

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Palbociclib Viatris 75 mg apvalkotās tabletes
Palbociclib Viatris 100 mg apvalkotās tabletes
Palbociclib Viatris 125 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Palbociclib Viatris 75 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 75 mg palbocikliba (*palbociclibum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 60 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Palbociclib Viatris 100 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg palbocikliba (*palbociclibum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 80 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Palbociclib Viatris 125 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 125 mg palbocikliba (*palbociclibum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 101 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Palbociclib Viatris 75 mg apvalkotās tabletes

Violeta apvalkotā tablete, apaļa, abpusēji izliekta, ar slīpām malām, aptuveni 9,6 mm diametrā, ar iegravētu uzrakstu "V" tabletes vienā pusē un "PL1" otrā pusē.

Palbociclib Viatris 100 mg apvalkotās tabletes

Zaļa apvalkotā tablete, ovāla, abpusēji izliekta, ar slīpām malām, ar aptuvenajiem izmēriem 14,4 mm × 7,4 mm, ar iegravētu uzrakstu "V" tabletes vienā pusē un "PL2" otrā pusē.

Palbociclib Viatris 125 mg apvalkotās tabletes

Violeta apvalkotā tablete, ovāla, abpusēji izliekta, ar slīpām malām, ar aptuvenajiem izmēriem 15,5 mm × 8,4 mm, ar iegravētu uzrakstu "V" tabletes vienā pusē un "PL3" otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Palbociclib Viatris ir indicēts, lai ārstētu hormonu receptora (HR) pozitīvu, cilvēka epidermas augšanas faktora receptora 2 (HER2) negatīvu lokāli progresējošu vai metastātisku krūts vēzi:

- kombinācijā ar aromatāzes inhibitoru;
- kombinācijā ar fulvestrantu sievietēm, kuras iepriekš saņēmušas endokrīno terapiju (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Sievietēm pirms menopauzes vai perimenopauzes laikā endokrīnā terapija jāapvieno ar luteinizējošo hormonu atbrīvojošā hormona (LHRH) agonistu lietošanu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu ar Palbociclib Viatris drīkst uzsākt un uzraudzīt ārsts ar pieredzi pretvēža zāļu lietošanā.

Devas

Ieteicamā deva ir 125 mg palbocikliba vienu reizi dienā 21 dienu pēc kārtas, pēc tam ievērojot 7 dienu pārtraukumu (terapijas shēma 3/1), kas kopā veido pilnu 28 dienu ciklu. Ārstēšana ar Palbociclib Viatris jāturpina, kamēr pacientei(-am) novēro klīnisku ieguvumu no terapijas vai kamēr rodas nepieņemama toksicitāte.

Lietojot vienlaicīgi ar palbociklibu, aromatāzes inhibitoru jālieto saskaņā ar devu grafiku, kas norādīts zāļu aprakstā. Sievietēm pirms menopauzes vai perimenopauzes laikā palbocikliba lietošana vienlaicīgi ar aromatāzes inhibitoru vienmēr jāapvieno ar LHRH agonistu lietošanu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietojot vienlaicīgi ar palbociklibu, fulvestranta ieteicamā deva ir 500 mg, ko ievada intramuskulāri 1., 15., 29. dienā un pēc tam vienu reizi mēnesī. Lūdzam skatīt fulvestranta zāļu aprakstu. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar palbociklibu un fulvestrantu un visā ārstēšanas laikā sievietēm pirms menopauzes/perimenopauzes laikā ir jālieto LHRH agonisti saskaņā ar vietējo klīnisko praksi.

Pacienti jāiesaka lietot devu aptuveni vienā un tajā pašā laikā katru dienu. Ja pacientam ir vemšana vai viņš izlaiž devu, papildu devu nedrīkst lietot tajā pašā dienā. Nākamā nozīmētā deva jālieto parastajā laikā.

Devu pielāgošana

Palbociclib Viatris devas pielāgošana ir ieteicama, pamatojoties uz individuālo drošumu un panesamību.

Lai ārstētu noteiktas blakusparādības, var būt nepieciešams īslaicīgi pārtraukt/aizkavēt devas lietošanu un/vai samazināt devu, vai pilnībā pārtraukt lietošanu saskaņā ar devas samazināšanas grafiku 1., 2. un 3. tabulā (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

1. tabula. Ieteicamās Palbociclib Viatris devas pielāgošana blakusparādību gadījumā

Devas līmenis	Deva
Ieteicamā deva	125 mg dienā
Pirmā devas samazināšana	100 mg dienā
Otrā devas samazināšana	75 mg dienā*

* Ja nepieciešama turpmāka devas samazināšana, kas būtu mazāka par 75 mg dienā, ārstēšana ir jāpārtrauc.

Pilna asinsaina jākontrolē pirms Palbociclib Viatris terapijas uzsākšanas un katra cikla sākumā, kā arī pirmo 2 ciklu 15. dienā un ja klīniski indicēts.

Pacienti, kuriem pirmo sešu ciklu laikā rodas 1. vai 2. pakāpes (ne augstāka) neitropēnija, ir jāveic pilna asinsainas analīze pirms katra nākamā cikla sākšanas, cikla laikā ik pēc 3 mēnešiem un klīnisku indikāciju gadījumā.

Lai saņemtu Palbociclib Viatris, ieteicamajam absolūtajam neitrofilo leukocītu skaitam (ANC) jābūt $\geq 1\ 000/\text{mm}^3$ un trombocītu skaitam jābūt $\geq 50\ 000/\text{mm}^3$.

2. tabula. Palbociclib Viatris devas pielāgošana un kontrole – hematoloģiskā toksicitāte

CTCAE pakāpe	Devas pielāgošana
1. vai 2. pakāpe	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
3. pakāpe ^a	<p><u>Cikla 1. diena:</u> Nelietot Palbociclib Viatris, kamēr pacients atveseļojas līdz ≤ 2. pakāpei, un atkārtot pilnu asinsainu 1 nedēļas laikā. Kad pacients atveseļojas līdz 2. vai zemākai pakāpei, sākt nākamo ciklu, lietojot <i>tādu pašu devu</i>.</p> <p><u>Pirmo 2 ciklu 15. diena:</u> Ja 15. dienā ir 3. pakāpe, turpināt lietot Palbociclib Viatris <i>pašreizējā devā</i>, lai pabeigtu ciklu, un atkārtot pilnu asinsainu 22. dienā. Ja 22. dienā ir 4. pakāpe, skatīt tālāk sniegtās norādes par devas pielāgošanu pacientiem ar 4. pakāpi.</p> <p>Apsvērt devas samazināšanu, ja atveseļošanās no 3. pakāpes neutropēnijas ieilgst (> 1 nedēļu) vai 3. pakāpes neutropēnija atkārtojas nākamo ciklu 1. dienā.</p>
3. pakāpes ANS ^b (no < 1 000 līdz 500/mm ³) + drudzis ≥ 38,5 °C un/vai infekcija	<p>Jebkurā laikā: Nelietot Palbociclib Viatris, līdz pacients atveseļojas līdz 2. vai zemākai pakāpei. Atsākt, lietojot nākamo zemāko devu.</p>
4. pakāpe ^a	<p>Jebkurā laikā: Nelietot Palbociclib Viatris, līdz pacients atveseļojas līdz 2. vai zemākai pakāpei. Atsākt, lietojot nākamo zemāko devu.</p>

Pakāpes noteiktas atbilstoši CTCAE 4.0.

ANS = *absolute neutrophil counts* (absolūtais neitrofilo leukocītu skaits); CTCAE = *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (vispārējie blakusparādību terminoloģijas kritēriji); NZR = normas zemākā robeža.

^a Tabula attiecas uz visām hematoloģiskām nevēlamām blakusparādībām, izņemot limfopēniju (ja vien tā nav saistīta ar klīniskiem notikumiem, piemēram, oportūnistiskām infekcijām).

^b ANS: 1. pakāpe: ANS < NZR – 1 500/mm³; 2. pakāpe: ANS 1 000 – < 1 500/mm³; 3. pakāpe: ANS 500 – < 1 000/mm³; 4. pakāpe: ANS < 500/mm³.

3. tabula. Palbociclib Viatris devas pielāgošana un kontrole – nehematoloģiskā toksicitāte

CTCAE pakāpe	Devas pielāgošana
1. vai 2. pakāpe	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
3. vai lielākas pakāpes nehematoloģiskā toksicitāte (ja saglabājas, neskatoties uz ārstēšanu)	<p>Nelietot, kamēr simptomi nesamazinās līdz: 1. vai zemākai pakāpei; 2. vai zemākai pakāpei (ja netiek uzskatīts par drošības risku pacientam). Atsākt, lietojot ar nākamo zemāko devu.</p>

Pakāpes noteiktas atbilstoši CTCAE 4.0.

CTCAE = *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (vispārējie blakusparādību terminoloģijas kritēriji).

Palbociclib Viatris lietošana ir pilnībā jāpārtrauc pacientiem ar intersticiālo plaušu slimību (IPS)/pneimonītu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Pacientiem no 65 gadu vecuma Palbociclib Viatris deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Palbociclib Viatris devas pielāgošana nav nepieciešama pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* A un B klase). Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* C klase) ieteicamā Palbociclib Viatris deva ir 75 mg vienu reizi dienā ar terapijas shēmu 3/1 (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss [CrCl] ir ≥ 15 ml/min) Palbociclib Viatris devas pielāgošana nav nepieciešama. Dati par pacientiem, kuriem nepieciešama hemodialīze, nav pietiekami, lai sniegtu ieteikumus par devas pielāgošanu šai pacientu grupai (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Palbociclib Viatris nav piemērots lietošanai pediātriskajā populācijā, lai ārstētu krūts karcinomu. Palbociclib Viatris efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem līdz < 18 gadiem, nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā.

Lietošanas veids

Palbociclib Viatris paredzēts iekšķīgai lietošanai. Tabletes var lietot kopā ar uzturu vai bez tā (skatīt 5.2. apakšpunktu). Palbociklibu nedrīkst lietot kopā ar greipfrūtiem vai greipfrūtu sulu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Palbociclib Viatris tabletes jānorij veselas (pirms norīšanas tās nedrīkst sakošļāt, sasmalcināt vai sadalīt). Tableti nedrīkst norīt, ja tā ir pārļauzta, saplaisājusi vai citādi bojāta.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*) saturošu līdzekļu lietošana (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Sievietes pirms menopauzes/perimenopauzes laikā

Ja sievietes pirms menopauzes/perimenopauzes laikā lieto palbociklibu kombinācijā ar aromatāzes inhibitoru, obligāti ir nepieciešama olnīcu ablācija vai nomākšana ar LHRH agonistu aromatāzes inhibitoru darbības mehānisma dēļ. Sievietēm pirms menopauzes/perimenopauzes laikā palbocikliba kombinācijā ar fulvestrānu ir pētīts tikai kombinācijā ar LHRH agonistu.

Kritiska viscerālā slimība

Palbocikliba efektivitāte un drošums nav pētīti pacientiem ar kritisku viscerālu slimību (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Hematoloģiskie traucējumi

Pacientiem, kuriem attīstās 3. vai 4. pakāpes neitropēnija, ir ieteicams pārtraukt zāļu lietošanu vai arī samazināt, vai atlikt devu, sākot ārstēšanas ciklus. Jāveic atbilstoša kontrole (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Intersticiāla plaušu slimība/pneimonīts

Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar palbociklibu kombinācijā ar endokrīno terapiju, var rasties smaga, dzīvībai bīstama vai letāla IPS un/vai pneimonīts.

Klīniskajos pētījumos (PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3) 1,4% pacientu, kuri tika ārstēti ar palbociklibu, radās jebkuras pakāpes IPS/pneimonīts, 0,1% pacientu bija 3. pakāpe un netika ziņots par 4. pakāpi vai letāliem gadījumiem. Papildu IPS/pneimonīta gadījumi tika novēroti pēcreģistrācijas periodā, un tika ziņots par letāliem iznākumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacienti jākontrolē, vai nerodas plaušu simptomi, kas liecina par IPS/pneimonītu (piemēram, hipoksija, klepus, aizdusa). Ja pacientiem parādās jauni elpceļu simptomi vai pasliktinās esošie, un ir aizdomas par IPS/pneimonīta rašanos, nekavējoties jāpārtrauc palbocikliba lietošana un jāizvērtē pacients. Palbocikliba lietošana ir pilnībā jāpārtrauc pacientiem ar smagu IPS vai pneimonītu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Infekcijas

Tā kā palbociklibam piemīt mielosupresīvas īpašības, zāles pacientiem var veicināt infekciju rašanos.

Biežāk par infekcijām tika ziņots pacientiem, kuri randomizētos klīniskajos pētījumos tika ārstēti ar palbociklibu, salīdzinot ar pacientiem, kuri tika ārstēti attiecīgā salīdzinājuma grupā. 3. un 4. pakāpes infekcijas tika novērotas attiecīgi 5,6% un 0,9% pacientu, kuri tika ārstēti ar palbociklibu jebkādā kombinācijā (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacienti jānovēro, vai nerodas infekcijas pazīmes un simptomi, kā arī medicīniski atbilstoši jāārstē (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ārstiem ir jāinformē pacienti, lai viņi nekavējoties ziņo par jebkuru drudža gadījumu.

Vēnu trombembolija

Ir ziņots par vēnu trombembolijas gadījumiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar palbociklibu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti jāuzrauga, vai nerodas dziļo vēnu trombozes un plaušu embolijas pazīmes un simptomi, un medicīniski atbilstoši jāārstē.

Aknu darbības traucējumi

Palbociklibis jālieto piesardzīgi pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem, rūpīgi kontrolējot, vai nerodas toksicitātes pazīmes (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Palbociklibis jālieto piesardzīgi pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem, rūpīgi kontrolējot, vai nerodas toksicitātes pazīmes (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Vienlaicīga ārstēšana ar CYP3A4 inhibitoriem vai induktoriem

Spēcīgi CYP3A4 inhibitori var izraisīt pastiprinātu toksicitāti (skatīt 4.5. apakšpunktu). Ārstējoties ar palbociklibu, jāizvairās no vienlaicīgas spēcīgu CYP3A inhibitoru lietošanas. Vienlaicīga lietošana jāapsver tikai pēc rūpīgas iespējamo ieguvumu un risku izvērtēšanas. Ja nav iespējams izvairīties no vienlaicīgas spēcīgu CYP3A inhibitoru lietošanas, samaziniet palbocikliba devu līdz 75 mg vienu reizi dienā. Kad spēcīgo inhibitoru lietošana tiek pārtraukta, palbocikliba deva ir jāpalielina (pēc 3–5 inhibitora pusperiodiem) līdz devai, kādu lietoja pirms spēcīgo CYP3A inhibitoru lietošanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Vienlaicīga CYP3A induktoru lietošana var samazināt palbocikliba iedarbību un tā rezultātā arī efektivitāti. Tādēļ ir jāizvairās no palbocikliba un spēcīgu CYP3A4 induktoru vienlaicīgas lietošanas. Palbociklibu lietojot vienlaicīgi ar vidēji spēcīgiem CYP3A induktoriem, nav nepieciešama devas pielāgošana (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Sievietes reproduktīvā vecumā vai viņu partneri

Sievietēm reproduktīvā vecumā vai vīriešiem, kuri ir šo sieviešu partneri, palbocikliba lietošanas laikā ir jālieto ļoti efektīva kontracepcijas metode (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Laktoze

Šīs zāles satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Palbociklibu primāri metabolizē CYP3A un sulfotransferāzes (SULT) enzīms SULT2A1. *In vivo* palbociklibis ir vājš, no laika atkarīgs CYP3A inhibitors.

Citu zāļu ietekme uz palbocikliba farmakokinētiku

CYP3A inhibitoru ietekme

Lietojot vairākas 200 mg devas itrakonazola vienlaicīgi ar vienu 125 mg palbocikliba devu, palbocikliba kopējā iedarbība (AUC_{inf}) un maksimālā koncentrācija (C_{max}) palielinājās attiecīgi par aptuveni 87% un 34%, salīdzinot ar vienu 125 mg palbocikliba devu, kas lietota atsevišķi.

Jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas ar spēcīgiem CYP3A inhibitoriem, tajā skaitā (bet ne tikai) klaritromicīnu, indinavīru, itrakonazolu, ketokonazolu, lopinavīru/ritonavīru, nefazodonu, nelfinavīru, posakonazolu, sahinavīru, telaprevīru, telitromicīnu, vorikonazolu un greipfrūtiem vai greipfrūtu sulu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Lietojot vājus un vidēji spēcīgus CYP3A inhibitorus, devas pielāgošana nav nepieciešama.

CYP3A induktoru ietekme

Lietojot vairākas 600 mg rifampicīna devas vienlaicīgi ar vienu 125 mg palbocikliba devu, palbocikliba AUC_{inf} un C_{max} samazinājās attiecīgi par 85% un 70%, salīdzinot ar vienu 125 mg palbocikliba devu, kas lietota atsevišķi.

Jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas ar spēcīgiem CYP3A induktoriem, tajā skaitā (bet ne tikai) karbamazepīnu, enzalutamīdu, fenitoīnu, rifampicīnu un divšķautņu asinszāli (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Lietojot vairākas 400 mg modafinila devas (vidēji spēcīgs CYP3A induktors) vienlaicīgi ar vienu 125 mg palbocikliba devu, palbocikliba AUC_{inf} un C_{max} samazinājās attiecīgi par 32% un 11%, salīdzinot ar vienu 125 mg palbocikliba devu, kas lietota atsevišķi. Lietojot vidēji spēcīgus CYP3A induktorus, devas piemērošana nav nepieciešama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Skābi mazinošu līdzekļu ietekme

Tukšā dūšā lietojot vairākas protona sūkņa inhibitora (PSI) rabeprazola devas kopā ar vienu 125 mg palbocikliba tableti, nemainījās palbocikliba uzsūkšanās ātrums vai apjoms, salīdzinot ar vienas 125 mg palbocikliba tabletes lietošanu atsevišķi.

Ņemot vērā H2 receptoru antagonistu un lokālo antacīdu samazināto ietekmi uz kuņģa pH līmeni salīdzinājumā ar PSI, nav sagaidāma H2 receptoru antagonistu vai lokālo antacīdu klīniski nozīmīga ietekme uz palbocikliba iedarbību.

Palbocikliba ietekme uz citu zāļu farmakokinētiku

Palbociklibis ir vājš, laika atkarīgs CYP3A inhibitors, lietojot katru dienu 125 mg devu līdzsvara koncentrācijas stāvoklī. Lietojot vairākas palbocikliba devas vienlaicīgi ar midazolāmu, midazolāma

AUC_{inf} un C_{max} vērtības palielinājās attiecīgi par 61% un 37%, salīdzinot ar midazolāma lietošanu atsevišķi.

Jāapsver jutīgu CYP3A substrātu ar šauru terapeitisko indeksu (piemēram, alfentanilam, ciklosporīnam, dihidroergotamīnam, ergotamīnam, everolimam, fentanilam, pimoziādam, hinidīnam, sirolimam un takrolimam) devas samazināšana, ja tie tiek lietoti vienlaicīgi ar palbociklibu, jo palbociklibis var pastiprināt to iedarbību.

Palbocikliba un letrozola savstarpējā mijiedarbība

Klīniskā pētījuma zāļu mijiedarbības izvērtēšanas daļā iegūtie dati par pacientiem ar krūts vēzi liecināja, ka nepastāv palbocikliba un letrozola mijiedarbība, lietojot abas zāles vienlaicīgi.

Tamoksifēna ietekme uz palbocikliba iedarbību

Zāļumijiedarbības pētījumā iegūtie dati par veseliem vīriešiem liecināja, ka palbocikliba iedarbība bija līdzīga, ja vienu palbocikliba devu lietoja vienlaicīgi ar vairākām tamoksifēna devām un ja palbociklibu lietoja atsevišķi.

Palbocikliba un fulvestranta savstarpējā mijiedarbība

Klīniskajā pētījumā iegūtie dati par pacientiem ar krūts vēzi liecināja, ka nepastāv palbocikliba un fulvestranta klīniski nozīmīga savstarpēja mijiedarbība, ja abas zāles lieto vienlaicīgi.

Palbocikliba un perorālo kontracepcijas līdzekļu savstarpējā mijiedarbība

Palbocikliba un perorālo kontracepcijas līdzekļu mijiedarbības pētījumi nav veikti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

In vitro pētījumi ar transportvielām

Pamatojoties uz *in vitro* datiem, ir paredzams, ka palbociklibis inhibēs intestinālā P-glikoproteīna (P-gp) un krūts vēža rezistences proteīna (BCRP) mediēto transportu. Tādēļ, lietojot palbociklibu kopā ar zālēm, kas ir P-gp substrāti (piemēram, digoksīns, dabigatrans, kolhicīns) vai BCRP (piemēram, pravastatīns, rosuvastatīns, fluvastatīns, sulfasalazīns), var pastiprināties to terapeitiskā iedarbība un blakusparādības. Pamatojoties uz *in vitro* datiem, palbociklibis var inhibēt uzņemšanas transportvielas organisko katjonu transportvielu OCT1 un pēc tam var pastiprināt šīs transportvielas zāļu substrātu (piemēram, metformīna) iedarbību.

Palbocikliba un statīnu savstarpējā mijiedarbība

Palbocikliba vienlaicīga lietošana ar statīniem, kas ir CYP3A4 un/vai BCRP substrāti, var palielināt rabdomiolīzes risku, kas ir saistīts ar paaugstinātu statīnu koncentrāciju plazmā. Pēc palbocikliba un simvastatīna vai atorvastatīna vienlaicīgas lietošanas ziņots par rabdomiolīzes gadījumiem, tostarp letāliem gadījumiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras saņem šīs zāles, vai vīriešiem, kuri ir šo sieviešu partneri, ir jālieto atbilstošas kontracepcijas metodes (piemēram, dubultās barjermetodes kontracepcija) terapijas laikā un vismaz 3 nedēļas (sievietēm) vai 14 nedēļas (vīriešiem) pēc terapijas beigām (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Grūtniecība

Dati par palbociklība lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt apakšpunktu 5.3). Palbociklību grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus, lietot nav ieteicams.

Barošana ar krūti

Pētījumi cilvēkiem vai dzīvniekiem, lai izvērtētu palbociklība ietekmi uz piena veidošanos, zāļu klātbūtni cilvēka pienā vai zāļu ietekmi uz bērniem, kuri tiek baroti ar krūti, nav veikti. Nav zināms, vai palbociklība izdalās cilvēka pienā. Pacientes, kuras saņem palbociklību, nedrīkst barot bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Neklīniskajos reproduktivitātes pētījumos nenovēroja ietekmi uz dzimumciklu (žurku mātītēm) vai žurku pārošanos un fertilitāti (tēviņiem vai mātītēm). Tomēr klīniskie dati par fertilitāti cilvēkiem nav iegūti. Pamatojoties uz neklīniskajos drošuma pētījumos iegūtām atradnēm vīrišķajos reproduktīvajos orgānos (sēklvadu kanāliņu deģenerācija sēkliniekos, sēklinieku piedēkļa hipospermija, pazemināts spermatozoīdu kustīgums un blīvums un samazināta prostatas sekrēta izdalīšanās), ārstēšana ar palbociklību var negatīvi ietekmēt vīriešu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Tādēļ pirms terapijas uzsākšanas ar palbociklību vīrieši var apsvērt spermas konservēšanas iespēju.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Palbociklība maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr palbociklība var izraisīt nogurumu, tāpēc pacientiem jāievēro piesardzība, vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Palbociklība vispārējais drošuma profils pamatojas uz apkopotiem datiem, kas iegūti no 872 pacientiem, kuri saņēma palbociklību kombinācijā ar endokrīno terapiju (N=527 kombinācijā ar letrozolu un N=345 kombinācijā ar fulvestrantu) HR pozitīva, HER2 negatīva progresējoša vai metastātiska krūts vēža randomizētos klīniskajos pētījumos.

Visbiežāk novērotās ($\geq 20\%$) jebkādas pakāpes nevēlamās blakusparādības, par kurām tika ziņots randomizētos klīniskajos pētījumos, pacientiem, kuri saņēma palbociklību, bija neitropēnija, infekcijas, leukopēnija, nogurums, slikta dūša, stomatīts, anēmija, caureja, alopecija un trombocitopēnija. Visbiežākās ($\geq 2\%$) palbociklība 3. vai augstākas pakāpes nevēlamās blakusparādības bija neitropēnija, leukopēnija, infekcijas, anēmija, paaugstināts aspartātaminotransferāzes (ASAT) līmenis asinīs, nogurums un paaugstināts alanīnaminotransferāzes (ALAT) līmenis asinīs.

Nevēlamo blakusparādību dēļ deva bija jāsamazina vai jāpielāgo 38,4% pacientu, kuri saņēma palbociklību randomizētos klīniskajos pētījumos neatkarīgi no kombinācijas.

Nevēlamo blakusparādību dēļ zāļu lietošana bija pilnīgi jāpārtrauc 5,2% pacientu, kuri saņēma palbociklību randomizētos klīniskajos pētījumos neatkarīgi no kombinācijas.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

4. tabulā ir apkopoti dati par 3 randomizētos pētījumos ziņotām nevēlamām blakusparādībām. Palbociklība terapijas ilguma mediāna no apkopotajiem datiem galīgās OS analīzes laikā bija 14,8 mēneši.

5. tabulā ir apkopoti dati par 3 randomizētos pētījumos novērotām novirzēm laboratoriskos rādītājos.

Nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un biežuma kategorijām. Biežuma kategorijas ir noteiktas šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$) un retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$). Katrā biežuma grupā blakusparādības norādītas smaguma samazināšanās secībā.

4. tabula. Nevēlamās blakusparādības, pamatojoties uz 3 randomizēto pētījumu apkopotajiem datiem (N = 872) un pēcreģistrācijas periodā iegūtajiem datiem

Orgānu sistēmu klase Biežums Vēlamais termins ^a (VT)	Visas pakāpes n (%)	3. pakāpe n (%)	4. pakāpe n (%)
Infekcijas un infestācijas <i>Ļoti bieži</i> Infekcijas ^b	516 (59,2)	49 (5,6)	8 (0,9)
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi <i>Ļoti bieži</i> Neitropēnija ^c Leikopēnija ^d Anēmija ^e Trombocitopēnija ^f <i>Bieži</i> Febrila neitropēnija	716 (82,1) 424 (48,6) 258 (29,6) 194 (22,2) 12 (1,4)	500 (57,3) 254 (29,1) 45 (5,2) 16 (1,8) 10 (1,1)	97 (11,1) 7 (0,8) 2 (0,2) 4 (0,5) 2 (0,2)
Vielmaiņas un uztures traucējumi <i>Ļoti bieži</i> Samazināta ēstgriba	152 (17,4)	8 (0,9)	0 (0,0)
Nervu sistēmas traucējumi <i>Bieži</i> Disgeizija	79 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Acu bojājumi <i>Bieži</i> Neskaidra redze Pastiprināta asarošana Acu sausums	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)
Asinsvadu sistēmas traucējumi <i>Bieži</i> Vēnu trombembolija ^j	28 (3,2)	11 (1,3)	7 (0,8)
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības <i>Bieži</i> Asiņošana no deguna IPS/pneimoniīts ⁱ	77 (8,8) 12 (1,4)	0 (0,0) 1 (0,1)	0 (0,0) 0 (0,0)
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi <i>Ļoti bieži</i> Stomatīts ^g Slikta dūša Caureja Vemšana	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)
Ādas un zemādas audu bojājumi <i>Ļoti bieži</i> Izsitumi ^h Alopēcija Sausa āda <i>Bieži</i> Pal māri plantārās eritrodizestēzijas sindroms <i>Retāk</i> Ādas sarkanā vilkēde Daudzformu eritēma	158 (18,1) 234 (26,8) 93 (10,7) 16 (1,8) 1 (0,1) 1 (0,1)	7 (0,8) N/A 0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0)	0 (0,0) N/A 0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0)

Orgānu sistēmu klase Biežums Vēlamais termins ^a (VT)	Visas pakāpes n (%)	3. pakāpe n (%)	4. pakāpe n (%)
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā			
<i>Ļoti bieži</i>			
Nogurums	362 (41,5)	23 (2,6)	2 (0,2)
Astēnija	118 (13,5)	14 (1,6)	1 (0,1)
Drudzis	115 (13,2)	1 (0,1)	0 (0,0)
Izmeklējumi			
<i>Ļoti bieži</i>			
Paaugstināts ALAT līmenis	92 (10,6)	18 (2,1)	1 (0,1)
Paaugstināts ASAT līmenis	99 (11,4)	25 (2,9)	0 (0,0)
<i>Bieži</i>			
Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs	57 (6,5)	3 (0,3)	2 (0,2)

ALAT = alanīnaminotransferāze; ASAT = aspartātaminotransferāze; IPS = intersticiāla plaušu slimība; N/n = pacientu skaits; N/A = nav attiecināms.

^a VT ir uzskaitīti saskaņā ar MedDRA 17.1.

^b Infekcijas ietver visus VT, kas ir daļa no orgānu sistēmas klasifikācijas "Infekcijas un infestācijas".

^c Neitropēnija ietver šādus VT: neitropēnija, samazināts neitrofilo leukocītu skaits.

^d Leikopēnija ietver šādus VT: leikopēnija, samazināts leukocītu skaits.

^e Anēmija ietver šādus VT: anēmija, pazemināts hemoglobīna līmenis, pazemināts hematokrīta līmenis.

^f Trombocitopēnija ietver šādus VT: trombocitopēnija, samazināts trombocītu skaits.

^g Stomatīts ietver šādus VT: čūlains stomatīts, heilīts, glosīts, sāpīga mēle, čūlas mutes dobumā, gļotādas iekaisums, sāpes mutē, orofaringeāli traucējumi, orofaringeālas sāpes, stomatīts.

^h Izsitumi ietver šādus VT: izsitumi, makulopapulozi izsitumi, niezoši izsitumi, eritematozi izsitumi, papulozi izsitumi, dermatīts, aknes veida dermatīts, toksiski ādas izsitumi.

ⁱ IPS/pneimonīts ietver jebkuru ziņoto VT, kas ir iekļauts standartizētajā MedDRA vaicājumā par intersticiālo plaušu slimību (šaurais vaicājums).

^j Vēnu tromboze ietver šādus VT: plaušu embolija, embolija, dziļo vēnu tromboze, perifēriskā embolija, tromboze.

5. tabula. Dati par 3 randomizētos pētījumos novērotām novirzēm laboratoriskos rādītājos (N=872)

Novirzes laboratoriskos rādītājos	Palbociklībs kombinācijā ar letrozolu vai fulvestrantu			Salīdzinājuma grupas*		
	Visas pakāpes %	3. pakāpe %	4. pakāpe %	Visas pakāpes %	3. pakāpe %	4. pakāpe %
Samazināts leukocītu (WBC) skaits	97,4	41,8	1,0	26,2	0,2	0,2
Samazināts neitrofilo leukocītu skaits	95,6	57,5	11,7	17,0	0,9	0,6
Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs	95,5	1,6	0,3	86,8	0,0	0,0
Anēmija	80,1	5,6	N/A	42,1	2,3	N/A
Samazināts trombocītu skaits	65,2	1,8	0,5	13,2	0,2	0,0
Paaugstināts ASAT līmenis	55,5	3,9	0,0	43,3	2,1	0,0
Paaugstināts ALAT līmenis	46,1	2,5	0,1	33,2	0,4	0,0

WBC = white blood cells (leikocīti); ASAT = aspartātaminotransferāze; ALAT = alanīnaminotransferāze; N = pacientu skaits; N/A = nav attiecināms.

Piezīme: Laboratorijas rezultāti klasificēti atbilstoši NVI CTCAE versijas 4.0 smaguma pakāpēm.

*Letrozols vai fulvestrants.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Kopumā par jebkuras pakāpes neitropēniju ziņots 716 (82,1%) pacientiem, kuri saņēma palbociklibu neatkarīgi no kombinācijas; par 3. pakāpes neitropēniju ziņots 500 (57,3%) pacientiem un par 4. pakāpes neitropēniju ziņots 97 (11,1%) pacientiem (skatīt 4. tabulu).

Laika mediāna līdz jebkādas pakāpes neitropēnijas pirmajai epizodei bija 15 dienas (12–700 dienas), un 3. vai augstākas pakāpes neitropēnijas ilguma mediāna bija 7 dienas 3 randomizētos klīniskajos pētījumos.

Par febrilu neitropēniju ziņots 0,9% pacientu, kuri saņēma palbociklibu kombinācijā ar fulvestrantu, un 1,7% pacientu, kuri saņēma palbociklibu kombinācijā ar letrozolu.

Par febrilu neitropēniju ziņots aptuveni 2% pacientu, kuri lietoja palbociklibu visas klīniskās programmas ietvaros.

Pediatriskā populācija

Pētījumā A5481092 tika vērtēts palbociklibu, lietojot kombinācijā ar ķīmijterapiju, 79 pediatrikajiem pacientiem ar norobežotiem audzējiem, tostarp r/r Evinga sarkomu (EWS) (skatīt 5.1. apakšpunktu). Palbocikliba drošuma profils šajā pediatrikajā populācijā atbilda zināmajam drošuma profilam pieaugušo populācijā.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Palbocikliba pārdozēšanas gadījumā var rasties gan kuņģa un zarnu trakta (piemēram, slikta dūša, vemšana), gan hematoloģiskā (piemēram, neitropēnija) toksicitāte, un jānodrošina vispārēja atbalstoša aprūpe.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, proteīnkināzes inhibitori, ATĶ kods: L01EF01.

Darbības mehānisms

Palbociklibu ir augsti selektīvs, atgriezenisks, no ciklīna atkarīgu kināžu (CDK) 4 un 6 inhibitors. Ciklīns D1 un CDK4/6 ir iesaistīti vairākos signālceļos, kas izraisa šūnu proliferāciju.

Farmakodinamiskā iedarbība

Inhibējot CDK4/6, palbociklibu samazināja šūnu proliferāciju, bloķējot šūnas attīstību no G1 līdz šūnas cikla S fāzei. Palbociklibu testējot molekulāri profilētu krūts vēža šūnu līniju panelī, tika konstatēta augsta aktivitāte pret luminālo krūts vēzi, īpaši ER pozitīvu krūts vēzi. Pārbaudītajās šūnu līnijās retinoblastomas (Rb) zudums bija saistīts ar mazāku jutību pret palbociklibu. Tomēr papildu pētījumā ar svaigiem audzēju paraugiem netika novērota saistība starp RB1 ekspresiju un audzēja atbildes reakciju. Līdzīgi netika novērota saistība, pētot reakciju uz palbociklibu *in vivo* ar pacienta atvasinātiem ksenotransplantātiem (PDX modeļi). Pieejamie klīniskie dati aprakstīti klīnisko pētījumu sadaļā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Sirds elektrofizioloģija

Palbocikliba ietekme uz QT intervālu, kas koriģēts pēc sirdsdarbības (QTc) intervāla, tika vērtēta, izmantojot laika-saskaņoto elektrokardiogrammu (EKG), analizējot rādījumu izmaiņu no sākumstāvokļa un attiecīgos farmakokinētiskos datus 77 pacientiem ar krūts vēzi. Palbociklibis nepaildināja QTc nekādā klīniski nozīmīgā pakāpē, lietojot ieteicamo devu 125 mg vienu reizi dienā (terapijas shēma 3/1).

Klīniskā efektivitāte un drošums

Randomizēts 3. fāzes pētījums PALOMA-2: palbociklibis kombinācijā ar letrozolu

Palbocikliba efektivitāte kombinācijā ar letrozolu salīdzinājumā ar letrozola efektivitāti kombinācijā ar placebo tika noteikta starptautiskā, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā paralēlo grupu daudzcentru pētījumā sievietēm ar ER pozitīvu, HER2 negatīvu lokāli progresējošu krūts vēzi, kuru nav iespējams izoperēt vai ārstēt ar staru terapiju, vai metastātisku krūts vēzi, un šīs sievietes iepriekš nebija saņēmušas sistēmisku terapiju progresējošai slimībai.

Kopā 666 pēcmenopauzes vecuma sievietes tika randomizētas attiecībā 2:1 palbocikliba un letrozola grupā vai placebo un letrozola grupā un tika stratificētas pēc slimības lokalizācijas (iekšējos orgānos vai ārpus iekšējiem orgāniem), pēc intervāla bez slimības, sākot no (neo)adjuvanta terapijas beigām līdz slimības recidīvam (*de novo* metastātisks salīdzinājumā ar ≤ 12 mēneši, salīdzinājumā ar > 12 mēneši), un pēc sākotnējās (neo)adjuvanta pretvēža terapijas veida (sākotnēja hormonu terapija vai bez sākotnējas hormonu terapijas). Pacientes ar progresējošu, simptomātisku viscerālu slimības izplatīšanos, kurām īstermiņā bija dzīvībai bīstamu komplikāciju rašanās risks (ieskaitot pacientes ar plašiem nekontrolētiem izvīdumiem [pleirā, perikardā, peritoneālā telpā], pulmonāro limfangītu, un, ja slimība skārusi vairāk nekā 50% aknu), nebija piemērotas iekļaušanai pētījumā.

Pacientes turpināja saņemt nozīmēto ārstēšanu līdz objektīvai slimības progresēšanai, simptomu pasliktināšanās, nepieņemamai toksicitātei, nāvei vai piekrišanas atsaukšanai, atkarībā no tā, kas notika pirmais. Pāriešana no vienas terapijas grupas uz citu grupu nebija atļauta.

Palbocikliba un letrozola grupā pacienšu sākotnējie demogrāfiskie un prognostiskie rādītāji bija ļoti līdzīgi placebo un letrozola grupai. Pētījumā iesaistīto pacienšu vecuma mediāna bija 62 gadi (diapazons 28 - 89), 48,3% pacienšu bija saņēmušas ķīmijterapiju, bet 56,3% pacienšu bija saņēmušas prethormonu terapiju (neo)adjuvanta terapijas veidā pirms progresējoša krūts vēža diagnosticēšanas, bet 37,2% pacienšu iepriekš nebija saņēmušas sistēmisku terapiju (neo)adjuvanta terapijas veidā. Vairumam pacienšu (97,4%) bija metastātiska slimība sākotnējā stāvoklī, 23,6% pacienšu slimība bija tikai kaulos, bet 49,2% pacienšu bija viscerāla slimība.

Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (*PFS – Progression-free survival*), ko pētnieks novērtēja saskaņā ar atbildes reakcijas izvērtēšanas kritērijiem norobežotiem audzējiem (RECIST) v1.1. Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji bija objektīvā atbildes reakcija (*OR – Objective Response*), klīniskā ieguvuma atbildes reakcija (*CBR- Clinical Benefit response*), drošums un izmaiņas dzīves kvalitātē (*QoL - Quality of Life*).

Datu apkopošanas datumā 2016. gada 26. februārī pētījumā tika sasniegts primārais mērķis – uzlabot PFS. Novērotā riska attiecība (*RA*) bija 0,576 (95% ticamības intervāls [TI]: 0,46; 0,72) par labu palbocikliba un letrozola grupai, kur stratificētā *log-rank* testa vienpusēja *p* vērtība bija $< 0,000001$. Primāro un sekundāro mērķa kritēriju atjauninātā analīze tika veikta pēc papildu 15 mēnešu novērošanas (datu apkopošanas datums: 2017. gada 31. maijs). Kopumā tika novēroti 405 PFS notikumi: 245 notikumi (55,2%) palbocikliba un letrozola grupā un attiecīgi 160 (72,1%) salīdzinošajā grupā.

6. tabulā ir norādīti efektivitātes rezultāti, pamatojoties uz sākotnējo un atjaunināto analīzi PALOMA-2 pētījumā, kā to novērtējis pētnieks un kā noteikts neatkarīgajā pārskatā.

6. tabula. PALOMA-2 (terapijai paredzēto pacientu [ITT] populācija) – efektivitātes rezultāti, kas pamatojas uz sākotnējās un atjauninātās apkopošanas datumiem

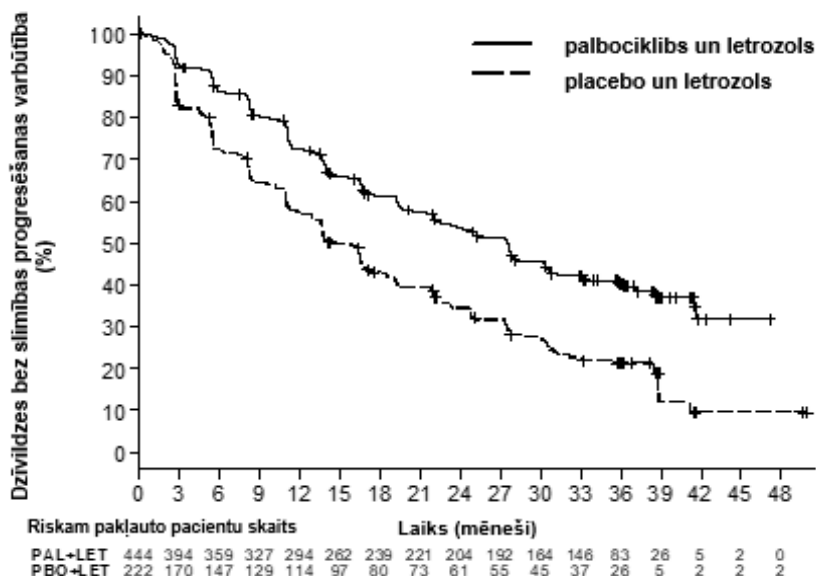
	Sākotnējā analīze (apkopošanas datums 2016. gada 26. februāris)		Atjauninātā analīze (apkopošanas datums 2017. gada 31. maijs)	
	Palbociklībs un letrozols (N = 444)	Placebo un letrozols (N = 222)	Palbociklībs un letrozols (N = 444)	Placebo un letrozols (N = 222)
Dzīvildzes bez slimības progresēšanas – pētnieka novērtējums				
Notikumu skaits (%)	194 (43,7)	137 (61,7)	245 (55,2)	160 (72,1)
PFS mediāna [mēneši (95% TI)]	24,8 (22,1; NN)	14,5 (12,9; 17,1)	27,6 (22,4; 30,3)	14,5 (12,3; 17,1)
Riska attiecība [(95% TI) un p-vērtība]	0,576 (0,463; 0,718), p < 0,000001		0,563 (0,461; 0,687), p < 0,000001	
Dzīvildzes bez slimības progresēšanas – neatkarīgs novērtējums				
Notikumu skaits (%)	152 (34,2)	96 (43,2)	193 (43,5)	118 (53,2)
PFS mediāna [mēneši (95% TI)]	30,5 (27,4; NN)	19,3 (16,4; 30,6)	35,7 (27,7; 38,9)	19,5 (16,6; 26,6)
Riska attiecība (95% TI) un 1-pusēja p-vērtība	0,653 (0,505; 0,844), p=0,000532		0,611 (0,485; 0,769), p=0,000012	
OR* [% (95% TI)]	46,4 (41,7; 51,2)	38,3 (31,9; 45,0)	47,5 (42,8; 52,3)	38,7 (32,3; 45,5)
OR* novērtējama slimība [% (95% TI)]	60,7 (55,2; 65,9)	49,1 (41,4; 56,9)	62,4 (57,0; 67,6)	49,7 (42,0; 57,4)
CBR* [% (95% TI)]	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 = pacientu skaits; TI = ticamības intervāls; NN = nav nosakāms; OR (*objective response*) = objektīva atbildes reakcija; CBR (*clinical benefit response*) = klīniskā ieguvuma atbildes reakcija; PFS (*progression free survival*) = dzīvildze bez slimības progresēšanas.

*Sekundāro mērķa kritēriju rezultāti noteikti, ņemot vērā apstiprinātas un neapstiprinātas atbildes reakcijas atbilstoši RECIST 1.1.

PFS Kaplāna-Meijera līknes, pamatojoties uz sekundāro apkopošanas datumu (2017. gada 31. maijā), ir norādītas 1. attēlā tālāk.

1. attēls. Dzīvildzes bez slimības progresēšanas Kaplāna-Meijera līkne (pētnieka novērtējums, terapijai paredzēto pacientu populācija) – pētījums PALOMA-2 (2017. gada 31. maijs)



PAL = palbociklībs; LET = letrozols; PBO = placebo.

Pamatojoties uz prognostiskajiem faktoriem un sākotnējā stāvokļa rādītājiem, tika veiktas vairākas iepriekš norādīto apakšgrupu PFS analīzes, lai izpētītu ārstēšanas iedarbības iekšējo konsekvenci. Visās individuālajās pacientu apakšgrupās, kas noteiktas pēc stratifikācijas faktoriem un sākotnējā stāvokļa rādītājiem sākotnējā un atjauninātajā analīzē, tika novērota palbociklība un letrozola grupai labvēlīgāka slimības progresēšanas vai nāves riska samazināšanās.

Pamatojoties uz 2017. gada 31. maija datu apkopošanas datumu, šo riska samazināšanos varēja novērot šādās apakšgrupās: (1) pacientiem ar metastāzēm iekšējos orgānos (riska attiecība (RA): 0,62 [95% TI: 0,47; 0,81], dzīvildzes bez slimības progresēšanas mediāna [mPFS]: 19,3 mēneši un 12,3 mēneši) vai bez metastāzēm iekšējos orgānos (RA: 0,50 [95% TI: 0,37; 0,67]; mPFS 35,9 mēneši un 17,0 mēneši) un (2) pacientiem ar slimību tikai kaulos (RA: 0,41 [95% TI: 0,26; 0,63]; mPFS 36,2 mēneši un 11,2 mēneši) vai bez slimības tikai kaulos (RA: 0,62 [95% TI: 0,50; 0,78]; mPFS: 24,2 mēneši un 14,5 mēneši). Līdzīgi slimības progresēšanas vai nāves riska samazināšanos palbociklība un letrozola grupā novēroja 512 pacientiem, kuru audzējiem noteikta pozitīva Rb olbaltumvielas ekspresija ar imūnhistoķīmiju (IHC) (RA 0,543 [95% TI: 0,433; 0,681], mPFS 27,4 mēneši, salīdzinot ar 13,7 mēnešiem). 51 pacientam, kuru audzējiem noteikta negatīva Rb olbaltumvielas ekspresija ar IHC, atšķirība starp terapijas grupām nebija statistiski nozīmīga (RA 0,868 [95% TI: 0,424; 1,777], mPFS 23,2 salīdzinot ar 18,5 mēnešiem) attiecīgi palbociklība un letrozola grupā, salīdzinot ar placebo un letrozola grupu.

Papildu efektivitātes rādītāji (OR un laiks līdz atbildes reakcijai (*time to response* – TTR)), kas izvērtēti apakšgrupu pacientiem ar viscerālu slimību vai bez viscerālas slimības, pamatojoties uz apkopošanas datumu 2017. gada 31. maijā, norādīti 7. tabulā.

7. tabula. Efektivitātes rezultāti PALOMA-2 pētījumā (terapijai paredzēto pacientu populācija: apkopošanas datums 2017. gada 31. maijs) pacientiem ar viscerālu slimību un bez viscerālas slimības

	Viscerāla slimība		Bez viscerālas slimības	
	Palbociklībs un letrozols (N = 214)	Placebo un letrozols (N = 110)	Palbociklībs un letrozols (N = 230)	Placebo un letrozols (N = 112)
OR [% (95% TI)]	59,8 (52,9; 66,4)	46,4 (36,8; 56,1)	36,1 (29,9; 42,7)	31,3 (22,8; 40,7)
TTR, mediāna [mēneši (diapazons)]	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 = pacientu skaits; TI = ticamības intervāls; OR = objektīva atbildes reakcija, ņemot vērā apstiprinātas un neapstiprinātas atbildes reakcijas atbilstoši RECIST 1.1.; TTR = laiks līdz pirmajai audzēja atbildes reakcijai.

Atjauninātās analīzes laikā laika mediāna no randomizācijas līdz otrajai terapijai bija 38,8 mēneši palbociklību + letrozola grupā un 28,8 mēneši placebo + letrozola grupā, RA 0,73 (95% TI: 0,58; 0,91).

PALOMA-2 pētījuma galīgās OS analīzes rezultāti norādīti 8. tabulā. Pēc mediānā novērošanas laika, kas bija 90 mēneši, galīgie OS rezultāti nebija statistiski nozīmīgi. OS Kaplāna–Meijera līkne ir norādīta 2. attēlā.

8. tabula. PALOMA-2 (terapijai paredzēto pacientu (ITT) populācija) – galīgās kopējās dzīvildzes rezultāti

Galīgā kopējā dzīvildze (OS) (apkopošanas datums 2021. gada 15. novembris)		
	Palbociklībs un letrozols (N = 444)	Placebo un letrozols (N = 222)
Notikumu skaits (%)	273 (61,5)	132 (59,5)
Personu skaits, kurām turpināta novērošana (%)	112 (25,2)	43 (19,4)

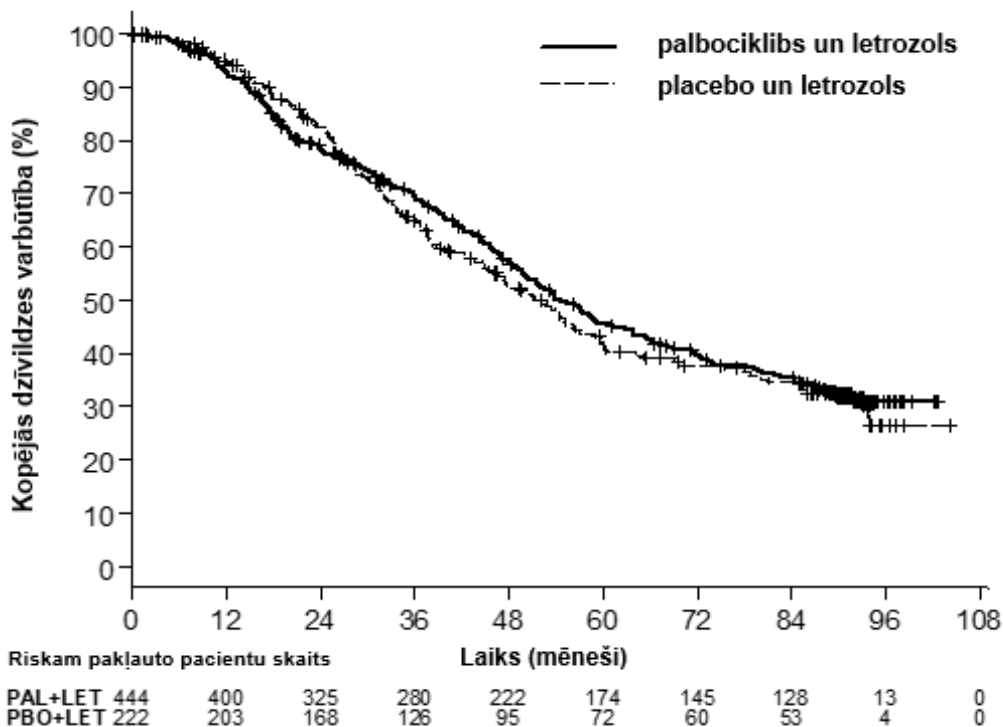
Galīgā kopējā dzīvildze (OS) (apkopošanas datums 2021. gada 15. novembris)		
	Palbociklībs un letrozols (N = 444)	Placebo un letrozols (N = 222)
OS mediāna [mēneši (95% TI)]	53,9 (49,8; 60,8)	51,2 (43,7; 58,9)
Riska attiecība (95% TI) un p-vērtība [†]	0,956 (0,777; 1,177), p = 0,6755 ^{†*}	

TI = ticamības intervāls.

* Nav statistiski nozīmīgs.

[†] Divpusēja p-vērtība *log-rank* testā, kas stratificēts pēc slimības lokalizācijas (viscerāla pret neviscerālu) katrai randomizācijas grupai.

2. attēls. Kopējās dzīvildzes Kaplāna–Meijera līkne (terapijai paredzēto pacientu populācija) – pētījums PALOMA-2



PAL = palbociklībs; LET = letrozols; PBO = placebo.

Randomizēts 3. fāzes pētījums PALOMA-3: palbociklībs kombinācijā ar fulvestrantu

Palbociklība efektivitāte kombinācijā ar fulvestrantu salīdzinājumā ar fulvestranta efektivitāti kombinācijā ar placebo tika noteikta starptautiskā, randomizētā, dubultmaskētā, paralēlu grupu daudzcentru pētījumā sievietēm ar HR pozitīvu, HER2 negatīvu lokāli progresējošu krūts vēzi, ko nav iespējams izoperēt vai ārstēt ar staru terapiju, vai metastātisku krūts vēzi, neatkarīgi no menopauzes statusa, un kurām šī slimība progresēja pēc sākotnējās endokrīnas terapijas (neo)adjuvantas vai metastātiskas slimības terapijas veidā.

Kopā 521 sieviete pirms menopauzes, perimenopauzes un pēcmenopauzes vecumā, kurai slimība progresēja endokrīnās terapijas laikā vai 12 mēnešu laikā pēc tās, vai iepriekšējās endokrīnas terapijas laikā progresējošai slimībai, vai 1 mēneša laikā pēc tās, tika randomizēta attiecībā 2:1, lai saņemtu palbociklību un fulvestrantu vai placebo un fulvestrantu, un šīs sievietes tika stratificētas pēc dokumentētās jutības pret iepriekšēju hormonu terapiju, pēc menopauzes statusa, sākot dalību pētījumā (pirms/perimenopauzes vai pēcmenopauzes periods), un metastāžu klātbūtnes iekšējos orgānos. Pirms/perimenopauzes vecuma sievietes saņēma LHRH agonistu goserelīnu. Pacientes ar progresējošu/metastātisku, simptomātisku viscerālu slimības izplatīšanos, kurām īstermiņā bija dzīvībai bīstamu komplikāciju rašanās risks (ieskaitot pacientes ar plašiem nekontrolētiem

izsvīdumiem [pleirā, perikardā, peritoneālā telpā], pulmonālo limfangītu, un, ja slimība skārusi vairāk nekā 50% aknu), nebija piemērotas iekļaušanai pētījumā.

Pacienti turpināja saņemt nozīmēto ārstēšanu līdz objektīvai slimības progresēšanai, simptomu pasliktināšanās brīdim, nepieņemamai toksicitātei, nāvei vai piekrišanas atsaukšanai, atkarībā no tā, kas notika pirmās.

Pāriešana no vienas terapijas grupas uz citu grupu nebija atļauta.

Palbocikliba un fulvestranta grupā pacienšu sākuma demogrāfijas dati un prognožu rādītāji bija ļoti līdzīgi placebo un fulvestranta grupai. Pētījumā iesaistīto pacienšu vecuma mediāna bija 57 gadi (diapazons 29; 88). Katrā terapijas grupā lielākā daļa pacienšu bija baltās rases pārstāves, viņām bija dokumentēta jutība pret iepriekšēju hormonu terapiju, kā arī viņas bija pēcmenopauzes vecumā. Aptuveni 20% pacienšu bija pirms/perimenopauzes vecumā. Visas pacientes bija saņēmušas iepriekšēju sistēmisku terapiju, un lielākā daļa pacienšu katrā terapijas grupā bija iepriekš saņēmušas ķīmijterapijas shēmu primārajai diagnozei. Vairāk nekā pusei pacienšu (62%) ECOG PS bija 0; 60% pacienšu bija metastāzes iekšējos orgānos; 60% pacienšu iepriekš bija saņēmušas vairāk nekā 1 hormonu terapijas shēmu primārajai diagnozei.

Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija pētnieka noteikta dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS), ko novērtēja saskaņā ar RECIST 1.1. PFS papildanalīzes pamatojās uz neatkarīgu radiologu centrālās komisijas pārskatu. Sekundārie mērķa kritēriji bija OR, CBR, OS, drošums un laiks līdz sāpju mērķa kritērija pasliktināšanās brīdim (*TTD – Time to deterioration*).

Pētījuma primārais mērķa kritērijs – pētnieka noteiktās PFS pagarināšanās – tika sasniegts starpposma analīzē, kas tika veikta analizējot 82% no plānotajiem PFS notikumiem; rezultāti pārsniedza iepriekš noteikto *Haybittle-Peto* efektivitātes robežvērtību ($\alpha=0,00135$), uzrādot statistiski nozīmīgu PFS pagarināšanos un klīniski nozīmīgu ārstēšanas iedarbību.

Pilnīgāks efektivitātes datu atjauninājums ir norādīts 9. tabulā.

Pēc mediānā novērošanas laika, kas bija 45 mēneši, tika veikta galīgā OS analīze, kas pamatojās uz 310 notikumiem (60% no randomizētajiem pacientiem). Palbocikliba un fulvestranta grupā, salīdzinot ar placebo un fulvestranta grupu, novēroja OS mediānas atšķirību 6,9 mēneši, bet šis rezultāts nebija statistiski nozīmīgs iepriekš noteiktajā nozīmības līmenī, kas vienāds ar 0,0235 (vienpusējā robeža). Placebo un fulvestranta grupā 15,5% randomizēto pacientu saņēma palbociklibu un citus CDK inhibitorus kā turpmākās terapijas pēc slimības progresēšanas.

Pētnieka novērtētās PFS un galīgās OS rezultāti pētījumā PALOMA-3 ir norādīti 9. tabulā. Atbilstošās Kaplāna-Meijera līknes ir norādītas attiecīgi 3. un 4. attēlā.

9. tabula. Efektivitātes rezultāti pētījumā PALOMA-3 (pētnieka novērtējums; terapijai paredzēto pacientu populācija)

	Atjauninātā analīze (Datu apkopošanas datums 2015. gada 23. oktobris)	
	Palbociklibis un fulvestrants (N = 347)	Placebo un fulvestrants (N = 174)
Dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS)		
Notikumu skaits (%)	200 (57,6)	133 (76,4)
Mediāna [mēneši] (95% TI)	11,2 (9,5; 12,9)	4,6 (3,5; 5,6)
Riska attiecība (95% TI) un p-vērtība	0,497 (0,398; 0,620), p < 0,000001	
Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji		
OR [% (95% TI)]	26,2 (21,7; 31,2)	13,8 (9,0; 19,8)
OR (novērtējama slimība) [% (95% TI)]	33,7 (28,1; 39,7)	17,4 (11,5; 24,8)

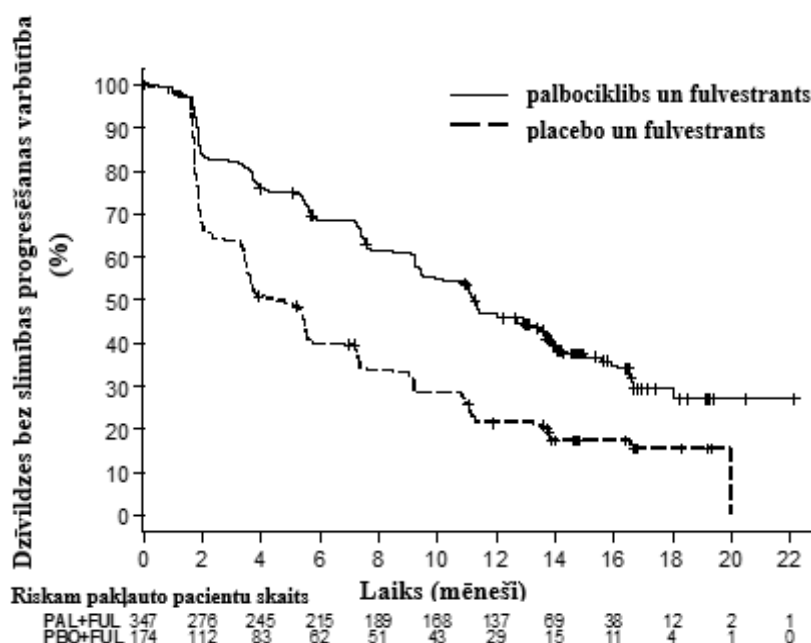
	Atjauninātā analīze (Datu apkopošanas datums 2015. gada 23. oktobris)	
	Palbociklībs un fulvestrants (N = 347)	Placebo un fulvestrants (N = 174)
CBR [% (95% TI)]	68,0 (62,8; 72,9)	39,7 (32,3; 47,3)
Galīgā kopējā dzīvildze (OS) (dati apkopoti 2018. gada 13. aprīlī)		
Gadījumu skaits (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Mediāna [mēneši (95% TI)]	34,9 (28,8; 40,0)	28,0 (23,6; 34,6)
Riska attiecība (95% TI) un p-vērtība [†]	0,814 (0,644; 1,029) P = 0,0429 ^{†*}	

CBR = klīnisko ieguvumu reakcija; TI = ticamības intervāls; N = pacientu skaits; OR = objektīva atbildes reakcija. Sekundārā mērķa kritērija rezultāti noteikti, ņemot vērā apstiprinātas un neapstiprinātas atbildes reakcijas atbilstoši *RECIST* 1.1.

* Nav statistiski nozīmīgs.

[†] Vienpusēja p vērtība *log-rank* testā, kas stratificēts pēc iekšējo orgānu metastāžu esamības un jutības uz iepriekšēju endokrīno terapiju katrai randomizācijas grupai.

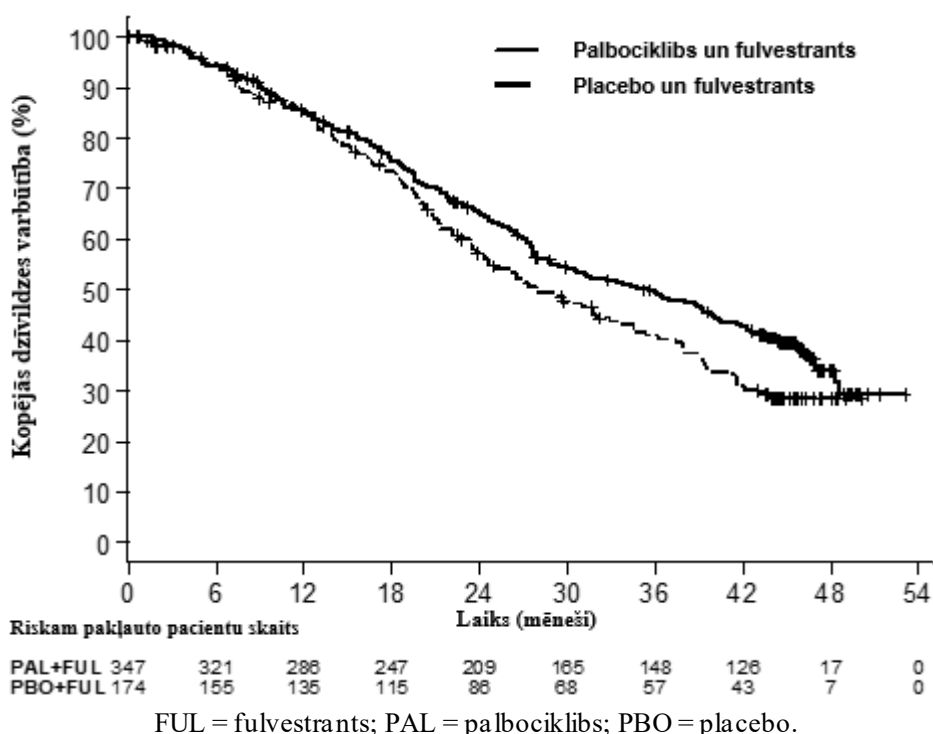
3. attēls. Dzīvildzes bez slimības progresēšanas Kaplāna-Meijera likne (pētnieka novērtējums; terapijai paredzēto pacientu populācija) – PALOMA-3 (dati apkopoti 2015. gada 23. oktobrī).



FUL = fulvestrants; PAL = palbociklībs; PBO = placebo.

Visās individuālajās pacienšu apakšgrupās, kas noteiktas pēc stratifikācijas faktoriem un sākotnējā stāvokļa rādītājiem, tika novērota slimības progresēšanas vai nāves riska samazināšanās palbociklība un fulvestranta grupā. Tas tika novērots sievietēm pirms/perimenopauzes vecumā (RA: 0,46 [95% TI: 0,28; 0,75]) un pēcmenopauzes vecumā (RA: 0,52 [95% TI: 0,40; 0,66]), kā arī pacientiem ar metastātisku slimību iekšējos orgānos (RA: 0,50 [95% TI: 0,38; 0,65]) un metastātisku slimību, kas nav iekšējos orgānos (RA: 0,48 [95% TI: 0,33; 0,71]). Ieguvumi tika arī novēroti neatkarīgi no iepriekšējo terapiju kursu skaita metastātiskas slimības gadījumā: 0 (RA: 0,59 [95% TI: 0,37; 0,93]), 1 (RA: 0,46 [95% TI: 0,32; 0,64]), 2 (RA: 0,48 [95% TI: 0,30; 0,76]) vai ≥ 3 kursi (RA: 0,59 [95% TI: 0,28; 1,22]).

4. attēls. Kopējās dzīvildzes Kaplāna-Meijera līkne (terapijai paredzēto pacientu populācija) – pētījums PALOMA-3 (dati apkopoti 2018. gada 13. aprīlī)



Papildu efektivitātes rādītāji (OR un TTR), kas tika novērtēti pacientu apakšgrupās ar viscerālu slimību un bez tās, ir norādīti 10. tabulā.

10. tabula. Efektivitātes rezultāti PALOMA-3 pētījumā (terapijai paredzēto pacientu [ITT] populācija) ar viscerālu slimību un bez viscerālas slimības

	Viscerāla slimība		Bez viscerālas slimības	
	Palbociklībs un fulvestrants (N = 206)	Placebo un fulvestrants (N = 105)	Palbociklībs un fulvestrants (N = 141)	Placebo un fulvestrants (N = 69)
OR [% , (95% TI)]	35,0 (28,5; 41,9)	13,3 (7,5; 21,4)	13,5 (8,3; 20,2)	14,5 (7,2; 25,0)
TTR, Mediāna [mēneši (diapazons)]	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 = pacientu skaits; TI = ticamības intervāls; OR = objektīva atbildes reakcija, ņemot vērā apstiprinātas un neapstiprinātas atbildes reakcijas atbilstoši RECIST 1.1.; TTR = laiks līdz pirmajai audzēja atbildes reakcijai.

Pacientu ziņotie simptomi tika izvērtēti, izmantojot Eiropas Vēža izpētes un ārstēšanas organizācijas (European Organisation for Research and Treatment of Cancer – EORTC) izstrādāto dzīves kvalitātes anketu (QLQ)-C30 un tās krūts vēža moduli (EORTC QLQ-BR23). Kopā 335 pacienti palbociklība un fulvestranta grupā un 166 pacienti fulvestranta monoterapijas grupā aizpildīja anketu sākotnējā vizītē un vismaz vienā vizītē pēc sākotnējās vizītes.

Laiks līdz pasliktināšanās brīdim tika iepriekš noteikts kā laiks no sākotnējā stāvokļa līdz pirmajam gadījumam, kad sāpju simptoma novērtējuma punktu skaits paaugstinās par ≥ 10 punktiem, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli. Palbociklību pievienojot fulvestrantam, mazinājās simptomi, būtiski pagarinot laiku līdz sāpju simptoma pasliktināšanās brīdim, salīdzinājumā ar placebo un fulvestranta kombināciju (mediāna 8,0 mēneši, salīdzinot ar 2,8 mēnešiem; RA = 0,64 [95% TI 0,49; 0,85]; $p < 0,001$).

Pediatriskā populācija

Pētījuma A5481092 atklātā, randomizētā 2. fāzes daļā tika salīdzināta palbocikliba, irinotekāna (IRN) un temozolomīda (TMZ) kombinācijas efektivitāte salīdzinājumā ar IRN un TMZ kombināciju, ārstējot bērnus (vecumā no 2 līdz < 18 gadiem) un jaunus pieaugušos (vecumā no 18 līdz 20 gadiem) ar r/r Evinga sarkomu, kuriem nav pieejama standarta terapija.

Iepriekš noteiktā starpposma analīze tika veikta, pamatojoties uz 33 dzīvildzes bez notikumiem (*event free survival* – EFS) notikumiem (61,1% no 54 dalībniekiem). Novērotais palbocikliba + IRN + TMZ kombinācijas HR, salīdzinot ar IRN + TMZ kombināciju, bija 2,03 (95% TI: 0,902; 4,572, stratificētā vienusējā p-vērtība = 0,9621).

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus palbociklibam visās pediatrikās populācijas apakšgrupās krūts vēža ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Palbocikliba farmakokinētika (FK) tika aprakstīta pacientiem ar norobežotiem audzējiem, tajā skaitā ar progresējošu krūts vēzi, un veseliem brīvprātīgajiem.

Uzsūkšanās

Palbocikliba C_{max} parasti tiek novērota 4–12 stundas (laiks līdz maksimālajai koncentrācijai [T_{max}]) pēc iekšķīgas palbocikliba tablešu lietošanas. Palbocikliba vidējā absolūtā biopieejamība pēc 125 mg devas iekšķīgas lietošanas ir 46%. Devas diapazonā 25–225 mg zemlīknes laukums (AUC) un C_{max} vērtība palielinās proporcionāli devas lielumam kopumā. Līdzsvara stāvoklis tika sasniegts 8 dienu laikā pēc atkārtoti lietotas devas vienu reizi dienā. Atkārtoti lietojot vienu devu dienā, palbocikliba uzkrāšanas rādītāja mediāna ir 2,4 (diapazons 1,5–4,2).

Uztura ietekme

Palbocikliba AUC_{inf} un C_{max} palielinājās attiecīgi par 22% un 26%, lietojot palbocikliba tabletes kopā ar augstu tauku satura un lielu kaloriju daudzuma saturošu uzturu (aptuveni 800 līdz 1 000 kalorijas ar 150, 250 un 500 līdz 600 kalorijām attiecīgi no proteīna, ogļhidrātiem un taukiem), un attiecīgi par 9% un 10%, kad palbocikliba tabletes lietoja kopā ar mērenu tauku satura un standarta kaloriju daudzuma saturošu uzturu (aptuveni 500 līdz 700 kalorijas ar 75 līdz 105, 250 līdz 350 un 175 līdz 245 kalorijām attiecīgi no proteīna, ogļhidrātiem un taukiem), salīdzinot ar palbocikliba tabletēm, kas lietotas tukšā dūšā pēc naktsmiera. Pamatojoties uz šiem rezultātiem, palbocikliba tabletes var lietot kopā ar uzturu vai bez tā.

Izklīde

Neatkarīgi no koncentrācijas ~85% palbocikliba *in vitro* saistījās ar cilvēka plazmas proteīniem. Vidējā nesaistītā palbocikliba frakcija (f_u) cilvēka plazmā *in vivo* palielinājās, pasliktinoties aknu darbībai. Acīmredzama vidējās palbocikliba f_u cilvēka plazmā *in vivo* tendence, pasliktinoties nieru darbībai, netika novērota. Pētījumos *in vitro* palbocikliba iekļūšana cilvēka hepatocītos notika galvenokārt pasīvās difūzijas ceļā. Palbocikliba nav OATP1B1 vai OATP1B3 substrāts.

Biotransformācija

In vitro un *in vivo* pētījumi liecina, ka palbocikliba tiek plaši metabolizēts cilvēka aknās. Pēc vienas [^{14}C]palbocikliba 125 mg devas iekšķīgas lietošanas galvenie primārie palbocikliba metabolisma ceļi ir oksidēšana un sulfonēšana, kur acilēšana un glikuronidācija līdzdarbojas kā mazāk nozīmīgi ceļi. Palbocikliba bija galvenais cirkulējošais no zālēm atvasinātais elements plazmā.

Lielākā daļa vielas tika izvadīta metabolītu veidā. Fēcēs palbociklība sulfamīna skābes konjugāts ir galvenā zāļu viela, kas veido 25,8% no lietotās devas. *In vitro* pētījumi ar cilvēka hepatocītiem, aknu citosola un S9 frakcijām, kā arī rekombinantiem sulfotransferāzes (SULT) enzīmiem liecina, ka galvenokārt palbociklība metabolismā ir iesaistīts CYP3A un SULT2A1.

Eliminācija

Palbociklība ģeometriskais vidējais šķietamais perorālais klīrenss (CL/F) bija 63 l/h, un vidējais eliminācijas pusperiods plazmā bija 28,8 stundas pacientiem ar progresējošu krūts vēzi. 6 veseliem vīriešiem saņemot vienu iekšķīgu [¹⁴C] palbociklība devu, mediāni 92% no kopējās ievadītās radioaktīvi iezīmētās devas tika izvadīti pēc 15 dienām; izkārnījumi (74% devas) bija galvenais izvadīšanas veids, bet 17% no devas tik izvadīti ar urīnu. Palbociklība ekskrecija neizmainītā veidā fēcēs un urīnā bija attiecīgi 2% un 7% no ievadītās devas.

In vitro palbociklībs nav CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 un 2D6 inhibitors un nav CYP1A2, 2B6, 2C8 un 3A4 induktors klīniski nozīmīgās koncentrācijās.

In vitro novērtējums liecina, ka palbociklībam ir zems organisko anjonu transportvielas (OAT)1, OAT3, organisko katjonu transportvielas (OCT)2, organisko anjonu transportpolipeptīdu (OATP)1B1, OATP1B3, kā arī žultsskābju sāļu eksporta sūkņa (BSEP) aktivitātes inhibīcijas potenciāls klīniski nozīmīgās koncentrācijās.

Īpašas pacientu grupas

Vecums, dzimums un ķermeņa masa

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi 183 pacientiem ar vēzi (50 vīrieši un 133 sievietes vecuma robežās no 22 līdz 89 gadiem ar ķermeņa masu no 38 līdz 123 kg), dzimums neietekmēja palbociklība iedarbību, kā arī vecumam un ķermeņa masai nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz palbociklība iedarbību.

Pediātriskā populācija

Palbociklība iedarbība bērniem, pusaudžiem un jauniem pieaugušajiem ar r/r norobežotiem audzējiem bija līdzīga visās vecuma grupās (≤ 6 gadi, > 6 līdz < 12 gadi, ≥ 12 līdz < 18 gadi un ≥ 18 gadi) devu diapazonā no 55 līdz 95 mg/m² (ĶVL-normalizētā palbociklība deva), lietojot iekšķīgi vienu reizi dienā no 1. līdz 14. dienai ar sekojošu 7 dienu pārtraukumu. Palbociklība koncentrācija līdzsvara stāvoklī, lietojot devu 75 mg/m² vienu reizi dienā, pediātriskajā populācijā bija līdzīga tai, kas novērota pieaugušajiem dalībniekiem, kas saņēma apstiprināto devu 125 mg vienu reizi dienā (lietojot no 1. līdz 21. dienai ar sekojošu 7 dienu pārtraukumu).

Aknu darbības traucējumi

Saskaņā ar farmakokinētikas pētījuma datiem pētāmajām personām ar atšķirīgām aknu darbības traucējumu pakāpēm tika novērots, ka nesaistīta palbociklība iedarbība (nesaistīta AUC_{inf}) par 17% palielinājās pētāmajām personām ar viegliem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* A klase) un attiecīgi par 34% un 77% palielinājās pacientiem ar vidēji smagiem (*Child-Pugh* B klase) un smagiem (*Child-Pugh* C klase) aknu darbības traucējumiem, salīdzinot ar pētāmajām personām, kurām ir normāla aknu darbība. Nesaistītā palbociklība maksimālā iedarbība (nesaistīta C_{max}) palielinājās attiecīgi par 7%, 38% un 72% pētāmajām personām ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem, salīdzinot ar pētāmajām personām, kurām ir normāla aknu darbība. Turklāt, pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, kurā iekļāva 183 pacientus ar progresējošu vēzi, no kuriem 40 pacientiem bija viegli aknu darbības traucējumi atbilstoši Nacionālā vēža institūta (NVI) klasifikācijai (kopējais bilirubīns \leq normas augšējā robeža (NAR) un aspartātaminotransferāze (ASAT) $>$ NAR vai kopējais bilirubīns no $> 1,0$ līdz $1,5 \times$ NAR un jebkāda ASAT), viegli aknu darbības traucējumi neietekmēja palbociklība farmakokinētiku.

Nieru darbības traucējumi

Saskaņā ar farmakokinētikas pētījuma datiem pētāmajām personām ar atšķirīgām nieru darbības traucējumu pakāpēm tika novērots, ka kopējā palbociklība iedarbība (AUC_{inf}) palielinājās attiecīgi par

39%, 42% un 31% pētāmajām personām ar viegliem ($60 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 90 \text{ ml/min}$), vidēji smagiem ($30 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$) un smagiem ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) nieru darbības traucējumiem, salīdzinot ar pētāmajām personām, kurām ir normāla nieru darbība ($\text{CrCl} \geq 90 \text{ ml/min}$). Palbocikliba maksimālā iedarbība (C_{max}) palielinājās attiecīgi par 17%, 12% un 15% pētāmajām personām ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem, salīdzinot ar pētāmajām personām, kurām ir normāla nieru darbība. Turklāt, pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, kurā iekļāva 183 pacientus ar progresējušu vēzi, no kuriem 73 pacientiem bija viegli nieru darbības traucējumi un 29 pacientiem bija vidēji smagi nieru darbības traucējumi, viegli un vidēji smagi nieru darbības traucējumi neietekmēja palbocikliba farmakokinētiku. Palbocikliba farmakokinētika nav pētīta pacientiem, kuriem nepieciešama hemodialīze.

Etniskā piederība

Farmakokinētikas pētījumā veselīgiem brīvprātīgajiem, lietojot vienu devu palbocikliba iekšķīgi, AUC_{inf} un C_{max} vērtība bija attiecīgi par 30% un 35% lielāka japāņu izcelsmes pētāmajām personām salīdzinājumā ar pētāmajām personām, kuras nav aziātu izcelsmes. Tomēr šādi rezultāti netika konsekventi iegūti citos pētījumos ar japāņu vai aziātu izcelsmes krūts vēža pacientiem, kuri lietoja vairākas devas. Pamatojoties uz aziātu un neaziātu populācijas kumulatīvās farmakokinētikas, drošuma un efektivitātes datu analīzes rezultātiem, tiek uzskatīts, ka aziātu rases pacientiem deva nav jāpielāgo.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Atrades primārajos mērķa orgānos pēc vienreizējām un/vai atkārtotām devām ietvēra ietekmi uz asinsrades un limfātisko sistēmu un vīrišķajiem reproduktīvajiem orgāniem žurkām un suņiem, un uz kauliem un aktīvi augošiem priekšzobiem tikai žurkām. Šīs sistēmiskās toksicitātes parasti tika novērotas, lietojot klīniski nozīmīgas devas, pamatojoties uz AUC. Tika konstatēts daļējs līdz pilnīgs ietekmes uz asinsrades un limfātisko sistēmu, vīrišķo reproduktīvo sistēmu un priekšzobiem atgriezeniskums, savukārt ietekme uz kauliem netika novērsta pēc 12 nedēļu devu nelietošanas perioda. Turklāt ietekme uz kardiovaskulāro sistēmu (korigētā QT intervāla [QTc] pagarināšanās, palēnināta sirdsdarbība un palielināts RR intervāls un paaugstināts sistoliskais asinsspiediens) tika identificēta suņiem ar telemetrijas metodi, lietojot ≥ 4 reizes lielāku klīnisko devu nekā cilvēkiem, pamatojoties uz C_{max} .

Kancerogenitāte

Palbocikliba kancerogenitāte tika pētīta 6 mēnešus ilgā pētījumā transgēniskām pelēm un 2 gadus ilgā pētījumā žurkām. Palbocikliba kancerogenitātes rezultāti bija negatīvi transgēniskām pelēm devā līdz 60 mg/kg dienā (līmenis, kurā nav novērota iedarbība – *No Observed Effect Level* (NOEL) – aptuveni 11 reizes pārsniedza klīnisko iedarbību cilvēkiem, aprēķinot pēc AUC). Ar palbociklibu saistīto ļaundabīgo audzēju atrades žurkām ietvēra palielinātu mikrogliaļu šūnu audzēju sastopamību centrālajā nervu sistēmā tēviņiem, kas saņēma devu 30 mg/kg dienā, savukārt žurku mātītēm ļaundabīgo audzēju veidošanos nenovēroja nevienā devā līdz 200 mg/kg dienā. Kancerogēnas iedarbības NOEL, kas saistīta ar palbociklibu, bija attiecīgi tēviņiem un mātītēm 10 mg/kg dienā (aptuveni 2 reizes pārsniedzot klīnisko iedarbību cilvēkiem, aprēķinot pēc AUC) un 200 mg/kg dienā (aptuveni 4 reizes pārsniedzot klīnisko iedarbību cilvēkiem, aprēķinot pēc AUC). Ļaundabīgo audzēju atražu nozīmīgums žurku tēviņiem nav zināms.

Genotoksicitāte

Palbociklibis nebija mutagēns baktēriju reversās mutācijas (Eimsa) testā, un tas neierosināja strukturālas hromosomu aberācijas *in vitro* cilvēka limfocītu hromosomu aberācijas testā.

Palbociklibis inducēja mikrokodolus, izmantojot aneigēnisku mehānismu, Ķīnas kāmjū olnīcu šūnās *in vitro* un žurku tēviņu kaulu smadzenēs, lietojot devu $\geq 100 \text{ mg/kg/dienā}$. Dzīvniekiem līmenis, kad aneigenitātes iedarbība netiek novērota, bija aptuveni 7 reizes augstāks par klīnisko devu cilvēkam, pamatojoties uz AUC.

Fertilitātes traucējumi

Palbociklībs neietekmēja pārošanos vai fertilitāti žurku mātītēm, testējot jebkuru devu līdz 300 mg/kg/dienā (aptuveni 3 reizes pārsniedzot klīnisko devu cilvēkam, pamatojoties uz AUC), kā arī atkārtotu devu toksicitātes pētījumos netika novērotas nevēlamas blakusparādības mātīšu reproduktīvajos audos, lietojot līdz 300 mg/kg/dienā žurkām un 3 mg/kg/dienā suņiem (attiecīgi aptuveni 5 un 3 reizes pārsniedzot klīnisko devu cilvēkam, pamatojoties uz AUC).

Pamatojoties uz neklīniskajām atradēm žurkām un suņiem, tiek uzskatīts, ka palbociklībs var traucēt reproduktīvo funkciju un fertilitāti vīriešiem. Ar palbociklību saistītas atradnes sēkliniekos, sēklinieka piedēklī, priekšdziedzērī un sēklas pūslīšos ietvēra orgāna masas samazināšanos, atrofiju vai deģenerāciju, hipospermiju, intratubulāro šūnu atliekas, pazeminātu spermatozoīdu kustīgumu un blīvumu un samazinātu sekrēta izdalīšanos. Šīs atrades tika novērotas žurkām un/vai suņiem, lietojot attiecīgi 9 vai vairāk reizes lielāku vai subterapeitiska līmeņa devu, salīdzinot ar klīnisko devu cilvēkam, pamatojoties uz AUC. Daļēji ietekmes uz vīrišķajiem reproduktīvajiem orgāniem atgriezeniskumu novēroja žurkām un suņiem, attiecīgi 4 un 12 nedēļas nelietojot zāles. Neskatoties uz šīm atradēm saistībā ar vīrišķajiem reproduktīvajiem orgāniem, žurku tēviņiem netika novērota ietekme uz pārošanos un fertilitāti, lietojot 13 reizes lielāku devu nekā klīnisko devu cilvēkiem, pamatojoties uz AUC.

Attīstības toksicitāte

Palbociklībs ir atgriezenisks, no ciklīna atkarīgo, šūnas ciklu regulējošo kināžu 4 un 6 inhibitors. Tādēļ, lietojot grūtniecības laikā, pastāv kaitējuma risks auglim. Palbociklībs bija fetotoksisks grūšņiem dzīvniekiem. Lietojot ≥ 100 mg/kg/dienā, žurkām novēroja skeleta anomāliju (ribas pie septītā kakla skriemeļa) sastopamības palielināšanos. Lietojot žurku mātītei toksisku devu 300 mg/kg/dienā (3 reizes pārsniedza klīnisko devu cilvēkam, pamatojoties uz AUC), novēroja samazinātas augļa ķermeņa masas sastopamības palielināšanos, un skeleta anomāliju, tajā skaitā mazas falangas priekšējās ekstremitātēs, sastopamības palielināšanos, lietojot trušu mātītei toksisku devu 20 mg/kg/dienā (4 reizes pārsniedza klīnisko devu cilvēkam, pamatojoties uz AUC). Faktiskā ietekme uz augli un nodošana caur placentu nav pētīta.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze

Laktozes monohidrāts

Krospovidons

Askorbīnskābe

Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds

Magnija stearāts

Tabletes apvalks

Palbociclib Viatris 75 mg

Hipromeloze (E464)

Titāna dioksīds (E171)

Triacetīns (E 1518)

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Melnais dzelzs oksīds (E172)

Palbociclib Viatris 100 mg

Hipromeloze (E464)

Titāna dioksīds (E171)

Triacetīns (E 1518)
Indigokarmīna alumīnija laka (E132)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Palbociclib Viatris 125 mg

Hipromeloze (E464)
Titāna dioksīds (E171)
Triacetīns (E 1518)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

18 mēneši

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

OPA/Al/PVH/Al blisteri, kas satur 21 vai 63 apvalkotās tabletes, un kalendāra blisteri, kas satur 21 apvalkoto tableti.

OPA/Al/PVH/Al dozējamu vienību blisteri, kas satur 21×1 vai 63×1 apvalkotās tabletes.

Balta, necaurspīdīga ABPE pudele ar baltu, necaurspīdīgu, bērniem neatveramu polipropilēna skrūvējamu vāciņu, alumīnija hermētisku pārklājumu ar desikantu. Pudele satur 100 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Palbociclib Viatris 75 mg apvalkotās tabletes

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 apvalkotās tabletes

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 apvalkotās tabletes

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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: {GGGG. gada DD. mēnesis}
Pēdējās pārreģistrācijas datums: {GGGG. gada DD. mēnesis}

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Mylan Hungary Kft.

Mylan utca. 1, H-2900 Komárom, Ungārija

Mylan Germany GmbH,

Benzstrasse 1, Bad Homburg, 61352, Vācija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS KARTONA IEPAKOJUMS – 75 MG TABLETES (BLISTERI UN PUDELE)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Palbociclib Viatris 75 mg apvalkotās tabletes
palbociclibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 75 mg palbocikliba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

21 apvalkotā tablete
63 apvalkotās tabletes
21 × 1 apvalkotā tablete
63 × 1 apvalkotās tabletes
100 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/26/2039/001	21 tablete (blisteris)
EU/1/26/2039/002	63 tabletes (blisteris)
EU/1/26/2039/003	21 tablete (dozējamu vienību blisteris)
EU/1/26/2039/004	63 tabletes (dozējamu vienību blisteris)
EU/1/26/2039/005	21 tablete (kalendāra blisteris)
EU/1/26/2039/006	100 tabletes (pudele)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Palbociclib Viatrix 75 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES ETIĶETE – 75 MG TABLETES (ar ārējo kartona iepakojumu)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Palbociclib Viatris 75 mg apvalkotās tabletes
palbociclibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 75 mg palbocikliba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete
100 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/26/2039/006 100 tabletes (pudele)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ****17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS****18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS – 75 MG TABLETES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Palbociclib Viatris 75 mg tabletes
palbociclibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Viatris Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
DOZĒJAMU VIENĪBU BLISTERIS – 75 MG TABLETES**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Palbociclib Viatris 75 mg tabletes
palbociclibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Viatris Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
KALENDĀRA BLISTERIS – 75 MG TABLETES**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Palbociclib Viatris 75 mg tabletes
palbociclibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Viatris Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

P., O., T., C., Pk., S., Sv.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS KARTONA IEPAKOJUMS – 100 MG TABLETES (BLISTERI UN PUDELE)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Palbociclib Viatris 100 mg apvalkotās tabletes
palbociclibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 100 mg palbocikliba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

21 apvalkotā tablete
63 apvalkotās tabletes
21 × 1 apvalkotā tablete
63 × 1 apvalkotās tabletes
100 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/26/2039/007	21 tablete (blisteris)
EU/1/26/2039/008	63 tabletes (blisteris)
EU/1/26/2039/009	21 tablete (dozējamu vienību blisteris)
EU/1/26/2039/010	63 tabletes (dozējamu vienību blisteris)
EU/1/26/2039/011	21 tablete (kalendāra blisteris)
EU/1/26/2039/012	100 tabletes (pudele)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Palbociclib Viartis 100 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES ETIĶETE – 100 MG TABLETES (ar ārējo kartona iepakojumu)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Palbociclib Viatris 100 mg apvalkotās tabletes
palbociclibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 100 mg palbocikliba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete
100 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/26/2039/012 100 tabletes (pudele)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ****17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS****18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS – 100 MG TABLETES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Palbociclib Viatris 100 mg tabletes
palbociclibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Viatris Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
DOZĒJAMU VIENĪBU BLISTERIS – 100 MG TABLETES**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Palbociclib Viatris 100 mg tabletes
palbociclibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Viatris Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
KALENDĀRA BLISTERIS – 100 MG TABLETES**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Palbociclib Viatris 100 mg tabletes
palbociclibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Viatris Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

P., O., T., C., Pk., S., Sv.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS KARTONA IEPAKOJUMS – 125 MG TABLETES (BLISTERI UN PUDELE)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Palbociclib Viatris 125 mg apvalkotās tabletes
palbociclibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 125 mg palbocikliba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

21 apvalkotā tablete
63 apvalkotās tabletes
21 × 1 apvalkotā tablete
63 × 1 apvalkotās tabletes
100 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/26/2039/013	21 tablete (blisteris)
EU/1/26/2039/014	63 tabletes (blisteris)
EU/1/26/2039/015	21 tablete (dozējamu vienību blisteris)
EU/1/26/2039/016	63 tabletes (dozējamu vienību blisteris)
EU/1/26/2039/017	21 tablete (kalendāra blisteris)
EU/1/26/2039/018	100 tabletes (pudele)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Palbociclib Viartis 125 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES ETIĶETE – 125 MG TABLETES (ar ārējo kartona iepakojumu)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Palbociclib Viatris 125 mg apvalkotās tabletes
palbociclibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 125 mg palbocikliba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete
100 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/26/2039/018 100 tabletes (pudele)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ****17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS****18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS – 125 MG TABLETES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Palbociclib Viatris 125 mg tabletes
palbociclibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Viatris Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
DOZĒJAMU VIENĪBU BLISTERIS – 125 MG TABLETES**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Palbociclib Viatris 125 mg tabletes
palbociclibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Viatris Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
KALENDĀRA BLISTERIS – 125 MG TABLETES**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Palbociclib Viatris 125 mg tabletes
palbociclibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Viatris Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

P., O., T., C., Pk., S., Sv.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Palbociclib Viatris 75 mg apvalkotās tabletes
Palbociclib Viatris 100 mg apvalkotās tabletes
Palbociclib Viatris 125 mg apvalkotās tabletes
palbociclibum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Palbociclib Viatris un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Palbociclib Viatris lietošanas
3. Kā lietot Palbociclib Viatris
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Palbociclib Viatris
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Palbociclib Viatris un kādam nolūkam to lieto

Palbociclib Viatris ir pretvēža zāles, kas satur aktīvo vielu palbociklibu.

Palbociklibis darbojas, bloķējot olbaltumvielas, ko sauc par no ciklīniem atkarīgām kināzēm 4 un 6, kas regulē šūnu augšanu un dalīšanos. Bloķējot šīs olbaltumvielas, var palēnināt vēža šūnu augšanu un kavēt vēža progresēšanu.

Palbociclib Viatris lieto, lai ārstētu pacientus ar noteikta tipa krūts vēzi (hormonu receptoru pozitīvs, cilvēka epidermas augšanas faktora receptora 2 negatīvs), kas ir izplatījies ārpus sākotnējā audzēja un/vai uz citiem orgāniem. To lieto kopā ar aromatāzes inhibitoriem vai fulvestrantu, kas tiek izmantoti kā hormonālā pretvēža terapija.

2. Kas Jums jāzina pirms Palbociclib Viatris lietošanas

Nelietojiet Palbociclib Viatris šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret palbociklibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- Palbociclib Viatris lietošanas laikā nelietojiet divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*) saturošus augu izcelsmes līdzekļus, kurus lieto vieglas depresijas un trauksmes ārstēšanai..

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Palbociclib Viatris lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Palbociclib Viatris var samazināt balto asins šūnu skaitu un vājināt Jūsu imūno sistēmu. Tādēļ, kamēr lietojat Palbociclib Viatris, Jums var būt augstāks infekcijas risks.

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja novērojat infekcijas pazīmes vai simptomus, piemēram, drebuļus vai drudzi.

Ārstēšanas laikā Jums regulāri veiks asins analīzes, lai pārbaudītu, vai Palbociclib Viatris ietekmē Jūsu asins šūnu (balto asins šūnu, sarkano asins šūnu un trombocītu) skaitu.

Palbociclib Viatris lietošana var izraisīt asins recekļu veidošanos vēnās. Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja novērojat pazīmes vai simptomus, kas liecina par asins recekļu veidošanos vēnās, piemēram, sāpes vai stīvumu, pietūkumu un apsārtumu skartajā kājā (vai rokā), sāpes krūškurvī, elpas trūkumu vai reiboni.

Palbociclib Viatris lietošana var izraisīt smagu vai dzīvībai bīstamu plaušu infekciju, kas var izraisīt nāvi. Ja Jums parādās jauni vai pasliktinās tālāk norādītie simptomi, nekavējoties paziņojiet veselības aprūpes sniedzējam:

- apgrūtināta elpošana vai elpas trūkums;
- sauss klepus;
- sāpes krūškurvī.

Bērni un pusaudži

Palbociclib Viatris nedrīkst lietot bērniem vai pusaudžiem (vecumā līdz 18 gadiem).

Citas zāles un Palbociclib Viatris

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Palbociclib Viatris var ietekmēt dažu citu zāļu darbību.

Lietojot Palbociclib Viatris, īpaši tālāk minētā zāles var paaugstināt blakusparādību rašanās risku:

- Lopinavīrs, indinavīrs, nelfinavīrs, ritonavīrs, telaprevīrs un sahinavīrs, ko lieto HIV infekcijas/AIDS ārstēšanai.
- Klaritromicīns un telitromicīns – antibiotiskie līdzekļi, ko lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai.
- Vorikonazols, itraconazols, ketokonazols un posakonazols, ko lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai.
- Nefazodons, ko lieto depresijas ārstēšanai.

Tālāk minētās zāles var paaugstināt blakusparādību rašanās risku, ja tiek lietotas kopā ar Palbociclib Viatris:

- Hinidīns, ko parasti lieto, lai ārstētu sirds ritma traucējumus.
- Kolhicīns, ko lieto podagras ārstēšanai.
- Pravastatīns, simvastatīns, atorvastatīns, fluvastatīns un rosuvastatīns, ko lieto paaugstināta holesterīna līmeņa ārstēšanai.
- Sulfasalazīns, ko lieto reimatoīdā artrīta ārstēšanai.
- Alfentanils, ko lieto anestēzijai ķirurģijā; fentanils, ko lieto pirms procedūras kā pretsāpju līdzekli, kā arī kā anestēzijas līdzekli.
- Ciklosporīns, everolīms, takrolīms, sirolīms, ko lieto orgānu transplantācijā atgrūšanas profilaksei.
- Dihidroergotamīns un ergotamīns, ko lieto migrēnas ārstēšanai.
- Pimozīds, ko lieto šizofrēnijas un hroniskas psihozes ārstēšanai.

Tālāk minētās zāles var samazināt Palbociclib Viatris efektivitāti:

- Karbamazepīns un fenitoīns, ko lieto, lai pārtrauktu krampju lēkmes vai krampjus.
- Enzalutamīds, ko lieto prostatas vēža ārstēšanai.
- Rifampicīns, ko lieto tuberkulozes (TB) ārstēšanai.
- Divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*) saturoši līdzekļi, augu izcelsmes zāles, ko lieto vieglas depresijas un trauksmes ārstēšanai.

Palbociclib Viatris kopā ar uzturu un dzērienu

Palbociclib Viatris tabletes var lietot kopā ar uzturu vai bez tā.

Palbociclib Viatris lietošanas laikā izvairieties no greipfrūtu un greipfrūtu sulas lietošanas, jo tas var pastiprināt Palbociclib Viatris blakusparādības.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Jūs nedrīkstat lietot Palbociclib Viatris grūtniecības laikā.

Jums jāizvairās no grūtniecības iestāšanās, kamēr lietojat Palbociclib Viatris.

Konsultējieties ar ārstu par kontracepciju, ja pastāv iespēja, ka Jums vai Jūsu partnerei var iestāties grūtniecība.

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras saņem šīs zāles, vai vīriešiem, kuri ir šo sieviešu partneri, ir jālieto atbilstošas kontracepcijas metodes (piemēram, dubultās barjermetodes kontracepciju) terapijas laikā un vismaz 3 nedēļas (sievietēm) vai 14 nedēļas (vīriešiem) pēc terapijas beigām.

Barošana ar krūti

Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti, kamēr lietojat Palbociclib Viatris. Nav zināms, vai Palbociclib Viatris izdalās cilvēka pienā.

Fertilitāte

Palbociklībs var samazināt fertilitāti vīriešiem.

Tādēļ vīriešiem pirms Palbociclib Viatris lietošanas jāapsver spermas konservēšanas iespēja.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nogurums ir ļoti bieža Palbociclib Viatris blakusparādība. Ja jūtaties neparasti noguris, ievērojiet īpašu piesardzību, vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus.

Palbociclib Viatris satur laktozi

Šīs zāles satur laktozi (atrodama pienā vai piena produktos). Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot Palbociclib Viatris

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Palbociclib Viatris ieteicamā deva ir 125 mg vienu reizi dienā 3 nedēļas, pēc tam seko 1 nedēļa bez Palbociclib Viatris lietošanas. Ārsts Jums pateiks, cik daudz Palbociclib Viatris tablešu jālieto.

Ja Jums rodas noteiktas blakusparādības, kamēr lietojat Palbociclib Viatris (skatīt 4. punktu "Iespējamās blakusparādības"), ārsts var samazināt Jūsu lietoto devu vai arī īslaicīgi vai pilnībā pārtraukt ārstēšanu. Deva var tikt samazināta līdz kādam no citiem pieejamajiem stiprumiem: 100 mg vai 75 mg.

Palbociclib Viatris jālieto vienu reizi dienā aptuveni vienā un tajā pašā laikā kopā ar uzturu vai bez tā.

Tablete ir jānorij vesela, uzderot glāzi ūdens. Tabletes nedrīkst košļāt vai smalcināt. Pirms norīšanas tabletes nedrīkst sadalīt. Tableti nedrīkst lietot, ja tā ir salauzta, iekļūstusi vai kā citādi ir bojāta.

Ja esat lietojis Palbociclib Viatris vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis pārāk daudz Palbociclib Viatris, nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai dodieties uz slimnīcu. Var būt nepieciešama neatliekama ārstēšana.

Ņemiet līdzi zāļu iepakojumu un šo lietošanas instrukciju, lai ārsts zinātu, kādas zāles esat lietojis.

Ja esat aizmirsis lietot Palbociclib Viatris

Ja esat izlaidis devu vai Jums ir bijusi vemšana, lietojiet nākamo devu paredzētajā laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirstās tabletes.

Ja pārtraucat lietot Palbociclib Viatris

Nepārtrauciet lietot Palbociclib Viatris, kamēr ārsts Jums to nenorāda.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja Jums ir kāds no šiem simptomiem:

- drudzis, drebuļi, nespēks, elpas trūkums, asiņošana vai viegli parādās zilumi, kas var liecināt par smagiem asins traucējumiem;
- apgrūtināta elpošana, sauss klepus vai sāpes krūškurvī, kas var liecināt par plaušu iekaisumu;
- sāpes un pietūkums kājā, sāpes krūškurvī, elpas trūkums, elpošanas vai sirdsdarbības pāātrināšanās, jo tās var būt pazīmes, kas var liecināt par asins recekļu veidošanos vēnās (kas var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem).

Palbociclib Viatris var izraisīt arī tālāk minētās blakusparādības.

Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- infekcijas;
- samazināts balto asins šūnu, sarkano asins šūnu un trombocītu skaits;
- nogurums;
- samazināta ēstgriba;
- mutes un lūpu iekaisums (stomatīts), slikta dūša, vemšana, caureja;
- izsitumi;
- matu izkrišana;
- vājums;
- drudzis;
- izmaiņas aknu rādītājos asinīs;
- sausa āda.

Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- drudzis ar balto asins šūnu skaita samazināšanos (febrilā neitropēnija);
- neskaidra redze, pastiprināta asarošana, sausas acis;
- garšas izmaiņas (disgeizija);
- deguna asiņošana;
- apsārtums, sāpes, ādas lobīšanās, pietūkums un tūlznū veidošanās uz plaukstām un/vai pēdām (palmāri plantārās eritrodizestēzijas sindroms [PPES]);
- asins analīzēs novirzes nieru rādītājos (augsts kreatinīna līmenis asinīs).

Retākas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- ādas iekaisums, kas izraisa sarkanus zvīņainus plankumus un, iespējams, rodas kopā ar sāpēm locītavās un drudzi (ādas sarkanā vilkēde);
- ādas reakcija, kas izraisa sarkanus plankumus vai laukumus uz ādas, kas var izskatīties kā mērķis vai “buļļa acs” ar tumši sarkanu centru, ko ieskauj blāvāki sarkani gredzeni (daudzformu eritēma).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Palbociclib Viatris

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera un kartona kastītes pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka iepakojums ir bojāts vai ir bijis atvērts.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāriet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Palbociclib Viatris satur

- Aktīvā viela ir palbociklībs. Palbociclib Viatris apvalkotās tabletes ir pieejamas dažādos stiprumos:
 - Palbociclib Viatris 75 mg apvalkotās tabletes: katra tablete satur 75 mg palbociklība.
 - Palbociclib Viatris 100 mg apvalkotās tabletes: katra tablete satur 100 mg palbociklība.
 - Palbociclib Viatris 125 mg apvalkotās tabletes: katra tablete satur 125 mg palbociklība.
- Citas sastāvdaļas:
Tabletes kodols: mikrokristāliskā celuloze, laktozes monohidrāts, krospovidons, askorbīnskābe, koloidālais bezūdens silīcija dioksīds, magnija stearāts (skatīt 2. punktu “Palbociclib Viatris satur laktozi”).

Tabletes apvalks:

Palbociclib Viatris 75 mg: hipromeloze (E464), titāna dioksīds (E171), triacetīns (E1518), sarkanais dzelzs oksīds (E172), melnais dzelzs oksīds (E172).

Palbociclib Viatris 100 mg: hipromeloze (E464), titāna dioksīds (E171), triacetīns (E1518), indigokarmīna alumīnija laka (E132), dzeltenais dzelzs oksīds (E172).

Palbociclib Viatris 125 mg: hipromeloze (E464), titāna dioksīds (E171), triacetīns (E1518), sarkanais dzelzs oksīds (E172), melnais dzelzs oksīds (E172).

Palbociclib Viatris ārējais izskats un iepakojums

Palbociclib Viatris 75 mg apvalkotās tabletes

Violetas, apvalkotas tabletes, apaļas, abpusēji izliektas, ar slīpām malām, ar diametru apmēram 9,6 mm, ar uzrakstu “V” vienā tabletes pusē un “PL1” otrā pusē.

Palbociclib Viatris 100 mg apvalkotās tabletes

Zaļas, apvalkotas tabletes, ovālas, abpusēji izliektas, ar slīpām malām, ar izmēriem aptuveni 14,4 mm × 7,4 mm, ar uzrakstu “V” vienā tabletes pusē un “PL2” otrā pusē.

Palbociclib Viatris 125 mg apvalkotās tabletes

Violetas, apvalkotas tabletes, ovālas, abpusēji izliektas, ar slīpām malām, ar izmēriem aptuveni 15,5 mm × 8,4 mm, ar uzrakstu “V” vienā tabletes pusē un “PL3” otrā pusē.

Iepakojuma saturs

Palbociclib Viatris 75 mg, 100 mg un 125 mg ir pieejamas:

- OPA/Al/PVH/Al blisteri, kas satur 21 vai 63 apvalkotās tabletes; OPA/Al/PVH/Al dozējamu vienību blisteri, kas satur 21 × 1 vai 63 × 1 apvalkotās tabletes, un kalendāra blisteri, kas satur 21 apvalkoto tableti.
- Balta, necaurspīdīga ABPE pudele ar baltu, necaurspīdīgu, bērniem neatveramu polipropilēna skrūvējamu vāciņu, alumīnija hermētisku pārklājumu ar desikantu. Pudele satur 100 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva*

Viatris UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd

Τηλ: +357 22863100

Latvija*

Viatriis SIA

Tel: +371 676 055 80

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

Sverige*

Viatriis AB

Tel: +46 (0)8 630 19 00

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>