

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Palbociclib Viatris 75 mg pilloli miksija b'rita
Palbociclib Viatris 100 mg pilloli miksija b'rita
Palbociclib Viatris 125 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Palbociclib Viatris 75 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 75 mg ta' palbociclib.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 60 mg ta' lactose (bħala monohydrate).

Palbociclib Viatris 100 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 100 mg ta' palbociclib.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 80 mg ta' lactose (bħala monohydrate).

Palbociclib Viatris 125 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 125 mg ta' palbociclib.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 101 mg ta' lactose (bħala monohydrate).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Palbociclib Viatris 75 mg pilloli miksija b'rita

Pillola vjola, miksija b'rita, tonda, bikonvessa, bit-tarf angolat, b'dijametru ta' madwar 9.6 mm, imnaqqxa b'"V" fuq naħa waħda tal-pillola u "PL1" fuq in-naħa l-oħra.

Palbociclib Viatris 100 mg pilloli miksija b'rita

Pillola ħadra, miksija b'rita, ovali, bikonvessa, bit-tarf angolat, b'qisien ta' madwar 14.4 mm × 7.4 mm, imnaqqxa b'"V" fuq naħa waħda tal-pillola u "PL2" fuq in-naħa l-oħra.

Palbociclib Viatris 125 mg pilloli miksija b'rita

Pillola vjola, miksija b'rita, ovali, bikonvessa, bit-tarf angolat, b'qisien ta' madwar 15.5 mm × 8.4 mm, imnaqqxa b'"V" fuq naħa waħda u "PL3" fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Palbociclib Viatris huwa indikat għat-trattament ta' kanċer tas-sider pożittiv għar-riċetturi tal-ormoni (HR, hormone receptor), negattiv għar-riċettur 2 tal-fattur tat-tkabbir epidermali tal-bniedem (HER2, human epidermal growth factor receptor 2) lokalment avanzat jew metastatiku:

- flimkien ma' inibitur ta' aromatase;
- flimkien ma' fulvestrant f'nisa li rċievew terapija tal-endokrina qabel (ara sezzjoni 5.1).

F'nisa ta' qabel ma jkollhom il-menopawsa u li jkunu waqt il-menopawsa, it-terapija tal-endokrina għandha tkun ikkombinata ma' agonista ta' ormon li jstimula l-produzzjoni tal-ormon ta' lutejinazzjoni (LHRH, luteinizing hormone-releasing hormone).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament b'Palbociclib Viatrix għandu jinbeda u jkun issorveljat minn tabib b'esperjenza fl-użu ta' prodotti mediċinali kontra l-kancer.

Požoloġija

Id-doża rakkomandata hija ta' 125 mg ta' palbociclib darba kuljum għal 21 jum konsekuttiv segwiti minn 7 ijiem mingħajr trattament (Skeda 3/1) li jinkludu ċiklu komplut ta' 28 jum. It-trattament b'Palbociclib Viatrix għandu jitkompla sakemm il-pazjent ikun qed jikseb benefiċċju kliniku mit-terapija jew sakemm isseħħ tossiċità inaċċettabbli.

Meta mogħtija flimkien ma' palbociclib, l-inibitur ta' aromatase għandu jingħata skont l-iskeda tad-doża rrappurtata fis-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott. It-trattament ta' nisa qabel ma jkollhom il-menopawsa/waqt il-menopawsa b'palbociclib flimkien ma' inibitur ta' aromatase għandu dejjem jiġi ikkombinat ma' agonista ta' LHRH (ara sezzjoni 4.4).

Meta mogħtija flimkien ma' palbociclib, id-doża rakkomandata ta' fulvestrant hija ta' 500 mg mogħtija ġol-muskolu f'Jiem 1, 15, 29, u darba fix-xahar wara dan. Jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' fulvestrant. Qabel il-bidu tat-trattament bil-kombinazzjoni ta' palbociclib kif ukoll fulvestrant u matul it-tul ta' żmien tal-għoti tiegħu, in-nisa qabel ma jkollhom il-menopawsa/waqt il-menopawsa għandhom ikunu ttrattati b'agonisti ta' LHRH skont il-prattika klinika lokali.

Il-pazjenti għandhom ikunu mhegġa sabiex jieħdu d-doża bejn wieħed u ieħor fl-istess hin kuljum. Jekk pazjent jirremetti jew jaqbeż doża, m'għandhiex tittiehed doża addizzjonali dakinhar. Id-doża mogħtija b'riċetta tat-tabib li jmiss għandha tittiehed fil-hin tas-soltu.

Aġġustamenti fid-doża

Il-modifikazzjoni tad-doża ta' Palbociclib Viatrix hija rakkomandata abbażi tas-sigurtà u t-tollerabbiltà tal-individwu.

L-immaniġġjar ta' reazzjonijiet avversi jista' jeħtieġ interruzzjonijiet/dewmien, u/jew tnaqqis fid-doża, jew twaqqif permanenti skont l-iskedi tat-tnaqqis tad-doża pprovduti f'Tabelli 1, 2, u 3 (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

Tabella 1. Modifiki rakkomandati tad-doża ta' Palbociclib Viatrix għal reazzjonijiet avversi

Livell tad-doża	Doża
Doża rakkomandata	125 mg/jum
L-ewwel tnaqqis tad-doża	100 mg/jum
It-tieni tnaqqis tad-doża	75 mg/jum*

* Jekk ikun meħtieġ aktar tnaqqis tad-doża taħt 75 mg/jum, waqqaf it-trattament.

L-għadd komplut tad-demmi għandu jkun immonitorjat qabel il-bidu tat-terapija b'Palbociclib Viatrix u fil-bidu ta' kull ċiklu, kif ukoll f'Jum 15 tal-ewwel 2 ċikli, u kif klinikament indikat.

Għal pazjenti li jesperjenzaw newtopenija ta' massimu ta' Grad 1 jew 2 fl-ewwel 6 ċikli, l-għadd komplut tad-demmi għal ċikli sussegwenti għandu jiġi mmonitorjat kull 3 xhur, qabel il-bidu ta' ċiklu u kif indikat klinikament.

Għadd ta' newtrofili assolut (ANC, absolute neutrophil counts) ta' $\geq 1\,000/\text{mm}^3$ u għadd tal-plejtlits ta' $\geq 50\,000/\text{mm}^3$ huma rakkomandati li jirċievu Palbociclib Viatrix.

Tabella 2. Modifikazzjoni u mmanigġjar tad-doża ta' Palbociclib Viatris – Tossicitajiet ematoloġiċi

Grad ta' CTCAE	Modifikazzjonijiet tad-doża
Grad 1 jew 2	Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament tad-doża.
Grad 3 ^a	<p><u>Jum 1 taċ-ċiklu:</u> Waqqaf Palbociclib Viatris, sa rkupru sa Grad ≤ 2, u rrepeti l-monitoraġġ tal-ġhadd tad-demmm komplut fi żmien ġimgha. Meta tirkupra għal Grad ≤ 2, ibda ċ-ċiklu ġdid bl-<i>istess doża</i>.</p> <p><u>Jum 15 tal-ewwel 2 ċikli:</u> Jekk Grad 3 f' Jum 15, kompli Palbociclib Viatris bid-<i>doża attwali</i> sabiex tlesti ċ-ċiklu u rrepeti l-ġhadd tad-demmm komplut f' Jum 22. Jekk Grad 4 f' Jum 22, ara l-linji gwidi għall-modifikazzjoni tad-doża ta' Grad 4 hawn taht.</p> <p>Ikkunsidra t-tnaqqis tad-doża f'kazijiet ta' rkupru mtawwal (> 1 ġimgha) minn newtopenija ta' Grad 3 jew newtopenija rikorrenti ta' Grad 3 f' Jum 1 ta' ċikli sussegwenti.</p>
ANC ta' Grad 3 ^b ($< 1\ 000$ sa $500/\text{mm}^3$) + Deni $\geq 38.5^\circ\text{C}$ u/jew infezzjoni	Fi kwalunkwe hin: Waqqaf Palbociclib Viatris sal-irkupru għal Grad ≤ 2 . Erga' kompli fid-doża aktar baxxa li jmiss.
Grad 4 ^a	Fi kwalunkwe hin: Waqqaf Palbociclib Viatris sal-irkupru għal Grad ≤ 2 . Erga' kompli fid-doża aktar baxxa li jmiss.

Klassifikazzjoni skont CTCAE 4.0.

ANC = absolute neutrophil counts (ġhadd assolut ta' newtrofili); CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (Kriterji ta' Terminoloġija Komuni għall-Avvenimenti Avversi); LLN = lower limit of normal (limitu t'isfel ta-normal)

^a. It-tabella tapplika għar-reazzjonijiet avversi ematoloġiċi hliet għal limfopenija (hliet jekk mhux assoċjata ma' avvenimenti kliniċi, eż., infezzjonijiet opportunistiċi).

^b. ANC: Grad 1: ANC $< 1\ 500/\text{mm}^3$; Grad 2: ANC $1\ 000 - < 1\ 500/\text{mm}^3$; Grad 3: ANC $500 - < 1\ 000/\text{mm}^3$; Grad 4: ANC $< 500/\text{mm}^3$.

Tabella 3. Modifikazzjoni u mmanigġjar tad-doża ta' Palbociclib Viatris – Tossicitajiet mhux ematoloġiċi

Grad ta' CTCAE	Modifikazzjonijiet tad-doża
Grad 1 jew 2	M'hu meħtieġ l-ebda aġġustament tad-doża.
Tossicità mhux ematoloġika ta' Grad ≥ 3 (jekk tippersisti minkejja trattament mediku)	Waqqaf sakemm is-sintomi jitjiebu għal: Grad ≤ 1 ; Grad ≤ 2 (jekk mhux ikkunsidrat bħala riskju ta' sigurtà għall-pazjent) Erga' kompli fid-doża aktar baxxa li jmiss.

Klassifikazzjoni skont CTCAE 4.0.

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (Kriterji ta' Terminoloġija Komuni għall-Avvenimenti Avversi).

Palbociclib Viatris għandu jitwaqqaf b'mod permanenti f'pazjenti b'marda interstizjali tal-pulmun (ILD – *interstitial lung disease*)/pulmonite severa (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

L-ebda aġġustament tad-doża ta' Palbociclib Viatris mhuwa meħtieġ għal pazjenti li jkollhom ≥ 65 sena (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

L-ebda aġġustament tad-doża ta' Palbociclib Viatris mhuwa meħtieġa għal pazjenti b'indeboliment hafif jew moderat tal-fwied (Klassijiet A u B ta' Child-Pugh). Għal pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (klassi C ta' Child-Pugh), id-doża rakkomandata ta' Palbociclib Viatris hija 75 mg darba kuljum fuq Skeda 3/1 (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Indeboliment tal-kliewi

L-ebda aġġustament fid-doża ta' Palbociclib Viatris mhu meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment hafif, moderat jew sever tal-kliewi (tneħhija tal-kreatinina [CrCl] ≥ 15 mL/min). M'hemmx biżżejjed *data* disponibbli f'pazjenti li jeħtieġu emodijalisi sabiex tiġi pprovduta kwalunkwe rakkomandazzjoni ta' aġġustament tad-doża f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' Palbociclib Viatris fil-popolazzjoni pedjatrika għat-trattament ta' karċinoma tas-sider. L-effikaċja ta' Palbociclib Viatris fit-tfal u fl-adolesxenti ta' < 18-il sena ma ġietx muriġa. *Data* disponibbli hija deskritta fis-sezzjonijiet 4.8, 5.1, u 5.2.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Palbociclib Viatris huwa għal użu orali. Il-pilloli jistgħu jittieħdu mal-ikel jew mingħajr ikel (ara sezzjoni 5.2). Palbociclib m'għandux jittieħed mal-grejpfrut jew mal-meraq tal-grejpfrut (ara sezzjoni 4.5).

Il-pilloli Palbociclib Viatris għandhom jinbelgħu shaħ (m'għandhomx jintmagħdu, jitgħaffġu, jew jinqasmu qabel ma jinbelgħu). L-ebda pillola m'għandha tittieħed jekk tkun miksurra, maqsuma, jew tkun b'xi mod mhux intatta.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

L-użu ta' preparazzjonijiet li fihom St. John's Wort (ara sezzjoni 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Nisa qabel ma jkollhom il-menopawsa/waqt il-menopawsa

L-ablazzjoni jew it-trażzin tal-ovarji b'agonist ta' LHRH huma meħtieġa meta n-nisa qabel ma jkollhom il-menopawsa/waqt il-menopawsa jingħataw palbociclib flimkien ma' inibitur ta' aromatase minħabba l-mekkanizmu tal-azzjoni ta' inibituri ta' aromatase. Palbociclib flimkien ma' fulvestrant f'nisa qabel ma jkollhom il-menopawsa/waqt il-menopawsa ġie studjat biss f'kombinazzjoni ma' agonista ta' LHRH.

Mard vixxerali kritiku

L-effikaċja u s-sigurtà ta' palbociclib ma ġewx studjati f'pazjenti b'mard vixxerali kritiku (ara sezzjoni 5.1).

Disturbi ematologiċi

L-interruzzjoni tad-doża, it-tnaqqis tad-doża, jew dewmien fil-bidu tat-trattament għal pazjenti li jiżviluppaw newtopenija ta' Grad 3 jew 4 huwa rrakkomandat. Għandu jsir monitoraġġ xieraq (ara sezzjoni 4.2 u 4.8).

Marda interstizjali tal-pulmun/pulmonite

ILD u/jew pulmonite severa, ta' theddida għall-ħajja, jew fatali jistgħu jseħħu f'pazjenti ttrattati b'palbociclib meta jittiehed flimkien ma' terapija tal-endokrina.

Fl-istudji kliniċi (PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3), 1.4% tal-pazjenti ttrattati b'palbociclib kellhom ILD/pulmonite ta' kwalunkwe grad, 0.1% kellhom Grad 3, u ma ġew irrappurtati l-ebda każijiet ta' Grad 4 jew fatali. Ġew osservati każijiet addizzjonali ta' ILD/pulmonite fil-kuntest ta' wara t-tqegħid fis-suq, b'rapporti ta' mwiet (ara sezzjoni 4.8).

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sintomi pulmonari indikattivi ta' ILD/pulmonite (eż. nuqqas ta' ossigenu fit-tessuti, sogħla, qtugħ ta' nifs). F'pazjenti li għandhom sintomi respiratorji ġodda jew li qed jaggravaw u li huma suspettati li żviluppaw ILD/pulmonite, palbociclib għandu jitwaqqaf immedjatement u l-pazjent għandu jiġi evalwat. palbociclib għandu jitwaqqaf b'mod permanenti f'pazjenti b'ILD jew pulmonite severa (ara sezzjoni 4.2).

Infezzjonijiet

Minħabba li palbociclib m'għandux karatteristiċi majelosoppressivi, jista' jippreddisponi l-pazjenti għal infezzjonijiet.

L-infezzjonijiet ġew irrappurtati b'rata ogħla f'pazjenti ttrattati b'palbociclib fi studji kliniċi fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali meta mqabbla ma' pazjenti ttrattati fil-parti tal-istudju dwar il-komparatur rispettiva. Infezzjonijiet ta' Grad 3 u Grad 4 seħħew rispettivament f'5.6% u 0.9% ta' pazjenti ttrattati b'palbociclib fi kwalunke kombinazzjoni (ara sezzjoni 4.8).

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' infezzjoni u ttrattati kif medikament xieraq (ara sezzjoni 4.2).

It-tobba għandhom jinfurmaw lill-pazjenti sabiex jirrappurtaw episodji ta' deni minnufih.

Tromboemboliżmu fil-vini

Ġew irrappurtati avvenimenti tromboemboliċi fil-vini f'pazjenti ttrattati b'palbociclib (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' trombozi fil-vini profondi u emboliżmu pulmonari, u ttrattati kif medikament xieraq.

Indeboliment tal-fwied

Palbociclib għandu jingħata b'kawtela lil pazjenti b'indeboliment moderat jew sever tal-fwied b'monitoraġġ mill-qrib ta' sinjali ta' tossiċità (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2)

Indeboliment tal-kliwi

Palbociclib għandu jingħata b'kawtela lil pazjenti b'indeboliment moderat jew sever tal-kliwi b'monitoraġġ mill-qrib ta' sinjali ta' tossiċità (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2)

Trattament fl-istess hin b'inibituri jew indutturi ta' CYP3A4

Inibituri qawwija ta' CYP3A4 jistgħu jwasslu għal żieda fit-tossiċità (ara sezzjoni 4.5).

L-użu fl-istess hin ta' inibituri qawwija ta' CYP3A waqt it-trattament b'palbociclib għandu jiġi evitat.

L-ghoti flimkien għandu jkun ikkunsidrat biss wara evalwazzjoni bir-reqqa tal-benefiċċji u tar-riskji potenzjali. Jekk dan ma jkunx jista' jiġi evitat, naqqas id-doża ta' palbociclib għal 75 mg darba kuljum. Meta l-inibitur qawwi jitwaqqaf, id-doża ta' palbociclib għandha tiżdied (wara 3-5 half-lives tal-inibitur) għad-doża użata qabel il-bidu tal-inibitur qawwi ta' CYP3A (ara sezzjoni 4.5).

L-ghoti flimkien ta' indutturi ta' CYP3A jista' jwassal għal tnaqqis fl-esponiment ta' palbociclib u konsegwentement riskju ta' nuqqas ta' effikaċja. Għaldaqstant, l-użu fl-istess ħin ta' palbociclib ma' indutturi qawwija ta' CYP3A4 għandu jiġi evitat. L-ebda aġġustament fid-doża mhux meħtieġ għall-ghoti flimkien ta' palbociclib ma' indutturi moderati ta' CYP3A (ara sezzjoni 4.5).

Nisa li jistgħu joħorġu tqal jew l-imsieħba tagħhom

In-nisa li jistgħu joħorġu tqal jew imsieħba ta' nisa li jistgħu joħorġu tqal iridu jużaw metodu effettiv ħafna ta' kontraċezzjoni waqt li jieħdu palbociclib (ara sezzjoni 4.6).

Lactose

Dan il-prodott mediċinali fih il-lactose. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jieħdu dan il-prodott mediċinali.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Palbociclib hu primarjament metabolizzat minn CYP3A u l-enzima SULT2A1 ta' sulfotransferase (SULT). Palbociclib *in vivo* huwa inibitur dgħajfef ta' CYP3A dipendenti fuq iż-żmien.

L-effetti ta' prodotti mediċinali oħrajn fuq il-farmakokinetika ta' palbociclib

Effett ta' inibituri ta' CYP3A

L-ghoti flimkien ta' diversi dożi ta' 200 mg ta' itraconazole ma' doża waħda ta' 125 mg ta' palbociclib zied l-esponiment totali ta' palbociclib (AUC_{inf}) u l-konċentrazzjoni massima (C_{max}) b'bejn wieħed u ieħor 87% u 34%, rispettivament, meta mqabbel ma' doża waħda ta' 125 mg ta' palbociclib mogħtija waħidha.

L-użu fl-istess ħin ta' inibituri qawwija ta' CYP3A jinkludu, iżda mhumiex limitati għal: clarithromycin, indinavir, itraconazole, ketoconazole, lopinavir/ritonavir, nefazodone, nelfinavir, posaconazole, saquinavir, telaprevir, telithromycin, voriconazole, u l-grejpfrut jew il-meraġ tal-grejpfrut, għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.2 u 4.4).

L-ebda aġġustament fid-doża mhux meħtieġ għal inibituri ħfief u moderati ta' CYP3A.

Effett ta' indutturi ta' CYP3A

L-ghoti flimkien ta' diversi dożi ta' 600 mg ta' rifampin ma' doża waħda ta' 125 mg ta' palbociclib, naqqas l- AUC_{inf} u s- C_{max} ta' palbociclib bi 85% u 70%, rispettivament, meta mqabbel ma' doża waħda ta' 125 mg ta' palbociclib mogħtija waħidha.

L-użu fl-istess ħin ta' indutturi qawwija ta' CYP3A li jinkludu, iżda li mhumiex limitati għal: carbamazepine, enzalutamide, phenytoin, rifampin, u St. John's Wort, għandu jiġi evitat (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

L-ghoti flimkien ta' diversi dożi ta' kuljum ta' 400 mg ta' modafinil, induttur moderat ta' CYP3A, ma' doża waħda ta' 125 mg ta' palbociclib, naqqas l- AUC_{inf} u s- C_{max} ta' palbociclib bi 32% u 11%, rispettivament, meta mqabbel għal doża waħda ta' 125 mg ta' palbociclib mogħtija waħidha. L-ebda aġġustament fid-doża mhux meħtieġ għal indutturi moderati ta' CYP3A (ara sezzjoni 4.4).

Effett ta' sustanzi li jnaqqsu l-aċidu

L-ġhoti flimkien ta' diversi dozi tal-PPI rabeprazole ma' pillola palbociclib waħda ta' 125 mg taħt kundizzjonijiet ta' sawm ma kellu l-ebda effett fuq ir-rata u l-firxa tal-assorbiment ta' palbociclib meta mqabbel ma' pillola palbociclib waħda ta' 125 mg mogħtija waħidha.

Minhabba l-effett imnaqqas tal-pH gastriku tal-antagonisti tar-riċetturi ta' H₂ u l-antiaċidi lokali meta mqabbla mal-PPIs, l-ebda effett klinikament rilevanti tar-riċetturi ta' H₂ u l-antiaċidi lokali fuq l-esponiment ta' palbociclib ma huwa mistenni.

L-effetti ta' palbociclib fuq il-farmakokinetika ta' prodotti mediċinali oħrajn

Palbociclib huwa inibitur dgħajjed ta' CYP3A dipendenti fuq iż-żmien wara doża ta' kuljum ta' 125 mg fl-istat fiss. L-ġhoti flimkien ta' diversi dozi ta' palbociclib ma' midazolam żied il-valuri tal-AUC_{inf} u tas-C_{max} ta' midazolam b'61% u 37%, rispettivament, meta mqabbel mal-ġhoti ta' midazolam waħdu.

Id-doża ta' sottostrati sensitivi ta' CYP3A b'indici terapewtiku dejjaq (eż., alfentanil, cyclosporine, dihydroergotamine, ergotamine, everolimus, fentanyl, pimozide, quinidine, sirolimus, u tacrolimus) jista' jkun hemm b'żonn li titnaqqas meta tingħata flimkien ma' palbociclib minhabba li palbociclib jista' jżid l-esponiment tagħhom.

Interazzjoni bejn palbociclib u letrozole

Id-*data* mill-parti tal-evalwazzjoni tal-interazzjonijiet bejn mediċina u oħra ta' studju kliniku f'pazjenti b'kanċer tas-sider turi li ma kienx hemm interazzjoni tal-mediċina bejn palbociclib u letrozole meta ż-żewġ prodotti mediċinali ingħataw flimkien.

Effett ta' tamoxifen fuq l-esponiment ta' palbociclib

Id-*data* minn studju tal-interazzjonijiet bejn mediċina u oħra f'individwi rġiel f'saħħithom indikat li l-esponimenti ta' palbociclib kienu komparabbli meta doża waħda ta' palbociclib ingħatat flimkien ma' diversi dozi ta' tamoxifen u meta palbociclib ingħata waħdu.

Interazzjoni bejn palbociclib u fulvestrant

Id-*data* minn studju kliniku f'pazjenti b'kanċer tas-sider turi li ma kienx hemm interazzjoni tal-mediċina klinikament rilevanti bejn palbociclib u fulvestrant meta ż-żewġ mediċini ngħataw flimkien.

Interazzjoni bejn Palbociclib u kontraċettivi orali

Ma twettqux studji ta' interazzjoni bejn il-mediċini ta' palbociclib ma' kontraċettivi orali (ara sezzjoni 4.6).

Studji bit-trasportaturi *in vitro*

Abbaži ta' *data in vitro*, palbociclib huwa mbassar li jinibixxi P-glycoprotein (P-gp) intestinali u t-trasport medjat tal-proteina tar-reżistenza tal-kanċer tas-sider (BCRP, breast cancer resistance protein). Għaldaqstant, l-ġhoti ta' palbociclib ma' prodotti mediċinali oħrajn li huma sottostrati ta' P-gp (eż., digoxin, dabigatran, colchicine) jew ta' BCRP (eż., pravastatin, rosuvastatin, fluvastatin, sulfasalazine) jista' jżid l-effett terapewtiku tagħhom u r-reazzjonijiet avversi. Abbaži ta' *data in vitro*, palbociclib jista' jinibixxi t-trasportatur tal-assorbiment tat-trasportatur organiku katajoniku OCT1 u mbaġħad jista' jżid l-esponiment tas-sottostrati tal-mediċini ta' dan it-trasportatur (eż. metformin).

Interazzjoni bejn palbociclib u l-istatini

L-użu fl-istess hin ta' palbociclib mal-istatini, li huma sottostrati ta' CYP3A4 u/jew BCRP, jista' jżid ir-riskju tar-rabdomijolizi minhabba żieda fil-koncentrazzjoni tal-istatina fil-plażma. Ġew irrappurtati każijiet ta' rabdomijolizi inkluzi każijiet fatali wara l-għoti flimkien ta' palbociclib ma' simvastatin jew atorvastatin.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Nisa li jistgħu joħorġu tqal li jkunu qed jirċievu dan il-prodott mediċinali, jew l-imsieħba rġiel tagħhom għandhom jużaw metodi ta' kontraċezzjoni adegwati (eż., kontraċezzjoni tat-tip double-barrier) waqt it-terapija u mill-anqas 3 ġimgħat jew 14-il ġimgħa wara t-tlestija tat-terapija għan-nisa u l-irġiel, rispettivament (ara sezzjoni 4.5).

Tqala

M'hemmx *data* jew hemm *data* limitata dwar l-użu ta' palbociclib f' nisa tqal. Studji f'animali urew effetti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Palbociclib mhuwiex rakkomandat għal waqt it-tqala u fin-nisa li jistgħu joħorġu tqal li ma ma jkunux qed jużaw kontraċezzjoni.

Treddigh

Ma saru l-ebda studji fil-bnedmin jew fl-animali sabiex jiġi evalwat l-effett ta' palbociclib fuq il-produzzjoni tal-ħalib, il-preżenza tiegħu fil-ħalib tas-sider, jew l-effetti tiegħu fuq it-tarbija mreda'. Mhux magħruf jekk palbociclib jiġix eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Il-pazjenti li jirċievu palbociclib m'għandhomx ireddgħu.

Fertilità

Ma kienx hemm effetti fuq iċ-ċiklu estruż (firien nisa) jew fuq it-tgħammir u fuq il-fertilità fil-firien (irġiel jew nisa) fi studji mhux kliniċi dwar is-sistema riproduttiva. Madankollu, ma nkisbet l-ebda *data* klinika dwar il-fertilità fil-bnedmin. Abbażi ta' sejbiet dwar l-organu riproduttiv tal-irġiel (deġenerazzjoni tat-tubi seminiferi fit-testikoli, ipospermija epididimali, motilità u densità aktar baxxa tal-isperma, u tnaqqis fit-tnixxija tal-isperma) fi studji mhux kliniċi dwar is-sigurtà, il-fertilità tal-irġiel tista' tkun kompromessa mit-trattament b'palbociclib (ara sezzjoni 5.3). Għaldaqstant, l-irġiel jistgħu jikkunsidraw il-preservazzjoni tal-isperma qabel ma jibdeu it-terapija b'palbociclib.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Palbociclib għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Madankollu, Palbociclib jista' jikkawża l-għeja u l-pazjenti għandhom jużaw il-kawtela meta jsuqu jew ihaddmu magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-profil ġenerali dwar is-sigurtà ta' palbociclib huwa bbażat fuq *data* miġbura minn 872 pazjent li rċievu palbociclib flimkien mat-terapija tal-endokrina (N=527 flimkien ma' letrozole u N=345 flimkien ma' fulvestrant) fi studji kliniċi li fihom il-partecipanti ntgħażlu b' mod każwali, dwar kanċer tas-sider pożittiv għal HR, negattiv għal HER2, avanzat jew metastatiku.

L-aktar reazzjonijiet avversi tal-mediċina (ADRs, adverse drug reactions) komuni ($\geq 20\%$) ta' kwalunkwe grad irrappurtati f'pazjenti li kienu qed jirċievu palbociclib fi studji kliniċi li fihom il-partecipanti ntgħażlu b' mod każwali kienu n-newtopenija, l-infezzjonijiet, il-lewkopenija, l-għeja, id-

dardir, l-istomatite, l-anemija, id-dijarea, l-alopeċja u t-tromboċitopenija. L-aktar reazzjonijiet avversi tal-mediċina komuni ($\geq 2\%$) ta' Grad ≥ 3 ta' palbociclib kienu n-newtopenija, il-lewkopenija, infezzjonijiet, l-anemija, zieda f'aspartate aminotransferase (AST, aspartate aminotransferase), l-għeja u zieda f'alanine aminotransferase (ALT, alanine aminotransferase).

It-tnaqqis fid-doża jew il-modifikazzjonijiet tad-doża minhabba kwalunkwe reazzjoni avversa tal-mediċina sehhew fi 38.4% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu palbociclib fi studji kliniċi li fihom il-parteċipanti ntgħażlu b'mod każwali, irrispettivament mill-kombinazzjoni.

It-twaqqif permanenti minhabba reazzjoni avversa tal-mediċina sehh f'5.2% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu palbociclib fi studji kliniċi li fihom il-parteċipanti ntgħażlu b'mod każwali irrispettivament mill-kombinazzjoni.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi tal-mediċina

Tabella 4 tirrapporta l-ADRs mis-sett tad-*data* miġbur ta' 3 studji li fihom il-parteċipanti ntgħażlu b'mod każwali. It-tul medjan tat-trattament b'palbociclib madwar d-dataset miġbura fiż-żmien tal-analiżi finali tal-OS kien 14.8 xhur.

Tabella 5 tirrapporta l-anormalitajiet tal-laboratorju osservati f'settijiet tad-*data* miġbura minn 3 studji li fihom il-parteċipanti ntgħażlu b'mod każwali.

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u l-kategorija tal-frekwenza. Il-kategoriji tal-frekwenzi huma definiti bħala: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), u mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$). F'kull kategorija tal-frekwenzi, ir-reazzjonijiet huma ppreżentati f'ordni ta' gravità dejjem jonqos.

Tabella 4. Reazzjonijiet avversi abbażi ta' sett tad-*data* miġbur minn 3 studji li fihom il-parteċipanti ntgħażlu b'mod każwali (N = 872) u waqt l-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq

Sistema tal-klassifika tal-organi Frekwenza Terminu ppreferut^a (PT)	Il-grad kollha n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet <i>Komuni ħafna</i> Infezzjonijiet ^b	516 (59.2)	49 (5.6)	8 (0.9)
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika <i>Komuni ħafna</i> Newtopenija ^c Lewkopenija ^d Anemija ^e Tromboċitopenija ^f <i>Komuni</i> Newtopenija bid-deni	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)
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni <i>Komuni ħafna</i> Tnaqqis fl-aptit	152 (17.4)	8 (0.9)	0 (0.0)
Disturbi fis-sistema nervuża <i>Komuni</i> Tibdil fis-sens tat-togħma	79 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)

Tabella 4. Reazzjonijiet avversi abbażi ta' sett tad-*data* miġbur minn 3 studji li fihom il-parteċipanti ntgħażlu b'mod każwali (N = 872) u waqt l-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-sug

Sistema tal-klassifika tal-organi Frekwenza Terminu ppreferut^a (PT)	Il-grad kollha n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)
Disturbi fl-ghajnejn			
<i>Komuni</i>			
Vista m'cajpra	48 (5.5)	1 (0.1)	0 (0.0)
Żieda fid-dmugh	59 (6.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Għajn xotta	36 (4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Disturbi vaskulari			
<i>Komuni</i>			
Tromboemboliżmu fil-vini ^j	28 (3.2)	11 (1.3)	7 (0.8)
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali			
<i>Komuni</i>			
Epistassi	77 (8.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
ILD/pulmonite ⁱ	12 (1.4)	1 (0.1)	0 (0.0)
Disturbi gastro-intestinali			
<i>Komuni ħafna</i>			
Stomatite ^g	264 (30.3)	8 (0.9)	0 (0.0)
Dardir	314 (36.0)	5 (0.6)	0 (0.0)
Dijarea	238 (27.3)	9 (1.0)	0 (0.0)
Rimettar	165 (18.9)	6 (0.7)	0 (0.0)
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda			
<i>Komuni ħafna</i>			
Raxx ^h	158 (18.1)	7 (0.8)	0 (0.0)
Alopeċja	234 (26.8)	N/A	N/A
Ġilda xotta	93 (10.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
<i>Komuni</i>			
Sindrome tal-eritrodisestesija palmari-plantari	16 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
<i>Mhux komuni</i>			
Lupus erythematosus tal-ġilda	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Eritema multiformi	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata			
<i>Komuni ħafna</i>			
Għeja	362 (41.5)	23 (2.6)	2 (0.2)
Astenija	118 (13.5)	14 (1.6)	1 (0.1)
Deni	115 (13.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
Investigazzjonijiet			
<i>Komuni ħafna</i>			
Żieda fl-ALT	92 (10.6)	18 (2.1)	1 (0.1)
Żieda fl-AST	99 (11.4)	25 (2.9)	0 (0.0)
<i>Komuni</i>			
Żieda tal-kreatinina fid-demm	57 (6.5)	3 (0.3)	2 (0.2)

ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; ILD = marda interstizjali tal-pulmun; n=numru ta' pazjenti; N/A = mhux applikabli

- a. Il-PTs huma elenkati skont MedDRA 17.1.
- b. Infezzjonijiet jinkludu l-PTs li huma parti mill-Infezzjonijiet u l-infestazzjonijiet tas-Sistema tal-Klassifika tal-Organi.
- c. Newtrogenja tinkludi l-PTs li ġejjin: Newtrogenja, Tnaqqis fl-għadd tan-neutrofili.
- d. Lewkopenija tinkludi l-PTs li ġejjin: Lewkopenija, Tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli bojod ta d-demm.
- e. Anemija tinkludi l-PTs li ġejjin: Anemija, Tnaqqis fl-emoglobina, Tnaqqis fl-ematokrit.
- f. Tromboċitopenija tinkludi l-PTs li ġejjin: Tromboċitopenija, Tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits.
- g. Stomatite tinkludi l-PTs li ġejjin: Stomatite aphthous, Cheilitis, Glossite, Glossodinja, Ulċera fil-halq, Infjammazzjoni tal-mukoża, Uġiġh orali, Skumdità orofaringeali, Uġiġh orofaringeali, Stomatite.
- h. Raxx jinkludi l-PTs li ġejjin: Raxx, Raxx makulopapulari, Raxx pruritiku, Raxx papulari, Raxx eritematuż, Raxx papulari, Dermatite, Dermatite acneiform, Eruzzjoni tossika tal-ġilda.
- i. ILD/pulmonite tinkludi kwalunkwe PTs irrapportati li huma parti mid-Domanda ta' MedDRA Standardizzata Marda Interstizjali tal-Pulmun (dejqa).
- j. Tromboemboliżmu fil-vini jinkludi l-PTs li ġejjin: emboliżmu pulmonari, emboliżmu, trombozi fil-vini profondi, emboliżmu periferali, trombozi.

Tabella 5. Anormalitajiet tal-laboratorju osservati f'sett tad-data miġbur minn 3 studji li fihom il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali (N = 872)

Anormalitajiet tal-laboratorju	Palbociclib kif ukoll letrozole jew fulvestrant			Ferghat tal-komparatur*		
	Il-grad kollha %	Grad 3 %	Grad 4 %	Il-grad kollha %	Grad 3 %	Grad 4 %
WBC imnaqqsa	97.4	41.8	1.0	26.2	0.2	0.2
Newtrofili mnaqqsa	95.6	57.5	11.7	17.0	0.9	0.6
Żieda tal-kreatinina fid-demm	95.5	1.6	0.3	86.8	0.0	0.0
Anemija	80.1	5.6	N/A	42.1	2.3	N/A
Plejtlits imnaqqsa	65.2	1.8	0.5	13.2	0.2	0.0
AST miżjud	55.5	3.9	0.0	43.3	2.1	0.0
ALT miżjud	46.1	2.5	0.1	33.2	0.4	0.0

WBC = ċelluli bojod tad-demm; AST = aspartate aminotransferase; ALT = alanine aminotransferase; N = numru ta' pazjenti; N/A = mhux applikabbli.

Nota: Ir-riżultati tal-laboratorju huma mmarkati skont il-grad ta' severità ta' NCI CTCAE verżjoni 4.0.

* letrozole jew fulvestrant

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

B'mod ġenerali, in-newtrogenja ta' kwalunkwe grad kienet irrapportata f'716 (82.1%) -il pazjent li rċievw palbociclib irrispettivament mill-kombinazzjoni, bin-newtrogenja ta' Grad 3 li giet irrapportata f'500 (57.3%) pazjent, u n-newtrogenja ta' Grad 4 li giet irrapportata f'97 (11.1%) pazjent (ara Tabella 4).

Iż-żmien medju għall-ewwel episodju ta' newtrogenja ta' kwalunkwe grad kien ta' 15-il jum (12-700 jum) u d-dewmien medjan tan-newtrogenja ta' Grad ≥ 3 kien ta' 7 ijiem fit-3 studji kliniċi fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali.

In-newtrogenja bid-deni giet irrapportata f'0.9% tal-pazjenti li jirċievw palbociclib flimkien ma' fulvestrant, u f'1.7% tal-pazjenti li jirċievw palbociclib flimkien ma' letrozole.

In-newtrogenja bid-deni giet irrapportata f'madwar 2% tal-pazjenti esposti għal palbociclib fil-programm kliniku ġenerali.

Popolazzjoni pedjatrika

Palbociclib, flimkien ma' kimoterapija, ġie evalwat f'79 pazjent pedjatriku b'tumuri solidi li jinkludu sarkoma ta' Ewing (EWS, Ewing sarcoma) r/r fl-istudju A5481092 (ara sezzjoni 5.1). Il-profil tas-sigurtà ta' palbociclib f'din il-popolazzjoni pedjatrika kien konsistenti mal-profil tas-sigurtà magħruf fil-popolazzjoni adulta.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professionisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Fil-każ ta' doża eċċessiva b'palbociclib, kemm tossiċità gastrointestinali (eż., dardir, rimettar) kif ukoll tossiċità ematoloġika (eż., newtropenija) jistgħu jsejnhu, u għandu jiġi pprovdut trattament ta' appoġġ.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastiċi, inibituri ta' protein kinase, Kodiċi ATC: L01EF01.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Palbociclib huwa inibitur reversibbli selettiv ħafna ta' kinases dipendenti fuq is-cyclin (CDK) 4 u 6. Cyclin D1 u CDK4/6 huma 'l isfel mill-passaġġi ta' senjalar li jwasslu għal proliferazzjoni ċellulari.

Effetti farmakodinamiċi

Permezz tal-inibizzjoni ta' CDK4/6, palbociclib naqqas il-proliferazzjoni ċellulari billi mblokka l-progress taċ-ċellula minn G1 fil-fażi S taċ-ċiklu taċ-ċelluli. L-ittestjar ta' palbociclib f'panel ta' linji taċ-ċelluli tal-kanċer tas-sider bi profil molekulari, żvela attività għolja kontra kanċers tas-sider luminali, b'mod partikulari kanċers tas-sider pożittivi għal ER. Fil-linji taċ-ċelluli ttestjati it-telf tar-retinoblastoma (Rb) kienet assoċjata ma' inqas sensitività għal palbociclib. Madankollu, fi studju sussegwenti b'kampjuni ta' tumur frisk, ma ġietx osservata relazzjoni bejn l-espressjoni RB1 u r-rispons tat-tumur. Bl-istess mod, ma ġietx osservata relazzjoni meta kien qieghed jiġi studjat ir-rispons ta' palbociclib f'mudelli *in vivo* b'*xenografts* immislin minn pazjenti. *Data* klinika disponibbli huma rrapportati fit-taqsimha effikaċja klinika u sigurtà (ara sezzjoni 5.1).

Elettrofizjoloġija tal-qalb

L-effett ta' palbociclib fuq l-intervall QT ikkoreġut għall-intervall tar-rata tal-qalb (QTc) kien evalwat bl-użu ta' elettrokardjogramma mqabbla mall-ħin (ECG) li tevalwa l-bidla mid-*data* ta' linja bażi u li tikkorrispondi ma' *data* farmakokinetika f'77 pazjent b'kanċer tas-sider avanzat. Palbociclib ma tawwalx il-QTc sa xi punt klinikament rilevanti bid-doża rakkomandata ta' 125 mg kuljum (Skeda 3/1).

Effikaċja klinika u sigurtà

Studju PALOMA-2 tal-Fażi 3 li Fih il-Parteċipanti Ntġhażlu b'Mod Każwali: Palbociclib flimkien ma' letrozole

L-effikaċja ta' palbociclib flimkien ma' letrozole meta mqabbla ma' letrozole kif ukoll placebo, kienet evalwata fi studju internazzjonali, li fih il-parteċipanti ntġhażlu b'mod każwali, double-blind, ikkontrollat bi placebo, ta' grupp parallell, b'aktar minn ċentru wieħed, li twettaq f'nisa b'kanċer tas-sider pożittiv għal ER, negattiv għal HER2, kanċer tas-sider lokalment avanzat li ma jistax jigi soġġett għar-rispezzjon jew għat-terapija b'radjazzjoni b'intenzjoni kurattiva jew kanċer tas-sider metastatiku li ma kinux irċiewew trattament sistemiku minn qabel għall-marda avanzata tagħhom.

Total ta' 666 mara li għaddew mill-menopawsa ntġhażlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 2:1 għall-parti tal-istudju dwar palbociclib flimkien ma' letrozole, jew għall-parti tal-istudju dwar il-placebo flimkien ma' letrozole, u kienu stratifikati permezz tal-post tal-marda (vixxerali kontra mhux vixxerali), intervall hieles mill-marda mit-tmiem tat-trattament (neo) awżiljarja għal meta reġġet qabdithom il-marda (metastatiku *de novo* kontra ≤ 12 -il xahar kontra > 12 -il xahar), u mit-tip ta' terapija kontra l-kanċer (neo) awżiljarji minn qabel (terapija ormonali minn qabel kontra l-ebda terapija ormonali minn qabel). Pazjenti b'firxa vixxerali sintomatika avanzata li kienu f'riskju ta' kumplikazzjonijiet ta' periklu għall-ħajja fit-terminu qasir (li jinkludu pazjenti b'effużjonijiet massivi mhux kontrollati [plewra, perikardjali, peritoneali], lymphangitis pulmonari, u l-involvement ta' aktar minn 50 % tal-fwied) ma kinux eliġibbli għar-registrazzjoni fl-istudju.

Il-pazjenti komplew jirċiewu t-trattament assenjat sal-progressjoni oġġettiva tal-marda, deterjorazzjoni sintomatika, effett tossiku mhux aċċettabbli, mewt, jew twaqqif ta' kunsens, skont liema minnhom seħħ l-ewwel. Il-qlib bejn il-partijiet tal-istudju dwar it-trattament ma kienx permess.

Il-pazjenti tqabblu tajjeb għad-demografika fil-linja bażi u l-karatteristiċi pronjożiċi bejn il-parti tal-istudju dwar palbociclib flimkien ma' letrozole, u l-parti tal-istudju dwar tal-placebo flimkien ma' letrozole. L-età medjana tal-pazjenti rreġistrati f'dan l-istudju kienet ta' 62 sena (medda 28-89), 48.3% tal-pazjenti kienu rċiewew il-kimoterapija u 56.3% kienu rċiewew terapija kontra l-ormoni fl-isfond (neo) awżiljarju qabel id-dijanjozi tagħhom ta' kanċer avanzat tas-sider filwaqt li 37.2% tal-pazjenti ma kienu rċiewew l-ebda terapija sistemika minn qabel fl-isfond (neo)awżiljarju. Il-maġġoranza tal-pazjenti (97.4%) kellhom marda metastatika fil-linja bażi, 23.6% tal-pazjenti kellhom marda tal-għadam biss u 49.2% tal-pazjenti kellhom marda vixxerali.

Il-punt aħħari primarju tal-istudju kien is-sopravivenza bla progressjoni (PFS) evalwata skont il-Kriterji ta' Evalwazzjoni tar-Reazzjoni f'Tumuri Solidi (RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) v1.1. kif evalwata mill-investigatur. Punti aħħarin dwar l-effikaċja sekondarja inkludew ir-rispons oġġettiv (OR, objective response), rispons ta' benefiċċju kliniku, sigurtà, u bidla fil-kwalità tal-ħajja (QoL, quality of life).

Fid-data tal-għeluq tas-26 ta' Frar 2016, l-istudju ssodisfa l-għan ewlieni tiegħu li jtejjeb il-PFS. Il-proporzjon ta' periklu (HR, hazard ratio) osservat kien ta' 0.576 (95% CI: 0.46-0.72) favur palbociclib flimkien ma' letrozole, permezz ta' test log-rank stratifikat b'valur-p ta' naħa waħda ta' < 0.000001 . Analizi aġġornata tal-punti aħħarin primarji u sekondarji saret wara 15-il xahar addizzjonali ta' segwitu (id-data tal-għeluq tad-data: 31 ta' Mejju 2017). Total ta' 405 avvenimenti ta' PFS ġew osservati; 245 avveniment (55.2%) fil-parti tal-istudju dwar palbociclib flimkien ma' letrozole u 160 (72.1%) fil-parti tal-istudju dwar il-komparatur rispettivament.

Tabella 6 turi r-riżultati tal-effikaċja bbażati fuq l-analizi primarja u aġġornata mill-istudju PALOMA-2, kif evalwat mill-investigatur u mir-reviżjoni indipendenti.

Tabella 6. PALOMA-2 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata) – Riżultati dwar l-effikaċja abbażi tad-dati ta' għeluq primarji u aġġornati

	Analizi primarja (Data ta' għeluq 26 ta' Frar 2016)		Analizi aġġornata (Data ta' għeluq 31 ta' Mejju 2017)	
	Palbociclib flimkien ma' letrozole (N = 444)	Plaċebo flimkien ma' letrozole (N = 222)	Palbociclib flimkien ma' letrozole (N = 444)	Plaċebo flimkien ma' letrozole (N = 222)
Sopravivenza bla Progressjoni mill-Evalwazzjoni tal-Investigatur				
Numru ta' avvenimenti (%)	194 (43.7)	137 (61.7)	245 (55.2)	160 (72.1)
PFS Medjan [xhur (95% CI)]	24.8 (22.1, NE)	14.5 (12.9, 17.1)	27.6 (22.4, 30.3)	14.5 (12.3, 17.1)
Proporzjon ta' periklu [(95% CI) u valur p]	0.576 (0.463, 0.718), p < 0.,000001		0.563 (0.461, 0.687), p < 0.,000001	
Sopravivenza bla Progressjoni mill-Evalwazzjoni Indipendenti				
Numru ta' avvenimenti (%)	152 (34.2)	96 (43.2)	193 (43.5)	118 (53.2)
PFS Medjan [xhur (95% CI)]	30.5 (27.4, NE)	19.3 (16.4, 30.6)	35.7 (27.7, 38.9)	19.5 (16.6, 26.6)
Proporzjon ta' periklu (95% CI) u valur p ta' naħa waħda	0.653 (0.505, 0.844), p = 0.000532		0.611 (0.485, 0.769), p = 0.000012	
OR* [% (95% CI)]	46.4 (41.7, 51.2)	38.3 (31.9, 45.0)	47.5 (42.8, 52.3)	38.7(32.3, 45.5)
OR* marda li titkejjel [% (95% CI)]	60.7 (55.2, 65.9)	49.1 (41.4, 56.9)	62.4 (57.0, 67.6)	49.7 (42.0, 57.4)
CBR* [% (95% CI)]	85.8 (82.2, 88.9)	71.2 (64.7, 77.0)	85.6 (82.0, 88.7)	71.2 (64.7, 77.0)

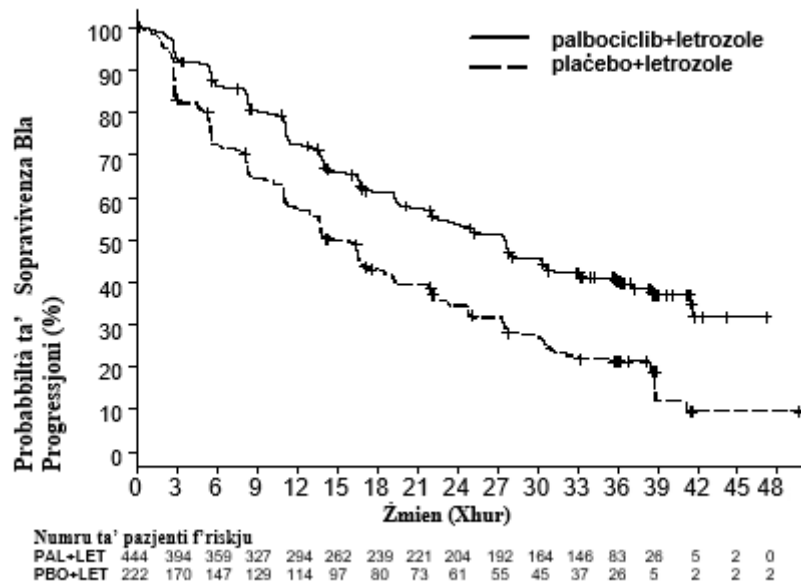
N = numru ta' pazjenti; CI = intervall ta' kunfidenza; NE = ma jistax jiġi stmat; OR = rispons oġġettiv;

CBR = rispons ta' benefiċċju kliniku; PFS = Sopravivenza bla Progressjoni.

* Ir-riżultati tal-punti aħħarin huma bbażati fuq risponsi kkonfermati u mhux ikkonfermati skont RECIST 1.1.

Il-kurvi Kaplan-Meier għall-PFS ibbażati fuq id-data tal-għeluq agġomata tal-31 ta' Mejju 2017 huma murija f'Figura 1 hawn taht.

Figura 1. Dijagramma ta' Kaplan-Meier ta' sopravivenza bla progressjoni (evalwazzjoni tal-investigatur, popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata) – studju PALOMA-2 (31 ta' Mejju 2017)



PAL = palbociclib; LET = letrozole; PBO = plaċebo.

Saret serje ta' analiżi tal-PFS tas-sottogrupp speċifikat minn qabel abbażi ta' fatturi ta' tbassir u karatteristiċi fil-linja bażi sabiex tiġi investigata il-konsistenza interna tal-effett tat-trattament. Kien osservat tnaqqis fir-riskju tal-progressjoni tal-marda jew mewt fil-parti favur l-istudju dwar palbociclib flimkien ma' letrozole fis-sottogruppi tal-pazjenti individwali kollha definiti permezz ta' fatturi ta' stratifikazzjoni u karatteristiċi fil-linja bażi fl-analiżi primarja u agġornata.

Abbażi tad-data tal-għeluq tad-data tal-31 ta' Mejju 2017, dan it-tnaqqis fir-riskju kompli jiġi osservat fis-sottogruppi li ġejjin: (1) pazjenti jew b'metastasi vixxerali (HR ta' 0.62 [95% CI: 0.47, 0.81], medjan ta' sopravivenza bla progressjoni [mPFS] 19.3 xhur kontra 12.3 xhur) jew mingħajr metastasi vixxerali (HR ta' 0.50 [95% CI: 0.37, 0.67], mPFS 35.9 xhur kontra 17.0 xhur) u (2) pazjenti jew b'marda tal-għadam biss (HR ta' 0.41 [95% CI: 0.26, 0.63], mPFS 36.2 xhur kontra 11.2 xhur) jew mingħajr marda tal-għadam biss (HR ta' 0.62 [95% CI: 0.50, 0.78], mPFS 24.2 xhur kontra 14.5 xhur). Bl-istess mod, ġie osservat tnaqqis fir-riskju ta' progressjoni tal-marda jew mewt fl-istudju dwar palbociclib flimkien ma' letrozole f' 512-il pazjent li kellhom tumor li ttestja pożittiv għal espressjoni tal-proteina Rb mill-immunohistokemistrija (IHC) (HR ta' 0.543 [95% CI: 0.433, 0.681], mPFS 27.4 xhur kontra 13.7 xhur). Għal 51 pazjent b'IHC negattiv għall-espressjoni Rb, id-differenza bejn it-trattament ma kinitx statistikament sinifikanti (HR ta' 0.868 [95% CI: 0.424, 1.777], mPFS 23.2 kontra 18.5-il xhur) għal palbociclib flimkien ma' letrozole kontra l-plaċebo plus letrozole, rispettivament.

Miżuri addizzjonali effikaċji (OR u żmien sar-rispons [TTR, time to response]) evalwata fis-sottogruppi ta' pazjenti bi jew mingħajr il-marda vixxerali bbażati fuq id-data tal-għeluq tad-data tal-31 ta' Mejju murija fit-Tabella 7.

Tabella 7. Riżultati dwar l-effikaċja f'pazjenti b'mard vixxerali u mhux vixxerali minn studju PALOMA-2 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata; id-data tal-għeluq 31 ta' Mejju 2017)

	Mard vixxerali		Mard mhux vixxerali	
	Palbociclib flimkien ma' letrozole (N = 214)	Plaċebo flimkien ma' letrozole (N = 110)	Palbociclib flimkien ma' letrozole (N = 230)	Plaċebo flimkien ma' letrozole (N = 112)
OR [% (95% CI)]	59.8 (52.9, 66.4)	46.4 (36.8, 56.1)	36.1 (29.9, 42.7)	31.3 (22.8, 40.7)
TTR, Medjan [xhur (medda)]	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 = numru ta' pazjenti; CI = intervall ta' kunfidenza; OR = rispons oggettiv ibbażat fuq risponsi kkonfermati u mhux ikkonfermati skont RECIST 1.1; TTR = żmien sal-ewwel rispons tat-tumur.

Fiz-żmien tal-analiżi aġġornatiż-żmien medjan *minn randomization* għat-tieni terapija sussegwenti kien ta' 38.8 xhar fil-palbociclib + letrozole u 28.8 xhur fil-plaċebo + letrozole HR 0.73 (95% CI: 0.58, 0.91).

Ir-riżultati mill-analiżi tal-OS finali mill-istudju PALOMA-2 huma ppreżentati f' Tabella 8. Wara żmien ta' segwitu medjan ta' 90 xhar, ir-riżultati finali tal-OS ma kinux statistikament sinifikanti. Id-dijagramma Kaplan-Meier tal-OS hi muriġa f' Figura 2.

Tabella 8. PALOMA-2 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata) – Riżultati tas-sopravivenza globali finali

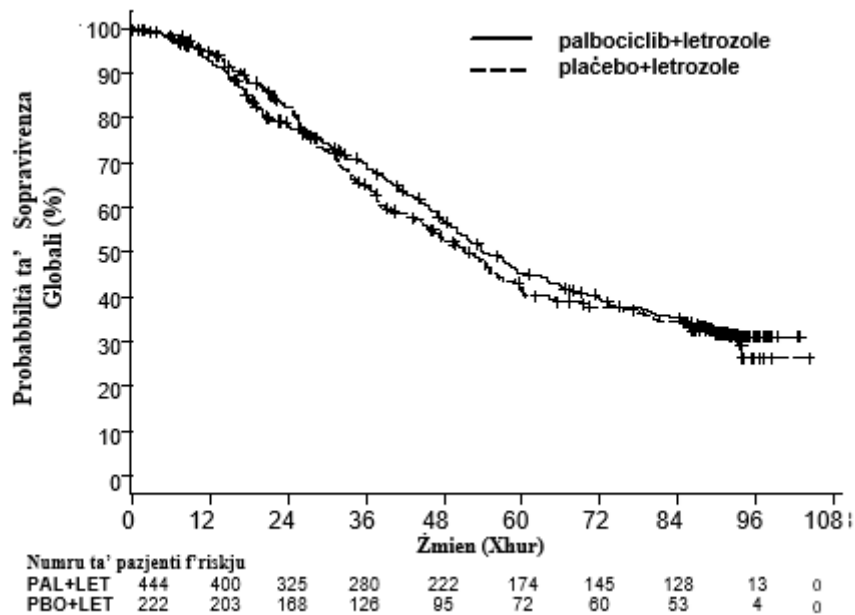
Sopravivenza Globali Finali (OS) (Data tal-għeluq: 15 ta' Novembru 2021)		
	Palbociclib u letrozole (N = 444)	Plaċebo u letrozole (N = 222)
Numru ta' avvenimenti (%)	273 (61.5)	132 (59.5)
Numru ta' individwi li baqgħu fis-segwitu (%)	112 (25.2)	43 (19.4)
OS medjana (xhur [95% CI])	53.9 (49.8, 60.8)	51.2 (43.7, 58.9)
Proporzjon ta' periklu (95% CI) u valur p [†]	0.956 (0.777, 1.177), p = 0.6755 ^{†*}	

CI = intervall ta' kunfidenza.

* Mhux statistikament sinifikanti.

† valur-p ta' żewġ naħat mit-test log-rank stratifikat skont is-sit tal-marda (vixxerali kontra mhux vixxerali) skont l-għażla każwali.

Figura 2. Dijagramma ta' Kaplan-Meier tas-sopravivenza globali (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata) – PALOMA-2



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

Studju PALOMA-3 tal-Fazi 3 li Fih il-Parteċipanti Ntġażlu b'Mod Każwali: Palbociclib flimkien ma' fulvestrant

L-effikaċja ta' palbociclib flimkien ma' fulvestrant meta mqabbla ma' fulvestrant flimkien ma' placebo, kienet evalwata fi studju internazzjonali, li fih il-parteċipanti ntġażlu b'mod każwali, double-blind, ta' grupp parallel, b'aktar minn ċentru wieħed, imwettaq f'nisa b'kanċer avanzat tas-sider, pożittiv għal HR, negattiv għal HER2, li ma jistax jiġi risezzjonat jew jirċievi terapija ta' radjazzjoni b'intenzjoni kurattivi jew kanċer tas-sider metastatiku irrISPETTIVAMENT mill-istatus tal-menopawsa taġġhom, fejn il-marda taġġhom avanzat wara terapija endokrinali minn qabel fl-isfond (neo)awżiljarju jew metastatiku.

Total ta' 521 mara ta' qabel ma kellhom il-menopawsa, ta' waqt il-menopawsa u li għaddew mill-menopawsa, li kienu għamlu progress fuq jew fi żmien 12-il xahar mit-tlestija tat-terapija endokrinali awżiljarja, jew fuq jew fi żmien xahar minn terapija endokrinali minn qabel għall-marda avanzata, intġażlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 2:1 għal palbociclib flimkien ma' fulvestrant jew placebo flimkien ma' fulvestrant, u stratifikati permezz ta' sensitività dokumentata għal terapija ormonali minn qabel, status tal-menopawsa meta daħlu fl-istudju (qabel ma kellhom il-menopawsa/waqt il-menopawsa meta mqabbla ma' dawk li kienu għaddew mill-menopawsa), u l-preżenza ta' metastasi vixxerali. Nisa qabel ma jkollhom il-menopawsa/waqt il-menopawsa, irċievw l-agonist LHRH goserelin. Pazjenti b'tixrid vixxerali, avanzat/metastatiku, sintomatiku, li kienu f'riskju ta' kumplikazzjonijiet ta' periklu għall-ħajja fit-terminu qasir (inkluzi pazjenti b'effużjonijiet massivi mhux kontrollati [-plewra, perikardjali, peritonali], b'lymphangitis pulmonari, u bl-involvement ta' aktar minn 50 % tal-fwied) ma kinux eliġibbli għar-reġistrazzjoni fl-istudju.

Il-pazjenti komplew jirċievw t-trattament assenjat sal-progressjoni oġġettiva tal-marda, deterjorazzjoni sintomatika, effett tossiku mhux aċċettabbli, mewt, jew twaqqif ta' kunsens, skont liema minnhom seħħ l-ewwel. Il-qlib bejn il-partijiet tal-istudju dwar it-trattament ma kienx permess.

Il-pazjenti tqabblu tajjeb għad-demografika fil-linja bażi u l-karatteristiċi pronjoġġiċi bejn il-parti tal-istudju dwar palbociclib flimkien ma' fulvestrant u l-parti tal-istudju dwar tal-placebo flimkien ma' fulvestrant. L-età medjana tal-pazjenti rreġistrati f'dan l-istudju kienet ta' 57 sena (medda 29, 88). F'kull parti tal-istudju dwar it-trattament, il-maġġoranza tal-pazjenti kienu Bojod, kellhom sensitività

dokumentata għal terapija ormonali minn qabel, u kienu għaddew mill-menopawsa. Bejn wiehed u iehor, 20% tal-pazjenti kienu nisa qabel ma jkollhom il-menopawsa/waqt il-menopawsa. Il-pazjenti kollha kienu rċivew terapija sistemika minn qabel, u hafna mill-pazjenti f' kull parti tal-istudju dwar it-trattament kienu rċivew skeda ta' kimoterapija minn qabel għad-dijanjosi primarja tagħhom. Aktar min nofs (62%) kellhom ECOG PS ta' 0, 60% kellhom metastasi vixxerali, u 60% kienu rċivew aktar minn skeda ormonali wahda minn qabel għad-dijanjosi primarja tagħhom.

Il-punt aħhari primarju ta' dan l-istudju kien PFS evalwata mill-investigatur skont RECIST 1.1. L-analizijiet ta' appogg tal-PFS kienu bbażati fuq Revizjoni Radjoloġika Ċentrali Indipendenti. Il-punti aħhari sekondarji inkludew OR, CBR, OS, sigurtà, u l-punt aħhari kompost taż-żmien għad-deterjorazzjoni.

L-istudju ssodisfa l-punt aħhari primarju tiegħu li jtawwal il-PFS evalwata mill-investigatur fl-analizi interim imwettqa fi 82% tal-avvenimenti ppjanati tal-PFS; ir-riżultati qasmu l-livell ta' effikaċja Haybittle-Peto speċifikat minn qabel ($\alpha = 0.00135$), u dan juri titwil statistikament sinifikanti fil-PFS u effett tat-trattament b' rilevanza klinika sinifikanti.

Aġġornament aktar matur dwar id-*data* tal-effikaċja huwa rrappurtat f' Tabella 9.

Wara żmien ta' segwitu medjan ta' 45 xahar, l-analizi tal-OS finali giet imwettqa abbażi ta' 310 avvenimenti (60% tal-pazjenti li ntgħażlu b' mod każwali). Kienet osservata differenza ta' 6.9 xhur fl-OS medjan fil-fergħa ta' palbociclib flimkien ma' fulvestrant meta mqabbla mal-fergħa ta' plaċebo flimkien ma' fulvestrant; dan ir-riżultat ma kienx statistikament sinifikanti fil-livell ta' sinifikat speċifikat minn qabel ta' 0.0235 (naħa wahda). Fil-fergħa tal-plaċebo flimkien ma' fulvestrant, 15.5% tal-pazjenti li ntgħażlu b' mod każwali rċivew palbociclib u inibituri ta' CDK ohra bhala trattamenti sussegwenti ta' wara l-progressjoni.

Ir-riżultati mid-*data* tal-PFS (*progression free survival* - sopravivenza mingħajr progressjoni) u l-OS finali evalwata mill-investigatur mill-istudju PALOMA-3 huma pprezentati f' Tabella 9. Id-dijagrammi Kaplan-Meier rilevanti huma murija f' Figuri 3 u 4, rispettivament.

Tabella 9. Riżultati dwar l-effikaċja – PALOMA-3 (evalwazzjoni tal-investigatur, popolazzjoni bl-intenzjoni li titratta)

	Analizi Aġġornata (23 ta' Ottubru 2015, Data tal-Gheluq)	
	Palbociclib flimkien ma' Fulvestrant (N = 347)	Plaċebo flimkien ma' Fulvestrant (N = 174)
Sopravivenza Bla Progressjoni		
Numru ta' avvenimenti (%)	200(57.6)	133(76.4)
Medja [xhur (95% CI)]	11.2 (9.5, 12.9)	4.6 (3.5, 5.6)
Proporzjon ta' periklu (95% CI) u valur-p	0.497 (0.398-0.620), p<0.,000001	
Punti tat-tmiem sekondarji tal-effikaċja (Evalwazzjoni tal-investigatur)		
OR [%] (95% CI)	26.2 (21.7, 31.2)	13.8 (9.0, 19.8)
OR (marda li titkejjel) [%] (95% CI)	33.7 (28.1, 39.7)	17.4 (11.5, 24.8)
CBR [%] (95% CI)	68.0 (62.8, 72.9)	39.7 (32.3, 47.3)

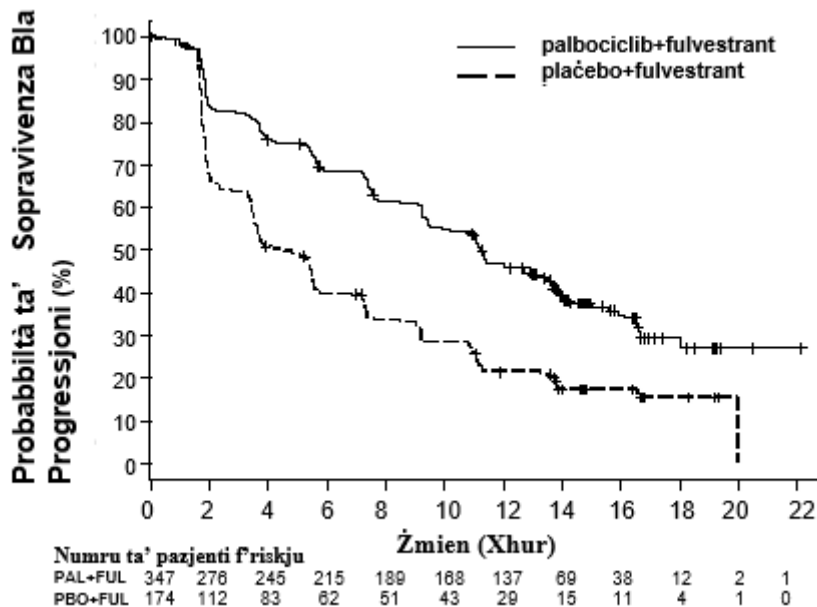
	Analizi Aġġornata (23 ta' Ottubru 2015, Data tal-Gheluq)	
	Palbociclib flimkien ma' Fulvestrant (N = 347)	Plaċebo flimkien ma' Fulvestrant (N = 174)
Sopravivenza globali (OS) finali (13 ta' April 2018 data tal-gheluq tad-data)		
Numru ta' avvenimenti (%)	201 (57.9)	109 (62.6)
Medjan [xhur (95% CI)]	34.9 (28.8, 40.0)	28.0 (23.6, 34.6)
Proporzjon ta' periklu (95% CI) u valur-p [†]	0.814 (0.644, 1.029) p = 0.0429 ^{†*}	

CBR = rispons ta' benefiċċju kliniku; CI = intervall ta' kunfidenza; N = numru ta' pazjenti; OR = rispons ogġettiv. Ir-riżultati tal-punti aħħarin sekondarji huma bbażati fuq risponsi kkonfermati u mhux ikkonfermati skont RECIST 1.1.

* Mhux statistikament sinifikanti.

† valur-p ta' naħa waħda mit-test log-rank stratifikat bil-preżenza ta' metastasi vixxerali u s-sensittività għal terapija tal-endokrina preċedenti skont l-għażla każwali.

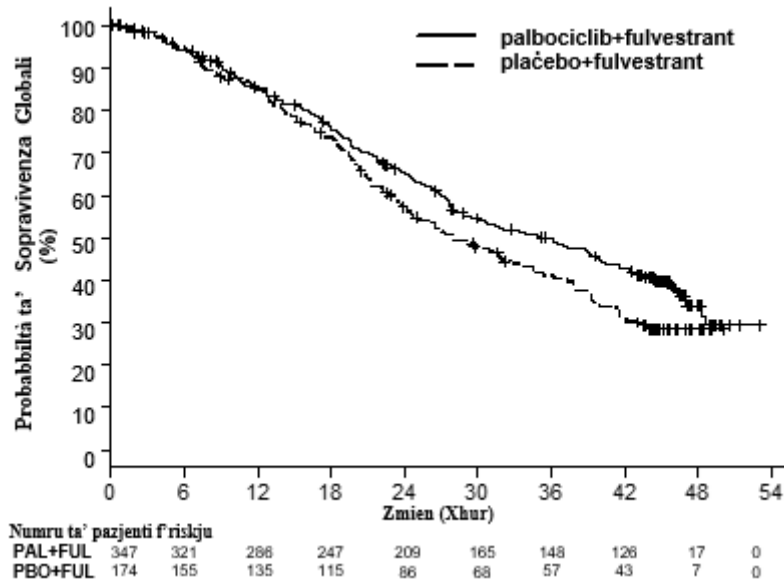
Figura 3. Dijagramma Kaplan-Meier ta' sopravivenza bla progressjoni (evalwazzjoni tal-investigatur, popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata) – minn studju PALOMA-3 (23 ta' Ottubru 2015 data tal-gheluq tad-data)



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

Ġie osservat tnaqqis fir-riskju tal-progressjoni tal-marda jew mewt fil-parti tal-istudju dwar palbociclib flimkien ma' fulvestrant fis-sottogruppi tal-pazjenti individwali kollha definit permezz ta' fatturi ta' stratifikazzjoni u karatteristiċi fil-linja bażi. Dan kien evidenti għal nisa qabel ma kellhom il-menopawsa/waqt il-menopawsa (HR ta' 0.46 [95% CI: 0.28-0.75]) u nisa li jkunu għaddew mill-menopawsa (HR ta' 0.52 [95% CI: 0.40-0.66]) u pazjenti b'sit vixxerali tal-marda metastatika (HR ta' 0.50 [95% CI: 0.38-0.65]) u b'sit mhux vixxerali tal-marda metastatika (HR ta' 0.48 [95% CI: 0.33-0.71]). Kien osservat ukoll benefiċċju irrispettivament mil-linji ta' terapija minn qabel fl-isfond metastatiku, kemm jekk 0 (HR ta' 0.59 [95% CI: 0.37-0.93]), 1 (HR ta' 0.46 [95% CI: 0.32-0.64]), 2 (HR ta' 0.48 [95% CI: 0.30-0.76]), jew ≥ 3 linji (HR ta' 0.59 [95% CI: 0.28-1.22]).

Figura 4 Dijagramma Kaplan-Meier ta' sopravivenza globali (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata) - studju PALOMA-3 (13 ta' April 2018 data tal-gheluq tad-data)



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

Miżuri ta' effikaċja addizzjonali (OR u TTR) vvalutati fis-sotto gruppi ta' pazjenti bi jew mingħajr il-marda vixxri huma muriġa fit-Tabella 10.

Tabella 10. Riżultati dwar l-effikaċja f'mard vixxerali u mhux vixxerali minn studju PALOMA-3 (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata)

	Marda vixxerali		Marda mhux vixxerali	
	Palbociclib flimkien ma' fulvestrant (N = 206)	Plaċebo flimkien ma' fulvestrant (N = 105)	Palbociclib flimkien ma' fulvestrant (N = 141)	Plaċebo flimkien ma' fulvestrant (N = 69)
OR [%] (95% CI)	35.0 (28.5, 41.9)	13.3 (7.5, 21.4)	13.5 (8.3, 20.2)	14.5 (7.2, 25.0)
TTR, Medjan [xhur (medda)]	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 = numru ta' pazjenti; CI = intervall ta' kunfidenza; OR = rispons oġġettiv ibbażat fuq risponsi kkonfermati u mhux ikkonfermati skont RECIST 1.1; TTR = żmien sal-ewwel rispons tat-tumur.

Is-sintomi rrapportati mill-pazjenti kienu evalwati bl-użu tal-kwestjonarju dwar il-kwalità tal-ħajja (QLQ)-C30 tal-Organizzazzjoni Ewropea għar-Riċerka u t-Trattament tal-Kanċer (EORTC, *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) u l-Modulu tal-Kanċer tas-Sider (EORTC QLQ-BR23). Total ta' 335 pazjent fil-parti tal-istudju dwar palbociclib flimkien ma' fulvestrant, u 166 pazjent fil-parti tal-istudju dwar fulvestrant biss temmew il-kwestjonarju fil-linja bażi u mill-anqas żjara waħda ta' wara l-linja bażi.

Iż-Żmien għad-Deterjorazzjoni kien speċifikat minn qabel bħala żmien bejn il-linja bażi u l-ewwel okkorrenza ta' żieda ≥ 10 punti mil-linja bażi f'punteġġi tas-sintomi tal-uġiġh. Iż-żieda ta' palbociclib ma' fulvestrant irriżulta f'benefiċċju għas-sintomi billi ż-żmien għad-deterjorazzjoni gie mdewwem fis-sintomi tal-uġiġh meta mqabbel ma' placebo flimkien ma' fulvestrant (medja ta' 8.0 xhur kontra 2.8 xhur. HR = 0.64 [95% CI 0.49, 0.85]; $p < 0.001$).

Popolazzjoni pedjatrika

Porzjon tal-Fażi 2 open-label tal-istudju A5481092 li fih il-partecipanti ntgħażlu b' mod każwali qabbel l-effikaċja ta' palbociclib flimkien ma' irinotecan (IRN) u temozolomide (TMZ) kontra IRN u TMZ waħedhom fit-trattament ta' pazjenti pedjatriċi (minn sentejn sa < 18-il sena) u zgħażaġh (minn 18 sa 20 sena) b'EWS r/r li għalihom m'hemm l-ebda terapija standard disponibbli.

L-analizi interim speċifikata minn qabel twettqet abbażi ta' 33 avveniment ta' sopravivenza mingħajr avvenimenti (EFS, event free survival) (61.1% ta' 54 partecipant). L-HR osservat għal palbociclib + IRN + TMZ meta mqabbla ma' IRN + TMZ waħedhom kien 2.03 (95% CI: 0.902, 4.572; valur p stratifikat ta' naħa waħda = 0.9621).

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini rrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b' palbociclib f' kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' karċinoma tas-sider (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2. Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' palbociclib kienet ikkaratterizzata f' pazjenti b' tumuri solidi inkluż kanċer avanzat tas-sider u f' voluntiera f' saħħithom.

Assorbiment

Is- C_{max} ta' palbociclib huwa ġeneralment osservat bejn 4 sa 12-il siegħa (hin sakemm tintlaħaq konċentrazzjoni massima [T_{max}]) wara l-ġhoti orali ta' pilloli palbociclib. Il-bijodisponibbiltà assoluta medja ta' palbociclib wara doża orali ta' 125 mg hija ta' 46%. Fil-medda tad-doża ta' 25 mg sa 225 mg, l-erja taħt il-kurva l-AUC u s- C_{max} jiżdiedu b' mod proporzjonali mad-doża b' mod ġenerali. L-istat fiss intlaħaq fi żmien 8 ijiem wara doża ripetuta ta' darba kuljum. B' ġhoti ripetut ta' darba kuljum, palbociclib jakkumula bi proporzjon t'akkumulazzjonim medja ta' 2.4 (medda 1.5-4.2).

Effett tal-ikel

L- AUC_{inf} u s- C_{max} ta' palbociclib żdiedu bi 22% u b' 26%, rispettivament, meta l-pilloli palbociclib ngħataw ma' ikla b' kontenut għoli ta' xaħam u b' kontenut għoli ta' kaloriji (madwar 800 sa 1 000 kalorija b' 150, 250, u 500 sa 600 kalorija minn proteini, karboidrati, u xaħam, rispettivament), u sa 9% u 10%, rispettivament, meta l-pilloli palbociclib ngħataw ma' ikla b' kontenut moderat ta' xaħam u b' kontenut standard ta' kaloriji (madwar 500 sa 700 kalorija b' 75 sa 105, 250 sa 350, u 175 sa 245 kalorija minn proteini, karboidrati, u xaħam, rispettivament), meta mqabbla ma' pilloli palbociclib mogħtija taħt kundizzjonijiet ta' sawm tul lejli. Abbażi ta' dawn ir-riżultati, il-pilloli ta' palbociclib jistgħu jittieħdu mal-ikel jew mingħajr ikel.

Distribuzzjoni

L-irbit ta' palbociclib ma' proteini fil-plażma tal-bniedem *in vitro* kien ~85%, mingħajr dipendenza ta' konċentrazzjoni. Il-frazzjoni medja mhux marbuta (f_u) ta' palbociclib fi plasma umana *in vivo* żdiedet b' mod inkrimentali hekk kif il-funzjoni tal-fwied bdiet tiggrava. Ma kien hemm ebda tendenza ovyja fil- f_u ta' palbociclib medja fi plasma umana *in vivo* hekk kif il-funzjoni tal-kliewi bdiet tiggrava. *In vitro*, l-użu ta' palbociclib fl-epatoċiti umani seħhew l-aktar permezz ta' diffużjoni passiva. Palbociclib mhux substrat ta' OATP1B1 jew OATP1B3.

Bijotrasformazzjoni

Studji *in vitro* u *in vivo* jindikaw li palbociclib jgħaddi minn metabolizmu estensiv fil-fwied fil-bnedmin. Wara ġhoti orali ta' doża ta' 125 mg ta' [^{14}C]palbociclib lill-bnedmin, il-passaġġi metabolici primarji maġġuri għal palbociclib involvew l-ossidazzjoni u s-sulfonazzjoni, bl-aċilazzjoni u bil-glukoronidazzjoni jikkontribwixxu bħala passaġġi minuri. Palbociclib kien l-entità maġġuri derivata mill-mediċina li tiċċirkola fil-plażma.

Il-maġġoranza tal-materjal kienet eliminata bħala metaboliti. Fl-ippurġar, il-konjugat tal-aċidu sulfamiku ta' palbociclib kien il-komponent maġġuri relatat mal-mediċina, fejn ammonta għal 25.8% tad-doża mogħtija. L-istudji *in vitro* bl-epatoċiti tal-bnedmin, ċitostoliku tal-bnedmin u frazzjonijiet S9, u enzimi ta' sulfotransferase (SULT) rikombinanti indikaw li CYP3A u UGT2A1 prinċiparjament huma involuti fil-metabolizmu ta' palbociclib.

Eliminazzjoni

L-eliminazzjoni orali apparenti medja ġeometrika (CL/F) ta' palbociclib kienet ta' 63 L/h, u n-nofs haġja medja tal-eliminazzjoni fil-plażma kienet ta' 28.8 siegħa f'pazjenti b'kanċer avvanzat tas-sider. F'6 individwi rġiel f'saħħithom mogħtija doża orali waħda ta' [¹⁴C] palbociclib, medjan ta' 92% tad-doża radjuattiva totali mogħtija ġie rkuprat fi 15-il jum; l-ippurġar (74% tad-doża) kien ir-rota maġġuri tal-eliminazzjoni, bi 17% tad-doża rkuprata fl-awrina. L-eliminazzjoni ta' palbociclib mhux mibdul fl-ippurġar u fl-awrina kien ta' 2% u ta' 7% tad-doża mogħtija, rispettivament.

In vitro, palbociclib mhuwiex inibitur ta' CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, u 2D6, u mhuwiex induttur ta' CYP1A2, 2B6, 2C8, u 3A4 f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti.

Evalwazzjonijiet *in vitro* jindikaw li palbociclib għandu potenzjal baxx sabiex jinibixxi l-attivitajiet tat-trasportatur anijonu organiku (OAT)1, OAT3, tat-trasportatur katjoniku organiku (OCT)2, tal-polyptide trasportanti anijoniku organiku (OATP)1B1, OATP1B3, u tal-pompa ta' esportazzjoni tal-melħ tal-bila (BSEP) f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti.

Popolazzjonijiet speċjali

Età, sess u piż tal-ġisem

Abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni f'183 pazjent b'kanċer (50 pazjent raġel u 133 pazjenta mara, bl-età tvarja minn 22 sa 89 sena, u l-piż tal-ġisem li jvarja minn 38 sa 123 kg), is-sess ma kellux effett fuq l-esponiment ta' palbociclib, u l-età u l-piż tal-ġisem ma kellhom l-ebda effett klinikament importanti fuq l-esponiment ta' palbociclib.

Popolazzjoni pedjatrika

L-esponiment ta' palbociclib fi tfal, adolexxenti u żgħażaġh b'tumuri solidi r/r kienet simili fil-gruppi ta' età (≤ 6 snin, > 6 sa < 12 -il sena, ≥ 12 sa < 18 -il sena, u ≥ 18 -il sena) fil-medda tad-doża ta' 55-95 mg/m² (dożaġġ ta' palbociclib normalizzat skont il-BSA) mogħtija b'mod orali darba kuljum f'Jiem 1 sa 14, segwiti minn 7 ijiem mingħajr trattament. L-esponiment fi stat fiss ta' palbociclib bid-doża ta' 75 mg/m² darba kuljum fil-popolazzjoni pedjatrika kien simili għal dak osservat f'partecipanti adulti bid-doża approvata ta' 125 mg darba kuljum (mgħotija minn Jum 1 sa Jum 21, segwiti minn 7 ijiem mingħajr trattament).

Indeboliment tal-fwied

Data minn studju farmakokinetiku f'individwi bi gradi li jvarjaw ta' funzjoni tal-fwied tindika li l-esponiment mhux marbut ta' palbociclib (AUC_{inf} mhux marbut) naqas bi 17% f'individwi b'indeboliment tal-fwied (Klassi A ta' Child-Pugh), u żdied b'34% u b'77% f'individwi b'indeboliment tal-fwied moderat (Klassi B ta' Child-Pugh) u sever (Klassi Ċ ta' Child-Pugh), rispettivament, fir-rigward ta' individwi b'funzjoni tal-fwied normali. L-esponiment massimu mhux marbut ta' palbociclib (C_{max} mhux marbut) żdied b'7%, bi 38% u bi 72% għal indeboliment tal-fwied ħafif, moderat u sever, rispettivament, fir-rigward ta' individwi b'funzjoni normali tal-fwied. Barra minn hekk, abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni li inkludiet 183 pazjent b'kanċer avvanzat, fejn 40 pazjent kellhom indeboliment ħafif tal-fwied abbażi ta' klassifikazzjoni tan-National Cancer Institute (NCI) (bilirubina totali \leq Limitu ta' Fuq tan-Normal (ULN),) u Aspartate Aminotransferase (AST) $>$ ULN, jew bilirubina totali $>$ 1.0 sa 1.5 \times ULN u kwalunkwe AST), l-indeboliment ħafif tal-fwied ma kellu l-ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' palbociclib.

Indeboliment tal-kliewi

Data minn studju farmakokinetiku f'individwi bi gradi li jvarjaw ta' funzjoni tal-kliewi tindika li l-

esponiment totali għal palbociclib (AUC_{inf}) żdied b'39%, bi 42%, u b'31% b'indeboliment tal-kliewi ħafif ($60 \text{ mL/min} \leq \text{CrCl} < 90 \text{ mL/min}$), moderat ($30 \text{ mL/min} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ mL/min}$), u sever ($\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$), rispettivament, fir-rigward ta' individwi b'funzjoni tal-kliewi normali ($\text{CrCl} \geq 90 \text{ mL/min}$). L-esponiment massimu għal palbociclib (C_{max}) żdied bi 17%, bi 12%, u bi 15% għal indeboliment tal-kliewi, ħafif, moderat u sever, rispettivament, fir-rigward ta' individwi b'funzjoni tal-kliewi normali. Barra minn hekk, abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni li inkludiet 183 pazjent b'kanċer avanzat, fejn 73 pazjent kellhom indeboliment ħafif tal-kliewi u 29 pazjent kellhom indeboliment moderat tal-kliewi, l-indeboliment ħafif u moderat tal-kliewi ma kellu l-ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' palbociclib. Il-farmakokinetika ta' palbociclib ma gietx studjata f'pazjenti li kienu jeħtieġu emodjalizi.

Etniċità

Fi studju farmakokinetiku fuq voluntiera f'saħħithom, il-valuri tal- AUC_{inf} u s- C_{max} ta' palbociclib kienu 30% u 35% oġġla, rispettivament, f'individwi Gappuniżi meta mqabbla ma' individwi mhux Asjatiċi wara doża orali waħda. Madankollu, din is-sejba ma gietx riprodotta b'mod konsistenti fi studji sussegwenti f'pazjenti tal-kanċer tas-sider Gappuniżi jew Asjatiċi wara dożagġ multiplu. Abbażi ta' analiżi tad-*data* kumulattiva farmakokinetika, dwar is-sigurtà u l-effikaċja fost popolazzjonijiet Asjatiċi u mhux Asjatiċi, l-ebda aġġustament fid-doża mhu kkunsidrat meħtieġ abbażi tar-razza Asjatika.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Is-sejbiet dwar l-organi fil-mira primarji wara dożagġ wieħed u/jew dożagġ ripetut kienu jinkludu effetti ematolimfopojetiči u tal-organi riproduttivi tal-irġiel, fil-firien u fil-klieb, u effetti fuq l-għadam u fuq l-inċizuri li jkunu qed jikbru b'mod attiv fil-firien biss. Dawn l-effetti tossiči sistemīċi kienu ġeneralment osservati f'esponimenti klinikament rilevanti abbażi tal-AUC. Ġie stabbilit treggħigh lura parzjali sa shiħ tal-effetti fuq is-sistema ematolimfopojetika, is-sistema riproduttiva tal-irġiel, u s-snien inċizuri, filwaqt li l-effett fuq l-għadam ma treggħax lura wara perjodu ta' 12-il ġimgħa bla doża. Barra minn hekk, titwil tal-effetti kardjovaskulari QTc, tnaqqis fir-rata ta' taħbit tal-qalb, u zieda fl-intervall tal-RR u tal-persjoni tad-demem sistolika) kienu identifikati fi klieb telemetrati f' ≥ 4 darbjet l-esponiment kliniku fil-bnedmin abbażi tas- C_{max} .

Karċinoġeniċità

Palbociclib ġie vvalutat għall-karċinoġeniċità fi studju transġeniku ta' sitt xhur fuq il-ġrieden u fi studju ta' sentejn fuq il-firien. Palbociclib kien negattiv għall-karċinoġeniċità fil-ġrieden transġeniċi f'doži sa 60 mg/kg/jum (Livell tal-Ebda Effett Osservat [*No Observed Effect Level*, NOEL] bejn wieħed u ieħor 11-il darba l-esponiment kliniku fil-bniedem abbażi tal-AUC). Is-sejba neoplastika relatata ma' palbociclib fil-firien inkludiet zieda fl-inċidenza ta' tumuri fiċ-ċelluli mikrogljali fis-sistema nervuża ċentrali tal-irġiel f'doża ta' 30 mg/kg/jum; ma kien hemm l-ebda sejba neoplastika fil-firien nisa fi kwalunkwe doża sa 200 mg/kg/jum. In-NOEL għal effetti ta' karċinoġeniċità relatati ma' palbociclib kien ta' 10 mg/kg/jum (bejn wieħed u ieħor darbtejn l-esponiment kliniku fil-bniedem abbażi tal-AUC) u 200 mg/kg/jum (bejn wieħed u ieħor 4 darbjet l-esponiment kliniku fil-bniedem abbażi tal-AUC) fl-irġiel u fin-nisa, rispettivament. Ir-rilevanza tas-sejba neoplastika fil-firien irġiel għall-bnedmin mhijiex magħrufa.

Ġenotossičità

Palbociclib ma kienx mutageniku f'assaġġ (Ames) tal-mutazzjoni batterjali inversa u ma induċiex aberazzjonijiet kromożomali strutturali fl-assaġġ tal-aberazzjonijiet kromożomali tal-limfoċiti tal-bnedmin *in vitro*.

Palbociclib induċa mononukleji permezz ta' mekkaniżmu anewġeniku f'ċelluli tal-Ovatju tal-Hamster Ċiniż *in vitro* u fil-mudullun ta' firien irġiel f'doži ta' $\geq 100 \text{ mg/kg/jum}$. L-esponiment tal-animali fil-livell tal-ebda effett osservat għal anewġeniċità kien bejn wieħed u ieħor 7 darbjet l-esponiment kliniku tal-bniedem abbażi tal-AUC.

Indeboliment tal-fertilità

Palbociclib ma affettwax it-tgħammir jew il-fertilità fil-firien nisa fi kwalunkwe doża ttestjata sa 300 mg/kg/jum (bejn wieħed u iehor 3 darbiet l-esponiment kliniku tal-bniedem abbaži tal-AUC) u l-ebda effett avvers ma kien osservat fit-tessuti riproduttivi tan-nisa fi studji dwar l-effett tossiku b'doži ripetuti sa 300 mg/kg/jum fil-firien u 3 mg/kg/jum fil-klieb (bejn wieħed u iehor 5 u 3 darbiet l-esponiment kliniku tal-bniedem abbaži tal-AUC, rispettivament).

Palbociclib huwa ikkunsidrat bħala li għandu l-potenzjal li jimpedixxi l-funzjoni riproduttiva u l-fertilità fl-irġiel umani abbaži ta' sejbiet mhux kliniċi fil-firien u fil-klieb. Sejbiet relatati ma' palbociclib fit-testikoli, fl-epididimu, fil-prostata, u fil-bużżieqa seminali, inkludew tnaqqis fil-piż tal-organi, atrofiya jew digenerazzjoni, ipospermija, frak taċ-ċelluli intratubulari, tnaqqis fil-motilità jew fid-densità tal-isperma, u tnaqqis tat-tnixxija. Dawn is-sejbiet kienu osservati fil-firien u/jew klieb f'esponimenti ta' ≥ 9 darbiet aktar jew aktar baxxi minn dawk terapewtiċi meta mqabbla mal-esponiment kliniku tal-bniedem abbaži tal-AUC, rispettivament. Ir-riversibilità parzjali tal-effetti tal-organi riproduttivi tal-irġiel kienet osservata fil-firien u fil-klieb wara perjodu mingħajr doża ta' 4 u 12-il ġimgħa, rispettivament.

Minkejja dawn is-sejbiet tal-organi riproduttivi tal-irġiel, ma kienx hemm effetti fuq it-tgħammir jew il-fertilità fil-firien irġiel fil-livelli tal-esponiment proġettat ta' 13-il darba tal-esponiment kliniku tal-bniedem abbaži tal-AUC.

Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva

Palbociclib huwa inibitur reversibbli ta' kinase 4 u 6 dipendenti fuq is-cyclin, li huma t-tnejn involuti fir-regolamentazzjoni taċ-ċiklu taċ-ċelluli. Għaldaqstant jista' jkun hemm riskju ta' ħsara lill-fetu jekk jintuza waqt it-tqala. Palbociclib kellu effett tossiku fuq il-fetu f'annimali tqal. Kienet osservata żieda fil-incidenza ta' varjazzjoni skeletrika (żieda fl-incidenza ta' kustilja preżenti fis-seba' vertebra ċervikali) f'doża ta' ≥ 100 mg/kg/jum fil-firien. Kien osservat tnaqqis fil-piżijiet tal-ġisem tal-fetu f'doża tossika għall-omm ta' 300 mg/kg/jum fil-firien (3 darbiet l-esponiment kliniku tal-bniedem abbaži tal-AUC), u kienet osservata żieda fl-incidenza ta' varjazzjonijiet skelettriċi, inkluż falanġi żgħar fis-saqajn ta' quddiem, f'doża tossika għall-omm ta' 20 mg/kg/jum fil-fniek (4 darbiet l-esponiment kliniku tal-bniedem abbaži tal-AUC). L-esponiment tal-fetu u t-trasferiment minn ġol-plaċenta attwali ma ġewx eżaminati.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-qalba tal-pillola

Microcrystalline cellulose

Lactose monohydrate

Crospovidone

Ascorbic acid

Colloidal anhydrous silica

Magnesium stearate

Il-kisja b'rita

Palbociclib Viatris 75 mg

Hypromellose (E464)

Titanium dioxide (E171)

Triacetin (E 1518)

Iron oxide aħmar (E172)

Iron oxide iswed (E172)

Palbociclib Viatris 100 mg

Hypromellose (E464)

Titanium dioxide (E171)
Triacetin (E 1518)
Indigo carmine aluminum lake (E132)
Iron oxide isfar (E172)

Palbociclib Viatris 125 mg

Hypromellose (E464)
Titanium dioxide (E171)
Triacetin (E 1518)
Iron oxide aħmar (E172)
Iron oxide iswed (E172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

18-il xahar

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji OPA/Alu/PVC/Alu li fihom 21 jew 63 pillola miksija b'rita u folji tal-kalendarju li fihom 21 pillola miksija b'rita.

Folji ta' doża waħda OPA/Alu/PVC/Alu li fihom 21 × 1 jew 63 × 1 pillola miksija b'rita.

Flixkun HDPE opak abjad b'tapp bil-kamin abjad opak tal-polipropilen reżistenti għat-tfal, sigillar tal-induzzjoni tal-aluminju b'dessikant li fih 100 pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Viatris Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Co. Dublin
L-Irlanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Palbociclib Viatris 75 mg pilloli miksija b'rita

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 pilloli miksija b'rita

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 pilloli miksija b'rita

EU/1/26/2039/013
EU/1/26/2039/014
EU/1/26/2039/015
EU/1/26/2039/016
EU/1/26/2039/017
EU/1/26/2039/018

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: {JJ xahar SSSS}

Data tal-aħħar tiġdid: {JJ xahar SSSS}

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-ħruġ tal-lott

Mylan Hungary Kft.

Mylan utca. 1, H-2900 Komárom, l-Ungerija

Mylan Germany GmbH,

Benzstrasse 1, Bad Homburg, 61352, il-Ġermanja

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'ricetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiziti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KARTUNA TA' BARRA – 75 MG PILLOLI (FOLJI U FLIXKUN)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Palbociclib Viartis 75 mg pilloli miksija b'rita
palbociclib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull pillola fiha 75 mg palbociclib.

3 LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

21 pillola miksija b'rita
63 pillola miksija b'rita
21 × 1 pillola miksija b'rita
63 × 1 pillola miksija b'rita
100 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Co. Dublin
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/26/2039/001	21 pillola (folja)
EU/1/26/2039/002	63 pillola (folja)
EU/1/26/2039/003	21 pillola (doża ta' unità ta' folja)
EU/1/26/2039/004	63 pillola (doża ta' unità ta' folja)
EU/1/26/2039/005	21 pillola (folja tal-kalendarju)
EU/1/26/2039/006	100 pillola (flixkun)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Palbociclib Viartis 75 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTA TAL-FLIXKUN – 75 MG PILLOLI (bil-kartuna ta' barra)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Palbociclib Viartis 75 mg pilloli miksija b'rita
palbociclib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull pillola fiha 75 mg palbociclib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita
100 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Co. Dublin
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/26/2039/006 100 pillola (flixxun)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA – 75 MG PILLOLI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Palbociclib Viartis 75 mg pilloli
palbociclib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Viartis Limited

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
DOŻA TA' UNITÀ TA' FOLJA – 75 MG PILLOLI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Palbociclib Viatriis 75 mg pilloli
palbociclib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Viatriis Limited

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA TAL-KALENDARJU- 75 MG PILLOLI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Palbociclib Viartis 75 mg pilloli
palbociclib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Viartis Limited

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

T, TL, E, H, Ġ, S, H

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA – 100 MG PILLOLI (FOLJI U FLIXKUN)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Palbociclib Viartis 100 mg pilloli miksija b'rita
palbociclib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 100 mg palbociclib.

3 LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

21 pillola miksija b'rita

63 pillola miksija b'rita

21 × 1 pillola miksija b'rita

63 × 1 pillola miksija b'rita

100 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Co. Dublin
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/26/2039/007	21 pillola (folja)
EU/1/26/2039/008	63 pillola (folja)
EU/1/26/2039/009	21 pillola (doża ta' unità ta' folja)
EU/1/26/2039/010	63 pillola (doża ta' unità ta' folja)
EU/1/26/2039/011	21 pillola (folja tal-kalendarju)
EU/1/26/2039/012	100 pillola (flixkun)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Palbociclib Viartis 100 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTA TAL-FLIXKUN – 100 MG PILLOLI (bil-kartuna ta' barra)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Palbociclib Viartis 100 mg pilloli miksija b'rita
palbociclib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull pillola fiha 100 mg palbociclib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita
100 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Co. Dublin
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/26/2039/012 100 pillola (flixxun)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA – 100 MG PILLOLI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Palbociclib Viatriis 100 mg pilloli
palbociclib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Viatriis Limited

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
DOŻA TA' UNITÀ TA' FOLJA – 100 MG PILLOLI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Palbociclib Viatriis 100 mg pilloli
palbociclib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Viatriis Limited

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA TAL-KALENDARJU – 100 MG PILLOLI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Palbociclib Viatriis 100 mg pilloli
palbociclib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Viatriis Limited

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

T, TL, E, H, Ġ, S, H

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA – 125 MG PILLOLI (FOLJI U FLIXKUN)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Palbociclib Viartis 125 mg pilloli miksija b'rita
palbociclib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 125 mg palbociclib.

3 LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

21 pillola miksija b'rita
63 pillola miksija b'rita
21 × 1 pillola miksija b'rita
63 × 1 pillola miksija b'rita
100 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Co. Dublin
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/26/2039/013	21 pillola (folja)
EU/1/26/2039/014	63 pillola (folja)
EU/1/26/2039/015	21 pillola (doża ta' unità ta' folja)
EU/1/26/2039/016	63 pillola (doża ta' unità ta' folja)
EU/1/26/2039/017	21 pillola (folja tal-kalendarju)
EU/1/26/2039/018	100 pillola (flixkun)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Palbociclib Viartis 125 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTA TAL-FLIXKUN – 125 MG PILLOLI (bil-kartuna ta' barra)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Palbociclib Viartis 125 mg pilloli miksija b'rita
palbociclib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull pillola fiha 125 mg palbociclib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita
100 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Co. Dublin
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/26/2039/018 100 pillola (flixxun)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA – 125 MG PILLOLI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Palbociclib Viatriis 125 mg pilloli
palbociclib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Viatriis Limited

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
DOŻA TA' UNITÀ TA' FOLJA – 125 MG PILLOLI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Palbociclib Viatriis 125 mg pilloli
palbociclib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Viatriis Limited

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA TAL-KALENDARJU – 125 MG PILLOLI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Palbociclib Viatriis 125 mg pilloli
palbociclib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Viatriis Limited

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

T, TL, E, H, Ġ, S, H

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Palbociclib Viatris 75 mg pilloli miksija b'rita
Palbociclib Viatris 100 mg pilloli miksija b'rita
Palbociclib Viatris 125 mg pilloli miksija b'rita
palbociclib

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Palbociclib Viatris u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Palbociclib Viatris
3. Kif għandek tiehu Palbociclib Viatris
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Palbociclib Viatris
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Palbociclib Viatris u għalxiex jintuża

Palbociclib Viatris huwa medicina ta' kontra l-kanċer li fiha s-sustanza attiva palbociclib.

Palbociclib jaħdem billi jimblokka proteini li jissejhu kinase 4 u 6 li jiddependu fuq is-cyclin, li jirregolaw it-tkabbir u d-diviżjoni taċ-ċelluli. L-imblokk ta' dawn il-proteini jista' jnaqqas it-tkabbir taċ-ċelluli tal-kanċer u jdedwem il-progressjoni tal-kanċer tiegħek.

Palbociclib Viatris jintuża sabiex jittratta pazjenti b'ċerti tipi ta' kanċer tas-sider (pożittiv għar-riċetturi tal-ormoni, negattiv għar-riċetturi tal-fattur tat-tkabbir epidermali tal-bniedem 2) li jkunu nfirxu lil hinn mit-tumur oriġinali u/jew għal organi oħrajn. Dan jingħata flimkien ma' inibituri ta' aromatase jew fulvestrant, li jintużaw bħala terapiji ormonali ta' kontra l-kanċer.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Palbociclib Viatris

Tihux Palbociclib Viatris

- jekk inti allergiku għal palbociclib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- użu ta' preparazzjonijiet li fihom St John's Wort, prodott erbali użat għat-trattament ta' dipressjoni u ansjetà hafifa, għandu jiġi evitat waqt li qed tiehu Palbociclib Viatris.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tiehu Palbociclib Viatris.

Palbociclib Viatris jista' jnaqqas l-għadd ta' ċelluli bojod tad-demem u jdgħajjed is-sistema immuni tiegħek. Għaldaqstant, tista' tkun f'riskju akbar li tiehu infezzjoni waqt li qed tiehu Palbociclib Viatris.

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infemier tiegħek jekk ikollok sinjali jew sintomi ta' infezzjoni, bħal tertir jew deni.

Ser ikollok testijiet tad-demem regolari sabiex tiċċekkja jekk Palbociclib Viatris jaffettwax iċ-ċelluli tad-demem tiegħek (ċelluli tad-demem bojod, ċelluli tad-demem ħomor u plejtlits).

Palbociclib Viatris jista' jikkawża emboli tad-demem fil-vini. Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infemier tiegħek jekk tesperjenza sinjali jew sintomi ta' emboli tad-demem fil-vini bħal uġiġħ jew ebusija, nefha u ħmura fis-sieq (jew driegħ) affettwata, uġiġħ fis-sider, qtugħ ta' nifs jew sturdament ħafif.

Palbociclib Viatris jista' jikkawża infjammazzjoni tal-pulmun severa jew ta' theddida għall-ħajja waqt it-trattament li tista' twassal għal mewt. Għid lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek minnufih jekk ikollok kwalunkwe sintomi ġodda jew li qed jaggravaw inklużi:

- diffikultà biex tieħu n-nifs jew qtugħ ta' nifs
- sogħla xotta
- uġiġħ fis-sider

Tfal u adolexxenti

Palbociclib Viatris m'għandux jintuza fit-tfal jew fl-adolexxenti (taħt it-18-il sena).

Mediċini oħra u Palbociclib Viatris

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, haċt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra. Palbociclib Viatris jista' jaffettwa l-mod kif jaħdmu xi mediċini oħrajn.

B'mod partikulari, dawn li ġejjin jistgħu jżidu r-riskju ta' effetti sekondarji b'Palbociclib Viatris:

- Lopinavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, telaprevir, u saquinavir użati sabiex jittrattaw infezzjoni tal-HIV/AIDS.
- Antibijotiċi clarithromycin u telithromycin li jintużaw għat-trattament ta' infezzjonijiet batteriċi.
- Voriconazole, itraconazole, ketoconazole u posaconazole-użati sabiex jittrattaw infezzjonijiet fungali.
- Nefazodone użat sabiex jittratta d-depressjoni.

Il-mediċini li ġejjin jista' jkollhom żieda fir-riskju ta' effetti sekondarji meta jingħataw flimkien ma' Palbociclib Viatris:

- Quinidine ġeneralment użat sabiex jittratta problemi bir-ritmu tat-taħbit tal-qalb.
- Colchicine użat sabiex jittratta l-gotta.
- Pravastatin, simvastatin, atorvastatin, fluvastatin u rosuvastatin, użati sabiex jittrattaw il-livelli għoljin tal-kolesterol.
- Sulfasalazine użat sabiex jittratta l-artrite rewmatika.
- Alfentanil użat għal-loppju fil-kirurgija; fentanyl użat fil-proċeduri minn qabel bħala sustanza li ttaffi l-uġiġħ kif ukoll bħala loppju.
- Cyclosporine, everolimus, tacrolimus, sirolimus użati fit-trapjanti tal-organi sabiex jipprevjenu r-rifjut.
- Dihydroergotamine u ergotamine użati sabiex jittrattaw il-migranja.
- Pimozide użat sabiex jittratta l-iskizofrenija u l-psikozi kronika.

Il-mediċini li ġejjin jistgħu jnaqqsu l-effettività ta' Palbociclib Viatris:

- Carbamazepine, u phenytoin, użati sabiex iwaqqfu l-aċċessjonijiet.
- Enzalutamide għat-trattament ta' kanċer tal-prostata.
- Rifampin użat sabiex jittratta t-tuberkulozi (TB).
- St. John's Wort, prodott tal-ħxejjex użat sabiex jittratta depressjoni ħafifa u l-ansjetà.

Palbociclib Viatris ma' ikel u xorb

Il-pilloli Palbociclib Viatris jistgħu jittieħdu mal-ikel jew mhux mal-ikel.

Evita l-grejpfrut u l-meraq tal-grejpfrut waqt li qed tieħu Palbociclib Viatris minhabba li jista' jżid l-effetti sekondarji ta' Palbociclib Viatris.

Tqala u treddigh u fertilità

M'għandekx tuża Palbociclib Viatris jekk inti tqila.

Għandek tevita li tinqabad tqila waqt li qed tieħu Palbociclib Viatris.

Iddiskuti l-kontraċezzjoni mat-tabib tiegħek jekk hemm possibbiltà li inti jew is-sieħeb tiegħek tista' tinqabad tqila.

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-medicina.

Nisa li jistgħu johorgu tqal li jkunu qed jirċievu dan il-prodott medicinali, jew l-imsieħba rġiel tagħhom għandhom jużaw metodi ta' kontraċezzjoni adegwati (eż, kontraċezzjoni double-barriera bħall-kondom u dijaframma). Dawn il-metodi għandhom jintużaw matul it-terapija u għal mill-inqas 3 ġimgħat wara li jitlestew terapija għan-nisa u għal mill-inqas 14-il ġimgħa għall-irġiel.

Treddigh

M'għandekx tredda' waqt li qed tieħu Palbociclib Viatris. Mhux magħruf jekk Palbociclib Viatris jigix eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem.

Fertilità

Palbociclib jista' jnaqqas il-fertilità fl-irġiel.

Għaldaqstant l-irġiel jistgħu jikkunsidraw il-preservazzjoni tal-isperma qabel jieħdu Palbociclib Viatris.

Sewqan u thaddim ta' magni

L-għeja hija effett sekondarju komuni ħafna ta' Palbociclib Viatris. Jekk thossok għajjen/a b'mod mhux tas-soltu, oqgħod attent b'mod speċjali meta ssuq jew thaddem magni.

Palbociclib Viatris fih il-lactose

Din il-medicina fiha l-lactose (li jinstab fil-ħalib jew fil-prodotti tal-ħalib). Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tieħu din il-medicina.

3. Kif għandek tieħu Palbociclib Viatris

Dejjem għandek tieħu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata ta' Palbociclib Viatrishija ta' 125 mg mehuda darba kuljum għal 3 ġimgħat, segwita minn ġimgħa mingħajr ma tieħu Palbociclib Viatris. It-tabib tiegħek ser jgħidlek kemm għandek tieħu pilloli ta' Palbociclib Viatris.

Jekk ikollok ċerti effetti sekondarji waqt li qed tieħu Palbociclib Viatris (ara sezzjoni 4 "Effetti sekondarji possibbli"), it-tabib tiegħek jista' jbaxxi d-doża tiegħek jew iwaqqaf it-trattament, b'mod

temporanju jew b' mod permanenti. Id-doża tista' titnaqqas għal waħda mis-saħħiet oħra disponibbli 100 mg jew 75 mg .

Hu Palbociclib Viatris darba kuljum f' bejn wiehed u iehor l-istess ħin kuljum mal-ikel jew mingħajr ikel.

Ibla' l-pillola kollha ma' tazza ilma. Togħmodx u tgħaffiġx il-pilloli. Taqsamx il-pilloli qabel ma tiblagħhom. L-ebda pillola m' għandha tittiehed jekk tkun miksur, maqsuma, jew tkun b' xi mod mhux intatta.

Jekk tieħu Palbociclib Viatris aktar milli suppost

Jekk tkun ħadt wisq Palbociclib Viatris, ara tabib jew mur fi sptar minnufih. Jista' jkun meħtieġ trattament urġenti.

Hu l-kartuna u dan il-fuljett, sabiex it-tabib ikun jaf x'kont qed tieħu.

Jekk tinsa tieħu Palbociclib Viatris

Jekk taqbeż doża jew tirremetti, hu d-doża tiegħek li jkun imiss kif skedat. M' għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal kull pillola li tkun insejt tieħu.

Jekk tieqaf tieħu Palbociclib Viatris

Tiqafx tieħu Palbociclib Viatris ħlief jekk it-tabib tiegħek jgħidlek biex tagħmel hekk.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f' kulhadd.

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok xi wħud minn dawn is-sintomi:

- deni, tertir, dgħufija, qtugħ ta' nifs, hrug ta' demm, jew li titbengel faċilment, li jistgħu jkunu sinjali ta' disturb serju fid-demm.
- diffikultà biex tieħu n-nifs, sogħla xotta jew uġiġħ fis-sider li jistgħu jkunu sinjali ta' infjammazzjoni tal-pulmun.
- sieq minfuha bl-uġiġħ, uġiġħ fis-sider, qtugħ ta' nifs, nifs mgħaġġel jew rata tal-qalb mgħaġġla peress li dawn jistgħu jkunu sinjali ta' emboli tad-demm fil-vina (li jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10).

Effetti sekondarji oħra b' Palbociclib Viatris jistgħu jinkludu:

Effetti sekondarji komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10):

- Infezzjonijiet
- Tnaqqis fiċ-ċelluli bojod tad-demm, fiċ-ċelluli ħomor tad-demm u fil-plejtlits tad-demm
- Sensazzjoni ta' għeja
- Tnaqqis fl-aptit
- Infjammazzjoni tal-ħalq u tax-xufftejn (stomatite), dardir, rimettar, dijarea
- Raxx
- Telf ta' xagħar
- Dgħufija
- Deni

- Anormalitajiet fit-testijiet tad-demmm tal-fwied
- Ġilda xotta

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- Deni bi tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli bojod tad-demmm (newtrogenija bid-deni)
- Vista m'ajpra, žieda fid-dmugh, għajnejn xotti
- Bidla fit-toghħma (tibdil fis-sens tat-toghħma)
- Tinfaraġ
- Ħmura, ugiġħ, tqaxxir, nefħa u nfafet fil-pali tal-idejn u/jew qigħan tas-saqajn (Sindrome tal-Eritrosesestija Palmari-Plantari [PPES])
- Riżultat tat-test tad-demmm tal-kliewi anormali (livell għoli ta' kreatinina fid-demmm)

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100):

- Infjammazzjoni tal-ġilda li tikkawża rqajja' ħomor bil-qxur u li possibbilment isseħħ flimkien ma' ugiġħ fil-ġogi u deni (Lupus Erythematosus tal-Ġilda [CLE, *Cutaneous Lupus Erythematosus*]).
- Reazzjoni tal-ġilda li tikkawża tikek jew rqajja' ħomor fuq il-ġilda, li jistgħu jidhru qishom leżjoni tonda jew "ħuta tal-kardinal is-sewda" b'ċentru aħmar skur imdawwar bi ċrieki ħomor ċari (eritema multiformi).

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla [f'Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Palbociclib Viatris

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-folja u l-kartuna wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Tużax din il-medicina jekk tinnota li l-pakkett għandu l-ħsara jew juri sinjali ta' tbaġħbis.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Palbociclib Viatris

- Is-sustanza attiva hija palbociclib. Palbociclib Viatris pilloli miksiya b'rita jiġu f'qawwiet differenti:
 - Palbociclib Viatris 75 mg pillola miksiya b'rita: kull pillola fiha 75 mg palbociclib.
 - Palbociclib Viatris 100 mg pillola miksiya b'rita: kull pillola fiha 100 mg palbociclib.
 - Palbociclib Viatris 125 mg pillola miksiya b'rita: kull pillola fiha 125 mg palbociclib.

- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
Il-qalba tal-pillola: microcrystalline cellulose, lactose monohydrate, crospovidone, ascorbic acid, colloidal anhydrous silica, magnesium stearate (ara sezzjoni 2 “Palbociclib Viatris fih il-lactose”).

Il-kisja b’rita:

Palbociclib Viatris 75 mg: hypromellose (E464), titanium dioxide (E171), triacetin, (E 1518), iron oxide aħmar (E172), iron oxide iswed (E172),.

Palbociclib Viatris 100 mg: hypromellose (E464), titanium dioxide (E171), triacetin (E 1518), indigo carmine aluminum lake (E132), iron oxide isfar (E172).

Palbociclib Viatris 125 mg: hypromellose (E464), titanium dioxide (E171), triacetin (E 1518), iron oxide aħmar (E172), iron oxide iswed (E172).

Kif jidher Palbociclib Viatris u l-kontenut tal-pakkett

Palbociclib 75 mg pilloli miksija b’rita

Pillola vjola, miksija b’rita, tonda, bikonvessa, bit-tarf angolat, b’dijametru ta’ madwar 9.6 mm, imnaqqxa b’“V” fuq naħa waħda tal-pillola u “PL1” fuq in-naħa l-oħra.

Palbociclib 100 mg pilloli miksija b’rita

Pillola ħadra, miksija b’rita, ovali, bikonvessa, bit-tarf angolat, b’qisien ta’ madwar 14.4 mm × 7.4 mm, imnaqqxa b’“V” fuq naħa waħda tal-pillola u “PL2” fuq in-naħa l-oħra.

Palbociclib 125 mg pilloli miksija b’rita

Pillola vjola, miksija b’rita, ovali, bikonvessa, bit-tarf angolat, b’qisien ta’ madwar 15.5 mm × 8.4 mm, imnaqqxa b’“V” fuq naħa waħda tal-pillola u “PL3” fuq in-naħa l-oħra.

Kontenut tal-pakkett

Palbociclib Viatris 75 mg, 100 mg u 125 mg huma disponibbli:

- f’pakketti tal-folji OPA/Alu/PVC/Alu ta’ 21 jew 63 pillola; f’pakketti ta’ folji ta’ doża waħda OPA/Alu/PVC/Alu ta’ 21 × 1 jew 63 × 1 pillola u bħala pakketti ta’ folji tal-kalendarju ta’ 21 pillola.
- Flixkun HDPE opak abjad b’tapp bil-kamin abjad opak tal-polipropilen rezistenti għat-tfal, sigillar tal-induzzjoni tal-aluminju b’dessikant li fih 100 pillola miksija b’rita.

Jista’ jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Viatris Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Co. Dublin
L-Irlanda

Manifattur

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca. 1, H-2900 Komárom, l-Ungerija

Mylan Germany GmbH,
Benzstrasse 1, Bad Homburg, 61352, il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

Viatriis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika

Viatriis CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Danmark*

Viatriis ApS

Tlf.: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatriis Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Eesti*

Viatriis OÜ

Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viatriis Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

España

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: + 34 900 102 712

France*

Viatriis Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatriis Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Viatriis Limited

Tel: +353 1 8711600

Ísland*

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Viatriis Italia S.r.l.

Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Lietuva*

Viatriis UAB

Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

Viatriis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Magyarország

Viatriis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge*

Viatriis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich*

Viatriis Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

Polska

Viatriis Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatriis d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatriis Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland*

Viatriis Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

Κύπρος
GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

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

Latvija*
Viatri SIA
Tel: +371 676 055 80

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu> **Error! Hyperlink reference not valid.**