

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

Palbociclib Viatris 75 mg filmuhúðaðar töflur  
Palbociclib Viatris 100 mg filmuhúðaðar töflur  
Palbociclib Viatris 125 mg filmuhúðaðar töflur

## 2. INNIHALDSLÝSING

### Palbociclib Viatris 75 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 75 mg af palbociclibi.

### *Hjálparefni með þekkta verkun*

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 60 mg af laktósa (sem einhýdrat).

### Palbociclib Viatris 100 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg af palbociclibi.

### *Hjálparefni með þekkta verkun*

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 80 mg af laktósa (sem einhýdrat).

### Palbociclib Viatris 125 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 125 mg af palbociclibi.

### *Hjálparefni með þekkta verkun*

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 101 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

### Palbociclib Viatris 75 mg filmuhúðaðar töflur

Fjólubláar, kringlóttar, tvíkúptar filmuhúðaðar töflur með sniðbrún, u.þ.b. 9,6 mm í þvermál, þrykkar með „V“ á annarri hliðinni og „PL1“ á hinni hliðinni.

### Palbociclib Viatris 100 mg filmuhúðaðar töflur

Grænar, sporöskjulaga, tvíkúptar filmuhúðaðar töflur með sniðbrún, u.þ.b. 14,4 mm x 7,4 mm, þrykkar með „V“ á annarri hliðinni og „PL2“ á hinni hliðinni.

### Palbociclib Viatris 125 mg filmuhúðaðar töflur

Fjólubláar, sporöskjulaga, tvíkúptar filmuhúðaðar töflur með sniðbrún, u.þ.b. 15,5 mm x 8,4 mm, þrykkar með „V“ á annarri hliðinni og „PL3“ á hinni hliðinni.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Palbociclib Viatris er ætlað til meðferðar á staðbundnu langt gengnu brjóstakrabbameini eða brjóstakrabbameini með meinvörpum sem hefur jákvæða hormónaviðtaka (hormone receptor (HR)-positive) og neikvæða manna húðþekjuvaxtarþáttaviðtaka 2 (human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative).

- í samsettri meðferð með arómatasahemli.

- í samsettri meðferð með fulvestranti hjá konum sem hafa áður fengið meðferð með lyfi með verkun á innkirtla (endocrine therapy) (sjá kafla 5.1).

Hjá konum fyrir tíðahvörf eða konum sem eru að nálgast tíðahvörf ætti meðferð með lyfjum með verkun á innkirtla að vera gefin samhliða LHRH-örva-(gulbúskveikjuleysihormónaörva).

## 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af gjöf krabbameinslyfja skal hefja og hafa yfirumsjón með meðferð með Palbociclib Viatris.

### Skammtar

Ráðlagður skammtur er 125 mg af palbociclibi einu sinni á dag í 21 dag samfleytt, eftir það skal gera hlé í 7 daga (áætlun 3/1) og þannig næst 28 daga meðferðarlota. Meðferð með Palbociclib Viatris skal haldið áfram á meðan sjúklingur hefur klínískan ávinning af meðferðinni eða þar til óviðunandi eiturverkanir koma fram.

Við samhliðagjöf palbociclibs skal gefa arómatasahemilinn í samræmi við skammtaáætlunina í samantekt á eiginleikum lyfs. Meðferð hjá konum fyrir tíðahvörf eða konum sem eru að nálgast tíðahvörf í samsettri meðferð palbociclibs og arómatasahemils skal ávallt vera tengd samhliða gjöf LHRH-örva (sjá kafla 4.4).

Ráðlagður skammtur af fulvestranti samhliðagjöf palbociclibs er 500 mg gefin í vöðva á degi 1, 15 og 29, og eftir það einu sinni í mánuði. Sjá upplýsingar í samantekt á eiginleikum lyfs varðandi fulvestrant. Fyrir upphaf samsettrar meðferðar með palbociclibi og fulvestranti og meðan á meðferðinni stendur ættu konur fyrir tíðahvörf og konur sem eru að nálgast tíðahvörf að fá meðferð með LHRH-örvum í samræmi við klínísk vinnubrögð sem tíðkast á hverjum stað fyrir sig.

Hvetja ætti sjúklinga til að taka lyfjaskammtinn á u.þ.b. sama tíma á hverjum degi. Ef sjúklingur kastar upp eða missir úr skammt skal ekki taka viðbótarskammt þann dag. Taka skal næsta ávísaðan skammt á venjulegum tíma.

### *Skammtaæðlögun*

Mælt er með skammtaæðlögun Palbociclib Viatris með hliðsjón af öryggi og þoli hvers einstaklings fyrir sig.

Sumar aukaverkanir kunna að krefjast þess að gert verði tímabundið meðferðarhlé eða skömmtum seinkað, og/eða skammtar minnkaðir, eða meðferð verði stöðvuð varanlega. Sjá áætlanir varðandi skammtaminnkun í töflu 1, 2 og 3 (sjá kafla 4.4 og 4.8).

**Tafla 1. Ráðlagðar skammtabreytingar Palbociclib Viatris vegna aukaverkana**

| Skammtstig            | Skammtastærð |
|-----------------------|--------------|
| Ráðlagður skammtur    | 125 mg/dag   |
| Fyrri skammtaminnkun  | 100 mg/dag   |
| Seinni skammtaminnkun | 75 mg/dag*   |

\* Ef þörf er á frekari skammtaminnkun undir 75 mg/dag skal hætta meðferð.

Fylgjast ætti með heildarblóðhag áður en meðferð með Palbociclib Viatris er hafin og í upphafi hverrar meðferðarlota, einnig á degi 15 í fyrstu 2 meðferðarlotunum og samkvæmt klínískum ábendingum.

Hjá sjúklingum sem fá daufkyrningafæð sem er í mesta lagi af 1. eða 2. stigi í fyrstu 6 meðferðarlotunum skal fylgjast með heildarblóðhag í síðari meðferðarlotum á þriggja mánaða fresti, áður en meðferðarlota hefst og samkvæmt klínískum ábendingum.

Mælt er með að heildarfjöldi daufkyrninga (ANC) sé  $\geq 1.000/\text{mm}^3$  og blóðflagna  $\geq 50.000/\text{mm}^3$  fyrir gjöf Palbociclib Viatris.

**Tafla 2. Skammtabreytingar og skammtastjórnun Palbociclib Viatris – eituráhrif í blóði**

| CTCAE-stig                                                                                                      | Skammtabreytingar                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Stig 1 eða 2                                                                                                    | Ekki er þörf á skammtaaðlögun.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Stig 3 <sup>a</sup>                                                                                             | <p><u>Dagur 1 í meðferðarlotu:</u><br/>Stöðvið gjöf Palbociclib Viatris þar til stigi <math>\leq 2</math> er náð og endurtakið rannsókn á heildarblóðhag innan viku. Þegar stigi <math>\leq 2</math> er náð á ný skal hefja næstu meðferðarlotu með <i>sömu skammtastærð</i>.</p> <p><u>Dagur 15 í fyrstu 2 meðferðarlotum:</u><br/>Ef daufkyrningafæð af 3. stigi er til staðar á degi 15 skal halda áfram að gefa Palbociclib Viatris í <i>sömu skömmtum</i> til að klára meðferðarlotu og endurtaka rannsókn á heildarblóðhag á degi 22. Ef daufkyrningafæð af 4. stigi er til staðar á degi 22 skal fylgja leiðbeiningum um skammtabreytingar fyrir 4. stig hér að neðan.</p> <p>Íhugið skammtaminnkun ef um er að ræða langvinnan (<math>&gt; 1</math> vika) bata frá daufkyrningafæð af 3. stigi eða ef um er að ræða endurtekna daufkyrningafæð af 3. stigi á degi 1 í síðari meðferðarlotum.</p> |
| 3. stigs ANC <sup>b</sup><br>( $< 1.000$ til $500/\text{mm}^3$ ) + hiti $\geq 38,5^\circ\text{C}$ og/eða sýking | Hvenær sem er:<br>Stöðvið gjöf Palbociclib Viatris þar til $\leq 2$ stigi er náð.<br>Halda skal meðferð áfram með næstu skammtastærð fyrir neðan.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Stig 4 <sup>a</sup>                                                                                             | Hvenær sem er:<br>Stöðvið gjöf Palbociclib Viatris þar til $\leq 2$ stigi er náð.<br>Halda skal meðferð áfram með næstu skammtastærð fyrir neðan.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

Stig samkvæmt CTCAE 4.0.

ANC = Heildar fjöldi daufkyrninga; CTCAE = Almennar skilgreiningar á aukaverkunum (Common Terminology Criteria for Adverse Events); LLN = neðri mörk eðlilegs gildis (lower limit of normal).

<sup>a</sup> Taflan á við allar blóðfræðilegar aukaverkanir nema eitilfrumnafeð (nema hún tengist klínísku ástandi, s.s. tækifærissýkingum).

<sup>b</sup> ANC: 1. stig:  $\text{ANC} < \text{LLN} - 1.500/\text{mm}^3$ ; 2. stig:  $\text{ANC } 1.000 - < 1.500/\text{mm}^3$ ; 3. stig:  $\text{ANC } 500 - < 1.000/\text{mm}^3$ ; 4. stig:  $\text{ANC} < 500/\text{mm}^3$

**Tafla 3. Skammtabreytingar og skammtastjórnun Palbociclib Viatris – eituráhrif sem tengjast ekki blóði**

| CTCAE-stig                                                                                              | Skammtabreytingar                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Stig 1 eða 2                                                                                            | Ekki er þörf á skammtaaðlögun.                                                                                                                                                                                                                                |
| Eituráhrif af stigi $\geq 3$ sem tengjast ekki blóði (ef þau láta ekki undan þrátt fyrir lækni meðferð) | <p>Stöðvið gjöf þar til einkenni ganga til baka sem hér segir:</p> <p><math>\leq 1.</math> stig;</p> <p><math>\leq 2.</math> stig (ef ekki er talin áhætta fyrir öryggi sjúklingsins)</p> <p>Halda skal meðferð áfram með næstu skammtastærð fyrir neðan.</p> |

Stig samkvæmt CTCAE 4.0.

CTCAE = Almennar skilgreiningar á aukaverkunum (Common Terminology Criteria for Adverse Events).

Hætta skal notkun Palbociclib Viatris fyrir fullt og allt hjá sjúklingum með alvarlegan millivefslungnasjúkdóm (interstitial lung disease)/lungnabólgu (sjá kafla 4.4).

#### Sérstakir sjúklingahópar

##### *Aldraðir*

Ekki er þörf á skammtaaðlögun Palbociclib Viatris hjá sjúklingum  $\geq 65$  ára (sjá kafla 5.2).

#### *Skert lifrarsstarfsemi*

Ekki er þörf á skammtaaðlögun Palbociclib Viatris hjá sjúklingum með vægt eða í meðallagi skerta lifrarsstarfsemi (Child-Pugh flokkur A og B). Hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarsstarfsemi (Child-Pugh flokkur C) er ráðlagður skammtur af Palbociclib Viatris 75 mg á dag í skammtaáætluninni 3/1 (sjá kafla 4.4 og 5.2).

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Ekki er þörf á skammtaaðlögun Palbociclib Viatris hjá sjúklingum með vægt, miðlungs eða verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun  $[CrCl] \geq 15$  ml/mín.). Ekki liggja fyrir fullnægjandi rannsóknarniðurstöður varðandi sjúklinga sem þurfa á blóðskilunarmeðferð að halda til að hægt sé að leggja fram ráðleggingar um skammtaaðlögun fyrir þann sjúklingahóp (sjá kafla 4.4 og 5.2).

#### *Börn*

Notkun Palbociclib Viatris á ekki við hjá börnum til meðferðar á brjóstakrabbameini. Ekki hefur verið sýnt fram á verkun Palbociclib Viatris hjá börnum og unglíngum < 18 ára. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í köflum 4.8, 5.1 og 5.2

#### Lyfjagjöf

Palbociclib Viatris er til inntöku. Taka skal töflurnar með eða án matar (sjá kafla 5.2). Ekki skal taka palbociclib með greipaldini eða greipaldinsafa (sjá kafla 4.5).

Palbociclib Viatris töflur á að gleypa heilar (ekki á að tyggja þær, mylja þær eða skipta í tvennt áður en þeim er kyngt). Ekki skal taka inn töflu ef hún er brotin, sprungin eða ekki heil að öðru leyti.

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efniinu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Notkun lyfja sem innihalda Jóhannesarjurt (sjá kafla 4.5).

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

#### Konur sem eru ekki komnar á breytingaskeið eða eru að nálgast breytingaskeið

Krafist er brotnáms eggjastokka eða bælingar þeirra með LHRH-örva þegar konur sem ekki eru komnar á breytingaskeið eða eru að nálgast breytingaskeið fá palbociclib í samsettri meðferð með arómatasahemli vegna verkunarmáta arómatasahemla. Palbociclib í samsetningu með fulvestranti hjá konum sem ekki eru komnar á breytingarskeið eða eru að nálgast það hefur einungis verið rannsakað með samtímis gjöf LHRH-örva.

#### Lífshættulegir sjúkdómar í innnyflum

Verkun og öryggi palbociclibs hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með lífshættulega sjúkdóma í innnyflum (sjá kafla 5.1).

#### Blóðraskanir

Mælt er með að gera hlé á skammtagjöf, minnka skammta eða fresta upphafi meðferðarlota hjá sjúklingum sem fá dauftykningafæð af 3. eða 4. stigi. Viðhafa skal viðeigandi eftirlit (sjá kafla 4.2 og 4.8).

#### Millivefslungnasjúkdómur/lungnabólga

Alvarlegur, lífshættulegur eða banvænn millivefslungnasjúkdómur og/eða lungnabólga getur komið fram hjá sjúklingum sem fá meðferð með palbociclibi þegar það er notað samhliða meðferð með lyfi með verkun á innkirtla.

Í öllum klínískum rannsóknum (PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3) fengu 1,4% sjúklinga sem fengu palbociclib millivefslungnasjúkdóm/lungnabólgu af hvaða stigi sem er, 0,1% fengu 3. stigs og ekki var tilkynnt um nein 4. stigs tilfelli eða banvæn tilfelli. Fleiri tilfelli millivefslungnasjúkdóms/lungnabólgu hafa komið fram eftir markaðssetningu þar sem tilkynnt hefur verið um dauðsföll (sjá kafla 4.8).

Hafa skal eftirlit með sjúklingum vegna einkenna í lungum sem benda til millivefslungnasjúkdóms/lungnabólgu (t.d. súrefnisskortur, hósti, mæði). Hjá sjúklingum með ný eða versnandi einkennum í öndunarvegi og sem grunur leikur á að séu með millivefslungnasjúkdóm/lungnabólgu skal tafarlaust stöðva notkun palbociclibs og meta sjúklinginn. Hætta skal notkun palbociclibs fyrir fullt og allt hjá sjúklingum með alvarlegan millivefslungnasjúkdóm eða lungnabólgu (sjá kafla 4.2).

### Sýkingar

Þar sem palbociclib hefur mergbælandi eiginleika getur það aukið líkur á sýkingum hjá sjúklingum.

Í slembiröðuðum klínískum rannsóknum hefur verið skýrt frá hærri tíðni sýkinga hjá sjúklingum sem fengu meðferð með palbociclibi samanborið við sjúklinga í viðkomandi samanburðarhóp. 3. og 4. stigs sýkingar áttu sér stað hjá annars vegar 5,6% sjúklinga og hins vegar 0,9% sjúklinga sem fengu meðferð með palbociclibi í hvaða samsetningu sem var (sjá kafla 4.8).

Fylgjast skal með einkennum um sýkingar hjá sjúklingum og meðhöndla þær á viðeigandi hátt (sjá kafla 4.2).

Læknar skulu upplýsa sjúklinga um að láta vita strax ef vart verður við sótthita.

### Segarek í bláæðum

Tilkynnt var um segarek í bláæðum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með palbociclibi (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með teiknum og einkennum um segamyndun í djúpum bláæðum og lungnarek og meðhöndla á viðeigandi hátt.

### Skert lifrarstarfsemi

Gæta skal varúðar við gjöf palbociclibs hjá sjúklingum með miðlungsmikla eða verulega skerðingu á lifrarstarfsemi og fylgjast skal vandlega með merkjum um eituráhrif (sjá kafla 4.2 og 5.2).

### Skert nýrnastarfsemi

Gæta skal varúðar við gjöf palbociclibs hjá sjúklingum með miðlungsmikla eða verulega skerðingu á nýrnastarfsemi og fylgjast skal vandlega með merkjum um eituráhrif (sjá kafla 4.2 og 5.2).

### Samhliðameðferð með CYP3A4-hemlum eða -virkjum

Öflugir CYP3A4-hemlar geta valdið auknum eituráhrifum (sjá kafla 4.5). Forðist samhliðanotkun öflugra CYP3A4-hemla meðan á meðferð með palbociclibi stendur. Samhliðagjöf skal aðeins íhuga eftir ítarlegt mat á mögulegum ávinningi og áhættu. Ef ekki er hjá því komist skal minnka skammt palbociclibs í 75 mg einu sinni á dag. Þegar gjöf öfluga hemilsins er hætt skal auka skammt palbociclibs (eftir 3–5 helmingunartíma hemilsins) upp í þann skammt sem var notaður áður en meðferð með öfluga CYP3A4-hemlinum var hafin (sjá kafla 4.5).

Samhliðagjöf CYP3A4-virkja getur leitt til minnkaðrar útsetningar palbociclibs og þar af leiðandi til aukinnar hættu á minni verkun lyfsins. Því skal forðast samhliðanotkun palbociclibs og öflugra CYP3A4-virkja. Ekki er þörf á skammtaaðlögun við samhliðagjöf palbociclibs og miðlungsöflugra CYP3A4-virkja (sjá kafla 4.5).

## Konur á barneignaraldri eða makar þeirra

Konur á barneignaraldri eða makar kvenna á barneignaraldri verða að nota mjög árangursríka getnaðarvörn meðan á meðferð með palbociclibi standur (sjá kafla 4.6).

## Laktósi

Lyfið inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöra laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásög, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Palbociclib umbrotnar að mestu fyrir tilstilli CYP3A og súlfótransferasa (SULT) ensímsins SULT2A1. Palbociclib er veikur tímaháður CYP3A-hemill *in vivo*.

### Áhrif annarra lyfja á lyfjahvörf palbociclibs

#### *Áhrif CYP3A-hemla*

Samhliðagjöf margra 200 mg skammta af ítrakónazóli með stökum 125 mg skammti af palbociclibi jók heildarútsetningu palbociclibs ( $AUC_{inf}$ ) og hámarksþétni ( $C_{max}$ ) um u.þ.b. 87% og 34% hvort fyrir sig, í samanburði við stakan 125 mg skammt af palbociclibi sem var gefinn einn og sér.

Forðast skal samhliðanotkun öflugra CYP3A-hemla, þar á meðal en ekki takmarkað við: Klarítrómýsín, indínávír, ítrakónazól, ketókónazól, lópínávír/rítónávír, nefazódón, nelfínávír, pósakónazól, sakvínávír, telaprevír, telítrómýsín, voríkónazól og greipaldin eða greipaldinsafa (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Ekki er þörf á því að breyta skömmtum þegar um er að ræða veika og miðlungsöfluga CYP3A-hemla.

#### *Áhrif CYP3A-virkja*

Samhliðagjöf margra 600 mg skammta af rífampíni með stökum 125 mg skammti af palbociclibi minnkaði  $AUC_{inf}$  og  $C_{max}$  palbociclibs um 85% og 70% hvort fyrir sig, í samanburði við stakan 125 mg skammt af palbociclibi sem var gefinn einn og sér.

Forðast skal samhliðanotkun öflugra CYP3A-virkja, þar á meðal en ekki takmarkað við: Karbamazepín, enzalútamíð, fenýtóín, rífampín og Jóhannesarjurt (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Samhliðagjöf margra 400 mg dagskammta af módaíníli, sem er miðlungsöflugur CYP3A-virkir, með stökum 125 mg skammti af palbociclibi minnkaði  $AUC_{inf}$  og  $C_{max}$  palbociclibs um 32% og 11% hvort fyrir sig, í samanburði við stakan 125 mg skammt af palbociclibi sem var gefinn einn og sér. Ekki er þörf á skammtaaðlögun við gjöf miðlungsöflugra CYP3A-virkja (sjá kafla 4.4).

### Áhrif lyfja sem draga úr magasýru

Samhliðagjöf margra skammta af prótónpumpuheiminum (PPI) rabeprazól með stökum 125 mg skammti af palbociclibi á fastandi maga hafði engin áhrif á hraða og umfang frásogs palbociclibs samanborið við staka 125 mg töflu af palbociclibi sem var gefin ein og sér.

Þar sem H<sub>2</sub>-viðtakablokkar og staðbundin sýrubindandi lyf draga úr áhrifum á sýrustig í maga samanborið við prótónpumpuhemla er ekki búist við klínískt marktækum áhrifum H<sub>2</sub>-viðtakablokka eða staðbundinna sýrubindandi lyfja á útsetningu palbociclibs.

### Áhrif palbociclib á lyfjahvörf annarra lyfja

Í kjölfar daglegra 125 mg skammta við jafnvægi er palbociclib veikur tímaháður CYP3A-hemill. Samhliðagjöf margra skammta af palbociclibi með mídazólami jók  $AUC_{inf}$  og  $C_{max}$  gildi mídazólams um 61% og 37% hvort fyrir sig, samanborið við gjöf mídazólams eingöngu.

Minna gæti þurft skammt viðkvæmra CYP3A-hvarfefna með þröngan lækningalegan stuðul (t.d. alfentaníl, ciklósporín, dýhýdroergótamín, ergótamín, everólímus, fentanýl, pímosíð, kínidín, sírólímus og takrólímus) þegar þau eru gefin samhliða palbociclibi, þar sem palbociclib gæti aukið útsetningu þessara efna.

### Milliverkanir milli palbociclib og letróls

Gögn úr matshluta klínískrar rannsóknar á milliverkunum hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein sýndu að engar milliverkanir komu fram á milli palbociclib og letróls þegar þessi tvö lyf voru gefin samhliða.

### Áhrif tamoxífens á útsetningu palbociclib

Gögn úr rannsókn á milliverkunum hjá heilbrigðum karlmönnum bentu til þess að útsetning palbociclib væri sambærileg hvort sem stakur skammtur af palbociclibi var gefinn samhliða mörgum skömmtum af tamoxifeni eða palbociclib var gefið eitt og sér.

### Milliverkanir milli palbociclib og fulvestrants

Gögn úr klínískri rannsókn hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein sýndu að engar klínískt marktækar milliverkanir milli palbociclib og fulvestrants komu fram þegar þessi tvö lyf voru gefin samhliða.

### Milliverkanir milli palbociclib og getnaðarvarnartafla

Rannsóknir á milliverkunum palbociclib og getnaðarvarnartafla hafa ekki verið gerðar (sjá kafla 4.6).

### In vitro rannsóknir með ferjum

Byggt á gögnum úr *in vitro* rannsóknum er palbociclib talið hamla flutningi miðluðum af P-glýkópróteini (P-gp) í þörmum og viðnámspróteini brjóstakrabbameins (BCRP). Þess vegna gæti gjöf palbociclib samhliða lyfjum sem eru hvarfefni P-gp (t.d. digoxín, dabigatran, kolsísín) eða BCRP (t.d. pravastatín, rósúvastatín, flúvastatín, súlfasalazín) aukið meðferðaráhrif þeirra og aukaverkanir af þeim. Byggt á gögnum úr *in vitro* rannsóknum gæti palbociclib hamlað upptökuflutningspróteininu OCT1 (organic cationic transporter) sem er lífræn katjónaferja og þannig aukið útsetningu hvarfefna þeirra lyfja sem þessi ferja flytur (t.d. metformín).

### Lyfjamilliverkanir á milli palbociclib og statína

Samhliðanotkun palbociclib með statínum sem eru hvarfefni CYP3A4 og/eða BCRP getur aukið hættuna á rákvöðvalýsu vegna hækkaðrar þéttni statíns í blóðvökva. Tilkynnt hefur verið um tilfelli rákvöðvalýsu, meðal annars banvæn tilfelli, eftir samhliðagjöf palbociclib með simvastatíni eða atorvastatíni.

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf**

### Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir karla og kvenna

Konur á barneignaraldri sem fá þetta lyf eða karlkyns makar þeirra verða að nota öruggar getnaðarvarnir (t.d. tvöfalda (double-barrier) vörn) meðan á meðferðinni stendur og í að minnsta kosti 3 vikur (konur) eða 14 vikur (karlmenn) eftir að meðferð lýkur (sjá kafla 4.5).

## Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun palbociclib á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturveðanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Palbociclib er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum sem geta orðið þungaðar og nota ekki getnaðarvarnir.

## Brjóstgjöf

Engar rannsóknir hafa verið gerðar hjá mönnum eða dýrum til að meta áhrif palbociclib á mjólkurframleiðslu, hvort lyfið finnst í brjóstamjólk eða áhrif þess á brjóstmylkinginn. Ekki er þekkt hvort palbociclib skilst út í brjóstamjólk. Sjúklingar sem fá palbociclib ættu ekki að gefa brjóst.

## Frjósemi

Í forklinískum rannsóknum á æxlun sáust engin áhrif á tímgunarhring (kvenkyns rottur) eða þörun og frjósemi hjá rottum (karldýr eða kvendýr). Eigi að síður eru engar klínískar upplýsingar til staðar varðandi frjósemi hjá mönnum. Forklínískar öryggis rannsóknarniðurstöður á æxlunarfærum karldýra (hrörnun á sáðpíplum í eistum, minnkun á magni sæðisfrumna í eistnalypum, minni hreyfanleiki og þéttleiki sáðfrumna og minnkuð seyting úr blöðruhálskirtli) gefa til kynna að meðferð með palbociclibi hafi neikvæð áhrif á frjósemi karla (sjá kafla 5.3). Af þeim sökum ættu karlmenn að íhuga frystingu sæðis áður en meðferð með palbociclibi er hafin.

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Palbociclib hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Eigi að síður getur Palbociclib valdið þreytu og því ættu sjúklingar að gæta varúðar við akstur eða notkun véla.

### **4.8 Aukaverkanir**

#### Samantekt öryggisupplýsinga

Heildaröryggisupplýsingar fyrir palbociclib eru byggðar á samanlögðum upplýsingum frá 872 sjúklingum sem fengu palbociclib í samsettri meðferð með lyfjum með verkun á innkirtla (N = 527 í samsettri meðferð með letrozóli og N = 345 í samsettri meðferð með fulvestranti) í slembiröðuðum klínískum rannsóknum á HR-jákvæðu, HER2-neikvæðu brjóstakrabbameini sem var langt gengið eða með meinvörpum.

Algengustu ( $\geq 20\%$ ) tilkynntu aukaverkanirnar af hvaða stigi sem er hjá sjúklingum sem fengu palbociclib í slembiröðuðum klínískum rannsóknum voru daufkýrningafæð, sýkingar, hvítfrumnafæð, þreyta, ógleði, munnbólga, blóðleysi, niðurgangur, hárlos og blóðflagnafæð. Algengustu ( $\geq 2\%$ ) aukaverkanir palbociclib af  $\geq 3$ . stigi voru daufkýrningafæð, hvítfrumnafæð, sýkingar, blóðleysi, hækkun á aspartatamínótransferasa (ASAT), þreyta og hækkun alanínamínótransferasa (ALAT).

Í slembiröðuðum klínískum rannsóknum leiddu aukaverkanir af hvaða tagi sem var til skammtaminnkunar eða skammtabreytinga hjá 38,4% sjúklinga sem fengu palbociclib, án tillits til samhliðanotkunar annarra lyfja.

Í slembiröðuðum klínískum rannsóknum leiddu aukaverkanir til þess að notkun lyfsins var varanlega hætt hjá 5,2% sjúklinga sem fengu palbociclib, án tillits til samhliðanotkunar annarra lyfja.

#### Tafla yfir aukaverkanir

Tafla 4 sýnir samanlagðar upplýsingar um aukaverkanir úr 3 slembiröðuðum rannsóknum. Miðgildi palbociclib meðferðarlengdar í samanlögðum upplýsingum við lokagreiningu heildarlifunar (OS) var 14,8 mánuðir.

Tafla 5 sýnir óeðlilegar rannsóknaniðurstöður sem komu fram í samanlögðum upplýsingum úr 3 slembiröðuðum rannsóknum.

Aukaverkanir eru taldar upp eftir líffæraflokki og tíðniflokkun. Tíðniflokkar eru skilgreindir á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ) og sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

**Tafla 4. Aukaverkanir byggðar á samanlögðum upplýsingum úr 3 slembiröðuðum rannsóknum (N = 872) og reynslu eftir markaðssetningu**

| <b>Líffæraflokkur</b><br><b>Tíðni</b><br><b>Viðurkennt heiti<sup>a</sup></b>                                                                                                                                       | <b>Öll stig</b><br><b>n (%)</b>                                         | <b>Stig 3</b><br><b>n (%)</b>                                     | <b>Stig 4</b><br><b>n (%)</b>                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| <b>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</b><br><i>Mjög algengar</i><br>Sýkingar <sup>b</sup>                                                                                                                     | 516 (59,2)                                                              | 49 (5,6)                                                          | 8 (0,9)                                                           |
| <b>Blóð og eitlar</b><br><i>Mjög algengar</i><br>Daufkyrningafæð <sup>c</sup><br>Hvítfrumnafæð <sup>d</sup><br>Blóðleysi <sup>e</sup><br>Blóðflagnafæð <sup>f</sup><br><i>Algengar</i><br>Daufkyrningafæð með hita | 716 (82,1)<br>424 (48,6)<br>258 (29,6)<br>194 (22,2)<br>12 (1,4)        | 500 (57,3)<br>254 (29,1)<br>45 (5,2)<br>16 (1,8)<br>10 (1,1)      | 97 (11,1)<br>7 (0,8)<br>2 (0,2)<br>4 (0,5)<br>2 (0,2)             |
| <b>Efnaskipti og næring</b><br><i>Mjög algengar</i><br>Minnkuð matarlyst                                                                                                                                           | 152 (17,4)                                                              | 8 (0,9)                                                           | 0 (0,0)                                                           |
| <b>Taugakerfi</b><br><i>Algengar</i><br>Breytingar á bragðskyni                                                                                                                                                    | 79 (9,1)                                                                | 0 (0,0)                                                           | 0 (0,0)                                                           |
| <b>Augu</b><br><i>Algengar</i><br>Þokusýn<br>Aukin táramyndun<br>Augnþurrkur                                                                                                                                       | 48 (5,5)<br>59 (6,8)<br>36 (4,1)                                        | 1 (0,1)<br>0 (0,0)<br>0 (0,0)                                     | 0 (0,0)<br>0 (0,0)<br>0 (0,0)                                     |
| <b>Æðar</b><br><i>Algengar</i><br>Segarek í bláæðum <sup>i</sup>                                                                                                                                                   | 28 (3,2)                                                                | 11 (1,3)                                                          | 7 (0,8)                                                           |
| <b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b><br><i>Algengar</i><br>Blóðnasir<br>Millilíveslungnasjúkdómur/lungnabólga <sup>i</sup>                                                                                     | 77 (8,8)<br>12 (1,4)                                                    | 0 (0,0)<br>1 (0,1)                                                | 0 (0,0)<br>0 (0,0)                                                |
| <b>Meltingarfæri</b><br><i>Mjög algengar</i><br>Munnbólga <sup>g</sup><br>Ógleði<br>Niðurgangur<br>Uppköst                                                                                                         | 264 (30,3)<br>314 (36,0)<br>238 (27,3)<br>165 (18,9)                    | 8 (0,9)<br>5 (0,6)<br>9 (1,0)<br>6 (0,7)                          | 0 (0,0)<br>0 (0,0)<br>0 (0,0)<br>0 (0,0)                          |
| <b>Húð og undirhúð</b><br><i>Mjög algengar</i><br>Útbrot <sup>h</sup><br>Hárlos<br>Þurr húð<br><i>Algengar</i><br>Handa- og fótaheilkenni<br><i>Sjaldgæfar</i><br>Staðbundinn helluroði<br>Regnbogaroði            | 158 (18,1)<br>234 (26,8)<br>93 (10,7)<br>16 (1,8)<br>1 (0,1)<br>1 (0,1) | 7 (0,8)<br>Á ekki við<br>0 (0,0)<br>0 (0,0)<br>0 (0,0)<br>0 (0,0) | 0 (0,0)<br>Á ekki við<br>0 (0,0)<br>0 (0,0)<br>0 (0,0)<br>0 (0,0) |

| Líffæraflokkur<br>Tíðni<br>Viðurkennt heiti <sup>a</sup> | Öll stig<br>n (%) | Stig 3<br>n (%) | Stig 4<br>n (%) |
|----------------------------------------------------------|-------------------|-----------------|-----------------|
| <b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b> |                   |                 |                 |
| <i>Mjög algengar</i>                                     |                   |                 |                 |
| Þreyta                                                   | 362 (41,5)        | 23 (2,6)        | 2 (0,2)         |
| Þróttleysi                                               | 118 (13,5)        | 14 (1,6)        | 1 (0,1)         |
| Sóttthiti                                                | 115 (13,2)        | 1 (0,1)         | 0 (0,0)         |
| <b>Rannsóknaniðurstöður</b>                              |                   |                 |                 |
| <i>Mjög algengar</i>                                     |                   |                 |                 |
| Hækkun á ALAT                                            | 92 (10,6%)        | 18 (2,1)        | 1 (0,1%)        |
| Hækkun á ASAT                                            | 99 (11,4%)        | 25 (2,9)        | 0 (0,0%)        |
| <i>Algengar</i>                                          |                   |                 |                 |
| Hækkun á kreatíníni í blóði                              | 57 (6,5)          | 3 (0,3)         | 2 (0,2)         |

ALAT = alanínámínótransferasi; ASAT = aspartatamínótransferasi; N/n = fjöldi sjúklinga.

<sup>a</sup> Viðurkennt heiti eru skráð samkvæmt MedDRA 17.1.

<sup>b</sup> Sýkingarná til allra viðurkenndra heita sem eru hluti af líffæraflokknum Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra.

<sup>c</sup> Daufkyrningafæð á við um eftirfarandi viðurkennd heiti: Daufkyrningafæð, fækkun daufkyrninga.

<sup>d</sup> Hvítfrumnafeð á við um eftirfarandi viðurkennd heiti: Hvítfrumnafeð, fækkun hvítra blóðkorna.

<sup>e</sup> Blóðleysi á við um eftirfarandi viðurkennd heiti: Blóðleysi, lækkun blóðrauða, lækkun blóðkornaskila.

<sup>f</sup> Blóðflagna fæð á við um eftirfarandi viðurkennd heiti: Blóðflagna fæð, fækkun blóðflagna.

<sup>g</sup> Munnbólga á við um eftirfarandi viðurkennd heiti: Munnangursbólga, varabólga, tungubólga, tungusviði, sár í munni, slímhúðarbólga, verkur í munni, óþægindi í munni og koki, verkur í munni og koki, munnbólga.

<sup>h</sup> Útbrot á við um eftirfarandi viðurkennd heiti: Útbrot, dröfnuörðútbrot, kláðaútbrot, roðaútbrot, örðuútbrot, húðbólga, húðbólga sem líkist þrymlabólum, útbrot í húð vegna eitrunar.

<sup>i</sup> Millivefslungnasjúkdómur/lungnabólga á við um hvert tilkynnt viðurkennt heiti sem er hluti af stöðluðu MedDRA orðasa fni fyrir Millivefslungnasjúkdóm (þröng skilgreining).

<sup>j</sup> Segarek í bláæðum á við um eftirfarandi viðurkennd heiti: lungnarek, blóðrek, segamyndun í djúpum bláæðum, blóðrek í útlim, segamyndun.

**Tafla 5. Óeðlilegar rannsóknaniðurstöður sem komu fram í samanlögðum upplýsingum úr 3 slembiröðuðum rannsóknum (N=872)**

|                                 | Palbociclib ásamt letrózóli eða fulvestranti |             |             | Samanburðarhópar* |             |             |
|---------------------------------|----------------------------------------------|-------------|-------------|-------------------|-------------|-------------|
| Óeðlilegar rannsóknaniðurstöður | Öll stig<br>%                                | Stig 3<br>% | Stig 4<br>% | Öll stig<br>%     | Stig 3<br>% | Stig 4<br>% |
| Fækkun hvítra blóðkorna         | 97,4                                         | 41,8        | 1,0         | 26,2              | 0,2         | 0,2         |
| Fækkun daufkyrninga             | 95,6                                         | 57,5        | 11,7        | 17,0              | 0,9         | 0,6         |
| Hækkun á kreatíníni í blóði     | 95,5                                         | 1,6         | 0,3         | 86,8              | 0,0         | 0,0         |
| Blóðleysi                       | 80,1                                         | 5,6         | Á ekki við  | 42,1              | 2,3         | Á ekki við  |
| Fækkun blóðflagna               | 65,2                                         | 1,8         | 0,5         | 13,2              | 0,2         | 0,0         |
| Hækkun á ASAT                   | 55,5                                         | 3,9         | 0,0         | 43,3              | 2,1         | 0,0         |
| Hækkun á ALAT                   | 46,1                                         | 2,5         | 0,1         | 33,2              | 0,4         | 0,0         |

ASAT = aspartatamínótransferasi; ALAT = alanínámínótransferasi; N = fjöldi sjúklinga.

Athugasemd: Rannsóknaniðurstöður eru flokkaðar eftir alvarleikastigi samkvæmt NCI CTCAE útgáfu 4.0.

\* letrózól eða fulvestrant

#### Lýsing á völdum aukaverkunum

Í heildina hefur verið tilkynnt um daufkyrningafæð af hvaða stigi sem er hjá 716 (82,1%) sjúklingum sem fengu palbociclib án tillits til samhliðanotkunar annarra lyfja. Greint var frá daufkyrningafæð af 3. stigi hjá 500 (57,3%) sjúklingum og greint var frá daufkyrningafæð af 4. stigi hjá 97 (11,1%) sjúklingum (sjá töflu 4).

Í 3 slembiröðuðum klínískum rannsóknum var miðgildi tíma fram að því að daufkyrningafæð af hvaða stigi sem er kom fyrst fram 15 dagar (12-700 dagar) og miðgildi tímalengdar daufkyrningafæðar af  $\geq 3$ . stigi var 7 dagar.

Tilkynnt hefur verið um daufkyrningafæð með sótthita hjá 0,9% sjúklinga sem fengu palbociclib í samsettri meðferð með fulvestranti og hjá 1,7% sjúklinga sem fengu palbociclib í samsettri meðferð með letrózáli.

Í klínískum rannsóknum hefur í heildina verið tilkynnt um daufkyrningafæð með sótthita hjá um það bil 2% sjúklinga sem fengu palbociclib.

## Börn

Palbociclib í samsettri meðferð með krabbameinslyfjum hefur verið metið hjá 79 börnum með æxli, þ.m.t. r/r Ewing-sarkmein (EWS), í rannsókn A5481092 (sjá kafla 5.1). Öryggisupplýsingar fyrir palbociclib hjá þessum hópi barna voru í samræmi við þekktar öryggisupplýsingar fyrir fullorðna.

## Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmtn**

Ef um er að ræða ofskömmtn palbociclibs geta komið fram eiturvekanir bæði í meltingarvegi (t.d. ógleði, uppköst) og blóðfræðilegar (t.d. daufkyrningafæð), í slíkum tilfellum skal veita almenna stuðningsmeðferð.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, próteínkínasahemlar, ATC-flokkur: L01EF01.

### Verkunarháttur

Palbociclib er mjög sértækur og afturkræfur hemill *cyclín*-háðra kínasa (cyclin-dependent kinases, CDK) 4 og 6. *Cyclín* D1 og CDK4/6 eru neðan við marga merkjaferla sem leiða til frumufjölgunar.

### Lyfhrif

Með hömlun á CDK4/6 dró palbociclib úr frumufjölgun með því að hindra þróun frumna úr G1 fasa í S fasa frumhringrásarinnar. Prófun palbociclibs í hópi af sameindarlega skilgreindum frumulínum brjóstakrabbameinsfrumna leiddi í ljós mikla virkni gegn hollægu brjóstakrabbameini, sér í lagi brjóstakrabbameini sem hefur jákvæða estrógenviðtaka (ER-jákvætt). Í þeim frumulínum sem voru prófaðar, var tap á sjónukímfrumnaæxli (retinoblastoma (Rb)) tengt við tap á virkni palbociclibs. Í framhaldsrannsókn með ferskum æxlissýnum sáust hins vegar engin tengsl á milli tjáningar RB1 og æxlissvörunar. Á sama hátt sáust engin tengsl þegar skoðuð var svörun við palbociclibi í *in vivo* líkönum með ósamgena græðlingum úr sjúklingum (PDX líkön). Fyrirliggjandi klínískar upplýsingar eru í kaflanum um klíníska verkun og öryggi (sjá kafla 5.1).

## Raflífeðlisfræði hjartans

Áhrif palbociclib á QT-bil leiðrétt fyrir hjartsláttartíðni (QT<sub>c</sub>) voru metin með því að nota tímajafnaðar breytingar á hjartalínuriti frá upphafsgildi og samsvarandi upplýsingar um lyfjahvörf hjá 77 sjúklingum með langt gengið brjóstakrabbamein. Palbociclib olli ekki neinni klínískt mikilvægri lengingu á QT<sub>c</sub>-bili þegar um var að ræða ráðlagða skammtinn 125 mg á dag (áætlun 3/1).

## Verkun og öryggi

### *Slembiröðuð 3. stigs rannsókn PALOMA-2: Palbociclib í samsettri meðferð með letrozóli*

Verkun palbociclib í samsettri meðferð með letrozóli samanborið við letrozól með lyfleysu var metin í alþjóðlegri, slembiraðaðri, tvíblindri, fjölsetra rannsókn á samhliða hópum með lyfleysu. Rannsóknin var gerð á konum með ER-jákvætt, HER2-neikvætt langt gengið staðbundið brjóstakrabbamein þar sem ekki er hægt að fjarlægja æxlið með skurðaðgerð eða nota geislameðferð með lækningu tilgangi, eða brjóstakrabbamein með meinvörpum sem höfðu ekki áður fengið altæka meðferð við hinum langt gegna sjúkdómi.

Alls var 666 konum sem höfðu gengið í gegnum tíðahvörf slembiraðað 2:1 í hópinn sem fékk palbociclib ásamt letrozóli eða í hópinn sem fékk lyfleysu ásamt letrozóli og var lagskipt á eftirfarandi hátt: Eftir staðsetningu sjúkdómsins (sjúkdómur í innnyflum eða ekki í innnyflum); sjúkdómslaust bil frá lokum viðbótarlyfjameðferðar ((neo)adjuvant)/ (fyrir) eftir skurðaðgerð þar til sjúkdómurinn tók sig upp að nýju (*de novo* meinvörp samanborið við ≤ 12 mánuði samanborið við > 12 mánuði) og eftir tegund fyrri viðbótarlyfjameðferðar við krabbameini (fyrri hormónameðferð samanborið við enga fyrri hormónameðferð). Sjúklingar með langt genginn sjúkdóm með meinvörp í innnyflum með einkennum sem auka líkur á lífshættulegum fylgikvillum til skamms tíma (þar á meðal sjúklingar með mikla vökvasöfnun sem svara ekki meðferð [í fleiðru, gollurhúsi, skínu], lungnavessaaðabólgu eða meinvörp í meira en 50% af lifrinni), voru ekki hæfir til að taka þátt í rannsókninni.

Sjúklingar héldu áfram að fá þá meðferð sem úthlutað var fram að hlutlægri versnun sjúkdóms, versnun á einkennum, óásættanlegum eituráhrifum/aukaverkunum/fylgikvillum, dauða eða afturköllun samþykkis, hvert af þessu sem kom fyrst. Ekki var leyft að skipta á milli meðferðarhópa.

Gott samræmi var meðal sjúklinga í palbociclib ásamt letrozól hópnum og lyfleysu ásamt letrozól hópnum hvað varðaði lýðfræðileg einkenni og sjúkdómshorfur við upphaf rannsóknar. Miðgildi aldurs sjúklinga sem þátt tóku í rannsókninni var 62 ár (bil 28-89), 48,3% sjúklinga höfðu fengið krabbameinslyfjameðferð og 56,3% höfðu fengið meðferð með andhormónum sem viðbótarlyfjameðferð ((neo)adjuvant setting) áður en þeir greindust með langt gengið/dreift brjóstakrabbamein, en 37,2% sjúklinga höfðu ekki fengið neina fyrri lyfjameðferð. Meirihluti sjúklinga (97,4%) höfðu sjúkdóm með meinvörpum við upphaf rannsóknar, 23,6% voru eingöngu með beinameinvörp og 49,2% sjúklinga voru með sjúkdóm í innnyflum.

Aðalendapunktur rannsóknarinnar var lifun án versnunar (progression-free survival) sem var metin af rannsakanda samkvæmt RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) útg. 1.1. Aðrir endapunktur verkunar voru meðal annars hlutlæg svörun (objective response), svörun hvað varðar klínískan ávinning (clinical benefit response), öryggi, og breytingar á lífsgæðum (quality of life).

Við lok gagnasöfnunar (data cutoff date) 26. febrúar 2016 mætti rannsóknin því meginmarkmiði að auka lifun án versnunar sjúkdóms. Áhættuhlutfallið sem kom fram var 0,576 (95% öryggisbil: 0,46; 0,72) palbociclib ásamt letrozól hópnum í hag, með einhliða p-gildi < 0,000001 í lagskiptu log-rank prófi. Uppfærð greining á aðal- og aukaendapunktum fór fram eftir 15 mánuði til viðbótar af eftirfylgni (lok gagnasöfnunar 31. maí 2017). Samtals komu fram 405 tilfelli lifunar án versnunar sjúkdóms; 245 tilfelli (55,2%) í palbociclib ásamt letrozól hópnum og 160 (72,1%) í samanburðarhópnum.

Í töflu 6 eru niðurstöður verkunar byggt á fyrstu og uppfærðum greiningum úr PALOMA-2 rannsókninni, samkvæmt mati rannsóknaraðilans og óháða endurskoðunaraðilans.

**Tafla 6. PALOMA-2 rannsóknin (meðferðar-ákvörðunar þýði) – Niðurstöður verkunar byggt á fyrstu og endurskoðaðri dagsetningu þegar gagnasöfnun lauk**

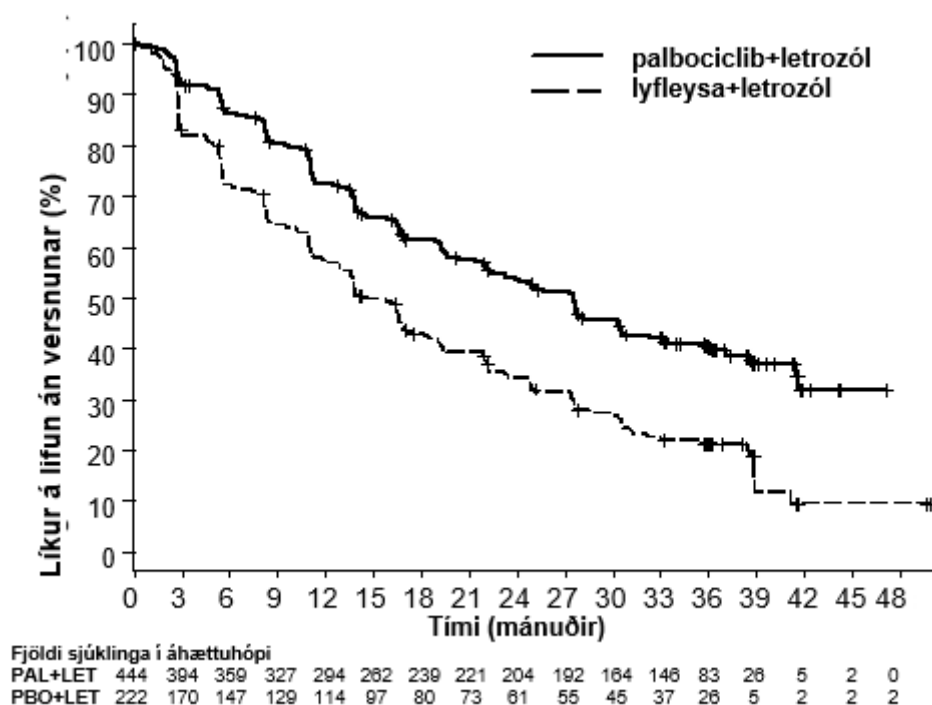
|                                                           | Fyrsta greining<br>(Gagnasöfnun lokið 26. febrúar 2016) |                                          | Endurskoðuð greining<br>(Gagnasöfnun lokið 31. maí 2017) |                                          |
|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------------------|------------------------------------------|
|                                                           | Palbociclib<br>ásamt letrózóli<br>(N = 444)             | Lyfleysa<br>ásamt letrózóli<br>(N = 222) | Palbociclib<br>ásamt letrózóli<br>(N = 444)              | Lyfleysa<br>ásamt letrózóli<br>(N = 222) |
| Lifun án versnunar sjúkdóms samkvæmt mati rannsóknaraðila |                                                         |                                          |                                                          |                                          |
| Fjöldi tilfella (%)                                       | 194 (43,7)                                              | 137 (61,7)                               | 245 (55,2)                                               | 160 (72,1)                               |
| Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms [mánuðir (95% CI)] | 24,8 (22,1; NE)                                         | 14,5 (12,9; 17,1)                        | 27,6 (22,4; 30,3)                                        | 14,5 (12,3; 17,1)                        |
| Ahættuhlutfall [(95% CI) og p-gildi]                      | 0,576 (0,463; 0,718), p < 0,000001                      |                                          | 0,563 (0,461; 0,687), p < 0,000001                       |                                          |
| Lifun án versnunar sjúkdóms samkvæmt óháðri endurskoðun   |                                                         |                                          |                                                          |                                          |
| Fjöldi tilfella (%)                                       | 152 (34,2)                                              | 96 (43,2)                                | 193 (43,5)                                               | 118 (53,2)                               |
| Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms [mánuðir (95% CI)] | 30,5 (27,4; NE)                                         | 19,3 (16,4; 30,6)                        | 35,7 (27,7; 38,9)                                        | 19,5 (16,6; 26,6)                        |
| Ahættuhlutfall [(95% CI) og einhliða p-gildi]             | 0,653 (0,505; 0,844), p = 0,000532                      |                                          | 0,611 (0,485; 0,769), p = 0,000012                       |                                          |
| OR* [% (95% CI)]                                          | 46,4 (41,7; 51,2)                                       | 38,3 (31,9; 45,0)                        | 47,5 (42,8; 52,3)                                        | 38,7(32,3; 45,5)                         |
| OR* mælanlegur sjúkdómur [% (95% CI)]                     | 60,7 (55,2; 65,9)                                       | 49,1 (41,4; 56,9)                        | 62,4 (57,0; 67,6)                                        | 49,7 (42,0; 57,4)                        |
| CBR* [% (95% CI)]                                         | 85,8 (82,2; 88,9)                                       | 71,2 (64,7; 77,0)                        | 85,6 (82,0; 88,7)                                        | 71,2 (64,7; 77,0)                        |

N = fjöldi sjúklinga; CI = öryggisbil; NE = ekki hægt að meta; OR = hlutlæg svörun; CBR = svörun klíníks á vinnings.

\* Niðurstöður aukaendapunkta eru byggðar á staðfestum og óstaðfestum svörum samkvæmt RECIST 1.1.

Kaplan-Meier gröfin fyrir lifun án versnunar sjúkdóms byggt á uppfærðri dagsetningu þegar gagnasöfnun lauk 31. maí 2017, eru sýnd í mynd 1 hér fyrir neðan.

**Mynd 1. Kaplan-Meier graf um lifun án versnunar sjúkdóms (mat rannsóknaraðila, meðferðar-ákvörðunar þýði (ITT)) – PALOMA-2 rannsóknin (31. maí 2017)**



PAL = palbociclib; LET = letrózól; PBO = lyfleysa.

Röð greininga um lifun án versnunar á fyrirfram skilgreindum undirhópum var framkvæmd byggt á batahorfum og eiginleikum við upphaf rannsóknar svo hægt væri að meta innra samræmi þeirra áhrifa sem meðferðin hafði. Í öllum einstökum undirhópum sjúklinga, sem voru ákvarðaðir með skilgreindum lagskiptingarþáttum og eiginleikum við upphaf rannsóknar, sást minnkun á hættu á framþróun sjúkdóms eða dauðsföllum í hópnum sem fékk palbociclib ásamt letrózóli í fyrstu og í uppfærðri greiningunni.

Við lok gagnasöfnunar 31. maí 2017, sást þessi minnkun áhættu áfram hjá eftirfarandi undirhópum: (1) sjúklingum annaðhvort með meinvörp í innryflum (áhættuhlutfall 0,62 [95% CI: 0,47; 0,81], miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms [mPFS] 19,3 mánuðir í samanburði við 12,3 mánuði) eða án meinvarpa í innryflum (áhættuhlutfall 0,50 [95% CI: 0,37; 0,67], mPFS 35,9 mánuðir í samanburði við 17,0 mánuði) og (2) sjúklingum annaðhvort aðeins með beinameinvörp (áhættuhlutfall 0,41 [95% CI: 0,26; 0,63], mPFS 36,2 mánuðir í samanburði við 11,2 mánuði) eða ekki bara með beinameinvörp (áhættuhlutfall 0,62 [95% CI: 0,50; 0,78], mPFS 24,2 mánuðir í samanburði við 14,5 mánuði). Á sama hátt, kom fram minnkun á hættu á versnun sjúkdóms eða dauðsföllum í hópnum sem fékk palbociclib ásamt letrózóli hjá 512 sjúklingum þar sem æxli reyndist jákvætt fyrir Rb próteintjáningu með mótefnalitun vefja (IHC) (áhættuhlutfall 0,543 [95% CI: 0,433; 0,681], mPFS 27,4 mánuðir í samanburði við 13,7 mánuði). Hjá þeim 51 sjúklingi sem voru með æxli sem reyndist neikvætt fyrir Rb próteintjáningu með IHC var munur milli meðferðahópa ekki tölfræðilega marktækur (áhættuhlutfall 0,868 [95% CI: 0,424; 1,777], mPFS 23,2 mánuðir í samanburði við 18,5 mánuði) fyrir palbociclib ásamt letrózól annars vegar og lyfleysu ásamt letrózól hins vegar.

Viðbótar virknimælingar (hlutlæg svörun og tími að fyrstu æxlissvörun) sem metnar voru hjá undirhópum sjúklinga með eða án sjúkdóms í innryflum byggt á dagsetningunni 31. maí 2017 þegar gagnasöfnun lauk er að finna í töflu 7.

**Tafla 7. Niðurstöður um verkun hjá sjúklingum með sjúkdóm í innnyflum eða engan sjúkdóm í innnyflum úr PALOMA-2 rannsókninni (meðferðar-ákvörðunar þýði; gagnasöfnun lauk 31. maí 2017)**

|                                      | Sjúkdómur í innnyflum                       |                                          | Enginn sjúkdómur í innnyflum                |                                          |
|--------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------|
|                                      | Palbociclib<br>ásamt letrózóli<br>(N = 214) | Lyfleysa<br>ásamt letrózóli<br>(N = 110) | Palbociclib<br>ásamt letrózóli<br>(N = 230) | Lyfleysa<br>ásamt letrózóli<br>(N = 112) |
| OR [% (95% CI)]                      | 59,8<br>(52,9; 66,4)                        | 46,4<br>(36,8; 56,1)                     | 36,1<br>(29,9; 42,7)                        | 31,3<br>(22,8; 40,7)                     |
| TTR, Miðgildi<br>[mánuðir (tímabil)] | 5,4<br>(2,0; 30,4)                          | 5,3<br>(2,6; 27,9)                       | 3,0<br>(2,1; 27,8)                          | 5,5<br>(2,6; 22,2)                       |

N = fjöldi sjúklinga; CI = öryggisbil; OR = hlutlæg svörun byggð á staðfestum og óstaðfestum svörum samkvæmt RECIST 1.1; TTR = tími að fyrstu æxlissvörun.

Þegar greiningarnar voru uppfærðar, var miðgildi tímalengdar frá slembiröðun að síðari meðferð 38,8 mánuðir í palbociclib ásamt letrózól hópnum og 28,8 mánuðir í lyfleysu ásamt letrózól hópnum, HR 0,73 (95% CI: 0,58, 0,91).

Niðurstöður lokagreiningar heildarlifunar úr PALOMA-2 rannsókninni koma fram í töflu 8. Eftir miðgildi eftirfylgnitíma sem nam 90 mánuðum voru lokaniðurstöður heildarlifunar ekki tölfræðilega marktækar. Kaplan-Meier graf um heildarlifun kemur fram í mynd 2.

**Tafla 8. PALOMA-2 (meðferðar-ákvörðunar þýði) – Lokaniðurstöður heildarlifunar**

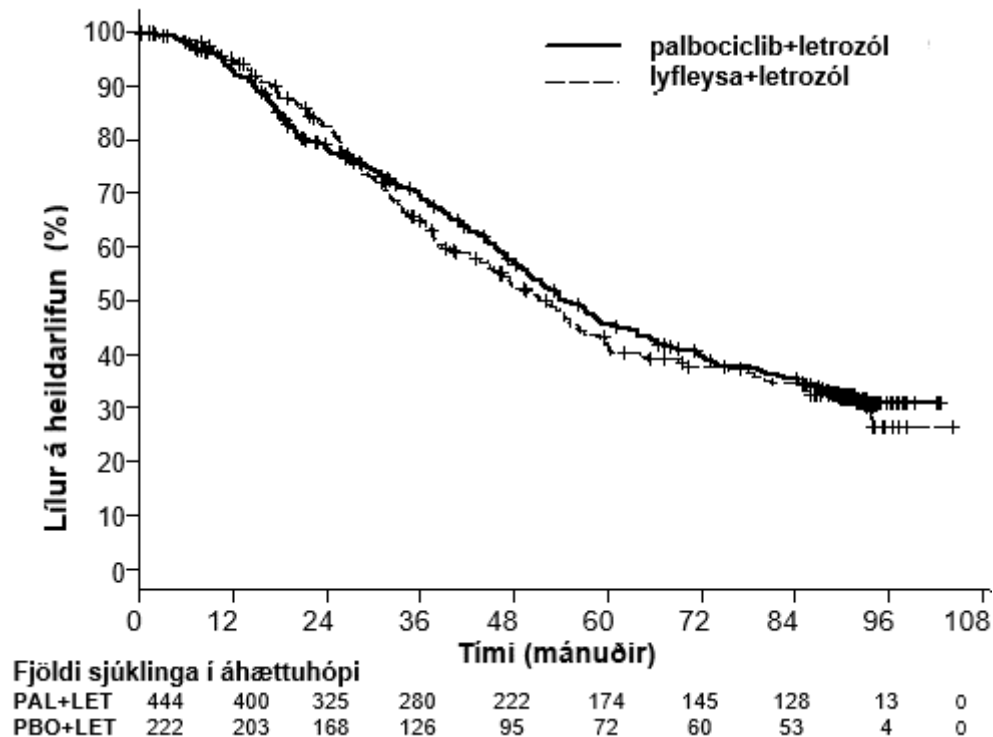
| Lokaniðurstöður heildarlifunar<br>(Lok gagnasöfnunar 15. nóvember 2021) |                                             |                                          |
|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------|
|                                                                         | Palbociclib<br>ásamt letrózóli<br>(N = 444) | Lyfleysa<br>ásamt letrózóli<br>(N = 222) |
| Fjöldi tilfella (%)                                                     | 273 (61,5)                                  | 132 (59,5)                               |
| Fjöldi einstaklinga áfram í<br>eftirfylgni (%)                          | 112 (25,2)                                  | 43 (19,4)                                |
| Miðgildi heildarlifunar<br>(mánuðir [95% CI])                           | 53,9 (49,8; 60,8)                           | 51,2 (43,7; 58,9)                        |
| Áhættuhlutfall (95% CI) og<br>p-gildi†                                  | 0,956 (0,777; 1,177), p = 0,6755†*          |                                          |

CI = öryggisbil.

\* Ekki tölfræðilega marktækt.

† Tvíhliða p-gildi úr log-rank prófi lagskipt eftir staðsetningu sjúkdóms (í innnyflum eða ekki í innnyflum) samkvæmt slembiröðun.

**Mynd 2. Kaplan-Meier graf um heildarlífun (meðferðar-ákvörðunar þýði) - PALOMA-2**



PAL = palbociclib; LET = letrózól; PBO = lyfleysa.

*Slembiröðuð 3. stigs rannsókn PALOMA-3: Palbociclib í samsettri meðferð með fulvestranti*

Verkun palbociclibs í samsettri meðferð með fulvestranti samanborið við fulvestrant með lyfleysu var metin í alþjóðlegri, slembiraðaðri, tvíblindri, fjölsetra rannsókn á samhliða hópum. Rannsóknin var gerð á konum með HR-jákvætt, HER2-neikvætt langt gengið staðbundið brjóstakrabbamein þar sem ekki var hægt að fjarlægja æxlið með skurðaðgerð eða nota geislameðferð með læknanði tilgangi, án tillits til hvort tíðahvörf voru yfirstaðin, og þar sem sjúkdómurinn hafði versnað eftir fyrri lyfjameðferð með lyfjum með verkun á innkirtla sem gefin var sem viðbótarmeðferð ((neo)adjuvant) eða þegar komin voru meinvörp.

Alls var 521 konu fyrir tíðahvörf, að nálgast tíðahvörf eða eftir tíðahvörf, sem höfðu fengið versnun á sjúkdómi eftir 12 mánuði eða minna frá lokum meðferðar með lyfjum með verkun á innkirtla, eða eftir 1 mánuð eða minna frá lokum fyrri lyfjameðferðar með lyfjum með verkun á innkirtla vegna langt gengins sjúkdóms slembiraðað 2:1 til að fá palbociclib ásamt fulvestranti eða lyfleysu ásamt fulvestranti. Framkvæmd var lagskipting samkvæmt skráðu næmi fyrir fyrri hormónameðferð, stöðu tíðahvarfa við upphaf rannsóknar (fyrir tíðahvörf eða að nálgast tíðahvörf samanborið við eftir tíðahvörf) og samkvæmt því hvort meinvörp í innnyflum voru til staðar. Þær konur sem höfðu ekki hafið tíðahvörf eða voru að nálgast tíðahvörf fengu LHRH-hemilinn góserelín. Sjúklingar með langt genginn sjúkdóm með meinvörp í innnyflum með einkenni sem auka líkur á lífshættulegum fylgikvillum til skamms tíma (þar á meðal sjúklingar með mikla vökvasöfnun sem svara ekki meðferð [í fleiðru, gollurhúsi og skínu], lungnavessaæðabólgu eða meinvörp í meira en 50% af lifrinni) voru ekki hæfir til að taka þátt í rannsókninni.

Sjúklingar héldu áfram að fá þá meðferð sem úthlutað var fram að hlutlægri versnun sjúkdóms, versnun á einkennum, óásættanlegum eituráhrifum/aukaverkunum/fylgikvillum, dauða eða afturköllun samþykkis, hvert af þessu sem kom fyrst. Ekki var leyft að skipta á milli meðferðarhópa.

Gott samræmi var meðal sjúklinga í hópnum sem fékk palbociclib ásamt fulvestranti og í hópnum sem fékk lyfleysu ásamt fulvestranti hvað varðaði lýðfræðileg einkenni og sjúkdómshorfur við upphaf rannsóknar. Miðgildi aldurs þeirra sjúklinga sem tóku þátt í rannsókninni var 57 ár (bil 29; 88). Í

báðum meðferðarhópunum var meirihluti sjúklinga hvítur, með skráð næmi fyrir fyrri hormónameðferð og höfðu gengið í gegnum tíðahvörf. Um það bil 20% sjúklinganna höfðu ekki hafið tíðahvörf eða voru nálægt tíðahvörfum. Allir sjúklingarnir höfðu fengið fyrri lyfjameðferð og flestir sjúklingarnir í báðum meðferðarhópunum höfðu fengið fyrri krabbameinslyfjameðferð vegna upphaflegrar sjúkdómsgreiningar. Meira en helmingur (62%) voru með ECOG frammistöðugildið 0, 60% voru með meinvörp í innyflum og 60% höfðu fengið fleiri en 1 fyrri hormónameðferð vegna upphaflegrar sjúkdómsgreiningar.

Aðalendapunktur rannsóknarinnar var lifun án versnunar sem var metin af rannsakanda samkvæmt RECIST 1.1. Stuðningsgreiningar á lifun án versnunar voru byggðar á óháðu mati miðlægra geislalækninga (Independent Central Radiology Review). Aukaendapunktur voru meðal annars hlutlæg svörun (OR), tíðni klíníks ávinnings (CBR), heildarlifun (OS), öryggi og endapunkturinn tími fram að versnun (time to deterioration, TTD).

Rannsóknin mætti aðalendapunktinum um aukinn tíma lifunar án versnunar samkvæmt mati rannsóknaraðila í milligreiningu sem gerð var á 82% af áætluðum tilfellum lifunar án versnunar; niðurstöðurnar sköruðust við fyrirfram skilgreind Haybittle-Peto-mörk verkunar ( $\alpha = 0,00135$ ) og sýndu þannig fram á tölfræðilega marktæka aukningu á lifun án versnunar og klínískt marktæk meðferðaráhrif.

Nýrri uppfærsla af gögnum varðandi verkun er sett fram í töflu 9.

Eftir 45 mánaða miðgildi eftirfylgnitíma, var gerð lokagreining heildarlifunar byggt á 310 atvikum (60% slembiraðaðra sjúklinga). Fram kom 6,9 mánaða munur á miðgildi heildarlifunar hjá hópnum sem fékk palbociclib ásamt fulvestrant samanborið við hópinn sem fékk lyfleysu ásamt fulvestrant; þessi niðurstaða var ekki tölfræðilega marktæk við fyrirfram skilgreind marktökustig (level of significance) 0,0235 (einhliða). Hjá hópnum sem fékk lyfleysu ásamt fulvestrant fengu 15,5% slembiraðaðra sjúklinga palbociclib og aðra hemla cýclín-háðra kínasa (CDK) í síðari meðferðum eftir versnun sjúkdómsins.

Niðurstöður lifunar án versnunar sjúkdóms og lokagögn um heildarlifun úr PALOMA-3 rannsókninni eru í töflu 9. Viðkomandi Kaplan-Meier gröf eru á mynd 3 og 4, í þessari röð.

**Tafla 9. Niðurstöður verkunar – PALOMA-3 rannsóknin (mat rannsóknaraðila, meðferðar-ákvörðunar þýði)**

|                                                                            | Uppfærð greining<br>(hætt var 23. október 2015) |                                             |
|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------------|
|                                                                            | Palbociclib<br>ásamt fulvestranti<br>(N = 347)  | Lyfleysa<br>ásamt fulvestranti<br>(N = 174) |
| <b>Lifun án versnunar (PFS)</b>                                            |                                                 |                                             |
| Fjöldi atvika (%)                                                          | 200 (57,6)                                      | 133 (76,4)                                  |
| Miðgildi [mánuðir (95% CI)]                                                | 11,2 (9,5; 12,9)                                | 4,6 (3,5; 5,6)                              |
| Áhættuhlutfall (95% CI) og p-gildi                                         | 0,497 (0,398; 0,620), p < 0,000001              |                                             |
| <b>Aukaendapunktur verkunar</b>                                            |                                                 |                                             |
| OR [% (95% CI)]                                                            | 26,2 (21,7; 31,2)                               | 13,8 (9,0; 19,8)                            |
| OR (mælanlegur sjúkdómur) [% (95% CI)]                                     | 33,7 (28,1; 39,7)                               | 17,4 (11,5; 24,8)                           |
| CBR [% (95% CI)]                                                           | 68,0 (62,8; 72,9)                               | 39,7 (32,3; 47,3)                           |
| <b>Lokagreining heildarlifunar (OS) (lok gagnasöfnunar 13. apríl 2018)</b> |                                                 |                                             |
| Fjöldi tilfella (%)                                                        | 201 (57,9)                                      | 109 (62,6)                                  |
| Miðgildi [mánuðir (95% CI)]                                                | 34,9 (28,8; 40,0)                               | 28,0 (23,6; 34,6)                           |
| Áhættuhlutfall (95% CI) og p-gildi†                                        | 0,814 (0,644; 1,029)<br>p = 0.0429†*            |                                             |

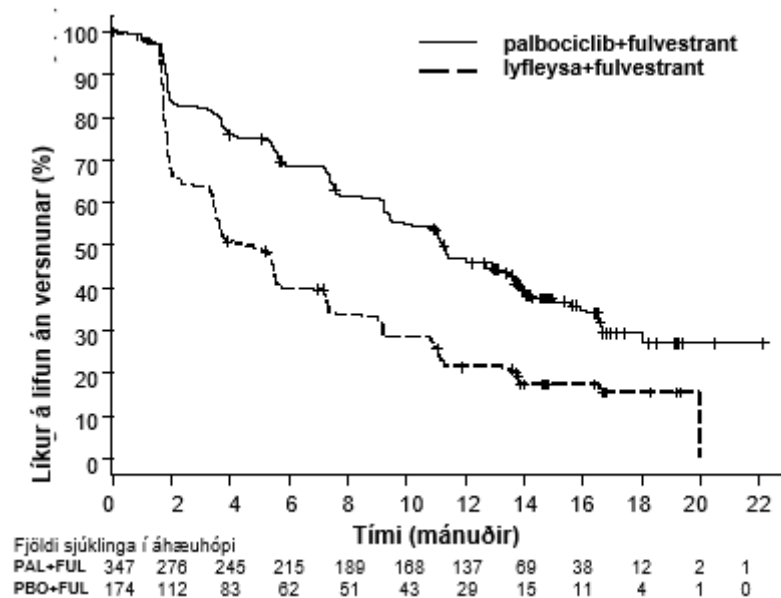
CBR = svörun klíníks ávinnings; CI = öryggisbil; N = fjöldi sjúklinga; OR = hlutlæg svörun.

Niðurstöður fyrir aukaendapunkta byggjast á staðfestum og óstaðfestum svörum samkvæmt RECIST 1.1.

\* Ekki tölfræðilega mikilvægt.

† Einhliða p-gildi úr log-rank prófi lagskipt eftir því hvort til staðar voru meinvörp í innnyflum og næmi fyrir fyrri meðferð með verkun á innkirtla samkvæmt slembiröðun.

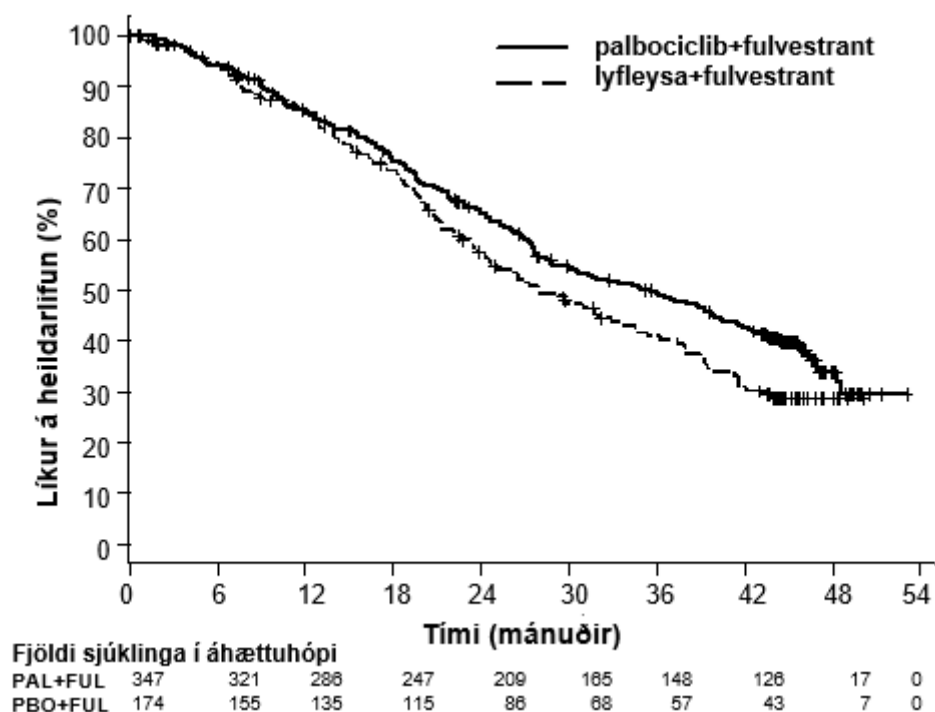
**Mynd 3. Kaplan-Meier graf um lifun án versnunar (mat rannsóknaðila, meðferðar-ákvörðunar þýði) – PALOMA-3 rannsóknin (lok gagnasöfnunar 23. október 2015)**



FUL = fulvestrant; PAL = palbociclib; PBO = lyfleysa.

Í öllum einstökum undirhópum sjúklinga, sem voru ákvarðaðir með skilgreindum lagskiptingarþáttum og eiginleikum við upphaf rannsóknar, sást minnkun á hættu á framþróun sjúkdóms eða dauðsföllum í hópnum sem fékk palbociclib ásamt fulvestranti. Þetta var augljóst hjá konum sem voru ekki búnar að fara í gegnum tíðahvörf eða voru að nálgast tíðahvörf (áhættuhlutfall 0,46 [95% öryggisbil: 0,28; 0,75]) og hjá konum sem voru búnar að ganga í gegnum tíðahvörf (áhættuhlutfall 0,52 [95% öryggisbil: 0,40; 0,66]) og sjúklingum sem voru með meinvörp í innnyflum (áhættuhlutfall 0,50 [95% öryggisbil: 0,38; 0,65]) og sem voru með meinvörp annars staðar en í innnyflum (áhættuhlutfall 0,48 [95% öryggisbil: 0,33; 0,71]). Einnig sást ávinningur án tillits til fjölda fyrri meðferða við meinvörpum, hvort sem þær voru engin (áhættuhlutfall 0,59 [95% öryggisbil: 0,37; 0,93]), ein, (áhættuhlutfall 0,46 [95% öryggisbil: 0,32; 0,64]), tvær, (áhættuhlutfall 0,48 [95% öryggisbil: 0,30; 0,76]), eða ≥ þrjár (áhættuhlutfall 0,59 [95% öryggisbil: 0,28; 1,22]).

**Mynd 4. Kaplan-Meier graf um heildarlífun (meðferðar-ákvörðunar þýði) – PALOMA-3 rannsókn (lok gagnasöfnunar 13. apríl 2018)**



FUL = fulvestrant; PAL = palbociclib; PBO = lyfleysa.

Viðbótar virknimælingar (hlutlæg svörun og tími að fyrstu æxlissvörun) sem metnar voru hjá undirhópum sjúklinga með eða án sjúkdóms í innnyflum er að finna í töflu 10.

**Tafla 10. Niðurstöður um verkun með eða án sjúkdóms í innnyflum úr PALOMA-3 rannsókninni (meðferðar-ákvörðunar þýði)**

|                                   | Sjúkdómur í innnyflum                    |                                       | Enginn sjúkdómur í innnyflum             |                                      |
|-----------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------|
|                                   | Palbociclib ásamt fulvestranti (N = 206) | Lyfleysa ásamt fulvestranti (N = 105) | Palbociclib ásamt fulvestranti (N = 141) | Lyfleysa ásamt fulvestranti (N = 69) |
| OR [% (95% CI)]                   | 35,0<br>(28,5; 41,9)                     | 13,3<br>(7,5; 21,4)                   | 13,5<br>(8,3; 20,2)                      | 14,5<br>(7,2; 25,0)                  |
| TTR, miðgildi [mánuðir (tímabil)] | 3,8<br>(3,5; 16,7)                       | 5,4<br>(3,5; 16,7)                    | 3,7<br>(1,9; 13,7)                       | 3,6<br>(3,4; 3,7)                    |

N = fjöldi sjúklinga; CI = öryggisbil; OR = hlutlæg svörun byggð á staðfestum og óstaðfestum svörum samkvæmt RECIST 1.1; TTR = tími að fyrstu æxlissvörun.

Einkenni sem sjúklingar tilkynntu um voru metin með því að nota EORTC-spurningalista um lífsgæði (European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire) (QLQ)-C30 og undireiningu hans fyrir brjóstakrabbamein (EORTC QLQ-BR23). Samtals luku 335 sjúklingar í hópnum sem fékk palbociclib ásamt fulvestranti og 166 sjúklingar sem fengu eingöngu fulvestrant við spurningalistann í upphafi og í að minnsta kosti einni heimsókn eftir það.

Tími fram að versnun var fyrirfram skilgreindur sem tími milli upphafsgildis og fyrsta tilfellis af versnun verkja um  $\geq 10$  stig frá upphafi samkvæmt spurningalistanum. Þegar palbociclib var gefið samhliða fulvestranti var marktæk tölfræðing á versnun verkja í samanburði við þegar lyfleysa var gefin ásamt fulvestranti (miðgildi 8,0 mánuðir í samanburði við 2,8 mánuði; áhættuhlutfall 0,64 [95% öryggisbil 0,49; 0,85];  $p < 0,001$ ).

## Börn

Í opnum, slembiröðuðum 2. stigs hluta rannsóknar A5481092 var verkun samsettrar palbociclib meðferðar með irinotecani (IRN) og temozolomidi (TMZ) borin saman við IRN og TMZ ein og sér til meðferðar hjá börnum (2 til < 18 ára) og ungum fullorðnum (18 til 20 ára) með r/r EWS sem stóð engin hefðbundin meðferð til boða.

Fyrirfram skilgreind milligreining var byggð á 33 tilvikum lifunar án versnunar sjúkdóms (EFS) (61,1% af 54 þátttakendum). HR gildi sem komu fram fyrir palbociclib + IRN + TMZ samanborið við IRN + TMZ ein og sér voru 2,03 (95% CI: 0,902; 4,572; lagskipt einhliða p-gildi = 0,9621).

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á palbociclib hjá öllum undirhópum barna við brjóstakrabbameini (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## **5.2 Lyfjahvörf**

Lyfjahvörf palbociclibs voru skilgreind hjá sjúklingum með æxli, þar á meðal langt gengið brjóstakrabbamein, og hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum.

### Frásög

Gildi  $C_{max}$  palbociclibs koma yfirleitt fram á bilinu 4 til 12 klukkustundum (tími til að ná hámarksþéttni [ $T_{max}$ ]) eftir inntöku palbociclib taflna. Meðaltalið fyrir heildaraðgengi palbociclibs eftir 125 mg skammt til inntöku er 46%. Á skammtabilinu 25 mg til 225 mg eykst flatarmál undir ferli (AUC) og  $C_{max}$  alla jafna hlutfallslega í samræmi við skammtastærðina. Jafnvægi var náð innan 8 daga eftir endurtekna daglega skammta einu sinni á dag. Palbociclib safnast upp við endurtekna daglega skammta einu sinni á dag, miðgildi uppsöfnunarhlutfalls er 2,4 (bil 1,5-4,2).

### Áhrif fæðu

$AUC_{inf}$  og  $C_{max}$  fyrir palbociclib hækkaði um 22% og 26%, í þeirri röð, þegar palbociclib töflur voru gefnar með fitu- og hitaeiningaríkri máltíð (um það bil 800 til 1.000 hitaeiningar með 150, 250 og 500 til 600 hitaeiningar úr próteini, kolvetni og fitu, í þeirri röð) og um 9% og 10%, í þeirri röð, þegar gefnar voru palbociclib töflur með meðalfiturríkri máltíð með venjulegum hitaeiningafjölda (um það bil 500 til 700 hitaeiningar með 75 til 105, 250 til 350 og 175 til 245 hitaeiningar úr próteini, kolvetni og fitu, í þeirri röð) samanborið við palbociclib töflur gefnar þegar fastað var yfir nótt. Í samræmi við þessar niðurstöður er hægt að taka palbociclib töflur með eða án matar.

### Dreifing

Binding palbociclibs við prótein í blóðvökva manna *in vitro* var ~85%, óháð þéttni. Meðaltal óbundins hluta ( $f_u$ ) palbociclibs í blóðvökva manna *in vivo* jókst smám saman með versnandi lifrarstarfsemi. Ekki voru nein greinileg áhrif á meðaltal óbundins hluta palbociclibs í blóðvökva manna *in vivo* með versnandi nýrnastarfsemi. *In vitro* upptaka palbociclibs inn í lifrarfrumur hjá mönnum varð aðallega með óvirku flæði. Palbociclib er ekki hvarfefni fyrir OATP1B1 eða OATP1B3.

### Umbrot

*In vitro* og *in vivo* rannsóknir benda til þess að palbociclib umbroti mikið í lifur hjá mönnum. Eftir inntöku staks 125 mg skammts af [ $^{14}C$ ] palbociclibi voru helstu meginefnaskiptaferli palbociclibs oxun og súlfónering (sulfonation), lítilvægari efnaskiptaferli voru asýlun og glúkúronsamtenging. Palbociclib var aðallega afleiðan í blóðvökva.

Meirihluti efnisins skildist út sem umbrotsefni. Samtenging sulfamic-sýru og palbociclibs var aðalumbrotsefnið á lyfjaformi sem skildist út með hægðum, sem svaraði til 25,8% af gefnum skammti. *In vitro* rannsóknir með lifrarþekjufrumum úr mönnum, umfrymi lifrarfruma og S9-ögnum og

raðbrigða súlfótransferasa (SULT) ensínum bentu til þess að palbociclib sé aðallega umbrotið fyrir tilstilli CYP3A og SULT2A1.

### Brotthvarf

Margfeldismeðaltal úthreinsunar við inntöku (CL/F) palbociclibs var 63 lítrar/klst. og meðalhelmingunartími brotthvarfs úr blóðvökva var 28,8 klst. hjá sjúklingum með langt gengið brjóstakrabbamein. Hjá 6 heilbrigðum karlmönnum sem fengu stakan skammt af [ $^{14}\text{C}$ ] palbociclibi til inntöku var miðgildi heildarskammts geislavirka lyfsins sem gefið var og skildist út eftir 15 daga 92%. Helsta leið útskilnaðar (74% af skammtinum) var með hægðum og 17% af skammtinum fannst í þvagi. Útskilnaður óbreytts palbociclibs í hægðum og þvagi var 2% og 7% af gefnum skammti, hvort fyrir sig.

Palbociclib er, *in vitro*, ekki hemill fyrir CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 og 2D6 og er ekki virkir fyrir CYP1A2, 2B6, 2C8 og 3A4 þegar þéttni er klínískt marktæk.

Mat á *in vitro* niðurstöðum bendir til þess að palbociclib hafi litla getu til að hindra virkni lífrænu anjónaflutningspróteinanna (OAT)1, OAT3, lífræna katjónaflutningspróteinsins (OCT)2, lífræna anjónaflutningspólýpeptíðsins (OATP)1B1, OATP1B3 og útflutningspumpu gallsalts (BSEP) við klínískt marktæka þéttni.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Aldur, kyn og líkamsþyngd*

Byggt á lyfjahvarfagreiningu á þýði hjá 183 sjúklingum með krabbamein (50 karlar og 133 konur, á aldrinum 22 til 89 ára og með líkamsþyngd á bilinu 38 til 123 kg) hafði kyn engin áhrif á útsetningu palbociclibs og aldur og líkamsþyngd hafði ekki nein klínískt marktæk áhrif á útsetningu palbociclibs.

#### *Börn*

Útsetning fyrir palbociclibi hjá börnum, unglingum og ungum fullorðnum með r/r æxli var svipuð hjá öllum aldurshópum ( $\leq 6$  ára,  $> 6$  til  $< 12$  ára,  $\geq 12$  til  $< 18$  ára og  $\geq 18$  ára) á skammtabilinu 55-95 mg/m<sup>2</sup> (palbociclib skömmtun aðlöguð að líkamsyfirborð) gefið til inntöku einu sinni á dag á degi 1 til 14 og síðan hlé í 7 daga. Útsetning fyrir palbociclibi við jafnvægi sem nam 75 mg/m<sup>2</sup> skammti einu sinni á dag hjá börnum var svipuð og það sem kom fram hjá fullorðnum þátttakendum við samþykktan 125 mg skammt einu sinni á dag (gefinn á degi 1 til dags 21 og síðan hlé í 7 daga).

#### *Skert lifrarstarfsemi*

Gögn úr rannsókn á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með mismunandi lifrarstarfsemi benda til þess að útsetning fyrir palbociclibi á óbundnu formi (óbundið AUC<sub>inf</sub>) minnki um 17% hjá sjúklingum með væga skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A) og aukist um 34% og 77% hjá sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B) annars vegar og verulega skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C) hins vegar, í samanburði við sjúklinga með eðlilega lifrarstarfsemi. Hæstu gildi útsetningar fyrir palbociclibi á óbundnu formi (óbundið C<sub>max</sub>) jukust um 7%, 38% og 72% fyrir vægt skerta, miðlungsskerta og verulega skerta lifrarstarfsemi, í þessari röð, í samanburði við sjúklinga með eðlilega lifrarstarfsemi. Að auki kom fram í lyfjahvarfagreiningu á þýði þar sem 183 sjúklingar voru með langt gengið krabbamein og af þeim voru 40 sjúklingar með vægt skerta lifrarstarfsemi byggt á NCI-flokkun (National Cancer Institute) (heildarbílírúbin  $\leq$  efri viðmiðunarmörk (ULN) og aspartatamínótransferasi (ASAT)  $>$  efri viðmiðunarmörk eða heildarbílírúbin  $> 1,0$  til  $1,5 \times$  efri viðmiðunarmörk og hvaða gildi aspartatamínótransferasa sem er) að væg skerðing á lifrarstarfsemi hafði engin áhrif á lyfjahvörf palbociclibs.

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Gögn úr rannsókn á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með mismunandi nýrnastarfsemi benda til þess að heildarútsetning fyrir palbociclibi (AUC<sub>inf</sub>) aukist um 39%, 42% og 31% hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi (60 ml/mín.  $\leq$  CrCl  $< 90$  ml/mín.), miðlungsskerta nýrnastarfsemi (30 ml/mín.  $\leq$  CrCl  $< 60$  ml/mín.) og verulega skerta nýrnastarfsemi (CrCl  $< 30$  ml/mín.) í þessari röð, í samanburði við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi (CrCl  $\geq 90$  ml/mín.). Hæstu gildi útsetningar

fyrir palbociclibi ( $C_{\max}$ ) jukust um 17%, 12% og 15% fyrir vægt skerta, miðlungsskerta og verulega skerta nýrnastarfsemi, í þessari röð, í samanburði við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Að auki kom fram í lyfjahvarfagreiningu á þýði þar sem 183 sjúklingar voru með langt gengið krabbamein og af þeim voru 73 sjúklingar með vægt skerta nýrnastarfsemi og 29 sjúklingar með miðlungsskerta nýrnastarfsemi, að væg eða miðlungsmikil skerðing á nýrnastarfsemi hafði engin áhrif á lyfjahvörf palbociclibs. Lyfjahvörf palbociclibs hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum sem þurfa á blóðskilunarmeðferð að halda.

#### *Kynþáttur*

Í lyfjahvarfarannsókn hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum eftir stakan skammt til inntöku kom fram að gildi  $AUC_{inf}$  fyrir palbociclib voru 30% hærri og gildi  $C_{\max}$  voru 35% hærri hjá japönskum þátttakendum, samanborið við þátttakendur sem voru ekki af asískum uppruna. Hins vegar kom þessi niðurstaða ekki aftur fram með samræmdum hætti í síðari rannsóknum hjá japönskum eða asískum sjúklingum með brjóstakrabbamein eftir endurtekna skammta. Byggt á greiningu á uppsöfnuðum upplýsingum um lyfjahvörf, öryggi og verkun hjá sjúklingum af asískum eða ekki af asískum uppruna, er ekki talin þörf á aðlögun skammta fyrir sjúklinga af asískum uppruna.

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Í rannsóknum á rottum og hundum kom í ljós að áhrif á líffæri eftir einn skammt og/eða endurtekna skammta voru meðal annars áhrif á blóðmyndandi frumur í eitlum og áhrif á karlkyns æxlunarfæri, og áhrif á bein og framtennur í vexti hjá rottum eingöngu. Þessi kerfisbundnu eituráhrif komu yfirleitt í ljós við klínískt marktæka útsetningu byggt á AUC. Staðfest var að áhrif á blóðmyndandi frumur í eitlum, æxlunarfæri karla og framtennur gengu til baka að einhverju eða öllu leyti á meðan áhrif á bein gengu ekki til baka eftir 12 vikna meðferðarhlé. Til viðbótar sáust áhrif á hjarta og æðakerfi (leiðrétt lenging á QT-bili [QTc], hægari hjartsláttur, aukið RR-bil og slagbilsþrýstingur) hjá fjarmældum hundum eftir skammta sem voru  $\geq 4$  sinnum hærri en útsetning hjá mönnum byggt á  $C_{\max}$ .

#### Krabbameinsvaldandi áhrif

Palbociclib var metið með tilliti til krabbameinsvaldandi áhrifa í 6 mánaða rannsókn á erfðabreyttum músum og í 2 ára rannsókn á rottum. Palbociclib reyndist neikvætt fyrir krabbameinsvaldandi áhrif í erfðabreyttum músum við skammta sem námu allt að 60 mg/kg/dag (mörkin fyrir engin merkjanleg áhrif (No Observed Effect Level [NOEL]) við u.þ.b. 11 sinnum klíníska útsetningu fyrir menn byggt á flatarmáli undir ferli (AUC)). Í palbociclib-tengdum niðurstöðum hjá rottum voru meðal annars tilvik um örtróðsfrumuæxli í miðtaugakerfi karldýra við 30 mg/kg/dag; engin æxli fundust hjá kvenkyns rottum við neina skammta allt að 200 mg/kg/dag. NOEL mörkin fyrir palbociclib-tengd krabbameinsvaldandi áhrif voru 10 mg/kg/dag (u.þ.b. 2 sinnum klínísk útsetning fyrir menn byggt á AUC) og 200 mg/kg/dag (u.þ.b. 4 sinnum klínísk útsetning fyrir menn byggt á AUC) hjá karlkyns og kvenkyns dýrum, í sömu röð. Mikilvægi niðurstaðna um æxli í karlkyns dýrum fyrir menn er ekki þekkt.

#### Eiturverkanir á erfðaeefni

Palbociclib var ekki stökkbreytingavaldandi á bakteríuprófi fyrir víxlaða stökkbreytingu (Ames-prófi) og örvaði ekki litningafrávik í frávikaprófi á litningum úr eitelfrumum manna *in vitro*.

Palbociclib jók á líkur á smákjarna með því að hafa áhrif á litningafjölda í eggfrumum kínerskra hamstra *in vitro* og í beinmerg hjá karlkyns rottum í skömmtum  $\geq 100$  mg/kg/dag. Mörk um engin merkjanleg áhrif á litningafjölda í dýrum var um það bil 7-föld klínísk útsetning hjá mönnum, miðað við AUC.

#### Skert frjósemi

Palbociclib hafði ekki áhrif á æxlun og frjósemi hjá kvenkyns rottum í neinum þeim skömmtum sem prófaðir voru upp að 300 mg/kg/dag (um það bil 3-föld klínísk útsetning hjá mönnum, miðað við AUC) og engar aukaverkanir komu fram í vefjum æxlunarfæra kvenkyns rotta í rannsóknum á

eiturverkunum við endurtekna skammta upp að 300 mg/kg/dag hjá rottum og 3 mg/kg/dag hjá hundum (hvort fyrir sig um það bil 5- og 3-föld klínísk útsetning hjá mönnum, miðað við AUC).

Niðurstöður úr forklínískum rannsóknum á rottum og hundum benda til þess að palbociclib geti skert starfsemi æxlunarfæra og frjósemi hjá karlmönnum. Niðurstöður varðandi eistu, eistnalyppur, blöðruhálskirtil og sáðblöðrur sem rekja mátti til palbociclibs voru meðal annars minni þyngd líffæra, rýrnun eða hrörnun, minnkað magn sæðisfrumna, frumuleifar í píplum, minni hreyfanleiki og þéttleiki sáðfrumna og minnkuð seyting. Þessar niðurstöður komu fram hjá rottum og/eða hundum við útsetningu sem var  $\geq 9$  sinnum hærri eða undir meðferðarmörkum samanborið við klíníska útsetningu hjá mönnum miðað við AUC, hvort fyrir sig. Áhrif á æxlunarfæri gengu að hluta til til baka hjá karlkyns rottum og hundum eftir 4 og 12 vikna meðferðarhlé, hvort fyrir sig. Þrátt fyrir þessar niðurstöður varðandi karlkyns æxlunarfæri sáust engin áhrif á æxlun eða frjósemi hjá karlkyns rottum við útsetningu sem var áætluð 13 sinnum hærri en útsetning hjá mönnum, miðað við AUC.

### Eiturverkanir á þroska

Palbociclib er afturkræfur hemill cýclín-háðra kínasa 4 og 6, sem taka báðir þátt í stjórnun frumuhringrásarinnar. Því getur lyfið haft í för með sér áhættu á skaða fyrir fóstrið ef það er notað á meðgöngu.

Palbociclib hafði eiturverkanir á fóstur hjá ungafullum kvendýrum. Hjá rottum kom í ljós aukin tíðni frávika í beinagrind (aukin tíðni rifbeina við sjöunda hálslið) við skammta  $\geq 100$  mg/kg/dag. Hjá rottum kom fram skerðing á fósturþyngd við skammtana 300 mg/kg/dag sem höfðu eituráhrif á móður (þreföld klínísk útsetning hjá mönnum, miðað við AUC). Einnig sást aukin tíðni frávika í beinagrind hjá kaninum, þar með talið í smábeinum í framloppum, við skammtana 20 mg/kg/dag sem höfðu eituráhrif á móður (fjórfold klínísk útsetning hjá mönnum, miðað við AUC). Raunveruleg útsetning fyrir fóstur og flutningur yfir fylgju hafa ekki verið rannsökuð.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi

Laktósaeinhýdrat

Krosspóvídón

Askorbínsýra

Vatnsfrí kísilkvoða

Magnésíumsterat

#### Filmuhúð

Palbociclib Viatris 75 mg

Hýprómellósi (E464)

Títantvíoxíð (E171)

Tríasetín (E 1518)

Rautt járnnoxíð (E172)

Svart járnnoxíð (E172)

Palbociclib Viatris 100 mg

Hýprómellósi (E464)

Títantvíoxíð (E171)

Tríasetín (E 1518)

Indigótín (E132)

Gult járnnoxíð (E172)

Palbociclib Viatris 125 mg

Hýprómeilósi (E464)  
Títantvíoxíð (E171)  
Tríasetín (E 1518)  
Rautt járnóxið (E172)  
Svart járnóxið (E172)

## **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

## **6.3 Geymslupól**

18 mánuðir

## **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

## **6.5 Gerð íláts og innihald**

OPA/ál/PVC/ál þynnur sem innihalda 21 eða 63 filmuhúðaðar töflur og dagatalsþynnur sem innihalda 21 filmuhúðaða töflu.

OPA/ál/PVC/ál stakskammtaþynnur sem innihalda  $21 \times 1$  eða  $63 \times 1$  filmuhúðaðar töflur.

Hvít ógegnsett HDPE glas með hvítu ógegnsettu skrúfloki úr pólýprópýleni með barnalæsingum, álhitaþéttu með þurrkefni sem inniheldur 100 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar þakningastærðir séu markaðssettar.

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKÐSLEYFISHAFI**

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

## **8. MARKÐSLEYFISNÚMER**

Palbociclib Viartis 75 mg filmuhúðaðar töflur

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 filmuhúðaðar töflur

EU/1/26/2039/007

EU/1/26/2039/008  
EU/1/26/2039/009  
EU/1/26/2039/010  
EU/1/26/2039/011  
EU/1/26/2039/012

Palbociclib Viatris 125 mg filmuhúðaðar töflur

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: {DD. mánuður ÁÁÁÁ}.  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: {DD. mánuður ÁÁÁÁ}.

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR  
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,  
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI  
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

### **• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

### **• Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### YTRI ASKJA – 75 MG TÖFLUR (ÞYNNUR OG GLAS)

#### 1. HEITI LYFS

Palbociclib Viartis 75 mg filmuhúðaðar töflur  
palbociclib

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 75 mg palbociclib.

#### 3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

21 filmuhúðuð tafla  
63 filmuhúðaðar töflur  
21 × 1 filmuhúðaðar töflur  
63 × 1 filmuhúðaðar töflur  
100 filmuhúðaðar töflur

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

#### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

|                  |                              |
|------------------|------------------------------|
| EU/1/26/2039/001 | 21 tafla (þynna)             |
| EU/1/26/2039/002 | 63 töflur (þynna)            |
| EU/1/26/2039/003 | 21 tafla (stakskammtaþynna)  |
| EU/1/26/2039/004 | 63 töflur (stakskammtaþynna) |
| EU/1/26/2039/005 | 21 tafla (dagatalsþynna)     |
| EU/1/26/2039/006 | 100 töflur (glas)            |

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Palbociclib Viatris 75 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM****GLASAMÍÐI – 75 MG TÖFLUR (með ytri öskju)****1. HEITI LYFS**

Palbociclib Viartis 75 mg filmuhúðaðar töflur  
palbociclib

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver tafla inniheldur 75 mg palbociclib.

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur laktósa. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmuhúðuð tafla  
100 filmuhúðaðar töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF****8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI****10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/26/2039/006      100 töflur (glas)

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI****17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI****18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

|                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM</b><br><b>ÞYNNA – 75 MG TÖFLUR</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                      |
|----------------------|
| <b>1. HEITI LYFS</b> |
|----------------------|

Palbociclib Viatriis 75 mg töflur  
palbociclib

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA</b> |
|----------------------------------|

Viatriis Limited

|                               |
|-------------------------------|
| <b>3. FYRNINGARÐAGSETNING</b> |
|-------------------------------|

EXP

|                     |
|---------------------|
| <b>4. LOTUNÚMER</b> |
|---------------------|

Lot

|                 |
|-----------------|
| <b>5. ANNAD</b> |
|-----------------|

|                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM<br/>STAKSKAMMTAÐYNNNA – 75 MG TÖFLUR</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                      |
|----------------------|
| <b>1. HEITI LYFS</b> |
|----------------------|

Palbociclib Viatriis 75 mg töflur  
palbociclib

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA</b> |
|----------------------------------|

Viatriis Limited

|                               |
|-------------------------------|
| <b>3. FYRNINGARDAGSETNING</b> |
|-------------------------------|

EXP

|                     |
|---------------------|
| <b>4. LOTUNÚMER</b> |
|---------------------|

Lot

|                 |
|-----------------|
| <b>5. ANNAÐ</b> |
|-----------------|

|                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM<br/>DAGATALSPYNNNA – 75 MG TÖFLUR</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                      |
|----------------------|
| <b>1. HEITI LYFS</b> |
|----------------------|

Palbociclib Viatriis 75 mg töflur  
palbociclib

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA</b> |
|----------------------------------|

Viatriis Limited

|                               |
|-------------------------------|
| <b>3. FYRNINGARDAGSETNING</b> |
|-------------------------------|

EXP

|                     |
|---------------------|
| <b>4. LOTUNÚMER</b> |
|---------------------|

Lot

|                 |
|-----------------|
| <b>5. ANNAÐ</b> |
|-----------------|

Mán. Þri. Mið. Fim. Fös. Lau. Sun.

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### YTRI ASKJA – 100 MG TÖFLUR (ÞYNNUR OG GLAS)

#### 1. HEITI LYFS

Palbociclib Viartis 100 mg filmuhúðaðar töflur  
palbociclib

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 100 mg palbociclib.

#### 3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

21 filmuhúðuð tafla  
63 filmuhúðaðar töflur  
21 × 1 filmuhúðaðar töflur  
63 × 1 filmuhúðaðar töflur  
100 filmuhúðaðar töflur

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

#### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

|                  |                              |
|------------------|------------------------------|
| EU/1/26/2039/007 | 21 tafla (þynna)             |
| EU/1/26/2039/008 | 63 töflur (þynna)            |
| EU/1/26/2039/009 | 21 tafla (stakskammtaþynna)  |
| EU/1/26/2039/010 | 63 töflur (stakskammtaþynna) |
| EU/1/26/2039/011 | 21 tafla (dagatalsþynna)     |
| EU/1/26/2039/012 | 100 töflur (glas)            |

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Palbociclib Viatris 100 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

### GLASAMÍÐI – 100 MG TÖFLUR (með ytri öskju)

#### 1. HEITI LYFS

Palbociclib Viatri 100 mg filmuhúðaðar töflur  
palbociclib

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 100 mg palbociclib.

#### 3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla  
100 filmuhúðaðar töflur

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

#### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

#### 10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/26/2039/012      100 töflur (glas)

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI****17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI****18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

|                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM</b><br><b>ÞYNNA – 100 MG TÖFLUR</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                      |
|----------------------|
| <b>1. HEITI LYFS</b> |
|----------------------|

Palbociclib Viatriis 100 mg töflur  
palbociclib

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA</b> |
|----------------------------------|

Viatriis Limited

|                               |
|-------------------------------|
| <b>3. FYRNINGARDAGSETNING</b> |
|-------------------------------|

EXP

|                     |
|---------------------|
| <b>4. LOTUNÚMER</b> |
|---------------------|

Lot

|                 |
|-----------------|
| <b>5. ANNAÐ</b> |
|-----------------|

|                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM<br/>STAKSKAMMTAÞYNNNA – 100 MG TÖFLUR</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                      |
|----------------------|
| <b>1. HEITI LYFS</b> |
|----------------------|

Palbociclib Viatriis 100 mg töflur  
palbociclib

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA</b> |
|----------------------------------|

Viatriis Limited

|                               |
|-------------------------------|
| <b>3. FYRNINGARDAGSETNING</b> |
|-------------------------------|

EXP

|                     |
|---------------------|
| <b>4. LOTUNÚMER</b> |
|---------------------|

Lot

|                 |
|-----------------|
| <b>5. ANNAÐ</b> |
|-----------------|

|                                                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM</b><br><b>DAGATALSPYNNA – 100 MG TÖFLUR</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                      |
|----------------------|
| <b>1. HEITI LYFS</b> |
|----------------------|

Palbociclib Viatriis 100 mg töflur  
palbociclib

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA</b> |
|----------------------------------|

Viatriis Limited

|                               |
|-------------------------------|
| <b>3. FYRNINGARDAGSETNING</b> |
|-------------------------------|

EXP

|                     |
|---------------------|
| <b>4. LOTUNÚMER</b> |
|---------------------|

Lot

|                 |
|-----------------|
| <b>5. ANNAÐ</b> |
|-----------------|

Mán. Þri. Mið. Fim. Fös. Lau. Sun.

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### YTRI ASKJA – 125 MG TÖFLUR (ÞYNNUR OG GLAS)

#### 1. HEITI LYFS

Palbociclib Viartis 125 mg filmuhúðaðar töflur  
palbociclib

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 125 mg palbociclib.

#### 3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

21 filmuhúðuð tafla  
63 filmuhúðaðar töflur  
21 × 1 filmuhúðaðar töflur  
63 × 1 filmuhúðaðar töflur  
100 filmuhúðaðar töflur

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

#### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

|                  |                              |
|------------------|------------------------------|
| EU/1/26/2039/013 | 21 tafla (þynna)             |
| EU/1/26/2039/014 | 63 töflur (þynna)            |
| EU/1/26/2039/015 | 21 tafla (stakskammtaþynna)  |
| EU/1/26/2039/016 | 63 töflur (stakskammtaþynna) |
| EU/1/26/2039/017 | 21 tafla (dagatalsþynna)     |
| EU/1/26/2039/018 | 100 töflur (glas)            |

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Palbociclib Viatris 125 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

### GLASAMÍÐI – 125 MG TÖFLUR (með ytri öskju)

#### 1. HEITI LYFS

Palbociclib Viartis 125 mg filmuhúðaðar töflur  
palbociclib

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 125 mg palbociclib.

#### 3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla  
100 filmuhúðaðar töflur

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

#### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

#### 10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/26/2039/018      100 töflur (glas)

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI****17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI****18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

|                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM</b><br><b>ÞYNNA – 125 MG TÖFLUR</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                      |
|----------------------|
| <b>1. HEITI LYFS</b> |
|----------------------|

Palbociclib Viatriis 125 mg töflur  
palbociclib

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA</b> |
|----------------------------------|

Viatriis Limited

|                               |
|-------------------------------|
| <b>3. FYRNINGARDAGSETNING</b> |
|-------------------------------|

EXP

|                     |
|---------------------|
| <b>4. LOTUNÚMER</b> |
|---------------------|

Lot

|                 |
|-----------------|
| <b>5. ANNAD</b> |
|-----------------|

|                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM<br/>STAKSKAMMTAÞYNNA – 125 MG TÖFLUR</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                      |
|----------------------|
| <b>1. HEITI LYFS</b> |
|----------------------|

Palbociclib Viatriis 125 mg töflur  
palbociclib

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA</b> |
|----------------------------------|

Viatriis Limited

|                               |
|-------------------------------|
| <b>3. FYRNINGARDAGSETNING</b> |
|-------------------------------|

EXP

|                     |
|---------------------|
| <b>4. LOTUNÚMER</b> |
|---------------------|

Lot

|                 |
|-----------------|
| <b>5. ANNAÐ</b> |
|-----------------|

|                                                                                                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM<br/>DAGATALSPYNNNA – 125 MG TÖFLUR</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                      |
|----------------------|
| <b>1. HEITI LYFS</b> |
|----------------------|

Palbociclib Viatriis 125 mg töflur  
palbociclib

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA</b> |
|----------------------------------|

Viatriis Limited

|                               |
|-------------------------------|
| <b>3. FYRNINGARDAGSETNING</b> |
|-------------------------------|

EXP

|                     |
|---------------------|
| <b>4. LOTUNÚMER</b> |
|---------------------|

Lot

|                 |
|-----------------|
| <b>5. ANNAÐ</b> |
|-----------------|

Mán. Þri. Mið. Fim. Fös. Lau. Sun.

## **B. FYLGISEDILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

**Palbociclib Viatris 75 mg filmuhúðaðar töflur**  
**Palbociclib Viatris 100 mg filmuhúðaðar töflur**  
**Palbociclib Viatris 125 mg filmuhúðaðar töflur**  
palbociclib

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Palbociclib Viatris og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Palbociclib Viatris
3. Hvernig nota á Palbociclib Viatris
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Palbociclib Viatris
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### 1. Upplýsingar um Palbociclib Viatris og við hverju það er notað

Palbociclib Viatris er krabbameinslyf sem inniheldur virka efnið palbociclib.

Palbociclib verkar á þann hátt að það hamlar próteinum sem kallast cýclín-háðir kínasar 4 og 6, sem stjórna frumuvexti og -skiptingu. Hömlun þessara próteina getur hægt á vexti krabbameinsfrumna og þannig tafið framþróun krabbameins.

Palbociclib Viatris er notað til að meðhöndla sjúklinga með ákveðnar tegundir brjóstakrabbameins (hormónaviðtakajákvætt, húðþekjuvaxtarþáttaviðtaka 2-neikvætt) sem hefur dreifst út fyrir upprunalegt æxli og/eða dreift sér í önnur líffæri. Það er gefið ásamt arómatasahemlum eða fulvestranti, þau lyf eru notuð sem hormónalyf í krabbameinsmeðferðum.

### 2. Áður en byrjað er að nota Palbociclib Viatris

#### Ekki má nota Palbociclib Viatris

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir palbociclibi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- forðast skal notkun lyfja sem innihalda jóhannesarjurt, jurtalyf sem notað er til að meðhöndla vægt þunglyndi og kvíða, ásamt Palbociclib Viatris.

#### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Palbociclib Viatris er notað.

Palbociclib Viatris getur valdið fækkun hvítra blóðkorna og þannig veikt ónæmiskerfið. Því getur verið aukin hætt á sýkingum samhliða töku Palbociclib Viatris.

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum ef vart verður við einkenni sýkingar, svo sem hroll eða hita.

Reglulega verða teknar blóðprufur meðan á meðferð stendur svo hægt sé að sjá hvort Palbociclib Viatris hafi áhrif á blóðfrumur þínar (hvít blóðkorn, rauð blóðkorn og blóðflögur).

Palbociclib Viatris getur valdið blóðtappa í bláæðum. Láttu læknum, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita ef þú finnur fyrir merkjum eða einkennum um blóðtappa í bláæðum, svo sem verk eða stirðleika, þrota og roða í fótlegg (eða handlegg), verk fyrir brjósti, mæði eða vægum svima.

Palbociclib Viatris getur valdið alvarlegri eða lífshættulegri bólgu í lungum meðan á meðferð stendur, sem getur leitt til dauða. Láttu heilbrigðisstarfsmann strax vita ef þú ert með ný eða versnandi einkenni sem eru meðal annars:

- öndunarerfiðleikar eða mæði
- þurr hósti
- verkur fyrir brjósti

### **Börn og unglingar**

Palbociclib Viatris er ekki ætlað til notkunar hjá börnum og unglingum (yngri en 18 ára).

### **Notkun annarra lyfja samhliða Palbociclib Viatris**

Látið læknum eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Palbociclib Viatris getur haft áhrif á verkun annarra lyfja.

Eftirtalin lyf geta sérstaklega aukið hættu á aukaverkunum af Palbociclib Viatris:

- Lópinavír, indínavír, nelfínavír, rítónavír, telaprevír og saquínavír, sem notuð eru gegn HIV-sýkingu/alnæmi.
- Klarítrómýsín og telítrómýsín, sýklalyf sem notuð eru við bakteríusýkingum.
- Voríkónazól, ítrakónazól, ketókónazól og pósakónazól, lyf sem notuð eru við sveppasýkingum.
- Nefazódón, notað við þunglyndi.

Aukin hættu er á aukaverkunum eftirfarandi lyfja þegar þau eru notuð samhliða Palbociclib Viatris:

- Kínídín, sem er oftast notað til að meðhöndla hjartsláttartruflanir.
- Kolsísín, sem er notað til að meðhöndla þvagsýrugigt.
- Pravastatín, simvastatín, atorvastatín, flúvastatín og rósúvastatín, sem eru notuð til að meðhöndla hátt kólesteról.
- Súlfasalazín, sem er notað til að meðhöndla liðagigt.
- Alfentaníl sem er notað til svæfingar í skurðaðgerðum; fentanýl sem er notað til verkjastillingar fyrir aðgerðir sem og til svæfingar.
- Ciklósporín, everólímus, takrólímus og sírólímus, sem eru notuð til að hindra höfnun við líffæraígræðslur.
- Díhýdróergótamín og ergótamín, sem eru notuð til að meðhöndla mígreni.
- Pímósíð sem er notað til að meðhöndla geðklofa og langvinnt geðrof.

Eftirtalin lyf geta dregið úr verkun Palbociclib Viatris:

- Karbamazepín og fenýtóín, sem eru notuð til að stöðva krampa eða flog.
- Enzalutamíð, notað til að meðhöndla blöðruhálskrabbamein.
- Rífampín, notað við berklum.
- Jóhannesarjurt, jurtalyf notað til meðferðar við vægu þunglyndi og kvíða.

### **Notkun Palbociclib Viatris með mat eða drykk**

Nota má Palbociclib Viatris töflur með eða án matar.

Forðast skal að neyta greipaldins og greipaldinsafa meðan verið er að taka Palbociclib Viatris því það getur aukið á aukaverkanir Palbociclib Viatris.

### **Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi**

Palbociclib Viatris á ekki að nota á meðgöngu.

Konur eiga að forðast að verða barnshafandi meðan á meðferð með Palbociclib Viatris stendur.

Konur og makar kvenna sem hugsanlegt er að geti orðið þungaðar þurfa að ræða um getnaðarvarnir við lækinn.

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Konur á barneignaraldri sem fá þetta lyf eða karlkyns makar þeirra verða að nota öruggar getnaðarvarnir (t.d. tvöfalda vörn eins og verju og hettu). Slíka vörn skal nota á meðan á meðferðinni stendur en auk þess eiga konur að nota vörn í að minnsta kosti 3 vikur eftir lok meðferðar og karlar í að minnsta kosti 14 vikur eftir lok meðferðar.

#### Brjóstagjöf

Konur sem hafa barn á brjósti eiga ekki að taka Palbociclib Viatris. Ekki er þekkt hvort Palbociclib Viatris skilst út í brjóstamjól.

#### Frjósemi

Palbociclib getur dregið úr frjósemi hjá körlum.

Af þeim sökum ættu karlmenn að íhuga frýstingu sæðis áður en meðferð með Palbociclib Viatris er hafin.

### **Akstur og notkun véla**

Þreyta er mjög algeng aukaverkun Palbociclib Viatris. Ef vart verður óvenjulega mikillar þreytu skal gæta varúðar við akstur eða notkun véla.

### **Palbociclib Viatris inniheldur laktósa**

Lyfið inniheldur laktósa (sem finnst í mjólk og mjólkurvörum). Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

## **3. Hvernig nota á Palbociclib Viatris**

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur af Palbociclib Viatris er 125 mg einu sinni á dag í 3 vikur, eftir það er ekkert Palbociclib Viatris tekið í 1 viku. Lækinn þinn mun segja þér hve margar töflur af Palbociclib Viatris þú þarft að taka.

Ef þú finnur fyrir ákveðnum aukaverkunum meðan þú tekur Palbociclib Viatris (sjá kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“) mun lækinn þinn hugsanlega minnka skammtinn eða stöðva meðferðina, annaðhvort tímabundið eða fyrir fullt og allt. Skammtinn má minnka í annan hvorn styrkleikann 100 mg eða 75 mg.

Palbociclib Viatris á að taka einu sinni á dag um það bil á sama tíma dag hvern, með eða án matar.

Töflurnar á að gleypa í heilu lagi með glasi af vatni. Ekki má tyggja eða mylja töflurnar. Ekki má skipta töflunum áður en þeim er kyngt. Ekki skal taka inn töflu ef hún er brotin, sprungin eða ekki heil að öðru leyti.

### **Ef tekinn er stærri skammtur af Palbociclib Viatris en mælt er fyrir um**

Ef þú hefur tekið of mikið af Palbociclib Viatris skaltu leita læknis eða fara á sjúkrahús tafarlaust. Bráð læknismeðferð kann að vera nauðsynleg.

Taktu umbúðirnar og þennan fylgiseðil með svo lækinn viti hvaða lyf þú hefur verið að taka.

### **Ef gleymist að taka Palbociclib Viatris**

Ef þú missir úr skammt eða kastar upp skaltu taka næsta skammt samkvæmt áætlun. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp töflu sem gleymst hefur að taka.

### **Ef hætt er að nota Palbociclib Viatris**

Ekki hætta að taka Palbociclib Viatris nema lækinn gefi þér fyrirmæli um það.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hafið tafarlaust samband við lækinn ef einhver eftirtalinna einkenna koma fram:

- hiti, hrollur, slappleiki, mæði, blæðing eða marblettir af litlu tilefni sem geta verið merki um alvarlegan blóðkvilla.
- öndunarerfiðleikar, þurr hósti eða verkur fyrir brjósti sem geta verið merki um bólgu í lungum.
- sársaukafullur þroti í fótlegg, verkur fyrir brjósti, hröð öndun eða hraður hjartsláttur vegna þess að það geta verið merki um blóðtappa í bláæð (sem getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum).

Aðrar aukaverkanir af Palbociclib Viatris geta verið:

### **Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):**

- Sýkingar
- Fækkun á hvítum blóðkornum, rauðum blóðkornum og blóðflögum
- Þreytutilfinning
- Minnkuð matarlyst
- Bólga í munni og vörum (munnbólga), ógleði, uppköst, niðurgangur
- Útbrot
- Hárlos
- Slappleiki
- Hiti
- Óeðlilegar niðurstöður úr lifrarprófum
- Þurr húð

### **Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):**

- Hiti ásamt fækkun á hvítum blóðkornum (daufkyrningafæð með hita)
- Þokusýn, aukin táramyndun, augnþurrkur
- Breyting á bragðskyni (bragðskynstruflanir)
- Blóðnasir

- Roði, verkur, flögnun, þroti og blöðrumyndun í lófum og/eða á iljum (hand- og fótaheilkenni (Palmar-Plantar Erythrodysaesthesia Syndrome [PPES]))
- Óeðlilegar niðurstöður blóðrannsóknna á nýrum (mikið magn kreatínins í blóði)

#### **Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):**

- Bólga í húð sem veldur rauðum hreistruðum blettum og kemur hugsanlega fram ásamt liðverkjum og hita (staðbundinn helluroði (Cutaneous Lupus Erythematosus [CLE])).
- Viðbrögð á húð sem valda rauðum blettum eða flekkjum á húð og geta litið út eins og skotskífa eða „skotmark“ með dökkrauðri miðju umluktri fólari rauðum hringjum (regnbogaroði).

#### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

### **5. Hvernig geyma á Palbociclib Viatris**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnunni og öskjunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök geymsluskilyrði.

Ekki skal nota lyfið ef pakkningin er skemmd eða ber þess merki að átt hafi verið við hana.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

### **6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**

#### **Palbociclib Viatris inniheldur**

- Virka innihaldsefnið er palbociclib. Palbociclib Viatris filmuhúðaðar töflur fást í mismunandi styrkleikum:
  - Palbociclib Viatris 75 mg filmuhúðaðar töflur: Hver tafla inniheldur 75 mg af palbociclibi.
  - Palbociclib Viatris 100 mg filmuhúðaðar töflur: Hver tafla inniheldur 100 mg af palbociclibi.
  - Palbociclib Viatris 125 mg filmuhúðaðar töflur: Hver tafla inniheldur 125 mg af palbociclibi.
- Önnur innihaldsefni eru:  
Töflukjarni: örkristallaður sellulósi, laktósaeinhýdrat, krosspóvidon, askorbínsýra, vatnsfrí kísilkvoða, magnesíumsterat (sjá kafla 2 „Palbociclib Viatris inniheldur laktósa“).

Filmuhúð:

Palbociclib Viatris 75 mg: hýprómellósi (E464), titantvíoxíð (E171), tríasetín (E 1518), rautt járnnoxíð (E172), svart járnnoxíð (E172).

Palbociclib Viatris 100 mg: hýprómellósi (E464), titantvíoxíð (E171), tríasetín (E 1518), indigótín (E132), gult járnnoxíð (E172).

Palbociclib Viatris 125 mg: hýprómellósi (E464), títantvíoxíð (E171), tríasetín (E 1518), rautt járnóxið (E172), svart járnóxið (E172).

## Lýsing á útliti Palbociclib Viatris og pakkningastærðir

### Palbociclib Viatris 75 mg töflur

Fjólubláar, kringlóttar, tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur með sniðbrún u.þ.b. 9,6 mm í þvermál, þrykkar með „V“ á annarri hliðinni og „PL1“ á hinna hliðinni.

### Palbociclib Viatris 100 mg töflur

Grænar, sporöskjulaga, tvíkúptar filmuhúðaðar töflur með sniðbrún, u.þ.b. 14,4 mm × 7,4 mm, þrykkar með „V“ á annarri hliðinni og „PL2“ á hinna hliðinni.

### Palbociclib Viatris 125 mg töflur

Fjólubláar, sporöskjulaga, tvíkúptar filmuhúðaðar töflur með sniðbrún, u.þ.b. 15,5 mm × 8,4 mm, þrykkar með „V“ á annarri hliðinni og „PL3“ á hinna hliðinni.

### Pakkningastærðir

Palbociclib Viatris 75 mg, 100 mg og 125 mg er fáanlegt í:

- OPA/ál/PVC/ál þynnupakkningum með 21 eða 63 töflum; OPA/ál/PVC/ál stakskammtaþynnupakkningum með 21 × 1 eða 63 × 1 töflum í dagatalsþynnupakkningu með 21 töflu.
- Hvítu ógegnsæju HDPE glasi með hvítu ógegnsæju skrúfloki úr pólýprópýleni með barnalæsingu, álhitaínnsigli með þurrkefni sem inniheldur 100 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### **Markaðsleyfishafi**

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

### **Framleiðandi**

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

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva\***

Viatris UAB  
Tel: +370 5 205 1288

#### **България**

Майлан ЕООД  
Тел.: +359 2 44 55 400

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

**Danmark\***

Viatri ApS  
Tlf.: +45 28 11 69 32

**Deutschland**

Viatri Healthcare GmbH  
Tel: +49 800 0700 800

**Eesti\***

Viatri OÜ  
Tel: + 372 6363 052

**Ελλάδα**

Viatri Hellas Ltd  
Τηλ: +30 2100 100 002

**España**

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

**France\***

Viatri Santé  
Tél: +33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Viatri Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Ísland\***

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Viatri Italia S.r.l.  
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

**Κύπρος**

GPA Pharmaceuticals Ltd  
Τηλ: +357 22863100

**Latvija\***

Viatri SIA  
Tel: +371 676 055 80

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge\***

Viatri AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

**Österreich\***

Viatri Austria GmbH  
Tel: +43 1 86390

**Polska**

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

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: + 351 214 127 200

**România**

BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland\***

Viatri Oy  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige\***

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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <https://www.ema.europa.eu>.