

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Palbociclib Viatri 75 mg filmdrasjerte tabletter
Palbociclib Viatri 100 mg filmdrasjerte tabletter
Palbociclib Viatri 125 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Palbociclib Viatri 75 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 75 mg palbociclib.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 60 mg laktose (som monohydrat).

Palbociclib Viatri 100 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg palbociclib.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 80 mg laktose (som monohydrat).

Palbociclib Viatri 125 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 125 mg palbociclib.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 101 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Palbociclib Viatri 75 mg filmdrasjerte tabletter

En lilla, filmdrasjert, rund, bikonveks tablett med skråskjært kant med en diameter på cirka 9,6 mm, preget med «V» på en side av tablett og «PL1» på den andre siden.

Palbociclib Viatri 100 mg filmdrasjerte tabletter

En grønn, filmdrasjert, oval bikonveks tablett med skråskjært kant med et mål på cirka 14,4 mm x 7,4 mm, preget med «V» på en side av tablett og «PL2» på den andre siden.

Palbociclib Viatri 125 mg filmdrasjerte tabletter

En lilla, filmdrasjert, oval bikonveks tablett med skråskjært kant med et mål på cirka 15,5 mm x 8,4 mm preget med «V» på en side av tablett og «PL3» på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Palbociclib Viatri er indisert til behandling av hormonreseptor (HR) positiv, human epidermal vekstfaktorreseptor 2 (HER2) negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft

- i kombinasjon med en aromatasehemmer
- i kombinasjon med fulvestrant hos kvinner som tidligere har fått endokrinbehandling (se pkt. 5.1)

Hos pre- eller perimenopausale kvinner skal endokrin behandling kombineres med en LHRH-agonist (luteiniserende hormonfrigivende hormon).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Palbociclib Viatris bør startes opp og overvåkes av en lege som har erfaring med bruk av legemidler til kreftbehandling.

Dosering

Den anbefalte dosen er 125 mg palbociklib én gang daglig i 21 påfølgende dager etterfulgt av 7 dager uten behandling (doseringsskjema 3/1). Dette utgjør en komplett syklus på 28 dager. Behandlingen med Palbociclib Viatris bør fortsette så lenge pasienten har klinisk nytte av behandlingen, eller til det oppstår uakseptabel toksisitet.

Ved samtidig administrering med palbociklib skal aromatasehemmeren administreres i henhold til doseringsplanen i preparatomtalen. Behandling av pre- og perimenopausale kvinner med en kombinasjon av palbociklib og en aromatasehemmer skal alltid gis sammen med en LHRH-agonist (se pkt. 4.4).

Ved samtidig administrering med palbociklib er den anbefalte fulvestrantdosen 500 mg. Dosen administreres intramuskulært på dag 1, 15 og 29 og deretter én gang i måneden. Se preparatomtalen til fulvestrant. Før behandlingsstart med kombinasjonen palbociklib og fulvestrant, og under hele behandlingstiden, skal pre- og perimenopausale kvinner behandles med LHRH-agonister i henhold til lokal klinisk praksis.

Pasientene bør oppfordres til å ta dosen på omtrent samme tidspunkt hver dag. Hvis pasienten kaster opp, eller ikke får tatt en dose, skal det ikke tas en ekstra dose den dagen. Den neste foreskrevne dosen bør tas til vanlig tid.

Dosejusteringer

Endring i doseringen av Palbociclib Viatris er anbefalt basert på individuell sikkerhet og toleranse.

Enkelte bivirkninger kan håndteres med midlertidige doseavbrudd/doseutsettelse og/eller dosereduksjoner, eller ved permanent seponering i henhold til dosereduksjonsskjemaene i tabell 1, 2 og 3 (se pkt. 4.4 og 4.8).

Tabell 1. Anbefalte dosejusteringer for Palbociclib Viatris ved bivirkninger

Dosenivå	Dose
Anbefalt dose	125 mg/dag
Første dosereduksjon	100 mg/dag
Andre dosereduksjon	75 mg/dag*

* Hvis det er behov for ytterligere dosereduksjoner under 75 mg/dag, skal behandlingen seponeres.

Fullstendig hematologisk status bør kontrolleres før oppstart av behandling med Palbociclib Viatris og ved starten av hver syklus, samt ved dag 15 i de første 2 syklusene, og ellers ved klinisk indikasjon.

For pasienter som ikke får mer enn grad 1 eller 2 nøytropeni i de 6 første syklusene skal det hver 3. måned tas fullstendig hematologisk status før oppstart av etterfølgende sykluser og ellers ved klinisk indikasjon.

Før behandling med Palbociclib Viatris anbefales et absolutt nøytrofiltall (ANC) på $\geq 1000/\text{mm}^3$ og trombocytall på $\geq 50\,000/\text{mm}^3$.

Tabell 2. Dosejustering av Palbociclib Viatris og håndtering av hematologisk toksisitet

CTCAE-grad	Doseendringer
Grad 1 eller 2	Ingen dosejustering er nødvendig.
Grad 3 ^a	<p><u>Dag 1 av syklusen:</u> Vent med å gi Palbociclib Viatris, inntil bedring til grad ≤ 2, og gjenta kontroll av fullstendig hematologisk status innen 1 uke. Når grad ≤ 2 er oppnådd, kan neste syklus påbegynnes med <i>samme dose</i>.</p> <p><u>Dag 15 av første 2 sykluser:</u> Hvis grad 3 på dag 15, fortsett med gjeldende Palbociclib Viatris-dose for å fullføre syklusen og gjenta fullstendig hematologisk status på dag 22. Hvis grad 4 på dag 22, se retningslinjer for dosejustering ved grad 4 nedenfor.</p> <p>Vurder dosereduksjon i tilfeller med langvarig (> 1 uke) bedring fra nøythropeni grad 3, eller tilbakevendende nøythropeni grad 3 på dag 1 av påfølgende sykluser.</p>
Grad 3 ANC ^b (< 1000 til $500/\text{mm}^3$) + feber $\geq 38,5$ °C og/eller infeksjon	Når som helst: Vent med å gi Palbociclib Viatris inntil bedring til grad ≤ 2 . Fortsett deretter med den neste lavere dosen.
Grad 4 ^a	Når som helst: Vent med å gi Palbociclib Viatris frem til bedring til grad ≤ 2 . Fortsett deretter med den neste lavere dosen.

Gradering er i samsvar med CTCAE 4.0.

ANC = absoluttnøytrofittall; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; LLN = lower limit of normal (nedre grense for normalområde)

^a. Tabellen gjelder for alle hematologiske bivirkninger unntatt lymfopeni (med mindre det er forbundet med kliniske hendelser, f.eks. opportunistiske infeksjoner).

^b. ANC: Grad 1: ANC $< \text{LLN} - 1500/\text{mm}^3$; grad 2: ANC $1000 - < 1500/\text{mm}^3$; grad 3: ANC $500 - < 1000/\text{mm}^3$; grad 4: ANC $< 500/\text{mm}^3$.

Tabell 3. Dosejustering av Palbociclib Viatris og håndtering av ikke-hematologisk toksisitet

CTCAE-grad	Doseendringer
Grad 1 eller 2	Ingen dosejustering er nødvendig.
Grad ≥ 3 ikke-hematologisk toksisitet (hvis vedvarende til tross for medisinsk behandling)	Avvent behandling til symptomene bedres til: grad ≤ 1 ; grad ≤ 2 (hvis det ikke vurderes som en sikkerhetsrisiko for pasienten) Fortsett deretter med den neste lavere dosen.

Graderingen er i samsvar med CTCAE 4.0.

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events.

Palbociclib Viatris skal seponeres permanent hos pasienter med alvorlig interstitiell lungesykdom (ILD) / pneumonitt (se pkt. 4.4).

Spesielle populasjoner

Eldre

Det kreves ingen dosejustering av Palbociclib Viatris til pasienter ≥ 65 år (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Det kreves ingen dosejustering av Palbociclib Viatris hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A og B). Til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) er anbefalt dose av Palbociclib Viatris 75 mg én gang daglig med doseringsskjema 3/1 (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Det kreves ingen dosejustering av Palbociclib Viatris hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance [CrCl] \geq 15 ml/min). Det foreligger ikke tilstrekkelige data for pasienter som trenger hemodialyse, for å kunne gi anbefaling om dosejusteringer i denne pasientpopulasjonen (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrik populasjon

Det er ikke relevant å bruke Palbociclib Viatris i den pediatrike populasjonen for behandling av brystkarsinom. Effekt av Palbociclib Viatris hos barn og ungdom i alderen < 18 år har ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2.

Administrasjonsmåte

Palbociclib Viatris er til oral bruk. Tablettene kan tas med eller uten mat (se pkt. 5.2). Palbociclib skal ikke tas med grapefrukt eller grapefruktjuice (se pkt. 4.5).

Palbociclib Viatris tabletter skal svelges hele (de skal ikke tygges, knuses eller deles før svelging). Tabletter som er ødelagt, sprukket eller på andre måter ikke er intakt, skal ikke inntas.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene er listet opp i pkt. 6.1.

Bruk av plantebaserte legemidler som inneholder johannesurt (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Pre- og perimenopausale kvinner

Ovarieablasjon eller -suppresjon med en LHRH-agonist er påkrevet når pre- og perimenopausale kvinner behandles med palbociclib sammen med en aromatasehemmer, grunnet virkningsmekanismen til aromatasehemmere. Samtidig bruk av palbociclib med fulvestrant hos pre- og perimenopausale kvinner er kun undersøkt i kombinasjon med en LHRH-agonist.

Kritisk visceral sykdom

Sikkerhet og effekt av palbociclib hos pasienter med kritisk visceral sykdom er ikke undersøkt (se pkt. 5.1).

Hematologiske sykdommer

Doseavbrudd, dosereduksjon eller utsettelse av oppstart av behandlingssykluser er anbefalt for pasienter som utvikler nøytropeni i grad 3 eller 4. Adekvat overvåking bør utføres (se pkt. 4.2 og 4.8).

Interstitiell lungesykdom / pneumonitt

Alvorlig, livstruende eller dødelig ILD og/eller pneumonitt kan forekomme hos pasienter behandlet med palbociclib når det tas i kombinasjon med endokrinbehandling.

I kliniske studier (PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3) hadde 1,4 % av pasientene behandlet med palbociclib ILD/pneumonitt i noen grad, hvorav 0,1 % hadde grad 3 og ingen grad 4 eller fatale tilfeller ble rapportert. Ytterligere tilfeller av ILD/pneumonitt har blitt observert etter markedsføring med rapporterte dødsfall (se pkt. 4.8).

Pasienter bør overvåkes for lungesyntomer som indikerer ILD/pneumonitt (f.eks. hypoksi, hoste, dyspné). Hos pasienter som har nye eller forverrede luftveissyntomer og det er mistanke om at de har utviklet ILD/pneumonitt, skal behandling med palbociclib umiddelbart avbrytes og pasienten evalueres. Palbociclib skal seponeres permanent hos pasienter med alvorlig ILD eller pneumonitt (se pkt. 4.2).

Infeksjoner

Ettersom palbociklib har myelosuppressive egenskaper kan dette gjøre pasientene predisponert for infeksjoner.

Det er rapportert om en økt frekvens av infeksjoner hos pasienter som ble behandlet med palbociklib i randomiserte kliniske studier sammenlignet med pasienter som ble behandlet i den respektive komparatorarmen. Infeksjoner av grad 3 og grad 4 oppstod hos henholdsvis 5,6 % og 0,9 % av pasientene som ble behandlet med palbociklib, i alle kombinasjoner (se pkt. 4.8).

Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på infeksjon, og egnet medisinsk behandling bør igangsettes (se pkt. 4.2).

Leger skal informere pasienter om å rapportere inn eventuelle tilfeller av feber umiddelbart.

Venøs tromboembolisme

Hendelser med venøs tromboembolisme ble rapportert hos pasienter behandlet med palbociklib (se pkt. 4.8). Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på dyp venetrombose og lungeembolisme og behandles på en medisinsk hensiktsmessig måte.

Nedsatt leverfunksjon

Palbociklib bør administreres med forsiktighet til pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon, og følg nøye med på tegn på toksisitet (se pkt. 4.2 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Palbociklib bør administreres med forsiktighet til pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon, og følg nøye med på tegn på toksisitet (se pkt. 4.2 og 5.2).

Samtidig behandling med hemmere eller induktorer av CYP3A4

Sterke hemmere av CYP3A4 kan føre til økt toksisitet (se pkt. 4.5). Samtidig bruk av sterke CYP3A-hemmere bør unngås under behandling med palbociklib. Samtidig administrering bør kun vurderes etter nøye evaluering av mulig nytte og risiko. Dersom samtidig administrering med en sterk CYP3A-hemmer ikke kan unngås, skal dosen av palbociklib reduseres til 75 mg én gang om dagen. Når den sterke hemmeren seponeres skal dosen med palbociklib økes (etter 3–5 ganger halveringstiden til hemmeren) til dosen som ble brukt før oppstart med den sterke CYP3A-hemmeren (se pkt. 4.5).

Samtidig administrering av CYP3A-induktorer kan føre til redusert eksponering for palbociklib og dermed en risiko for manglende effekt. Samtidig bruk av palbociklib med sterke CYP3A4-induktorer bør derfor unngås. Ingen dosejusteringer er nødvendig for samtidig administrering av palbociklib med moderate CYP3A-induktorer (se pkt. 4.5).

Fertile kvinner eller deres partnere

Fertile kvinner eller deres mannlige partnere må bruke sikker prevensjon under behandling med palbociklib (se pkt. 4.6).

Laktose

Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer som galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Palbociklib metaboliseres primært av CYP3A og sulfotransferase (SULT)-enzymet SULT2A1. *In vivo* er palbociklib en svak tidsavhengig hemmer av CYP3A.

Effekter av andre legemidler på farmakokinetikken til palbociklib

Effekt av CYP3A-hemmere

Samtidig administrering av gjentatte doser av 200 mg itraconazol med en enkeltdose på 125 mg palbociklib økte total eksponering for palbociklib (AUC_{inf}) og maksimal konsentrasjon (C_{max}) med henholdsvis ca. 87 % og 34 %, sammenlignet med en enkeltdose palbociklib på 125 mg gitt alene.

Samtidig bruk av sterke CYP3A-hemmere, inkludert, men ikke begrenset til: klaritromycin, indinavir, itraconazol, ketokonazol, lopinavir/ritonavir, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, saquinavir, telaprevir, telitromycin, vorikonazol og grapefrukt eller grapefruktjuice bør unngås (se pkt. 4.2 og 4.4).

Ingen dosejusteringer er nødvendig for svake og moderate CYP3A-hemmere.

Effekt av CYP3A-induktorer

Samtidig administrering av gjentatte doser av 600 mg rifampin med en enkeltdose palbociklib på 125 mg reduserte palbociklibs AUC_{inf} og C_{max} med henholdsvis ca. 85 % og 70 %, sammenlignet med en enkeltdose palbociklib på 125 mg gitt alene.

Samtidig bruk av sterke CYP3A-induktorer, inkludert, men ikke begrenset til, karbamazepin, enzalutamid, fenytoin, rifampin og johannesurt, skal unngås (se pkt. 4.3 og 4.4).

Samtidig administrering av gjentatte daglige doser på 400 mg modafinil, en moderat CYP3A-induktor med en enkeltdose på 125 mg palbociklib, reduserte palbociklibs AUC_{inf} og C_{max} med henholdsvis 32 % og 11 %, sammenlignet med en enkeltdose på 125 mg palbociklib gitt alene. Ingen dosejusteringer er nødvendig for moderate CYP3A-induktorer (se pkt. 4.4).

Effekt av syrereduserende legemidler

Samtidig administrering av gjentatte doser av PPI-en rabeprazol sammen med en enkelt 125 mg palbociklib-tablett fastende hadde ingen effekt på hastigheten og varigheten av absorpsjonen av palbociklib, sammenlignet med en enkelt 125 mg palbociklib-tablett administrert alene.

På grunn av den reduserte effekten H_2 -reseptorantagonister og lokale antacida har på pH i tarmen sammenlignet med effekten av PPIs, forventes det ingen klinisk relevant effekt av H_2 -reseptorantagonister eller lokale antacida på palbociklibeksponering.

Effekten av palbociklib på farmakokinetikken til andre legemidler

Palbociklib er en svak tidsavhengig hemmer av CYP3A ved daglig dosering med 125 mg ved steady-state. Samtidig administrering av gjentatte doser palbociklib med midazolam økte midazolams AUC_{inf} - og C_{max} -verdier med henholdsvis 61 % og 37 %, sammenlignet med administrering av midazolam alene.

Det kan bli nødvendig å redusere dosen med sensitive CYP3A-substrater med smalt terapeutisk vindu (f.eks. alfentanil, ciklosporin, dihydroergotamin, ergotamin, everolimus, fentanyl, pimozid, kinidin, sirolimus og takrolimus) ved samtidig bruk av palbociklib, fordi palbociklib kan øke eksponeringen for disse substratene.

Legemiddelinteraksjon mellom palbociklib og letrozol

Data fra legemiddelinteraksjonsdelen i en klinisk studie hos pasienter med brystkreft viste at det ikke forekom noen legemiddelinteraksjon mellom palbociklib og letrozol når de to legemidlene ble gitt samtidig.

Effekten av tamoksifen på palbociklibeksponering

Data fra en legemiddelinteraksjonsstudie med friske mannlige forsøkspersoner indikerte at eksponeringen for palbociklib var sammenlignbar når en enkeltdose palbociklib ble administrert sammen med gjentatte doser av tamoksifen, og når palbociklib ble gitt alene.

Legemiddelinteraksjon mellom palbociklib og fulvestrant

Data fra en klinisk studie av pasienter med brystkreft viste at det ikke var noen klinisk relevant legemiddelinteraksjon mellom palbociklib og fulvestrant når de to legemidlene ble gitt samtidig.

Legemiddelinteraksjon mellom palbociklib og orale prevensjonsmidler

Legemiddelinteraksjonsstudier av palbociklib med orale prevensjonsmidler er ikke utført (se pkt. 4.6).

In vitro-studier med transportproteiner

Basert på *in vitro*-data er det forventet at palbociklib hemmer intestinalt P-glykoprotein (P-gp)- og brystkreftresistensprotein (BCRP)-mediert transport. Derfor kan administrering av palbociklib sammen med legemidler som er substrater for P-gp (f.eks. digoksin, dabigatran, kolkisin) eller BCRP (f.eks. pravastatin, rosuvastatin, fluvastatin, sulfasalazin) øke effekt og bivirkninger av disse legemidlene. Basert på *in vitro*-data kan palbociklib hemme opptakstransportøren organisk kationtransportør OCT1, og deretter øke eksponeringen for legemidler som er substrater for dette transportproteinet (f.eks. metformin).

Legemiddelinteraksjoner mellom palbociklib og statiner

Samtidig bruk av palbociklib og statiner som er substrater for CYP3A4 og/eller BCRP, kan øke risikoen for rabdomyolyse på grunn av økt plasmakonsentrasjon av statiner. Tilfeller av rabdomyolyse, inkludert dødelige tilfeller, er rapportert etter samtidig administrering av palbociklib og simvastatin eller atorvastatin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner/prevensjon for menn og kvinner

Fertile kvinner som får dette legemidlet, eller deres mannlige partnere, skal bruke adekvate prevensjonsmetoder (f.eks. dobbel-barriereprevensjon) under behandlingen, og i minst 3 uker (kvinner) og 14 uker (menn) etter avsluttet behandling (se pkt. 4.5).

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av palbociklib hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Palbociklib er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Amming

Det er ikke utført studier på mennesker eller dyr for å vurdere effekten av palbociklib på melkeproduksjonen, på gjenfinning av legemidlet i morsmelk eller effekten hos barn som ammes. Det er ukjent om palbociklib skilles ut i morsmelk hos mennesker. Pasienter som får palbociklib skal ikke amme.

Fertilitet

Det var ingen effekt på østrussyklus (hunnrotter) eller parring og fertilitet hos rotter (hann- og hunnrotter) i prekliniske reproduksjonsstudier. Ingen kliniske data er imidlertid innhentet for fertilitet hos mennesker. Basert på funn i reproduksjonsorganer hos menn (degenerasjon av de seminiferøse tubuli i testis, hypospermi i epididymis, lavere sædmotilitet og -tetthet og redusert prostatasekresjon) i prekliniske sikkerhetsstudier, kan mannlige fertilitet reduseres ved behandling med palbociklib (se pkt. 5.3). Menn bør derfor vurdere sædkonservering før behandling med palbociklib påbegynnes.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Palbociklib har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Palbociklib kan imidlertid forårsake fatigue, og pasienter bør være forsiktige ved bilkjøring eller bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Den generelle sikkerhetsprofilen for palbociclib er basert på samlede data fra 872 pasienter som fikk palbociclib i kombinasjon med endokrin behandling (N=527 i kombinasjon med letrozol og N=345 i kombinasjon med fulvestrant) i randomiserte kliniske studier ved HR-positiv, HER2-negativ avansert eller metastatisk brystkreft.

De mest vanlige ($\geq 20\%$) bivirkningene, uansett grad, som ble rapportert hos pasienter som fikk palbociclib i randomiserte kliniske studier var nøytropeni, infeksjoner, leukopeni, fatigue, kvalme, stomatitt, anemi, diaré, alopeci og trombocytopeni. De mest vanlige ($\geq 2\%$) grad ≥ 3 bivirkningene av palbociclib var nøytropeni, leukopeni, infeksjoner, anemi, økt aspartataminotransferase (ASAT), fatigue og økt alaninaminotransferase (ALAT).

Dosereduksjoner eller dosejusteringer på grunn av bivirkninger forekom hos 38,4 % av pasientene som fikk palbociclib i randomiserte kliniske studier, uavhengig av kombinasjonen.

Permanent seponering på grunn av en bivirkning forekom hos 5,2 % av pasientene som fikk palbociclib i randomiserte kliniske studier, uavhengig av kombinasjonen.

Bivirkningstabell

Tabell 4 viser bivirkningene for samlede data fra 3 randomiserte studier.

Median varighet av palbociclibbehandling for samlede data på tidspunktet for den endelige analysen av OS var 14,8 måneder.

Tabell 5 viser unormale laboratorieverdier som ble observert for samlede data fra 3 randomiserte studier.

Bivirkningene er angitt etter organklasser og frekvenskategori. Frekvenskategoriene er angitt som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 4. Bivirkninger basert på samlede data fra 3 randomiserte studier (N=872) og erfaring etter markedsføring

Organklasser Frekvens Foretrukket term^a (FT)	Alle grader n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)
Infeksiøse og infestasjoner <i>Svært vanlige</i> Infeksjoner ^b	516 (59,2)	49 (5,6)	8 (0,9)
Blod og lymfesystem <i>Svært vanlige</i> Nøytropeni ^c Leukopeni ^d Anemi ^e Trombocytopeni ^f <i>Vanlige</i> Febril nøytropeni	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)
Stoffskifte og ernæring <i>Svært vanlige</i> Redusert matlyst	152 (17,4)	8 (0,9)	0 (0,0)
Nervesystemet <i>Vanlige</i> Dysgeusi	79 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Øye <i>Vanlige</i> Uklart syn	48 (5,5)	1 (0,1)	0 (0,0)

Organklasser Frekvens Foretrukket term^a (FT)	Alle grader n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)
Økt tåreflod	59 (6,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tørt øye	36 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Vaskulære tilstander			
<i>Vanlige</i>			
Venøs tromboembolisme ^j	28 (3,2)	11 (1,3)	7 (0,8)
Luftveier, thorax og mediastinum			
<i>Vanlige</i>			
Epistakse	77 (8,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
ILD/pneumonitt ⁱ	12 (1,4)	1 (0,1)	0 (0,0)
Mage-tarmkanalen			
<i>Svært vanlige</i>			
Stomatitt ^g	264 (30,3)	8 (0,9)	0 (0,0)
Kvalme	314 (36,0)	5 (0,6)	0 (0,0)
Diaré	238 (27,3)	9 (1,0)	0 (0,0)
Oppkast	165 (18,9)	6 (0,7)	0 (0,0)
Hud og subkutant vev			
<i>Svært vanlige</i>			
Utslett ^h	158 (18,1)	7 (0,8)	0 (0,0)
Alopeci	234 (26,8)	N/A	N/A
Tørr hud	93 (10,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Vanlige</i>			
Palmar-plantar erytrodysestesisyndrom	16 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Mindre vanlige</i>			
Kutan lupus erythematosus	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erythema multiforme [*]	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Generelle symptomer og reaksjoner på administrasjonsstedet			
<i>Svært vanlige</i>			
Fatigue	362 (41,5)	23 (2,6)	2 (0,2)
Asteni	118 (13,5)	14 (1,6)	1 (0,1)
Feber	115 (13,2)	1 (0,1)	0 (0,0)
Undersøkelser			
<i>Svært vanlige</i>			
Økt ALAT	92 (10,6)	18 (2,1)	1 (0,1)
Økt ASAT	99 (11,4)	25 (2,9)	0 (0,0)
<i>Vanlige</i>			
Økt kreatinin i blodet	57 (6,5)	3 (0,3)	2 (0,2)

ALAT = alaninaminotransferase; ASAT = aspartataminotransferase; ILD = interstitiell lungesykdom; N/n = antall pasienter; N/A= ikke relevant

^a FT-er er angitt i samsvar med MedDRA 17.1.

^b Infeksjoner omfatter alle FT-er som er en del av organklasser Infeksiøse og parasittære sykdommer.

^c Nøytropeni omfatter følgende FT-er: nøytropeni, redusert antall nøytrofile granulocytter.

^d Leukopeni omfatter følgende FT-er: leukopeni, redusert antall hvite blodceller.

^e Anemi omfatter følgende FT-er: anemi, redusert hemoglobin, redusert hematokrit.

^f Trombocytopeni omfatter følgende FT-er: trombocytopeni, redusert trombocytall.

^g Stomatitt omfatter følgende FT-er: aftøs stomatitt, cheilitt, glossitt, glossodyn, munnsår, slimhinnebetennelse, oral smerte, orofaryngalt ubehag, orofaryngal smerte, stomatitt.

^h Utslett omfatter følgende FT-er: utslett, makulopapulært utslett, kløende utslett, erytematøst utslett, papulært utslett, dermatitt, akneiform dermatitt, toksisk hudutslett.

ⁱ ILD/pneumonitt omfatter alle rapporterte FT-er som inngår i den standardiserte MedDRA-spørningen for interstitiell lungesykdom (smal).

^j Venøs tromboembolisme omfatter følgende FT-er: lungeembolisme, embolisme, dyp venetrombose, perifer embolisme, trombose.

Tabell 5. Unormale laboratorieverdier som ble observert for samlede data fra 3 randomiserte studier (N=872)

Unormale laboratorieverdier	Palbociklib pluss letrozol eller fulvestrant			Komparatorarmer*		
	Alle grader %	Grad 3 %	Grad 4 %	Alle grader %	Grad 3 %	Grad 4 %
Redusert WBC	97,4	41,8	1,0	26,2	0,2	0,2
Redusert antall nøytrofile leukocytter	95,6	57,5	11,7	17,0	0,9	0,6
Økt kreatinin i blodet	95,5	1,6	0,3	86,8	0,0	0,0
Anemi	80,1	5,6	N/A	42,1	2,3	N/A
Redusert antall blodplater	65,2	1,8	0,5	13,2	0,2	0,0
Økt ASAT	55,5	3,9	0,0	43,2	2,1	0,0
Økt ALAT	46,1	2,5	0,1	33,2	0,4	0,0

WBC = hvite blodceller; ASAT = aspartataminotransferase; ALAT = alaninaminotransferase; N = antall pasienter; N/A = ikke relevant

Merk: Gradering av laboratorieresultater er i samsvar med NCIs CTCAE-gradering, versjon 4.0.

* letrozol eller fulvestrant

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Totalt sett ble det rapportert om nøytropeni (uansett grad) hos 716 (82,1 %) pasienter som fikk palbociklib, uavhengig av kombinasjonen, hvorav grad 3 nøytropeni ble rapportert hos 500 (57,3 %) pasienter, og grad 4 nøytropeni ble rapportert hos 97 (11,1 %) pasienter (se tabell 4).

Median tid til første forekomst av nøytropeni (uansett grad) var 15 dager (12–700 dager), og median varighet av grad ≥ 3 nøytropeni var 7 dager basert på tre randomiserte kliniske studier.

Febril nøytropeni ble rapportert hos 0,9 % av pasientene som fikk palbociklib i kombinasjon med fulvestrant, og hos 1,7 % av pasientene som fikk palbociklib i kombinasjon med letrozol.

Febril nøytropeni ble rapportert hos ca. 2 % av pasientene som ble eksponert for palbociklib i det totale kliniske programmet.

Pediatrik populasjon

Palbociklib, i kombinasjon med kjemoterapi, har blitt evaluert hos 79 pediatriske pasienter med solide tumorer, inkludert r/r Ewings sarkom (EWS) i studie A5481092 (se pkt. 5.1). Sikkerhetsprofilen til palbociklib i denne pediatriske populasjonen var i samsvar med den kjente sikkerhetsprofilen i den voksne populasjonen.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Ved en eventuell overdosering av palbociklib kan det oppstå både gastrointestinal toksisitet (f.eks. kvalme, oppkast) og hematologisk toksisitet (f.eks. nøytropeni). Generell støttende behandling må iverksettes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, proteinkinasehemmere, ATC-kode: L01E F01

Virkningsmekanisme

Palbociklib er en sterkt selektiv, reversibel hemmer av de cyklinavhengige kinasene (CDK) 4 og 6. Cyklin D1 og CDK4/6 er nedstrøms for flere signalveier som fører til celleproliferasjon.

Farmakodynamiske effekter

Via hemming av CDK4/6 reduserte palbociklib celleproliferasjonen ved å blokkere progresjonen av cellen fra G1 inn i S-fase av cellesyklusen. Testing av palbociklib i et panel med molekylært profilerte brystkreftceller viste høy aktivitet mot brystkreft av luminal type, spesielt ER-positiv brystkreft. I de cellerlinjene som ble undersøkt var tap av retinoblastom (Rb) forbundet med lavere aktivitet for palbociklib. I en oppfølgingsstudie med ferske tumorprøver ble det imidlertid ikke observert noen sammenheng mellom RB1-ekspressjon og tumorrespons. Likeledes ble det ikke sett noen sammenheng når man undersøkte respons på palbociklib i *in vivo* pasientutledede xenograftmodeller (PDX-modeller). De tilgjengelige kliniske data er beskrevet i avsnittet om klinisk effekt og sikkerhet (se pkt. 5.1).

Kardiologisk elektrofysiologi

Effekten av palbociklib på QT-intervallet korrigert for hjerterytme (QTc) ble evaluert ved å se på tidsmatchede EKG og ved å evaluere endringene fra baseline og tilhørende farmakokinetiske data hos 77 pasienter med avansert brystkreft. Ved den anbefalte daglige dosen på 125 mg (doseringskjema 3/1) førte ikke palbociklib til forlenget QTc i noen klinisk relevant grad.

Klinisk effekt og sikkerhet

Randomisert fase 3-studie PALOMA-2: Palbociklib i kombinasjon med letrozol

Effekten av palbociklib i kombinasjon med letrozol, versus letrozol pluss placebo, ble evaluert i en internasjonal, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert, parallellgruppe-multisenterstudie utført på kvinner med ER-positiv, HER2-negativ lokalavansert brystkreft som ikke var egnet for kirurgi eller strålebehandling i kurativt øyemed, eller hos kvinner med metastatisk brystkreft som ikke tidligere hadde fått systemisk behandling for avansert sykdom.

Totalt 666 postmenopausale kvinner ble randomisert 2:1 til palbociklib pluss letrozol-armen eller placebo pluss letrozol-armen, og pasientene ble stratifisert etter sykdomssted (visceral versus ikke-visceral). Sykdomsfritt intervall fra avsluttet (neo)adjuvant behandling til tilbakefall av sykdommen (*de novo*-metastatisk versus ≤ 12 måneder versus > 12 måneder), og etter type av tidligere (neo)adjuvant kreftbehandling (tidligere hormonbehandling versus ingen tidligere hormonbehandling). Pasienter med avansert symptomgivende visceral spredning, og som på kort sikt hadde risiko for livstruende komplikasjoner (inkludert pasienter med massive ukontrollerte effusjoner [pleural, perikardial, peritoneal], pulmonal lymfangitt, og med mer enn 50 % leverpåvirkning), var ikke kvalifisert til å inkluderes i studien.

Pasienter fortsatte med tildelt behandling frem til objektiv sykdomsprogresjon, symptomforverring, uakseptabel toksisitet, død eller tilbaketrukket samtykke, avhengig av hva som oppsto først. Overkryssning mellom behandlingsarmene var ikke tillatt.

Pasientene ble jevnt fordelt mellom palbociklib pluss letrozol-armen og placebo pluss letrozol-armen med hensyn til demografiske og prognostiske karakteristika ved baseline. Median alder for pasientene som deltok i denne studien, var 62 år (fra 28–89), 48,3 % av pasientene hadde fått kjemoterapi, og 56,3 % hadde fått antihormonbehandling i en (neo)adjuvant situasjon før diagnostisering av avansert brystkreft, mens 37,2 % av pasientene ikke tidligere hadde fått noen systemisk behandling i en

(neo)adjuvant situasjon. Flertallet av pasientene (97,4 %) hadde metastatisk sykdom ved baseline, 23,6 % av pasientene hadde kun sykdom i skjelettet, og 49,2 % av pasientene hadde visceral sykdom.

Det primære endepunktet for studien var progresjonsfri overlevelse (PFS) vurdert i samsvar med RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) v1.1, etter vurdering av utprøver. Sekundære effektmål omfattet objektiv respons (OR), klinisk nytterespons (CBR), sikkerhet og endring i livskvalitet (QoL).

Ved data cut-off for studien 26. februar 2016 var det primære målet om forbedring av PFS nådd. Observert hasardratio [HR]) var 0,576 (95 % konfidensintervall [KI]: 0,46, 0,72) i favør av palbociklib pluss letrozol, med en stratifisert log-rank-test med ensidig p-verdi på < 0,000001. En oppdatert analyse av primære og sekundære endepunkter ble utført etter ytterligere 15 måneder med oppfølging (data cut-off var 31. mai 2017). Totalt 405 PFS-hendelser ble observert; henholdsvis 245 hendelser (55,2 %) i palbociklib pluss letrozol-armen og 160 (72,1 %) i komparatorarmen.

Tabell 6 viser effektresultater basert på primæranalyse og oppdatert analyse fra PALOMA-2-studien, etter utprøvervurdering og uavhengig vurdering.

Tabell 6. PALOMA-2-studien («intent-to-treat population») – effektresultater basert på primære og oppdaterte cut-off datoer

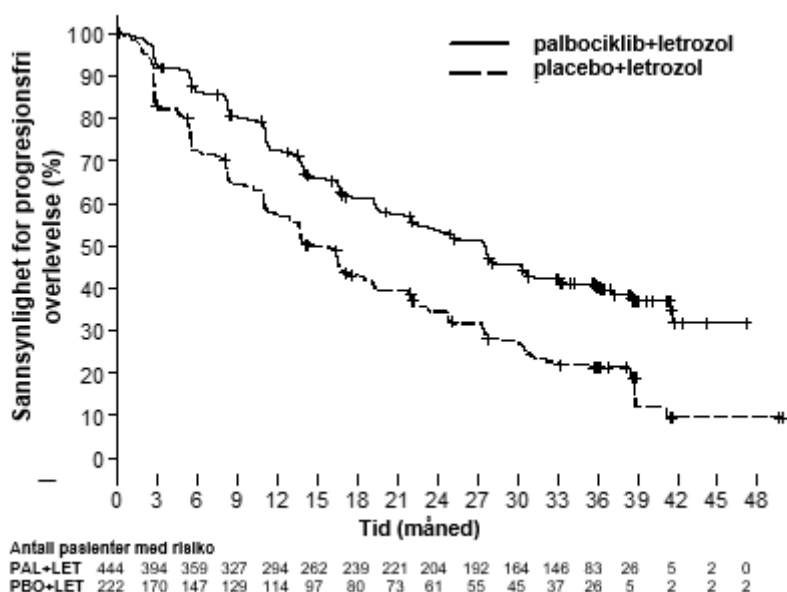
	Primær analyse (Cut-off 26. februar 2016)		Oppdatert analyse (Cut-off 31. mai 2017)	
	Palbociklib pluss letrozol (N = 444)	Placebo pluss letrozol (N = 222)	Palbociklib pluss letrozol (N = 444)	Placebopluss letrozol (N = 222)
Progresjonsfri overlevelse etter utprøvers vurdering				
Antall hendelser (%)	194 (43,7)	137 (61,7)	245 (55,2)	160 (72,1)
Median PFS [måneder (95 % KI)]	24,8 (22,1, NE)	14,5 (12,9, 17,1)	27,6 (22,4, 30,3)	14,5 (12,3, 17,1)
Hasardratio [(95 % KI) og p-verdi]	0,576 (0,463, 0,718), p<0,000001		0,563 (0,461, 0,687), p<0,000001	
Progresjonsfri overlevelse etter uavhengig vurdering				
Antall hendelser (%)	152 (34,2)	96 (43,2)	193 (43,5)	118 (53,2)
Median PFS [måneder (95 % KI)]	30,5 (27,4, NE)	19,3 (16,4, 30,6)	35,7 (27,7, 38,9)	19,5 (16,6, 26,6)
Hasardratio (95 % KI) og ensidig p-verdi	0,653 (0,505, 0,844), p=0,000532		0,611 (0,485, 0,769), p=0,000012	
OR* [% (95 % KI)]	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* målbar sykdom [% (95 % KI)]	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 % KI)]	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 = antall pasienter; KI = konfidensintervall; NE = ikke estimerbar (not estimable); OR = objektiv respons; CBR = klinisk fordel (clinical benefit response), PFS = progresjonsfri overlevelse (progression-free survival).

* Resultater for sekundære endepunkter er basert på bekreftet og ubekreftet respons i henhold til RECIST 1.1.

Kaplan-Meier-kurver for PFS basert på oppdatert cut-off dato 31. mai 2017 er vist i figur 1 nedenfor.

Figur 1. Kaplan-Meier-kurve for progresjonsfri overlevelse (utprøvers vurdering, «intent-to-treat population») – PALOMA-2-studien (31. mai 2017)



PAL = palbociklib; LET = letrozol; PBO = placebo

En rekke forhåndsdefinerte PFS-analyser av undergrupper ble utført, basert på prognostiske faktorer og baseline-karakteristika, for å undersøke om behandlingseffekten var konsistent innenfor gruppene. Det ble observert en reduksjon i risiko for sykdomsprogresjon eller død i favør av palbociklib pluss letrozol-armen i alle individuelle pasientundergrupper, definert ved hjelp av stratifiseringsfaktorer og baseline-karakteristika i den primære analysen og i den oppdaterte analysen.

Basert på data ved cut-off dato 31. mai 2017 ble denne reduksjonen i risiko fremdeles observert i følgende undergrupper: (1) pasienter med enten viscerale metastaser (HR på 0,62 [95 % KI: 0,47, 0,81], median progresjonsfri overlevelse [mPFS] 19,3 måneder versus 12,3 måneder) eller uten viscerale metastaser (HR på 0,50 [95 % KI: 0,37, 0,67], mPFS 35,9 måneder versus 17,0 måneder) og (2) pasienter med enten kun skjelettmetastaser (HR på 0,41 [95 % KI: 0,26, 0,63], mPFS 36,2 måneder versus 11,2 måneder) eller uten skjelettmetastaser (HR på 0,62 [95 % KI: 0,50, 0,78], mPFS 24,2 måneder versus 14,5 måneder). Tilsvarende ble det sett en redusert risiko for sykdomsprogresjon eller død i palbociklib pluss letrozol-armen hos 512 pasienter med tumorer som testet positivt for Rb-proteinekspresjon ved immunhistokjemi (IHC) (HR på 0,543 [95 % KI: 0,433, 0,681], mPFS 27,4 måneder versus 13,7 måneder). Hos de 51 pasientene som testet negativt for Rb-proteinekspresjon ved IHC, var differansen mellom behandlingsarmene ikke statistisk relevant (HR på 0,868 [95 % KI: 0,424, 1,777], mPFS 23,3 versus 18,5 måneder) for henholdsvis palbociklib pluss letrozol-armen versus placebo pluss letrozol-armen.

Ytterligere effektmål (OR og tid til respons [TTR]) som ble vurdert i undergruppene av pasienter med eller uten visceral sykdom, basert på oppdatert cut-off dato 31. mai 2017, er vist i tabell 7.

Tabell 7. Effektrésultater hos pasienter med visceral eller ikke-visceral sykdom fra PALOMA-2-studien («intent-to-treat population»); cut-off dato 31. mai 2017)

	Visceral sykdom		Ikke-visceral sykdom	
	Palbociklib pluss letrozol (N = 214)	Placebo pluss letrozol (N = 110)	Palbociklib pluss letrozol (N = 230)	Placebo pluss letrozol (N = 112)
OR [% (95 % KI)]	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, Median [måneder (range)]	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 = antall pasienter; KI = konfidensintervall; OR = objektiv respons basert på bekreftet og ubekreftet respons i henhold til RECIST 1.1; TTR = tid til første tumorrespons.

På tidspunktet for den oppdaterte analysen var median tid fra randomisering til andre påfølgende behandling 38,8 måneder i palbociklib pluss letrozol-armen og 28,8 måneder i placebo pluss letrozol-armen, HR 0,73 (95 % KI: 0,58, 0,91).

Resultatene fra den endelige OS-analysen fra PALOMA-2-studien er presentert i tabell 8. Etter en median oppfølgingstid på 90 måneder var de endelige OS-resultatene ikke statistisk signifikante. Kaplan-Meier-kurve for OS vises i figur 2.

Tabell 8. PALOMA-2 («intent-to-treat population») – Resultater for endelig totaloverlevelse

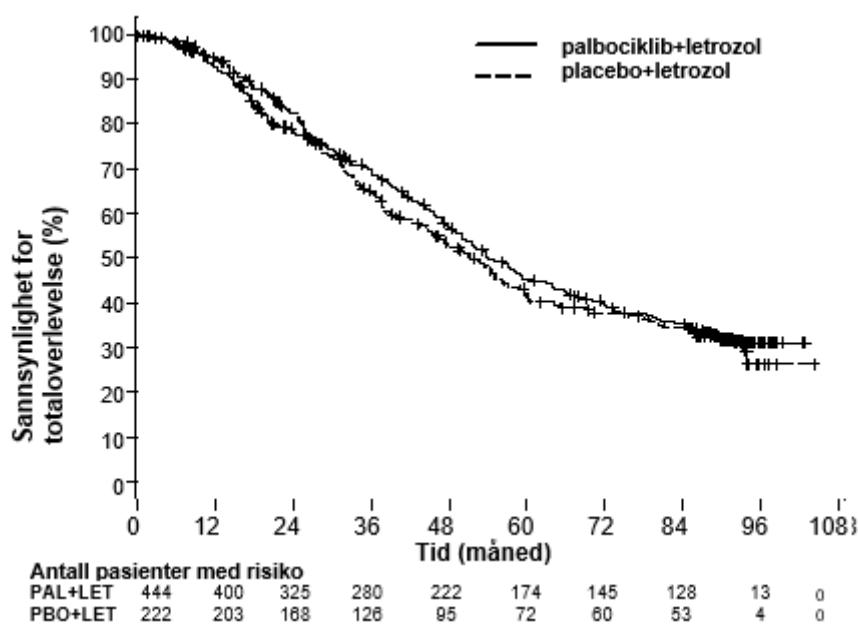
Endelig totaloverlevelse (OS) (cut-off 15. november 2021)		
	Palbociklib pluss letrozol (N=444)	Placebo pluss letrozol (N=222)
Antall hendelser (%)	273 (61,5)	132 (59,5)
Antall personer igjen for oppfølging (%)	112 (25,2)	43 (19,4)
Median OS (måneder [95 % KI])	53,9 (49,8, 60,8)	51,2 (43,7, 58,9)
Hasardratio (95 % KI) og p-verdi [†]	0,956 (0,777, 1,177), p=0,6755 ^{†*}	

KI = konfidensintervall.

* Ikke statistisk signifikant.

[†] 2-sidig p-verdi fra log-rank-testen stratifisert etter sykdomssted (visceral versus ikke-visceral) iht. randomisering.

Figur 2. Kaplan-Meier-kurve for totaloverlevelse («intent-to-treat population») - PALOMA-2



PAL = palbociklib; LET = letrozol; PBO = placebo.

Randomisert fase 3-studie PALOMA-3: Palbociklib i kombinasjon med fulvestrant

Effekten av palbociklib i kombinasjon med fulvestrant versus fulvestrant pluss placebo ble evaluert i en internasjonal, randomisert, dobbeltblindet, parallellgruppe-multisenterstudie utført hos kvinner med HR-positiv, HER2-negativ lokalavansert brystkreft som ikke var egnet for kirurgi eller strålebehandling i kurativt øyemed, eller hos kvinner med metastatisk brystkreft, uavhengig av pasientenes menopausale status, der sykdommen hadde progrediert etter forutgående endokrin behandling i en (neo)adjuvant eller metastatisk situasjon.

Totalt 521 pre-, peri- og postmenopausale kvinner med progresjon ved, eller i løpet av 12 måneder etter avsluttet adjuvant endokrin behandling, eller ved eller i løpet av 1 måned etter tidligere endokrin behandling for avansert sykdom, ble randomisert 2:1 til palbociklib pluss fulvestrant eller placebo pluss fulvestrant, og stratifisert i henhold til dokumentert sensitivitet for tidligere hormonbehandling, menopausal status ved studieinkludering (pre-, peri- versus postmenopausal), og forekomst av viscerale metastaser. Pre- og perimenopausale kvinner fikk LHRH-agonisten goserelin. Pasienter med avansert/metastatisk symptomgivende visceral spredning, og som på kort sikt hadde risiko for livstruende komplikasjoner (inkludert pasienter med massive ukontrollerte effusjoner [pleural, perikardial, peritoneal], pulmonal lymfangitt, og med mer enn 50 % leverpåvirkning), var ikke kvalifisert til å inkluderes i studien.

Pasientene fortsatte med tildelt behandling frem til objektiv sykdomsprogresjon, symptomforverring, uakseptabel toksisitet, død eller tilbaketrukket samtykke, avhengig av hva som oppsto først. Overkrysning mellom behandlingsarmene var ikke tillatt.

Pasientene ble jevnt fordelt mellom palbociklib pluss fulvestrant-armen og placebo pluss fulvestrant-armen med hensyn til demografiske og prognostiske karakteristika ved baseline. Median alder for pasientene som deltok i denne studien var 57 år (fra 29, 88). I hver behandlingsgruppe var de fleste pasientene hvite, hadde dokumentert sensitivitet for tidligere hormonbehandling, og var postmenopausale. Cirka 20 % av pasientene var pre- eller perimenopausale. Alle pasientene hadde tidligere fått systemisk behandling, og de fleste pasientene i hver behandlingsarm hadde tidligere fått kjemoterapi for sin primærdiagnose. Mer enn halvparten (62 %) hadde en ECOG PS på null, 60 % hadde viscerale metastaser, og 60 % hadde hatt mer enn én tidligere hormonbehandling for sin primærdiagnose.

Det primære endepunktet for studien var utprøver-vurdert PFS, som ble vurdert i henhold til RECIST 1.1. Støttende PFS-analyser var basert på en uavhengig, sentral radiologisk undersøkelse. Sekundære endepunkter inkluderte OR, CBR, OS, sikkerhet og endepunktet tid til forverring (TTD) av smerter.

Studien oppfylte det primære endepunktet for forlengelse av utprøver-vurdert PFS i interimanalysen som ble utført for 82 % av de planlagte PFS-hendelsene. Resultatene krysset den forhåndsdefinerte Haybittle-Peto-effektgrensen ($\alpha = 0,00135$), og viste en statistisk signifikant forlengelse av PFS og en klinisk relevant behandlingseffekt. De mest oppdaterte effektdata er angitt i tabell 9.

Etter en median oppfølgingstid på 45 måneder ble den endelige analysen av OS utført basert på 310 hendelser (60 % av randomiserte pasienter). Det ble observert en differanse på 6,9 måneder i median OS i palbociklib pluss fulvestrant-armen sammenlignet med placebo pluss fulvestrant-armen. Dette resultatet var ikke statistisk signifikant ved det forhåndsspesifiserte signifikansnivået på 0,0235 (1-sidig). I placebo pluss fulvestrant-armen fikk 15,5 % av de randomiserte pasientene palbociklib og andre CDK-hemmere under senere behandlinger etter progresjon.

Resultatene fra utprøverburdert PFS og endelige OS-data fra PALOMA-3-studien er presentert i tabell 9. De relevante Kaplan-Meier-kurvene er vist i hhv. figur 3 og 4.

Tabell 9. Effekresultater – PALOMA-3-studien (utprøvers vurdering, «intent-to-treat population»)

	Oppdatert analyse (cut-off 23. oktober 2015)	
	Palbociklib pluss fulvestrant (N=347)	Placebo pluss fulvestrant (N=174)
Progresjonsfri overlevelse (PFS)		
Antall hendelser (%)	200 (57,6)	133 (6,4)
Median [måneder (95 % KI)]	11,2 (9,5, 12,9)	4,6 (3,5, 5,6)
Hasardratio (95 % KI) og p-verdi	0,497 (0,398, 0,620), $p < 0,000001$	
Sekundære effektendepunkter		
OR [% (95 % KI)]	26,2 (21,7, 31,2)	13,8 (9,0, 19,8)
OR (målbar sykdom) [% (95 % KI)]	33,7 (28,1, 39,7)	17,4 (11,5, 24,8)
CBR [% (95 % KI)]	68,0 (62,8, 72,9)	39,7 (32,3, 47,3)
Endelig totaloverlevelse (OS) (cut-off 13. april 2018)		
Antall hendelser (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Median [måneder (95 % KI)]	34,9 (28,8, 40,0)	28,0 (23,6, 34,6)
Hasardratio (95 % KI) og p-verdi [†]	0,814 (0,644, 1,029) $p=0,0429^{*}$	

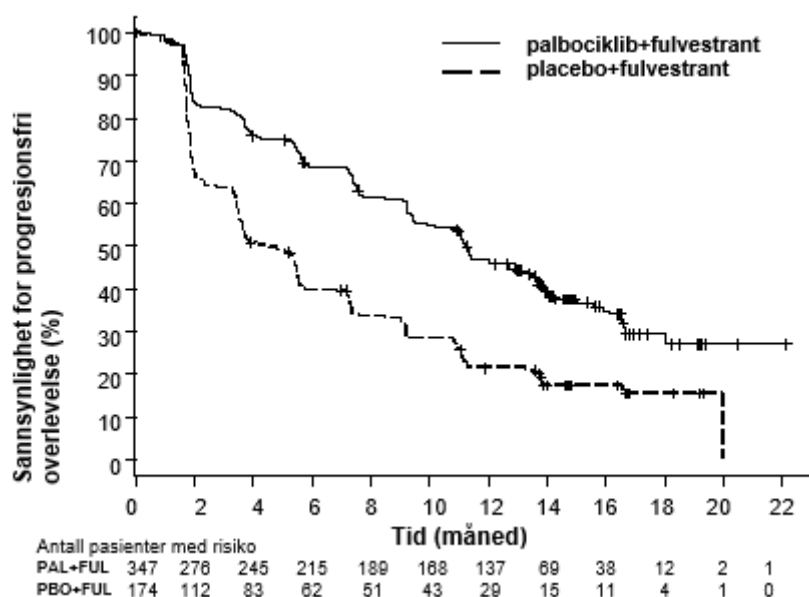
CBR = klinisk fordel (clinical benefit response); KI = konfidensintervall; N = antall pasienter; OR = objektiv respons.

Resultater for sekundært endepunkt er basert på bekreftet og ubekreftet respons i henhold til RECIST 1.1.

* Ikke statistisk signifikant.

[†] 1-sidig p-verdi fra log-rank-testen stratifisert etter forekomsten av viscerale metastaser og følsomhet for tidligere endokrin behandling iht. randomisering.

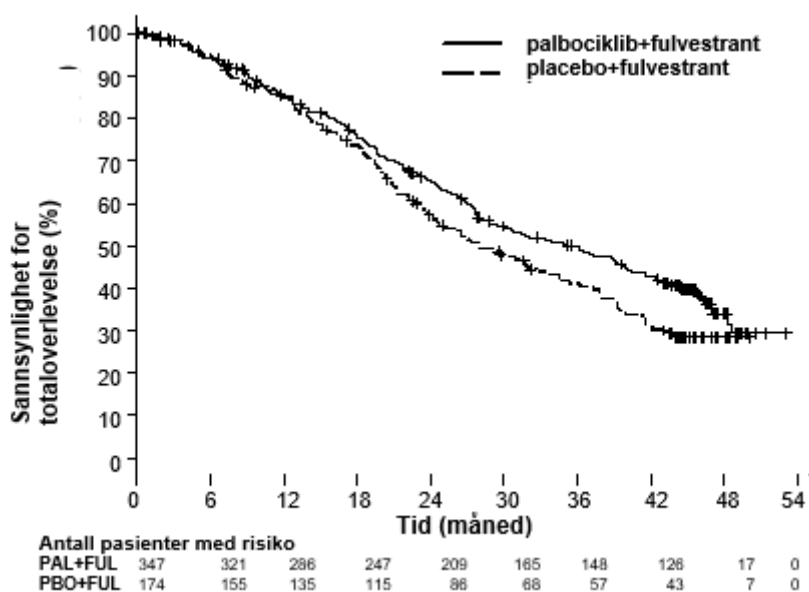
Figur 3. Kaplan-Meier-kurve for progresjonsfri overlevelse (utprøvers vurdering, «intent-to-treat population») – PALOMA-3-studien (cut-off 23. oktober 2015)



FUL = fulvestrant; PAL = palbociklib; PBO = placebo

Det ble observert en reduksjon i risiko for sykdomsprogresjon eller død i palbociklib pluss fulvestrant-armen i alle individuelle pasientundergrupper, definert i henhold til stratifiseringsfaktorer og baseline-karakteristika. Denne reduksjonen var tydelig for pre- og perimenopausale kvinner (HR på 0,46 [95 % KI: 0,28, 0,75]), postmenopausale kvinner (HR på 0,52 [95 % KI: 0,40, 0,66]), og pasienter med viscerale metastaser (HR på 0,50 [95 % KI: 0,38, 0,65]) samt ikke-viscerale metastaser (HR på 0,48 [95 % KI: 0,33, 0,71]). Det ble også observert en nytteverdi, uavhengig av antall tidligere behandlingslinjer for metastaser, enten 0 (HR på 0,59 [95 % KI: 0,37, 0,93]), 1 (HR på 0,46 [95 % KI: 0,32, 0,64]), 2 (HR på 0,48 [95 % KI: 0,30, 0,76]) eller ≥ 3 linjer (HR på 0,59 [95 % KI: 0,28, 1,22]).

Figur 4. Kaplan-Meier-kurve for totaloverlevelse («intent-to-treat population») – PALOMA-3-studien (cut-off 13. april 2018)



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

Ytterligere effektmål (OR og TTR) som ble vurdert i undergruppene av pasienter med eller uten visceral sykdom er vist i tabell 10.

Tabell 10. Effektrresultater ved visceral og ikke-visceral sykdom fra PALOMA-3-studien («intent-to-treat population»)

	Visceral sykdom		Ikke-visceral sykdom	
	Palbociklib pluss fulvestrant (N=206)	Placebo pluss fulvestrant (N=105)	Palbociklib pluss fulvestrant (N=141)	Placebo pluss fulvestrant (N=69)
OR [% (95 % KI)]	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, Median [måned (range)]	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 = antall pasienter; KI = konfidensintervall; OR = objektiv respons basert på bekreftet og ubekreftet respons i henhold til RECIST 1.1; TTR = tid til første tumorrespons.

Pasientrapporterte symptomer ble vurdert ved hjelp av spørreskjemaet om livskvalitet (QLQ)-C30 fra European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), samt tilhørende brystkreftmodul (EORTC QLQ-BR23). Totalt 335 pasienter i palbociklib pluss fulvestrant-armen og 166 pasienter i behandlingsarmen med kun fulvestrant fylte ut spørreskjemaet ved baseline og ved minst ett besøk etter baseline.

Tid til forverring var forhåndsdefinert som tid mellom baseline og første tilfelle av ≥ 10 poengs økning fra baseline i score for smertesyntomer. Tillegg av palbociklib til fulvestrant forbedret symptomene ved signifikant å forsinke tid til forverring av smertesyntomer, sammenlignet med placebo pluss fulvestrant (median 8,0 måneder versus 2,8 måneder; HR = 0,64 [95 % KI: 0,49, 0,85]; $p < 0,001$).

Pediatrik populasjon

En åpen, randomisert fase 2-del av studie A5481092 sammenlignet effekten av kombinasjonen palbociklib med irinotekan (IRN) og temozolomid (TMZ) med IRN og TMZ alene i behandlingen av barn (2 til < 18 år) og unge voksne (18 til 20 år) med r/r EWS der standardbehandling ikke er tilgjengelig.

Den forhåndsdefinerte interimanalysen ble utført basert på 33 tilfeller av hendelsesfri overlevelse (EFS) (61,1 % av 54 deltakere). Observert HR for palbociklib + IRN + TMZ sammenlignet med IRN + TMZ alene var 2,03 (95 % KI: 0,902, 4,572; stratifisert 1-sidig p-verdi = 0,9621).

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med palbociklib i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av brystkarsinom (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til palbociklib ble karakterisert hos pasienter med solide tumorer, inkludert avansert brystkreft, og hos friske forsøkspersoner.

Absorpsjon

C_{max} for palbociklib er generelt observert mellom 4 og 12 timer (tid for å nå maksimal konsentrasjon [t_{max}] etter oral administrering av palbociklib-tabletter. Gjennomsnittlig absolutt biotilgjengelighet av palbociklib er 46 % etter en oral dose på 125 mg. I doseringsintervallet fra 25 mg til 225 mg økte areal under kurven (AUC) og C_{max} proporsjonalt med dosen. Steady-state ble oppnådd innen 8 dager etter

gjentatt dosering én gang daglig. Ved gjentatt dosering én gang daglig akkumuleres palbociklib med en median akkumuleringsratio på 2,4 (fra 1,5–4,2).

Effekt av mat

AUC_{inf} og C_{max} for palbociklib økte med henholdsvis 22 % og 26 % når palbociklib-tabletter ble gitt sammen med et fettrikt, kaloririkt måltid (ca. 800 til 1000 kalorier med 150, 250, og 500 til 600 kalorier fra henholdsvis protein, karbohydrater og fett), og med henholdsvis 9 % og 10 % når palbociklib-tabletter blir gitt med et moderat fettholdig måltid med standard kalorimengde (ca. 500 til 700 kalorier med 75 til 105, 250 til 350 og 175 til 245 kalorier fra henholdsvis protein, karbohydrat og fett), sammenlignet med palbociklib-tabletter gitt fastende over natten. Basert på disse resultatene, kan palbociklib-tabletter tas med eller uten mat.

Distribusjon

Binding av palbociklib til humane plasmaproteiner *in vitro* var ca. 85 % uavhengig av konsentrasjon. Gjennomsnittlig ubundet fraksjon (f_u) palbociklib i humant plasma *in vivo* økte gradvis med forverring av leverfunksjon. Det var ingen tydelig tendens i gjennomsnittlig palbociklib f_u i humant plasma *in vivo* med forverring av nyrefunksjon. *In vitro* foregikk opptaket av palbociklib i humane hepatocytter hovedsakelig via passiv diffusjon. Palbociklib er ikke et substrat for OATP1B1 eller OATP1B3.

Biotransformasjon

In vitro- og *in vivo*-studier indikerer at palbociklib gjennomgår en omfattende hepatisk metabolisering hos mennesker. Etter oral administrering av en enkeltdose på 125 mg av [¹⁴C]palbociklib til mennesker var oksidering og sulfonering de primære metabolismeveiene, med acylering og glukuronidering som mindre viktige metabolismeveier. Palbociklib var den viktigste sirkulerende legemiddelderiverte enheten i plasma.

Størstedelen av materialet ble utskilt som metabolitter. I feces var sulfaminsyrekonjugatet av palbociklib den viktigste legemiddelrelaterte komponenten som tilsvarte 25,8 % av administrert dose. *In vitro*-studier med humane hepatocytter, levercytosol og S9-fraksjoner, samt rekombinante sulfotransferase (SULT)-enzymet indikerte at CYP3A og SULT2A1 hovedsakelig er involvert i metabolismen av palbociklib.

Eliminasjon

Den geometriske gjennomsnittsverdien for oral clearance (CL/F) av palbociklib var 63 l/time, og gjennomsnittlig halveringstid i plasma var 28,8 timer hos pasienter med avansert brystkreft. Hos 6 friske mannlige forsøkspersoner som fikk en oral enkeltdose av [¹⁴C] palbociklib ble en median på 92 % av totalt administrert radioaktiv dose gjenfunnet etter 15 dager. Feces (74 % av dosen) var hovedveien for utskillelsen, mens 17 % av dosen ble gjenfunnet i urin. Utskillelsen av uendret palbociklib i feces og urin var henholdsvis 2 % og 7 % av administrert dose.

In vitro hemmer ikke palbociklib CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 og 2D6, og induserer ikke CYP1A2, 2B6, 2C8 og 3A4 ved klinisk relevante konsentrasjoner.

In vitro-analyser indikerer at palbociklib har lite potensial til å hemme aktivitet hos organisk aniontransportprotein (OAT)1, OAT3, organisk kationtransportprotein (OCT)2, organisk aniontransporterende polypeptid (OATP)1B1, OATP1B3 samt proteiner som transporterer gallesalter (BSEP; bile salt export pump) ved klinisk relevante konsentrasjoner.

Spesielle populasjoner

Alder, kjønn og kroppsvekt

Basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse av 183 pasienter med kreft (50 mannlige og 133 kvinnelige pasienter i alderen 22 til 89 år med en kroppsvekt fra 38 til 123 kg) hadde kjønn ingen

betydning for eksponeringen for palbociklib. Alder og kroppsvekt hadde ingen klinisk relevant effekt på eksponeringen for palbociklib.

Pediatrik populasjon

Eksponeringen for palbociklib hos barn, ungdom og unge voksne med r/r solide tumorer var lik på tvers av aldersgruppene (≤ 6 år, > 6 til < 12 år, ≥ 12 til < 18 år og ≥ 18 år) i doseintervallet 55–95 mg/m² (BSA-normalisert palbociklib-dosering) administrert oralt én gang daglig på dag 1 til 14, etterfulgt av 7 dager pause. Eksponeringen for palbociklib ved steady-state ved dosen på 75 mg/m² én gang daglig i den pediatrike populasjonen var lik den som ble observert hos voksne deltakere ved den godkjente dosen på 125 mg én gang daglig (administrert på dag 1 til dag 21 etterfulgt av 7 dager pause).

Nedsatt leverfunksjon

Data fra en farmakokinetisk studie hos personer med ulik grad av leverfunksjon indikerer at ubundet eksponering for palbociklib (ubundet AUC_{inf}) ble redusert med 17 % hos personer med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A) og økte med 34 % og 77 % hos personer med hhv. moderat (Child-Pugh klasse B) og alvorlig (Child-Pugh klasse C) nedsatt leverfunksjon, sammenlignet med personer med normal leverfunksjon. Total ubundet eksponering for palbociklib (ubundet C_{max}) økte med 7 %, 38 % og 72 % for hhv. lett, moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon, sammenlignet med personer med normal leverfunksjon. I tillegg, basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse som inkluderte 183 pasienter med avansert kreft, der 40 pasienter hadde lett nedsatt leverfunksjon basert på klassifisering fra National Cancer Institute (NCI) (totalbilirubin \leq øvre normalgrense (ULN) og aspartat-aminotransferase (ASAT) $>$ ULN, eller totalbilirubin $> 1,0$ til $1,5 \times$ ULN, og alle ASAT-verdier), hadde en lett nedsatt leverfunksjon ingen innvirkning på farmakokinetikken til palbociklib.

Nedsatt nyrefunksjon

Data fra en farmakokinetisk studie hos personer med ulike grader av nyrefunksjon indikerer at total palbociklibeksponering (AUC_{inf}) økte med 39 %, 42 % og 31 % med hhv. lett (60 ml/min \leq CrCl $<$ 90 ml/min), moderat (30 ml/min \leq CrCl $<$ 60 ml/min) og alvorlig (CrCl $<$ 30 ml/min) nedsatt nyrefunksjon, sammenlignet med personer med normal (CrCl \geq 90 ml/min) nyrefunksjon. Total palbociklibeksponering (C_{max}) økte med 17 %, 12 % og 15 % for hhv. lett, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon, sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon. I tillegg, basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse som inkluderte 183 pasienter med avansert kreft, der 73 pasienter hadde lett nedsatt nyrefunksjon og 29 pasienter hadde moderat nedsatt nyrefunksjon, hadde lett og moderat nedsatt nyrefunksjon ingen innvirkning på farmakokinetikken til palbociklib. Farmakokinetikken til palbociklib er ikke undersøkt hos pasienter som trenger hemodialyse.

Etnisitet

I en farmakokinetisk studie hos friske forsøkspersoner var palbociklibs verdier for AUC_{inf} og C_{max} henholdsvis 30 % og 35 % høyere hos japanske forsøkspersoner sammenlignet med ikke-asiatiske forsøkspersoner etter en oral enkeltdose. Dette funnet ble imidlertid ikke konsistent reproduisert i etterfølgende studier for japanske eller asiatiske pasienter med brystkreft etter gjentatt dosering. Basert på en analyse av kumulativ farmakokinetikk, og sikkerhets- og effektdata på tvers av asiatiske og ikke-asiatiske populasjoner, er dosejustering ikke ansett som nødvendig med hensyn på asiatisk rase.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Funnene fra de primære målorgan etter enkeltdose og/eller gjentakende dosering inkluderte hemolymfopoietiske effekter og effekter på reproduksjonsorganer hos hannrotter og hannhunder, og effekter på skjelett og aktivt voksende fortenner kun hos rotter. Disse systemiske toksisitetene ble generelt observert ved klinisk relevant eksponering basert på AUC. Etter 12 uker uten legemiddel ble det fastslått delvis til full reversering av effektene på det hemolymfopoietiske systemet, reproduksjonsorganer hos hanner, og på fortennene, mens effektene på skjelett ikke ble reversert. I tillegg ble det observert kardiovaskulære effekter (QTc-forlengelse, nedsatt hjerterytme, samt økt

RR-intervall og systolisk blodtrykk) hos telemetrisk overvåkede hunder ved ≥ 4 ganger human klinisk eksponering basert på C_{\max} .

Karsinogenitet

Palbociklib ble vurdert for karsinogenitet i en 6 måneders studie på transgene mus og i en 2 års studie på rotter. Palbociklib var negativ for karsinogenitet hos transgene mus ved doser opptil 60 mg/kg/dag (nivå for ingen observert effekt [NOEL]) på ca. 11 ganger human klinisk eksponering basert på AUC). Palbociklib-relaterte neoplastiske funn hos rotter inkluderte en økt forekomst av mikroglia-celletumorer i sentralnervesystemet hos hanner ved 30 mg/kg/dag. Det var ingen neoplastiske funn hos hunnrotter ved doser opptil 200 mg/kg/dag. NOEL for palbociklib-relaterte karsinogene effekter var på hhv. 10 mg/kg/dag (ca. 2 ganger human klinisk eksponering basert på AUC) og 200 mg/kg/dag (ca. 4 ganger human klinisk eksponering basert på AUC) hos hanner og hunner. Det er ikke kjent hvilken relevans de neoplastiske funnene hos hannrotter har for mennesker.

Gentoksisitet

Palbociklib var ikke mutagent i en analyse av bakteriell revers mutasjon (Ames), og induerte ikke strukturelle kromosomavvik i *in vitro*-analyser av kromosomavvik i humane lymfocytter.

Palbociklib induerte mikronuklei via en aneugen mekanisme i ovarieceller hos kinesisk hamster *in vitro* og i beinmargen hos hannrotter ved doser på ≥ 100 mg/kg/dag. Eksponeringen hos dyr for NOEL (Nivå for ingen observert effekt) for aneugenisitet var ca. 7 ganger human klinisk eksponering basert på AUC.

Nedsatt fertilitet

Palbociklib hadde ingen påvirkning på parring eller fertilitet hos hunnrotter ved noen av de undersøkte dosene på opptil 300 mg/kg/dag (ca. 3 ganger human klinisk eksponering basert på AUC), og ingen bivirkninger ble observert på hunnrotters reproduksjonsvev i toksisitetsstudier med gjentatt dosering på opptil 300 mg/kg/dag hos rotte og 3 mg/kg/dag hos hund (henholdsvis ca. 5 og 3 ganger human klinisk eksponering basert på AUC).

Palbociklib anses å ha potensiale til å svekke reproduksjonsevne og fertilitet hos menn basert på prekliniske funn hos rotter og hunder. Palbociklib-relaterte funn i testis, epididymis, prostata og sædblæren omfattet redusert organvekt, atrofi eller degenerasjon, hypospermi, intratubulært celleavfall, lavere sædmotilitet og -tetthet og redusert sekresjon. Disse funnene ble observert hos rotter og/eller hunder ved en eksponering på henholdsvis ≥ 9 ganger eller subterapeutisk, sammenlignet med human klinisk eksponering basert på AUC. Delvis reversibilitet av effekter på reproduksjonsorgan hos hanner ble observert hos rotter og hunder etter en periode på henholdsvis 4 og 12 uker uten dosering. Til tross for disse funnene på reproduksjonsorgan hos hanner var det ingen effekt på parring eller fertilitet hos hannrotter ved forventede eksponeringsnivåer på 13 ganger human klinisk eksponering basert på AUC.

Utviklingstoksisitet

Palbociklib er en reversibel hemmer av cyklinavhengig kinase 4 og 6, som er involvert i regulering av cellyklus. Ved bruk under graviditet kan palbociklib derfor gi risiko for fosterskader. Palbociklib var føtotoksisk hos drektige dyr. En økt forekomst av et skjelettavvik (økt forekomst av et ribbein på den syvende halsvirvelen) ved doser på ≥ 100 mg/kg/dag ble observert hos rotter. Redusert fostervekt ble observert ved en maternell toksisk dose på 300 mg/kg/dag hos rotter (3 ganger human klinisk eksponering basert på AUC), og en økt forekomst av skjelettavvik, inkludert små falanger i forbeina, ble observert ved en maternell toksisk dose på 20 mg/kg/dag hos kaniner (4 ganger human klinisk eksponering basert på AUC). Faktisk fostereksponering og overføring i placenta er ikke undersøkt.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrystallinsk
Laktosemonohydrat
Krysspovidon
Asorbinsyre
Kolloidal vannfri silika
Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Palbociklib Viatris 75 mg

Hypromellose (E 464)
Titandioksid (E 171)
Triacetin (E 1518)
Jernoksid, rødt (E 172)
Jernoksid, svart (E 172)

Palbociklib Viatris 100 mg

Hypromellose (E 464)
Titandioksid (E 171)
Triacetin (E 1518)
Indigokarminaluminiumlakk (E 132)
Jernoksid, gult (E 172)

Palbociklib Viatris 125 mg

Hypromellose (E 464)
Titandioksid (E 171)
Triacetin (E 1518)
Jernoksid, rødt (E 172)
Jernoksid, svart (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

18 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

OPA/Alu/PVC/Alu blisterpakninger som inneholder 21 eller 63 filmdrasjerte tabletter og kalenderblisterpakninger som inneholder 21 filmdrasjerte tabletter.

OPA/Alu/PVC/Alu endoseblisterpakninger som inneholder 21 × 1 eller 63 × 1 filmdrasjerte tabletter.

Hvit ugjennomsiktig HDPE-boks med hvitt ugjennomsiktig polypropylenlokk med barnesikring, induksjonsforseglet aluminiumsemballasje, med tørkemiddel, inneholder 100 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Palbociklib Viartis 75 mg filmdrasjerte tablett

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

Palbociklib Viartis 100 mg filmdrasjerte tablett

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

Palbociklib Viartis 125 mg filmdrasjerte tablett

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: {DD måned ÅÅÅÅ}

Dato for siste fornyelse: {DD måned ÅÅÅÅ}

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Mylan Hungary Kft.

Mylan utca. 1, H-2900 Komárom, Ungarn

Mylan Germany GmbH,

Benzstrasse 1, Bad Homburg, 61352, Tyskland

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERESKE – 75 MG TABLETTER (BLISTER OG BOKS)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Palbociclib Viartis 75 mg filmdrasjerte tabletter
palbociklib.

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 75 mg palbociklib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett, filmdrasjert

21 filmdrasjerte tabletter
63 filmdrasjerte tabletter
21 × 1 filmdrasjerte tabletter
63 × 1 filmdrasjerte tabletter
100 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/26/2039/001	21 tabletter (blister)
EU/1/26/2039/002	63 tabletter (blister)
EU/1/26/2039/003	21 tabletter (endoseblisterpakning)
EU/1/26/2039/004	63 tabletter (endoseblisterpakning)
EU/1/26/2039/005	21 tabletter (kalenderblisterpakning)
EU/1/26/2039/006	100 tabletter (boks)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Palbociclib Viartis 75 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

ETIKETT FOR BOKS – 75 MG TABLETTER (med yttereske)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Palbociclib Viartis 75 mg filmdrasjerte tabletter
palbociklib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 75 mg palbociklib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett, filmdrasjert

100 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/26/2039/006

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER – 75 MG TABLETTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Palbociclib Viatriis 75 mg tabletter
palbociklib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Viatriis Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
ENDOSEBLISTERPAKNING – 75 MG TABLETTER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Palbociclib Viatriis 75 mg tabletter
palbociklib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Viatriis Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

KALENDERBLISTERPAKNING – 75 MG TABLETTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Palbociclib Viatriis 75 mg tabletter
palbociklib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Viatriis Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Ma., Ti., On., To., Fr., Lø., Sø.

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERESKE – 100 MG TABLETTER (BLISTER OG BOKS)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Palbociclib Viatri100 mg filmdrasjerte tabletter
palbociklib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 100 mg palbociklib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett, filmdrasjert

21 filmdrasjerte tabletter
63 filmdrasjerte tabletter
21 × 1 filmdrasjerte tabletter
63 × 1 filmdrasjerte tabletter
100 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/26/2039/007	21 tabletter (blister)
EU/1/26/2039/008	63 tabletter (blister)
EU/1/26/2039/009	21 tabletter (endoseblisterpakning)
EU/1/26/2039/010	63 tabletter (endoseblisterpakning)
EU/1/26/2039/011	21 tabletter (kalenderblisterpakning)
EU/1/26/2039/012	100 tabletter (boks)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Palbociclib Viartis 100 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**ETIKETT TIL BOKS – 100 MG TABLETTER (med yttereske)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Palbociclib Viatrix 100 mg filmdrasjerte tabletter
palbociklib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 100 mg palbociklib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett, filmdrasjert

100 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/26/2039/012 100 tabletter (boks)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER – 100 MG TABLETTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Palbociclib Viatriis 100 mg tabletter
palbociklib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Viatriis Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
ENDOSEBLISTERPAKNING – 100 MG TABLETTER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Palbociclib Viatris 100 mg tabletter
palbociklib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Viatris Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
KALENDERBLISTERPAKNING – 100 MG TABLETTER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Palbociclib Viatriis 100 mg tabletter
palbociklib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Viatriis Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Ma., Ti., On., To., Fr., Lø., Sø.

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE – 125 MG TABLETTER (BLISTER OG BOKS)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Palbociclib VIatris 125 mg filmdrasjerte tabletter
palbociklib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 125 mg palbociklib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett, filmdrasjert

21 filmdrasjerte tabletter
63 filmdrasjerte tabletter
21 × 1 filmdrasjerte tabletter
63 × 1 filmdrasjerte tabletter
100 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/26/2039/013	21 tabletter (blister)
EU/1/26/2039/014	63 tabletter (blister)
EU/1/26/2039/015	21 tabletter (endoseblisterpakning)
EU/1/26/2039/016	63 tabletter (endoseblisterpakning)
EU/1/26/2039/017	21 tabletter (kalenderblisterpakning)
EU/1/26/2039/018	100 tabletter (boks)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Palbociclib Viartis 125 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

ETIKETT PÅ BOKS – 125 MG TABLETTER (med yttereske)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pablociclib Viatrix 125 mg filmdrasjerte tabletter
palbociklib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 125 mg palbociklib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett, filmdrasjert

100 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/26/2039/018 100 tabletter (boks)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER – 125 MG TABLETTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pablociclib Viatriis 125 mg tabletter
palbociklib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Viatriis Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER OG STRIP
ENDOSEBLISTERPAKNING – 125 MG TABLETTER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Palbociclib Viatriis 125 mg tabletter
palbociklib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Viatriis Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER OG STRIP
KALENDERBLISTERPAKNING – 125 MG TABLETTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Palbociclib Viatriis 125 mg tabletter
palbociklib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Viatriis Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Ma., Ti., On., To., Fr., Lø., Sø.

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Palbociclib Viatris 75 mg filmdrasjerte tabletter
Palbociclib Viatris 100 mg filmdrasjerte tabletter
Palbociclib Viatris 125 mg filmdrasjerte tabletter
palbociklib

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Palbociclib Viatris er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Palbociclib Viatris
3. Hvordan du bruker Palbociclib Viatris
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Palbociclib Viatris
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Palbociclib Viatris er og hva det brukes mot

Palbociclib Viatris er et legemiddel til kreftbehandling som inneholder virkestoffet palbociklib.

Palbociklib virker ved å blokkere proteiner som kalles cyklinavhengig kinase 4 og 6, som regulerer cellevekst og celledeling. Blokkering av disse proteinene kan bremse veksten av kreftceller og forsinke kreftutviklingen.

Palbociclib Viatris brukes til behandling av pasienter med visse former for brystkreft (hormonreseptor-positiv, og human epidermal vekstfaktorreseptor 2-negativ) som har spredt seg fra den opprinnelige kreftsvulsten og/eller til andre organer. Det gis sammen med aromatasehemmere eller fulvestrant, som brukes til hormonbehandling av kreft.

2. Hva du må vite før du bruker Palbociclib Viatris

Bruk ikke Palbociclib Viatris

- dersom du er allergisk overfor palbociklib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- plantebaserte legemidler som inneholder johannesurt, et plantebasert legemiddel som brukes til å behandle mild depresjon og angst, skal unngås mens du bruker Palbociclib Viatris.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Palbociclib Viatris.

Palbociclib Viatris kan redusere antallet hvite blodceller og svekke immunforsvaret ditt. Derfor kan du ha større risiko for å få en infeksjon mens du bruker Palbociclib Viatris.

Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du merker tegn eller symptomer på en infeksjon, slik som frysninger eller feber.

Det vil bli tatt regelmessige blodprøver under behandlingen for å sjekke om Palbociclib Viatris påvirker blodcellene dine (hvite blodceller, røde blodceller og blodplater).

Palbociclib Viatris kan forårsake blodpropp i venene. Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever tegn eller symptomer på blodpropp i venene, for eksempel smerte eller stivhet, hevelse og rødhet i det berørte beinet (eller armen), brystmerter, kortpustethet eller ørhet.

Palbociclib Viatris kan forårsake alvorlig eller livstruende betennelse i lungene under behandling, som kan føre til dødsfall. Snakk med lege umiddelbart dersom du har nye eller forverrede symptomer, inkludert:

- pustevansker eller kortpustethet
- tørrhoste
- brystmerter

Barn og ungdom

Palbociclib Viatris skal ikke brukes av barn og ungdom (under 18 år).

Andre legemidler og Palbociclib Viatris

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt, eller planlegger å bruke andre legemidler. Palbociclib Viatris kan påvirke effekten av enkelte andre legemidler.

Spesielt kan følgende legemidler øke risikoen for bivirkninger av Palbociclib Viatris:

- Lopinavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, telaprevir og sakinavir, som brukes til behandling av hiv-infeksjon/aids.
- Klaritromycin og telitromycin, antibiotika som brukes til behandling av bakterieinfeksjoner.
- Vorikonazol, itrakonazol, ketokonazol og posakonazol, som brukes til behandling av soppinfeksjoner.
- Nefazodon, som brukes til behandling av depresjon.

Følgende legemidler kan gi økt risiko for bivirkninger når de gis sammen med Palbociclib Viatris:

- Kinidin, som normalt brukes til å behandle hjerterytmeforstyrrelser.
- Kolkisin, som brukes til behandling av gikt.
- Pravastatin, simvastatin, atorvastatin, fluvastatin og rosuvastatin, som brukes til behandling av høyt kolesterolnivå.
- Sulfasalazin, som brukes til behandling av revmatoid artritt (leddgikt).
- Alfentanil, et bedøvende legemiddel som brukes under operasjon; og fentanyl, som gis som smertestillende før operasjon og som bedøvende legemiddel under operasjon.
- Ciklosporin, everolimus, takrolimus og sirolimus, som brukes ved organtransplantasjon for å forhindre avstøtning.
- Dihydroergotamin og ergotamin, som brukes til behandling av migrene.
- Pimozid, som brukes til behandling av schizofreni og kronisk psykose.

Følgende legemidler kan redusere effekten av Palbociclib Viatris:

- Karbamazepin og fenytoin, som brukes til å stoppe krampeanfall.
- Enzalutamid, som brukes til behandling av prostatakreft.
- Rifampin, som brukes til behandling av tuberkulose (TB).
- Johannesurt, et plantebasert legemiddel som brukes til behandling av mild depresjon og angst.

Inntak av Palbociclib Viatris sammen med mat og drikke

Palbociclib Viatris-tabletter kan tas med eller uten mat.

Unngå grapefrukt og grapefruktjuice mens du tar Palbociclib Viatris, fordi dette kan øke bivirkningene av Palbociclib Viatris.

Graviditet, amming og fertilitet

Du skal ikke bruke Palbociclib Viatris dersom du er gravid.

Du må unngå å bli gravid mens du tar Palbociclib Viatris.

Snakk med legen din om prevensjon dersom det er en mulighet for at du eller din partner kan bli gravid.

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid, eller planlegger å bli gravid.

Kvinner som kan bli gravide, eller deres mannlige partnere, må bruke sikker prevensjon (for eksempel dobbel-barriereprevensjon som kondom og pessar) dersom de bruker dette legemidlet. Disse prevensjonsmetodene skal brukes under behandling og i minst 3 uker etter avsluttet behandling for kvinner, og i minst 14 uker for menn.

Amming

Du skal ikke amme mens du bruker Palbociclib Viatris. Det er ikke kjent om Palbociclib Viatris går over i morsmelk.

Fertilitet

Palbociclib kan redusere fertiliteten hos menn. Derfor bør menn vurdere oppbevaring av sæd i en sædbank før behandling med Palbociclib Viatris.

Kjøring og bruk av maskiner

Tretthet er en svært vanlig bivirkning av Palbociclib Viatris. Hvis du føler deg uvanlig trett, må du være ekstra forsiktig når du kjører bil eller bruker maskiner.

Palbociclib Viatris inneholder laktose

Dette legemidlet inneholder laktose (finnes i melk eller melkeprodukter). Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker Palbociclib Viatris

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen av Palbociclib Viatris er 125 mg som skal tas én gang om dagen i 3 uker, etterfulgt av 1 uke uten å ta Palbociclib Viatris. Legen din vil fortelle deg hvor mange tabletter Palbociclib Viatris du skal ta.

Hvis du opplever visse bivirkninger mens du bruker Palbociclib Viatris (se avsnitt 4 «Mulige bivirkninger»), kan legen din redusere dosen eller stoppe behandlingen, enten midlertidig eller permanent. Dosen kan reduseres til en av de andre tilgjengelige styrkene 100 mg eller 75 mg.

Ta Palbociclib Viatris én gang om dagen, til omtrent samme tid hver dag, med eller uten mat.

Svelg tablettene hel med et glass vann. Tablettene skal ikke tygges eller knuses. Ikke del tablettene for svelging. Tablettene skal ikke svelges hvis den er knust, sprukket eller på annen måte ikke er hel.

Dersom du tar for mye av Palbociclib Viatris

Dersom du har tatt for mye av Palbociclib Viatris må du oppsøke lege eller dra til et sykehus umiddelbart. Akuttbehandling kan være nødvendig.

Ta med esken og dette pakningsvedlegget slik at legen får vite hva du har tatt.

Dersom du har glemt å ta Palbociclib Viatris

Dersom du glemmer en dose, eller kaster opp, skal du ta neste dose som planlagt. Du skal ikke ta

dobbel dose som erstatning for en glemt tablett.

Dersom du avbryter behandling med Palbociclib Viatris

Ikke slutt å ta Palbociclib Viatris hvis ikke legen din sier at du skal gjøre det.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Kontakt legen din umiddelbart hvis du får noen av disse symptomene:

- feber, frysninger, svakhet, kortpustethet, blødning eller at du lett får blåmerker. Dette kan være tegn på en alvorlig blodsykdom.
- pustevansker, tørrhoste eller brystmerter som kan være tegn på betennelse i lungene.
- smertefullt og hovent bein, brystmerter, kortpustethet, rask pust eller rask puls, fordi dette kan være tegn på blodpropp i venen (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer).

Andre bivirkninger av Palbociclib Viatris kan omfatte:

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- Infeksjoner
- Nedsatt antall av hvite blodceller, røde blodceller og blodplater
- Tretthet (fatigue)
- Redusert matlyst
- Betennelse i munnen og leppene (stomatitt), kvalme, oppkast, diaré
- Utslett
- Hårtap
- Svakhet
- Feber
- Unormale verdier for leverfunksjon i blodprøver
- Tørr hud

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- Feber med en reduksjon i antallet hvite blodceller (febril nøytropeni)
- Uklart syn, økt tåreflod, tørre øyne
- Smaksforandring (dysgeusi)
- Neseblod
- Rødhet, smerte, flassing, hevelse og blemmer i håndflatene og/eller fotsålene (palmar-plantar erytrodysestesisyndrom [PPES])
- Unormale blodprøver for nyrefunksjon (høyt nivå av kreatinin i blodet)

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

- Betennelse i huden som fører til røde, flassende flekker og kan forekomme sammen med leddsmerter og feber (kutan lupus erythematosus).
- En hudreaksjon som forårsaker røde flekker eller felter på huden. De kan se ut som en skyteblink med mørkerødt i midten og lysere røde ringer rundt (erythema multiforme).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Palbociclib Viatris

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisteret og esken etter «EXP». Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at pakningen er ødelagt, eller hvis det ser ut som at noen har forsøkt å åpne den.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Palbociclib Viatris

- Virkestoffet er palbociklib. Palbociclib Viatris filmdrasjerte tabletter finnes i ulike styrker:
 - Palbociclib Viatris 75 mg filmdrasjert tablett: hver tablett inneholder 75 mg palbociklib.
 - Palbociclib Viatris 100 mg filmdrasjert tablett: hver tablett inneholder 100 mg palbociklib.
 - Palbociclib Viatris 125 mg filmdrasjert tablett: hver tablett inneholder 125 mg palbociklib.

- Andre innholdsstoffer er:

Tablettkjerne: mikrokryсталinsk cellulose, laktosemonohydrat, krysspovidon, askorbinsyre, kolloidal vannfri silika, magnesiumstearat (se avsnitt 2 «Palbociclib Viatris inneholder laktose».

Filmdrasjering:

Palbociclib Viatris 75 mg: hypromellose (E 464), titandioksid (E 171), triacetin (E 1518), rødt jernoksid (E 172), svart jernoksid (E 172).

Palbociclib Viatris 100 mg: hypromellose (E 464), titandioksid (E 171), triacetin (E 1518), indigokarminaluminiumlakk (E 132), gult jernoksid (E 172).

Palbociclib Viatris 125 mg: hypromellose (E 464), titandioksid (E 171), triacetin (E 1518), rødt jernoksid (E 172), svart jernoksid (E 172)

Hvordan Palbociclib Viatris ser ut og innholdet i pakningen

Palbociclib Viatris 75 mg filmdrasjerte tabletter

En lilla, filmdrasjert rund, bikonveks tablett med skrånkjært kant med en diameter på cirka 9,6 mm, merket med «V» på en side av tablett og «PL1» på den andre siden.

Palbociclib Viatris 100 mg filmdrasjerte tabletter

En grønn, filmdrasjert oval, bikonveks tablett med skrånkjært kant med et mål på cirka 14,4 mm x 7,4 mm, merket med «V» på en side av tablett og «PL2» på den andre siden.

Palbociclib Viatris 125 mg filmdrasjerte tabletter

En lilla, filmdrasjert oval, bikonveks tablett med skrånkjært kant med et mål på cirka 15,5 mm x 8,4 mm, merket med «V» på en side av tablett og «PL3» på den andre siden.

Innholdet i pakningen

Palbociclib Viatris 75 mg, 100 mg og 125 mg er tilgjengelige i:

- OPA/Alu/PVC/Alu blisterpakninger med 21 eller 63 tabletter;
- OPA/Alu/PVC/Alu endoseblisterpakninger med 21 × 1 eller 63 × 1 tabletter og som kalenderblisterpakninger på 21 tabletter.
- Hvit ugjennomsiktig HDPE-boks med hvitt ugjennomsiktig polypropylenlokk med barnesikring, induksjonsforseglet aluminiumsemballasje med tørkemiddel, som inneholder 100 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva*

Viatris UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark*

Viatris ApS
Tlf.: +45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viatris Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

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

Eesti*

Viatris OÜ
Tel: + 372 6363 052

Norge*

Viatris AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatrix Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

España

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

France*

Viatrix Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

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

Ireland

Viatrix Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland*

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Latvija*

Viatrix SIA
Tel: +371 676 055 80

Österreich*

Viatrix Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska

Viatrix 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

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland*

Viatrix Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige*

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>.