukaan vahvistettuihin ja vahvistamattomiin vasteisiin.

Potilaiden raportoimia oireita arvioitiin elämänlaatua selvittävällä EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) QLQ-C30-kyselylomakkeella ja sen rintasyöpää koskevalla osiolla EORTC QLQ-BR23. Palbosiklibin ja fulvestrantin yhdistelmähoitoa saaneista 335 potilasta ja lumelääkkeen ja fulvestrantin yhdistelmää saaneista 166 potilasta vastasi kyselylomakkeeseen lähtötilanteessa ja ainakin yhdellä vastaanottokäynnillä sen jälkeen.

Aika oireiden pahenemiseen (TTD) oli ennalta määritelty ajankohdaksi, jolloin kipuoireen muutosta kuvaavat pisteet ensimmäisen kerran nousisivat lähtötilanteesta ≥ 10 pisteellä. Palbosiklibin lisääminen fulvestranttihoitoon johti hyötyihin oireiden hallinnassa pidentämällä merkittävästi aikaa

kipuoireen pahenemiseen verrattuna lumelääkkeen ja fulvestrantin yhdistelmään (mediaani 8,0 kk vs 2,8 kk; HR = 0,64; 95 %:n luottamusväli 0,49–0,85; $p < 0,001$).

Pediatriset potilaat

A5481092-tutkimuksen avoimessa satunnaistetussa vaiheen 2 osiossa palbosiklibista sekä irinotekaanista ja temotsolomidista koostuvan yhdistelmän tehoa verrattiin pelkkään irinotekaaniin ja temotsolomidiin sellaisten uusiutunutta tai hoitoon reagoimatonta Ewingin sarkoomaa sairastavien pidiatristen (2 – < 18 vuoden ikäisten) ja nuorten aikuisten (18–20 vuoden ikäisten) potilaiden hoidossa, joille ei ollut tavanomaista hoitoa saatavissa.

Ennalta määritelty välianalyysi tehtiin 33:n tapahtumatonta elossaoloa (event free survival, EFS) koskevan tapahtuman perusteella (61,1 prosenttia 54 tutkittavasta). Palbosiklibin, irinotekaanin ja temotsolomidin yhdistelmän havaittu riskitehtyysien suhde (HR) verrattuna pelkkään irinotekaanin ja temotsolomidin yhdistelmään oli 2,03 (95 %:n luottamusväli: 0,902–4,572; ositettu yksisuuntainen p -arvo = 0,9621).

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Palbociclib Viatrix -valmisteen käytöstä rintasyövän hoidossa kaikissa pidiatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pidiatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Palbosiklibin farmakokinetiikkaa karakterisoitiin terveillä vapaaehtoisilla ja potilailla, joilla oli kiinteitä kasvaimia, mukaan lukien edennyt rintasyöpä.

Imeytyminen

Palbosiklibin huippupitoisuus ($C_{\max}$) havaitaan yleensä 4–12 tunnin (huippupitoisuuden saavuttamiseen kuluva aika [$T_{\max}$]) kuluttua palbosiklibitablettien annostelusta suun kautta. Suun kautta otetun 125 mg:n palbosiklibiannoksen absoluuttinen biologinen hyötyosuus on keskimäärin 46 %. Systeeminen altistus (pitoisuus/aika-kuvaajan pinta-ala, AUC) ja $C_{\max}$ suurenevät yleisesti suhteessa annokseen annosvälillä 25–225 mg. Vakaa tila (steady-state) saavutettiin 8 päivän kuluessa palbosiklibin toistuvalla kerran vuorokaudessa annostelulla. Toistuvasti kerran vuorokaudessa annosteltuna palbosiklibi kertyy elimistöön kertymissuhteen mediaanin ollessa 2,4 (vaihteluväli 1,5–4,2).

Ruoan vaikutus

Palbosiklibin $AUC_{\inf}$ suureni 22 % ja $C_{\max}$ suureni 26 %, kun palbosiklibitabletit otettiin runsasrasvaisen, runsaskalorisen ruoan kanssa (noin 800–1 000 kaloria, joista 150 kaloria proteiineista, 250 kaloria hiilihydraateista ja 500–600 kaloria rasvasta), ja vastaavasti 9 % ja 10 %, kun palbosiklibitabletit otettiin kohtalaisesti rasvaa ja tavanomaisen määrän kaloreja sisältävän ruoan kanssa (noin 500–700 kaloria, joista 75–105 kaloria proteiineista, 250–350 kaloria hiilihydraateista ja 175–245 kaloria rasvasta) verrattuna palbosiklibitablettien ottamiseen yön yli paastoamisen jälkeen. Tulosten perusteella palbosiklibitabletit voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan.

Jakautuminen

Palbosiklibi sitoutui ihmisen plasman proteiineihin *in vitro* ~85-prosenttisesti pitoisuudesta riippumatta. Sitoutumattoman palbosiklibin osuus (f_u ; keskiarvo) ihmisen plasmassa *in vivo* oli sitä suurempi, mitä heikompi potilaan maksan toimintakyky oli. Vastaavaa selvää muutostrendiä sitoutumattoman palbosiklibin osuudessa (f_u ; keskiarvo) ei todettu verrattaessa eri vaikeusasteen munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita. Palbosiklibin sisäänotto ihmisen maksasoluihin *in vitro* tapahtui pääasiassa passiivisen diffuusion kautta. Palbosiklibi ei ole OATP1B1:n eikä OATP1B3:n substraatti.

Biotransformaatio

In vitro- ja *in vivo* -tutkimukset viittaavat siihen, että palbosiklibi metaboloituu ihmisillä suuressa määrin maksassa. Kun ihmisille annettiin 125 mg:n kerta-annos [¹⁴C]-palbosiklibia suun kautta, palbosiklibin tärkeimmät ensisijaiset metaboliareitit olivat oksidaatio ja sulfonaatio sekä vähäisempinä myötävaikuttavina metaboliareitteinä asylaatio ja glukuronidaatio. Lääkkeen pääkomponentti plasmassa oli palbosiklibi.

Suurin osa lääkeaineesta erittyi metaboliitteina. Lääkkeen pääkomponentti ulosteessa oli palbosiklibin sulfamiinihappokonjugaatti, joka vastasi 25,8 %:a annetusta annoksesta. Ihmisen maksasoluilla, maksan sytosolissa ja S9:n fraktioilla sekä rekombinantti-sulfotransferaasientsyymeillä (SULT) tehdyt *in vitro* -tutkimukset viittaavat siihen, että palbosiklibi metaboloituu pääasiassa CYP3A:n ja SULT2A1:n välityksellä.

Eliminaatio

Edennyttä rintasyöpää sairastavilla potilailla suun kautta otetun palbosiklibin näennäisen puhdistuman (CL/F) geometrinen keskiarvo oli 63 l/h ja eliminaation puoliintumisaika plasmassa keskimäärin 28,8 tuntia. Kun kuudelle terveelle miespuoliselle tutkittavalle annettiin suun kautta kerta-annos [¹⁴C]-palbosiklibia, 92 % (mediaani) radioaktiivisesti leimatusta annoksesta oli poistunut elimistöstä 15 päivässä; suurin osa (74 %) annoksesta erittyi ulosteisiin ja 17 % virtsaan. [¹⁴C]-palbosiklibista erittyi 2 % muuttumattomana ulosteisiin ja 7 % virtsaan.

Palbosiklibi ei estä CYP1A2-, 2A6-, 2B6-, 2C8-, 2C9-, 2C19- ja 2D6-entsyymejä *in vitro*. Se ei myöskään kliinisesti merkityksellisinä pitoisuuksina indusoi CYP1A2-, 2B6-, 2C8- ja 3A4-entsyymejä.

In vitro -tutkimukset viittaavat siihen, ettei palbosiklibi kliinisesti merkityksellisinä pitoisuuksina juurikaan estä orgaanisia anionin kuljettajia (organic anion transporters) OAT1:tä ja OAT3:a, orgaanisten kationien kuljettajaa (organic cation transporter) OCT2:ta, orgaanisia anionia kuljettavia polypeptidejä OATP1B1:tä ja OATP1B3:a eikä sappisuolapumppua (bile salt export pump, BSEP).

Erityisryhmät

Ikä, sukupuoli ja paino

Sukupuoli ei vaikuttanut palbosiklibialtistukseen 183 syöpäpotilaan (50 miestä ja 133 naista, joiden ikä oli 22–89 vuotta ja paino 38–123 kg) populaatiofarmakokineettisessä analyysissä. Myöskään ikä tai paino ei vaikuttanut altistukseen kliinisesti merkittävässä määrin.

Pediatriset potilaat

Palbosiklibialtistus lapsilla, nuorilla ja nuorilla aikuisilla, joilla oli uusiutuneita tai hoitoon reagoimattomia kiinteitä kasvaimia, oli kaikissa ikäryhmissä (≤ 6 vuoden ikäiset, $> 6 - < 12$ vuoden ikäiset, $\geq 12 - < 18$ vuoden ikäiset ja ≥ 18 vuoden ikäiset) samankaltainen koko annosalueella 55–95 mg/m² (kehon pinta-alan perusteella normalisoitu palbosiklibiannostus), kun annos annettiin suun kautta kerran päivässä päivinä 1–14, mitä seurasi 7 päivän hoitotauko. Vakaan tilan palbosiklibialtistus pediatriassa potilasjoukossa annoksen 75 mg/m² kerran päivässä yhteydessä oli samankaltainen kuin aikuisilla tutkittavilla oli havaittu hyväksytyn annoksen 125 mg kerran päivässä yhteydessä (annos annettiin päivinä 1–21, mitä seurasi 7 päivän hoitotauko).

Maksan vajaatoiminta

Palbosiklibin farmakokineettiseen tutkimukseen otettiin henkilöitä, joilla oli normaali maksan toimintakyky tai eri vaikeusasteen maksan vajaatoiminta. Tulokset osoittavat, että sitoutumattoman palbosiklibin altistus (AUC_{inf}) pieneni 17 % lievää maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh A) sairastavilla ja suureni 34 % keskivaikeaa (Child-Pugh B) ja 77 % vaikeaa (Child-Pugh C) maksan vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna henkilöihin, joiden maksan toiminta oli normaali. Sitoutumattoman palbosiklibin huippupitoisuus (C_{max}) suureni 7 % lievää, 38 % keskivaikeaa ja 72 % vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna henkilöihin, joiden maksan toiminta oli normaali. Lievä maksan

vajaatoiminta ei myöskään vaikuttanut palbosiklibin farmakokinetiikkaan populaatiofarmakokineettisessä analyysissä, jossa mukana olleista edennyttä syöpää sairastavasta 183 potilaasta 40 potilaalla oli lievä maksan vajaatoiminta perustuen NCI (National Cancer Institute) -luokitukseen (bilirubiini enintään yhtä suuri kuin viitevälin yläraja-arvo [Upper Limit of Normal, ULN] ja aspartaattiaminotransferaasi [ASAT] > ULN tai bilirubiini > 1–1,5 kertaa ULN ja mikä tahansa ASAT-arvo).

Munuaisten vajaatoiminta

Palbosiklibin farmakokineettiseen tutkimukseen otettiin henkilöitä, joilla oli normaali munuaisten toimintakyky tai eri vaikeusasteen munuaisten vajaatoiminta. Tulokset osoittavat, että palbosiklibin kokonaisaltistus (AUC_{inf}) suureni 39 % lievää munuaisten vajaatoimintaa (eGFR 60–89 ml/min) sairastavilla ja 42 % keskivaikeaa (eGFR 30–59 ml/min) ja 31 % vaikeaa (eGFR < 30 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna henkilöihin, joiden munuaisten toiminta oli normaali (eGFR $\geq$ 90 ml/min). Palbosiklibin huippupitoisuus (C_{max}) suureni 17 % lievää, 12 % keskivaikeaa ja 15 % vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna henkilöihin, joiden munuaisten toiminta oli normaali. Lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta ei myöskään vaikuttanut palbosiklibin farmakokinetiikkaan populaatiofarmakokineettisessä analyysissä, jossa mukana olleista edennyttä syöpää sairastavasta 183 potilaasta 73 potilaalla oli lievä ja 29 potilaalla keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Palbosiklibin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu hemodialyysia tarvitsevilla potilailla.

Etniset ryhmät

Farmakokineettisessä tutkimuksessa, johon otettiin terveitä vapaaehtoisia, suun kautta annostellun palbosiklibikerta-annoksen AUC_{inf} -arvo oli japanilaisilla tutkittavilla 30 % suurempi ja C_{max} -arvo 35 % suurempi kuin ei-aasialaisilla tutkittavilla. Tämä tutkimustulos ei kuitenkaan toistunut johdonmukaisesti myöhemmissä tutkimuksissa, joissa japanilaiset tai aasialaiset rintasyöpäpotilaat saivat useita palbosiklibiannoksia. Palbosiklibiannoksen muuttamista aasialaisille potilaille ei pidetä tarpeellisenä perustuen analyysiin, jossa on huomioitu kumulatiivisia farmakokineettisiä tietoja sekä turvallisuutta ja tehoa koskevia tietoja sekä aasialaisista että ei-aasialaisista potilaista.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kerta-annoksen ja/tai toistuvan annostelun jälkeen ensisijaisia kohde-elinlöydöksiä olivat rottien ja koirien hemolymfopoieettiseen järjestelmään ja urosten lisääntymiselimiin sekä vain rottien luustoon ja aktiivisessa kasvuvaiheessa oleviin etuhampaisiin kohdistuneet vaikutukset. Näitä systeemisiä toksisuuksia havaittiin yleensä silloin, kun altistus oli AUC -arvon perusteella kliinisesti merkityksellinen. 12 viikon lääkkeettömän jakson jälkeen hemolymfopoieettiseen järjestelmään, urosten lisääntymiselimiin ja etuhampaisiin kohdistuneet vaikutukset olivat korjautuneet joko osittain tai kokonaan, kun taas vaikutukset luustoon eivät olleet korjautuneet. Lisäksi tunnistettiin verenkiertoelimistöön kohdistuneita vaikutuksia (korjatun QT-ajan [QT_c] piteneminen, syketiheyden harveneminen, sykevälin [RR] vaihtelun lisääntyminen ja systolisen verenpaineen nousu) telemetriaoperoiduilla koirilla, kun altistus oli C_{max} -arvon perusteella vähintään 4-kertainen ihmisen kliiniseen altistukseen verrattuna.

Karsinogeenisuus

Palbosiklibin karsinogeenisuutta on arvioitu 6 kuukautta kestäneessä tutkimuksessa siirtogeenisillä hiirillä ja 2 vuotta kestäneessä tutkimuksessa rotilla. Palbosiklibi ei aiheuttanut syöpää siirtogeenisille hiirille, kun sen annostus oli enintään 60 mg/kg/vrk (suurin annos, jolla vaikutusta ei havaittu [No Observed Effect Level, NOEL], oli AUC -arvon perusteella noin 11-kertainen ihmisen kliiniseen altistukseen verrattuna). Palbosiklibiin liittyviin kasvainlöydöksiin rotilla lukeutui keskushermoston mikrogliasolukasvainten ilmaantuvuuden lisääntyminen uroksilla, kun annostus oli 30 mg/kg/vrk. Naarasrotilla ei todettu kasvainlöydöksiä millään annostuksella tutkittaessa aina 200 mg/kg/vrk asti. Suurin palbosiklibin annos, jolla karsinogeenisia vaikutuksia ei havaittu (NOEL), oli urosrotilla 10 mg/kg/vrk (AUC -arvon perusteella noin 2-kertainen ihmisen kliiniseen altistukseen verrattuna) ja

naarasrotilla 200 mg/kg/vrk (AUC-arvon perusteella noin 4-kertainen ihmisen kliiniseen altistukseen verrattuna). Urosrotilla havaittujen kasvainlöydösten merkitystä ihmisille ei tunneta.

Genotoksisuus

Palbosiklibi ei ollut mutageeninen bakteerien käänteismutaatiotestissä (Amesin testi), eikä se aiheuttanut rakenteellisia kromosomipoikkeavuuksia ihmisen lymfosyyteillä *in vitro* tehdyssä kromosomipoikkeavuustestissä.

Kun annos oli ≥ 100 mg/kg/vrk, palbosiklibi indusoi aneugeenisen mekanismin välityksellä mikrotumia kiinanhamsterin munasarjan soluissa *in vitro* ja urosrottien luuytimessä. Eläinten altistus suurimmalla annoksella, jolla aneugeenisuutta ei havaittu (NOEL), oli AUC-arvon perusteella noin 7-kertainen ihmisen kliiniseen altistukseen verrattuna.

Hedelmällisyyden heikkeneminen

Palbosiklibi ei vaikuttanut naarasrottien paritteluun tai hedelmällisyyteen testiannoksilla ≤ 300 mg/kg/vrk (AUC-arvon perusteella noin 3-kertainen ihmisen kliiniseen altistukseen verrattuna). Naaraan lisääntymiskudoksiin kohdistuneita haittavaikutuksia ei havaittu toistuvan altistuksen toksisuustutkimuksissa, kun annos rotalle oli enintään 300 mg/kg/vrk (AUC-arvon perusteella noin 5-kertainen ihmisen kliiniseen altistukseen verrattuna) ja annos koiralle enintään 3 mg/kg/vrk (AUC-arvon perusteella noin 3-kertainen ihmisen kliiniseen altistukseen verrattuna).

Rotilla ja koirilla todettujen prekliinisten löydösten perusteella palbosiklibi saattaa heikentää miehen lisääntymiskykyä ja hedelmällisyyttä. Palbosiklibiin liittyneitä löydöksiä kiveksissä, lisäkiveksissä, eturauhasessa ja siementiehyissä olivat kyseisten elinten painon lasku, näiden surkastuminen tai rappeutuminen, hypospermia, solujätteet tiehyissä, siittiöiden liikkuvuuden ja siittiötiheyden väheneminen sekä sekreetin väheneminen. Näitä löydöksiä havaittiin rotilla ja/tai koirilla, kun altistus oli AUC-arvon perusteella rotalla ≥ 9 -kertainen ja koiralla subterapeutin ihmisen kliiniseen altistukseen verrattuna. Urosten lisääntymiselimiin kohdistuneiden vaikutusten havaittiin osittain korjaantuvan, rotalla 4 viikon ja koiralla 12 viikon lääkkeettömän jakson jälkeen. Vaikka urosten lisääntymiselimissä todettiin edellä mainittuja löydöksiä, vaikutuksia urosrottien paritteluun tai hedelmällisyyteen ei ilmennyt, kun AUC-arvon perusteella arvioitu altistustaso oli 13-kertainen ihmisen kliiniseen altistukseen verrattuna.

Kehitystoksisuus

Palbosiklibi estää reversiibelisti syklinistä riippuvaisia kinaaseja 4 ja 6 (CDK4/6), jotka osallistuvat solusyklin säätelyyn. Palbosiklibin käyttö raskauden aikana voi siten aiheuttaa sikiöhaittojen riskin. Palbosiklibi oli sikiötoksinen tiineissä eläimissä. Annoksella ≥ 100 mg/kg/vrk todettiin rottien luustomuutosten (kaulakylkiluu seitsemännen kaulanikaman kohdalla) ilmaantuvuuden lisääntymistä. Rottaemojen toksisella annoksella 300 mg/kg/vrk (AUC-arvon perusteella 3-kertainen ihmisen kliiniseen altistukseen verrattuna) havaittiin sikiöiden painon laskua ja kaniiniemojen toksisella annoksella 20 mg/kg/vrk (AUC-arvon perusteella 4-kertainen ihmisen kliiniseen altistukseen verrattuna) havaittiin luostumuutosten (myös eturaajojen pienissä varvasluissa) ilmaantuvuuden lisääntymistä. Varsinaista sikiöaltistusta ja siirtymistä istukan läpi ei ole tutkittu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin

Mikrokiteinen selluloosa

Laktoosimonohydraatti

Krospovidoni

Askorbiinihappo

Vedetön kolloidinen piidioksidi
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Palbociclib Viatris 75 mg

Hypromelloosi (E464)
Titaanidioksidi (E171)
Triasetiini (E1518)
Punainen rautaoksidi (E172)
Musta rautaoksidi (E172)

Palbociclib Viatris 100 mg

Hypromelloosi (E464)
Titaanidioksidi (E171)
Triasetiini (E1518)
Indigokarmiinalumiinilakka (E132)
Keltainen rautaoksidi (E172)

Palbociclib Viatris 125 mg

Hypromelloosi (E464)
Titaanidioksidi (E171)
Triasetiini (E1518)
Punainen rautaoksidi (E172)
Musta rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

18 kuukautta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

OPA/Al/PVC/Al-läpipainopakkaus sisältäen 21 tai 63 kalvopäällysteistä tablettia ja viikonpäivillä merkitty läpipainopakkaus sisältäen 21 kalvopäällysteistä tablettia.

Yksittäispakattu OPA/Al/PVC/Al-läpipainopakkaus sisältäen 21×1 tai 63×1 kalvopäällysteistä tablettia.

Valkoinen, läpinäkymätön HDPE-purkki, jossa on valkoinen, läpinäkymätön, polypropyleenista valmistettu lapsiturvallinen kierrekorkki, alumiinisinetti ja kuivausaine sisältäen 100 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Palbociclib Viartis 75 mg kalvopäällysteiset tabletit

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 kalvopäällysteiset tabletit

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 kalvopäällysteiset tabletit

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: {PP kuukausi VVVV}
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: {PP kuukausi VVVV}

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Mylan Hungary Kft.

Mylan utca. 1, H-2900 Komárom, Unkari

Mylan Germany GmbH,

Benzstrasse 1, Bad Homburg, 61352, Saksa

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO – 75 MG TABLETIT (LÄPIPAINOPAKKAUKSET JA PURKKI)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Palbociclib Viatris 75 mg kalvopäällysteiset tabletit
palbosiklibi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi tabletti sisältää 75 mg palbosiklibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Lue lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

21 kalvopäällysteistä tablettia
63 kalvopäällysteistä tablettia
21×1 kalvopäällysteistä tablettia
63×1 kalvopäällysteistä tablettia
100 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/26/2039/001	21 tablettia (läpipainopakkaus)
EU/1/26/2039/002	63 tablettia (läpipainopakkaus)
EU/1/26/2039/003	21 tablettia (yksittäispakattu läpipainopakkaus)
EU/1/26/2039/004	63 tablettia (yksittäispakattu läpipainopakkaus)
EU/1/26/2039/005	21 tablettia (viikontäivillä merkitty läpipainopakkaus)
EU/1/26/2039/006	100 tablettia (purkki)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Palbociclib Viartis 75 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PURKIN ETIKETTI – 75 MG TABLETIT (kotelossa)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Palbociclib Viatris 75 mg kalvopäällysteiset tabletit
palbosiklibi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi tabletti sisältää 75 mg palbosiklibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Lue lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti
100 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Viatriis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Co. Dublin
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/26/2039/006 100 tablettia (purkki)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA****17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI****18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS – 75 MG TABLETIT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Palbociclib Viatris 75 mg tabletit
palbosiklibi

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

Viatris Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

YKSITTÄISPAKATTU LÄPIPAINOPAKKAUS – 75 MG TABLETIT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Palbociclib Viatris 75 mg tabletit
palbosiklibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Viatris Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

VIHKONPÄIVILLÄ MERKITYY LÄPIPAINOPAKKAUS – 75 MG TABLETIT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Palbociclib Viatris 75 mg tabletit
palbosiklibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Viatris Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Ma, Ti, Ke, To, Pe, La, Su

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO – 100 MG TABLETIT (LÄPIPAINOPAKKAUKSET JA PURKKI)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Palbociclib Viatris 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
palbosiklibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 100 mg palbosiklibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Lue lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

21 kalvopäällysteistä tablettia
63 kalvopäällysteistä tablettia
21×1 kalvopäällysteistä tablettia
63×1 kalvopäällysteistä tablettia
100 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/26/2039/007	21 tablettia (läpipainopakkaus)
EU/1/26/2039/008	63 tablettia (läpipainopakkaus)
EU/1/26/2039/009	21 tablettia (yksittäispakattu läpipainopakkaus)
EU/1/26/2039/010	63 tablettia (yksittäispakattu läpipainopakkaus)
EU/1/26/2039/011	21 tablettia (viikontäivillä merkitty läpipainopakkaus)
EU/1/26/2039/012	100 tablettia (purkki)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Palbociclib Viatri 100 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PURKIN ETIKETTI – 100 MG TABLETIT (kotelossa)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Palbociclib Viatris 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
palbosiklibi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi tabletti sisältää 100 mg palbosiklibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Lue lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti
100 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/26/2039/012 100 tablettia (purkki)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS – 100 MG TABLETIT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Palbociclib Viatris 100 mg tabletit
palbosiklibi

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

Viatris Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

YKSITTÄISPAKATTU LÄPIPAINOPAKKAUS – 100 MG TABLETIT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Palbociclib Viatris 100 mg tabletit
palbosiklibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Viatris Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

VIHKONPÄIVILLÄ MERKITYY LÄPIPAINOPAKKAUS – 100 MG TABLETIT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Palbociclib Viatris 100 mg tabletit
palbosiklibi

2. MYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Viatris Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Ma, Ti, Ke, To, Pe, La, Su

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO – 125 MG TABLETIT (LÄPIPAINOPAKKAUKSET JA PURKKI)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Palbociclib Viatris 125 mg kalvopäällysteiset tabletit
palbosiklibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 125 mg palbosiklibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältään laktoosia. Lue lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

21 kalvopäällysteistä tablettia
63 kalvopäällysteistä tablettia
21×1 kalvopäällysteistä tablettia
63×1 kalvopäällysteistä tablettia
100 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/26/2039/013	21 tablettia (läpipainopakkaus)
EU/1/26/2039/014	63 tablettia (läpipainopakkaus)
EU/1/26/2039/015	21 tablettia (yksittäispakattu läpipainopakkaus)
EU/1/26/2039/016	63 tablettia (yksittäispakattu läpipainopakkaus)
EU/1/26/2039/017	21 tablettia (viikontäivillä merkitty läpipainopakkaus)
EU/1/26/2039/018	100 tablettia (purkki)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Palbociclib Viatri 125 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PURKIN ETIKETTI – 125 MG TABLETIT (ja kotelo)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Palbociclib Viatris 125 mg kalvopäällysteiset tabletit
palbosiklibi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi tabletti sisältää 125 mg palbosiklibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Lue lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti
100 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/26/2039/018 100 tablettia (pullo)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS – 125 MG TABLETIT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Palbociclib Viatris 125 mg tabletit
palbosiklibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Viatris Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

YKSITTÄISPAKATTU LÄPIPAINOPAKKAUS – 125 MG TABLETIT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Palbociclib Viatris 125 mg tabletit
palbosiklibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Viatris Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

VIHKONPÄIVILLÄ MERKITYY LÄPIPAINOPAKKAUS – 125 MG TABLETIT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Palbociclib Viatris 125 mg tabletit
palbosiklibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Viatris Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Ma, Ti, Ke, To, Pe, La, Su

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Palbociclib Viatris 75 mg kalvopäällysteiset tabletit
Palbociclib Viatris 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
Palbociclib Viatris 125 mg kalvopäällysteiset tabletit
palbosiklibi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Palbociclib Viatris on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Palbociclib Viatris -tabletteja
3. Miten Palbociclib Viatris -tabletteja otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Palbociclib Viatris -tablettien säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Palbociclib Viatris on ja mihin sitä käytetään

Palbociclib Viatris on syöplälääke, jonka vaikuttava aine on palbosiklibi.

Palbosiklibi vaikuttaa estämällä ns. syklinistä riippuvaisia kinaaseja 4 ja 6, jotka ovat solujen kasvua ja jakautumista sääteleviä valkuaisaineita (proteiineja). Näiden proteiinien toiminnan estäminen voi hidastaa syöpäsolujen kasvua ja syövän etenemistä.

Palbociclib Viatris -hoito on tarkoitettu potilaille, joilla on tietyn tyyppinen (hormonireseptoripositiivinen ja HER2-negatiivinen [ihmisen epidermaalinen kasvutekijäreseptori 2 -negatiivinen]) rintasyöpä, joka on levinnyt alkuperäisestä kasvaimesta ympäristöönsä ja/tai muihin elimiin. Palbociclib Viatris -hoitoa annetaan yhdessä aromataasinestäjän tai fulvestrantin kanssa. Näitä lääkkeitä käytetään syövän hormonaalisessa hoidossa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Palbociclib Viatris -tabletteja

Älä ota Palbociclib Viatris -tabletteja

- jos olet allerginen palbosiklibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- Mäkikuismavalmisteiden (kasvirohdosvalmisteita, joita on käytetty lievän masennuksen ja ahdistuneisuuden hoitoon) käyttöä tulisi välttää Palbociclib Viatris -hoidon aikana.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Palbociclib Viatris -tabletteja.

Palbociclib Viatris saattaa vähentää valkosolujen määrää ja heikentää immuunijärjestelmää. Siksi Palbociclib Viatris -hoidon aikana saattaa olla tavallista suurempi riski sairastua infektiin.

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos sinulla ilmenee infektion merkkejä tai oireita, kuten vilunväristyksiä tai kuumetta.

Sinulle tehdään Palbociclib Viatris -hoidon aikana säännöllisesti verikokeita, joilla seurataan hoidon mahdollista vaikutusta verisoluihin (valkosoluihin, punasoluihin ja verihiutaleisiin).

Palbociclib Viatris voi aiheuttaa laskimoveritulppia. Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos sinulla ilmenee laskimoveritulppien merkkejä tai oireita, kuten kipua tai jäykkyyttä, turvotusta ja punoitusta kyseisessä alaraajassa (tai yläraajassa), rintakipua, hengenahdistusta tai huimauksen tunnetta.

Palbociclib Viatris -hoidon aikana voi kehittyä vaikea tai henkeä uhkaava keuhkotulehdus, joka voi johtaa kuolemaan. Kerro sinua hoitavalle terveydenhuollon ammattilaiselle heti, jos sinulla ilmenee uusia tai pahenevia oireita, mukaan lukien

- hengitysvaikeus tai hengenahdistus
- kuiva yskä
- rintakipu.

Lapset ja nuoret

Palbociclib Viatris -tabletteja ei ole tarkoitettu lapsipotilaiden eikä nuorten potilaiden (alle 18-vuotiaiden) hoitoon.

Muut lääkevalmisteet ja Palbociclib Viatris

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Palbociclib Viatris saattaa vaikuttaa joidenkin muiden lääkkeiden toimintaan.

Erityisesti seuraavat lääkkeet saattavat suurentaa Palbociclib Viatris -hoidon haittavaikutusten riskiä:

- lopinaviiri, indinaviiri, nelfinaviiri, ritonaviiri, telapreviiri ja sakinaviiri, joita käytetään HIV-infektion/AIDSin hoitoon
- klaritromysiini- ja telitromysiini-antibiootit, jotka ovat bakteeri-infektioiden hoitoon käytettäviä antibiootteja
- vorikonatsoli, itrakonatsoli, ketokonatsoli ja posakonatsoli, joita käytetään sieni-infektioiden hoitoon
- nefatsodoni, jota käytetään masennuksen hoitoon.

Seuraavien lääkkeiden haittavaikutusten riski voi olla suurentunut yhdessä Palbociclib Viatris -valmisteen kanssa annettuina:

- kinidiini, jota käytetään tavallisesti sydämen rytmihäiriöiden hoitoon
- kolkisiini, jota käytetään kihdin hoitoon
- pravastatiini, simvastatiini, atorvastatiini, fluvastatiini ja rosuvastatiini, joita käytetään korkean kolesterolin hoitoon
- sulfasalatsiini, jota käytetään nivelreuman hoitoon
- alfentaniili, jota käytetään nukutukseen leikkaustoimenpiteiden aikana; fentanyyli, jota käytetään nukutukseen ja kivunlievitykseen ennen toimenpiteitä
- siklosporiini, everolimuusi, takrolimuusi ja sirolimuusi, joita käytetään elinsiirteiden hyljinnän estämiseksi
- dihydroergotamiini ja ergotamiini, joita käytetään migreenin hoitoon
- pimotsidi, jota käytetään skitsofrenian ja pitkäkestoisen psykoosin hoitoon.

Seuraavat lääkkeet saattavat heikentää Palbociclib Viatris -hoidon tehoa:

- karbamatsepiini ja fenytoiini, joita käytetään kouristuskohtausten lopettamiseen
- entsalutamidi, jota käytetään eturauhassyövän hoitoon
- rifampisiini, jota käytetään tuberkuloosin hoitoon

- mäkikuisma (kasvirohdosvalmiste), jota käytetään lievän masennuksen ja ahdistuneisuuden hoitoon.

Palbociclib Viatris ruuan ja juoman kanssa

Palbociclib Viatris -tabletit voidaan ottaa ruuan kanssa tai tyhjään mahaan.

Vältä Palbociclib Viatris -hoidon aikana greippihedelmää ja greippimehua, koska nämä saattavat lisätä Palbociclib Viatris -hoidon haittavaikutuksia.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Älä käytä Palbociclib Viatris -valmistetta, jos olet raskaana.

Vältä raskaaksi tuloa Palbociclib Viatris -hoidon aikana.

Keskustele raskauden ehkäisystä lääkärin kanssa, jos on olemassa pienikin mahdollisuus, että saatat tulla raskaaksi tai partnerisi saattaa tulla raskaaksi.

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Tätä lääkevalmistetta saavien naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, ja heidän miespuolisten kumppaniensa on käytettävä asianmukaisia raskauden ehkäisymenetelmiä (esim. kahta erilaista estemenetelmää kuten kondomia ja pessaria). Näitä ehkäisymenetelmiä tulee käyttää hoidon aikana ja naisten vähintään 3 viikkoa ja miesten vähintään 14 viikkoa hoidon päättymisen jälkeen.

Imetys

Palbociclib Viatris -hoidon aikana ei saa imettää. Ei ole tiedossa, erittykö Palbociclib Viatris ihmisellä äidinmaitoon.

Hedelmällisyys

Palbosiklibi voi heikentää miesten hedelmällisyyttä.

Siksi miesten tulee harkita siemennesteen talteenottoa ennen Palbociclib Viatris -hoidon aloittamista.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Väsymys on Palbociclib Viatris -valmisteen hyvin yleinen haittavaikutus. Jos olet epätavallisen väsynyt, ole erityisen varovainen autoa ajaessasi tai koneita käyttäessäsi.

Palbociclib Viatris sisältää laktoosia

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia, jota on maidossa ja maitotuotteissa. Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

3. Miten Palbociclib Viatris -tabletteja otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suosittelun Palbociclib Viatris -annos on 125 mg kerran vuorokaudessa 3 viikon ajan. Tämän jälkeen on 1 viikon tauko, jolloin Palbociclib Viatris -tabletteja ei oteta. Lääkäri kertoo, kuinka monta Palbociclib Viatris -tablettia sinun on otettava.

Jos sinulla ilmenee Palbociclib Viatris -hoidon aikana tiettyjä haittavaikutuksia (ks. kohta 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset”), lääkäri saattaa pienentää annostasi tai lopettaa hoidon joko tilapäisesti tai pysyvästi. Annosta voidaan myös pienentää muihin saatavilla oleviin vahvuuksiin (100 mg tai 75 mg).

Ota Palbociclib Viatris -tabletti kerran vuorokaudessa ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan suurin piirtein samaan kellonaikaan joka päivä.

Niele tabletti kokonaisena vesilasillisen kera. Älä pureskele äläkä murskaa tabletteja. Älä jaa tabletteja ennen niiden nielemistä. Tablettia ei saa ottaa, jos se on rikkoutunut, murtunut tai se ei muutoin ole ehjä.

Jos otat enemmän Palbociclib Viatris -tabletteja kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut Palbociclib Viatris -tabletteja liikaa, mene heti lääkäriin tai sairaalaan. Saatat tarvita kiireellistä hoitoa.

Ota mukaan lääkepakkaus ja tämä pakkausseloste, jotta lääkäri tietää, mitä olet ottanut.

Jos unohdat ottaa Palbociclib Viatris -tabletin

Jos annos jää väliin tai oksennat, ota seuraava annos tavanomaisen aikataulun mukaisesti. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi tabletin.

Jos lopetat Palbociclib Viatris -valmisteen oton

Jatka Palbociclib Viatris -hoitoa, kunnes lääkäri toisin kehottaa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Ota heti yhteyttä lääkäriin, jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista oireista:

- kuume, vilunväristykset, heikotus, hengenahdistus, verenvuoto tai mustelmaherkkyys. Nämä voivat olla merkki vakavasta vereen liittyvästä häiriöstä.
- hengitysvaikeus, kuiva yskä tai rintakipu. Nämä voivat olla merkki keuhkotulehduksesta.
- alaraajan kivulias turvotus, rintakipu, hengenahdistus, nopea hengitys tai tiheä sydämen syke. Nämä voivat olla merkkejä veritulpista (joita voi esiintyä enintään 1 henkilöllä kymmenestä).

Palbociclib Viatris -valmisteen muita mahdollisia haittavaikutuksia voivat olla:

Hyvin yleiset haittavaikutukset (saattaa ilmetä useammalla kuin 1 henkilöllä kymmenestä):

- Infektiot
- Veren valkosolujen, punasolujen ja verihiutaleiden määrien väheneminen
- Väsymyksen tunne
- Ruokahalun heikkeneminen
- Suu- ja huulitulehdus (stomatiitti), pahoinvointi, oksentelu, ripuli
- Ihottuma
- Hiustenlähtö
- Heikotus
- Kuume
- Poikkeamat verikokeissa, joilla arvioidaan maksan toimintaa

- Ihon kuivuminen

Yleiset haittavaikutukset (saattaa ilmetä enintään 1 henkilöllä kymmenestä):

- Kuume, johon liittyy veren valkosolujen määrän väheneminen (kuumeinen neutropenia)
- Näön sumeneminen, kyynelerityksen lisääntyminen, silmien kuivuminen
- Makuaistin muutokset (dysgeusia)
- Nenäverenvuoto
- Kämmenien ja/tai jalkapohjien punoitus, kipu, ihon kesiminen, turvotus ja rakkulamuodostus (käsi-jalkaoireyhtymä)
- Munuaisiin liittyvän verikokeen poikkeava tulos (veren kohonnut kreatiniinipitoisuus)

Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattaa ilmetä enintään 1 henkilöllä sadasta):

- Ihotulehdus, josta aiheutuu punaisia, hilseileviä läiskiä ja johon voi liittyä nivelkipua ja kuumetta (ihon lupus erythematosus).
- Ihoreaktio, joka aiheuttaa iholle punaisia täpliä tai läiskiä, joiden muoto saattaa muistuttaa maalitaulua (tummanpunainen keskiosa, jota ympäröivät vaaleammat punertavat renkaat) (erythema multiforme).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Palbociclib Viatris -tablettien säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä läpipainolevyssä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat pakkauksessa vaurioita tai kajoamisen merkkejä.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Palbociclib Viatris sisältää

- Vaikuttava aine on palbosiklibi. Palbociclib Viatris kalvopäällysteisiä tabletteja on saatavana eri vahvuuksina:
 - Palbociclib Viatris 75 mg kalvopäällysteiset tabletit: yksi tabletti sisältää 75 mg palbosiklibia.
 - Palbociclib Viatris 100 mg kalvopäällysteiset tabletit: yksi tabletti sisältää 100 mg palbosiklibia.
 - Palbociclib Viatris 125 mg kalvopäällysteiset tabletit: yksi tabletti sisältää 125 mg palbosiklibia.

- Muut aineet ovat:
Tablettiydin: mikrokiteinen selluloosa, laktoosimonohydraatti, krospovidoni, askorbiinihappo, vedetön kolloidinen piidioksidi, magnesiumstearaatti (ks. kohta 2 ”Palbociclib Viatris sisältää laktoosia”).

Kalvopäällyste:

Palbociclib Viatris 75 mg: hypromelloosi (E464), titaanidioksidi (E171), triasetiini (E1518), punainen rautaoksidi (E172), musta rautaoksidi (E172).

Palbociclib Viatris 100 mg: hypromelloosi (E464), titaanidioksidi (E171), triasetiini (E1518), indigokarmiinalumiinilakka (E132), keltainen rautaoksidi (E172).

Palbociclib Viatris 125 mg: hypromelloosi (E464), titaanidioksidi (E171), triasetiini (E1518), punainen rautaoksidi (E172), musta rautaoksidi (E172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Palbociclib Viatris 75 mg kalvopäällysteiset tabletit

Violetti, kalvopäällysteinen, pyöreä, kaksoiskupera, viistoreunainen tabletti, jonka halkaisija on noin 9,6 mm ja jonka toisella puolella on merkintä ”V” ja vastakkaisella puolella ”PL1”.

Palbociclib Viatris 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

Vihreä, kalvopäällysteinen, soikea, kaksoiskupera, viistoreunainen tabletti, jonka koko on noin 14,4 mm x 7,4 mm ja jonka toisella puolella on merkintä ”V” ja vastakkaisella puolella ”PL2”.

Palbociclib Viatris 125 mg kalvopäällysteiset tabletit

Violetti, kalvopäällysteinen, soikea, kaksoiskupera, viistoreunainen tabletti, jonka koko on noin 15,5 mm x 8,4 mm ja jonka toisella puolella on merkintä ”V” ja vastakkaisella puolella ”PL3”.

Pakkauksen sisältö

Palbociclib Viatris 75 mg, 100 mg ja 125 mg tabletteja on saatavana:

- 21 ja 63 tabletin OPA/Al/PVC/Al-läpipainopakkauksina, 21×1 ja 63×1 tabletin yksittäispakattuina OPA/Al/PVC/Al-läpipainopakkauksina ja viikontäydillä merkittyinä 21 tabletin läpipainopakkauksina.
- Valkoinen, läpinäkymätön HDPE-purkki, jossa on valkoinen, läpinäkymätön, polypropyleenista valmistettu lapsiturvallinen kierre korkki, alumiinisinetti ja kuivausaine sisältäen 100 kalvopäällysteistä tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Viatriis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva*

Viatriis UAB

Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatriis

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

Česká republika

Viatriis CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatriis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark*

Viatriis ApS

Tlf.: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatriis Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti*

Viatriis OÜ

Tel: + 372 6363 052

Norge*

Viatriis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatriis Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich*

Viatriis Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

España

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: + 34 900 102 712

Polska

Viatriis Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

France*

Viatriis Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 214 127 200

Hrvatska

Viatriis Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Ireland

Viatriis Limited

Tel: +353 1 8711600

Slovenija

Viatriis d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

Ísland*

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Viatriis Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Italia

Viatriis Italia S.r.l.

Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Suomi/Finland*

Viatriis Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

Κύπρος
GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

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

Latvija*
Viatris SIA
Tel: +371 676 055 80

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.