

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Palbociclib Viatris 75 mg filmtabletta  
Palbociclib Viatris 100 mg filmtabletta  
Palbociclib Viatris 125 mg filmtabletta

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Palbociclib Viatris 75 mg filmtabletta  
75 mg palbociklibet tartalmaz filmtablettánként

*Ismert hatású segédanyag*  
60 mg laktózt tartalmaz (monohidrát formájában) filmtablettánként.

Palbociclib Viatris 100 mg filmtabletta  
100 mg palbociklibet tartalmaz filmtablettánként.

*Ismert hatású segédanyag*  
80 mg laktózt tartalmaz (monohidrát formájában) filmtablettánként.

Palbociclib Viatris 125 mg filmtabletta  
125 mg palbociklibet tartalmaz filmtablettánként

*Ismert hatású segédanyag*  
101 mg laktózt tartalmaz (monohidrát formájában) filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Palbociclib Viatris 75 mg filmtabletta  
Lila, filmbevonatú, kerek, bikonvex, ferde élű, körülbelül 9,6 mm átmérőjű tablettá, az egyik oldalán mélynyomásos „V” felirattal, a másik oldalán pedig „PL1” felirattal.

Palbociclib Viatris 100 mg filmtabletta  
Zöld, filmbevonatú, ovális, bikonvex, ferde élű, körülbelül 14,4 mm x 7,4 mm méretű tablettá, az egyik oldalán mélynyomásos „V” felirattal, a másik oldalán pedig „PL2” felirattal.

Palbociclib Viatris 125 mg filmtabletta  
Lila, filmbevonatú, ovális, bikonvex, ferde élű, körülbelül 15,5 mm x 8,4 mm méretű tablettá, az egyik oldalán mélynyomásos „V” felirattal, a másik oldalán pedig „PL3” felirattal.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A Palbociclib Viatris a hormonreceptor- (HR) pozitív, humán epidermalis növekedési faktor receptor 2- (HER2) negatív, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus emlőrák kezelésére javallott:

- aromatózsgátlóval kombinációban;
- fulvesztranttal kombinációban olyan nőknél, akik korábban endokrin kezelésben részesültek (lásd 5.1 pont).

Pre- vagy perimenopauzában lévő nőknél az endokrin kezelést luteinizáló hormon releasing hormon (LHRH) agonistával kell kombinálni.

## 4.2 Adagolás és alkalmazás

A Palbociclib Viatris-kezelést daganatellenes szerek alkalmazásában jártas orvosnak kell elkezdenie és felügyelnie.

### Adagolás

A javasolt dózis naponta egyszer 125 mg palbociclib, 21 egymást követő napon, amelyet 7 nap szünet követ (3/1 adagolási séma), így egy teljes ciklus 28 napig tart. A Palbociclib Viatris-kezelést addig kell folytatni, amíg a betegnél a gyógyszer hatása előnyösnek mutatkozik, vagy amíg nem jelentkeznek elfogadhatatlan mellékhatások.

Palbociclibdel együtt alkalmazva az aromatázgátlót az alkalmazási előírásban szereplő adagolási rendnek megfelelően kell alkalmazni. A pre-, perimenopauzában lévő nők aromatázgátlóval kombinált palbociclib kezelését mindig kombinálni kell egy LHRH-agonistával (lásd 4.4 pont).

Palbociclibdel együtt alkalmazva a fulvesztrant javasolt dózisa 500 mg, intramuscularisan alkalmazva az 1., 15. és 29. napon, majd azt követően havonta egyszer. Kérjük, olvassa el a fulvesztrant alkalmazási előírását. A palbociclib és fulvesztrant kombinációs kezelés megkezdése előtt és a kezelés alatt a pre-, perimenopauzában lévő nőket LHRH-agonistákkal kell kezelni a helyi klinikai gyakorlatnak megfelelően.

A betegeknek azt kell tanácsolni, hogy az adagot minden nap körülbelül ugyanabban az időben vegyék be. Amennyiben a betegnél hányás lép fel, vagy a beteg elfelejt egy adagot bevenni, ne vegyen be soron kívüli adagot aznap. Az előírt következő adagot a szokásos időben vegye be a következő napon.

### *Dózismódosítás*

A Palbociclib Viatris dózisának módosítása az egyéni biztonságosságra és tolerabilitásra alapján javasolt.

Egyes mellékhatások kezelése szükségessé teheti az adagolás megszakítását/késleltetését és/vagy a dózis csökkentését vagy az adagolás végleges abbahagyását. A dóziscsökkentés menetét az 1., 2. és 3. táblázat tartalmazza (lásd még 4.4 és 4.8 pont).

### **1. táblázat. A Palbociclib Viatris ajánlott dózismódosítása mellékhatások esetén**

Dózisszint	Dózis
Ajánlott dózis	125 mg/nap
Első dóziscsökkentés	100 mg/nap
Második dóziscsökkentés	75 mg/nap*

\* Ha az adagolást 75 mg/nap alá kell csökkenteni, a kezelést le kell állítani.

Teljes vérképvizsgálatot kell végezni a Palbociclib Viatris-kezelés megkezdése előtt és minden egyes ciklus elején, valamint az első 2 ciklus 15. napján is, valamint akkor, ha az klinikailag indokolt.

Azoknál a betegeknél, akiknél legfeljebb 1-es vagy 2-es fokozatú neutropenia lép fel az első 6 ciklusban, a későbbi ciklusok esetén 3 havonta teljes vérképvizsgálatot kell végezni a ciklus kezdetét megelőzően, valamint amikor az klinikailag indokolt.

A Palbociclib Viatris-kezeléshez  $\geq 1000/\text{mm}^3$  abszolút neutrofilszám (ANC) és  $\geq 50\,000/\text{mm}^3$  thrombocytaszám javasolt.

## 2. táblázat. Palbociclib Viatris dózismódosítás és kezelés – haematológiai toxicitás esetén

CTCAE-fokozat	Dózismódosítás
1. és 2. fokozat	Nincs szükség dózismódosításra.
3. fokozat <sup>a</sup>	<p><u>A ciklus 1. napja:</u> A Palbociclib Viatris-kezelést fel kell függeszteni a mellékhatás <math>\leq</math> 2. fokozatúra történő javulásáig, és a teljes vérképvizsgálatot meg kell ismételni 1 héten belül. A mellékhatás <math>\leq</math> 2. fokozatúra történő javulása után meg kell kezdeni a következő ciklust <i>azonos dózissal</i>.</p> <p><u>Az első 2 ciklus 15. napja:</u> Amennyiben a 3. fokozat a 15. napon fennáll, a Palbociclib Viatris-kezelést folytatni kell az aktuális dózissal a ciklus befejezéséig. A teljes vérképvizsgálatot meg kell ismételni a 22. napon. Amennyiben a 4. fokozat a 22. napon fennáll, a 4. fokozatú dózismódosításokra vonatkozó előírásokat lásd alább.</p> <p>Meg kell fontolni a dóziscsökkentést, ha a 3. fokozatú neutropenia lassan (több mint 1 hét) áll helyre, vagy ha az egymást követő ciklusok 1. napján visszatérően 3. fokozatú neutropenia jelentkezik.</p>
3. fokozatú ANC <sup>b</sup> ( $< 1000 - 500/\text{mm}^3$ ) + $\geq 38,5^\circ\text{C}$ -os láz és/vagy fertőzés	<p>Bármikor: A Palbociclib Viatris-kezelést fel kell függeszteni <math>\leq</math> 2. fokozatúra történő javulásig. A kezelést folytatni kell a következő, alacsonyabb dózissal.</p>
4. fokozat <sup>a</sup>	<p>Bármikor: A Palbociclib Viatris-kezelést fel kell függeszteni <math>\leq</math> 2. fokozatúra történő javulásig. A kezelést folytatni kell a következő alacsonyabb dózissal.</p>

A besorolás a CTCAE 4.0 szerint történik.

ANC = abszolút neutrofilszám; CTCAE = nemkívánatos események általános terminológiai kritériumai; LLN = normálérték alsó határa

<sup>a</sup> A táblázat minden haematológiai mellékhatásra vonatkozik, kivéve a lymphopeniát (kivéve, ha az klinikai eseményekkel társul, pl. opportunista fertőzésekkel).

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

## 3. táblázat. Palbociclib Viatris dózismódosítás és kezelés – nem haematológiai toxicitás esetén

CTCAE-fokozat	Dózismódosítás
1. és 2. fokozat	Nincs szükség dózismódosításra.
$\geq 3$ . fokozatú nem hematológiai toxicitás (ha a gyógyszeres kezelés ellenére fennáll)	<p>A kezelést fel kell függeszteni a tünetek alábbi fokozatúra történő javulásáig: <math>\leq</math> 1. fokozat; <math>\leq</math> 2. fokozat (ha a megítélés szerint nem jelent biztonságossági kockázatot a betegnek) A kezelést folytatni kell a következő alacsonyabb dózissal.</p>

A besorolás a CTCAE 4.0 szerint történik.

CTCAE = nemkívánatos események általános terminológiai kritériumai.

Súlyos intersticiális tüdőbetegségben (interstitial lung disease – ILD) vagy pneumonitisben szenvedő betegeknél véglegesen abba kell hagyni a Palbociclib Viatris alkalmazását (lásd 4.4 pont).

### Különleges betegcsoportok

#### *Idősek*

Nincs szükség a Palbociclib Viatris dózisének módosítására a 65 évesnél idősebb betegeknél (lásd 5.2 pont).

### *Májkárosodás*

Nincs szükség a Palbociclib Viatrix dózismódosítására enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child–Pugh A és B stádium). A súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child–Pugh C stádium) a Palbociclib Viatrix dózisa naponta egyszer 75 mg, 3/1 adagolási sémában adagolva (lásd 4.4 és 5.2 pont).

### *Vesekárosodás*

Nincs szükség a Palbociclib Viatrix dózismódosítására enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance [CrCl]  $\geq$  15 ml/perc). Nincs elegendő adat a haemodialysist igénylő betegeknél ahhoz, hogy ajánlást lehessen tenni a dózismódosításra vonatkozóan ebben a betegpopulációban (lásd 4.4 és 5.2 pont).

### *Gyermekek és serdülők*

A Palbociclib Viatrix gyógyszernek gyermekek és serdülők esetén emlőcarcinoma javallatban nincs releváns alkalmazása. A Palbociclib Viatrix hatásosságát 18 éves kor alatti gyermekek és serdülők esetén nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8, 5.1 és 5.2 pontban található.

### Az alkalmazás módja

A Palbociclib Viatrix *per os* alkalmazandó. A tablettát étkezés közben vagy attól függetlenül lehet bevenni (lásd 5.2 pont).

A palbociclib nem vehető be grépfrúttal vagy grépfrútlével (lásd 4.5 pont).

A Palbociclib Viatrix tablettát egyben kell lenyelni (nem szabad összerágni, összetörni vagy szétvágni lenyelés előtt). Nem szabad bevenni az olyan tablettát, amely törött, repedt vagy más módon sérült.

## **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Közönséges orbáncfüvet tartalmazó készítmények alkalmazása (lásd 4.5 pont).

## **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

### Pre-, perimenopauzában lévő nők

Pre-, illetve perimenopauzában lévő nőknél ovárium abláció vagy egy LHRH-agonistával végzett suppressio szükséges, amennyiben a palbociclibet aromatázgátlóval kombinációban adják. A fulvesztranttal kombinált palbociclibet pre-, perimenopauzában lévő nőknél csak egy LHRH-agonistával kombinálva vizsgálták.

### Kritikus visceralis betegség

A palbociclib hatásosságát és biztonságosságát nem vizsgálták kritikus visceralis betegségben szenvedő betegeknél (lásd 5.1 pont).

### Haematológiai kórképek

Az adagolás megszakítása, dóziscsökkentés vagy a kezelési ciklus kezdetének késleltetése javasolt olyan betegeknél, akiknél 3. vagy 4. fokozatú neutropenia alakul ki. Megfelelő monitorozás szükséges (lásd 4.2 és 4.8 pont).

## Interstitialis tüdőbetegség és pneumonitis

Súlyos, életet veszélyeztető vagy végzetes kimenetelűILD és/vagy pneumonitis fordulhat elő a palbociklibbel kezelt betegeknél, amennyiben a készítményt endokrin terápiával kombinációban alkalmazzák.

Klinikai vizsgálatokban (PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3) a palbociklibbel kezelt betegek 1,4%-ánál alakult ki valamilyen fokozatúILD/pneumonitis, 0,1%-uknál ez az állapot 3. fokozatú volt, míg 4. fokozatú vagy végzetes kimenetelű esetekről nem számoltak be.ILD/pneumonitis további eseteit figyelték meg a forgalomba hozatalt követően, és halálozásokról is beszámoltak (lásd 4.8 pont).

A betegeket megfigyelés alatt kell tartani azILD/pneumonitis jellegzetes pulmonalis tüneteinek (pl. hypoxia, köhögés, dyspnoe) észlelése céljából. Ha a betegnél új vagy rosszabbodó légúti tünetek alakulnak ki ésILD/pneumonitis kialakulása gyanítható, azonnal meg kell szakítani a palbociklib alkalmazását, és ki kell vizsgálni a beteget. SúlyosILD-s vagy pneumonitises betegeknél véglegesen abba kell hagyni a palbociklib alkalmazását (lásd 4.2 pont).

## Fertőzések

Mivel a palbociklib myelosuppressiv tulajdonsággal rendelkezik, a betegeket fogékonyabbá teheti a fertőzésekkel szemben.

A fertőzések magasabb arányát jelentették randomizált klinikai vizsgálatokban a palbociklib-kezelésben részesülő betegeknél, mint a megfelelő komparátor karon kezelt betegeknél. A bármely gyógyszerrel való kombinációban alkalmazott palbociklib esetén a betegek 5,6%-ánál fordult elő 3. fokozatú fertőzés, és 0,9%-ánál 4. fokozatú fertőzés (lásd 4.8 pont).

A betegeknél monitorozni kell a fertőzésre utaló panaszokat és tüneteket, és a megfelelő orvosi kezelésben kell részesíteni őket (lásd 4.2 pont).

Az orvosoknak tájékoztatniuk kell a betegeket, mely szerint azonnal jelentsék a lázas állapotokat.

## Vénás thromboembolia

Vénás thromboemboliás eseményeket jelentettek a palbociklib-kezelésben részesülő betegeknél (lásd 4.8 pont). A betegeknél monitorozni kell a mélyvénás thrombosis és a tüdőembolia jeleit és tüneteit, és megfelelő kezelést kell alkalmazni.

## Májkárosodás

A közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a palbociklib csak a lehetséges előnyök és kockázatok gondos mérlegelése, és a toxicitás jeleinek szoros monitorozása mellett adható (lásd 4.2 és 5.2 pont).

## Vesekárosodás

A közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél a palbociklib csak a lehetséges előnyök és kockázatok gondos mérlegelése, és a toxicitás jeleinek szoros monitorozása mellett adható (lásd 4.2 és 5.2 pont).

## Együttes alkalmazás CYP3A4-gátlókkal és -induktorokkal

A CYP3A4 erős inhibitorai fokozott toxicitást okozhatnak (lásd 4.5 pont). Kerülni kell az erős CYP3A-gátlók egyidejű alkalmazását a palbociklib-kezelés során. Az együttes alkalmazás előtt a lehetséges előnyök és kockázatok alapos mérlegelése szükséges. Ha egy erős CYP3A-gátlóval való együttes alkalmazás elkerülhetetlen, a palbociklib adagját napi egyszer 75 mg-ra kell csökkenteni. Amikor az erős inhibitor alkalmazását leállítják, a palbociklib dózisát fel kell emelni (az inhibitor

felezési idejének 3-5-szörösének eltelte után) az erős CYP3A-gátló megkezdése előtti dóziszra (lásd 4.5 pont).

A CYP3A-induktorok együttes alkalmazása csökkent palbociklib-expozícióhoz vezethet, így fennáll a hatástalanság kockázata. Ezért kerülni kell a palbociklib és az erős CYP3A4-induktorok együttes alkalmazását. Nincs szükség dózismódosításra, ha a palbociklibel együtt közepesen erős CYP3A-induktort alkalmaznak (lásd 4.5 pont).

#### Fogamzóképes nők vagy partnereik

A fogamzóképes nőknek vagy férfi partnereiknek nagyon hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a palbociklib szedése alatt (lásd 4.6 pont).

#### Laktóz

Ez a gyógyszer laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló örökletes galaktózintolerancia, teljes laktázihiány vagy glükóz-galaktóz-malabszorpció fennállása esetén a készítmény nem szedhető.

### **4.5 Gyógyszerkölesönhatások és egyéb interakciók**

A palbociklibet elsősorban a CYP3A és a SULT2A1 szulfotranszferáz (SULT) enzim metabolizálja. *In vivo* a palbociklib a CYP3A-nak egy gyenge, időfüggő inhibitora.

#### Egyéb gyógyszerek hatása a palbociklib farmakokinetikájára

##### *A CYP3A-gátlók hatása*

A 200 mg-os itraconazol többszöri dózisa a 125 mg palbociklib egyszeri dóziséval együtt adva körülbelül 87%-kal megnövelte a teljes palbociklib-expozíciót ( $AUC_{inf}$ ), és 34%-kal a csúskoncentrációt ( $C_{max}$ ) az önmagában alkalmazott, egyszeri 125 mg-os palbociklib dózishoz képest.

Kerülni kell az erős CYP3A-gátlók együttes alkalmazását, többek között, de nem kizárólagosan az alábbiakat: klaritromicin, indinavir, itraconazol, ketokonazol, lopinavir/ritonavir, nefazodon, nelfinavir, pozakonazol, szakvinavir, telaprevir, telitromicin és vorikonazol, valamint grépfrút vagy grépfrútlé (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Nincs szükség dózismódosításra az enyhe és közepes erősségű CYP3A-gátlók alkalmazása esetén.

##### *A CYP3A-induktorok hatása*

A 600 mg-os rifampicin többszöri dózisa a 125 mg-os palbociklib egyszeri dóziséval együtt adva 85%-kal csökkentette a palbociklib  $AUC_{inf}$ -értékét, és 70%-kal a  $C_{max}$ -értékét az önmagában alkalmazott egyszeri 125 mg-os palbociklib dózishoz képest.

Kerülni kell az erős CYP3A-induktorok együttes alkalmazását, többek között, de nem kizárólagosan az alábbiakat: karbamazepin, enzalutamid, fenitoin, rifampin és lyukaslevelű orbáncfű (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Az egyszeri 125 mg-os palbociklib dózis mellett adott napi többször 400 mg-os dózisu modafinil, ami egy közepesen erős CYP3A-induktor, 32%-kal csökkentette a palbociklib  $AUC_{inf}$ -értékét, és 11%-kal a  $C_{max}$ -értékét az önmagában alkalmazott egyszeri 125 mg-os palbociklib dózishoz képest. Nincs szükség dózismódosításra a közepesen erős CYP3A-induktorok alkalmazásakor (lásd 4.4 pont).

#### A savcsökkentő gyógyszerek hatása

Az egyszeri 125 mg-os palbociklib tabletta mellett adott több dózis PPI rabeprazol éhezéskor nem befolyásolta a palbociklib felszívódásának sebességét és mértékét az önmagában alkalmazott egyszeri 125 mg-os palbociklib tablettához képest.

Tekintve a H<sub>2</sub>-receptor-antagonistáknak és a lokális antacidoknak a gyomor pH-értékére gyakorolt kisebb hatását a protonpumpagátlókhhoz képest, a H<sub>2</sub>-receptor-antagonisták és a lokális antacidok esetében nem várható a palbociklib-expozícióra gyakorolt, klinikailag releváns hatás.

#### A palbociklib hatása egyéb gyógyszerek farmakokinetikájára

A palbociklib napi 125 mg-os állandó dózisban alkalmazva gyenge időfüggő CYP3A-gátló. A palbociklib többszörös dózisának midazolámmal történő együttes alkalmazásakor 61%-kal megnövekedett a midazolám AUC<sub>inf</sub>-értéke és 37%-kal a C<sub>max</sub>-értéke az önmagában alkalmazott midazolámhoz képest.

Szükség lehet a szűk terápiás indexű érzékeny CYP3A-szubsztrátok (pl. alfentanil, ciklosporin, dihidroergotamin, ergotamin, everolimusz, fentanil, pimozid, kinidin, sziirolimusz és takrolimusz) dózisának csökkentésére palbociklibbel való együttes alkalmazáskor, mivel a palbociklib növelheti az expozíciójukat.

#### Gyógyszerkölsönhatás a palbociklib és a letrozol között

Egy emlőrákos betegekkel végzett klinikai vizsgálat gyógyszerinterakciót értékelő részéből származó adatok nem mutattak a palbociklib és a letrozol között gyógyszerkölsönhatást, amikor a két gyógyszert együttesen alkalmazták.

#### A tamoxifen hatása a palbociklib-expozícióra

Egy gyógyszerinterakciós vizsgálatban egészséges férfi alanyoktól származó adatok azt mutatták, hogy a palbociklib-expozíciók összemérhetőek voltak azokban az esetekben, amikor egy dózis palbociklibet több dózis tamoxifennel és amikor a palbociklibet önmagában adták.

#### Gyógyszerkölsönhatás a palbociklib és a fulvesztrant között

Egy emlőrákos betegekkel végzett klinikai vizsgálatból származó adatok nem mutattak a palbociklib és a fulvesztrant között klinikailag releváns gyógyszerkölsönhatást, amikor a két gyógyszert együttesen alkalmazták.

#### Gyógyszerkölsönhatás a palbociklib és az orális fogamzásgátlók között

Nem végeztek gyógyszerinterakciós vizsgálatokat a palbociklib és orális fogamzásgátlók között (lásd 4.6 pont).

#### *In vitro* vizsgálatok transzporterekkel

*In vitro* adatok alapján a palbociklib várhatóan gátolja az intestinalis P-glikoprotein (P-gp) és az emlőrák-rezisztencia fehérje (BCRP) által mediált transzportot. Ezért együttes alkalmazáskor a palbociklib növelheti az olyan gyógyszerek terápiás hatását és mellékhatásait, amelyek a P-gp szubsztrátjai (pl. digoxin, dabigatrán, kolhicin) vagy a BCRP szubsztrátjai (pl. pravasztatin, rozuvasztatin, fluvasztatin, szulfaszalazin). *In vitro* adatok alapján a palbociklib gátolhatja az OCT1 organikus kationtranszporter felvevő transzportert, és így növelheti azon gyógyszerek expozícióját, amelyek ezen transzporter szubsztrátjai (pl. metformin).

#### Gyógyszerkölsönhatás a palbociklib és a sztatinok között

A palbociklib és a CYP3A4 és/vagy BCRP szubsztrátjainak minősülő sztatinok egyidejű alkalmazása megnövelheti a rhabdomyolysis kockázatát azáltal, hogy emeli a sztatin plazmakoncentrációját. A palbociklib szimvasztatinnal vagy atorvasztatinnal történő együttadását követően rhabdomyolysises eseteket jelentettek, beleértve halálos kimenetelű eseteket is.

## **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

## Fogamzóképes nők/fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

Azoknak a fogamzóképes nőknek, akik ezt a gyógyszert kapják, vagy férfi partnereiknek megfelelő fogamzásgátlási módszert (pl. kettős barrier fogamzásgátlás) kell alkalmazniuk a kezelés alatt és még a nők esetében legalább 3 hétig vagy férfiak esetében 14 hétig a kezelés befejezése után (lásd 4.5 pont).

### Terhesség

A palbociklib terhes nőknél történő alkalmazásáról nincs vagy korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Az állatokkal végzett vizsgálatok reprodukciós toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). Az IBRANCE alkalmazása nem javasolt terhesség alatt és olyan fogamzóképes nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

### Szoptatás

Nem végeztek humán vizsgálatokat vagy állatkísérleteket a palbociklib tejelválasztásra gyakorolt hatásának felmérésére, az anyatejben való jelenlétére, illetve a szoptatott csecsemőre gyakorolt hatására vonatkozóan. Nem ismert, hogy a palbociklib kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A palbociklibet kapó betegeknek nem szabad szoptatniuk.

### Termékenység

Nem klinikai reprodukciós vizsgálatokban nem figyeltek meg az ivari ciklusra (nőstény patkányok), illetve a párzásra és a termékenységre gyakorolt hatást patkányoknál (nőstény és hím). Az adatok azonban nem vonatkoztathatók a humán termékenységre. A nem klinikai biztonságossági vizsgálatokban a hím nemi szervekben tapasztaltak (herecsatornácskák degenerációja a herében, mellékhere-eredetű hypospermia, csökkent spermiummotilitás és -szám és csökkent prostatasecretio) alapján a hím nemi működés zavart szenvedhet a palbociklib-kezelés hatására (lásd 5.3 pont). Ezért a férfiak számára megfontolandó a spermiumok konzerválása a palbociklib-kezelés megkezdése előtt.

## **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A palbociklib kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Azonban a palbociklib fáradtságot okozhat, és a betegeknek óvatosságnak kell lenniük, amikor gépjárművet vezetnek vagy gépeket kezelnek.

## **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

### A biztonságossági profil összefoglalása

A palbociklib teljes biztonságossági profilja 872 olyan beteg összesített adatain alapul, akik palbociklibet kaptak endokrin kezeléssel kombinációban (N=527, letrozollal kombinálva, és N=345, fulvesztranttal kombinálva) a HR-pozitív, HER2-negatív, előrehaladott vagy metasztatikus emlőrákban végzett randomizált klinikai vizsgálatokban.

A randomizált klinikai vizsgálatokban palbociklibet kapó betegeknél jelentett leggyakoribb ( $\geq 20\%$ ), bármely fokozatú gyógyszer mellékhatások (ADR) az alábbiak voltak: neutropenia, fertőzések, leukopenia, fáradtság, hányinger, stomatitis, anaemia, hasmenés, alopecia és thrombocytopenia. A palbociklib leggyakoribb ( $\geq 2\%$ )  $\geq 3$ . fokozatú mellékhatásai az alábbiak voltak: neutropenia, leukopenia, fertőzés, anaemia, emelkedett glutamát-oxalacetát-transzamináz-szint (GOT=ASAT), fáradtság és emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-szint (GPT=ALAT).

A randomizált klinikai vizsgálatokban a palbociklibet kapó betegek 38,4%-ánál fordult elő gyógyszer mellékhatás miatti dóziscsökkentés vagy dózismódosítás, kombinációtól függetlenül.

A randomizált klinikai vizsgálatokban a palbociklibet kapó betegek 5,2%-ánál fordult elő gyógyszer mellékhatás miatt a kezelés végleges leállítása, kombinációtól függetlenül.

#### A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 4. táblázat mutatja be a 3 randomizált vizsgálat összesített adataiból származó mellékhatásokat. A palbociklibel történő kezelés átlagos időtartama az összesített adatok alapján a teljes túlélés (OS) végső elemzésekor 14,8 hónap volt.

Az 5. táblázat mutatja be a 3 randomizált vizsgálat összesített adataiban megfigyelt laboratóriumi eltéréseket.

A mellékhatások szervrendszerek és gyakorisági kategóriák szerint vannak felsorolva: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ) és nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatásokat csökkenő súlyosság szerint soroljuk fel.

#### **4. táblázat. Mellékhatások 3 randomizált vizsgálat összesített adatai (N = 872), és a forgalomba hozatalt követő tapasztalatok alapján**

<b>Szervrendszer Gyakoriság Preferált kifejezés<sup>a</sup> (PT)</b>	<b>Minden fokozat N (%)</b>	<b>3. fokozat N (%)</b>	<b>4. fokozat N (%)</b>
<b>Fertőző betegségek és parazita fertőzések</b> <i>Nagyon gyakori</i> Fertőzések <sup>b</sup>	516 (59,2)	49 (5,6)	8 (0,9)
<b>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</b> <i>Nagyon gyakori</i> Neutropenia <sup>c</sup> Leukopenia <sup>d</sup> Anaemia <sup>e</sup> Thrombocytopenia <sup>f</sup> <i>Gyakori</i> Lázás 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)
<b>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</b> <i>Nagyon gyakori</i> Csökkent étvágy	152 (17,4)	8 (0,9)	0 (0,0)
<b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b> <i>Gyakori</i> Ízérzészavar	79 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Szembetegségek és szemészeti tünetek</b> <i>Gyakori</i> Homályos látás Fokozott könnytermelés Száras szem	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)
<b>Érbetegségek és tünetek</b> <i>Gyakori</i> Vénás thromboembolia <sup>g</sup>	28 (3,2)	11 (1,3)	7 (0,8)
<b>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</b> <i>Gyakori</i> Orrvérzés ILD/pneumonitis <sup>i</sup>	77 (8,8) 12 (1,4)	0 (0,0) 1 (0,1)	0 (0,0) 0 (0,0)

Szervrendszer Gyakoriság Preferált kifejezés <sup>a</sup> (PT)	Minden fokozat N (%)	3. fokozat N (%)	4. fokozat N (%)
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>			
<i>Nagyon gyakori</i>			
Stomatitis <sup>g</sup>	264 (30,3)	8 (0,9)	0 (0,0)
Hányinger	314 (36,0)	5 (0,6)	0 (0,0)
Hasmenés	238 (27,3)	9 (1,0)	0 (0,0)
Hányás	165 (18,9)	6 (0,7)	0 (0,0)
<b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>			
<i>Nagyon gyakori</i>			
Bőrkiütés <sup>h</sup>	158 (18,1)	7 (0,8)	0 (0,0)
Alopecia	234 (26,8)	N/A	N/A
Száraz bőr	93 (10,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Gyakori</i>			
Palmaris-plantaris erythrodysaesthesia szindróma	16 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Nem gyakori</i>			
Cutan lupus erythematosus	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erythema multiforme	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>			
<i>Nagyon gyakori</i>			
Kimerültség	362 (41,5)	23 (2,6)	2 (0,2)
Asthenia	118 (13,5)	14 (1,6)	1 (0,1)
Láz	115 (13,2)	1 (0,1)	0 (0,0)
<b>Laborvizsgálatok</b>			
<i>Nagyon gyakori</i>			
ALT emelkedés	92 (10,6)	18 (2,1)	1 (0,1)
AST emelkedés	99 (11,4)	25 (2,9)	0 (0,0)
<i>Gyakori</i>			
Emelkedett kreatininszint a vérben	57 (6,5)	3 (0,3)	2 (0,2)

ALT = alanin-amino transferáz, AST = aszpartát-amino transferáz, ILD = intersticiális tüdőbetegség, N/n = betegszám, N/A: nem értelmezhető.

<sup>a</sup> A preferált kifejezések felsorolása a MedDRA 17.1 szerint történt.

<sup>b</sup> A fertőzések kategóriába tartozik az összes olyan preferált kifejezés, amely Fertőző betegségek és parazita fertőzések szervrendszer része.

<sup>c</sup> A neutropenia kategóriába tartoznak az alábbi preferált kifejezések: neutropenia, csökkent neutrofilszám.

<sup>d</sup> A leukopenia kategóriába tartoznak az alábbi preferált kifejezések: leukopenia, csökkent fehérvérsejtszám.

<sup>e</sup> Az anaemia kategóriába tartoznak az alábbi preferált kifejezések: anaemia, csökkent haemoglobin, csökkent haematocrit.

<sup>f</sup> A thrombocytopenia kategóriába tartoznak az alábbi preferált kifejezések: thrombocytopenia, csökkent thrombocytaszám.

<sup>g</sup> A stomatitis kategóriába tartoznak az alábbi preferált kifejezések: stomatitis aphthosa, cheilitis, glossitis, glossodynia, szájüregi ulceratio, nyálkahártya-gyulladás, orális fájdalom, oropharyngeális diszkomfort, oropharyngeális fájdalom, stomatitis.

<sup>h</sup> A bőrkiütés kategóriába tartoznak az alábbi preferált kifejezések: bőrkiütés, maculopapularis bőrkiütés, viszkető bőrkiütés, erythemás bőrkiütés, papulosus exanthema, dermatitis, dermatitis acneiformis, toxikus bőrkiütés.

<sup>i</sup> Az ILD/pneumonitis kategóriába tartoznak azok a preferált kifejezések, amelyek az Intersticiális tüdőbetegség (szűkített) standardizált MedDRA lekérés alá tartoznak.

<sup>j</sup> A vénás thromboembolia kifejezés magában foglalja az alábbi preferált kifejezéseket: tüdőembolia, embolia, mélyvénás thrombosis, perifériás embolia, thrombosis.

**5. táblázat. 3 randomizált vizsgálat összesített adataiban megfigyelt laboratóriumi eltérések (N = 872)**

Laboratóriumi eltérések	Palbociklib plusz letrozol vagy fulvesztrant			Összehasonlító vizsgálati karok*		
	Minden súlyossági fokozat %	3. súlyossági fokozat %	4. súlyossági fokozat %	Minden súlyossági fokozat %	3. súlyossági fokozat %	4. súlyossági fokozat %
Csökkent fehérvérsejtszám	97,4	41,8	1,0	26,2	0,2	0,2
Csökkent neutrofilszám	95,6	57,5	11,7	17,0	0,9	0,6
Emelkedett kreatininszint a vérben	95,5	1,6	0,3	86,8	0,0	0,0
Anaemia	80,1	54,6	N/A	42,1	2,3	N/A
Csökkent vérlemezkeshám	65,2	1,8	0,5	13,2	0,2	0,0
Emelkedett GOT	55,5	3,9	0,0	43,3	2,1	0,0
Emelkedett GPT	46,1	2,5	0,1	33,2	0,4	0,0

GOT=ASAT = glutamát-oxalacetát-transzamináz; GPT=ALAT = glutamát-piruvát-transzamináz, n = betegszám, N/A: nem értelmezhető.

Megjegyzés: A laboratóriumi eredmények besorolása az NCI CTCAE 4.0-ás verziója szerinti súlyossági fokozatoknak megfelelően történt.

\* letrozol vagy fulvesztrant

#### Kiválasztott mellékhatások leírása

Összesítve, bármilyen fokozatú neutropeniát a palbociklibet kapó betegek közül 716-nál (82,1%) jelentettek kombinációtól függetlenül, ebből 3. fokozatú neutropeniát 500 betegnél (57,3%) és 4. fokozatú neutropeniát 97 betegnél (11,1%) jelentettek (lásd 4. táblázat).

A bármilyen fokozatú neutropenia első eseményéig eltelt medián időtartam 15 nap (12–700 nap), és a  $\geq 3$ . fokozatú neutropenia medián időtartama 7 nap volt 3 randomizált klinikai vizsgálatban.

A palbociklibet fulvesztranttal kombinációban kapó betegek 0,9%-ánál és a palbociklibet letrozollal kombinációban kapó betegek 1,7%-ánál jelentettek lázas neutropeniát.

Az összes klinikai programban részt vevő, palbociklib-kezelésben részesült beteg körülbelül 2%-ánál jelentettek lázas neutropeniát.

#### Gyermekek és serdülők

Az A5481092 vizsgálatban a palbociklibet – kemoterápiával kombinációban alkalmazva – 79 gyermekgyógyászati betegnél értékelték, akik szolid tumorokkal, köztük rekurrens vagy refrakter Ewing-szarkómával (r/r EWS) rendelkeztek (lásd 5.1 pont). A palbociklib biztonságossági profilja ebben a gyermekgyógyászati populációban konzisztens volt a felnőtt populációban ismert biztonságossági profillal.

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

#### **4.9 Túlادagolás**

A palbociklib túlادagolása esetén emésztőrendszeri (pl. hányinger, hányás) és haematológiai (pl. neutropenia) toxicitás is jelentkezhet, és általános szupportív kezelést kell biztosítani.

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek, proteinkináz-gátlók, ATC-kód: L01EF01.

#### Hatásmechanizmus

A palbociklib a ciklin-dependens kináz (CDK) 4 és 6 rendkívül szelektív, reverzibilis inhibitora. A D1 ciklin és a CDK 4/6 több olyan downstream jelátviteli útvonalon hatnak, amelyek sejtsztódáshoz vezetnek.

#### Farmakodinámiás hatások

A CDK 4/6 gátlása révén a palbociklib csökkentette a sejtsztódást úgy, hogy megakadályozta a sejtciklusban az átmenetet a G1-ből az S fázisba. A palbociklib több, meghatározott molekuláris profillal rendelkező emlőráksejtvonal-panelen végzett vizsgálata nagy aktivitást mutatott luminalis emlőrákok, különösen ER-pozitív emlőrákok esetében. Tesztelt sejtvonalakon a retinoblastoma (Rb) elvesztése a palbociklib-aktivitás elvesztésével társult. Mindazonáltal, egy friss tumorsejtekkel végzett utánkötési vizsgálatban nem figyeltek meg összefüggést az RB1 expressziója és a tumorválasz között. Hasonlóképpen, nem figyeltek meg összefüggést a palbociklibre adott válasz vizsgálatokor *in vivo* modellekben, betegektől származó xenograftokkal (PDX modellek). A jelentett, rendelkezésre álló klinikai adatok a klinikai hatásosság és biztonságosság fejezetben találhatók (lásd 5.1 pont).

#### Szív-elektrofiziológia

A palbociklibnek a szívfrekvenciára korrigált (QTc-intervallumra) QT-távolságra gyakorolt hatását 77, előrehaladott emlőrákban szenvedő betegnél értékelték a kezelés megkezdésétől mért EKG-változások és farmakokinetikai adatok alapján, és dinamikus egyensúlyi koncentrációban mérték. Az ajánlott napi 125 mg-os dózis esetén (3/1 adagolási sémában adagolva) a palbociklib nem nyújtotta meg klinikailag jelentős mértékben a QTc-intervallumot.

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

*Randomizált, III. fázisú PALOMA-2 vizsgálat: palbociklib letrozollal kombinálva*

A palbociklib és letrozol kombinációjának hatásosságát a placebohoz adott letrozollal szemben értékelték egy nemzetközi, randomizált, kettős vak, placebokontrollos, párhuzamos csoportos, multicentrikus vizsgálatban, amelyet olyan ER-pozitív, HER2-negatív, kuratív célú rezekcióra vagy sugárkezelésre nem alkalmas, előrehaladott állapotú vagy metasztatikus emlőrákos nők körében végeztek, akik korábban nem kaptak szisztémás kezelést az előrehaladott betegségükre.

Összesen 666 posztmenopauzában lévő nőt randomizáltak 2 : 1 arányban a palbociklib plusz letrozol-karba vagy a placebo plusz letrozol-karba, és az alábbiak szerint rétegezték őket: a betegség helye (visceralis versus nem visceralis), betegségmentes időtartam a (neo)adjuváns kezelés végétől a betegség kiújulásáig (*de novo* metasztatikus versus  $\leq 12$  hónap vagy  $> 12$  hónap) és a korábbi (neo)adjuváns rákellenes kezelése típusa (korábbi hormonkezelés versus nem volt korábbi hormonkezelés). Azok a betegek, akiknél előrehaladott, szimptomás, visceralis szétterjedés volt megfigyelhető, ami rövid időn belül életet veszélyeztető komplikációk kockázatát jelentette (ideértve azokat a betegeket is, akiknél masszív, nem kontrollált folyadékgyülem [pleuralis, pericardialis, peritonealis], pulmonalis lymphangitis és 50% feletti hepatikus érintettség jelentkezett), nem voltak bevonhatóak a vizsgálatba.

A betegek a betegség objektív progresszióig, a tünetek rosszabbodásáig, elfogadhatatlan toxicitásig, halálig vagy a belegegyezés visszavonásáig kapták a kijelölt kezelést, amelyik leghamarabb bekövetkezett. A kezelési karok közötti keresztezés nem volt megengedett.

A kiindulási demográfiai és a prognosztikus jellemzők hasonlóak voltak a palbociklib plusz letrozol karon és a placebo plusz letrozol karon. A vizsgálatba bevont betegek medián életkora 62 év volt (tartomány: 28–89), a betegek 48,3%-a kemoterápiát és 56,3%-a hormonterápiát kapott (neo)adjuváns kezelésként az előrehaladott emlőrák diagnózisát megelőzően, míg a betegek 37,2%-a nem kapott szisztémás (neo)adjuváns kezelést. A vizsgálat megkezdésekor a betegek többségének (97,4%) metasztatikus betegsége, a 23,6%-ának csak csontáttétet adó betegsége és 49,2%-ának visceralis betegsége volt.

A vizsgálat elsődleges végpontja a progressziómentes túlélés volt (*progression-free survival*, PFS), amit a vizsgáló által értékelt *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST - a válaszadást értékelő kritériumok solid tumoros betegeknél) 1.1 változata alapján értékelték. A másodlagos hatásossági végpontok a teljes túlélés (*overall survival*, OS), az objektív válasz (*objective response*, OR), a klinikai haszon válasz, a biztonságosság és az életminőség-változása (*quality of life*, QoL) volt.

A 2016. február 26-án lezárt adatok alapján a vizsgálat elérte az elsődleges végpontját, ami a PFS javulása volt. A megfigyelt relatív hazard (*hazard ratio*, HR) 0,576 volt (95%-os CI: 0,46–0,72) a palbociklib plusz letrozol-csoport javára, a rétegzett lograng-próba egyoldalas p-értéke < 0,000001 volt. További 15 havi követés után elvégezték az elsődleges és a másodlagos végpontok frissített elemzését (adatlezárás időpontja: 2017. május 31.). Összesen 405 PFS-eseményt figyeltek meg; 245 eseményt (55,2%) a palbociklib plusz letrozol-csoportban és 160 eseményt (72,1%) az összehasonlító vizsgálati karon.

A 6. táblázat a PALOMA-2 vizsgálatból származó elsődleges és a frissített elemzések alapján mutatja be a hatásossági eredményeket a vizsgáló értékelése és a független felülvizsgálat szerint.

**6. táblázat. PALOMA-2 (beválasztás szerinti populáció) – Hatásossági eredmények az adatok lezárásának elsődleges és frissített dátumai alapján**

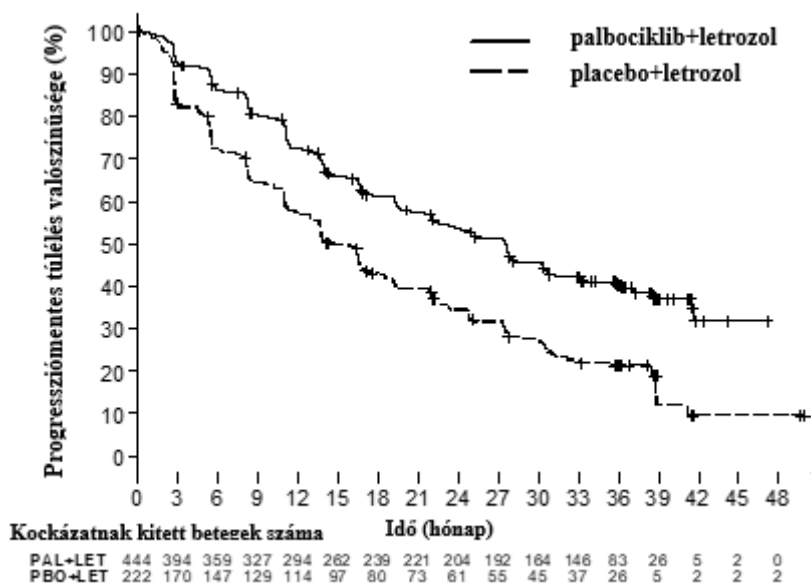
	Elsődleges elemzés (Adatlezárás: 2016. február 26.)		Frissített elemzés (Adatlezárás: 2017. május 31.)	
	Palbociklib plusz letrozol (N = 444)	Placebo plusz letrozol (N = 222)	Palbociklib plusz letrozol (N = 444)	Placebo plusz letrozol (N = 222)
<b>Progressziómentes túlélés a vizsgáló értékelése alapján</b>				
Események száma (%)	194 (43,7)	137 (61,7)	245 (55,2)	160 (72,1)
Medián PFS [hónap (95%-os CI)]	24,8 (22,1; NE)	14,5 (12,9; 17,1)	27,6 (22,4; 30,3)	14,5 (12,3; 17,1)
Kockázati arány [(95%-os CI) és p-érték]	0,576 (0,463; 0,718), p<0,000001		0,563 (0,461; 0,687), p<0,000001	
<b>Progressziómentes túlélés független értékelés alapján</b>				
Események száma (%)	152 (34,2)	96 (43,2)	193 (43,5)	118 (53,2)
Medián PFS [hónap (95%-os CI)]	30,5 (27,4; NE)	19,3 (16,4; 30,6)	35,7 (27,7; 38,9)	19,5 (16,6; 26,6)
Kockázati arány [(95%-os CI) és 1 oldalú p-érték]	0,653 (0,505; 0,844), p=0,000532		0,611 (0,485; 0,769), p=0,000012	
<b>OR*</b> [% (95%-os CI)]	46,4 (41,7; 51,2)	38,3 (31,9; 45,0)	47,5 (42,8; 52,3)	38,7 (32,3; 45,5)
<b>OR* mérhető betegség</b> [% (95%-os CI)]	60,7 (55,2; 65,9)	49,1 (41,4; 56,9)	62,4 (57,0; 67,6)	49,7 (42,0; 57,4)
<b>CBR*</b> [% (95%-os CI)]	85,8 (82,2; 88,9)	71,2 (64,7; 77,0)	85,6 (82,0; 88,7)	71,2 (64,7; 77,0)

N = betegszám; CI = konfidenciaintervallum; NE = nem becsülhető; OR = objektív válasz; CBR = klinikai haszon válasz; PFS = progressziómentes túlélés.

\* A másodlagos végponti eredmények a RECIST 1.1 szerinti megerősített és meg nem erősített válaszokon alapulnak.

A PFS 2017. május 31-én lezárt adatok szerint frissített Kaplan–Meier-görbéje az alábbiakban az 1. ábrán látható.

1. ábra. A progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-görbéje (a vizsgáló értékelése alapján, a beválasztás szerinti populációban) – PALOMA 2 vizsgálat (2017. május 31.)



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

Előre meghatározott alcsoportokban progressziómentes-túlélés- (PFS) elemzések sorozatát végezték el a prognosztikus tényezők és a kiindulási jellemzők alapján a kezelési hatás belső konzisztenciájának vizsgálatára. A palbociklib plusz letrozol-karon a betegségprogresszió kockázatának és a halálozásnak a csökkenését figyelték meg minden egyes beteg alcsoportban, amiket a rétegezési tényezők és a kiindulási jellemzők alapján határoztak meg az elsődleges és a frissített elemzés során.

A 2017. május 31-én lezárt adatok alapján ez a kockázatsökkenés továbbra is megfigyelhető volt a következő alcsoportokban: (1) visceralis metasztázissal rendelkező betegeknél (HR: 0,62 [95%-os CI: 0,47; 0,81], medián progressziómentes túlélés [mPFS] 19,3 hónap 12,3 hónap ellenében) vagy visceralis metasztázissal nem rendelkező betegeknél (HR: 0,50 [95%-os CI: 0,37; 0,67], mPFS 35,9 hónap 17,0 hónap ellenében) és (2) kizárólag csontot érintő betegséggel rendelkező betegeknél (HR: 0,41 [95%-os CI: 0,26; 0,63], mPFS 36,2 hónap 11,2 hónap ellenében) vagy a nem csak kizárólag csontot érintő betegséggel rendelkező betegeknél (HR: 0,62 [95%-os CI: 0,50; 0,78], mPFS 24,2 hónap 14,5 hónap ellenében). Hasonlóan, a palbociklib plusz letrozol-karon a betegség-progresszió kockázatának és a halálozásnak a csökkenését figyelték meg 512 olyan betegnél, akikenél a daganat Rb fehérje expresszió-pozitivitását immunhisztokémiai (IHC) vizsgálattal tesztelték (HR: 0,531 [95%-os CI: 0,433; 0,681], mPFS 24,2 hónap 13,7 hónap ellenében). A betegségprogresszió kockázatának és a halálozásnak a csökkenése a palbociklib plusz letrozol-karban nem volt klinikailag jelentős 51 olyan betegnél, akikenél a daganat Rb-fehérjeexpresszió-pozitivitását IHC-vizsgálattal tesztelték (HR: 0,868 [95%-os CI: 0,424; 1,777], mPFS 23,2 hónap 18,5 hónap ellenében) a palbociklib plusz letrozol-karon a placebo plusz letrozol karhoz képest.

További hatásossági mutató (OR és a válaszig eltelt idő [TTR]) eredmények, amit visceralis és nem visceralis betegségben szenvedő betegek alcsoportjainál értékelték a 2017. május 31-én lezárt adatok alapján, a 7. táblázatban találhatók.

**7. táblázat. A PALOMA-2 vizsgálat hatásossági eredményei visceralis és nem visceralis betegségben (beválasztás szerinti populációban; adatlezárás dátuma: 2017. május 31.)**

	Visceralis betegség		Nem visceralis betegség	
	Palbociklib plusz letrozol (N = 214)	Placebo plusz letrozol (N = 110)	Palbociklib plusz letrozol (N = 230)	Placebo plusz letrozol (N = 112)
OR [% (95%-os CI)]	59,8 (52,9; 66,4)	46,4 (36,8; 56,1)	36,1 (29,9; 42,7)	31,3 (22,8; 40,7)
TTR, medián [hónap (tartomány)]	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 = betegszám; CI = konfidenciaintervallum; OR = objektív válasz a RECIST 1.1 szerinti megerősített és meg nem erősített válaszok alapján; TTR = az első tumorválaszig eltelt idő.

A frissített elemzések időpontjában a másodikként következő terápiáig eltelt medián időtartam 38,8 hónap volt a palbociklib plusz letrozol-karon és 28,8 hónap a placebo plusz letrozol-karon; HR 0,73 (95%-os CI: 0.58; 0.91).

A PALOMA-2 vizsgálat végső OS elemzésének eredményeit a 8. táblázat ismerteti. A 90 hónapos medián utánkövetési idő lejártával a végső OS eredmények statisztikailag nem adódtak szignifikánsnak. Az OS Kaplan–Meier-görbéje a 2. ábrán látható.

**8. táblázat PALOMA-2 (beválasztás szerinti populációban) – Végső teljes túlélés eredményei**

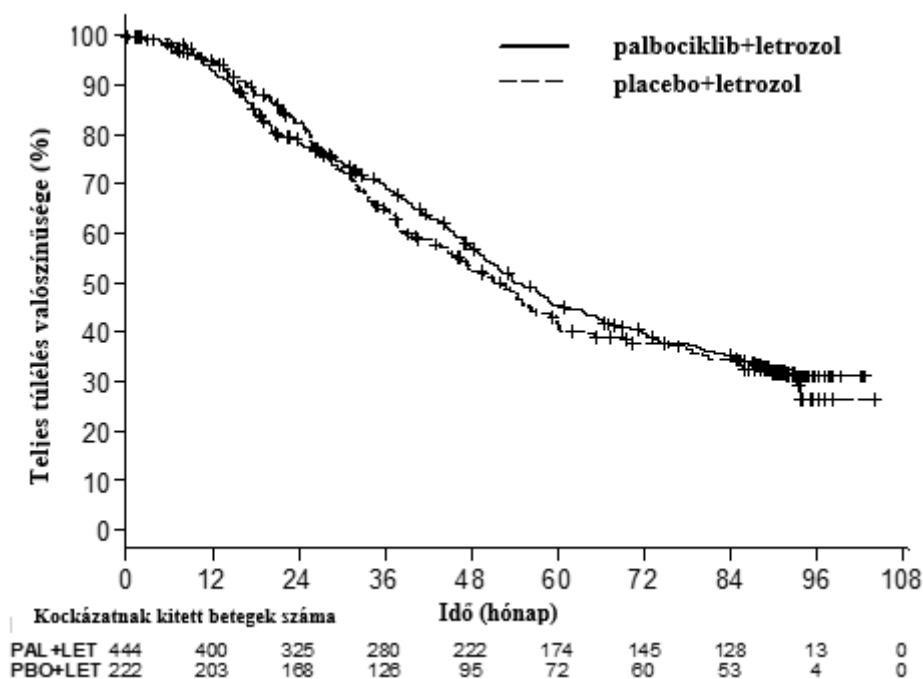
Végső teljes túlélés (OS) (adatlezárás: 2021. november 15.)		
	Palbociklib plusz letrozol (N = 444)	Placebo plusz letrozol (N = 222)
Események száma (%)	273 (61,5)	132 (59,5)
Az utánkövetésben maradó alanyok száma (%)	112 (25,2)	43 (19,4)
Medián OS (hónapok [95%-os CI])	53,9 (49,8; 60,8)	51,2 (43,7; 58,9)
Relatív házárd (95%-os CI) és p-érték <sup>†</sup>	0,956 (0,777; 1,177), p=0,6755 <sup>†*</sup>	

CI = konfidenciaintervallum.

\* Statisztikailag nem szignifikáns.

<sup>†</sup> A betegség lokalizációja (visceralis vs. nem visceralis) szerint randomizáláskor rétegzett log-rank teszt 2 oldali p-értéke.

2. ábra A teljes túlélés Kaplan–Meier-görbéje (beválasztás szerinti populációban) – PALOMA-2



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

*Randomizált, III. fázisú PALOMA-3 vizsgálat: palbociclib fulvesztranttal kombinálva*

A fulvesztranttal kombinálva adott palbociclibet a fulvesztrant plusz placebohoz képest értékelték egy nemzetközi, randomizált, kettős vak, párhuzamos csoportos, multicentrikus vizsgálatban, amelyet olyan HR-pozitív, HER2-negatív, kuratív célú rezekcióra vagy sugárkezelésre alkalmatlan, előrehaladott állapotú vagy metasztatikus emlőrákos nők körében végeztek, akiknél nem volt beválasztási szempont a menopauzális státusz, és akiknél a betegség a korábban (neo)adjuváns vagy metasztatikus állapotban adott endokrin kezelés után progrediált.

Összesen 521 olyan pre-, peri- és posztmenopauzában lévő nőt, akiknek az állapota adjuváns kezelés alatt vagy annak befejezését követően 12 hónapon belül progrediált, vagy az előrehaladott betegségben adott endokrin kezelés alatt vagy annak befejezését követően 1 hónapon belül progrediált, randomizáltak 2 : 1 arányban a palbociclib plusz fulvesztrant vagy a placebo plusz fulvesztrant csoportba, és rétegezték őket az alábbiak szerint: dokumentált érzékenység a korábbi hormonkezelésre, menopauzális státusz a vizsgálatba való belépéskor (pre-, perimenopauzában lévő versus posztmenopauzában lévő) és visceralis metasztázisok jelenléte. A pre-, perimenopauzában lévő nők LHRH-agonista gozerelelnt kaptak. Azok a betegek, akiknél előrehaladott/metasztatikus, szimptomás, visceralis szétterjedés volt megfigyelhető, ami rövid időn belül életet veszélyeztető komplikációk kockázatát jelentette (ideértve azokat a betegeket, akiknek masszív, nem kontrollált folyadékgyülemük [pleuralis, pericardialis, peritonealis], pulmonalis lymphangitisük, és 50% feletti hepaticus érintettségük volt), nem voltak bevonhatóak a vizsgálatba.

A betegek a betegség objektív progressziójáig, a tünetek rosszabbodásáig, elfogadhatatlan toxicitásig, halálig vagy a beleegyezés visszavonásáig kapták a kijelölt kezelést, amelyik leghamarabb bekövetkezett. A kezelési karok között keresztezés nem volt megengedett.

A kiindulási demográfiai és a prognosztikai jellemzők alapján a palbociclib plusz fulvesztrant kar és a placebo plusz fulvesztrant kar betegei hasonlóak voltak. A vizsgálatba bevont betegek medián életkora 57 év volt (tartomány: 29–88). Mindkét kezelési karon a betegek többsége fehér volt, a hormonkezelésre dokumentáltan érzékeny és posztmenopauzában volt. A betegek körülbelül 20%-a volt pre-, illetve perimenopauzában. Minden beteg kapott korábban szisztémás kezelést, és mindkét kar legtöbb betege korábban kemoterápiás kezelésben is részesült a legelső alkalommal diagnosztizált

betegségre. A betegek több mint felének (62%) az ECOG PS besorolása 0 volt, 60%-nak volt visceralis metasztázisa, és 60%-uk korábban 1-nél több hormonkezelést kapott az első alkalommal diagnosztizált betegségre.

A vizsgálat elsődleges végpontja a vizsgáló értékelése szerinti RECIST 1.1 alapján megítélt PFS volt. Megerősítő PFS elemzéseket végeztek egy független központi radiológiai áttekintés alapján. A másodlagos végpontok közé tartozott az OR, a klinikai haszon válasz (CBR), a teljes túlélés (OS), a biztonságosság és a fájdalom-végpontban a rosszabbodásig eltelt idő (*time to deterioration*, TTD).

A vizsgálat elérte az elsődleges végpontját, ami a vizsgáló értékelése szerinti PFS meghosszabbítását jelentette egy, a tervezett PFS-események 82%-ánál elvégzett interim elemzésnél. Az eredmények átlépték az előre meghatározott Haybittle–Peto hatásossági küszöböt ( $\alpha=0,00135$ ), azt jelezve, hogy a PFS meghosszabbodása statisztikailag szignifikáns és a terápiás hatás klinikailag jelentős volt.

A későbbi, frissített hatásossági adatokat a 9. táblázat tartalmazza.

A 45 hónapos medián utánkövetési idő lejártával a végső OS elemzést 310 esemény (a randomizált betegek 60%-a) alapján végezték el. A palbociklib plusz fulvesztrant- és a placebo plusz fulvesztrant-kar medián OS értéke között 6,9 hónapos különbséget észleltek, ám ez az érték nem volt statisztikailag szignifikáns az előre meghatározott (1 oldali) 0,0235 szignifikanciaszinten. A placebo plusz fulvesztrant-karban a randomizálásra került betegek 15,5%-a kapott palbociklibet és egyéb CDK-inhibitort progresszió utáni további kezelésként.

A vizsgálok által értékelt PALOMA 3 vizsgálat PFS és végső OS adatait a 9. táblázat ismerteti. Az FPS, illetve a végső OS Kaplan–Meier-görbét a 3., illetve a 4. ábra mutatja be.

**9. táblázat. A PALOMA-3 vizsgálat hatásossági eredményei (a vizsgáló értékelése alapján a Beválasztás szerinti populációban)**

	<b>Frissített elemzés (Adatlezárás: 2015. október 23.)</b>	
	<b>Palbociklib plusz fulvesztrant (N = 347)</b>	<b>Placebo plusz fulvesztrant (N = 174)</b>
<b>Progressziómentes túlélés</b>		
Események száma (%)	200 (57,6)	133 (76,4)
Medián [hónapok] (95%-os CI) és p-érték	11,2 (9,5; 12,9)	4,6 (3,5; 5,6)
Relatív házárd (95%-os CI) és p-érték	0,497 (0,398; 0,620), p < 0,000001	
<b>Másodlagos hatásossági végpontok</b>		
OR [%] (95%-os CI)	26,2 (21,7; 31,2)	13,8 (9,0; 19,8)
OR (mérhető betegség) [%] (95%-os CI)	33,7 (28,1; 39,7)	17,4 (11,5; 24,8)
CBR [%] (95%-os CI)	68,0 (62,8; 72,9)	39,7 (32,3; 47,3)
<b>Végső teljes túlélés (OS) (Adatlezárás: 2018. április 13.)</b>		
Események száma (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Medián [hónapok] (95%-os CI) és p-érték	34,9 (28,8; 40,0)	28,0 (23,6; 34,6)
Relatív házárd (95%-os CI) és p-érték <sup>†</sup>	0,814 (0,644; 1,029) p = 0,0429 <sup>*</sup>	

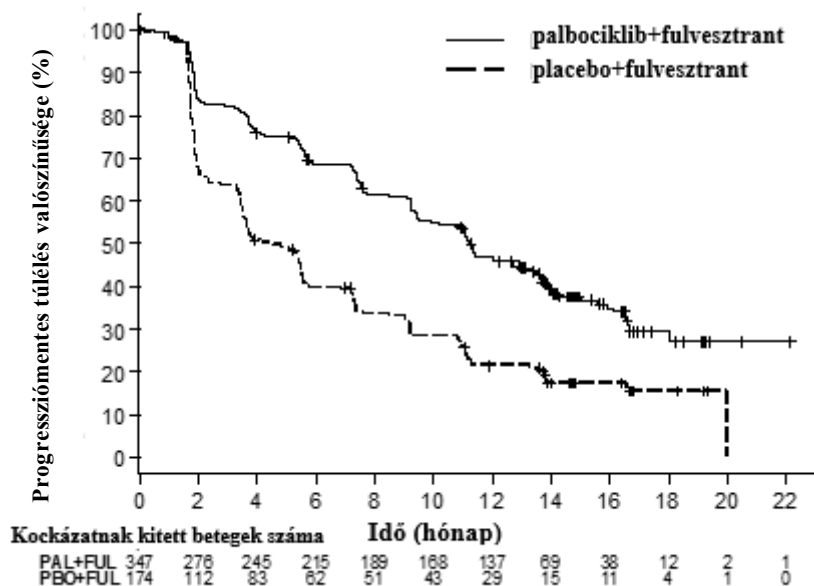
CBR = klinikai haszon válasz; CI = konfidenciaintervallum; N = betegszám; OR = objektív válasz.

A másodlagos végponti eredmények a RECIST 1.1 szerinti megerősített és meg nem erősített válaszokon alapulnak.

\* Statisztikailag nem szignifikáns.

<sup>†</sup> A visceralis metasztázisok jelenléte, valamint a korábbi endokrinterápiára való érzékenység szerint randomizáláskor rétegzett log-rang teszt 1 oldali p-értéke.

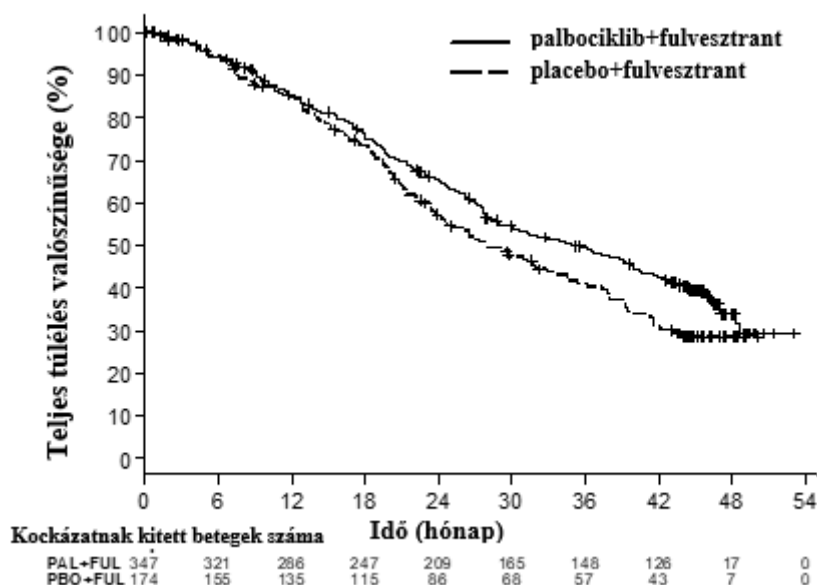
3. ábra. A progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-görbéje (a vizsgáló értékelése alapján a beválasztás szerinti populációban) – PALOMA-3 vizsgálat (Adatlezárás: 2015. október 23.)



FUL = fulvesztrant; PAL = palbociclib; PBO = placebo.

A palbociclib plusz fulvesztrant karon a betegség progressziójának és a halálozás kockázatának csökkenése mindegyik, a rétegezési tényezők és a kiindulási jellemzők által határozott alcsoportban megfigyelhető volt. Ez igazolható volt a pre-, perimenopauzában lévő nőknél (HR=0,46 [95%-os CI: 0,28–0,75]) és a posztmenopauzában lévő nőknél (HR=0,52 [95 %-os CI: 0,40–0,66]), valamint a visceralis metasztázisos betegeknél (HR=0,50 [95%-os CI: 0,38–0,65]) és a nem visceralis metasztázisos betegeknél (HR = 0,48 [95%-os CI: 0,33–0,71]). A terápiás haszont a metasztatikus betegségben adott korábbi kezelési vonalak számtól függetlenül megfigyelték: 0. (HR=0,59 [95%-os CI: 0,37–0,93]), 1. (HR=0,46 [95%-os CI: 0,32–0,64]), 2. (HR = 0,48 [95%-os CI: 0,30–0,76]) vagy  $\geq 3$ . vonalnyi kezeléskor is (HR=0,59 [95%-os CI: 0,28–1,22]).

**4. ábra A teljes túlélés Kaplan–Meier-görbéje (beválasztás szerinti populációban) – PALOMA-3 vizsgálat (Adatlezárás: 2018. április 13.)**



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

További hatásossági eredmények (OR és TTR), amelyeket visceralis és nem visceralis betegségben szenvedő betegek alcsoportjainál értékelték, a 10. táblázatban található.

**10. táblázat A PALOMA-3 vizsgálat hatásossági eredményei visceralis és nem visceralis betegségben (beválasztás szerinti populációban)**

	visceralis betegség		nem visceralis betegség	
	Palbociklib plusz fulvesztrant (N = 206)	Placebo plusz fulvesztrant (N = 105)	Palbociklib plusz fulvesztrant (N = 141)	Placebo plusz fulvesztrant (N = 69)
OR [%] (95%-os CI)	35,0 (28,5; 41,9)	13,3 (7,5; 21,4)	13,5 (8,3; 20,2)	14,5 (7,2; 25,0)
TTR, medián [hónap] (tartomány)	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 = betegszám; CI = konfidenciaintervallum; OR = objektív válasz a RECIST 1.1 szerinti megerősített és meg nem erősített válaszok alapján; TTR = az első tumor-válaszig eltelt idő.

A betegek által jelentett tüneteket az Európai Rákkutatási és -kezelési Szervezet (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*, EORTC) C30-as életminőség-kérdőíve (QLQ-C30) szerint, valamint annak emlőrák modulja (EORTC QLQ-BR23) szerint mérték fel. A palbociklib plusz fulvesztrant karon összesen 335 beteg, a csak fulvesztrantot kapó karon összesen 166 beteg töltötte ki a kérdőívet a vizsgálat megkezdésekor, és még legalább egy, a vizsgálat megkezdése utáni viziten.

A rosszabbodásig eltelt időt úgy határozták meg, mint a kiindulási értéktől az első, legalább 10 pontos fájdalom tünetei pontszámemelkedésig eltelt időt. A palbociklib plusz fulvesztranthoz való hozzáadása a tünetek szempontjából előnnyel járt, mivel szignifikánsan meghosszabbította a fájdalom tüneteinek rosszabbodásig eltelt időt a placebo plusz fulvesztrant kombinációhoz képest (medián 8,0 hónap versus 2,8 hónap); HR = 0,64 [95%-os CI: 0,49; 0,85]; p < 0,001).

## Gyermekek és serdülők

Az A5481092 vizsgálat részeként elvégzett nyílt, randomizált, II. fázisú vizsgálatban összehasonlították a palbociklibet irinotekánnal (IRN) és temozolomiddal (TMZ) együtt alkalmazva az önmagában IRN-t és TMZ-t alkalmazó kezeléssel olyan rekurrens vagy refrakter Ewing-szindrómás gyermekeknél és serdülőknél (2 és < 18 éves kor között), valamint fiatal felnőtteknél (18–20 évesek), akiknél nem volt szokásos kezelés elérhető.

Az előzetesen meghatározott interim elemzést 33 eseménymentes túlélést (EFS) mutató esemény alapján végezték el (54 résztvevő 61,1%-a). A palbociklib + IRN + TMZ és az önmagában adott IRN + TMZ összehasonlításában a megfigyelt HR 2,03 (95%-os CI: 0,902, 4,572; rétegzett 1 oldalas p-érték = 0,9621) volt.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a palbociklib vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől emlőcarcinoma indikációban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

A palbociklib farmakokinetikáját szolid tumorban, köztük előrehaladott emlőrákban szenvedő betegeknél, valamint egészséges önkénteseknél jellemezték.

### Felszívódás

A palbociklib átlagos  $C_{max}$ -értékét a palbociklib tablettá orális alkalmazását követően általában 4–12 órával (a maximális koncentráció eléréséhez szükséges idő [ $T_{max}$ ]) figyelték meg. A palbociklib átlagos abszolút biohasznosulása 125 mg-os orális dózis után 46%. A 25 mg és 225 mg közötti adagolási tartományban a görbe alatti terület (AUC) és a  $C_{max}$  általában szakaszosan emelkedik a dózissal. A dinamikus egyensúlyi állapotot 8 napon belül érték el a napi egy dózis beadása után. Az ismétlődő napi egy dózis bevitelével a palbociklib 2,4-es (tartomány: 1,5–4,2) medián akkumulációs aránnyal akkumulálódik.

### Az ételek hatása

A palbociklib  $AUC_{inf}$  és  $C_{max}$ -értéke 22%-kal és 26%-kal emelkedett, ha a palbociklib tablettát magas zsírtartalmú és magas kalóriaértékű (körülbelül 800-1000 kalória, amelyből sorrendben 150, 250 és 500–600 kalória származik fehérjéből, szénhidrátból és zsírból) étellel együtt adták, valamint 9%-kal és 10%-kal emelkedett, ha a palbociklib tablettát közepes zsírtartalmú és átlagos kalóriaértékű (körülbelül 500-700 kalória, amelyből sorrendben 75–105, 250–350 és 175–245 kalória származik fehérjéből, szénhidrátból és zsírból) étellel együtt adták, az egész éjszakán át koplalt betegeknél alkalmazott palbociklib tablettához képest. Ezen eredmények alapján a palbociklibet étkezés közben vagy attól függetlenül is lehet alkalmazni.

### Eloszlás

A palbociklib humán plazmafehérjékhez való kötődése *in vitro* ~85% volt, és nem volt koncentrációfüggő. A palbociklib nem kötött frakciójának átlaga ( $f_u$ ) a humán plazmában *in vivo* a májfunkció romlásával arányosan rosszabbodott. *In vivo*, a palbociklib átlagos  $f_u$  értékét illetően a humán plazmában nem lehetett egyértelmű trendet megfigyelni a vesefunkció romlásával összefüggésben. *In vitro*, a palbociklib human hepatocitákba történő felvétele főként passzív diffúzióval történt meg. A palbociklib nem szubsztrátja az OATP1B1-nek vagy OATP1B3-nek.

### Biotranszformáció

*In vitro* és *in vivo* vizsgálatok azt mutatják, hogy embernél a palbociklib extenzív hepaticus metabolizáción megy keresztül. Egyetlen 125 mg-os [ $^{14}C$ ]palbociklib orális dózis humán alkalmazását követően a palbociklib fő elsődleges metabolikus útvonalai közé tartozott az oxidáció és szulfonálás,

míg az aciláció és glükuronidáció kevésbé fontos útvonalként szerepel. A palbociklib volt a plazmában legnagyobb mennyiségben keringő, hatóanyag-eredetű anyag.

Az anyag nagy részét a szervezet metabolitok formájában kiválasztotta. A székletben a palbociklib szulfámsav-konjugátuma volt a hatóanyaggal kapcsolatos leggyakoribb vegyület, amely a bevett anyag 25,8%-ának felelt meg. Humán májsejtekkel, máj citoszollal és S9-frakcióval, valamint rekombináns szulfotranszferáz (SULT) enzimekkel végzett *in vitro* vizsgálatok azt mutatták, hogy főleg a CYP3A és SULT2A1 vesz részt a palbociklib metabolizmusában.

### Elimináció

A palbociklib látszólagos orális clearance-ének (CL/F) mértani közepe 63 l/óra volt, és az átlagos plazmaeliminációs felezési idő 28,8 óra volt előrehaladott emlőrákos betegeknél. 6 egészséges férfi alanyt egyetlen orális dózisban adtak [<sup>14</sup>C]palbociklibet, és a teljes beadott radioaktív dózis medián 92%-a távozott 15 napon belül. A széklet (a dózis 74%-a) volt a kiválasztás fő útja, és a dózis 17%-a a vizelettel ürült. Változatlan formában választódott ki a bevett palbociklib-dózis 2%-a a székletben és 7%-a a vizeletben.

*In vitro* körülmények között, klinikailag releváns koncentrációban a palbociklib nem inhibitora az alábbiaknak: CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 és 2D6, illetve nem induktora az alábbiaknak: CYP1A2, 2B6, 2C8 és 3A4.

Az *in vitro* értékelések azt mutatják, hogy klinikailag releváns koncentrációban a palbociklib alacsony potenciállal gátolja a szervesanion-transzporter (OAT)1, OAT3, a szerveskation-transzporter (OCT)2, szervesanion-transzporter polipeptid (OATP)1B1, OATP1B3 és az epesó-exportpumpa (BSEP) működését.

### Különleges betegcsoportok

#### *Életkor, nem és testtömeg*

183 rákos betegen (50 férfi és 133 nőbeteg, életkoruk 22 és 89 év között, és testtömegük 38 és 123 kg között volt) végzett populációs farmakokinetikai elemzés alapján a nemnek nem volt hatása a palbociklib-expozícióra, valamint az életkornak és a testtömegnek sem volt klinikailag jelentős hatása a palbociklib-expozícióra.

#### *Gyermekek és serdülők*

A palbociklib-expozíció a rekurrens vagy refrakter szolid tumorokkal rendelkező gyermekeknél, serdülőknél és fiatal felnőtteknél hasonló volt az egyes korcsoportokban ( $\leq 6$  évesek,  $> 6 - < 12$  évesek,  $\geq 12 - < 18$  évesek és  $\geq 18$  évesek) az 55–95 mg/m<sup>2</sup> dózistartományban (testfelületre normalizált palbociklib dózis), szájon át, naponta egyszer alkalmazva a készítményt az 1–14. napon, amit 7 nap szünet követ. A palbociklib dinamikus egyensúlyi expozíciója a naponta egyszer 75 mg/m<sup>2</sup> dózisban történő alkalmazás mellett hasonló volt a gyermekeknél és serdülőknél, mint a felnőtteknél az engedélyezett napi 125 mg dózis alkalmazása mellett (amit az 1–21. napon alkalmaznak, majd 7 nap szünet következik).

### *Májkárosodás*

Egy, különböző mértékű májfunkcióval rendelkező betegeket értékelő farmakokinetikai vizsgálat adatai alapján a nem kötött palbociklib-expozíció (nem kötött  $AUC_{inf}$ ) 17%-kal csökkent enyhe (Child–Pugh A stádium) májkárosodásban szenvedő betegeknél, közepesen súlyos (Child–Pugh B stádium) és súlyos (Child–Pugh C stádium) májkárosodásban szenvedő betegeknél pedig 34 illetve 77%-kal emelkedett az egészséges májfunkciójú betegekhez viszonyítva. A nem kötött palbociklib-expozíció csúcstértéke (nem kötött  $C_{max}$ ) rendre 7, 38 és 72%-kal emelkedett enyhe, közepesen súlyos és súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél az egészséges májfunkciójú betegekhez viszonyítva. Továbbá egy betegpopuláció farmakokinetikai elemzése alapján, melybe 183, olyan előrehaladott rákos beteget vontak be, akik közül 40 betegnek volt az USA nemzeti rákkutató intézete (NCI) besorolása szerinti enyhe májkárosodása (össz-bilirubin  $\leq$  a normálérték felső határa (ULN) és aszpartát-aminotranszferáz (AST)  $>$  ULN vagy össz-bilirubin  $>$   $1,0-1,5 \times$  ULN és bármekkora AST), az enyhe májkárosodásnak nem volt hatása a palbociklib farmakokinetikájára (PK).

### *Vesekárosodás*

Egy, különböző mértékű vesefunkcióval rendelkező betegeket értékelő farmakokinetikai vizsgálat adatai alapján az összpalciklib-expozíció ( $AUC_{inf}$ ) rendre 39, 42 és 31%-kal emelkedett enyhe ( $60 \text{ ml/perc} \leq \text{CrCl} < 90 \text{ ml/perc}$ ), közepesen súlyos ( $30 \text{ ml/perc} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ ml/perc}$ ) és súlyos ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/perc}$ ) vesekárosodásban szenvedő betegeknél az egészséges ( $\text{CrCl} \geq 90 \text{ ml/perc}$ ) vesefunkciójú betegekhez viszonyítva. A palbociklib-expozíció csúcstértéke ( $C_{max}$ ) rendre 17, 12 és 15%-kal emelkedett enyhe, közepesen súlyos és súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél az egészséges vesefunkciójú betegekhez viszonyítva. Továbbá egy betegpopuláció farmakokinetikai elemzése alapján, melybe 183, olyan előrehaladott rákos beteget vontak be, akik közül 73 betegnek volt enyhe vesekárosodása és 29 betegnek volt közepesen súlyos vesekárosodása, az enyhe és közepesen súlyos vesekárosodásnak nem volt hatása a palbociklib PK-jára. Nem vizsgálták a palbociklib farmakokinetikáját haemodialysist igénylő betegeknél.

### *Etnikum*

Egy, egészséges önkéntesekkel végzett farmakokinetikai vizsgálatban a palbociklib  $AUC_{inf}$ - és  $C_{max}$ -értékei sorrendben 30%-kal, illetve 35%-kal magasabbak voltak a japán alanyoknál, mint a nem ázsiai alanyoknál egyszeri *per os* dózis után. Ezt az eredményt azonban nem ismételték meg konzisztensen a későbbiekben japán vagy ázsiai emlőrákos betegeknél végzett vizsgálatokban, többféle adagolást követően. Az ázsiai és nem ázsiai populációk összesített farmakokinetikai, biztonságossági és hatásossági adatai alapján nem szükséges dózismódosítást végezni ázsiai etnikumú betegeknél.

## **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

Az egyszeres és/vagy ismételt beadást követő elsődleges célszervi vizsgálati eredmények közé a haematolymphopoeticus és hím szaporító szervrendszeri hatások tartoztak patkányokban és kutyákban, illetve kizárólag patkányokban a csontokra és az aktívan növekvő metszőfogakra kifejtett hatások. Ezeket a szisztémás toxicitásokat általában a klinikailag releváns,  $AUC$ -n alapuló expozíciónál figyelték meg. A haematolymphopoeticus, a hím szaporító szervrendszeri, valamint a metszőfogakra kifejtett hatások részlegesen vagy teljesen reverzibilisek voltak, míg a csontokra gyakorolt hatások reverziója nem volt megfigyelhető a 12 hetes gyógyszermentes időszakot követően. Továbbá cardiovascularis hatásokat (korrigált QT-intervallum [ $QT_c$ ] megnyúlása, csökkent szívfrekvencia, megnyúlt RR-intervallum és megnövekedett szisztolés vérnyomás) azonosítottak telemetriás módszerrel vizsgált kutyáknál, a  $C_{max}$ -érték alapján a humán klinikai expozíció  $\geq 4$ -szerese esetén.

### Karcinogenitás

A palbociklib karcinogenitását egy 6 hónapos vizsgálatban mérték fel transzgénikus egereknél, valamint egy 2 éves vizsgálatban patkányoknál. A palbociklib legfeljebb napi 60 mg/ttkg-os dózisis karcinogenitás szempontjából negatív volt a transzgénikus egereknél (az észlelhető hatást nem okozó szint [*No Observed Effect Level*, NOEL] az  $AUC$ -érték alapján a humán klinikai expozíció körülbelül 11-szerese). Patkányoknál a napi 30 mg/ttkg dózis mellett a palbociklibel kapcsolatba hozható

daganatok közé tartoztak a mikroglia-sejtes tumorok a központi idegrendszerben a hímeknél. Nőtény patkányoknál legfeljebb napi 200 mg/ttkg-os dóziséig nem tapasztaltak daganatokat. A palbociklibbel kapcsolatos karcinogenitási hatások NOEL-értéke hímeknél napi 10 mg/ttkg volt (az AUC-érték alapján a humán klinikai expozíció körülbelül 2-szerese) és nőstényeknél napi 200 mg/ttkg volt (az AUC-érték alapján a humán klinikai expozíció körülbelül 4-szerese). A hím patkányoknál tapasztalt daganatok humán relevanciája nem ismert.

### Genotoxicitás

A palbociklib nem volt mutagén egy baktérium reverzmutációs (Ames) tesztben, és nem okozott szerkezeti kromoszómaaberrációkat az *in vitro* humán lymphocytá kromoszómaaberrációs tesztben.

A palbociklib napi  $\geq 100$  mg/ttkg dóziséig mikronukleuszok képződését serkentette egy aneugén mechanizmus révén a kínai hörcsög ováriumsejtek *in vitro* vizsgálatában és hím patkányoknál a csontvelőben. Az állatoknál mért expozíció az aneugenitás nem észlehető hatásszintjénél körülbelül 7-szerese volt a humán klinikai expozíciónak, ami az AUC-értéken alapult.

### A termékenység károsodása

A palbociklib nem befolyásolta a párzást és a termékenységet nőstény patkányoknál legfeljebb napi 300 mg/ttkg-ig (az AUC-érték alapján a humán klinikai expozíció körülbelül 3-szorosa), és nem figyeltek meg a nőstény reproduktív szövetekben nemkívánatos hatást az ismételt dózisé toxicitási vizsgálatokban napi 300 mg/ttkg-ig patkányoknál és napi 3 mg/ttkg-ig kutyáknál (az AUC-érték alapján a humán klinikai expozíció körülbelül 5-szöröse, illetve 3-szorosa).

A palbociklib a patkányokon és kutyákon végzett nem klinikai vizsgálatok eredménye alapján potenciálisan károsítja a reproduktív funkciókat és a termékenységet férfiaknál. A herében, mellékherében, prosztatában és az ondóhólyagban a palbociklibbel kapcsolatban a következőket tapasztalták: a szerv tömegének csökkenése, atrophia vagy degeneratio, hypospermia, intratubularis sejttörmelékek, alacsony spermiumszám és -motilitás, valamint csökkent secretio. Ezeket az eredményeket patkányoknál és/vagy kutyáknál, az AUC-érték alapján a humán klinikai expozíció  $\geq 9$ -szeres, illetve szubterápiás expozíciójánál figyelték meg. A hím szaporító szerveken megfigyelt hatás részleges reverzibilitását figyelték meg patkányoknál egy 4 hetes és kutyáknál egy 12 hetes gyógyszermentes időszakot követően. Ezeknek a hím szaporító szervrendszerre vonatkozó eredményeknek ellenére nem volt a párzásra és a termékenységre kifejtett hatás hím patkányoknál az AUC-n alapuló az előjelzett humán klinikai expozíció 13-szoros szintje mellett.

### Fejlődésre kifejtett toxicitás

A palbociklib a ciklin-dependens kináz 4 és 6 reverzibilis inhibitora. Mindkét vegyület részt vesz a sejtciklus szabályozásában. Ezért fennállhat a magzat károsításának kockázata, ha terhesség alatt alkalmazzák. A palbociklib vemhes állatoknál toxikus volt a magzatra. Csontrendszer nagyobb gyakorisággal előforduló elváltozásait (gyakrabban megjelenő borda a hetedik nyakcsigolyán) figyelték meg napi  $\geq 100$  mg/ttkg dózisé felett patkányoknál. Csökkent magzati testtömeget figyeltek meg a napi 300 mg/ttkg-os, anyára toxikus dóziséig patkányoknál (az AUC-értéken alapuló humán klinikai expozíció 3-szorosa), valamint a csontrendszer nagyobb gyakorisággal előforduló elváltozásait – beleértve kis ujjperceket a mellső lábbon – figyelték meg a napi 20 mg/ttkg-os, anyára toxikus dóziséig nyulaknál (az AUC-értéken alapuló humán klinikai expozíció 4-szerese). A tényleges magzati expozíciót és a placentán való átjutást nem vizsgálták.

## 6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

### 6.1 Segédanyagok felsorolása

#### Tablettamag

Mikrokristályos cellulóz

Laktóz-monohidrát

Kroszpovidon

Aszkorbinsav

Vízmentes kolloid szilícium-dioxid

Magnézium-sztearát

#### Filmbevonat

##### *Palbociclib Viatris 75 mg*

Hipromellóz (E464)

Titán-dioxid (E171)

Triacetin (E 1518)

Vörös vas-oxid (E172)

Fekete vas-oxid (E172)

##### *Palbociclib Viatris 100 mg*

Hipromellóz (E464)

Titán-dioxid (E171)

Triacetin (E 1518)

Indigókármin alumíniumlakk (E132)

Sárga vas-oxid (E172)

##### *Palbociclib Viatris 125 mg*

Hipromellóz (E464)

Titán-dioxid (E171)

Triacetin (E 1518)

Vörös vas-oxid (E172)

Fekete vas-oxid (E172)

### 6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

### 6.3 Felhasználhatósági időtartam

18 hónap.

### 6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolási körülményeket.

### 6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

A OPA/Alu/PVC/Alu buborékfólia, ami 21 vagy 63 darab filmtablettát tartalmaz (és naptári napokkal jelölt buborékfólia, ami 21 filmtablettát tartalmaz)

OPA/Alu/PVC/Alu adagonként perforált buborékfólia, ami 21 × 1 vagy 63 × 1 filmtablettát tartalmaz.

Fehér, átlátszatlan, gyermekbiztos, csavaros polipropilén kupakkal, alumínium indukciós zárral és nedvességmegkötő anyaggal ellátott fehér, átlátszatlan HDPE-palack, ami 100 filmbevonatú tablettát tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

#### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

#### **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

#### **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

##### Palbociclib Viartis 75 mg filmtabletta

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 filmtabletta

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 filmtabletta

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: {ÉÉÉÉ hónap NN}.  
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: {ÉÉÉÉ hónap NN}.

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

## **B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD-lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

## **D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat-profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### KÜLSŐ DOBOZ – 75 MG TABLETTA (BUBORÉKFÓLIA ÉS TARTÁLY)

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Palbociclib Viatrix 75 mg filmtabletta  
palbociklib

#### 2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

75 mg palbociklib filmtablettánként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

21 db filmtabletta  
63 db filmtabletta  
21×1 db filmtabletta  
63×1 db filmtabletta  
100 db filmtabletta

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Szájon át történő alkalmazásra.  
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

#### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/26/2039/001	21 tableta (buborékfólia)
EU/1/26/2039/002	63 tableta (buborékfólia)
EU/1/26/2039/003	21 tableta (adagonként perforált buborékfólia)
EU/1/26/2039/004	63 tableta (adagonként perforált buborékfólia)
EU/1/26/2039/005	21 tableta (naptári napokkal jelölt buborékfólia)
EU/1/26/2039/006	100 tableta (tartály)

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Palbociclib Viatrix 75 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

## **A BELSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**TARTÁLYCÍMKE – 75 MG TABLETTA (külső dobozzal)**

### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Palbociclib Viatrix 75 mg filmtabletta  
palbociklib

### **2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE**

75 mg palbociklib filmtablettánként.

### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Filmtabletta  
100 db filmtabletta

### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA**

Szájon át történő alkalmazásra.  
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

### **8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

### **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/26/2039/006      100 tableta (tartály)

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKFÓLIA – 75 MG TABLETTA**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Palbociclib Viatrix 75 mg tablettá  
palbociklib

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Viatrix Limited

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**ADAGONKÉNT PERFORÁLT BUBORÉKFÓLIA – 75 MG TABLETTA**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Palbociclib Viatrix 75 mg tablettá  
palbociklib

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Viatrix Limited

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**NAPTÁRI NAPOKKAL JELÖLT BUBORÉKFÓLIA – 75 MG TABLETTA**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Palbociclib Viatrix 75 mg tablettá  
palbociklib

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Viatrix Limited

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

H, K, Sze, Csüt, P, Szo, Vas.

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### KÜLSŐ DOBOZ – 100 MG TABLETTA (BUBORÉKFÓLIA ÉS PALACK)

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Palbociclib Viatrix 100 mg filmtabletta  
palbociklib

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg palbociklib filmtablettánként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

21 db filmtabletta  
63 db filmtabletta  
21×1 db filmtabletta  
63×1 db filmtabletta  
100 db filmtabletta

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Szájon át történő alkalmazásra.  
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

#### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/26/2039/007	21 tableta (buborékfólia)
EU/1/26/2039/008	63 tableta (buborékfólia)
EU/1/26/2039/009	21 tableta (adagonként perforált buborékfólia)
EU/1/26/2039/010	63 tableta (adagonként perforált buborékfólia)
EU/1/26/2039/011	21 tableta (naptári napokkal jelölt buborékfólia)
EU/1/26/2039/012	100 tableta (tartály)

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Palbociclib Viatrix 100 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

## **A BELSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**TARTÁLYKCÍMKE – 100 MG TABLETTA (külső dobozzal)**

### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Palbociclib Viatrix 100 mg filmtabletta  
palbociklib

### **2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE**

100 mg palbociklib filmtablettánként.

### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Filmtabletta  
100 filmtabletta

### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA**

Szájon át történő alkalmazásra.  
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

### **8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

### **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/26/2039/012      100 tableta (tartály)

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKFÓLIA – 100 MG TABLETTA**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Palbociclib Viatrix 100 mg tablettá  
palbociklib

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Viatrix Limited

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**ADAGONKÉNT PERFORÁLT BUBORÉKFÓLIA – 100 MG TABLETTA**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Palbociclib Viatrix 100 mg tablettá  
palbociklib

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Viatrix Limited

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**NAPTÁRI NAPOKKAL JELÖLT BUBORÉKFÓLIA – 100 MG TABLETTA**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Palbociclib Viatrix 100 mg tablettá  
palbociklib

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Viatrix Limited

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

H, K, Sze, Csüt, P, Szo, Vas.

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### KÜLSŐ DOBOZ – 125 MG TABLETTA (BUBORÉKFÓLIA ÉS PALACK)

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Palbociclib Viatrix 125 mg filmtabletta  
palbociklib

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

125 mg palbociklib filmtablettánként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

21 db filmtabletta  
63 db filmtabletta  
21×1 filmtabletta  
63×1 filmtabletta  
100 filmtabletta

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.  
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

#### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/26/2039/013	21 db tableta (buborékfólia)
EU/1/26/2039/014	63 db tableta (buborékfólia)
EU/1/26/2039/015	21 tableta (adagonként perforált buborékfólia)
EU/1/26/2039/016	63 tableta (adagonként perforált buborékfólia)
EU/1/26/2039/017	21 tableta (adagonként perforált buborékfólia)
EU/1/26/2039/018	100 tableta (palack)

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Palbociclib Viatrix 125 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

## **A BELSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**PALACKCÍMKE – 125 MG TABLETTA (külső dobozzal)**

### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Palbociclib Viatrix 125 mg filmtabletta  
palcociclib

### **2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE**

125 mg palbociclib filmtablettánként.

### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a betegájékoztatót.

### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Filmtabletta  
100 db filmtabletta

### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA**

Szájon át történő alkalmazásra.  
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

### **8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

### **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

### **10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/26/2039/018      100 tabletta (tartály)

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK****17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD****18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKFÓLIA – 125 MG TABLETTA**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Palbociclib Viatrix 125 mg tablettá  
palbociklib

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Viatrix Limited

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**ADAGONKÉNT PERFORÁLT BUBORÉKFÓLIA – 125 MG TABLETTA**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Palbociclib Viatrix 125 mg tablettá  
palbociklib

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Viatrix Limited

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**NAPTÁRI NAPOKKAL JELÖLT BUBORÉKFÓLIA – 125 MG TABLETTA**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Palbociclib Viatrix 125 mg tablettá  
palbociklib

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Viatrix Limited

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

H, K, Sze, Csüt, P, Szo, Vas

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

**Palbociclib Viatris 75 mg filmtabletta**  
**Palbociclib Viatris 100 mg filmtabletta**  
**Palbociclib Viatris 125 mg filmtabletta**  
palbociklib

**Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

### A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Palbociclib Viatris, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Palbociclib Viatris szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Palbociclib Viatrist?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Palbociclib Viatrist tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### 1. Milyen típusú gyógyszer a Palbociclib Viatris, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Palbociclib Viatris rákellenes gyógyszer, amelynek hatóanyaga a palbociklib.

A palbociklib a ciklin-dependens kináz 4 és 6 nevű fehérjéket gátolja, amelyek a sejtek növekedését és osztódását szabályozzák. Ezeknek a fehérjéknek a gátlásával le lehet lassítani a rákos sejtek szaporodását, és így késleltetni lehet a rák rosszabbodását.

A Palbociclib Viatris bizonyos típusú (hormonreceptor-pozitív, humán epidermális növekedési faktor receptor 2-negatív) emlőrákos betegek kezelésére szolgál, amikor a rák az eredeti tumoron kívül is terjed, és/vagy ráterjedt más szervekre. Aromatázgátlókkal vagy fulvesztranttal együtt alkalmazzák, amelyeket hormonális rákellenes gyógyszerekként használnak.

### 2. Tudnivalók a Palbociclib Viatris szedése előtt

#### Ne szedje a Palbociclib Viatrist:

- ha allergiás a palbociklibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- a közönséges orbáncfüvet tartalmazó készítmények (enyhe depresszió és szorongás kezelésére szolgáló gyógynövény-készítmények) alkalmazását el kell kerülni, amíg Palbociclib Viatrist szed.

#### Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Palbociclib Viatris szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

A Palbociclib Viatris csökkentheti a fehérvérsejtjeinek számát, és gyengítheti az immunrendszerét. Ezért amíg Palbociclib Viatrist szed, nagyobb lehet a kockázata annak, hogy fertőzést kap.

Tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha fertőzésre utaló panaszokat vagy tüneteket tapasztal, például hidegrázást vagy lázat.

Rendszeres vérvizsgálatokat fognak végezni a kezelés alatt, hogy ellenőrizzék, hatással van-e a Palbociclib Viatris a véresejtjeire (fehérvérsejtekre, vörösvértestekre és vérlemezkékre).

A Palbociclib Viatris vérrögöket okozhat a vénákban. Tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha a vénás vérrögök jeleit vagy tüneteit tapasztalja, például az érintett lábszár (vagy kar) fájdalmát, merevségét, duzzadását vagy bepirosodását, mellkasi fájdalmat, légszomjat vagy megszédülést.

A Palbociclib Viatris a kezelés során súlyos vagy életet veszélyeztető tüdőgyulladást okozhat, ami akár halálhoz is vezethet. Haladéktalanul értesítse kezelőorvosát, ha bármilyen új vagy súlyosbodó tünete jelentkezik, beleértve a következőket:

- nehézlégzés vagy légszomj;
- száraz köhögés;
- mellkasi fájdalom.

### **Gyermekek és serdülők**

A Palbociclib Viatris nem adható gyermekeknek és serdülőknek (18 évesnél fiatalabbaknak).

### **Egyéb gyógyszerek és a Palbociclib Viatris**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. A Palbociclib Viatris befolyásolhatja más gyógyszerek hatását.

Különösen az alábbi készítmények növelhetik a Palbociclib Viatris mellékhatásainak kockázatát:

- lopinavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, telaprevir és szakvinavir, amelyeket a HIV-fertőzés/AIDS kezelésére használnak;
- klaritromicin és telitromicin antibiotikumok, amelyeket a baktériumfertőzések kezelésére használnak;
- vorikonazol, itrakonazol, ketokonazol és pozakonazol, amelyeket a gombás fertőzések kezelésére használnak;
- nefazodon, amelyet a depresszió kezelésére használnak.

Az alábbi gyógyszerek mellékhatásainak kockázata megnövekedhet, ha Palbociclib Viatriszel együtt alkalmazzák azokat:

- kinidin, amelyet általában szívritmus-problémák kezelésére használnak;
- kolhicin, amelyet a köszvény kezelésére használnak;
- pravasztatin, szimvasztatin, atorvasztatin, fluvasztatin és rozuvasztatin, amelyeket a magas koleszterinszint kezelésére használnak;
- szulfaszalazin, amelyet a reumás ízületi gyulladás kezelésére használnak;
- alfentanil, amelyet érzéstelenítésre használnak műtét során; fentanil, amelyet beavatkozások előtt fájdalomcsillapításra, valamint érzéstelenítésre használnak;
- ciklosporin, everolimusz, takrolimusz és sziirolimusz, amelyeket szervátültetéseknél a kilökődés megelőzésére használnak;
- dihidroergotamin és ergotamin, amelyeket migrén kezelésére használnak;
- pimozid, amelyet skizofrénia és krónikus pszichózis kezelésére használnak.

Az alábbi gyógyszerek csökkenthetik a Palbociclib Viatris hatásosságát:

- karbamazepin és fenitoin, amelyeket görcsrohamok és görcsök megszüntetésére használnak;
- enzalutamid, amelyet prosztatatarák kezelésére használnak;

- rifampin, amelyet tuberkulózis (TBC) kezelésére használnak;
- orbáncfű, egy gyógynövénykészítmény, amelyet enyhe depresszió és szorongás kezelésére használnak.

### **Az étel és az ital hatása a Palbociclib Viatrisra**

A Palbociclib Viatris tabletták bevehetők étkezés közben vagy attól függetlenül.

Kerülni kell a grépfrút és a grépfrútlé fogyasztását a Palbociclib Viatris szedése alatt, mert azok fokozhatják a Palbociclib Viatris mellékhatásait.

### **Terhesség, szoptatás és termékenység**

Nem szedhet Palbociclib Viatrist, ha Ön terhes.

El kell kerülnie a teherbeesést, amíg Palbociclib Viatrist szed.

Beszéljen kezelőorvosával a fogamzásgátlásról, ha fennáll a lehetősége, hogy Ön vagy partnere teherbe essen.

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Fogamzóképes korú nőknek, akik ezt a gyógyszert szedik, vagy férfi partnereiknek megfelelő fogamzásgátló módszereket kell alkalmazni (például kettős védelmet biztosító fogamzásgátlás, mint az óvszer és a hüvelyi pesszárium). Ezeket a módszereket nőknek a kezelés alatt és kezelés befejezését követő legalább 3 hétig, és férfiaknak legalább 14 hétig kell alkalmazni.

#### Szoptatás

Nem szoptathat, amíg Palbociclib Viatrist szed. Nem ismert, hogy a Palbociclib Viatris kiválasztódik-e az anyatejbe.

#### Termékenység

A palbociclib csökkentheti a termékenységet férfiaknál.

Ezért a férfiak számára megfontolandó a spermiumok konzerválása a Palbociclib Viatris szedésének megkezdése előtt.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A fáradtság a Palbociclib Viatris egy nagyon gyakori mellékhatása. Ha szokatlanul fáradtnak érzi magát, legyen különösen óvatos, amikor gépjárművet vezet vagy gépeket kezel.

### **A Palbociclib Viatris laktózt tartalmaz**

Ez a gyógyszer (a tejben és tejtermékekben található) laktózt tartalmaz. Ha orvosa tájékoztatta Önt arról, hogy bizonyos cukorfajtákat a szervezete nem tolerál, a gyógyszer szedése előtt vegye fel a kapcsolatot az orvosával.

## **3. Hogyan kell szedni a Palbociclib Viatrist?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A Palbociclib Viatris ajánlott adagja napi egyszer 125 mg 3 héten keresztül, amelyet 1 hét Palbociclib Viatris szedése nélküli hét követ. Kezelőorvosa el fogja mondani, hány Palbociclib Viatris tablettát kell bevennie.

Ha bizonyos mellékhatásokat tapasztal, amíg Palbociclib Viatrist szed (lásd 4. pont, „Lehetséges mellékhatások”), kezelőorvosa csökkentheti az adagot vagy leállíthatja a kezelést vagy átmenetileg, vagy véglegesen. Az adag csökkenthető a további, elérhető 100 mg-os vagy 75 mg-os hatáserőségekre valamelyikére.

A Palbociclib Viatrist naponta egyszer, minden nap körülbelül ugyanabban az időpontban vegye be, étellel vagy anélkül.

A tablettát egészben nyelje le egy pohár vízzel. Ne rágja össze és ne törje össze a tablettákat. Ne vágja szét a tablettát lenyelés előtt. Ne vegyen be olyan tablettát, amely eltört, megrepedt vagy más sérülés látható rajta.

#### **Ha az előírtnál több Palbociclib Viatrist vett be**

Ha túl sok Palbociclib Viatrist vett be, azonnal forduljon orvoshoz vagy menjen kórházba. Azonnali kezelésre lehet szükség.

Vigye magával a dobozt és ezt a betegtájékoztatót, hogy az orvos tudja, mit szed.

#### **Ha elfelejtette bevenni a Palbociclib Viatrist**

Ha elfelejt egy adagot, vagy hányt, a következő adagot a tervezett időpontban vegye be. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tablettá pótlására.

#### **Ha idő előtt abbahagyja a Palbociclib Viatris szedését**

Ne hagyja abba a Palbociclib Viatris szedését, hacsak kezelőorvosa nem mondja.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

### **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal keresse fel kezelőorvosát, ha az alábbi tünetek bármelyikét tapasztalja:

- láz, hidegrázás, gyengeség, légszomj, vérzés vagy könnyen kialakuló véraláfutások, amelyek súlyos vérképzőrendszeri betegség jelei lehetnek;
- nehézlégzés, száraz köhögés vagy mellkasi fájdalom, amelyek tüdőgyulladás jelei lehetnek;
- fájdalmasan duzzadt lábszár, mellkasi fájdalom, légszomj, szapora légzés vagy gyors szívverés, amelyek a vénás vérrögök jelei lehetnek (ezek 10 beteg közül legfeljebb 1-et érinthetnek).

A Palbociclib Viatris egyéb mellékhatásai közé az alábbiak tartozhatnak:

#### **Nagyon gyakori mellékhatás (10 beteg közül több mint 1-et érinthet):**

- Fertőzés;
- A fehérvérsejtek, vörösvértestek és vérlemezkék számának csökkenése;
- Fáradtság érzése;
- Csökkent étvágy;
- A száj és ajkak gyulladása (sztomatitisz), hányinger, hányás, hasmenés;
- Bőrkiütés;

- Hajhullás;
- Gyengeség;
- Láz;
- Kóros májenzimszintek;
- Száraz bőr.

**Gyakori mellékhatás (10 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet):**

- Láz a fehérvérsejtek számának egyidejű csökkenésével (lázás neutropénia);
- Homályos látás, fokozott könnyezés, szemszárazság;
- Az ízérzés zavara;
- Orrvérzés;
- A tenyér és/vagy talp pirossága, fájdalma, hámlása, duzzadása és hólyagosodása (kéz-láb szindróma vagy palmáris-plantáris eritrodizisztézia szindróma [PPES]).
- Rendellenes vesefunkciós eredmény a laborvizsgálatban (magas kreatininszint a vérben).

**Nem gyakori mellékhatás (100 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet):**

- A bőr gyulladása, amely vöröses, pikkelyesen hámló foltokat okoz, és esetleg ízületi fájdalommal és lázzal együtt jelentkezik (kután lupusz eritematózus, CLE),
- Bőrreakció, amely vörös pontokat vagy foltokat okoz a bőrön, amelyek kis céltáblának tűnhetnek, sötétvörös közepén halványabb vörös gyűrűk vesznek körül (erythema multiforme).

**Mellékhatások bejelentése**

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

**5. Hogyan kell a Palbociclib Viatrist tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A buborékcsoomagoláson, és a dobozon feltüntetett lejárati idő („Felhasználható:”) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

Ne szedje ezt a gyógyszert, ha észleli, hogy a csomagolás károsodott vagy a felbontás jeleit mutatja.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

**6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

**Mit tartalmaz a Palbociclib Viatris?**

- A készítmény hatóanyaga a palbociclib. A Palbociclib Viatris filmtabletta, többféle hatóanyag-tartalommal érhető el:
  - Palbociclib Viatris 75 mg filmtabletta: minden tablettát 75 mg palbociclibet tartalmaz.
  - Palbociclib Viatris 100 mg filmtabletta: minden tablettát 100 mg palbociclibet tartalmaz.
  - Palbociclib Viatris 125 mg filmtabletta: minden tablettát 125 mg palbociclibet tartalmaz.

- Az egyéb összetevők:  
Tablettamag: mikrokristályos cellulóz, laktóz-monohidrát, kroszpovidon, aszkorbinsav, vízmentes kolloid szilícium-oxid, magnézium-sztearát, (lásd 2. pont: „A Palbociclib Viatris laktózt tartalmaz”).

Filmbevonat:

Palbociclib Viatris 75 mg: hipromellóz (E464), titán-dioxid (E171), triacetin (E1518), vörös vas-oxid (E172), fekete vas-oxid (E172).

Palbociclib Viatris 100 mg: hipromellóz (E464), titán-dioxid (E171), triacetin (E1518), indigókármin alumíniumlakk (E132), sárga vas-oxid (E172).

Palbociclib Viatris 125 mg: hipromellóz (E464), titán-dioxid (E171), triacetin (E1518), vörös vas-oxid (E172), fekete vas-oxid (E172).

### **Milyen a Palbociclib Viatris külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

#### Palbociclib Viatris 75 mg filmtabletta

Kerek, bikonvex, ferde élű, körülbelül 9,6 mm átmérőjű lila filmtabletta az egyik oldalán „V” felirattal, a másik oldalán pedig „PL1” felirattal.

#### Palbociclib Viatris 100 mg filmtabletta

Ovális, bikonvex, ferde élű, körülbelül 14,4 mm x 7,4 mm méretű zöld filmtabletta az egyik oldalán „V” felirattal, a másik oldalán pedig „PL2” felirattal.

#### Palbociclib Viatris 125 mg filmtabletta

Ovális, bikonvex, ferde élű, körülbelül 15,5 mm x 8,4 mm méretű lila filmtabletta az egyik oldalán „V” felirattal, a másik oldalán pedig „PL3” felirattal.

#### A csomag tartalma

A Palbociclib Viatris 75 mg, 100 mg és 125 mg a következő kiszerezésben érhető el:

- OPA/Alu/PVC/Alu buborécsomagolás, amely 21 vagy 63 tablettát tartalmaz;  
OPA/Alu/PVC/Alu adagonként perforált buborécsomagolás, amely 21×1 or 63×1 tablettát tartalmaz, valamint naptári napokkal jelölt buborécsomagolás, amely 21 tablettát tartalmaz.
- Fehér, átlátszatlan, gyermekbiztos, csavaros polipropilén kupakkal, alumínium indukciós zárral és nedvességelnyelő anyaggal ellátott fehér, átlátszatlan HDPE tartály, ami 100 filmbevonatú tablettát tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

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

### **Gyártó**

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Майлан ЕООД  
Тел.: +359 2 44 55 400

**Česká republika**

Viatrix CZ s.r.o.  
Tel: +420 222 004 400

**Danmark\***

Viatrix ApS  
Tlf.: +45 28 11 69 32

**Deutschland**

Viatrix Healthcare GmbH  
Tel: +49 800 0700 800

**Eesti\***

Viatrix OÜ  
Tel: + 372 6363 052

**Ελλάδα**

Viatrix Hellas Ltd  
Τηλ: +30 2100 100 002

**España**

Viatrix Pharmaceuticals, S.L.  
Tel: + 34 900 102 712

**France\***

Viatrix Santé  
Tél: +33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**

Viatrix Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 23 50 599

**Ireland**

Viatrix Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Ísland\***

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Lietuva\***

Viatrix UAB  
Tel: +370 5 205 1288

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Viatrix Healthcare Kft.  
Tel.: + 36 1 465 2100

**Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd  
Tel: + 356 21 22 01 74

**Nederland**

Mylan BV  
Tel: +31 (0)20 426 3300

**Norge\***

Viatrix AS  
Tlf: +47 66 75 33 00

**Österreich\***

Viatrix Austria GmbH  
Tel: +43 1 86390

**Polska**

Viatrix Healthcare Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 546 64 00

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: +351 214 127 200

**România**

BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000

**Slovenija**

Viatrix d.o.o.  
Tel: +386 1 23 63 180

**Slovenská republika**

Viatrix Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 32 199 100

**Italia**

Viatri Italia S.r.l.

Tel: + 39 (0) 2 612 46921

**Suomi/Finland\***

Viatri Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Κύπρος**

GPA Pharmaceuticals Ltd

Τηλ: +357 22863100

**Sverige\***

Viatri AB

Tel: +46 (0)8 630 19 00

**Latvija\***

Viatri SIA

Tel: +371 676 055 80

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:****Egyéb információforrások**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján található:

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