

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Palbociclib Viatris 75 mg compresse rivestite con film
Palbociclib Viatris 100 mg compresse rivestite con film
Palbociclib Viatris 125 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Palbociclib Viatris 75 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 75 mg di palbociclib.

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 60 mg di lattosio (come monoidrato).

Palbociclib Viatris 100 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di palbociclib.

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 80 mg di lattosio (come monoidrato).

Palbociclib Viatris 125 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 125 mg di palbociclib.

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 101 mg di lattosio (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Palbociclib 75 mg compresse rivestite con film

Una compressa di forma rotonda, biconvessa, con bordi smussati, rivestita con film di colore viola, di circa 9,6 mm di diametro, con la scritta "V" su un lato e "PL1" sull'altro lato.

Palbociclib 100 mg compresse rivestite con film

Una compressa di forma ovale, biconvessa, con bordi smussati, rivestita con film di colore verde, di dimensioni approssimative di 14,4 mm × 7,4 mm, con la scritta "V" su un lato e "PL2" sull'altro lato.

Palbociclib 125 mg compresse rivestite con film

Una compressa di forma ovale, biconvessa, con bordi smussati, rivestita con film di colore viola, di dimensioni approssimative di 15,5 mm × 8,4 mm, con la scritta "V" su un lato e "PL3" sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Palbociclib Viatris è indicato per il trattamento del carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico positivo ai recettori ormonali (HR) e negativo al recettore del fattore di crescita epidermico umano 2 (HER2).

- in associazione ad un inibitore dell'aromatasi;
- in associazione a fulvestrant in donne che hanno ricevuto una terapia endocrina precedente (vedere paragrafo 5.1).

In donne in pre- o perimenopausa, la terapia endocrina deve essere associata ad un agonista dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (LHRH).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Palbociclib Viatris deve essere avviato e supervisionato da un medico esperto nell'utilizzo di medicinali antineoplastici.

Posologia

La dose raccomandata è di 125 mg di palbociclib una volta al giorno per 21 giorni consecutivi seguiti da 7 giorni di riposo (schedula 3/1), in modo da costituire un ciclo di 28 giorni. Il trattamento con Palbociclib Viatris deve proseguire fino a quando il paziente ne trae beneficio clinico o fino alla comparsa di tossicità inaccettabile.

Quando somministrato insieme a palbociclib, l'inibitore dell'aromatasi deve essere somministrato seguendo lo schema posologico riportato nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. Il trattamento nelle donne in pre/perimenopausa con l'associazione palbociclib più un inibitore dell'aromatasi deve essere sempre associato all'assunzione di un agonista LHRH (vedere paragrafo 4.4).

Quando somministrato insieme a palbociclib, la dose raccomandata di fulvestrant è di 500 mg somministrato per via intramuscolare nei giorni 1, 15, 29, e successivamente una volta al mese. Consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di fulvestrant. Prima dell'inizio del trattamento con l'associazione palbociclib più fulvestrant e per tutta la durata della terapia, le donne in pre/perimenopausa devono essere trattate con agonisti dell'LHRH secondo la pratica clinica locale.

I pazienti devono essere incoraggiati ad assumere la dose approssimativamente alla stessa ora ogni giorno. Se il paziente vomita o salta una dose, non deve assumere una dose supplementare nella stessa giornata. La dose prescritta successiva deve essere assunta alla solita ora.

Aggiustamenti della dose

La modifica della dose di Palbociclib Viatris è raccomandata in base alla sicurezza e alla tollerabilità individuali.

La gestione di alcune reazioni avverse può richiedere interruzioni temporanee/rinvii della dose e/o riduzioni della dose, oppure l'interruzione permanente, come da programmi di riduzione della dose riportati nelle Tabelle 1, 2 e 3 (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Tabella 1. Modifiche della dose di Palbociclib Viatris raccomandate in caso di reazioni avverse

Livello della dose	Dose
Dose raccomandata	125 mg/die
Prima riduzione della dose	100 mg/die
Seconda riduzione della dose	75 mg/die*

* Se è necessaria un'ulteriore riduzione della dose al di sotto di 75 mg/die, interrompere definitivamente il trattamento.

È necessario monitorare i valori dell'emocromo prima dell'inizio della terapia con Palbociclib Viatris e all'inizio di ciascun ciclo, nonché al Giorno 15 dei primi 2 cicli, e quando clinicamente indicato.

Nei pazienti che nel corso dei primi 6 cicli manifestano una neutropenia di grado non superiore a 1 o 2, monitorare per i cicli successivi i valori dell'emocromo prima dell'inizio del ciclo, ogni 3 mesi e quando clinicamente indicato.

Per ricevere Palbociclib Viatris, sono raccomandate conte assolute dei neutrofili (ANC) $\geq 1\ 000/\text{mm}^3$ e conte piastriniche $\geq 50\ 000/\text{mm}^3$.

Tabella 2. Modifica e gestione della dose di Palbociclib Viatris - Tossicità ematologiche

Grado CTCAE	Modifiche della dose
Grado 1 o 2	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
Grado 3 ^a	<p><u>Giorno 1 del ciclo:</u> Sospendere Palbociclib Viatris fino a che la tossicità torna al Grado ≤ 2 e ripetere l'emocromo entro 1 settimana. Quando la tossicità torna al Grado ≤ 2, iniziare il ciclo successivo alla <i>stessa dose</i>.</p> <p><u>Giorno 15 dei primi 2 cicli:</u> Se al Giorno 15 è di Grado 3, continuare Palbociclib Viatris alla <i>stessa dose</i> per completare il ciclo e ripetere l'emocromo al Giorno 22. Se al Giorno 22 è di Grado 4, attenersi alle indicazioni sull'aggiustamento della dose per il Grado 4 riportate di seguito.</p> <p>Prendere in considerazione la riduzione di dose nel caso in cui il recupero da una neutropenia di Grado 3 o da una neutropenia di Grado 3 ricorrente al Giorno 1 dei cicli successivi richieda più tempo (> 1 settimana).</p>
ANC ^b di Grado 3 (da < 1 000 a 500/mm ³) + febbre $\geq 38,5$ °C e/o infezione	In qualsiasi momento: Sospendere Palbociclib Viatris fino a che la tossicità torna al Grado ≤ 2 . Riprendere il trattamento alla dose inferiore.
Grado 4 ^a	In qualsiasi momento: Sospendere Palbociclib Viatris fino a che la tossicità torna al Grado ≤ 2 . Riprendere il trattamento alla dose inferiore.

Classificazione secondo CTCAE 4.0.

ANC = conta assoluta dei neutrofilii; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events;

LLN = limite inferiore di normalità.

^a La tabella si applica a tutte le reazioni avverse ematologiche tranne la linfopenia (a meno che non sia associata a eventi clinici, ad esempio infezioni opportunistiche).

^b ANC: Grado 1: ANC < LLN - 1 500/mm³; Grado 2: ANC 1 000 - < 1 500/mm³; Grado 3: ANC 500 - < 1 000/mm³; Grado 4: ANC < 500/mm³.

Tabella 3. Modifica e gestione della dose di Palbociclib Viatris - Tossicità non ematologiche

Grado CTCAE	Modifiche della dose
Grado 1 o 2	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
Tossicità non ematologica di Grado ≥ 3 (se persiste nonostante il trattamento medico di supporto)	Sospendere fino a quando i sintomi non si riducono a: Grado ≤ 1 ; Grado ≤ 2 (se non considerato un rischio per la sicurezza del paziente) Riprendere il trattamento alla dose inferiore.

Classificazione secondo CTCAE 4.0.

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events.

Il trattamento con Palbociclib Viatris deve essere interrotto definitivamente nei pazienti con severa malattia polmonare interstiziale (ILD)/polmonite (vedere paragrafo 4.4).

Popolazioni speciali

Anziani

Non è necessario un aggiustamento della dose di Palbociclib Viatris in pazienti ≥ 65 anni di età (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non è necessario un aggiustamento della dose di Palbociclib Viatris nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (Child-Pugh classe A e B). Per i pazienti con insufficienza epatica severa (Child-Pugh classe C), la dose raccomandata di Palbociclib Viatris è 75 mg una volta al giorno secondo la Schedula 3/1 (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione renale

Non è necessario un aggiustamento della dose di Palbociclib Viatris nei pazienti con compromissione renale lieve, moderata o severa (clearance della creatinina $[CrCl] \geq 15$ mL/min). Per pazienti che richiedono emodialisi non sono disponibili dati sufficienti per fornire alcuna raccomandazione sull'aggiustamento della dose in questa popolazione di pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

Non c'è un uso rilevante di Palbociclib Viatris nella popolazione pediatrica per il trattamento del carcinoma mammario. L'efficacia di Palbociclib Viatris nei bambini e negli adolescenti < 18 anni di età non è stata dimostrata. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2.

Modo di somministrazione

Palbociclib Viatris è per uso orale. Le compresse possono essere assunte con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2). Palbociclib non deve essere assunto con pompelmo o succo di pompelmo (vedere paragrafo 4.5).

Le compresse di Palbociclib Viatris devono essere ingerite intere (non devono essere masticate, frantumate o divise prima di essere deglutite). Non deve essere ingerita alcuna compressa che sia rotta, danneggiata o comunque non integra.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Uso di preparati contenenti erba di San Giovanni (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Donne in pre/perimenopausa

L'ablazione ovarica o la soppressione ovarica con un agonista dell'LHRH è obbligatoria quando alle donne in pre/perimenopausa viene somministrato palbociclib in associazione ad un inibitore dell'aromatasi, a causa del meccanismo di azione degli inibitori dell'aromatasi. Palbociclib in associazione a fulvestrant in donne in pre/perimenopausa è stato studiato solo in associazione ad un agonista dell'LHRH.

Malattia viscerale critica

L'efficacia e la sicurezza di palbociclib non sono state studiate nei pazienti con malattia viscerale critica (vedere paragrafo 5.1).

Disturbi ematologici

È raccomandata l'interruzione della somministrazione, la riduzione della dose o il rinvio nell'iniziare i cicli di trattamento nei pazienti che sviluppano neutropenia di Grado 3 o 4. Deve essere effettuato un monitoraggio adeguato (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Malattia polmonare interstiziale (ILD)/polmonite

Possono verificarsi casi severi, potenzialmente letali o letali di ILD e/o polmonite in pazienti trattati con palbociclib quando questo viene assunto in combinazione con la terapia endocrina.

Nel corso degli studi clinici (PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3), l'1,4% dei pazienti trattati con palbociclib ha sviluppato ILD/polmonite di vario grado, lo 0,1% ha sviluppato ILD/polmonite di grado 3, mentre non sono stati riportati casi di grado 4 o di decesso.

Ulteriori casi di ILD/polmonite sono stati osservati nel setting post-commercializzazione, con casi di decesso (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere monitorati per rilevare eventuali sintomi polmonari indicativi di ILD/polmonite (ad esempio ipossia, tosse, dispnea). Nei pazienti che mostrano la comparsa o il peggioramento di sintomi respiratori e che si sospetta abbiano sviluppato ILD/polmonite, palbociclib deve essere sospeso immediatamente e il paziente deve essere esaminato. Il trattamento con palbociclib deve essere interrotto definitivamente nei pazienti con ILD o polmonite severe (vedere paragrafo 4.2).

Infezioni

Dal momento che palbociclib ha proprietà mielosoppressive, può predisporre i pazienti alle infezioni.

Un più alto tasso di infezioni è stato riscontrato nelle pazienti che hanno ricevuto palbociclib negli studi clinici randomizzati rispetto a quelle trattate nei rispettivi bracci di confronto. Si sono verificate infezioni di Grado 3 e Grado 4 rispettivamente nel 5,6% e nello 0,9% delle pazienti trattate con palbociclib in qualsiasi combinazione (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di infezione e trattati come clinicamente appropriato (vedere paragrafo 4.2).

I medici devono informare i pazienti di segnalare tempestivamente eventuali episodi di febbre.

Tromboembolia venosa

Sono stati riferiti eventi tromboembolici venosi in pazienti trattati con palbociclib (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di trombosi venosa profonda ed embolia polmonare e trattati in modo appropriato dal punto di vista clinico.

Compromissione epatica

Palbociclib deve essere somministrato con cautela nei pazienti con insufficienza epatica moderata o severa, monitorando attentamente eventuali segni di tossicità (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Compromissione renale

Palbociclib deve essere somministrato con cautela nei pazienti con insufficienza renale moderata o severa, monitorando attentamente eventuali segni di tossicità (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Trattamento concomitante con inibitori o induttori del CYP3A4

I potenti inibitori del CYP3A4 possono determinare un aumento della tossicità (vedere paragrafo 4.5). L'uso concomitante di potenti inibitori del CYP3A durante il trattamento con palbociclib deve essere evitato. La co-somministrazione deve essere presa in considerazione solo dopo attenta valutazione dei benefici e dei rischi potenziali. Se non è possibile evitare la co-somministrazione con un forte inibitore del CYP3A, ridurre la dose di palbociclib a 75 mg una volta al giorno. Quando il forte inibitore viene interrotto, la dose di palbociclib deve essere aumentata (dopo 3-5 emivite dell'inibitore) alla dose che

era utilizzata prima dell'inizio della somministrazione del forte inibitore del CYP3A (vedere paragrafo 4.5).

La co-somministrazione di induttori del CYP3A può portare a riduzione dell'esposizione di palbociclib e di conseguenza ad un rischio di mancata efficacia. Pertanto, l'uso concomitante di palbociclib con forti induttori del CYP3A4 deve essere evitato. Non è necessario alcun aggiustamento della dose in caso di somministrazione concomitante di palbociclib con induttori moderati del CYP3A (vedere paragrafo 4.5).

Donne in età fertile o loro partner

Le donne in età fertile o i loro partner di sesso maschile devono utilizzare un metodo di contraccezione altamente efficace durante l'assunzione di palbociclib (vedere paragrafo 4.6).

Lattosio

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Palbociclib viene metabolizzato principalmente dal CYP3A e dall'enzima sulfotransferasi (SULT) SULT2A1.

In vivo, palbociclib è un debole inibitore tempo-dipendente del CYP3A.

Effetti di altri medicinali sulla farmacocinetica di palbociclib

Effetto degli inibitori del CYP3A

La somministrazione concomitante di dosi ripetute da 200 mg di itraconazolo con una dose singola da 125 mg di palbociclib ha aumentato l'esposizione totale (AUC_{inf}) e la concentrazione di picco (C_{max}) di palbociclib rispettivamente di circa l'87% e il 34%, rispetto ad una dose unica di palbociclib da 125 mg somministrata da sola.

Deve essere evitato l'uso concomitante di forti inibitori del CYP3A compresi, ma non limitatamente a: claritromicina, indinavir, itraconazolo, ketoconazolo, lopinavir/ritonavir, nefazodone, nelfinavir, posaconazolo, saquinavir, telaprevir, telitromicina, voriconazolo e pompelmo o succo di pompelmo (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Non è necessario un aggiustamento della dose per inibitori del CYP3A lievi e moderati.

Effetto degli induttori del CYP3A

La somministrazione concomitante di dosi ripetute da 600 mg di rifampicina con una dose singola da 125 mg di palbociclib ha ridotto l' AUC_{inf} e la C_{max} di palbociclib rispettivamente dell'85% e del 70%, rispetto ad una dose unica di palbociclib da 125 mg somministrata da sola.

Deve essere evitato l'uso concomitante di forti induttori del CYP3A compresi, ma non limitatamente a: carbamazepina, enzalutamide, fenitoina, rifampicina ed erba di San Giovanni (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

La somministrazione concomitante di dosi multiple giornaliere da 400 mg di modafinil, un induttore moderato del CYP3A, con una dose singola di palbociclib da 125 mg ha ridotto l' AUC_{inf} e la C_{max} di palbociclib rispettivamente del 32% e dell'11%, rispetto ad una dose singola di palbociclib da 125 mg somministrata da sola. Non è necessario un aggiustamento della dose per induttori moderati del CYP3A (vedere paragrafo 4.4).

Effetto degli agenti antiacidi

A digiuno, la somministrazione concomitante di dosi multiple del PPI rabeprazolo con una singola compressa di palbociclib da 125 mg non ha avuto alcun effetto sulla velocità e sull'entità dell'assorbimento di palbociclib rispetto ad una singola compressa di palbociclib da 125 mg somministrata da sola.

Dato l'effetto ridotto sul pH gastrico degli antagonisti dei recettori H2 e degli antiacidi locali rispetto ai PPI, non si prevede alcun effetto clinicamente rilevante degli antagonisti dei recettori H2 o di antiacidi locali sull'esposizione di palbociclib.

Effetti di palbociclib sulla farmacocinetica di altri medicinali

Palbociclib è un inibitore debole, tempo-dipendente del CYP3A ad un dosaggio quotidiano di 125 mg allo stato stazionario. La somministrazione concomitante di dosi multiple di palbociclib con midazolam ha aumentato i valori della AUC_{inf} e della C_{max} di midazolam rispettivamente del 61% e del 37%, rispetto alla somministrazione di midazolam assunto singolarmente.

Può essere necessario ridurre la dose di substrati del CYP3A sensibili con un ristretto indice terapeutico (ad esempio alfentanil, ciclosporina, diidroergotamina, ergotamina, everolimus, fentanil, pimozide, chinidina, sirolimus e tacrolimus) quando co-somministrati con palbociclib, poiché palbociclib può aumentare la loro esposizione.

Interazione farmaco-farmaco tra palbociclib e letrozolo

La valutazione dei dati di interazione farmaco-farmaco derivanti da uno studio clinico in pazienti con carcinoma mammario ha mostrato l'assenza di interazione farmacologica tra palbociclib e letrozolo quando i due medicinali vengono somministrati contemporaneamente.

Effetto di tamoxifene sull'esposizione di palbociclib

I dati di uno studio di interazione farmaco-farmaco in soggetti maschi sani hanno indicato che le esposizioni a palbociclib erano paragonabili quando una dose singola di palbociclib veniva somministrata con dosi multiple di tamoxifene e quando palbociclib veniva somministrato da solo.

Interazione farmaco-farmaco tra palbociclib e fulvestrant

I dati di uno studio clinico in pazienti con carcinoma mammario hanno mostrato l'assenza di interazione farmacologica clinicamente rilevante tra palbociclib e fulvestrant quando i due medicinali sono stati somministrati contemporaneamente.

Interazione farmaco-farmaco tra palbociclib e contraccettivi orali

Non sono stati condotti studi di interazione farmaco-farmaco di palbociclib con contraccettivi orali (vedere paragrafo 4.6).

Studi *in vitro* con trasportatori

Dati da studi *in vitro* indicano che palbociclib inibisce il trasporto mediato dalla glicoproteina-P (P-gp) intestinale e dalla proteina di resistenza del cancro della mammella (BCRP). Pertanto, la somministrazione di palbociclib con medicinali che sono substrati della P-gp (ad esempio, digossina, dabigatran, colchicina) o della BCRP (ad esempio, pravastatina, rosuvastatina, fluvastatina, sulfasalazina) può aumentare il loro effetto terapeutico e le reazioni avverse. Sulla base dei dati *in vitro*, palbociclib può inibire l'attività di trasportatore del trasportatore di cationi organici OCT1 e quindi può aumentare l'esposizione dei farmaci substrati di questo trasportatore (ad esempio, metformina).

Interazione farmaco-farmaco tra palbociclib e statine

L'uso concomitante di palbociclib con statine che sono substrati di CYP3A4 e/o BCRP può aumentare il rischio di rhabdmiolisi a causa dell'aumento della concentrazione plasmatica delle statine. Sono stati segnalati casi di rhabdmiolisi, inclusi casi letali, in seguito alla somministrazione concomitante di palbociclib con simvastatina o atorvastatina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contracezione negli uomini e nelle donne

Le donne in età fertile che assumono questo medicinale, o i loro partner di sesso maschile, devono usare metodi contraccettivi adeguati (ad esempio, contraccezione a doppia barriera) durante la terapia e per almeno 3 settimane o 14 settimane dopo il completamento della terapia, rispettivamente per le donne e per gli uomini (vedere paragrafo 4.5).

Gravidanza

I dati relativi all'uso di palbociclib in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Palbociclib non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Allattamento

Non sono stati condotti studi in esseri umani o animali per valutare l'effetto di palbociclib sulla produzione di latte, la sua presenza nel latte materno o i suoi effetti sul bambino allattato al seno. Non è noto se palbociclib sia escreto nel latte materno. Le pazienti che ricevono palbociclib non devono allattare.

Fertilità

Non ci sono stati effetti sul ciclo estrale (ratti femmina) o su accoppiamento e fertilità nei ratti (maschi o femmine) in studi preclinici sulla riproduzione. Tuttavia, non sono stati ottenuti dati clinici sulla fertilità negli esseri umani. Sulla base dei risultati sugli organi riproduttivi maschili (degenerazione dei tubuli seminiferi nel testicolo, ipospermia dell'epididimo, riduzione della motilità e della densità degli spermatozoi e diminuzione della secrezione della prostata) in studi di sicurezza preclinici, la fertilità maschile può essere compromessa dal trattamento con palbociclib (vedere paragrafo 5.3).

Gli uomini possono pertanto prendere in considerazione la conservazione dello sperma prima di iniziare la terapia con palbociclib.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Palbociclib ha una minima influenza sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, palbociclib può causare stanchezza e i pazienti devono prestare attenzione durante la guida o l'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza complessivo di palbociclib si basa sui dati raccolti da 872 pazienti che hanno ricevuto palbociclib in associazione a terapia endocrina (N = 527 in associazione a letrozolo e N = 345 in associazione a fulvestrant) in studi clinici randomizzati nel carcinoma mammario avanzato o metastatico HR-positivo, HER2-negativo.

Le più comuni ($\geq 20\%$) reazioni avverse di ogni grado riportate in pazienti trattati con palbociclib in studi clinici randomizzati sono state neutropenia, infezioni, leucopenia, stanchezza, nausea, stomatite, anemia, diarrea, alopecia e trombocitopenia. Le più comuni ($\geq 2\%$) reazioni avverse di Grado ≥ 3 per palbociclib sono state neutropenia, leucopenia, infezioni, anemia, aspartato aminotransferasi (AST) aumentata, stanchezza e alanina aminotransferasi (ALT) aumentata.

Riduzioni o modifiche della dose dovute ad una qualsiasi reazione avversa si sono verificate nel 38,4% dei pazienti trattati con palbociclib in studi clinici randomizzati, indipendentemente dall'associazione.

L'interruzione permanente dovuta ad una qualsiasi reazione avversa si è verificata nel 5,2% dei pazienti trattati con palbociclib in studi clinici randomizzati, indipendentemente dall'associazione.

Tabella delle reazioni avverse

La Tabella 4 riporta le reazioni avverse che derivano da un set di dati aggregati da 3 studi randomizzati. La durata mediana del trattamento con palbociclib nell'insieme dei dati aggregati al momento dell'analisi finale della OS è stata di 14,8 mesi.

La Tabella 5 riporta le anomalie di laboratorio osservate in un set di dati aggregati da 3 studi randomizzati.

Le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e per categoria di frequenza. Le categorie di frequenza sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$) e non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine di gravità decrescente.

Tabella 4. Reazioni avverse sulla base del set di dati aggregati da 3 studi randomizzati (N = 872) e durante l'esperienza post-commercializzazione

Classificazione per sistemi e organi Frequenza Termine preferito^a (PT)	Tutti i gradi n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
Infezioni ed infestazioni <i>Molto comune</i> Infezioni ^b	516 (59,2)	49 (5,6)	8 (0,9)
Patologie del sistema emolinfopoietico <i>Molto comune</i> Neutropenia ^c Leucopenia ^d Anemia ^e Trombocitopenia ^f	716 (82,1) 424 (48,6) 258 (29,6) 194 (22,2)	500 (57,3) 254 (29,1) 45 (5,2) 16 (1,8)	97 (11,1) 7 (0,8) 2 (0,2) 4 (0,5)
<i>Comune</i> Neutropenia febbrile	12 (1,4)	10 (1,1)	2 (0,2)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione <i>Molto comune</i> Appetito ridotto	152 (17,4)	8 (0,9)	0 (0,0)
Patologie del sistema nervoso <i>Comune</i> Disgeusia	79 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Patologie dell'occhio <i>Comune</i> Visione annebbiata Lacrimazione aumentata Occhio secco	48 (5,5) 59 (6,8) 36 (4,1)	1 (0,1) 0 (0,0) 0 (0,0)	0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0)
Patologie vascolari <i>Comune</i> Tromboembolia venosa ^j	28 (3,2)	11 (1,3)	7 (0,8)

Classificazione per sistemi e organi Frequenza Termine preferito^a (PT)	Tutti i gradi n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			
<i>Comune</i>			
Epistassi	77 (8,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
ILD/Polmonite ⁱ	12 (1,4)	1 (0,1)	0 (0,0)
Patologie gastrointestinali			
<i>Molto comune</i>			
Stomatite ^g	264 (30,3)	8 (0,9)	0 (0,0)
Nausea	314 (36,0)	5 (0,6)	0 (0,0)
Diarrea	238 (27,3)	9 (1,0)	0 (0,0)
Vomito	165 (18,9)	6 (0,7)	0 (0,0)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			
<i>Molto comune</i>			
Eruzione cutanea ^h	158 (18,1)	7 (0,8)	0 (0,0)
Alopecia	234 (26,8)	N/A	N/A
Cute secca	93 (10,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Comune</i>			
Eritrodisestesia palmo-plantare	16 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Non comune</i>			
Lupus eritematoso cutaneo	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Eritema multiforme	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione			
<i>Molto comune</i>			
Stanchezza	362 (41,5)	23 (2,6)	2 (0,2)
Astenia	118 (13,5)	14 (1,6)	1 (0,1)
Piressia	115 (13,2)	1 (0,1)	0 (0,0)
Esami diagnostici			
<i>Molto comune</i>			
ALT aumentata	92 (10,6)	18 (2,1)	1 (0,1)
AST aumentata	99 (11,4)	25 (2,9)	0 (0,0)
<i>Comune</i>			
Creatinina ematica aumentata	57 (6,5)	3 (0,3)	2 (0,2)

ALT = alanina aminotransferasi; AST = aspartato aminotransferasi; ILD = malattia polmonare interstiziale; N/n = numero di pazienti; N/A = non applicabile.

^a I PT (*preferred terms*) sono elencati secondo MedDRA 17.1.

^b Infezioni include tutti i PT che fanno parte della classificazione per sistemi e organi Infezioni ed infestazioni.

^c Neutropenia include i seguenti PT: Neutropenia, Conta dei neutrofilo diminuita.

^d Leucopenia include i seguenti PT: Leucopenia, Conta dei leucociti diminuita.

^e Anemia include i seguenti PT: Anemia, Emoglobina ridotta, Ematocrito ridotto.

^f Trombocitopenia include i seguenti PT: Trombocitopenia, Conta delle piastrine diminuita.

^g Stomatite include i seguenti PT: Stomatite aftosa, Cheilite, Glossite, Glossodinia, Ulcerazione della bocca, Infiammazione della mucosa, Dolore orale, Disturbo orofaringeo, Dolore orofaringeo, Stomatite.

^h Eruzione cutanea include i seguenti PT: Eruzione cutanea, Esantema maculo-papulare, Esantema pruriginoso, Esantema eritematoso, Esantema papulare, Dermatite, Dermatite acneiforme, Eruzione cutanea tossica.

ⁱ ILD/Polmonite include qualsiasi PT riportato che rientri nella definizione di malattia polmonare interstiziale data dalla Standardised MedDra Query (quesito MedDra standardizzato) (ristretto).

^j Tromboembolia venosa include i seguenti PT: Embolia polmonare, Embolia, Trombosi venosa profonda, Embolia periferica, Trombosi.

Tabella 5. Anomalie di laboratorio osservate in un set di dati aggregati da 3 studi randomizzati (N = 872)

Anomalie di laboratorio	Palbociclib più letrozolo o fulvestrant			Bracci di confronto*		
	Tutti i gradi %	Grado 3 %	Grado 4 %	Tutti i gradi %	Grado 3 %	Grado 4 %
Riduzione WBC	97,4	41,8	1,0	26,2	0,2	0,2
Riduzione neutrofili	95,6	57,5	11,7	17,0	0,9	0,6
Aumento creatinina ematica	95,5	1,6	0,3	86,8	0,0	0,0
Anemia	80,1	5,6	N/A	42,1	2,3	N/A
Riduzione piastrine	65,2	1,8	0,5	13,2	0,2	0,0
Aumento AST	55,5	3,9	0,0	43,3	2,1	0,0
Aumento ALT	46,1	2,5	0,1	33,2	0,4	0,0

WBC = globuli bianchi; AST = aspartato aminotransferasi; ALT = alanina aminotransferasi; N = numero di pazienti; N/A = non applicabile.

Nota: i risultati di laboratorio vengono classificati in base al grado di severità NCI CTCAE versione 4.0.

* letrozolo o fulvestrant

Descrizione di specifiche reazioni avverse

Nel complesso, la neutropenia di qualsiasi grado è stata riportata in 716 (82,1%) pazienti trattati con palbociclib a prescindere dalla combinazione, con neutropenia di Grado 3 riportata in 500 (57,3%) pazienti, e neutropenia di Grado 4 riportata in 97 (11,1%) pazienti (vedere Tabella 4).

Il tempo mediano al primo episodio di neutropenia di qualsiasi grado è stato di 15 giorni (12-700 giorni) e la durata mediana della neutropenia di Grado ≥ 3 è stata di 7 giorni nei 3 studi clinici randomizzati.

La neutropenia febbrile è stata riportata nello 0,9% dei pazienti trattati con palbociclib in associazione a fulvestrant e nell'1,7% dei pazienti trattati con palbociclib in associazione a letrozolo.

La neutropenia febbrile è stata riportata in circa il 2% dei pazienti esposti a palbociclib nell'intero programma clinico.

Popolazione pediatrica

Palbociclib, in combinazione con la chemioterapia, è stato valutato in 79 pazienti pediatrici con tumori solidi incluso il sarcoma di Ewing (EWS) r/r nello studio A5481092 (vedere paragrafo 5.1). Il profilo di sicurezza di palbociclib in questa popolazione pediatrica è risultato coerente con il profilo di sicurezza noto nella popolazione adulta.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio di palbociclib, possono verificarsi tossicità gastrointestinale (ad esempio, nausea, vomito) ed ematologica (ad esempio, neutropenia) e deve essere fornita una terapia di supporto generale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici, inibitori delle protein chinasi, codice ATC: L01EF01.

Meccanismo d'azione

Palbociclib è un inibitore reversibile, altamente selettivo, delle chinasi ciclina-dipendenti (CDK) 4 e 6. Le cicline D1 e CDK4/6 sono a valle di molteplici vie di segnalazione che portano alla proliferazione cellulare.

Effetti farmacodinamici

Attraverso l'inibizione di CDK4/6, palbociclib ha ridotto la proliferazione cellulare bloccando la progressione del ciclo cellulare dalla fase G1 alla fase S. Testando palbociclib in un pannello di linee cellulari di tumore mammario caratterizzate dal punto di vista molecolare, è stata evidenziata un'elevata attività contro i tumori luminali della mammella, in particolare quelli ER-positivi. Nelle linee cellulari esaminate, la perdita di retinoblastoma (Rb) è stata associata alla perdita dell'attività di palbociclib. Tuttavia, in uno studio di follow-up (osservazione per un periodo di tempo) con campioni di tessuto tumorale fresco, non è stata osservata alcuna relazione tra l'espressione di RB1 e la risposta del tumore. Analogamente, in modelli *in vivo*, non è stata evidenziata alcuna relazione studiando la risposta a palbociclib con xenotrapianti derivati da paziente (modelli PDX). I dati clinici disponibili sono riportati nella sezione sull'efficacia e sicurezza clinica (vedere paragrafo 5.1).

Elettrofisiologia cardiaca

L'effetto di palbociclib sull'intervallo QT corretto per la frequenza cardiaca (QTc) è stato valutato utilizzando l'ECG che rileva la variazione rispetto al basale ed i dati di farmacocinetica corrispondenti, appaiati per tempo, in 77 pazienti con cancro della mammella in stadio avanzato. Palbociclib non ha prolungato il QTc in alcuna maniera clinicamente rilevante alla dose raccomandata di 125 mg/die (Schedule 3/1).

Efficacia e sicurezza clinica

Studio di fase 3 randomizzato PALOMA-2: Palbociclib in associazione a letrozolo

L'efficacia di palbociclib in associazione a letrozolo rispetto a letrozolo più placebo è stata valutata in uno studio multicentrico internazionale, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, a gruppi paralleli, condotto in donne con carcinoma mammario ER-positivo, HER2-negativo localmente avanzato non operabile o non trattabile con radioterapia con intento curativo o metastatico, che non avevano ricevuto una precedente terapia sistemica per la loro malattia in stadio avanzato.

Un totale di 666 donne in postmenopausa è stato randomizzato 2:1 al braccio di palbociclib più letrozolo o al braccio placebo più letrozolo ed è stato stratificato in base al sito della malattia (viscerale vs. non-viscerale), intervallo libero dalla malattia a partire dal completamento del precedente trattamento (neo) adiuvante fino alla recidiva di malattia (metastatico *de novo* vs. ≤ 12 mesi vs. > 12 mesi) ed in base al precedente trattamento antitumorale (neo) adiuvante (terapia ormonale precedente vs. nessuna terapia ormonale precedente). Le pazienti con malattia avanzata, sintomatica, a diffusione viscerale, che erano a rischio di complicazioni pericolose per la vita nel breve termine (incluse le pazienti con versamenti incontrollati e massivi [pleurici, pericardici, peritoneali], con linfangite polmonare e un coinvolgimento epatico maggiore del 50%) non sono state considerate eleggibili a partecipare allo studio.

Le pazienti hanno continuato a ricevere il trattamento assegnato fino a progressione obiettiva della malattia, deterioramento sintomatico, tossicità inaccettabile, decesso o ritiro del consenso, a seconda di quale evento si sia verificato prima.

Non è stato consentito il crossover tra i bracci di trattamento.

Le pazienti sono state ben bilanciate per dati demografici al basale e caratteristiche prognostiche tra il braccio palbociclib più letrozolo e il braccio placebo più letrozolo. L'età mediana delle pazienti arruolate in questo studio era di 62 anni (intervallo 28-89), il 48,3% delle pazienti aveva ricevuto chemioterapia e il 56,3% aveva ricevuto terapia antiormonale nel setting (neo) adiuvante prima della diagnosi di carcinoma mammario avanzato, mentre il 37,2% delle pazienti non aveva ricevuto alcuna terapia sistemica precedente nel setting (neo) adiuvante.

La maggior parte delle pazienti (97,4%) era affetta da malattia metastatica al basale, il 23,6% delle pazienti presentava esclusivamente una malattia ossea e il 49,2% delle pazienti presentava una malattia viscerale.

L'endpoint primario dello studio era la sopravvivenza libera da progressione (PFS) valutata dallo sperimentatore in base ai criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi (RECIST) v1.1. Gli endpoint secondari di efficacia hanno incluso risposta obiettiva (OR), risposta in termini di beneficio clinico (CBR), sicurezza e cambiamento della qualità della vita (QoL).

Al limite temporale (cut-off) di raccolta dei dati al 26 febbraio 2016, lo studio ha raggiunto il suo obiettivo primario nel miglioramento della PFS. L'hazard ratio (HR) osservato è stato 0,576 (intervallo di confidenza [IC] 95%: 0,46-0,72) a favore di palbociclib più letrozolo, con un p-value a una coda di < 0,000001 calcolato con test log-rank stratificato. È stata eseguita un'analisi aggiornata degli endpoint primari e secondari dopo altri 15 mesi di follow-up (data di limite temporale [cut-off] dei dati: 31 maggio 2017). Sono stati osservati in totale 405 eventi PFS; 245 eventi (55,2%) nel braccio palbociclib più letrozolo e 160 (72,1%) nel braccio di confronto.

La Tabella 6 riporta i risultati di efficacia in base all'analisi primaria e a quella aggiornata dello studio PALOMA-2, da valutazione dello sperimentatore e della revisione indipendente.

Tabella 6. PALOMA-2 (popolazione *intention-to-treat*) – Risultati di efficacia basati sulle date di limite temporale (cut-off) primaria e aggiornata

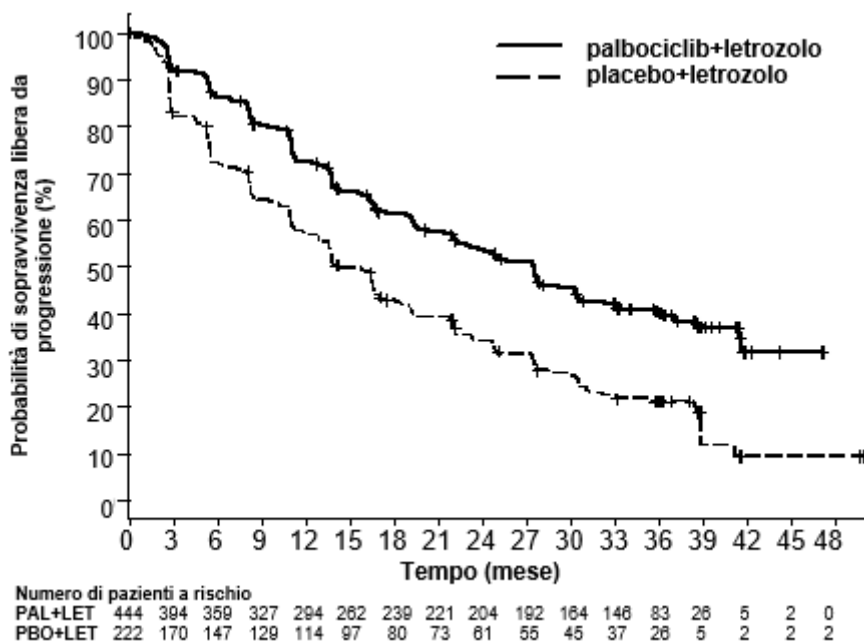
	Analisi primaria (cut-off 26 febbraio 2016)		Analisi aggiornata (cut-off 31 maggio 2017)	
	Palbociclib Viatrix più letrozolo (N = 444)	Placebo più letrozolo (N = 222)	Palbociclib Viatrix più letrozolo (N = 444)	Placebo più letrozolo (N = 222)
Sopravvivenza libera da progressione da valutazione dello sperimentatore				
Numero di eventi (%)	194 (43,7)	137 (61,7)	245 (55,2)	160 (72,1)
PFS mediana [mesi (IC 95%)]	24,8 (22,1-NS)	14,5 (12,9-17,1)	27,6 (22,4-30,3)	14,5 (12,3-17,1)
Hazard ratio [(IC 95%) e p-value]	0,576 (0,463-0,718), p < 0,000001		0,563 (0,461-0,687), p < 0,000001	
Sopravvivenza libera da progressione da valutazione indipendente				
Numero di eventi (%)	152 (34,2)	96 (43,2)	193 (43,5)	118 (53,2)
PFS mediana [mesi (IC 95%)]	30,5 (27,4-NS)	19,3 (16,4-30,6)	35,7 (27,7-38,9)	19,5 (16,6-26,6)
Hazard ratio (IC 95%) e p-value a 1 coda	0,653 (0,505-0,844), p = 0,000532		0,611 (0,485-0,769), p = 0,000012	
OR* [% (IC 95%)]	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* (malattia misurabile) [% (IC 95%)]	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* [% (IC 95%)]	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 = numero di pazienti; IC = intervallo di confidenza; NS = non stimabile; OR = risposta obiettiva; CBR = risposta in termini di beneficio clinico; PFS = sopravvivenza libera da progressione.

* I risultati degli endpoint secondari si basano sulle risposte confermate e non confermate in accordo con i criteri RECIST 1.1.

Le curve di Kaplan-Meier per la PFS basate sulla data di limite temporale (cut-off) aggiornata al 31 maggio 2017 sono riportate nella seguente Figura 1.

Figura 1. Curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da progressione (valutazione dello sperimentatore, popolazione *intention-to-treat*) – Studio PALOMA-2 (31 maggio 2017)



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

È stata eseguita una serie di analisi di PFS in sottogruppi predefiniti in base a fattori prognostici e caratteristiche basali per studiare la consistenza interna dell'effetto del trattamento. Una riduzione del rischio di progressione della malattia o di morte a favore del braccio palbociclib più letrozolo è stata osservata in tutti i singoli sottogruppi di pazienti definiti in base ai fattori di stratificazione e caratteristiche basali nell'analisi primaria e in quella aggiornata.

Sulla base del limite temporale (cut-off) di raccolta dei dati al 31 maggio 2017, questa riduzione del rischio ha continuato ad essere osservata nei seguenti sottogruppi: (1) pazienti con metastasi viscerali (HR 0,62 [IC 95%: 0,47-0,81]), sopravvivenza mediana libera da progressione [mPFS] 19,3 mesi vs. 12,3 mesi) o senza metastasi viscerali (HR 0,50 [IC 95%: 0,37-0,67], mPFS 35,9 mesi vs. 17,0 mesi) e (2) pazienti con malattia esclusivamente ossea (HR 0,41 [IC 95%: 0,26-0,63], mPFS 36,2 mesi vs. 11,2 mesi) o senza malattia esclusivamente ossea (HR 0,62 [IC 95%: 0,50-0,78], mPFS 24,2 mesi vs. 14,5 mesi). Analogamente, è stata osservata una riduzione del rischio di progressione della malattia o decesso a favore del braccio palbociclib più letrozolo in 512 pazienti con tumore esprimente la proteina Rb analizzata con metodo immunohistochimico (IHC) (HR 0,543 [IC 95%: 0,433-0,681], mPFS 27,4 mesi vs. 13,7 mesi)]. Nei 51 pazienti negativi per l'espressione della proteina Rb misurata con metodo IHC, la differenza tra i bracci di trattamento non è stata statisticamente significativa (HR 0,868 [IC 95%: 0,424-1,777, mPFS 23,2 mesi vs. 18,5 mesi] per il braccio palbociclib più letrozolo rispetto al braccio placebo più letrozolo, rispettivamente.

Altri indicatori di efficacia (OR e tempo alla risposta [TTR]) analizzati nei sottogruppi di pazienti con o senza malattia viscerale sulla base della data aggiornata di limite temporale (cut-off) del 31 maggio 2017 sono presentati nella Tabella 7.

Tabella 7. Risultati di efficacia in pazienti con malattia viscerale o non-viscerale dello studio PALOMA-2 (popolazione *intention-to-treat*; data di limite temporale [cut-off] 31 maggio 2017)

	Malattia viscerale		Malattia non-viscerale	
	Palbociclib più letrozolo (N = 214)	Placebo più letrozolo (N = 110)	Palbociclib più letrozolo (N = 230)	Placebo più letrozolo (N = 112)
OR [% (IC 95%)]	59,8 (52,9-66,4)	46,4 (36,8-56,1)	36,1 (29,9-42,7)	31,3 (22,8-40,7)
TTR, Mediana [mesi (intervallo)]	5,4 (2,0-30,4)	5,3 (2,6-27,9)	3,0 (2,1-27,8)	5,5 (2,6-22,2)

N = numero di pazienti; IC = intervallo di confidenza; OR = risposta obiettiva in base alle risposte confermate e non confermate in accordo con i criteri RECIST 1.1; TTR = tempo alla prima risposta tumorale.

Nel momento in cui sono state eseguite le analisi aggiornate, il tempo mediano dalla randomizzazione alla seconda terapia successiva è stato 38,8 mesi nel braccio palbociclib più letrozolo e 28,8 mesi nel braccio placebo più letrozolo, HR 0,73 (IC 95%: 0,58-0,91).

I risultati dell'analisi finale dell'OS dello studio PALOMA-2 sono riportati nella Tabella 8. Dopo un periodo mediano di follow-up di 90 mesi, i risultati dell'OS finale non erano statisticamente significativi. Nella Figura 2 è mostrata la curva di Kaplan-Meier dell'OS.

Tabella 8. PALOMA-2 (popolazione *intention-to-treat*) – Risultati della sopravvivenza globale finale

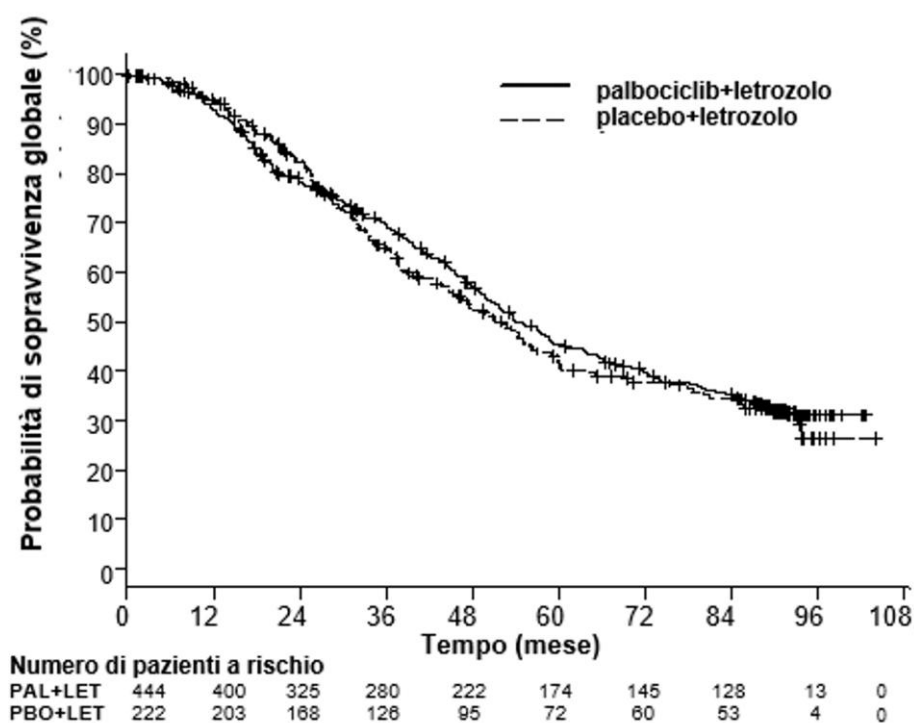
Sopravvivenza globale (OS) finale (limite temporale [cut-off] 15 novembre 2021)		
	Palbociclib più letrozolo (N = 444)	Placebo più letrozolo (N = 222)
Numero di eventi (%)	273 (61,5)	132 (59,5)
Numero di soggetti che rimangono in follow-up (%)	112 (25,2)	43 (19,4)
OS mediana [mesi (IC 95%)]	53,9 (49,8; 60,8)	51,2 (43,7; 58,9)
Hazard ratio (IC 95%) e p-value†	0,956 (0,777; 1,177), p = 0,6755†*	

IC = intervallo di confidenza.

* Non statisticamente significativo.

† p-value a 2 code calcolato con il test dei ranghi logaritmici (log-rank test) stratificato per sito della malattia (viscerale rispetto a non-viscerale) come da randomizzazione.

Figura 2. Curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza globale (popolazione *intention-to-treat*) - PALOMA 2



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

Studio di fase 3 randomizzato PALOMA-3: Palbociclib in associazione a fulvestrant

L'efficacia di palbociclib in associazione a fulvestrant rispetto a fulvestrant più placebo è stata valutata in uno studio multicentrico, internazionale, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, condotto in donne con carcinoma mammario HR-positivo, HER2-negativo localmente avanzato, non operabile o non trattabile con radioterapia con intento curativo, indipendentemente dal loro stato di menopausa e la cui malattia era progredita dopo una precedente terapia endocrina nel setting (neo) adiuvante o metastatico.

Un totale di 521 donne in pre/perimenopausa e postmenopausa che erano progredite in corso o entro 12 mesi dalla conclusione della terapia endocrina adiuvante, oppure in corso o entro 1 mese dalla precedente terapia endocrina per malattia avanzata, è stato randomizzato 2:1 a palbociclib più fulvestrant verso placebo più fulvestrant e stratificato per documentata sensibilità alla precedente terapia ormonale, stato menopausale all'ingresso nello studio (pre/perimenopausa vs. postmenopausa) e presenza di metastasi viscerali. Le donne in pre/perimenopausa hanno ricevuto l'agonista dell'LHRH goserelin. Le pazienti con malattia avanzata/metastatica, sintomatica, a diffusione viscerale, che erano a rischio di complicazioni pericolose per la vita nel breve termine (che includevano pazienti con versamenti incontrollati e massivi [pleurici, pericardici, peritoneali], con linfangite polmonare e un coinvolgimento epatico maggiore del 50%) non sono state considerate eleggibili a partecipare allo studio.

Le pazienti hanno continuato a ricevere il trattamento assegnato fino a progressione obiettiva della malattia, deterioramento sintomatico, tossicità inaccettabile, decesso o ritiro del consenso, a seconda di quale evento si sia verificato prima.

Non è stato consentito il crossover tra i bracci di trattamento.

Le pazienti sono state ben bilanciate per dati demografici basali e caratteristiche prognostiche tra il braccio palbociclib più fulvestrant ed il braccio placebo più fulvestrant. L'età mediana delle pazienti arruolate in questo studio era di 57 anni (intervallo 29-88). In ciascun braccio di trattamento la

maggior parte delle pazienti era di razza bianca, aveva una sensibilità documentata alla precedente terapia ormonale ed era in postmenopausa.

Circa il 20% delle pazienti era in pre/perimenopausa. Tutte le pazienti avevano ricevuto una precedente terapia sistemica e la maggior parte delle pazienti in ciascun braccio di trattamento aveva ricevuto un precedente regime chemioterapico per la diagnosi primaria. Più della metà (62%) aveva un ECOG PS pari a 0, il 60% aveva metastasi viscerali ed il 60% aveva ricevuto più di 1 linea ormonale precedente per la diagnosi primaria.

L'endpoint primario dello studio era la PFS valutata dallo sperimentatore secondo i criteri RECIST 1.1. Sono state eseguite analisi di supporto della PFS sulla base di una Revisione Radiologica Centrale Indipendente. Gli endpoint secondari hanno incluso OR, CBR, OS, sicurezza ed il tempo al peggioramento (TTD) del sintomo dolore.

Lo studio ha raggiunto l'endpoint primario di prolungamento della PFS valutata dallo sperimentatore all'analisi ad interim condotta sull'82% degli eventi di PFS pianificati; i risultati hanno superato il limite di efficacia pre-specificato secondo il metodo Haybittle-Peto ($\alpha = 0,00135$), dimostrando un prolungamento statisticamente significativo della PFS ed un effetto del trattamento clinicamente significativo.

Un aggiornamento più maturo dei dati di efficacia è riportato in Tabella 9.

Dopo un periodo mediano di follow-up (osservazione per un periodo di tempo) di 45 mesi, l'analisi dell'OS finale è stata eseguita sulla base di 310 eventi (60% dei pazienti randomizzati). È stata osservata una differenza di 6,9 mesi nella OS mediana nel braccio di palbociclib più fulvestrant rispetto al braccio trattato con placebo più fulvestrant; questo risultato non è stato statisticamente significativo considerando il livello di significatività prespecificato di 0,0235 (a una coda). Nel braccio con placebo più fulvestrant, il 15,5% delle pazienti randomizzate ha ricevuto palbociclib e altri inibitori delle CDK, quali ulteriori trattamenti post-progressione.

Nella Tabella 9 sono riportati i risultati dei dati relativi alla PFS valutata dallo sperimentatore e alla OS finale dello studio PALOMA-3. Nelle Figure 3 e 4, rispettivamente, sono mostrate le relative curve di Kaplan-Meier.

Tabella 9. Risultati di efficacia - PALOMA-3 (valutazione dello sperimentatore, popolazione *intention-to-treat*)

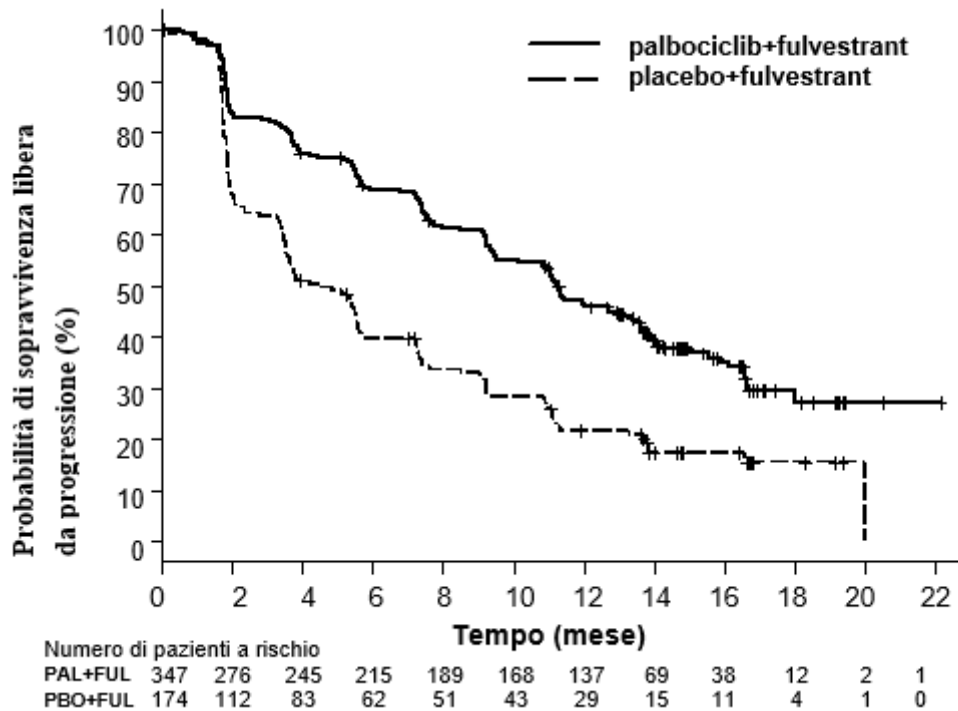
	Analisi aggiornata (limite temporale [cut-off] 23 ottobre 2015)	
	Palbociclib più fulvestrant (N = 347)	Placebo più fulvestrant (N = 174)
Sopravvivenza libera da progressione (PFS)		
Numero di eventi (%)	200 (57,6)	133 (76,4)
Mediana [mesi (IC 95%)]	11,2 (9,5-12,9)	4,6 (3,5-5,6)
Hazard ratio (IC 95%) e p-value	0,497 (0,398-0,620), $p < 0,000001$	
Endpoint secondari di efficacia		
OR [% (IC 95%)]	26,2 (21,7-31,2)	13,8 (9,0-19,8)
OR (malattia misurabile) [% (IC 95%)]	33,7 (28,1-39,7)	17,4 (11,5-24,8)
CBR [% (IC 95%)]	68,0 (62,8-72,9)	39,7 (32,3-47,3)
Sopravvivenza globale (OS) finale (limite temporale [cut-off] 13 aprile 2018)		
Numero di eventi (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Mediana [mesi (IC 95%)]	34,9 (28,8-40,0)	28,0 (23,6-34,6)
Hazard ratio (IC 95%) e p-value [†]	0,814 (0,644-1,029) $p = 0,0429^{*}$	

CBR = risposta in termini di beneficio clinico; IC = intervallo di confidenza; N = numero di pazienti; OR = risposta obiettiva. I risultati degli endpoint secondari si basano sulle risposte confermate e non confermate in accordo con i criteri RECIST 1.1.

* Non statisticamente significativo.

† p-value a una coda calcolato con il test dei ranghi logaritmici (log-rank test) stratificato per la presenza di metastasi viscerali e sensibilità a una precedente terapia endocrina come da randomizzazione.

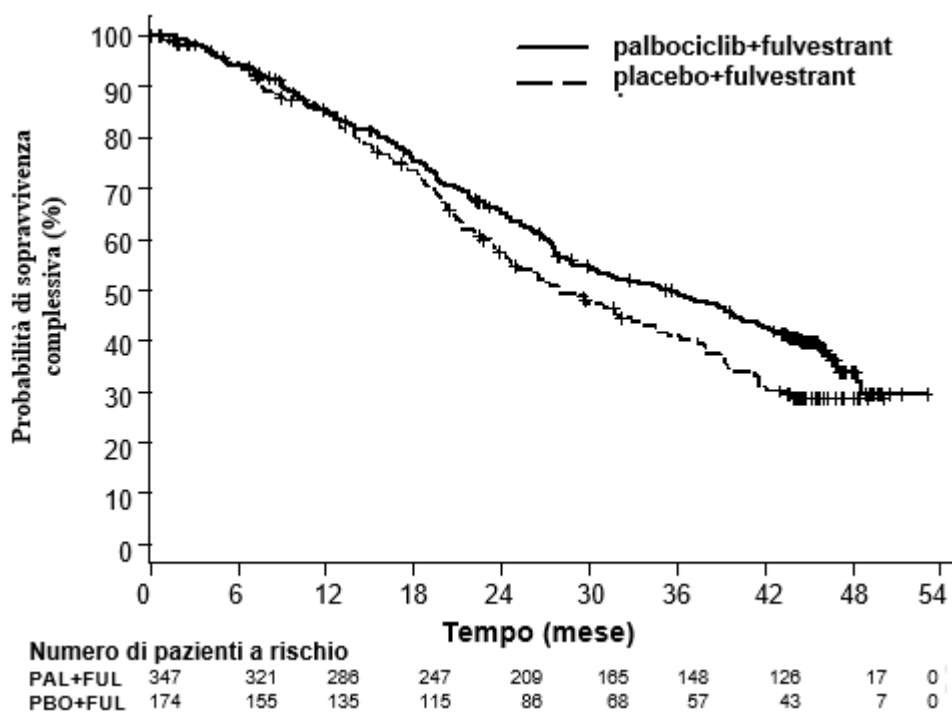
Figura 3. Curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da progressione (valutazione dello sperimentatore, popolazione *intention-to-treat*) – Studio PALOMA-3 (limite temporale [cut-off] 23 ottobre 2015)



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

È stata osservata una riduzione del rischio di progressione della malattia o di decesso nel braccio palbociclib più fulvestrant in tutti i singoli sottogruppi di pazienti analizzati e definiti in base alla stratificazione e alle caratteristiche basali. Questo è risultato evidente in donne in pre/perimenopausa (HR 0,46 [IC 95%: 0,28-0,75]) ed in donne in postmenopausa (HR 0,52 [IC 95%: 0,40-0,66]) e in pazienti con malattia metastatica in sede viscerale (HR 0,50 [IC 95%: 0,38-0,65]) e non viscerale (HR 0,48 [IC 95%: 0,33-0,71]). È stato osservato un beneficio anche a prescindere dalle linee di terapia precedenti nel setting metastatico, indipendentemente dalla linea: 0 (HR 0,59 [IC 95%: 0,37-0,93]), 1 (HR 0,46 [IC 95%: 0,32-0,64]), 2 (HR 0,48 [IC 95%: 0,30-0,76]) o ≥ 3 linee (HR 0,59 [IC 95%: 0,28-1,22]).

Figura 4. Curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza globale della popolazione che inizialmente si intende trattare (*intention-to-treat*) – Studio PALOMA-3 (limite temporale [cut-off] 13 aprile 2018)



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

Le altre misure di efficacia (OR e TTR) analizzate nei sottogruppi di pazienti con o senza malattia viscerale sono presentate nella Tabella 10.

Tabella 10. Risultati di efficacia nella malattia viscerale e non-viscerale dello studio PALOMA-3 (popolazione *intention-to-treat*)

	Malattia viscerale		Malattia non-viscerale	
	Palbociclib più fulvestrant (N = 206)	Placebo più fulvestrant (N = 105)	Palbociclib più fulvestrant (N = 141)	Placebo più fulvestrant (N = 69)
OR [% , (IC 95%)]	35,0 (28,5-41,9)	13,3 (7,5-21,4)	13,5 (8,3-20,2)	14,5 (7,2-25,0)
TTR, Mediana [mesi (intervallo)]	3,8 (3,5-16,7)	5,4 (3,5-16,7)	3,7 (1,9-13,7)	3,6 (3,4-3,7)

N = numero di pazienti; IC = intervallo di confidenza; OR = risposta obiettiva in base alle risposte confermate e non confermate in accordo con i criteri RECIST 1.1; TTR = tempo alla prima risposta tumorale.

I sintomi riferiti dalle pazienti sono stati valutati utilizzando il questionario sulla qualità della vita della European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (QLQ)-C30 ed il relativo Breast Cancer Module (EORTC QLQ-BR23). Un totale di 335 pazienti nel braccio palbociclib più fulvestrant e 166 pazienti nel braccio fulvestrant in monoterapia ha completato il questionario al basale e almeno in una visita post-basale.

Il tempo al peggioramento è stato pre-specificato come l'intervallo di tempo tra il basale e la prima occorrenza di un aumento ≥ 10 punti rispetto al basale dei punteggi del sintomo dolore. L'aggiunta di palbociclib a fulvestrant ha comportato un beneficio sintomatologico ritardando in modo significativo il tempo al peggioramento del sintomo dolore rispetto al placebo più fulvestrant (mediana 8,0 mesi rispetto a 2,8 mesi; HR = 0,64 [IC 95%: 0,49-0,85]; $p < 0,001$).

Popolazione pediatrica

Una parte di Fase 2 randomizzata in aperto dello studio A5481092 ha confrontato l'efficacia della combinazione di palbociclib con irinotecan (IRN) e temozolomide (TMZ) rispetto a IRN e TMZ da soli nel trattamento di pazienti pediatrici (da 2 a < 18 anni) e giovani adulti (da 18 a 20 anni) con EWS r/r per i quali non è disponibile una terapia standard.

L'analisi ad interim prespecificata è stata eseguita sulla base di 33 eventi di sopravvivenza libera da eventi (EFS) (61,1% di 54 partecipanti). L'HR osservato per palbociclib + IRN + TMZ rispetto a IRN + TMZ da soli era 2,03 (IC 95%: 0,902; 4,572; valore p a 1 coda stratificato = 0,9621).

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con palbociclib in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento del carcinoma della mammella (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di palbociclib è stata caratterizzata in pazienti con tumori solidi tra cui carcinoma della mammella avanzato e in volontari sani.

Assorbimento

La C_{max} di palbociclib è generalmente osservata da 4 a 12 ore (tempo per raggiungere la concentrazione massima [T_{max}]) dopo la somministrazione orale di compresse di palbociclib. La biodisponibilità assoluta media di palbociclib dopo una dose di 125 mg per via orale è del 46%. Nell'intervallo di dosaggio compreso tra 25 mg e 225 mg, l'area sotto la curva (AUC) e la C_{max} aumentano in genere proporzionalmente con la dose. Lo *steady state* è stato raggiunto entro 8 giorni a seguito di ripetute monosomministrazioni giornaliere. Con la monosomministrazione ripetuta giornaliera, palbociclib si accumula con un rapporto di accumulo mediano di 2,4 (intervallo 1,5-4,2).

Effetto del cibo

L' AUC_{inf} e C_{max} di palbociclib sono aumentate rispettivamente del 22% e del 26% quando le compresse di palbociclib sono state somministrate con un pasto ad alto contenuto di grassi e calorie (circa 800-1 000 calorie con 150, 250 e 500-600 calorie da proteine, carboidrati e grassi, rispettivamente) e rispettivamente del 9% e del 10% quando le compresse di palbociclib sono state somministrate con un pasto a moderato contenuto di grassi e quantità di calorie standard (circa 500-700 calorie con 75-105, 250-350 e 175-245 calorie da proteine, carboidrati e grassi, rispettivamente), rispetto alle compresse di palbociclib somministrate in condizioni di digiuno durante la notte. Sulla base di questi risultati, le compresse di palbociclib possono essere assunte con o senza cibo.

Distribuzione

Il legame di palbociclib alle proteine plasmatiche umane *in vitro* è stato di circa l'85%, indipendentemente dalla concentrazione. *In vivo*, la frazione media non legata (f_u) di palbociclib nel plasma umano è aumentata in maniera proporzionale al peggioramento della funzione epatica. *In vivo*, non è stato evidenziato alcun inequivocabile trend nella f_u media di palbociclib nel plasma umano con il peggioramento della funzione renale. *In vitro*, è stato osservato che la captazione di palbociclib da parte degli epatociti umani avveniva prevalentemente per diffusione passiva. Palbociclib non è un substrato di OATP1B1 o di OATP1B3.

Biotrasformazione

Studi *in vitro* e *in vivo* indicano che palbociclib subisce un intenso metabolismo epatico negli esseri umani. In seguito a somministrazione orale di una singola dose da 125 mg di [^{14}C]palbociclib negli esseri umani, le principali vie metaboliche per palbociclib includevano ossidazione e solfonazione,

mentre acilazione e glucuronazione hanno contribuito come vie minori. Palbociclib era la principale entità derivata dal farmaco in circolo nel plasma.

La maggior parte del materiale è stato eliminato sotto forma di metaboliti. Nelle feci, il coniugato di acido solfamminico di palbociclib è stato il principale componente derivante dal farmaco, rappresentando il 25,8% della dose somministrata. Studi *in vitro* con epatociti umani, frazione citosolica epatica e S9 e su enzimi sulfotransferasi ricombinante (SULT) hanno indicato che CYP3A e SULT2A1 sono principalmente coinvolti nel metabolismo di palbociclib.

Eliminazione

La media geometrica della clearance orale apparente (CL/F) di palbociclib è stata di 63 L/h e l'emivita plasmatica media è stata di 28,8 ore in pazienti con neoplasia della mammella avanzata. In 6 soggetti maschi sani ai quali è stata somministrata una singola dose orale di [¹⁴C]palbociclib, una mediana del 92% della dose radioattiva totale somministrata è stata recuperata in 15 giorni; le feci (74% della dose) sono state la principale via di escrezione, con il 17% della dose recuperata nelle urine. L'escrezione di palbociclib immodificato nelle feci e nelle urine è stata del 2% e del 7% della dose somministrata, rispettivamente.

In vitro, palbociclib non è un inibitore di CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 e 2D6, e non è un induttore di CYP1A2, 2B6, 2C8 e 3A4 a concentrazioni clinicamente rilevanti.

Valutazioni *in vitro* indicano che palbociclib ha un basso potenziale di inibire le attività di trasportatore di anioni organici (OAT)1, OAT3, trasportatore di cationi organici (OCT)2, polipeptide trasportatore di anioni organici (OATP)1B1, OATP1B3 e pompa di esportazione dei sali biliari (BSEP) a concentrazioni clinicamente rilevanti.

Popolazioni speciali

Età, sesso e peso corporeo

Sulla base di un'analisi di farmacocinetica di popolazione in 183 pazienti con cancro (50 pazienti di sesso maschile e 133 pazienti di sesso femminile, di età compresa tra 22 e 89 anni, e peso corporeo compreso tra 38 e 123 kg), il sesso di appartenenza non ha avuto alcun effetto sull'esposizione a palbociclib e l'età e il peso corporeo non hanno avuto effetti clinicamente rilevanti sull'esposizione a palbociclib.

Popolazione pediatrica

L'esposizione a palbociclib in bambini, adolescenti e giovani adulti con tumori solidi r/r è stata simile nelle varie fasce di età (≤ 6 anni, da > 6 a < 12 anni, da ≥ 12 a < 18 anni e ≥ 18 anni) nell'intervallo di dosaggio di 55-95 mg/m² (dosaggio di palbociclib normalizzato per la BSA) somministrato per via orale una volta al giorno nei giorni da 1 a 14 seguiti da 7 giorni di pausa. L'esposizione allo stato stazionario di palbociclib alla dose di 75 mg/m² una volta al giorno nella popolazione pediatrica è risultata simile a quella osservata nei partecipanti adulti alla dose approvata di 125 mg una volta al giorno (somministrata dal Giorno 1 al Giorno 21 seguita da 7 giorni di pausa).

Compromissione epatica

I dati di uno studio di farmacocinetica in soggetti con vari livelli di funzionalità epatica indicano che l'esposizione a palbociclib non legato (AUC_{inf} non legata) si è ridotta del 17% nei soggetti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh classe A) ed è aumentata rispettivamente del 34% e del 77% nei soggetti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh classe B) e severa (Child-Pugh classe C), rispetto ai soggetti con funzione epatica normale. Il picco di esposizione a palbociclib non legato (C_{max} non legata) è aumentato rispettivamente del 7%, 38% e 72% nei soggetti con compromissione epatica lieve, moderata e severa, rispetto ai pazienti con funzione epatica normale. Inoltre, sulla base di un'analisi di farmacocinetica di popolazione che ha incluso 183 pazienti con cancro in stadio avanzato, in cui 40 pazienti avevano una lieve compromissione epatica in base alla classificazione del National Cancer Institute (NCI) (bilirubina totale \leq limite superiore di normalità (ULN) e aspartato aminotransferasi (AST) $>$ ULN, o bilirubina totale $> 1,0-1,5 \times$ ULN e qualsiasi

valore di AST), la compromissione epatica lieve non ha avuto alcun effetto sulla farmacocinetica di palbociclib.

Compromissione renale

I dati di uno studio di farmacocinetica in soggetti con vari livelli di funzionalità renale indicano che l'esposizione totale a palbociclib (AUC_{inf}) è aumentata rispettivamente del 39%, 42% e 31% nei soggetti con compromissione renale lieve ($60 \text{ mL/min} \leq CrCl < 90 \text{ mL/min}$), moderata ($30 \text{ mL/min} \leq CrCl < 60 \text{ mL/min}$) e severa ($CrCl < 30 \text{ mL/min}$) rispetto ai soggetti con funzione renale normale ($CrCl \geq 90 \text{ mL/min}$). Il picco di esposizione a palbociclib (C_{max}) è aumentato rispettivamente del 17%, 12% e 15% nei soggetti con compromissione renale lieve, moderata e severa rispetto ai soggetti con funzione renale normale. Inoltre, sulla base di un'analisi di farmacocinetica di popolazione che ha incluso 183 pazienti con cancro in stadio avanzato, in cui 73 pazienti avevano una lieve compromissione renale e 29 pazienti avevano un'insufficienza renale moderata, l'insufficienza renale lieve e moderata non ha avuto alcun effetto sulla farmacocinetica di palbociclib. La farmacocinetica di palbociclib non è stata studiata in pazienti che necessitano di emodialisi.

Appartenenza etnica

In uno studio di farmacocinetica su volontari sani, l' AUC_{inf} e la C_{max} di palbociclib erano più elevate rispettivamente del 30% e del 35% in soggetti giapponesi rispetto ai soggetti non asiatici dopo una singola dose orale. Tuttavia, questo risultato non si è riconfermato in maniera coerente negli studi successivi in pazienti giapponesi o asiatici con cancro della mammella dopo dosaggi multipli. Sulla base di un'analisi dei dati cumulativi di farmacocinetica, di sicurezza ed efficacia nelle popolazioni asiatiche e non asiatiche, non è ritenuto necessario alcun aggiustamento della dose sulla base dell'appartenenza all'etnia asiatica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli effetti principali a carico degli organi bersaglio a seguito di somministrazione singola e/o ripetuta hanno incluso effetti emolinfopoietici ed effetti sull'organo riproduttivo maschile in ratti e cani ed effetti sulle ossa e sugli incisivi in crescita attiva solo nei ratti. Queste tossicità sistemiche sono state generalmente osservate a livelli di esposizioni clinicamente rilevanti basati sulla AUC. È stata stabilita una reversibilità da parziale a totale degli effetti sui sistemi emolinfopoietico e riproduttivo maschile e sugli incisivi, mentre l'effetto sulle ossa non è risultato reversibile dopo un periodo di sospensione del trattamento di 12 settimane. Inoltre, sono stati identificati effetti cardiovascolari (prolungamento dell'intervallo QTc, riduzione della frequenza cardiaca, aumento dell'intervallo RR e della pressione arteriosa sistolica) in cani sottoposti a telemetria a un'esposizione ≥ 4 volte l'esposizione clinica nell'uomo basata sulla C_{max} .

Carcinogenicità

La carcinogenicità di palbociclib è stata valutata in uno studio della durata di 6 mesi condotto su topi transgenici e in uno studio della durata di 2 anni condotto su ratti. Palbociclib è risultato negativo per carcinogenicità nei topi transgenici a dosi fino a 60 mg/kg/die (livello di nessun effetto osservato [NOEL] pari a circa 11 volte l'esposizione clinica nell'uomo basata sull'AUC). L'effetto neoplastico correlato a palbociclib nei ratti comprendeva un aumento dell'incidenza di cellule tumorali microgliali nel sistema nervoso centrale dei maschi a 30 mg/kg/die; non sono state osservate lesioni neoplastiche nei ratti femmina a qualsiasi dose fino a 200 mg/kg/die. Il NOEL per gli effetti di carcinogenicità correlati a palbociclib è stato rispettivamente di 10 mg/kg/die (circa 2 volte l'esposizione clinica nell'uomo basata sull'AUC) e di 200 mg/kg/die (circa 4 volte l'esposizione clinica nell'uomo basata sull'AUC) nei maschi e nelle femmine. La rilevanza per gli esseri umani dell'effetto neoplastico osservato nei ratti maschi non è nota.

Genotossicità

Palbociclib non è risultato mutageno in un test di reversione di una mutazione batterica (Ames) e non ha indotto aberrazioni cromosomiche strutturali in test delle aberrazioni cromosomiche su linfociti umani *in vitro*.

Palbociclib ha indotto micronuclei tramite un meccanismo aneugenico in cellule ovariche di criceto cinese *in vitro* e nel midollo osseo di ratti maschi a dosi ≥ 100 mg/kg/die. L'esposizione degli animali alla più alta concentrazione alla quale non si osservano effetti per l'aneugenicità è stata di circa 7 volte l'esposizione clinica nell'uomo basata sull'AUC.

Compromissione della fertilità

Palbociclib non ha effetto sull'accoppiamento o sulla fertilità in femmine di ratto a qualsiasi dose testata fino a 300 mg/kg/die (circa 3 volte l'esposizione clinica nell'uomo basata sull'AUC) e non sono stati osservati effetti avversi nei tessuti riproduttivi femminili in studi di tossicità a dosi ripetute fino a 300 mg/kg/die nel ratto e 3 mg/kg/die nel cane (circa 5 e 3 volte l'esposizione clinica nell'uomo basata sull'AUC, rispettivamente).

Si considera che palbociclib abbia il potenziale di alterare la funzione riproduttiva e la fertilità negli esseri umani di sesso maschile sulla base dei risultati di studi preclinici nei ratti e nei cani. I reperti correlati a palbociclib osservati a carico di testicolo, epididimo, prostata e vescicole seminali hanno incluso riduzione del peso degli organi, atrofia o degenerazione, ipospermia, detriti cellulari intratubulari, riduzione della motilità e densità dello sperma e riduzione della secrezione. Questi reperti sono stati osservati in ratti e/o cani rispettivamente a livelli di esposizione ≥ 9 volte o a livelli sub-terapeutici rispetto all'esposizione clinica nell'uomo basata sull'AUC. Una reversibilità parziale degli effetti sull'organo riproduttivo maschile è stata osservata nel ratto e nel cane dopo un periodo di sospensione del trattamento rispettivamente di 4 e 12 settimane. Nonostante questi risultati sull'organo riproduttivo maschile, non sono stati riscontrati effetti sulla capacità di accoppiamento o sulla fertilità in ratti maschi, con livelli di esposizione pari a 13 volte l'esposizione clinica nell'uomo basata sulla AUC.

Tossicità di sviluppo

Palbociclib è un inibitore reversibile delle chinasi ciclina-dipendenti 4 e 6, entrambe coinvolte nella regolazione del ciclo cellulare. Può pertanto presentare il rischio di danneggiare il feto se usato durante la gravidanza.

Palbociclib è risultato fetotossico in animali in gravidanza. Nei ratti è stato osservato un aumento dell'incidenza di una variazione scheletrica (aumento dell'incidenza di una costola presente alla settima vertebra cervicale) a ≥ 100 mg/kg/die. Una riduzione del peso corporeo fetale è stata osservata ad una dose tossica per la madre di 300 mg/kg/die nei ratti (3 volte l'esposizione clinica nell'uomo basata sull'AUC), ed un aumento dell'incidenza di variazioni scheletriche, comprese piccole falangi nella zampa anteriore, è stato osservato ad una dose tossica per la madre di 20 mg/kg/die nei conigli (4 volte l'esposizione clinica nell'uomo basata sull'AUC). L'esposizione fetale effettiva ed il passaggio attraverso la placenta non sono stati esaminati.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina
Lattosio monoidrato
Crospovidone
Acido ascorbico
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

Rivestimento con film

Palbociclib Viatris 75 mg

Ipromellosa (E464)

Titanio diossido (E171)

Triacetina (E 1518)

Ferro ossido rosso (E172)

Ferro ossido nero (E172)

Palbociclib Viatris 100 mg

Ipromellosa (E464)

Diossido di titanio (E171)

Triacetina (E 1518)

Indigotina lacca di alluminio (E132)

Ferro ossido giallo (E172)

Palbociclib Viatris 125 mg

Ipromellosa (E464)

Titanio diossido (E171)

Triacetina (E 1518)

Ferro ossido rosso (E172)

Ferro ossido nero (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

18 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in OPA/Alu/PVC/Alu contenenti 21 o 63 compresse rivestite con film e blister calendario contenenti 21 compresse rivestite con film.

Blister divisibili per dose unitaria in OPA/Alu/PVC/Alu contenenti 21 × 1 o 63 × 1 compresse rivestite con film.

Flacone in HDPE bianco opaco con tappo a vite in polipropilene bianco opaco a prova di bambino, sigillo a induzione in alluminio con essiccante, contenente 100 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublino 15
Co. Dublin
Irlanda

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Palbociclib Viartis 75 mg compresse rivestite con film

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 compresse rivestite con film

EU/1/26/2039/007
EU/1/26/2039/008
EU/1/26/2039/009
EU/1/26/2039/010
EU/1/26/2039/011
EU/1/26/2039/012

Palbociclib Viartis 125 mg compresse rivestite con film

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. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: {GG mese AAAA}

Data del rinnovo più recente: {GG mese AAAA}

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, **Error! Hyperlink reference not valid.** <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(i) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Mylan Hungary Kft.

Mylan utca. 1, H-2900 Komárom, Ungheria

Mylan Germany GmbH,

Benzstrasse 1, Bad Homburg, 61352, Germania

Il foglietto illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONFEZIONAMENTO ESTERNO – COMPRESSE DA 75 MG (BLISTER E FLACONE)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Palbociclib Viatrix 75 mg compresse rivestite con film
palbociclib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni compressa contiene 75 mg di palbociclib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

21 compresse rivestite con film
63 compresse rivestite con film
21 × 1 compresse rivestite con film
63 × 1 compresse rivestite con film
100 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublino 15
Co. Dublin
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/26/2039/00121 compresse (blister)
EU/1/26/2039/00263 compresse (blister)
EU/1/26/2039/00321 compresse (blister divisibile per dose unitaria)
EU/1/26/2039/00463 compresse (blister divisibile per dose unitaria)
EU/1/26/2039/00521 compresse (blister calendario)
EU/1/26/2039/006100 compresse (flacone)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Palbociclib Viartis 75 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**ETICHETTA DEL FLACONE – COMPRESSE DA 75 MG (con astuccio)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Palbociclib Viatris 75 mg compresse rivestite con film
palbociclib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni compressa contiene 75 mg di palbociclib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film
100 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublino 15
Co. Dublin
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/26/2039/006 100 compresse (flacone)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER – COMPRESSE DA 75 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Palbociclib Viartis 75 mg compresse
palbociclib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Viartis Limited

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER DIVISIBILE PER DOSE UNITARIA – COMPRESSE DA 75 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Palbociclib Viatris 75 mg compresse
palbociclib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Viatris Limited

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER CALENDARIO – COMPRESSE DA 75 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Palbociclib Viartis 75 mg compresse
palbociclib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Viartis Limited

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

Lun. Mar. Mer. Gio. Ven. Sab. Dom.

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONFEZIONAMENTO ESTERNO – COMPRESSE DA 100 MG (BLISTER E FLACONE)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Palbociclib Viatrix 100 mg compresse rivestite con film
palbociclib

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 100 mg di palbociclib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

21 compresse rivestite con film
63 compresse rivestite con film
21 × 1 compresse rivestite con film
63 × 1 compresse rivestite con film
100 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublino 15
Co. Dublin
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/26/2039/00721 compresse (blister)
EU/1/26/2039/00863 compresse (blister)
EU/1/26/2039/00921 compresse (blister divisibile per dose unitaria)
EU/1/26/2039/01063 compresse (blister divisibile per dose unitaria)
EU/1/26/2039/01121 compresse (blister calendario)
EU/1/26/2039/012100 compresse (flacone)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Palbociclib Viartis 100 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**ETICHETTA DEL FLACONE – COMPRESSE DA 100 MG (con astuccio)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Palbociclib Viatris 100 mg compresse rivestite con film
palbociclib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni compressa contiene 100 mg di palbociclib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film
100 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublino 15
Co. Dublin
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/26/2039/012 100 compresse (flacone)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER – COMPRESSE DA 100 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Palbociclib Viatriis 100 mg compresse
palbociclib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Viatriis Limited

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER DIVISIBILE PER DOSE UNITARIA – COMPRESSE DA 100 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Palbociclib Viatris 100 mg compresse
palbociclib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Viatris Limited

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER CALENDARIO – COMPRESSE DA 100 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Palbociclib Viatris 100 mg compresse
palbociclib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Viatris Limited

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

Lun. Mar. Mer. Gio. Ven. Sab. Dom.

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONFEZIONAMENTO ESTERNO – COMPRESSE DA 125 MG (BLISTER E FLACONE)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Palbociclib Viatris 125 mg compresse rivestite con film
palbociclib

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 125 mg di palbociclib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

21 compresse rivestite con film
63 compresse rivestite con film
21 × 1 compresse rivestite con film
63 × 1 compresse rivestite con film
100 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublino 15
Co. Dublin
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/26/2039/01321 compresse (blister)
EU/1/26/2039/01463 compresse (blister)
EU/1/26/2039/01521 compresse (blister divisibile per dose unitaria)
EU/1/26/2039/01663 compresse (blister divisibile per dose unitaria)
EU/1/26/2039/01721 compresse (blister calendario)
EU/1/26/2039/018100 compresse (flacone)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Palbociclib Viartis 125 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**ETICHETTA DEL FLACONE – COMPRESSE DA 125 MG (con astuccio)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Palbociclib Viatris 125 mg compresse rivestite con film
palbociclib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni compressa contiene 125 mg di palbociclib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film
100 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublino 15
Co. Dublin
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/26/2039/018100 compresse (flacone)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER – COMPRESSE DA 125 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Palbociclib Viatriis 125 mg compresse
palbociclib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Viatriis Limited

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER DIVISIBILE PER DOSE UNITARIA – COMPRESSE DA 125 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Palbociclib Viatris 125 mg compresse
palbociclib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Viatris Limited

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER CALENDARIO – COMPRESSE DA 125 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Palbociclib Viatris 125 mg compresse
palbociclib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Viatris Limited

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

Lun. Mar. Mer. Gio. Ven. Sab. Dom.

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Palbociclib Viatris 75 mg compresse rivestite con film
Palbociclib Viatris 100 mg compresse rivestite con film
Palbociclib Viatris 125 mg compresse rivestite con film
palbociclib

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Palbociclib Viatris e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Palbociclib Viatris
3. Come prendere Palbociclib Viatris
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Palbociclib Viatris
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Palbociclib Viatris e a cosa serve

Palbociclib Viatris è un medicinale antitumorale che contiene il principio attivo palbociclib.

Palbociclib funziona bloccando delle proteine chiamate chinasi ciclina-dipendenti 4 e 6, che regolano la crescita e la divisione cellulare. Il blocco di queste proteine può rallentare la crescita delle cellule tumorali e ritardare la progressione del tumore.

Palbociclib Viatris viene usato per trattare pazienti con alcuni tipi di cancro della mammella (positivi ai recettori ormonali, negativi al recettore 2 del fattore di crescita epidermico umano) che si sono diffusi oltre il tumore originale e/o ad altri organi. Viene somministrato insieme a inibitori dell'aromatasi o fulvestrant, che vengono utilizzati come terapie antitumorali ormonali.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Palbociclib Viatris

Non prenda Palbociclib Viatris

- se è allergico a palbociclib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- l'uso di preparati a base di erba di San Giovanni (iperico), un prodotto a base di erbe usato per il trattamento della depressione lieve e dell'ansia, deve essere evitato mentre sta assumendo Palbociclib Viatris.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere Palbociclib Viatris.

Palbociclib Viatris può ridurre il numero di globuli bianchi e indebolire il sistema immunitario. Pertanto, può essere esposto ad un rischio più elevato di contrarre un'infezione mentre sta prendendo Palbociclib Viatris.

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se manifesta segni o sintomi di un'infezione, quali brividi o febbre.

Verrà sottoposta ad esami del sangue regolari durante il trattamento per verificare gli eventuali effetti di Palbociclib Viatris sulle cellule del sangue (globuli bianchi, globuli rossi e piastrine).

Palbociclib Viatris può causare la formazione di coaguli di sangue nelle vene. Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se manifesta segni o sintomi di coaguli di sangue nelle vene quali dolore o rigidità, gonfiore e arrossamento della gamba (o del braccio) interessati, dolore toracico, respiro corto o sensazione di testa vuota.

Palbociclib Viatris può causare infiammazione grave o potenzialmente letale dei polmoni durante il trattamento, con conseguente rischio di decesso. Informi immediatamente l'operatore sanitario in caso di comparsa o peggioramento dei sintomi, inclusi:

- respirazione difficoltosa o respiro corto
- tosse secca
- dolore toracico

Bambini e adolescenti

Palbociclib Viatris non deve essere usato in bambini e adolescenti (di età inferiore a 18 anni).

Altri medicinali e Palbociclib Viatris

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Palbociclib Viatris può influenzare il modo in cui funzionano alcuni altri medicinali.

In particolare, i seguenti medicinali possono aumentare il rischio di effetti indesiderati quando assunti con Palbociclib Viatris:

- Lopinavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, telaprevir e saquinavir usati per trattare l'infezione da HIV/AIDS.
- Claritromicina e telitromicina, antibiotici usati per trattare le infezioni batteriche.
- Voriconazolo, itraconazolo, ketoconazolo e posaconazolo usati per trattare le infezioni fungine.
- Nefazodone usato per curare la depressione.

I seguenti medicinali possono presentare un maggiore rischio di effetti indesiderati quando somministrati con Palbociclib Viatris:

- Chinidina generalmente usata per trattare i problemi di aritmia cardiaca.
- Colchicina usata per trattare la gotta.
- Pravastatina, simvastatina, atorvastatina, fluvastatina e rosuvastatina usate per trattare livelli elevati di colesterolo.
- Sulfasalazina usata per trattare l'artrite reumatoide.
- Alfentanil usato per l'anestesia negli interventi chirurgici; fentanil usato prima degli interventi sia come analgesico che come anestetico.
- Ciclosporina, everolimus, tacrolimus e sirolimus usati nel trapianto di organi per prevenire il rigetto.
- Diidroergotamina ed ergotamina usate per trattare l'emicrania.
- Pimozide usato per il trattamento della schizofrenia e della psicosi cronica.

I seguenti medicinali possono ridurre l'efficacia di Palbociclib Viatris:

- Carbamazepina e fenitoina usate per bloccare gli attacchi epilettici.
- Enzalutamide usata per il trattamento del tumore alla prostata.
- Rifampicina usata nel trattamento della tubercolosi (TBC).

- Erba di San Giovanni, un prodotto a base di erbe usato per il trattamento dei disturbi lievi di depressione ed ansia.

Palbociclib Viatris con cibo e bevande

Le compresse di Palbociclib Viatris possono essere assunte con o senza cibo.

L'assunzione di pompelmo e succo di pompelmo deve essere evitata durante il trattamento con Palbociclib Viatris in quanto può aumentare gli effetti indesiderati di Palbociclib Viatris.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Non deve usare Palbociclib Viatris se è in corso una gravidanza.

Deve evitare di iniziare una gravidanza durante il trattamento con Palbociclib Viatris.

Chieda consiglio al suo medico riguardo alla contraccezione nel caso in cui lei o la sua partner abbia la possibilità di iniziare una gravidanza.

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando al seno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Le donne in età fertile che assumono questo medicinale, o i loro partner di sesso maschile, devono usare metodi contraccettivi adeguati (ad esempio, contraccezione a doppia barriera come profilattico insieme al diaframma). Tali metodi devono essere utilizzati durante la terapia e per almeno 3 settimane dopo il completamento della terapia per le donne, e per almeno 14 settimane per gli uomini.

Allattamento

Non deve allattare al seno durante il trattamento con Palbociclib Viatris. Non è noto se Palbociclib Viatris sia escreto nel latte materno.

Fertilità

Palbociclib può ridurre la fertilità nell'uomo.

Pertanto, gli uomini possono prendere in considerazione la conservazione dello sperma prima di prendere Palbociclib Viatris.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

La stanchezza è un effetto indesiderato molto comune di Palbociclib Viatris. Se si sente insolitamente stanco, presti particolare attenzione durante la guida o l'utilizzo di macchinari.

Palbociclib Viatris contiene lattosio

Questo medicinale contiene lattosio (presente nel latte e nei prodotti caseari). Se il medico le ha diagnosticato un'intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

3. Come prendere Palbociclib Viatris

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi, consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata di Palbociclib Viatris è di 125 mg una volta al giorno per 3 settimane seguite da 1 settimana di sospensione del trattamento con Palbociclib Viatris. Il medico le dirà quante compresse di Palbociclib Viatris dovrà prendere.

Se si verificano alcuni effetti indesiderati durante l'assunzione di Palbociclib Viatris (vedere paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati"), il medico può ridurre la dose o interrompere il trattamento, temporaneamente o definitivamente. La dose potrà essere ridotta ad uno degli altri dosaggi disponibili di 100 mg o di 75 mg.

Prenda Palbociclib Viatris una volta al giorno circa alla stessa ora ogni giorno con o senza cibo.

Ingoi la compressa intera con un bicchiere d'acqua. Non mastichi e non frantumi le compresse. Non divida le compresse prima di deglutirle. Non deve essere ingerita alcuna compressa che sia rotta, danneggiata o comunque non integra.

Se prende più Palbociclib Viatris di quanto deve

Se ha preso troppo Palbociclib Viatris, consulti un medico o si rechi immediatamente in ospedale. Può essere necessario un trattamento urgente.

Porti con sé la confezione del medicinale e questo foglio illustrativo, in modo che il medico sappia che cosa ha assunto.

Se dimentica di prendere Palbociclib Viatris

Se dimentica una dose o vomita, prenda la dose successiva come programmato. Non prenda una dose doppia per compensare le compresse dimenticate.

Se interrompe il trattamento con Palbociclib Viatris

Non interrompa il trattamento con Palbociclib Viatris se non indicato dal suo medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Contatti immediatamente il medico se ha uno qualsiasi di questi sintomi:

- febbre, brividi, debolezza, respiro corto, sanguinamento, oppure facilità alla formazione di ematomi, che possono essere un segno di un grave problema del sangue.
- respirazione difficoltosa, tosse secca o dolore toracico, che potrebbero essere segno di infiammazione dei polmoni.
- gamba gonfia e dolente, dolore toracico, respiro corto, respiro accelerato o battito cardiaco accelerato, poiché questi possono essere segni di coaguli di sangue nelle vene (che possono interessare fino a 1 persona su 10).

Altri effetti indesiderati con Palbociclib Viatris possono includere:

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):

- Infezioni
- Globuli bianchi, globuli rossi e piastrine ridotti
- Sensazione di stanchezza
- Appetito ridotto
- Infiammazione della bocca e delle labbra (stomatite), nausea, vomito, diarrea
- Eruzione cutanea
- Perdita di capelli
- Debolezza

- Febbre
- Esami del sangue per il fegato anormali
- Cute secca

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- Febbre con diminuzione del numero dei globuli bianchi (neutropenia febbrile)
- Visione annebbiata, aumento della lacrimazione, occhio secco
- Alterazione del gusto (disgeusia)
- Sanguinamento dal naso
- Arrossamento, dolore, desquamazione, tumefazione ed eruzione cutanea con vescicole sul palmo delle mani e/o sulla pianta dei piedi (eritrodysaesthesia palmo-plantare [*Palmar Plantar Erythrodysesthesia Syndrome*, PPES])
- Risultati anormali dei valori relativi ai reni nelle analisi del sangue (livello elevato di creatinina nel sangue)

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):

- Infiammazione della cute che causa chiazze rosse squamose e che può verificarsi insieme a dolore alle articolazioni e febbre (lupus eritematoso cutaneo [CLE])
- Reazione cutanea che provoca la comparsa di macchie o chiazze rosse sulla pelle, che possono avere l'aspetto di un "bersaglio" o essere a "iride", con un nucleo rosso scuro circondato da anelli rosso chiaro (eritema multiforme)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Palbociclib Viatris

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul blister e sulla scatola dopo "Scad". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non usi questo medicinale se nota che la confezione è danneggiata o mostra segni di manomissione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Palbociclib Viatris

- Il principio attivo è palbociclib. Palbociclib Viatris compresse rivestite con film è disponibile in diversi dosaggi:
 - Palbociclib Viatris 75 mg compresse rivestite con film: ogni compressa contiene 75 mg di palbociclib.
 - Palbociclib Viatris 100 mg compresse rivestite con film: ogni compressa contiene 100 mg di palbociclib.
 - Palbociclib Viatris 125 mg compresse rivestite con film: ogni compressa contiene 125 mg di palbociclib.

- Gli altri componenti sono:

Nucleo della compressa: cellulosa microcristallina, lattosio monoidrato, crospovidone, acido ascorbico, silice colloidale anidra, magnesio stearato (vedere paragrafo 2 “Palbociclib Viatris contiene lattosio”).

Rivestimento con film:

Palbociclib Viatris 75 mg: ipromellosa (E464), diossido di titanio (E171), triacetina (E 1518), ferro ossido rosso (E172), ferro ossido nero (E172).

Palbociclib Viatris 100 mg: ipromellosa (E464), diossido di titanio (E171), triacetina (E 1518), indigotina lacca di alluminio (E132), ferro ossido giallo (E172).

Palbociclib Viatris 125 mg: ipromellosa (E464), diossido di titanio (E171), triacetina (E 1518), ferro ossido rosso (E172), ferro ossido nero (E172).

Descrizione dell'aspetto di Palbociclib Viatris e contenuto della confezione

Palbociclib Viatris 75 mg compresse

Una compressa di forma rotonda, biconvessa, con bordi smussati, rivestita con film di colore viola, di circa 9,6 mm di diametro, con la scritta “V” su un lato della compressa e “PL1” sull'altro lato.

Palbociclib 100 mg compresse rivestite con film

Una compressa di forma ovale, biconvessa, con bordi smussati, rivestita con film, di colore verde, di dimensioni approssimative di 14,4 mm × 7,4 mm, con la scritta “V” su un lato della compressa e “PL2” sull'altro lato.

Palbociclib 125 mg compresse rivestite con film

Una compressa di forma ovale, biconvessa, con bordi smussati, rivestita con film di colore viola, di dimensioni approssimative di 15,5 mm × 8,4 mm, con la scritta “V” su un lato della compressa e “PL3” sull'altro lato.

Contenuto della confezione

Palbociclib Viatris 75 mg, 100 mg e 125 mg è disponibile in:

- Blister in OPA/Alu/PVC/Alu da 21 o 63 compresse; blister divisibile per dose unitaria in OPA/Alu/PVC/Alu da 21 × 1 o 63 × 1 compresse e blister calendario da 21 compresse.
- Flacone in HDPE bianco opaco con tappo a vite in polipropilene bianco opaco a prova di bambino, sigillo a induzione in alluminio con essiccante, contenente 100 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Viatris Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublino 15
Co. Dublin
Irlanda

Produttore

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

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

Viatriis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva*

Viatriis UAB

Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatriis

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

Česká republika

Viatriis CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatriis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark*

Viatriis ApS

Tlf.: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatriis Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti*

Viatriis OÜ

Tel: + 372 6363 052

Norge*

Viatriis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatriis Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich*

Viatriis Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

España

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: + 34 900 102 712

Polska

Viatriis Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

France*

Viatriis Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 214 127 200

Hrvatska

Viatriis Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Ireland

Viatriis Limited

Tel: +353 1 8711600

Slovenija

Viatriis d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

Ísland*

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Viatriis Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Italia

Viatri Italia S.r.l.

Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Suomi/Finland*

Viatri Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd

Τηλ: +357 22863100

Sverige*

Viatri AB

Tel: +46 (0)8 630 19 00

Latvija*

Viatri SIA

Tel: +371 676 055 80

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.