

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Palbociclib Viatris 75 mg plėvele dengtos tabletės
Palbociclib Viatris 100 mg plėvele dengtos tabletės
Palbociclib Viatris 125 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Palbociclib Viatris 75 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 75 mg palbociklibo (*palbociclibum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 60 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Palbociclib Viatris 100 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg palbociklibo (*palbociclibum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 80 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Palbociclib Viatris 125 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 125 mg palbociklibo (*palbociclibum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 101 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Palbociclib Viatris 75 mg plėvele dengtos tabletės

Violetinė, plėvele dengta, apskrita, abipus išgaubta tabletė nuožulniais kraštais, kurios skersmuo yra maždaug 9,6 mm, vienoje pusėje įspausta „V“, o kitoje pusėje – „PL1“.

Palbociclib Viatris 100 mg plėvele dengtos tabletės

Žalia, plėvele dengta, ovali, abipus išgaubta tabletė nuožulniais kraštais, kurios matmenys yra maždaug 14,4 mm × 7,4 mm, vienoje pusėje įspausta „V“, o kitoje pusėje – „PL2“.

Palbociclib Viatris 125 mg plėvele dengtos tabletės

Violetinė, plėvele dengta, ovali, abipus išgaubta tabletė nuožulniais kraštais, kurios matmenys yra maždaug 15,5 mm × 8,4 mm, vienoje pusėje įspausta „V“, o kitoje pusėje – „PL3“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Palbociclib Viatris skirtas vietiškai išplitusio arba metastazavusio krūties vėžio gydymui, kai hormonų receptorių (HR) rodmuo yra teigiamas, o žmogaus epidermio augimo faktoriaus 2-ojo tipo receptorių (angl. *human epidermal growth factor receptor 2*, HER2) rodmuo neigiamas:

- derinyje su aromatazės inhibitoriumi;
- derinyje su fulvestrantu moterims, kurioms prieš tai taikyta endokrininė terapija (žr. 5.1 skyrių).

Moterims, premenopauzės ir perimenopauzės laikotarpiu, endokrininę terapiją reikia derinti su luteinizuojančio hormono išsiskyrimą stimuliuojančio hormono (LHAH, angl. *luteinizing hormone-releasing hormone* [LHRH]) agonistu.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Palbociclib Viatris pradėti ir prižiūrėti turi gydytojas, turintis vaistinių preparatų nuo vėžio skyrimo patirties.

Dozavimas

Rekomenduojamoji dozė yra 125 mg palbociklibo vieną kartą per parą, gydymą tęsiant 21 parą iš eilės ir paskui darant 7 parų pertrauką (grafikas 3/1), kai visą ciklą sudaro 28 paros. Gydymas Palbociclib Viatris tęsiamas, kol stebima jo klinikinė nauda pacientui arba kol pasireiškia nepriimtinas toksinis poveikis.

Kartu su palbociklibu aromatazės inhibitorių reikia skirti pagal dozavimo grafiką, nurodytą preparato charakteristikų santraukoje. Moterims, kurioms prasidėjusi premenopauzė arba perimenopauzė, palbociklibo derinyje su aromatazės inhibitoriumi reikia visada skirti ir LHAH agonistų (žr. 4.4 skyrių).

Kartu su palbociklibu skiriamo fulvestranto rekomenduojamoji dozė yra 500 mg, vaistinio preparato leidžiant į raumenis 1-ąją, 15-ąją ir 29-ąją paromis, o paskui – vieną kartą per mėnesį. Žiūrėkite fulvestranto preparato charakteristikų santrauką. Moterims, kurioms prasidėjusi premenopauzė arba perimenopauzė, prieš pradėdant gydymą palbociklibo deriniu su fulvestrantu ir šio gydymo metu, vadovaujantis vietos klinicine praktika reikia skirti LHAH agonistų.

Pacientes reikia paskatinti dozę vartoti maždaug tuo pačiu paros metu. Jeigu pacientė išvemė arba praleidžia dozę, tą parą papildomos dozės vartoti negalima. Tolesnę skirtą dozę reikia vartoti įprastu paros laiku.

Dozės koregavimas

Palbociclib Viatris dozę keisti rekomenduojama atsižvelgiant į vaistinio preparato saugumą ir toleravimą konkrečiam žmogui.

Norint suvaldyti tam tikras nepageidaujamas reakcijas gali reikėti laikinai sustabdyti (atidėti) vartojimą ir (arba) sumažinti dozę arba visiškai nutraukti vartojimą pagal grafikus, pateiktus 1, 2 ir 3 lentelėse (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

1 lentelė. Palbociclib Viatris dozės keitimo rekomendacijos pasireiškus nepageidaujamų reakcijų

Dozavimo lygis	Dozė
Rekomenduojamoji dozė	125 mg per parą
Pirmasis dozės mažinimas	100 mg per parą
Antrasis dozės mažinimas	75 mg per parą*

*Jeigu reikia dar sumažinti dozę ir skirti mažiau nei 75 mg per parą, gydymą nutraukite.

Bendrąjį kraujo tyrimą reikia atlikti prieš pradėdant gydymą Palbociclib Viatris ir kiekvieno ciklo pradžioje bei pirmųjų 2 ciklų 15-ąją parą arba atsižvelgiant į klinikinės indikacijas.

Pacientams, per pirmuosius 6 ciklus patyrusiems ne didesnio kaip 1-ojo arba 2-ojo laipsnių neutropeniją, per tolesnius ciklus reikia kas 3 mėnesius stebėti visų kraujo kūnelių skaičius prieš pradėdant ciklą ir kai reikia pagal klinikinės indikacijas.

Palbociclib Viatris rekomenduojama skirti, jeigu absoliutūs neutrofilų skaičius (ANS) $\geq 1\ 000/\text{mm}^3$, o kraujo trombocitų skaičius $\geq 50\ 000/\text{mm}^3$.

2 lentelė. Palbociclib Viatris dozės keitimas ir hematologinio toksinio poveikio valdymas

Laipsnis pagal CTCAE	Dozės keitimas
1 arba 2 laipsnis	Dozės koreguoti nereikia.
3 laipsnis ^a	<p><u>1-oji ciklo para</u> Sustabdykite Palbociclib Viatris vartojimą, kol atsistatys ≤ 2 laipsnio būklė, ir per 1 savaitę pakartokite bendrąjį kraujo tyrimą. Atsistačius ≤ 2-ojo laipsnio būklei tolesnį ciklą pradėkite skirdami tokią pačią dozę.</p> <p><u>15-oji pirmųjų 2 ciklų para</u> Jeigu 15-ąją parą nustatomas 3 laipsnis, tęskite tokios pačios Palbociclib Viatris dozės vartojimą iki ciklo pabaigos ir pakartokite bendrąjį kraujo tyrimą 22-ąją parą. Jeigu 22-ąją parą nustatomas 4 laipsnis, žr. dozės keitimo gaires esant 4-ajam laipsniui toliau.</p> <p>Jeigu 3-iojo laipsnio neutropenija neatsistato ilgiau (> 1 savaitę) arba 3-iojo laipsnio neutropenija kartojasi tolesnių ciklų 1-ąją parą, apvarstykite galimybę skirti mažesnę dozę.</p>
3-iojo laipsnio ANS ^b (nuo $< 1\ 000$ iki $500/\text{mm}^3$) + karščiavimas $\geq 38,5\ ^\circ\text{C}$ ir (arba) infekcija	<p>Bet kuriuo metu: sustabdykite Palbociclib Viatris vartojimą, kol atsistatys ≤ 2 laipsnio būklė. Tęskite gydymą artimiausia mažesne doze.</p>
4 laipsnis ^a	<p>Bet kuriuo metu: sustabdykite Palbociclib Viatris vartojimą, kol atsistatys ≤ 2 laipsnio būklė. Tęskite gydymą artimiausia mažesne doze.</p>

Laipsniai nustatomi pagal 4.0 versijos CTCAE.

ANS = absoliutus neutrofilų skaičius; CTCAE = angl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (bendrieji nepageidaujamų reiškinių terminijos kriterijai); ANR = apatinė normos riba

^a Lentelė taikoma visoms hematologinėms nepageidaujamoms reakcijoms, išskyrus limfopeniją (nebent ji būtų susijusi su klinikiniais reiškiniais, pvz., oportunistinėmis infekcijomis).

^b ANS, 1-asis laipsnis: $\text{ANS} < \text{ANR} - 1\ 500/\text{mm}^3$; 2-asis laipsnis: $\text{ANS}\ 1\ 000 - < 1\ 500/\text{mm}^3$; 3-asis laipsnis: $\text{ANS}\ 500 - < 1\ 000/\text{mm}^3$; 4-asis laipsnis: $\text{ANS} < 500/\text{mm}^3$.

3 lentelė. Palbociclib Viatris dozės keitimas ir nehematologinio toksinio poveikio valdymas

Laipsnis pagal CTCAE	Dozės keitimas
1 arba 2 laipsnis	Dozės koreguoti nereikia.
≥ 3 laipsnio nehematologinis toksinis poveikis (jei tęsiasi nepaisant medicininio gydymo)	<p>Sustabdykite vartojimą, kol simptomai pagerės iki: ≤ 1 laipsnio; ≤ 2 laipsnio (nesant saugumo rizikos pacientui). Tęskite gydymą artimiausia mažesne doze.</p>

Laipsniai nustatomi pagal 4.0 versijos CTCAE.

CTCAE = angl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (bendrieji nepageidaujamų reiškinių terminijos kriterijai).

Reikia visam laikui nutraukti Palbociclib Viatris skyrimą pacientams, sergantiems sunkia intersticine plaučių liga (IPL) / pneumonitu (žr. 4.4 skyrių).

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

Pacientams, kuriems ≥ 65 metai, Palbociclib Viatris dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, turintiems lengvą arba vidutinę kepenų funkcijos sutrikimą (A ir B klasių pagal Čaildo ir Pju (Child-Pugh) skalę), Palbociclib Viatris dozės koreguoti nereikia. Pacientams, turintiems sunkų

kepenų funkcijos sutrikimą (C klasės pagal Child-Pugh skalę), rekomenduojamoji Palbociclib Viatris dozė yra 75 mg vieną kartą per parą pagal grafiką 3/1 (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, turintiems lengvą, vidutinį arba sunkų inkstų funkcijos sutrikimą (kreatinino klirensas (KrKl) ≥ 15 ml/min), Palbociclib Viatris dozės koreguoti nereikia. Duomenų apie pacientus, kuriems reikia hemodializės, nepakanka, todėl dozės koregavimo rekomendacijų šiai pacientų populiacijai pateikti negalima (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

Palbociclib Viatris nėra skirtas vaikų populiacijai krūties karcinomos indikacijai. Palbociclib Viatris veiksmingumas vaikams ir < 18 metų paaugliams neištirtas. Turimi duomenys pateikiami 4.8, 5.1 ir 5.2 skyriuose.

Vartojimo metodas

Palbociclib Viatris skirtas vartoti per burną. Tabletes galima vartoti valgio metu arba nevalgius (žr. 5.2 skyrių). Palbociklibo negalima vartoti su greipfrutais arba greipfrutų sultimis (žr. 4.5 skyrių).

Palbociclib Viatris tabletes reikia nuryti nepažeistas (prieš nuryjant jų negalima kramtyti, trinti arba dalyti). Jeigu tabletė lūžusi, skilusi ar kitaip pažeista, jos ryti negalima.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Palbociclib Viatris gydomiems pacientams negalima vartoti paprastosios jonažolės preparatų (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Premenopauzinės ir perimenopauzinės būklės moterims

Palbociklibo kartu su aromatazės inhibitoriumi skiriant premenopauzinės ir perimenopauzinės būklės moterims, reikia atlikti kiaušidžių abliaciją arba taikyti slopinamąjį gydymą LHAH agonistu, dėl aromatazės inhibitorių veikimo mechanizmo. Palbociklibas kombinacijoje su fulvestrantu skiriant premenopauzinės ir perimenopauzinės būklės moterims buvo tirtas tik derinyje su LHAH agonistu.

Kritinės vidaus organų ligos

Palbociklibo veiksmingumas ir saugumas pacientams su kritinėmis vidaus organų ligomis nebuvo tirtas (žr. 5.1 skyrių).

Hematologiniai sutrikimai

Pacientams, kuriems išsivysto 3-iojo arba 4-ojo laipsnio neutropenija, rekomenduojama nutraukti vaistinio preparato vartojimą, sumažinti dozę arba atidėti gydymo ciklą pradžią. Turi būti atliekamas atitinkamas monitoringas (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Intersticinė plaučių liga / pneumonitas

Pacientams, gydomiems palbociklibu, jį skiriant kartu su endokrinine terapija, gali išsivystyti sunki, pavojinga gyvybei arba mirtina IPL / pneumonitas.

Klinikinių tyrimų metu (PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3) įvairių laipsnių IPL / pneumonitas išsivystė 1,4 % palbociklibu gydytų pacientų: 0,1 % nustatyta 3-iojo laipsnio, nebuvo nustatyta 4-ojo

laipsnio ligos arba mirties atvejų. Poregistraciniu laikotarpiu stebėti papildomi IPL / pneumonito atvejai, pranešta apie mirties atvejus (žr. 4.8 skyrių).

Reikia stebėti pacientus, ar nepasireiškia su plaučiais susijusių simptomų, rodančių IPL / pneumonitą (pvz., hipoksija, kosulys, dispnėja). Jeigu pacientams pasireiškia naujų su kvėpavimu susijusių simptomų arba jie sustiprėja ir įtariama, kad išsivystė IPL / pneumonitas, reikia nedelsiant nutraukti palbociklibo skyrimą ir įvertinti paciento būklę. Reikia visam laikui nutraukti palbociklibo skyrimą pacientams, sergantiems sunkia IPL / pneumonitu (žr. 4.2 skyrių).

Infekcijos

Palbociklibas turi mielosupresinių savybių, todėl jo vartojantys pacientai gali būti imlesni infekcijoms.

Atsižvelgiant į atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų pranešimus, pacientams, gydytiems palbociklibu, infekcijų pasireiškė dažniau nei atitinkamą palyginamąjį vaistinių preparatų vartojusiems pacientams. Palbociklibo skiriant su bet koku kitu vaistiniu preparatu 3-iojo laipsnio infekcijų pasireiškė 5,6 % pacientų, o 4-ojo laipsnio infekcijų – 0,9 % pacientų (žr. 4.8 skyrių).

Pacientus reikia stebėti dėl infekcijų požymių ir simptomų bei taikyti reikiamą medicininį gydymą (žr. [Ref385506021](#)4.2 skyrių).

Gydytojai turi informuoti pacientus, kad jie nedelsdami praneštų apie bet kokius karščiavimo epizodus.

Venų tromboembolija

Buvo pranešta apie venų tromboembolijos atvejus palbociklibu gydytiems pacientams (žr. 4.8 skyrių). Reikia stebėti pacientus, ar nėra giliųjų venų trombozės ir plaučių embolijos požymių bei simptomų, ir atitinkamai juos gydyti.

Sutrikusi kepenų funkcija

Reikia atsargiai skirti palbociklibo pacientams, turintiems vidutinį arba sunkų kepenų funkcijos sutrikimą, ir atidžiai stebėti toksinio poveikio požymius (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Sutrikusi inkstų funkcija

Reikia atsargiai skirti palbociklibo pacientams, turintiems vidutinį arba sunkų inkstų funkcijos sutrikimą, ir atidžiai stebėti toksinio poveikio požymius (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Gydymas kartu su CYP3A4 inhibitoriais arba induktoriais

Stiprūs CYP3A4 inhibitoriai gali padidinti toksiškumą (žr. 4.5 skyrių). Gydant palbociklibu reikia vengti kartu vartoti stiprių CYP3A inhibitorių. Šiuos vaistinius preparatus skirti kartu galima tik atidžiai įvertinus galimą naudą ir riziką. Jeigu negalima išvengti vartojimo kartu, palbociklibo dozę reikia sumažinti iki 75 mg vieną kartą per parą. Nutraukus stipraus inhibitoriaus vartojimą ir praėjus 3–5 inhibitoriaus pusperiodžiams, palbociklibo dozę reikia padidinti iki dozės, vartotos prieš skiriant stipraus CYP3A inhibitoriaus (žr. 4.5 skyrių).

Skiriant kartu su CYP3A induktoriais gali sumažėti palbociklibo ekspozicija ir dėl to padidėti neveiksmingumo rizika, todėl reikia vengti palbociklibą skirti kartu su stipriais CYP3A4 induktoriais. Palbociklibo skiriant kartu su vidutinio stiprumo CYP3A induktoriais dozės koreguoti nereikia (žr. 4.5 skyrių).

Vaisingos moterys arba jų partneriai

Vaisingos moterys arba tokių moterų partneriai turi naudoti labai veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo palbociklibu metu (žr. 4.6 skyrių).

Laktozė

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Palbociklibą daugiausia metabolizuoja CYP3A ir sulfotransferazės (SULT) fermentas SULT2A1. *In vivo* palbociklibas veikia kaip silpnas nuo laiko priklausomas CYP3A inhibitorius.

Kitų vaistinių preparatų poveikis palbociklibo farmakokinetinėms savybėms

CYP3A inhibitorių poveikis

Skiriant daugines 200 mg itrakonazolo dozes kartu su vienkartinė 125 mg palbociklibo doze, bendroji palbociklibo ekspozicija (AUC_{inf}) padidėjo maždaug 87 %, o didžiausia koncentracija (C_{max}) – 34 %, palyginti su vienkartinė 125 mg palbociklibo doze, vaistinio preparato skiriant vieno.

Reikia vengti kartu vartoti stiprius CYP3A inhibitorius, įskaitant klaritromiciną, indinavirą, itrakonazolą, ketokonazolą, lopinavirą / ritonavirą, nefazodoną, nelfinavirą, pozakonazolą, sakvinavirą, telaprevirą, telitromiciną ir vorikonazolą bei greipfrutus arba greipfrutų sultis ir kitus (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Skiriant kartu su silpnais ir vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriais dozės koreguoti nereikia.

CYP3A induktorių poveikis

Skiriant daugines 600 mg rifampino dozes su vienkartinė 125 mg palbociklibo doze, palbociklibo AUC_{inf} sumažėjo 85 %, o C_{max} – 70 %, palyginti su vienkartinė 125 mg palbociklibo doze, vaistinio preparato skiriant vieno.

Reikia vengti kartu vartoti stiprius CYP3A induktorius, įskaitant karbamazepiną, enzalutamidą, fenitoiną, rifampiną ir paprastąją jonažolę bei kitus (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Skiriant daugines 400 mg per parą modafinilo (vidutinio stiprumo CYP3A induktoriaus) dozes su vienkartinė 125 mg palbociklibo doze, palbociklibo AUC_{inf} sumažėjo 32 %, o C_{max} – 11 %, palyginti su vienkartinė 125 mg palbociklibo doze, vaistinio preparato skiriant vieno. Skiriant kartu su vidutinio stiprumo CYP3A induktoriais dozės koreguoti nereikia (žr. 4.4 skyrių).

Rūgštingumą mažinančių vaistinių preparatų poveikis

Skiriant daugines PSI rabeprazolo dozes su viena 125 mg palbociklibo tablete nevalgius, palbociklibo absorbcijos greitis ir dydis buvo tokie patys, kaip ir skiriant tik vieną 125 mg palbociklibo tabletę.

Atsižvelgiant į tai, kad H₂ receptorių antagonistai ir vietinio poveikio antacidai skrandžio pH veikia mažiau nei PSI, kliniškai reikšmingo H₂ receptorių antagonistų arba vietinio poveikio antacidų poveikio palbociklibo ekspozicijai nesitikima.

Palbociklibo poveikis kitų vaistinių preparatų farmakokinetinėms savybėms

Palbociklibas veikia kaip silpnas nuo laiko priklausomas CYP3A inhibitorius, kai jo vartojama po 125 mg kasdien ir pasiekiami pusiausvyra. Skiriant daugines palbociklibo dozes su midazolamu,

midazolamo AUC_{inf} vertė padidėjo 61 %, o C_{max} vertė – 37 %, palyginti su vertėmis vartojant vien midazolamą.

Jautriųjų CYP3A substratų, kuriems būdingas siauras terapinis indeksas (pvz., alfentanilo, ciklosporino, dihidroergotamino, ergotamino, everolimuzo, fentanilio, pimozido, chinidino, sirolimuzo ir takrolimuzo), dozę skiriant juos kartu su palbociklibu gali reikėti sumažinti, nes palbociklibas gali didinti jų ekspoziciją.

Palbociklibo ir letrozolo sąveika

Krūties vėžiu sergančių pacienčių klinikinio tyrimo nepageidaujamos vaistinių preparatų sąveikos (VS) vertinimo dalies duomenys rodo, kad palbociklibo ir letrozolo vaistinių preparatų sąveikos šiuos du vaistinius preparatus skiriant kartu nėra.

Tamoksifeno poveikis palbociklibo ekspozicijai

Nepageidaujamos VS tyrimo su sveikais vyrais duomenys rodo, kad vieną palbociklibo dozę skyrus su dauginėmis tamoksifeno dozėmis palbociklibo ekspozicija, palyginti su vien palbociklibo vartojimu, praktiškai nepakito.

Palbociklibo ir fulvestranto sąveika

Krūties vėžiu sergančių pacienčių klinikinio tyrimo duomenys rodo, kad kliniškai reikšmingos nepageidaujamos palbociklibo ir fulvestranto vaistinių preparatų sąveikos šiuos 2 vaistinius preparatus skiriant kartu nenustatyta.

Palbociklibo ir geriamųjų kontraceptikų sąveika

Palbociklibo vaistinių preparatų sąveikos su geriamaisiais kontraceptikais tyrimų neatlikta (žr. 4.6 skyrių).

In vitro tyrimai su nešikliais

Remiantis *in vitro* duomenimis manoma, kad palbociklibas slopina žarnyno P glikoproteino (P-gp) ir krūties vėžio atsparumo baltymo (KVAB) vykdomą pernašą, todėl palbociklibo vartojimas su vaistiniais preparatais, kurie yra P-gp substratai (pvz., digoksinas, dabigatranas, kolchicinas) arba KVAB substratai (pvz., pravastatinas, rozuvastatinas, fluvastatinas, sulfasalazinas), gali sustiprinti šių vaistinių preparatų terapinį poveikį ir nepageidaujamas reakcijas. Remiantis *in vitro* duomenimis, palbociklibas gali slopinti pereinamosios nešiklį, vadinamą organiniu katijonų nešikliu 1 (angl. *Organic Cationic Transporter*, OCT1), ir taip padidinti šio nešiklio vaistinių preparatų substratų (pvz., metformino) ekspoziciją.

Palbociklibo ir statinų sąveika

Palbociklibo vartojimas kartu su statiniais, kurie yra CYP3A4 ir (arba) KVAB substratai, gali padidinti rabdomiolizės riziką dėl padidėjusios statinų koncentracijos plazmoje. Pranešta apie rabdomiolizės atvejus, įskaitant mirtinus atvejus, kai palbociklibas buvo vartojamas kartu su simvastatinu arba atorvastatinu.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys / kontracepcija vyrams ir moterims

Vaisingos moterys, vartojančios šį vaistinį preparatą, arba jų partneriai gydymo metu ir ne trumpiau kaip 3 savaites arba 14 savaičių po gydymo baigimo turi naudoti tinkamus kontracepcijos metodus (pvz., dvigubą barjerinę kontracepciją) (žr. 4.5 skyrių).

Nėštumas

Duomenų apie palbociklibo vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Palbociklibo nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingoms moterims, kurios nenaudoja kontracepcijos priemonių.

Žindymas

Tyrimų, vertinančių palbociklibo poveikį žmonių arba gyvūnų pieno gamybai, vaistinio preparato buvimą motinos piene arba jo poveikį žindomam kūdikiui, neatlikta. Nežinoma, ar palbociklibo išsiskiria į motinos pieną. Palbociklibą vartojančioms moterims žindyti negalima.

Vaisingumas

Atliekant ikiklinikinius reprodukcijos tyrimus poveikio žiurkių rujos ciklui (žiurkių patelėms) arba poravimuisi ir vaisingumui (patinams arba patelėms) nenustatyta, tačiau klinikinių duomenų, susijusių su žmonių vaisingumu, negauta. Remiantis ikiklinikinių saugumo tyrimų radiniais, susijusiais su poveikiu patinų dauginimosi organams (sėklinių latakų degeneracija sėklidėse, sėklidės prielipo hipospermija, sumažėjęs spermos judrumas ir tankis bei sumažėjusi prostatos sekrecija), gydymas palbociklibu gali neigiamai veikti vyrų vaisingumą (žr. 5.3 skyrių), todėl vyrams prieš pradėdant gydymą palbociklibu galbūt reikia apsvarstyti galimybę užkonservuoti spermą.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Palbociklibas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai, tačiau palbociklibas gali sukelti nuovargį, todėl pacientai turi būti atsargūs vairuodami arba valdydami mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Bendras palbociklibo saugumo profilis nustatytas pagal 872 pacienčių, vartojusių palbociklibo kartu su endokrininės terapijos vaistiniais preparatais (N = 527 kartu su letrozolu, o N = 345 kartu su fulvestrantu), duomenis, gautus atliekant atsitiktinių imčių klinikinius tyrimus su HR teigiamu, HER2 neigiamu pažengusiu arba metastazavusiu krūties vėžiu sergančiomis pacientėmis.

Dažniausios ($\geq 20\%$) įvairių laipsnių nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą (NRV), apie kurias pranešta pacientams vartojant palbociklibo atsitiktinių imčių klinikiniuose tyrimuose, buvo neutropenija, infekcijos, leukopenija, nuovargis, pykinimas, stomatitas, anemija, viduriavimas, alopecija ir trombocitopenija. Dažniausios ($\geq 2\%$) ≥ 3 laipsnio nepageidaujamos reakcijos į palbociklibą buvo neutropenija, leukopenija, anemija, aspartataminotransferazės (AST) padidėjimas, nuovargis, infekcijos ir alaninaminotransferazės (ALT) padidėjimas.

Atliekant atsitiktinių imčių klinikinius tyrimus mažinti arba keisti dozę dėl bet kurios nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą reikėjo 38,4 % palbociklibą vartojusių pacientų, neatsižvelgiant į vaistinių preparatų derinį.

Visiškai nutraukti vartojimą dėl nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą atliekant atsitiktinių imčių klinikinius tyrimus reikėjo 5,2 % palbociklibą vartojusių pacientų, neatsižvelgiant į vaistinių preparatų derinį.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

4 lentelėje pateiktos NRV iš 3 atsitiktinių imčių tyrimų jungtinių duomenų rinkinio. Vidutinė gydymo palbociklibu trukmė pagal jungtinius duomenis galutinės BI analizės metu buvo 14,8 mėnesių.

5 lentelėje pateikti laboratorinių tyrimų nukrypimai pagal 3 atsitiktinių imčių tyrimų jungtinių duomenų rinkinį.

Nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal organų sistemų klasę ir dažnio kategoriją. Dažnio kategorijos apibūdinamos taip: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$) ir nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$). Kiekvienoje dažnio kategorijoje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

4 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą pagal 3 atsitiktinių imčių tyrimų jungtinių duomenų rinkinį (N = 872) ir po vaistinio preparato registracijos

Organų sistemų klasė Dažnis Standartinis terminas ^a (ST)	Visų laipsnių n (%)	3-iojo laipsnio n (%)	4-ojo laipsnio n (%)
Infekcijos ir infestacijos <i>Labai dažni</i> Infekcijos ^b	516 (59,2)	49 (5,6)	8 (0,9)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai <i>Labai dažni</i> Neutropenija ^c Leukopenija ^d Anaemija ^e Trombocitopenija ^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>Dažni</i> Febrilinė neutropenija	12 (1,4)	10 (1,1)	2 (0,2)
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai <i>Labai dažni</i> Sumažėjęs apetitas	152 (17,4)	8 (0,9)	0 (0,0)
Nervų sistemos sutrikimai <i>Dažni</i> Disgeuzija	79 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Akių sutrikimai <i>Dažni</i> Neryškus matymas Sustiprėjęs ašarojimas Akių sausėjimas	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)
Kraujagyslių sutrikimai <i>Dažni</i> Venų tromboembolija ^j	28 (3,2)	11 (1,3)	7 (0,8)
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai <i>Dažni</i> Kraujavimas iš nosies IPL/ pneumonitas ⁱ	77 (8,8) 12 (1,4)	0 (0,0) 1 (0,1)	0 (0,0) 0 (0,0)
Virškinimo trakto sutrikimai <i>Labai dažni</i> Stomatitas ^g Pykinimas Viduria vimas Vėmimas	264 (30,3) 314 (36,0) 238 (27,3) 165 (18,9)	8 (0,9) 5 (0,6) 9 (1,0) 6 (0,7)	0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0)
Odos ir poodinio audinio sutrikimai <i>Labai dažni</i> Išbėrimas ^h Alopecija Odos sausėjimas	158 (18,1) 234 (26,8) 93 (10,7)	7 (0,8) NT 0 (0,0)	0 (0,0) NT 0 (0,0)
<i>Dažni</i> Delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas	16 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Nedažni</i> Odos raudonoji vilkligė Daugiaformė eritema	1 (0,1) 1 (0,1)	0 (0,0) 0 (0,0)	0 (0,0) 0 (0,0)

Organų sistemų klasė Dažnis Standartinis terminas ^a (ST)	Visų laipsnių n (%)	3-iojo laipsnio n (%)	4-ojo laipsnio n (%)
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai			
<i>Labai dažni</i>			
Nuovargis	362 (41,5)	23 (2,6)	2 (0,2)
Astenija	118 (13,5)	14 (1,6)	1 (0,1)
Karščiavimas	115 (13,2)	1 (0,1)	0 (0,0)
Tyrimai			
<i>Labai dažni</i>			
ALT padidėjimas	92 (10,6)	18 (2,1)	1 (0,1)
AST padidėjimas	99 (11,4)	25 (2,9)	0 (0,0)
<i>Dažni</i>			
Kreatinino koncentracijos kraujyje padidėjimas	57 (6,5)	3 (0,3)	2 (0,2)

ALT = alaninaminotransferazė; AST = aspartataminotransferazė; IPL = intersticinė plaučių liga; N / n = pacientų skaičius; NT = netaikoma.

^a ST išvardyti pagal MedDRA 17.1.

^b Infekcijos apima visus ST, įeinančius į organų sistemų klasę „Infekcijos ir infestacijos“.

^c Neutropenija apima šiuos ST: neutropenija, sumažėjęs neutrofilų skaičius.

^d Leukopenija apima šiuos ST: leukopenija, sumažėjęs baltųjų kraujo kūnelių skaičius.

^e Anemija apima šiuos ST: anemija, sumažėjusi hemoglobino koncentracija, sumažėjęs hematokritas.

^f Trombocitopenija apima šiuos ST: trombocitopenija, sumažėjęs trombocitų skaičius.

^g Stomatitas apima šiuos ST: aftinis stomatitas, cheilitas, glositas, glosodinija, burnos išopėjimas, gleivinės uždegimas, burnos skausmas, burnaryklės diskomfortas, burnaryklės skausmas, stomatitas.

^h Išbėrimas apima šiuos ST: išbėrimas, makulopapulinis išbėrimas, pruritinis išbėrimas, eriteminis išbėrimas, papulinis išbėrimas, dermatitas, akneforminis dermatitas, toksinis odos išbėrimas.

ⁱ IPL / pneumonitas apima visus ST, apie kuriuos pranešta ir kurie įeina į standartizuotos duomenų bazės MedDRA rubriką „Intersticinė plaučių liga“ (siaurąja prasme).

^j Venų tromboembolija apima šiuos ST: plaučių embolija, embolija, giliųjų venų trombozė, periferinė embolija, trombozė.

5 lentelė. Laboratorinių tyrimų nukrypimai pagal 3 atsitiktinių imčių tyrimų jungtinių duomenų rinkinį (N = 872)

Laboratorinių tyrimų nukrypimai	Palbociklibas plus letrozolas arba fulvestrantas			Palyginamojo vaistinio preparato grupės*		
	Visų laipsnių %	3-iojo laipsnio %	4-ojo laipsnio %	Visų laipsnių %	3-iojo laipsnio %	4-ojo laipsnio %
BKK sumažėjimas	97,4	41,8	1,0	26,2	0,2	0,2
Neutrofilų sumažėjimas	95,6	57,5	11,7	17,0	0,9	0,6
Kreatinino koncentracijos kraujyje padidėjimas	95,5	1,6	0,3	86,8	0,0	0,0
Anemija	80,1	5,6	NT	42,1	2,3	NT
Trombocitų sumažėjimas	65,2	1,8	0,5	13,2	0,2	0,0
AST padidėjimas	55,5	3,9	0,0	43,3	2,1	0,0
ALT padidėjimas	46,1	2,5	0,1	33,2	0,4	0,0

BKK = baltieji kraujo kūneliai; AST = aspartataminotransferazė; ALT = alaninaminotransferazė; N = pacientų skaičius; NT = netaikoma.

Pastaba. Laboratorinių tyrimų rezultatų pokyčio laipsnis nustatytas pagal NCI CTCAE (4.0 versija) sunkumo laipsnius.

* letrozolas arba fulvestrantas

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Iš viso bet kokio laipsnio neutropenija pasireiškė 716 pacientų (82,1 %), vartojusių palbociklibą (neatsižvelgiant į derinį), 3-iojo laipsnio neutropenija – 500 pacientų (57,3 %), o 4-ojo laipsnio neutropenija – 97 pacientams (11,1 %) (žr. 4 lentelę).

Pagal 3 atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų duomenis laiko iki pirmojo bet kurio laipsnio neutropenijos epizodo mediana buvo 15 parų (12–700 parų), o ≥ 3 laipsnio neutropenijos trukmės mediana buvo 7 paros.

Febrilinė neutropenija pagal pranešimus pasireiškė 0,9 % palbociklibą kartu su fulvestrantu vartojusių pacientų ir 1,7 % palbociklibą kartu su letrozolu vartojusių pacientų.

Remiantis pranešimais, per visą klinikinę programą febrilinė neutropenija pasireiškė maždaug 2 % palbociklibą vartojusių pacientų.

Vaikų populiacija

Palbociklibas kartu su chemoterapija buvo įvertintas 79 pacientams vaikams, sergantiems solidiniais navikais, įskaitant atsinaujinusią / gydymui atsparią Juingo sarkomą (JS, angl. *Ewing sarcoma* [EWS]), atliekant tyrimą A5481092 (žr. 5.1 skyrių). Palbociklibo saugumo savybės šioje vaikų populiacijoje atitiko žinomas saugumo savybes suaugusiųjų populiacijoje.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavus palbociklibo gali pasireikšti toksinis poveikis virškinimo traktui (pvz., pykinimas, vėmimas) ir kraujui (pvz., neutropenija). Tokiu atveju reikia taikyti bendrąjį palaikomąjį gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antineoplaziniai vaistiniai preparatai, proteinkinazių inhibitoriai, ATC kodas – L01EF01.

Veikimo mechanizmas

Palbociklibas – tai ypač selektyvus grįžtamojo poveikio nuo ciklino priklausomų 4 ir 6 tipų kinazių (angl. *Cyclin-Dependent Kinases*, CDK) inhibitorius. Ciklinas D1 ir CDK4 bei CDK6 veikia įvairius antrinius signalų perdavimo procesus, skatinančius ląstelių vešėjimą.

Farmakodinaminis poveikis

Dėl CDK4 ir CDK6 slopinimo palbociklibas sumažino ląstelių vešėjimą blokuodamas perėjimą iš ląstelės ciklo fazės G1 į fazę S. Atliekant palbociklibo bandymus su profiliuotų molekulių krūties vėžio ląstelių linijų plokštėmis nustatyta, kad šis vaistinis preparatas – labai aktyvi medžiaga prieš latakinią krūties vėžį, ypač prieš ER teigiamą krūties vėžį. Tirtose ląstelių linijose retinoblastomos (Rb) išnykimas buvo susijęs su palbociklibo aktyvumo išnykimu. Tačiau pakartotino tyrimo su naujais auglio pavyzdžiais metu sąsajų su RB1 ekspresija ir auglio atsaku nerasta. Tuo pačiu nerasta sąsajų tiriant atsaką į palbociklibą *in vivo* modeliuose su paciento išvestine ksenografija (PDX modeliai). Turimi klinikiniai duomenys pateikti skyriuje apie klinikinį veiksmingumą ir saugumą (žr. 5.1 skyrių).

Širdies elektrofiziologija

Palbociklibo poveikis QT intervalui, koreguotam pagal širdies susitraukimų dažnį (QTc), buvo vertinamas naudojant 77 pažengusių krūties vėžiu sergančių pacienčių vaistinio preparato vartojimo laikotarpį atitinkančius elektrokardiogramos (EKG) pokyčius nuo pradinio rodmens ir atitinkamus

farmakokinetikos duomenis. Palbociklibas nepailgino QTc iki kliniškai reikšmingo lygio, kai vartota rekomenduojama 125 mg per parą dozė (grafikas 3/1).

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Atsitiktinių imčių 3 fazės tyrimas PALOMA-2: palbociklibo derinys su letrozolu

Palbociklibo derinio su letrozolu veiksmingumas, palyginti su gydymu letrozolu plius placebo, įvertintas atliekant tarptautinį atsitiktinių imčių dvigubai koduotą placebo kontroliuojamą paralelinių grupių daugiacentrį tyrimą su moterimis, sergančiomis vietiškai išplitusiu krūties vėžiu, kai nebuvo galima rezekcija ar spindulinis gydymas siekiant pasveikimo, arba metastazavusiu ER teigiamu, HER2 neigiamu krūties vėžiu, kurioms dėl pažengusios stadijos ligos dar nebuvo taikyta sisteminė terapija.

Iš viso 666 postmenopauzinės būklės moterys atsitiktinių imčių būdu santykiu 2:1 paskirtos į palbociklibo plius letrozolo grupę arba placebo plius letrozolo grupę stratifikuojant pagal ligos vietą (vidaus organų arba ne vidaus organų), intervalą nesant ligos nuo paskutinės neoadjuvantinės arba adjuvantinės terapijos pabaigos iki ligos atsinaujinimo (naujos metastazės, ≤ 12 mėn. arba > 12 mėn.) ir pagal ankstesnės neoadjuvantinės arba adjuvantinės terapijos nuo vėžio tipą (anksčiau buvo taikyta hormonų terapija arba anksčiau hormonų terapijos taikyta nebuvo). Pacienčių, kurioms buvo pažengusi simptominė, į vidaus organus išplitusi liga, gyvybei pavojingų komplikacijų greito pasireiškimo rizika (įskaitant pacientus, kuriems buvo masyvi, nekontroliuojama efuzija [į pleuros, perikardo ar pilvaplovės ertmę], plaučių limfangitas arba daugiau kaip 50 % kepenų apėmusi liga), į tyrimą įtraukti nebuvo galima.

Pacientės skirtu būdu buvo gydomos iki objektyviai nustatyto ligos progresavimo, simptomų sustiprėjimo, nepriimtino toksinio poveikio, mirties arba sutikimo dalyvauti tyrime atšaukimo, atsižvelgiant į tai, kas įvyko anksčiau. Pereiti iš vienos gydymo grupės į kitą nebuvo leidžiama.

Pacienčių palbociklibo plius letrozolo grupėje ir placebo plius letrozolo grupėje pirminio vertinimo demografiniai duomenys ir prognozės charakteristikos buvo lygiavertės. Pacienčių, įtrauktų į šį tyrimą, amžiaus mediana buvo 62 metai (diapazonas: 28–89); prieš diagnozuojant pažengusią krūties vėžį neoadjuvantinė arba adjuvantinė chemoterapija taikyta 48,3 % pacienčių, antihormoninė terapija – 56,3 % pacienčių, o 37,2 % pacienčių neoadjuvantinės arba adjuvantinės sisteminės terapijos anksčiau taikyta nebuvo. Dauguma pacienčių (97,4 %) pirminio vertinimo metu sirgo metastazavusia liga; 23,6 % pacienčių liga buvo pažeidusi tik kaulus, o 49,2 % pacienčių liga buvo pažeidusi vidaus organus.

Pirminė tyrimo vertinamoji baigtis buvo tyrėjų vertintas išgyvenamumas be ligos progresavimo (IbLP), įvertintas pagal solidinių navikų reakcijos į gydymą vertinimo kriterijų (angl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST) v1.1. Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo objektyvusis atsakas (OA), kliniškai naudingas atsakas (KNA), saugumas ir gyvenimo kokybės (GK) pasikeitimas.

Vertinant duomenis, gautus iki 2016 m. vasario 26 d., pagrindinis tikslas – IbLP pagerėjimas – tyrimu patvirtintas. Nustatytas 0,576 rizikos santykis (RS) (95 % pasikliautiniai intervalai (PI): 0,46, 0,72) buvo palankus palbociklibo ir letrozolo grupei, stratifikuoto logaritminio rango (*log-rank*) testo naudojant vienpusį p rodmenį buvo < 0,000001. Po papildomų 15 mėnesių stebėjimo (vertinti duomenys, gauti iki 2017 m. gegužės 31 d.) atlikta atnaujinta pirminės ir antrinių vertinamųjų baigčių analizė. Iš viso nustatyti 405 IbLP atvejai: 245 atvejai (55,2 %) palbociklibo plius letrozolo grupėje ir 160 (72,1 %) palyginamojo vaistinio preparato grupėje.

6 lentelėje pateikti veiksmingumo rezultatai, remiantis pirmine ir atnaujinta tyrimo PALOMA-2 analizėmis pagal tyrėjo ir nepriklausomos patikros vertinimus.

6 lentelė. PALOMA 2 (numatyta gydyti populiacija). Veiksmingumo rezultatai vertinant pirmosios ir atnaujintosios duomenų rinkimo datų duomenis

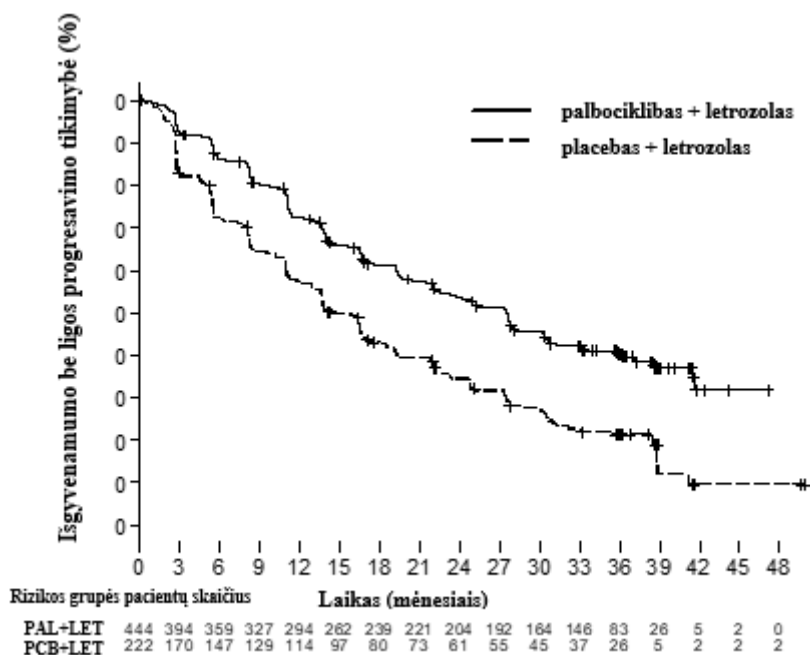
	Pirminė analizė (vertinti duomenys, gauti iki 2016 m. vasario 26 d.)		Atnaujinta analizė (vertinti duomenys, gauti iki 2017 m. gegužės 31 d.)	
	Palbociklibas plius letrozolas (N = 444)	Placebas plius letrozolas (N = 222)	Palbociklibas plius letrozolas (N = 444)	Placebas plius letrozolas (N = 222)
Išgyvenamumas be ligos progresavimo pagal tyrėjo vertinimą				
Atvejų skaičius (%)	194 (43,7)	137 (61,7)	245 (55,2)	160 (72,1)
IbLP mediana (mėnesiais [95 % PI])	24,8 (22,1, NN)	14,5 (12,9, 17,1)	27,6 (22,4, 30,3)	14,5 (12,3, 17,1)
Santykinė rizika [(95 % PI) ir p vertė]	0,576 (0,463, 0,718), p < 0,000001		0,563 (0,461, 0,687), p < 0,000001	
Išgyvenamumas be ligos progresavimo pagal nepriklausomą vertinimą				
Atvejų skaičius (%)	152 (34,2)	96 (43,2)	193 (43,5)	118 (53,2)
IbLP mediana [mėnesiais (95 % PI)]	30,5 (27,4, NN)	19,3 (16,4, 30,6)	35,7 (27,7, 38,9)	19,5 (16,6, 26,6)
Santykinė rizika (95 % PI) ir vienpusis p rodmuo	0,653 (0,505, 0,844), p = 0,000532		0,611 (0,485, 0,769), p = 0,000012	
OA* [% (95 % PI)]	46,4 (41,7, 51,2)	38,3 (31,9, 45,0)	47,5 (42,8, 52,3)	38,7 (32,3, 45,5)
OA*, išmatuojami ligos parametrai (%) (95 % PI)	60,7 (55,2, 65,9)	49,1 (41,4, 56,9)	62,4 (57,0, 67,6)	49,7 (42,0, 57,4)
KNA* [% (95 % PI)]	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 = pacientų skaičius; PI = pasikliautinis intervalas; NN = nenustatyta; OA = objektyvusis atsakas; KNA = kliniškai naudingas atsakas; IbLP = išgyvenamumas be ligos progresavimo.

* Antrinių vertinamųjų baigčių rezultatai paremti patvirtintu ir nepatvirtintu atsaku pagal RECIST 1.1.

Kaplano ir Mejerio IbLP kreivės vertinant duomenis, gautus iki 2017 m. gegužės 31 d., pateiktos 1 pav. Toliau.

1 pav. Išgyvenamumo be ligos progresavimo Kaplano ir Mejerio kreivė (tyrėjų vertinimas, numatyta gydyti populiacija) – tyrimas PALOMA-2 (2017 m. gegužės 31 d.)



PAL = palbociklibas; LET = letrozolas; PCB = placebo.

Siekiant iširti vidinį tyrimo poveikio vertinimo nuoseklumą, remiantis prognozės veiksniais ir pirminio vertinimo charakteristikomis atliktos iš anksto apibūdinto IbLP pogrupio analizės. Ligos progresavimo arba mirties rizikos sumažėjimas palbociklibo plus letrozolo grupėje pastebėtas visuose atskiruose pogrupiuose, į kuriuos pacientės suskirstytos pagal stratifikavimo veiksnius ir pirminio vertinimo charakteristikas pradinėje ir atnaujintoje analizėje.

Remiantis duomenimis, gautais iki 2017 m. gegužės 31 d., mažesnė rizika išliko šiuose pogrupiuose: 1) pacienčių, turėjusių metastazių vidaus organuose (RS 0,62 [95 % PI: 0,47; 0,81], išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana [mIbLP] 19,3 mėn., palyginti su 12,3 mėn.) arba neturėjusių metastazių vidaus organuose (RS 0,50 [95 % PI: 0,37; 0,67], mIbLP 35,9 mėn., palyginti su 17,0 mėn.), ir 2) pacienčių, sirgusių tik kaulų liga (RS 0,41 [95 % PI: 0,26; 0,63], mIbLP 36,2 mėn., palyginti su 11,2 mėn.) arba nesirgusių tik kaulų liga (RS 0,62 [95 % PI: 0,50; 0,78], mIbLP 24,2 mėn., palyginti su 14,5 mėn.). Panašiai, ligos progresavimo arba mirties rizikos sumažėjimas pastebėtas 512 palbociklibo plus letrozolo grupės pacienčių, kurių navikuose imunohistocheminiu (IHC) metodu nustatytas Rb baltymas (RS 0,543 [95 % PI: 0,433; 0,681], mIbLP 27,4 mėn., palyginti su 13,7 mėn.). Palyginus grupes pacienčių gydytų palbociklibu plus letrozoliu bei gydytų placebu plus letrozoliu (51 pacientei, kurių navikuose IHC metodu Rb baltymo nenustatyta (RS 0,868 [95 % PI: 0,424; 1,777], mIbLP 23,2 mėn., palyginti su 18,5 mėn.) skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas.

Papildomi veiksmingumo parametrai (OA ir laikas iki pirmojo naviko atsako [LIPNA]), analizuoti vertinant duomenis, gautus atnaujintą duomenų rinkimo pabaigos datą 2017 m. gegužės 31 d. vidaus organų liga ir ne vidaus organų liga sergančių pacientų pogrupiuose, pateikti 7 lentelėje.

7 lentelė. Tyrimo PALOMA–2 veiksmingumo pacientėms, sergančioms vidaus arba ne vidaus organų liga, rezultatai (numatyta gydyti populiacija; vertinti duomenys, gauti iki 2017 m. gegužės 31 d.)

	Vidaus organų liga		Ne vidaus organų liga	
	Palbociklibas plus letrozolas (N = 214)	Placebas plus letrozolas (N = 110)	Palbociklibas plus letrozolas (N = 230)	Placebas plus letrozolas (N = 112)
OA [% (95 % PI)]	59,8 (52,9, 66,4)	46,4 (36,8, 56,1)	36,1 (29,9, 42,7)	31,3 (22,8, 40,7)
LIPNA, mediana [mėnesiais (diapazonas)]	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 = pacientų skaičius; PI = pasikliautinis intervalas; OA = objektyvusis atsakas, remiantis patvirtintu ir nepatvirtintu atsaku pagal RECIST 1.1; LIPNA = laikas iki pirmojo naviko atsako.

Atliekant atnaujintas analizes laiko nuo randomizacijos iki antrosios paskesnės terapijos mediana buvo 38,8 mėnesiai grupėje gydant palbociklibu plus letrozoliu ir 28,8 mėnesiai grupėje gydant placebu plus letrozoliu (RS 0,73 [95 % PI: 0,58, 0,91]).

Tyrimo PALOMA-2 galutinio BI analizės rezultatai pateikti 8 lentelėje. Praėjus 90 mėnesių (mediana) stebėjimo laikotarpiui, galutinio BI analizės rezultatai buvo statistiškai nereikšmingi. BI Kaplano ir Mejerio BI kreivė pateikta 2 pav.

8 lentelė. PALOMA-2 (numatyta gydyti populiacija) – galutinio bendrojo išgyvenamumo rezultatai

Galutinis bendrasis išgyvenamumas (BI) (vertinti duomenys, gauti iki 2021 m. lapkričio 15 d.)		
	Palbociklibas plus letrozolas (N = 444)	Placebas plus letrozolas (N = 222)
Atvejų skaičius (%)	273 (61,5)	132 (59,5)
Toliau stebimų tiriamųjų skaičius (%)	112 (25,2)	43 (19,4)
BI mediana (mėnesiais [95 % PI])	53,9 (49,8, 60,8)	51,2 (43,7, 58,9)

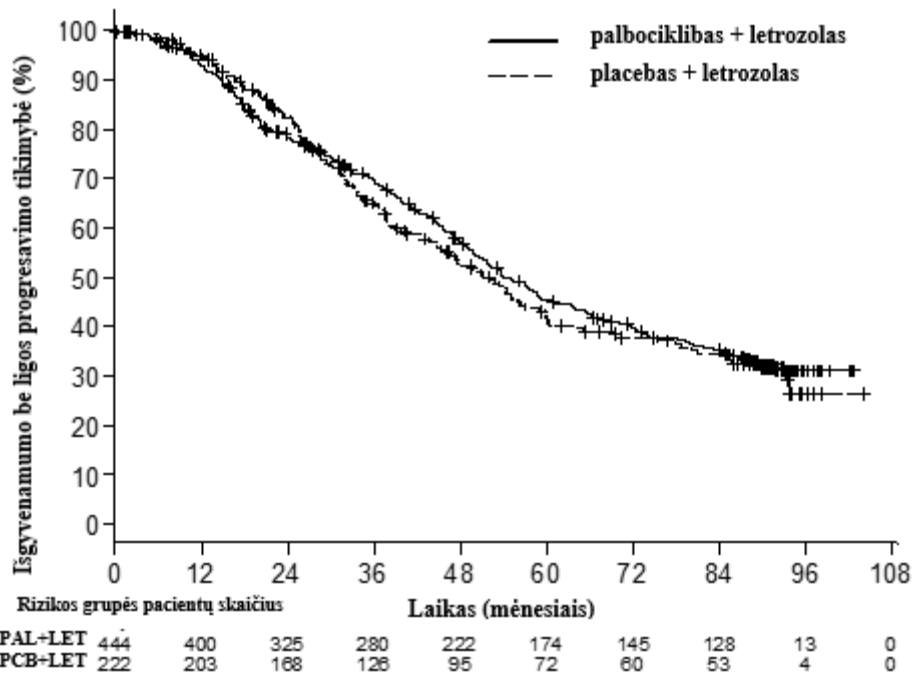
Galutinis bendrasis išgyvenamumas (BI) (vertinti duomenys, gauti iki 2021 m. lapkričio 15 d.)		
	Palbociklibas plus letrozolas (N = 444)	Placebas plus letrozolas (N = 222)
Rizikos santykis (95 % PI) ir p rodmuo [†]	0,956 (0,777, 1,177), p = 0,6755 ^{†*}	

PI = pasikliautinasis intervalas.

* Statistiškai nereikšmingas rezultatas.

[†] Dvipusio kriterijaus p rodmuo pagal logaritminio rango testą, stratifikuotas pagal ligos vietą (vida us organų ar ne vida us organų) atsitiktinių imčių atrankos metu.

2 pav. Kaplano ir Mejerio bendrojo išgyvenamumo kreivė (numatyta gydyti populiacija) – PALOMA-2



PAL = palbociklibas; LET = letrozolas; PCB = placebas.

Atsitiktinių imčių 3 fazės tyrimas PALOMA-3: palbociklibo derinys su fulvestrantu

Palbociklibo derinio su fulvestrantu veiksmingumas, palyginti su gydymu fulvestrantu plus placebas, įvertintas atliekant tarptautinį atsitiktinių imčių dvigubai koduotą lygiagrečių grupių daugiacentrį tyrimą, per kurį tirtos moterys, sergančios vietiška i išplitusiu HR teigiamu, HER2 neigiamu krūties vėžiu, kai nebuvo galima rezekcija ar spindulinis gydymas siekiant pasveikimo (neatsižvelgiant į menopauzės būseną), kurių liga progresavo po ankstesnės endokrininės neoadjuvantinės, adjuvantinės arba metastazinės būklės terapijos.

Iš viso 521 premenopauzinės, perimenopauzinės ir postmenopauzinės būklės moterų, kurių liga progresavo per arba po 12 mėn. po adjuvantinės endokrininės terapijos baigimo arba per arba po 1 mėn. po pažengusios stadijos ligos ankstesnės endokrininės terapijos, atsitiktinių imčių būdu santykiu 2:1 paskirstytos į palbociklibo plus fulvestranto arba placebo plus fulvestranto grupes stratifikuojant pagal dokumentuotą jautrumą ankstesnei hormonų terapijai, menopauzės būseną įtraukimo į tyrimą metu (premenopauzės, perimenopauzės arba postmenopauzės) bei vida us organų metastazių buvimą. Premenopauzinės ir perimenopauzinės būsenos moterys vartojo LHAH agonistą gosereliną. Pacienčių, kurioms buvo progresavusi ar metastazavusi, simptominė, į vida us organus išplitusi liga, gyvybei pavojingų komplikacijų greito pasireiškimo rizika (įskaitant pacientus, kuriems buvo masyvi, nekontroliuojama efuzija [į pleuros, perikardo ar pilvaplėvės ertmę], plaučių limfangitas arba daugiau kaip 50 % kepenų apėmusi liga), į tyrimą įtraukti nebuvo galima.

Pacientės skirtu būdu buvo gydomos iki objektyviai nustatyto ligos progresavimo, simptomų sustiprėjimo, nepriimtino toksinio poveikio, mirties arba sutikimo dalyvauti tyrime atšaukimo, atsižvelgiant į tai, kas įvyko anksčiau.

Pereiti iš vienos gydymo grupės į kitą nebuvo leidžiama.

Pacienčių palbociklibo plus fulvestranto grupėje ir placebo plus fulvestranto grupėje pirminio vertinimo demografiniai duomenys ir prognozės charakteristikos buvo lygiavertės. Pacientų amžiaus mediana įtraukimo į tyrimą metu buvo 57 metai (diapazonas: 29–88). Kiekvienoje gydymo grupėje dauguma pacienčių buvo baltosios, joms dokumentuotas jautrumas ankstesnei hormonų terapijai ir prasidėjusi postmenopauzė.

Maždaug 20 % pacienčių buvo premenopauzinės arba perimenopauzinės būklės. Visoms pacientėms anksčiau taikyta sisteminė terapija ir daugumai kiekvienos gydymo grupės pacienčių dėl pagrindinės diagnozės anksčiau taikytas chemoterapijos režimas. Daugiau nei pusės (62 %) pacienčių funkcinės būklės rodiklis pagal ECOG buvo 0; 60 % turėjo metastazių vidaus organuose ir 60 % anksčiau buvo taikytas daugiau nei 1 hormoninio gydymo režimas dėl pagrindinės diagnozės.

Pirminė tyrimo vertinamoji baigtis buvo tyrėjų pagal RECIST 1.1 versiją įvertintas IbLP. Pagalbinės IbLP analizės buvo atliktos remiantis nepriklausoma centralizuota radiologine patikra. Antrinės vertinamosios baigtys buvo OA, KNA, BI, saugumas ir laiko iki pablogėjimo (LiP), vertinant skausmą, vertinamoji baigtis.

Pagal tarpinę analizę, atliktą su 82 % planinių IbLP įvykių duomenimis, tyrimas pasiekė pirminę vertinamąją baigtį (tyrėjų vertinamo IbLP pailgėjimas); rezultatų kreivė kirtė anksto nustatytą Heibitlo ir Pyto (*Haybittle-Peto*) veiksmingumo ribą ($\alpha = 0,00135$) ir parodė statistiškai reikšmingą IbLP pailgėjimą bei kliniškai reikšmingą gydymo poveikį.

Tikslesnė atnaujintų veiksmingumo duomenų ataskaita pateikta 9 lentelėje.

Praėjus 45 mėnesių (mediana) stebėjimo laikotarpiui, galutinė BI analizė atlikta remiantis 310 atvejų (60 % atsitiktinių imčių būdu atrinktų pacientų). Palbociklibo plus fulvestranto grupėje, palyginti su placebo plus fulvestranto grupe, nustatytas 6,9 mėnesių BI medianos skirtumas; šis rezultatas nebuvo statistiškai reikšmingas, nes žemesnis už iš anksto nustatytą 0,0235 reikšmingumo ribą (pagal vienpusį kriterijų). 15,5 % atsitiktinių imčių būdu į placebo plus fulvestranto grupę paskirtų pacientų palbociklibas ir kiti CDK inhibitoriai skirti kaip tolesnis gydymas, taikomas progresavus ligai.

PALOMA-3 tyrimo IbLP ir galutinio BI duomenų (tyrėjo vertinimu) rezultatai pateikti 9 lentelėje. Susijusios Kaplano-Mejerio kreivės atitinkamai pateiktos 3 ir 4 pav.

9 lentelė. Veiksmingumo rezultatai – PALOMA-3 tyrimas (tyrėjo vertinimas, numatyta gydyti populiacija)

	Atnaujinta analizė (vertinti duomenys, gauti iki 2015 m. spalio 23 d.)	
	Palbociklibas plus fulvestrantas (N = 347)	Placebas plus fulvestrantas (N = 174)
Išgyvenamumas be ligos progresavimo (IbLP)		
Atvejų skaičius (%)	200 (57,6)	133 (76,4)
Mediana [mėnesiais (95 % PI)]	11,2 (9,5, 12,9)	4,6 (3,5, 5,6)
Rizikos santykis (95 % PI) ir p rodmuo	0,497 (0,398, 0,620), p < 0,000001	
Antrinės vertinamosios baigtys		
OA [% (95 % PI)]	26,2 (21,7, 31,2)	13,8 (9,0, 19,8)
OA (išmatuojami ligos parametrai) [% (95 % PI)]	33,7 (28,1, 39,7)	17,4 (11,5, 24,8)
KNA [% (95 % PI)]	68,0 (62,8, 72,9)	39,7 (32,3, 47,3)

	Atnaujinta analizė (vertinti duomenys, gauti iki 2015 m. spalio 23 d.)	
	Palbociklibas plius fulvestrantas (N = 347)	Placebas plius fulvestrantas (N = 174)
Galutinis bendrasis išgyvenamumas (BI) (vertinti duomenys, gauti iki 2018 m. balandžio 13 d.)		
Atvejų skaičius (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Mediana [mėnesiais (95 % PI)]	34,9 (28,8, 40,0)	28,0 (23,6, 34,6)
Rizikos santykis (95 % PI) ir p rodmuo [†]	0,814 (0,644, 1,029) p = 0,0429 ^{†*}	

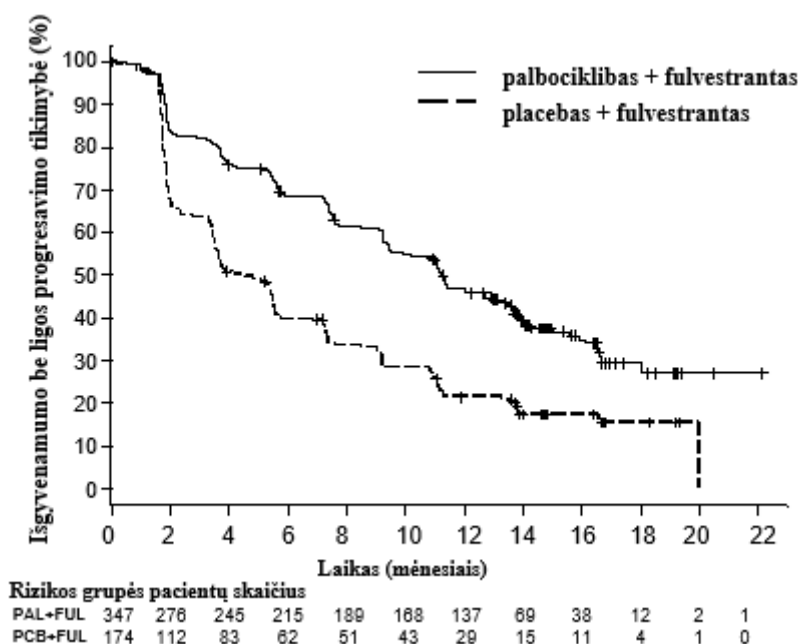
KNA = kliniška i naudingas atsakas; PI = pasiskliautinis intervalas; N = pacientų skaičius; OA = objektyvusis atsakas.

Antrinės vertinamosios baigties rezultatai paremti patvirtintu ir nepatvirtintu atsaku pagal RECIST 1.1.

* Statistiškai nereikšmingas rezultatas.

[†] Vienpusio kriterijaus p rodmuo pagal logaritminio rango testą, stratifikuotas pagal metastazių vidaus organuose buvimą ir jautrumą ankstesnėms endokrininėms terapijoms, atsiktinių imčių atrankos metu.

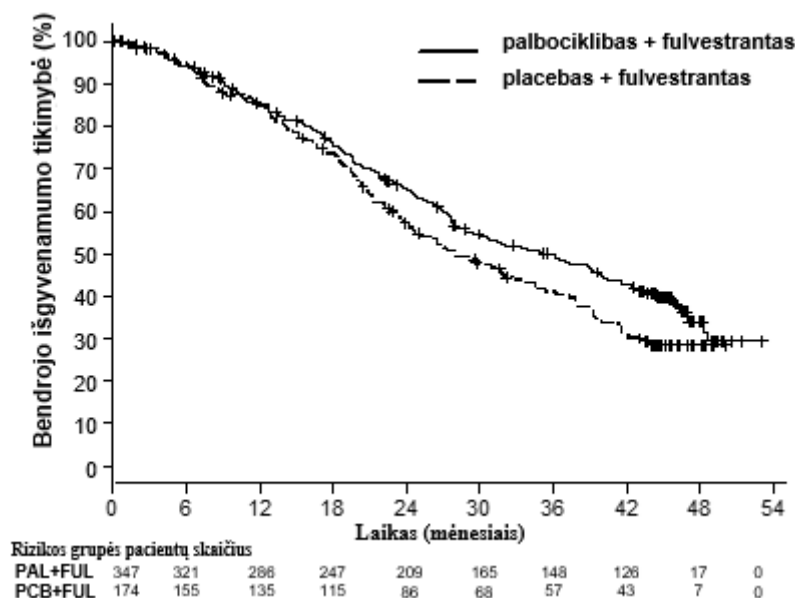
3 pav. Kaplano ir Mejerio išgyvenamumo be ligos progresavimo kreivė (tyrėjų vertinimas, numatyta gydyti populiacija) – PALOMA-3 tyrimas (vertinti duomenys, gauti iki 2015 m. spalio 23 d.)



FUL = fulvestrantas; PAL = palbociklibas; PCB = placebo

Ligos progresavimo arba mirties rizikos sumažėjimas palbociklibo plius fulvestranto grupėje pastebėtas visuose atskiruose pogrupiuose, į kuriuos pacientės suskirstytos pagal stratifikacijos veiksnus ir pirminio vertinimo charakteristikas. Jis buvo akivaizdus premenopauzinės ir perimenopauzinės būklės moterų pogrupyje (RS 0,46 [95 % PI: 0,28, 0,75]), postmenopauzinės būklės moterų pogrupyje (RS 0,52 [95 % PI: 0,40, 0,66]), pacienčių, turinčių metastazių vidaus organuose, pogrupyje (RS 0,50 [95 % PI: 0,38, 0,65]) ir pacienčių, turinčių metastazių ne vidaus organuose, pogrupyje (RS 0,48 [95 % PI: 0,33, 0,71]). Nauda buvo nustatyta nepriklausomai nuo ankstesnių metastazinės būklės terapijų kursų skaičiaus: 0 kursų (RS 0,59 [95 % PI: 0,37, 0,93]), 1 kursas (RS 0,46 [95 % PI: 0,32, 0,64]), 2 kursai (RS 0,48 [95 % PI: 0,30, 0,76]) arba ≥ 3 kursai (RS 0,59 [95 % PI: 0,28, 1,22]).

4 pav. Bendrojo išgyvenamumo Kaplano ir Mejerio kreivė (numatyta gydyti populiacija) – tyrimas PALOMA 3 (vertinti duomenys, gauti iki 2018 m. balandžio 13 d.)



FUL = fulvestrantas; PAL = palbociklibas; PCB = placebo.

Papildomi veiksmingumo parametrai (OA ir LIPNA), analizuoti vidaus organų liga ir ne vidaus organų liga sergančių pacientų pogrupiuose, pateikti 10 lentelėje.

10 lentelė. Tyrimo PALOMA-3 veiksmingumo rezultatai gydant vidaus organų ligą ir ne vidaus organų ligą (numatyta gydyti populiacija)

	Vidaus organų liga		Ne vidaus organų liga	
	Palbociklibas plus fulvestrantas (N = 206)	Placebo plus fulvestrantas (N = 105)	Palbociklibas plus fulvestrantas (N = 141)	Placebo plus fulvestrantas (N = 69)
OA [% , (95 % PI)]	35,0 (28,5, 41,9)	13,3 (7,5, 21,4)	13,5 (8,3, 20,2)	14,5 (7,2, 25,0)
LIPNA, mediana [mėnesiai (ribos)]	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 = pacientų skaičius; PI = pasikliautinis intervalas; OA = objektyvusis atsakas, remiantis patvirtintu ir nepatvirtintu atsaku pagal RECIST 1.1; LIPNA = laikas iki pirmojo naviko atsako.

Simptomai, apie kuriuos pranešė pacientės, vertinti pagal Europos vėžio mokslinių tyrimų ir gydymo organizacijos (angl. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*, EORTC) gyvenimo kokybės klausimyną (angl. *Quality of Life Questionnaire*, QLQ) C30 ir jo krūties vėžio modulį (EORTC QLQ-BR23). Per pirminį vertinimą ir ne mažiau nei vieną kartą po pirminio vertinimo šį klausimyną užpildė iš viso 335 pacientės iš palbociklibo plus fulvestranto grupės ir 166 pacientės iš tik fulvestranto grupės.

Laikas iki pablogėjimo buvo iš anksto apibūdintas kaip laikas tarp pirminio vertinimo ir pirmojo skausmingų simptomų rodiklio padidėjimo ≥ 10 taškų, palyginti su pirminiu vertinimu. Gydymą fulvestrantu papildžius palbociklibu simptomų palengvėjimą rodė reikšmingai ilgesnis laikas iki skausmingų simptomų pasunkėjimo, palyginti su gydymu placebo plus fulvestrantu (mediana – 8,0 mėn., palyginti su 2,8 mėn.; RS = 0,64 [95 % PI 0,49; 0,85]; $p < 0,001$).

Vaikų populiacija

Atviroje, atsitiktinių imčių 2 fazės tyrimo A5481092 dalyje buvo lyginamas palbociklibo derinio su irinotekanu (IRN) ir temozolomidu (TMZ) veiksmingumas, palyginti su vien tik IRN ir TMZ, gydant vaikus (nuo 2 iki < 18 metų) ir jaunos suaugusiųsias (nuo 18 iki 20 metų), sergančius atsinaujinusia / gydymui atsparia EWS, kuriems nėra standartinio gydymo.

Išankstinė tarpinė analizė buvo atlikta remiantis 33 išgyvenamumo be reiškinų (IBR) atvejais (61,1 % iš 54 dalyvių). Stebėtas RS palbociklibo + IRN + TMZ grupėje, palyginti su vien IRN + TMZ grupe, buvo 2,03 (95 % PI: 0,902, 4,572; stratifikuota vienpusė p vertė = 0,9621).

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti palbociklibo tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis, susijusius su krūties karcinomos gydymu (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Palbociklibo farmakokinetika apibūdinta pacientams, turintiems solidinių navikų, įskaitant progresavusį krūties vėžį, ir sveikiems savanoriams.

Absorbicija

Palbociklibo vidutinė C_{max} paprastai nustatoma praėjus 4–12 valandų (T_{max}) po suvartojimo per burną. Palbociklibo absoliutusias biologinis prieinamumas po per burną suvartotos 125 mg dozės siekia 46 %. Dozių diapazone nuo 25 mg iki 225 mg plotas po koncentracijos laiko atžvilgiu kreive (AUC) ir C_{max} iš esmės didėja tiesiogiai proporcingai dozei. Pusiausvyra vartojant dozę vieną kartą kasdien pasiekta per 8 paras. Kartotinai vieną kartą per parą vartojamas palbociklibas kaupiasi; kaupimosi greičio mediana – 2,4 (diapazonas 1,5–4,2).

Maisto poveikis

Palbociklibo AUC_{inf} ir C_{max} padidėjo atitinkamai 22 % ir 26 %, kai palbociklibo tabletės buvo vartojamos kartu su riebiu ir kaloringu maistu (maždaug nuo 800 iki 1 000 kalorijų, iš kurių 150 kalorijų buvo iš baltymų, 250 kalorijų – iš angliavandenių ir 500–600 kalorijų – iš riebalų), ir padidėjo atitinkamai 9 % ir 10 %, kai palbociklibo tabletės buvo vartojamos su vidutinio riebumo ir standartinio kaloringumo maistu (maždaug nuo 500 iki 700 kalorijų, iš kurių 75–105 kalorijos buvo iš baltymų, 250–350 kalorijų – iš angliavandenių ir 175–245 kalorijos – iš riebalų), palyginti su palbociklibo tabletėmis, kurios buvo vartojamos nuo vakaro nevalgius. Remiantis šiais rezultatais, palbociklibo tabletes galima vartoti valgio metu arba nevalgius.

Pasiskirstymas

Palbociklibo susijungimas su žmogaus plazmos baltymais *in vitro* siekė maždaug 85 % ir nuo koncentracijos nepriklausė. Vidutinė nesusirišusio palbociklibo frakcija (f_u) žmogaus plazmoje *in vivo* laipsniškai didėjo blogėjant kepenų funkcijai. Akivaizdžios vidutinio palbociklibo f_u pokyčio žmogaus plazmoje *in vivo* tendencijos blogėjant inkstų funkcijai nenustatyta. *In vitro* palbociklibo patekimas į žmogaus hepatocitus pasireiškė daugiausia vykstant pasyviai difuzijai. Palbociklibas nėra OATP1B1 ar OATP1B3 substratas.

Biotransformacija

In vitro ir *in vivo* tyrimai parodė, kad palbociklibą žmogaus organizme daugiausia metabolizuoja kepenys. Žmonėms per burną suvartojus vieną ^{14}C žymėtą 125 mg palbociklibo dozę, didžiausios apimties pagrindinius metabolinius palbociklibo procesus sudarė oksidacija ir sulfoninimas, o mažos apimties procesus – acilinimas ir gliukuroninimas. Didžiausia plazmoje cirkuliuojančių vaistinio preparato kilmės darinių dalis buvo palbociklibas.

Didžioji dalis medžiagos pasišalino metabolitų pavidalu. Išmatose didžiausią su vaistiniu preparatu susijusių komponentų dalį sudarė palbociklibo konjugatas su sulfamo rūgštimi; tai yra 25,8 % skirtos dozės. *In vitro* tyrimai su žmogaus hepatocitais, kepenų citozolio ir S9 frakcijomis bei rekombinaciniais sulfotransferazės (SULT) fermentais parodė, kad palbociklibo metabolizmą daugiausia vykdo CYP3A ir SULT2A1.

Eliminacija

Per burną suvartoto palbociklibo tikėtino klirenso (CL/F) geometrinis vidurkis progresavusiu krūties vėžiu sergantiems pacientams siekė 63 l/h, o eliminacijos iš plazmos pusperiodis – 28,8 val. 6 sveikiems vyrams per burną suvartojus po vieną ¹⁴C žymėtą palbociklibo dozę, per 15 parų buvo rasta 92 % (mediana) visos suvartotos radioaktyvios dozės; pagrindinis šalinimo būdas buvo šalinimas su išmatomis (74 % dozės), o 17 % dozės rasta šlapime. Suvartojus dozę 2 % nepakitusio palbociklibo pasišalino su išmatomis, o 7 % – su šlapimu.

Kliniškai reikšmingos koncentracijos palbociklibas *in vitro* nėra CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 ir 2D6 inhibitorius ir nėra CYP1A2, 2B6, 2C8 ir 3A4 induktorius.

In vitro vertinimai rodo, kad kliniškai reikšmingos koncentracijos palbociklibui būdinga žema organinių anijonų nešiklių (angl. OAT)1, OAT3, organinių katijonų nešklio (angl. OCT)2, organinius anijonus transportuojančių polipeptidų (OATP)1B1, OATP1B3 ir tulžies druskų eksporto siurblio (angl. BSEP) slopinamoji geba.

Ypatingos populiacijos

Amžius, lytis ir kūno masė

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, atlikta naudojant 183 vėžiu sergančių pacientų (50 vyrų ir 133 moterų, amžiaus diapazonas nuo 22 iki 89 metų, o kūno masės diapazonas nuo 38 iki 123 kg) duomenis, lytis palbociklibo ekspozicijai poveikio neturėjo, o amžius ir kūno masė palbociklibo ekspozicijai neturėjo kliniškai reikšmingo poveikio.

Vaikų populiacija

Palbociklibo ekspozicija vaikams, paaugliams ir jauniems suaugusiesiems, sergantiems atsinajinusiems / gydymui atspariais solidiniais navikais, buvo panaši visose amžiaus grupėse (≤ 6 metų, nuo > 6 iki < 12 metų, nuo ≥ 12 iki < 18 metų ir ≥ 18 metų), vartojant 55–95 mg/m² (pagal kūno paviršiaus plotą normalizuota palbociklibo dozė) per burną vieną kartą per parą nuo 1 iki 14 dienos, po to darant 7 dienų pertrauką. Palbociklibo pusiausvrosios būsenos ekspozicija vaikų populiacijoje vartojant 75 mg/m² vienkartinę paros dozę buvo panaši į tą, kuri buvo stebima suaugusiems dalyviams vartojant patvirtintą 125 mg vienkartinę paros dozę (skiriama nuo 1 iki 21 dienos, po to darant 7 dienų pertrauką).

Sutrikusi kepenų funkcija

Farmakokinetikos tyrimo su asmenimis, turinčiais įvairių laipsnių kepenų funkciją, duomenys rodo, kad nesusirišusio palbociklibo ekspozicija (nesusirišusio AUC_{inf}) buvo 17 % mažesnė asmenims, turintiems lengvą kepenų funkcijos sutrikimą (A klasės pagal Child-Pugh skalę), ir atitinkamai 34 % bei 77 % didesnė asmenims, turintiems vidutinį (B klasės pagal Child-Pugh skalę) ir sunkų (C klasės pagal Child-Pugh skalę) kepenų funkcijos sutrikimą, palyginti su asmenimis, kurių kepenų funkcija normali. Didžiausia nesusirišusio palbociklibo ekspozicija (nesusirišusio C_{max}) buvo atitinkamai 7 %, 38 % ir 72 % didesnė esant lengvam, vidutiniams arba sunkiam kepenų funkcijos sutrikimui, palyginti su asmenimis, kurių kepenų funkcija normali. Be to, remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, atlikta naudojant 183 pažengusiu vėžiu sergančių pacientų duomenis, iš kurių 40 pacientų turėjo lengvą kepenų funkcijos sutrikimą pagal JAV nacionalinio vėžio instituto (angl. NCI) klasifikaciją (bendrasis bilirubinas \leq viršutinė normos riba (VNR), o aspartataminotransferazė (AST) $>$ VNR, arba bendrasis bilirubinas nuo $> 1,0$ iki $1,5 \times$ VNR, o AST rodmuo bet koks), silpnai sutrikusi kepenų funkcija įtakos palbociklibo farmakokinetikai (FK) neturi.

Sutrikusi inkstų funkcija

Farmakokinetikos tyrimų su asmenimis, turinčiais įvairių laipsnių inkstų funkciją, duomenys rodo, kad bendroji palbociklibo ekspozicija (AUC_{inf}) buvo atitinkamai 39 %, 42 % ir 31 % didesnė asmenims, turintiems lengvą ($60 \text{ ml/min} \leq \text{KrKl} < 90 \text{ ml/min}$), vidutinę ($30 \text{ ml/min} \leq \text{KrKl} < 60 \text{ ml/min}$) ir sunkų ($\text{KrKl} < 30 \text{ ml/min}$) inkstų funkcijos sutrikimą, palyginti su asmenimis, kurių inkstų funkcija normali ($\text{KrKl} \geq 90 \text{ ml/min}$). Didžiausia palbociklibo ekspozicija (C_{max}) buvo atitinkamai 17 %, 12 % ir 15 % didesnė esant lengvam, vidutiniam arba sunkiam inkstų funkcijos sutrikimui, palyginti su asmenimis, kurių inkstų funkcija normali. Be to, remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, atlikta naudojant 183 pažengusių vėžiu sergančių pacientų duomenis, iš kurių 73 pacientai turėjo lengvą inkstų funkcijos sutrikimą, o 29 pacientai turėjo vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimą, silpnai arba vidutiniškai sutrikusi inkstų funkcija įtakos palbociklibo farmakokinetikai neturi. Palbociklibo farmakokinetikos tyrimų pacientams, kuriems reikia hemodializės, neatlikta.

Etninė kilmė

Farmakokinetikos tyrime su sveikais savanoriais, po vienos per burną suvartotos dozės savanoriams japonams, nustatyta 30 % didesnė palbociklibo AUC_{inf} ir 35 % didesnė C_{max} vertės, palyginti su ne azijiečių kilmės asmenų rodmenimis. Visgi šis radinys nebuvo nuoseklus tolesniuose tyrimuose su japonų arba azijiečių kilmės krūtis vėžiu sergančiais pacientais, vartojusiais kelias dozes. Remiantis jungtine farmakokinetikos, saugumo ir veiksmingumo duomenų, gautų iš azijiečių ir ne azijiečių kilmės populiacijų, analize nuspręsta, kad azijiečių rasės asmenims dozės koreguoti nereikia.

5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Su pagrindiniais tiksliniais organais susiję radiniai, pastebėti pavartojus vienkartinę ir (arba) kartotines dozes, buvo poveikis kraujodaros ir limfodaros bei patinų dauginimosi organams, nustatytas žiurkėms ir šunims, bei poveikis kaulams ir aktyviai augantiems kapliams, nustatytas tik žiurkėms. Šis sisteminis toksiskumas iš esmės nustatytas esant kliniškai reikšmingoms ekspozicijoms pagal AUC. Po 12 savaičių trukusio nevartojimo laikotarpio įrodyta, kad poveikis kraujodaros ir limfodaros, patinų dauginimosi organams ir kapliams buvo visiškai arba iš dalies grįžtamas, o poveikis kaulams – negrįžtamas. Be to, šunims su implantuotu telemetru skiriant ≥ 4 kartus didesnes nei klinikinė ekspozicija žmonėms dozes pagal C_{max} , nustatytas poveikis širdies ir kraujagyslių sistemai (QTc) pailgėjimas, sumažėjęs širdies susitraukimų dažnis, pailgėjęs RR intervalas ir padidėjęs sistolinis kraujospūdis).

Kancerogeniškumas

Palbociklibo kancerogeniškumas vertintas 6 mėnesių tyrime su transgeninėmis pelėmis ir 2 metų tyrime su žiurkėmis. Transgeninėms pelėms skiriant iki 60 mg/kg per parą dozes (nepastebimo toksinio poveikio lygiui (angl. *No Observed Effect Level*, NOEL) maždaug 11 kartų viršijant klinikinę ekspoziciją žmonėms pagal AUC), palbociklibo kancerogeninio poveikio nenustatyta. Su palbociklibu susiję neoplaziniai radiniai buvo padidėjęs sergamumas centrinės nervų sistemos mikroglijos ląstelių navikais žiurkių patinams, skiriant 30 mg/kg per parą dozes; neoplazinių radinių žiurkių patelėms nenustatyta skiriant visas dozes iki 200 mg/kg per parą. Su palbociklibu susijusio kancerogeninio poveikio NOEL patinams buvo 10 mg/kg per parą (maždaug 2 kartus didesnė nei klinikinė ekspozicija žmonėms pagal AUC), o patelėms – 200 mg/kg per parą (maždaug 4 kartus didesnė nei klinikinė ekspozicija žmonėms pagal AUC). Neoplazinių radinių žiurkių patinams svarba žmonėms nežinoma.

Genotoksiškumas

Palbociklibas neturėjo mutageninio poveikio atliekant bakterijų grįžtamųjų mutacijų tyrimą (AMES) ir nesukėlė chromosomų struktūros aberacijų atliekant žmogaus limfocitų chromosomų aberacijų *in vitro* tyrimą.

Skiriant $\geq 100 \text{ mg/kg}$ per parą dozes palbociklibas *in vitro* turėjo aneugeninį poveikį kininių žiurkėnų kiaušialąsčių mikrobranduoliams ir žiurkių patinų kaulų čiulpams. Ekspozicija gyvūnams esant nepastebimo aneugeninio poveikio lygiui buvo maždaug 7 kartus didesnė nei klinikinė ekspozicija žmonėms pagal AUC.

Neigiamas poveikis vaisingumui

Tiriant iki 300 mg/kg per parą dozes (maždaug 3 kartus didesnes nei klinikinė ekspozicija žmonėms pagal AUC) palbociklibas neveikė žiurkių patelių poravimosi arba vaisingumo, o atliekant kartotinių dozių toksiškumo tyrimus su žiurkėmis skiriant 300 mg/kg dozes ir su šunimis skiriant 3 mg/kg per parą dozes (maždaug 5 ir 3 kartus didesnes nei klinikinė ekspozicija žmonėms) neigiamo poveikio patelių su reprodukcija susijusiems audiniams nenustatyta.

Remiantis ikiklinikiniais tyrimais su žiurkėmis ir šunimis manoma, kad palbociklibas gali turėti neigiamą poveikį vyrų reprodukcinei funkcijai ir vaisingumui. Sėklidėse, prielipuose, prostatoje ir sėklinėse pūslelėse nustatyti su palbociklibu susiję pakitimai buvo organų masės sumažėjimas, atrofija arba degeneracija, hipospermija, ląstelinės apnašos latakų viduje, sumažėjęs spermos judrumas ir tankis bei susilpnėjusi sekrecija. Šie radiniai nustatyti žiurkėms ir (arba) šunims, kai ekspozicija buvo atitinkamai ≥ 9 kartus didesnė arba subterapinė, palyginti su klinicine ekspozicija žmonėms pagal AUC. Nevartojant vaistinio preparato neigiamas poveikis patinų dauginimosi organams žiurkėms iš dalies atsistatė po 4 savaičių, o šunims – po 12 savaičių. Nepaisant šių patinų dauginimosi organų pakitimų, poveikio žiurkių patinų poravimuisi arba vaisingumui, esant 13 kartų didesnei ekspozicijai nei klinikinė ekspozicija žmonėms pagal AUC, nenustatyta.

Toksinis poveikis vystymuisi

Palbociklibas veikia kaip grįžtamojo poveikio nuo ciklino priklausomų 4-ojo ir 6-ojo tipų kinazių, kurios reguliuoja ląstelių augimą ir dalijimąsi, inhibitorius, todėl vartojamas nėštumo laikotarpiu jis gali kelti pavojų vaisiui. Vaikingoms gyvūnų patelėms palbociklibas buvo fetotoksiškas. Žiurkėms skiriant ≥ 100 mg/kg per parą dozes nustatytas skeleto sklaidos trūkumų padažnėjimas (dažniau nustatytas šonkaulių ant septintojo kaklinio slankstelio buvimas). Skiriant vaikingoms žiurkių patelėms toksiškas 300 mg/kg per parą dozes (3 kartus didesnes nei klinikinė ekspozicija žmonėms pagal AUC) nustatytas vaisiaus kūno masės sumažėjimas, o skiriant vaikingoms triušių patelėms toksiškas 20 mg/kg per parą dozes (4 kartus didesnes nei klinikinė ekspozicija žmonėms pagal AUC) nustatytas skeleto sklaidos trūkumų, įskaitant mažesnius priekinių galūnių pirštakaulius, padažnėjimas. Faktinės ekspozicijos vaisiaus organizme ir prasiskverbimo per placentos barjerą tyrimų neatlikta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Mikrokristalinė celiuliozė

Laktozė monohidratas

Krospovidonas

Askorbo rūgštis

Koloidinis bevandenis silicio dioksidas

Magnio stearatas

Plėvelė

Palbociclib Viatrix 75 mg

Hipromeliozė (E464)

Titano dioksidas (E171)

Triacetinas (E1518)

Raudonasis geležies oksidas (E172)

Juodasis geležies oksidas (E172)

Palbociclib Viatris 100 mg

Hipromeliozė (E464)

Titano dioksidas (E171)

Triacetinas (E1518)

Indigokarmino aliuminio dažalas (E132)

Geltonasis geležies oksidas (E172)

Palbociclib Viatris 125 mg

Hipromeliozė (E464)

Titano dioksidas (E171)

Triacetinas (E1518)

Raudonasis geležies oksidas (E172)

Juodasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

18 mėnesių

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

OPA/Al/PVC/Al lizdinės plokštelės, kuriose yra 21 arba 63 plėvele dengtos tabletės, ir kalendorinės lizdinės plokštelės, kuriose yra 21 plėvele dengta tabletė.

OPA/Al/PVC/Al dalomosios lizdinės plokštelės, kuriose yra 21 × 1 arba 63 × 1 plėvele dengtos tabletės.

Baltas nepermatomas DTPE buteliukas su baltu nepermatomu vaikų sunkiai atidaromu polipropilenu užsukamuoju dangteliu, aliumininiu indukcinio sandarikliu ir sausikliu, kuriame yra 100 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Palbociclib Viatris 75 mg plėvele dengtos tabletės

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 Viatris 100 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/26/2039/007

EU/1/26/2039/008

EU/1/26/2039/009

EU/1/26/2039/010

EU/1/26/2039/011

EU/1/26/2039/012

Palbociclib Viatris 125 mg plėvele dengtos tabletės

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data {MMMM m. {mėnesio} DD d.}

Paskutinio perregistravimo data {MMMM m. {mėnesio} DD d.}

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AD), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo ([preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ – 75 MG TABLEČIŲ (LIZDINĖMS PLOKŠTELĖMS IR BUTELIUKUI)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Palbociclib Viatris 75 mg plėvele dengtos tabletės
palbociclibum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje tabletėje yra 75 mg palbociklibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SARAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

21 plėvele dengta tabletė
63 plėvele dengtos tabletės
21 × 1 plėvele dengta tabletė
63 × 1 plėvele dengtos tabletės
100 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/26/2039/001	21 tabletė (lizdinė plokštelė)
EU/1/26/2039/002	63 tabletės (lizdinė plokštelė)
EU/1/26/2039/003	21 tabletė (dalomoji lizdinė plokštelė)
EU/1/26/2039/004	63 tabletės (dalomoji lizdinė plokštelė)
EU/1/26/2039/005	21 tabletė (kalendorinė lizdinė plokštelė)
EU/1/26/2039/006	100 tablečių (buteliukas)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Palbociclib Viatrix 75 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO ETIKETĖ – 75 MG TABLETĖS (su išorine kartono dėžute)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Palbociclib Viatris 75 mg plėvele dengtos tabletės
palbociclibum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje tabletėje yra 75 mg palbociklibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė
100 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/26/2039/006 100 tablečių (buteliukas)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU****17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS****18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ – 75 MG TABLEČIŲ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Palbociclib Viatris 75 mg tabletės
palbociclibum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Viatris Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

DALOMOJI LIZDINĖ PLOKŠTELĖ – 75 MG TABLETĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Palbociclib Viatris 75 mg tabletės
palbociclibum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Viatris Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

KALENDORINĖ LIZDINĖ PLOKŠTELĖ – 75 MG TABLEČIŲ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Palbociclib Viatris 75 mg tabletės
palbociclibum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Viatris Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

P., A., T., K., Pn., Š., S.

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ – 100 MG TABLEČIŲ (LIZDINĖMS PLOKŠTELĖMS IR BUTELIUKUI)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Palbociclib Viatris 100 mg plėvele dengtos tabletės
palbociclibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 100 mg palbociklibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

21 plėvele dengta tabletė
63 plėvele dengtos tabletės
21 × 1 plėvele dengta tabletė
63 × 1 plėvele dengtos tabletės
100 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/26/2039/007	21 tabletė (lizdinė plokštelė)
EU/1/26/2039/008	63 tabletės (lizdinė plokštelė)
EU/1/26/2039/009	21 tabletė (dalomoji lizdinė plokštelė)
EU/1/26/2039/010	63 tabletės (dalomoji lizdinė plokštelė)
EU/1/26/2039/011	21 tabletė (kalendorinė lizdinė plokštelė)
EU/1/26/2039/012	100 tablečių (buteliukas)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Palbociclib Viartis 100 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO ETIKETĖ – 100 MG TABLETĖS (su išorine kartono dėžute)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Palbociclib Viatris 100 mg plėvele dengtos tabletės
palbociclibum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje tabletėje yra 100 mg palbociklibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė
100 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/26/2039/012 100 tablečių (buteliukas)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU****17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS****18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ – 100 MG TABLEČIŲ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Palbociclib Viatris 100 mg tabletės
palbociclibum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Viatris Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

DALOMOJI LIZDINĖ PLOKŠTELĖ – 100 MG TABLEČIŲ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Palbociclib Viatris 100 mg tabletės
palbociclibum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Viatris Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

KALENDORINĖ LIZDINĖ PLOKŠTELĖ – 100 MG TABLEČIŲ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Palbociclib Viatris 100 mg tabletės
palbociclibum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Viatris Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

P., A., T., K., Pn., Š., S.

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ – 125 MG TABLEČIŲ (LIZDINĖMS PLOKŠTELĖMS IR BUTELIUKUI)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Palbociclib Viatris 125 mg plėvele dengtos tabletės
palbociclibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 125 mg palbociklibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

21 plėvele dengta tabletė
63 plėvele dengtos tabletės
21 × 1 plėvele dengta tabletė
63 × 1 plėvele dengtos tabletės
100 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/26/2039/013	21 tabletė (lizdinė plokštelė)
EU/1/26/2039/014	63 tabletės (lizdinė plokštelė)
EU/1/26/2039/015	21 tabletė (dalomoji lizdinė plokštelė)
EU/1/26/2039/016	63 tabletės (dalomoji lizdinė plokštelė)
EU/1/26/2039/017	21 tabletė (kalendorinė lizdinė plokštelė)
EU/1/26/2039/018	100 tablečių (buteliukas)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Palbociclib Viatrix 125 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO ETIKETĖ – 125 MG TABLEČIŲ (su išorine kartono dėžute)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Palbociclib Viatris 125 mg plėvele dengtos tabletės
palbociclibum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje tabletėje yra 125 mg palbociklibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė
100 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/26/2039/018 100 tablečių (buteliukas)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU****17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS****18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ – 125 MG TABLEČIŲ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Palbociclib Viatris 125 mg tabletės
palbociclibum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Viatris Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

DALOMOJI LIZDINĖ PLOKŠTELĖ – 125 MG TABLEČIŲ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Palbociclib Viatris 125 mg tabletės
palbociclibum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Viatris Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

KALENDORINĖ LIZDINĖ PLOKŠTELĖ – 125 MG TABLEČIŲ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Palbociclib Viatris 125 mg tabletės
palbociclibum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Viatris Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

P., A., T., K., Pn., Š., S.

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Palbociclib Viatris 75 mg plėvele dengtos tabletės
Palbociclib Viatris 100 mg plėvele dengtos tabletės
Palbociclib Viatris 125 mg plėvele dengtos tabletės
palbociklibas (*palbociclibum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Palbociclib Viatris ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Palbociclib Viatris
3. Kaip vartoti Palbociclib Viatris
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Palbociclib Viatris
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Palbociclib Viatris ir kam jis vartojamas

Palbociclib Viatris – tai vaistas nuo vėžio, kurio veiklioji medžiaga – palbociklibas.

Palbociklibas veikia blokuodamas baltymus, vadinamus nuo ciklino priklausomomis 4-ojo ir 6-ojo tipų kinazėmis, reguliuojančiomis ląstelių augimą ir dalijimąsi. Šių baltymų blokavimas gali sulėtinti vėžinių ląstelių augimą ir vėžio progresavimą.

Palbociclib Viatris skirtas pacientams, sergantiems tam tikrų tipų krūties vėžiu (turinčiu hormonų receptorių ir neturinčiu žmogaus epidermio augimo faktoriaus 2-ojo tipo receptorių), kuris išplito už pirminio naviko ribų ir (arba) į kitus organus. Vaisto skiriama kartu su aromatazės inhibitoriais arba fulvestrantu, kurie naudojami hormoniniam gydymui nuo vėžio.

2. Kas žinotina prieš vartojant Palbociclib Viatris

Palbociclib Viatris vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija palbociklibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- Gydant Palbociclib Viatris negalima vartoti paprastosios jonažolės preparatų (žoliniai preparatai, vartojami nuo lengvos depresijos ir nerimo).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Palbociclib Viatris.

Vartojant Palbociclib Viatris gali sumažėti baltųjų kraujo kūnelių ląstelių ir susilpnėti imuninė sistema, todėl vartojant Palbociclib Viatris gali kilti didesnis infekcinių ligų pavojus.

Jeigu pasireiškia infekcijos požymių arba simptomų (pvz., krečia šaltis arba karščiujate), pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui.

Gydantis Jums bus reguliariai tiriamas kraujas, siekiant nustatyti, ar Palbociclib Viatris veikia kraujo ląsteles (baltąsias kraujo ląsteles, raudonąsias kraujo ląsteles ir trombocitus).

Vartojant Palbociclib Viatris venose gali susidaryti kraujo krešulių. Jeigu pasireiškia kraujo krešulių venose požymių arba simptomų (pvz., skausmas ar sąstingis, pažeistos kojos ar rankos patinimas ir paraudimas, skausmas krūtinėje, dusulys ar svaigulys), pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui.

Vartojant Palbociclib Viatris gali išsivystyti sunkus arba pavojingas gyvybei plaučių uždegimas, galintis baigtis mirtimi. Nedelsdami pasakykite sveikatos priežiūros specialistui, jei pasireiškia naujų simptomų ar pasunkėja esami, įskaitant šiuos simptomus:

- kvėpavimo sutrikimas arba dusulys;
- sausas kosulys;
- krūtinės skausmas

Vaikams ir paaugliams

Palbociclib Viatris neskirtas vaikams arba paaugliams (jaunesniems kaip 18 metų).

Kiti vaistai ir Palbociclib Viatris

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Palbociclib Viatris gali turėti įtakos tam tikrų vaistų poveikiui.

Ypač svarbu įsidėmėti, kad Palbociclib Viatris šalutinio poveikio riziką gali didinti šie vaistai:

- lopinaviras, indinaviras, nelfinaviras, ritonaviras, telapreviras, sakvinaviras, skirti ŽIV infekcijai (AIDS) gydyti;
- klaritromicinas ir telitromicinas – antibiotikai, skirti bakterinėms infekcijoms gydyti;
- vorikonazolas, itrakonazolas, ketokonazolas ir pozakonazolas, skirti grybelinėms infekcijoms gydyti;
- nefazodonas, skirtas depresijai gydyti.

Vartojant kartu su Palbociclib Viatris, gali padidėti šių vaistų šalutinio poveikio rizika:

- chinidino, paprastai skiriamo širdies ritmo sutrikimams gydyti;
- kolchicino, skirto podagrai gydyti;
- pravastatino, simvastatino, atorvastatino, fluvastatino ir rozuvastatino, skirtų padidėjusiam cholesterolio kiekiui gydyti;
- sulfasalazino, skirto reumatoidiniam artritui gydyti;
- alfentanilio, naudojamo nejautrai sukelti per chirurgines operacijas; fentanilio, naudojamo prieš procedūras skausmui malšinti ir nejautrai sukelti;
- ciklosporino, everolimuzo, takrolimuzo, sirolimuzo, skirtų atmetimo reakcijoms po organų persodinimo išvengti;
- dihidroergotamino ir ergotamino, skirtų migrenai gydyti;
- pimozido, skirto šizofrenijai ir lėtinei psichozei gydyti.

Palbociclib Viatris veiksmingumą gali sumažinti šie vaistai:

- karbamazepinas ir fenitoinas, skirti priepuoliams arba traukuliams malšinti;
- enzalutamidas, kuriuo gydomas prostatos vėžys;
- rifampinas, skirtas tuberkuliozei (TB) gydyti;
- paprastoji jonažolė – žolinis preparatas, skirtas lengvai depresijai ir nerimui gydyti.

Palbociclib Viatris vartojimas su maistu ir gėrimais

Palbociclib Viatris tabletes galima vartoti su maistu arba be jo.

Vartojant Palbociclib Viatris reikia vengti greipfrutų ir greipfrutų sulčių, nes jie gali padidinti Palbociclib Viatris šalutinį poveikį.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Nėštumo laikotarpiu Palbociclib Viatris vartoti negalima.

Vartodama Palbociclib Viatris turite saugotis nėštumo.

Esant bet kokiai galimybei Jums ar Jūsų partnerei pastoti pasitarkite su gydytoju dėl kontracepcijos.

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Šio vaisto vartojančioms vaisingoms moterims ar jų partneriams vyrams būtina naudoti tinkamą kontracepcijos metodą (pvz., dvigubą barjerinę kontracepciją, t. y. prezervatyvą ir diafragmą). Tokius metodus būtina naudoti gydymo metu bei mažiausiai 3 savaites po jo užbaigimo moterims ir mažiausiai 14 savaičių vyrams.

Žindymas

Palbociclib Viatris vartojimo metu maitinti krūtimi negalima. Nežinoma, ar Palbociclib Viatris išsiskiria į moters pieną.

Vaisingumas

Palbociklibas gali mažinti vyrų vaisingumą.

Dėl šios priežasties vyrams prieš vartojant Palbociclib Viatris galbūt reikia apvarstyti galimybę užkonservuoti spermą.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nuovargis yra labai dažnas Palbociclib Viatris šalutinis poveikis. Jeigu jaučiatės neįprastai pavargę, vairuokite ir valdykite mechanizmus ypač atsargiai.

Palbociclib Viatris sudėtyje yra laktozės

Šio vaisto sudėtyje yra laktozės (esančios piene arba pieno produktuose). Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. Kaip vartoti Palbociclib Viatris

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama Palbociclib Viatris dozė – 125 mg vieną kartą per parą. Vaisto vartojama 3 savaites, paskui daroma 1 savaitės pertrauka, per kurią Palbociclib Viatris nevartojama. Gydytojas pasakys, kiek Palbociclib Viatris tablečių vartoti.

Jeigu vartojant Palbociclib Viatris pasireišk tam tikras šalutinis poveikis (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“), gydytojas gali sumažinti dozę, laikinai sustabdyti gydymą arba jį visai nutraukti. Dozė gali būti sumažinta iki kitokio galimo stiprumo (100 mg ar 75 mg).

Vartokite Palbociclib Viatris vieną kartą per parą maždaug tuo pačiu paros metu su maistu arba be maisto.

Nurykite tabletę nepažeistą užgerdami stikline vandens. Nekramtykite arba netrinkite tablečių. Tablečių prieš rydami nedalykite. Jeigu tabletė lūžusi, skilusi ar kitaip pažeista, jos ryti negalima.

Ką daryti pavartojus per didelę Palbociclib Viatris dozę?

Jeigu suvartojote daugiau Palbociclib Viatris, nei skirta, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vykite į ligoninę. Jums gali reikėti skubaus gydymo.

Pasiimkite vaisto dėžutę ir šį pakuotės lapelį, kad gydytojas žinotų, ką vartojate.

Pamiršus pavartoti Palbociclib Viatris

Jeigu praleidote dozę arba vėmėte, kitą dozę vartokite pagal grafiką. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti pamirštas išgerti tabletes.

Nustojus vartoti Palbociclib Viatris

Nenustokite vartoti Palbociclib Viatris, jeigu to neliepė gydytojas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu pasireiškė bet kuris iš šių simptomų:

- karščiavimas, šaltkrėtis, silpnumas, dusulys, kraujavimas arba lengvai susidaro kraujosruvų, nes tai gali būti rimtų kraujo sutrikimų požymis;
- kvėpavimo sutrikimas, sausas kosulys arba krūtinės skausmas, nes tai gali būti plaučių uždegimo požymis;
- skausminga patinusi koja, skausmas krūtinėje, dusulys, padažnėjęs kvėpavimas ar padažnėjęs širdies plakimas, nes tai gali būti kraujo krešulių venose požymiai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų).

Kitas Palbociclib Viatris šalutinis poveikis

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- Infekcijos
- Baltųjų kraujo ląstelių, raudonųjų kraujo ląstelių ir trombocitų skaičiaus sumažėjimas
- Nuovargio pojūtis
- Sumažėjęs apetitas
- Burnos ir lūpų uždegimas (stomatitas), pykinimas, vėmimas, viduriavimas
- Išbėrimas
- Plaukų slinkimas
- Silpnumas
- Karščiavimas
- Nenormalūs kraujo tyrimų, susijusių su kepenimis, rezultatų rodmenys
- Odos sausėjimas

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- Karščiavimas su baltųjų kraujo kūnelių skaičiaus sumažėjimu (febrilinė neutropenija)
- Neryškus matymas, sustiprėjęs ašarojimas, akių sausėjimas
- Skonio pojūčio pakitimai (disgeuzija)

- Kraujavimas iš nosies
- Rankų delnų ir pėdų padų paraudimas, skausmas, lupimasis, patinimas ir pūslės (delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas – DPES)
- Nenormalus inkstų kraujo tyrimo rezultatas (padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje)

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- Odos uždegimas, sukeliantis raudonus pleiskanojančius lopus ir galimai pasireiškiantis kartu su sąnarių skausmu ir karščiavimu (odos raudonoji vilkligė [ORV]).
- Odos reakcija, pasireiškianti ant odos raudonais spuogeliais arba dėmėmis, kurie gali atrodyti kaip taikynys arba jaučio akis – tamsiai raudonu viduriu, kurį supa šviesesni rausvi ratilai (daugiaformė eritema).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Palbociclib Viatris

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kartono dėžutės ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Pastebėjus pakuotės pažeidimų arba apgadinimo požymių šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Palbociclib Viatris sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra palbociklibas. Palbociclib Viatris plėvele dengtos tabletės tiekiamos įvairaus stiprumo:
 - Palbociclib Viatris 75 mg plėvele dengta tabletė: kiekvienoje tabletėje yra 75 mg palbociklibo.
 - Palbociclib Viatris 100 mg plėvele dengta tabletė: kiekvienoje tabletėje yra 100 mg palbociklibo.
 - Palbociclib Viatris 125 mg plėvele dengta tabletė: kiekvienoje tabletėje yra 125 mg palbociklibo.
- Pagalbinės medžiagos:
Tabletės šerdis: mikrokristalinė celiuliozė, laktozė monohidratas, krosповidonas, askorbo rūgštis, koloidinis bevandenis silicio dioksidas, magnio stearatas (žr. 2 skyrių „Palbociclib Viatris sudėtyje yra laktozės“).

Plėvelė:

Palbociclib Viatris 75 mg: hipromeliozė (E464), titano dioksidas (E171), triacetinas (E1518), raudonasis geležies oksidas (E172), juodasis geležies oksidas (E172).

Palbociclib Viatris 100 mg: hipromeliozė (E464), titano dioksidas (E171), triacetinas (E1518), indigokarmino aliuminio dažalas (E132), geltonasis geležies oksidas (E172).

Palbociclib Viatris 125 mg: hipromeliozė (E464), titano dioksidas (E171), triacetinas (E1518), raudonasis geležies oksidas (E172), juodasis geležies oksidas (E172).

Palbociclib Viatris išvaizda ir kiekis pakuotėje

Palbociclib Viatris 75 mg plėvele dengtos tabletės

Violetinė, plėvele dengta, apskrita, abipus išgaubta tabletė nuožulniais kraštais, kurios skersmuo yra maždaug 9,6 mm, vienoje pusėje įspausta „V“, o kitoje pusėje – „PL1“.

Palbociclib Viatris 100 mg plėvele dengtos tabletės

Žalia, plėvele dengta, ovali, abipus išgaubta tabletė nuožulniais kraštais, kurios matmenys yra maždaug 14,4 mm × 7,4 mm, vienoje pusėje įspausta „V“, o kitoje pusėje – „PL2“.

Palbociclib Viatris 125 mg plėvele dengtos tabletės

Violetinė, plėvele dengta, ovali, abipus išgaubta tabletė nuožulniais kraštais, kurios matmenys yra maždaug 15,5 mm × 8,4 mm, vienoje pusėje įspausta „V“, o kitoje pusėje – „PL3“.

Pakuotės turinys

Palbociclib Viatris 75 mg, 100 mg ir 125 mg tiekiamos šiomis pakuotėmis:

- OPA/Al/PVC/Al lizdinių plokštelių pakuotės, kuriose yra 21 arba 63 tabletės; OPA/Al/PVC/Al dalomųjų lizdinių plokštelių pakuotės, kuriose yra 21 × 1 arba 63 × 1 tabletės, ir kalendorinių lizdinių plokštelių pakuotės, kuriose yra 21 tabletė.
- Baltas nepermatomas DTPE buteliukas su baltu nepermatomu vaikų sunkiai atidaromu polipropilenu užsukamuoju dangteliu, aliumininu indukciniu sandarikliu ir sausikliu, kuriame yra 100 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

Viatriis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika

Viatriis CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Danmark*

Viatriis ApS

Tlf.: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatriis Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Eesti*

Viatriis OÜ

Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viatriis Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

España

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: + 34 900 102 712

France*

Viatriis Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatriis Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Viatriis Limited

Tel: +353 1 8711600

Ísland*

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Viatriis Italia S.r.l.

Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Lietuva*

Viatriis UAB

Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

Viatriis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Magyarország

Viatriis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge*

Viatriis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich*

Viatriis Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

Polska

Viatriis Healthcare Sp. z o.o.

Tel: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatriis d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatriis Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland*

Viatriis Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

Κύπρος
GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

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

Latvija*
Viatriis SIA
Tel: +371 676 055 80

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.