

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Palbociclib Viatris 75 mg tabletki powlekane
Palbociclib Viatris 100 mg tabletki powlekane
Palbociclib Viatris 125 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Palbociclib Viatris 75 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 75 mg palbocyklibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 60 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Palbociclib Viatris 100 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg palbocyklibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 80 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Palbociclib Viatris 125 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 125 mg palbocyklibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 101 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana (tabletki).

Palbociclib Viatris 75 mg tabletki powlekane

Okrągłe, fioletowe tabletki powlekane, obustronnie wypukłe, ze ściętą krawędzią, o średnicy około 9,6 mm z wytłoczoną literą „V” z jednej strony tabletki i napisem „PL1” z drugiej.

Palbociclib Viatris 100 mg tabletki powlekane

Owalne, zielone tabletki powlekane, obustronnie wypukłe, ze ściętą krawędzią, o wymiarach około 14,4 mm x 7,4 mm z wytłoczoną literą „V” z jednej strony tabletki i napisem „PL2” z drugiej.

Palbociclib Viatris 125 mg tabletki powlekane

Owalne, fioletowe tabletki powlekane, obustronnie wypukłe, ze ściętą krawędzią, o wymiarach około 15,5 mm x 8,4 mm z wytłoczoną literą „V” z jednej strony tabletki i napisem „PL3” z drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Palbociclib Viatris jest wskazany w leczeniu HR-dodatniego (receptor hormonalny), HER2-ujemnego (receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2) raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami:

- w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy;
- w skojarzeniu z fulwestrantem u kobiet po uprzedniej hormonoterapii (patrz punkt 5.1).

U kobiet w okresie przed- i okołomenopauzalnym hormonoterapię należy skojarzyć z agonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Palbociclib Viatris powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Dawkowanie

Zalecana dawka palbocyklibu to 125 mg podawane raz na dobę przez 21 kolejnych dni, po których następuje 7 dni przerwy w leczeniu (schemat 3/1), co stanowi pełny cykl 28 dni. Leczenie produktem leczniczym Palbociclib Viatris należy kontynuować, dopóki pacjent odnosi korzyści z leczenia lub do wystąpienia nieakceptowalnych objawów toksyczności.

Podczas jednoczesnego stosowania z palbocyklibem, inhibitor aromatazy powinien być podawany zgodnie ze schematem dawkowania opisanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Leczenie kobiet w okresie przed- i okołomenopauzalnym palbocyklibem w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy należy zawsze skojarzyć z agonistą LHRH (patrz punkt 4.4).

Podczas jednoczesnego stosowania z palbocyklibem, zalecana dawka fulwestrantu to 500 mg podawane domięśniowo w dniach 1., 15. oraz 29., a następnie raz na miesiąc (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego zawierającego fulwestrant). Pacjentki w okresie przed- i okołomenopauzalnym przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego palbocyklibem i fulwestrantem oraz w jego trakcie powinny być leczone agonistami LHRH zgodnie z miejscową praktyką kliniczną.

Pacjentom należy zalecić przyjmowanie dawki produktu leczniczego każdego dnia o tej samej porze. Jeśli wystąpią wymioty lub pacjent zapomni przyjąć dawkę produktu leczniczego, nie powinien w tym samym dniu przyjmować dodatkowej dawki. Kolejną przepisaną dawkę produktu leczniczego należy przyjąć o zwykłej porze.

Dostosowanie dawki

Modyfikacja dawki produktu leczniczego Palbociclib Viatris jest zalecana w oparciu o indywidualny profil bezpieczeństwa i tolerancji.

Ograniczenie niektórych działań niepożądanych może wymagać tymczasowego przerwania lub opóźnienia przyjęcia dawki i (lub) zmniejszenia dawki albo całkowitego zaprzestania stosowania produktu leczniczego, jak zostało to przedstawione na schematach zmniejszania dawki zamieszczonych w tabelach 1, 2 i 3 (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Tabela 1. Zalecane dostosowanie dawki produktu Palbociclib Viatris ze względu na działania niepożądane

Poziom dawki	Dawka
Zalecana dawka	125 mg/dobę
Pierwsze zmniejszenie dawki	100 mg/dobę
Drugie zmniejszenie dawki	75 mg/dobę*

* Jeśli konieczne jest dalsze zmniejszenie dawki poniżej 75 mg/dobę, należy przerwać leczenie.

Pełną morfologię krwi należy wykonać przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Palbociclib Viatris i na początku każdego cyklu terapii, jak również w dniu 15. pierwszych 2 cykli oraz według wskazań klinicznych.

U pacjentów, u których w pierwszych 6 cyklach leczenia wystąpi neutropenia w maksymalnym nasileniu 1. lub 2. stopnia, pełną morfologię krwi należy wykonać co 3 miesiące w kolejnych cyklach, przed rozpoczęciem każdego cyklu oraz według wskazań klinicznych.

Zaleca się, aby produkt leczniczy Palbociclib Viatris podawać pacjentom, u których bezwzględna liczba neutrofilów (ANC) wynosi $\geq 1000/\text{mm}^3$, a liczba płytek krwi $\geq 50\ 000/\text{mm}^3$.

Tabela 2. Dostosowanie dawki produktu Palbociclib Viatris – toksyczność hematologiczna

Stopień CTCAE	Modyfikacje dawki
Stopień 1 lub 2	Modyfikacja dawki nie jest wymagana.
Stopień 3 ^a	<p><u>Dzień 1. cyklu</u> Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Palbociclib Viatris do poprawy stanu zdrowia do stopnia $\leq 2.$, a następnie powtórzyć pełną morfologię krwi w ciągu 1 tygodnia. Po uzyskaniu poprawy stanu zdrowia do stopnia $\leq 2.$ rozpocząć kolejny cykl <i>tą samą dawką</i>.</p> <p><u>Dzień 15. pierwszych 2 cykli</u> W przypadku wystąpienia toksyczności 3. stopnia w dniu 15. kontynuować podawanie produktu leczniczego Palbociclib Viatris w <i>aktualnie przyjmowanej dawce</i> do zakończenia cyklu, a następnie powtórzyć pełną morfologię krwi w dniu 22. W przypadku wystąpienia toksyczności 4. stopnia w dniu 22. postępować zgodnie z poniższymi wytycznymi dotyczącymi dostosowywania dawki w przypadku toksyczności 4. stopnia.</p> <p>W przypadku powolnego (> 1 tygodnia) ustępowania objawów neutropenii stopnia 3. lub neutropenii stopnia 3. nawracającej w 1. dniu kolejnych cykli należy rozważyć zmniejszenie dawki.</p>
Stopień 3 ANC ^b ($< 1\ 000$ do $500/\text{mm}^3$) + gorączka $\geq 38,5^\circ\text{C}$ i (lub) zakażenie	<p>W dowolnym czasie: Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Palbociclib Viatris do złagodzenia objawów do stopnia $\leq 2.$ Wznović przyjmowanie produktu w kolejnej mniejszej dawce.</p>
Stopień 4 ^a	<p>W dowolnym czasie: Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Palbociclib Viatris do złagodzenia objawów do stopnia $\leq 2.$ Wznović przyjmowanie produktu w kolejnej mniejszej dawce.</p>

Stopnie według CTCAE wersja 4.0.

ANC = absolute neutrophil counts (całkowita liczba neutrofilów); CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (Kryteria opisujące działania niepożądane); DGN = dolna granica normy

^a Tabela odnosi się do wszystkich hematologicznych działań niepożądanych z wyjątkiem limfopenii (o ile nie wiąże się ze zdarzeniami klinicznymi, np. zakażeniami oportunistycznymi).

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

Tabela 3. Dostosowanie dawki produktu Palbociclib Viatris – toksyczność niehematologiczna

Stopień CTCAE	Modyfikacje dawki
Stopień 1 lub 2	Modyfikacja dawki nie jest wymagana.
Toksyczność niehematologiczna stopnia $\geq 3.$ (jeśli utrzymuje się pomimo leczenia)	<p>Wstrzymać do czasu złagodzenia objawów do: stopnia $\leq 1.$; stopnia $\leq 2.$ (o ile nie uznano za zagrożenie bezpieczeństwa pacjenta) Wznović przyjmowanie produktu w kolejnej mniejszej dawce.</p>

Stopnie według CTCAE wersja 4.0.

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (Kryteria opisujące działania niepożądane)

U pacjentów z ciężką postacią choroby śródmiąższowej płuc/zapalenia płuc należy całkowicie zaprzestać stosowania produktu leczniczego Palbociclib Viatris (patrz punkt 4.4).

Szczególne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowywania dawki produktu leczniczego Palbociclib Viatris u pacjentów w wieku ≥ 65 lat (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowywania dawki produktu leczniczego Palbociclib Viatris u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasy A i B wg klasyfikacji Childa-Pugha). U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg klasyfikacji Childa-Pugha) zalecana dawka produktu leczniczego Palbociclib Viatris to 75 mg raz na dobę według schematu 3/1 (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawki produktu leczniczego Palbociclib Viatris u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny [CrCl] ≥ 15 ml/min). Nie ma wystarczających danych dotyczących pacjentów wymagających hemodializ, aby wydać jakiegokolwiek zalecenia dotyczące dostosowywania dawki (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Brak odpowiednich wskazań do stosowania produktu Palbociclib Viatris w leczeniu raka piersi u dzieci i młodzieży. Nie wykazano skuteczności produktu Palbociclib Viatris u dzieci i młodzieży w wieku < 18 lat. Aktualnie dostępne dane opisano w punktach 4.8, 5.1 i 5.2.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Palbociclib Viatris należy stosować doustnie. Tabletki można przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia (patrz punkt 5.2). Palbocyklibu nie należy przyjmować z grejpfrutami lub sokiem grejpfrutowym (patrz punkt 4.5).

Tabletki Palbociclib Viatris należy połykać w całości (przed połknięciem nie wolno ich żuć, kruszyć ani przełamywać). Tabletki nie należy przyjmować, jeśli jest rozkruszona, pęknięta lub została w jakikolwiek inny sposób uszkodzona.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Stosowanie produktów zawierających ziele dziurawca zwyczajnego (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Kobiety w wieku przed- i okołomenopauzalnym

Ze względu na mechanizm działania inhibitorów aromatazy, u kobiet w wieku przed- i okołomenopauzalnym, którym palbocyklib podawany jest w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy, obowiązkowa jest ablacja lub zahamowanie czynności jajników z zastosowaniem agonisty LHRH. Skojarzone stosowanie palbocyklibu z fulwestrantem u kobiet w wieku przed- i okołomenopauzalnym było badane tylko w skojarzeniu z agonistami LHRH.

Krytyczna choroba z przerzutami do narządów trzewnych

Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności palbocyklibu u pacjentów z krytyczną chorobą z przerzutami do narządów trzewnych (patrz punkt 5.1).

Zaburzenia hematologiczne

U pacjentów, u których wystąpiły objawy neutropenii w stopniu 3 lub 4, zalecane jest przerwanie leczenia lub zmniejszenie dawki, bądź też opóźnienie rozpoczęcia cykli leczenia. Pacjentów należy odpowiednio monitorować (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Choroba śródmiąższowa płuc/zapalenie płuc

U pacjentów leczonych palbocyklibem, którzy są jednocześnie poddawani hormonoterapii może wystąpić ciężka, zagrażająca życiu lub prowadząca do zgonu choroba śródmiąższowa płuc i (lub) zapalenie płuc.

W badaniach klinicznych (PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3) u pacjentów leczonych palbocyklibem przypadki choroby śródmiąższowej płuc i (lub) zapalenia płuc o dowolnym stopniu nasilenia zgłoszono u 1,4% pacjentów, stopnia 3. — u 0,1% pacjentów, a przypadków stopnia 4. lub zakończonych zgonem nie zgłoszono. Kolejne przypadki choroby śródmiąższowej płuc i (lub) zapalenia płuc, w tym zakończone zgonem zgłaszano po wprowadzeniu produktu do obrotu (patrz punkt 4.8).

Pacjentów należy obserwować w celu wykrycia objawów ze strony płuc wskazujących na chorobę śródmiąższową płuc i (lub) zapalenie płuc (np. hipoksji, kaszlu, duszności). U pacjentów z nowymi lub nasilającymi się objawami zaburzeń czynności układu oddechowego oraz u pacjentów, u których występuje podejrzenie rozwoju choroby śródmiąższowej płuc i (lub) zapalenia płuc, leczenie palbocyklibem należy niezwłocznie przerwać, a pacjentów poddać ocenie. U pacjentów z ciężką postacią choroby śródmiąższowej płuc lub zapalenia płuc należy całkowicie zaprzestać stosowania palbocyklibu (patrz punkt 4.2).

Zakażenia

Ponieważ palbocyklib wykazuje właściwości mielosupresyjne, może powodować u pacjentów większą skłonność do zakażeń.

W randomizowanych badaniach klinicznych zakażenia zgłaszano częściej u pacjentów leczonych palbocyklibem, niż u pacjentów leczonych w odpowiedniej grupie kontrolnej. Zakażenia w stopniu ciężkości 3 oraz 4 występowały odpowiednio u 5,6% oraz 0,9% pacjentów leczonych palbocyklibem w dowolnej kombinacji produktów leczniczych (patrz punkt 4.8).

Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia objawów zakażeń i odpowiednio leczyć (patrz punkt 4.2).

Lekarze powinni poinformować pacjentów, aby niezwłocznie zgłaszali wszelkie epizody gorączki.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

U pacjentów leczonych palbocyklibem zgłaszano żyłne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej i należy leczyć zgodnie ze wskazaniami medycznymi.

Zaburzenia czynności wątroby

Palbocyklib należy stosować ostrożnie u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, ściśle monitorując objawy toksyczności (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Palbocyklib należy stosować ostrożnie u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, ściśle monitorując objawy toksyczności (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów lub induktorów CYP3A4

Silne inhibitory CYP3A4 mogą prowadzić do nasilenia objawów toksyczności (patrz punkt 4.5). Podczas leczenia palbocyklibem należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A. Jednoczesne stosowanie należy rozważyć dopiero po starannej ocenie potencjalnych korzyści i ryzyka. Jeżeli stosowanie z silnym inhibitorem CYP3A4 jest nieuniknione, należy zmniejszyć dawkę palbocyklibu do 75 mg raz na dobę. Po przerwaniu podawania silnego inhibitora należy zwiększyć dawkę palbocyklibu (po 3–5 okresach półtrwania inhibitora) do dawki stosowanej przed rozpoczęciem leczenia silnym inhibitorem CYP3A (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie induktorów CYP3A może prowadzić do zmniejszenia ekspozycji na palbocyklib, a w konsekwencji do braku skuteczności. W związku z tym należy unikać jednoczesnego stosowania palbocyklibu z silnymi induktorami CYP3A4. Nie ma potrzeby dostosowywania dawki w przypadku jednoczesnego podawania palbocyklibu z umiarkowanymi induktorami CYP3A (patrz punkt 4.5).

Kobiety w wieku rozrodczym lub ich partnerzy

Podczas stosowania palbocyklibu kobiety w wieku rozrodczym lub ich partnerzy muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji (patrz punkt 4.6).

Laktoza

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Palbocyklib jest metabolizowany głównie przez CYP3A i enzym sulfotransferazę SULT2A1. *In vivo* palbocyklib jest słabym, zależnym od czasu inhibitorem CYP3A.

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę palbocyklibu

Wpływ inhibitorów CYP3A

Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek 200 mg itrakonazolu i pojedynczej dawki 125 mg palbocyklibu spowodowało zwiększenie całkowitej ekspozycji na palbocyklib (AUC_{inf}) i maksymalnego stężenia (C_{max}) odpowiednio o około 87% i 34% w stosunku do podawania pojedynczej dawki 125 mg palbocyklibu w monoterapii.

Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A, w tym między innymi: klarytromycyny, indynawiru, itrakonazolu, ketokonazolu, lopinawiru/rytonawiru, nefazodonu, nelfinawiru, posakonazolu, sakwinawiru, telaprewiru, telitromycyny i worykonazolu, jak również grejpfrutów lub soku grejpfrutowego (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Nie ma konieczności dostosowywania dawki w przypadku łagodnych i umiarkowanych inhibitorów CYP3A.

Wpływ induktorów CYP3A

Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek 600 mg ryfampicyny i pojedynczej dawki 125 mg palbocyklibu spowodowało zmniejszenie AUC_{inf} i C_{max} palbocyklibu odpowiednio o 85% i 70% w stosunku do podawania pojedynczej dawki 125 mg palbocyklibu w monoterapii.

Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP3A, w tym między innymi: karbamazepiny, enzalutamidu, fenytoiny, ryfampicyny i ziela dziurawca zwyczajnego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek dobowych 400 mg modafinilu, umiarkowanego induktora CYP3A, i pojedynczej dawki 125 mg palbocyklibu spowodowało zmniejszenie AUC_{inf} i C_{max} palbocyklibu odpowiednio o 32% i 11% w stosunku do podawania pojedynczej dawki 125 mg palbocyklibu w monoterapii. Nie ma potrzeby dostosowywania dawki w przypadku podawania umiarkowanych induktorów CYP3A (patrz punkt 4.4).

Wpływ na leki hamujące wydzielanie kwasu żołądkowego

Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek rabeprazolu, inhibitora pompy protonowej (IPP), z jedną tabletką 125 mg palbocyklibu na czczo nie miało wpływu na szybkość i ilość wchłaniania palbocyklibu w porównaniu z przyjęciem samej tabletki 125 mg palbocyklibu.

W związku ze zmniejszonym wpływem na pH żołądka antagonistów receptora H₂ i działających miejscowo leków zobojętniających kwas żołądkowy w porównaniu do IPP nie oczekuje się klinicznie istotnego wpływu antagonistów receptora H₂ lub miejscowo działających leków zobojętniających na ekspozycję palbocyklibu.

Wpływ palbocyklibu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Palbocyklib w dawce 125 mg/dobę w stanie stacjonarnym jest słabym, zależnym od czasu inhibitorem CYP3A. Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek palbocyklibu z midazolamem spowodowało zwiększenie AUC_{inf} oraz C_{max} midazolamu odpowiednio o 61% i 37% w porównaniu do podawania midazolamu w monoterapii.

Może zaistnieć konieczność zmniejszenia dawki wrażliwych na metabolizm substratów CYP3A o wąskim indeksie terapeutycznym (np. alfentanilu, cyklosporyny, dihydroergotaminy, ergotaminy, ewerolimusu, fentanilu, pimozydu, chinidyny, syrolimusu i takrolimusu) w przypadku jednoczesnego podawania z palbocyklibem, ponieważ palbocyklib może zwiększać ich ekspozycję.

Interakcje farmakologiczne między palbocyklibem i letrozolem

Dane z oceny interakcji farmakologicznych w badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z rakiem piersi wykazały brak interakcji między palbocyklibem i letrozolem w przypadku jednoczesnego podawania tych produktów leczniczych.

Wpływ tamoksyfenu na ekspozycję na palbocyklib

Dane z badania interakcji farmakologicznych prowadzonego z udziałem zdrowych mężczyzn wykazały, że ekspozycje na palbocyklib były podobne w przypadku jednoczesnego podawania pojedynczej dawki palbocyklibu z wielokrotnymi dawkami tamoksyfenu oraz palbocyklibu w monoterapii.

Interakcje farmakologiczne między palbocyklibem i fulwestrantem

Dane z badania klinicznego z udziałem pacjentów z rakiem piersi wykazały brak istotnych klinicznie interakcji między palbocyklibem i fulwestrantem, gdy oba te produkty lecznicze były podawane jednocześnie.

Interakcje farmakologiczne między palbocyklibem i doustnymi środkami antykoncepcyjnymi

Nie przeprowadzono badań interakcji farmakologicznych palbocyklibu z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi (patrz punkt 4.6).

Badania *in vitro* z uwzględnieniem nośników

W oparciu o dane z badań *in vitro* przewiduje się, że palbocyklib hamuje transport regulowany przez jelitową glikoproteinę P (P-gp) i białko oporności raka piersi (BCRP). Z tego względu jednoczesne podawanie palbocyklibu z produktami leczniczymi, które są substratami P-gp (np. digoksyną, dabigatranem, kolchicyną) lub BCRP (np. prawastatyną, rozuwastatyną, fluwastatyną, sulfasalazyną), może zwiększać ich efekt terapeutyczny i działania niepożądane.

W oparciu o dane z badań *in vitro* palbocyklib może hamować wychwyt nośnika kationu organicznego OCT1, a następnie zwiększać ekspozycję na substraty tego nośnika (np. metforminę).

Interakcje międzylekowe palbocyklibu i statyn

Jednoczesne stosowanie palbocyklibu ze statynami, które są substratami CYP3A4 i (lub) BCRP, może zwiększać ryzyko rabdomiolizy z powodu zwiększonego stężenia statyny w osoczu. U pacjentów, u których jednocześnie stosowano palbocyklib z symwastatyną lub atorwastatyną, zgłaszano przypadki rabdomiolizy, w tym przypadki zakończone zgonem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/ antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym, które przyjmują ten produkt leczniczy lub ich partnerzy płci męskiej powinni stosować odpowiednie metody antykoncepcji (np. podwójne zabezpieczenie) w trakcie leczenia i przez co najmniej 3 tygodnie (kobiety) lub 14 tygodni (mężczyźni) po jego zakończeniu (patrz punkt 4.5).

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania palbocyklibu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Palbocyklib nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

Ani u ludzi, ani na zwierzętach nie przeprowadzono badań oceniających wpływ palbocyklibu na wytwarzanie mleka, obecność palbocyklibu w mleku ludzkim i wpływ palbocyklibu na dziecko karmione piersią. Nie wiadomo, czy palbocyklib przenika do mleka ludzkiego. Pacjentki otrzymujące palbocyklib nie powinny karmić piersią.

Płodność

Nie stwierdzono wpływu na cykl rujowy (samice szczurów), ani kopulację i płodność u szczurów (samce lub samice) w nieklinicznych badaniach nad reprodukcją. Nie uzyskano jednak żadnych danych klinicznych dotyczących płodności u ludzi. Wyniki badań dotyczących męskich narządów rozrodczych (zwrodnienie kanalików nasiennych w jądrach, hipospermia najądrzy, zmniejszona ruchliwość plemników i gęstość nasienia oraz zmniejszone wydzielanie gruczołu krokowego) uzyskane w nieklinicznych badaniach bezpieczeństwa wykazały, że stosowanie palbocyklibu może negatywnie wpływać na płodność u mężczyzn (patrz punkt 5.3). W związku z tym przed rozpoczęciem leczenia palbocyklibem mężczyźni powinni rozważyć przechowywanie nasienia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Palbocyklib wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Palbocyklib może jednak powodować zmęczenie i w związku z tym pacjenci powinni zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ogólny profil bezpieczeństwa palbocyklibu został ustalony na podstawie danych zebranych od 872 pacjentów z HR-dodatnim, HER2-ujemnym zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami, którzy otrzymywali palbocyklib w skojarzeniu z hormonoterapią (N = 527 w połączeniu z letrozolem i N = 345 w połączeniu z fulwestrantem) w randomizowanych badaniach klinicznych.

Najczęściej występującymi ($\geq 20\%$) działaniami niepożądanymi o dowolnym stopniu ciężkości zgłaszanymi u pacjentów otrzymujących palbocyklib w randomizowanych badaniach klinicznych były: neutropenia, zakażenia, leukopenia, zmęczenie, nudności, zapalenie jamy ustnej, niedokrwistość, biegunka, łysienie i małopłytkowość. Najczęściej występującymi ($\geq 2\%$) działaniami niepożądanymi palbocyklibu w stopniu ciężkości ≥ 3 były: neutropenia, leukopenia, zakażenia, niedokrwistość, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), zmęczenie i zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT).

Dawkę zmniejszono lub zmodyfikowano z powodu jakiegokolwiek działania niepożądanego u 38,4% pacjentów otrzymujących palbocyklib w randomizowanych badaniach klinicznych, niezależnie od kombinacji produktów leczniczych.

Stosowanie produktu leczniczego trwale przerwano z powodu wystąpienia jakiegokolwiek działania niepożądanego u 5,2% pacjentów otrzymujących palbocyklib w randomizowanych badaniach klinicznych, niezależnie od kombinacji produktów leczniczych.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 4 przedstawiono działania niepożądane zebrane na podstawie danych pacjentów biorących udział w 3 randomizowanych badaniach klinicznych. Mediana czasu trwania leczenia palbocyklibem na podstawie danych w momencie ostatecznej analizy całkowitego przeżycia (OS) wyniosła 14,8 miesiąca.

W tabeli 5 przedstawiono odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych stwierdzone w połączonych zbiorach danych pochodzących z 3 badań z randomizacją.

Działania niepożądane podano według klasyfikacji układów i narządów oraz kategorii częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) i niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane zostały uszeregowane według malejącego nasilenia.

Tabela 4. Działania niepożądane zebrane z 3 randomizowanych badań klinicznych (N = 872) oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów Częstość Preferowane terminy ^a (PT)	Wszystkie stopnie n (%)	Stopień 3 n (%)	Stopień 4 n (%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze <i>Bardzo często</i> Zakażenia ^b	516 (59,2)	49 (5,6)	8 (0,9)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego <i>Bardzo często</i> Neutropenia ^c Leukopenia ^d	716 (82,1) 424 (48,6)	500 (57,3) 254 (29,1)	97 (11,1) 7 (0,8)

Klasyfikacja układów i narządów Częstość Preferowane terminy^a (PT)	Wszystkie stopnie n (%)	Stopień 3 n (%)	Stopień 4 n (%)
Niedokrwistość ^e	258 (29,6)	45 (5,2)	2 (0,2)
Małopłytkowość ^f	194 (22,2)	16 (1,8)	4 (0,5)
<i>Często</i> Gorączka neutropeniczna	12 (1,4)	10 (1,1)	2 (0,2)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania <i>Bardzo często</i> Zmniejszenie apetytu	152 (17,4)	8 (0,9)	0 (0,0)
Zaburzenia układu nerwowego <i>Często</i> Zaburzenia smaku	79 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zaburzenia oka <i>Często</i> Niewyraźne widzenie Zwiększone łza wienie Zespół suchego oka	48 (5,5) 59 (6,8) 36 (4,1)	1 (0,1) 0 (0,0) 0 (0,0)	0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0)
Zaburzenia naczyń <i>Często</i> Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa ^j	28 (3,2)	11 (1,3)	7 (0,8)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia <i>Często</i> Krwawienie z nosa ILD/zapalenie płuc ⁱ	77 (8,8) 12 (1,4)	0 (0,0) 1 (0,1)	0 (0,0) 0 (0,0)
Zaburzenia żołądka i jelit <i>Bardzo często</i> Zapalenie jamy ustnej ^g Nudności Biegunka Wymioty	264 (30,3) 314 (36,0) 238 (27,3) 165 (18,9)	8 (0,9) 5 (0,6) 9 (1,0) 6 (0,7)	0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej <i>Bardzo często</i> Wysypka ^h Łysienie Suchość skóry <i>Często</i> Zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej <i>Niezbyt często</i> Toczeń rumieniowaty skórny Rumień wielopostaciowy	158 (18,1) 234 (26,8) 93 (10,7) 16 (1,8) 1 (0,1) 1 (0,1)	7 (0,8) Nie dotyczy 0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0)	0 (0,0) Nie dotyczy 0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania <i>Bardzo często</i> Zmęczenie Astenia Gorączka	362 (41,5) 118 (13,5) 115 (13,2)	23 (2,6) 14 (1,6) 1 (0,1)	2 (0,2) 1 (0,1) 0 (0,0)
Badania diagnostyczne <i>Bardzo często</i> Zwiększenie aktywności AlAT Zwiększenie aktywności AspAT <i>Często</i> Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	92 (10,6) 99 (11,4) 57 (6,5)	18 (2,1) 25 (2,9) 3 (0,3)	1 (0,1) 0 (0,0) 2 (0,2)

AlAT = aminotransferaza alaninowa; AspAT = aminotransferaza asparaginianowa; ILD = choroba śródmiąższowa płuc; N/n = liczba pacjentów

^a PT zostały wymienione zgodnie z klasyfikacją MedDRA 17.1.

^b Zakażenia obejmują wszystkie PT uwzględnione w Zakażeniach i zarażeniach pasożytniczych zgodnie z Klasyfikacją układów i narządów.

^c Neutropenia obejmuje następujące PT: neutropenia, zmniejszenie liczby neurofilów.

^d Leukopenia obejmuje następujące PT: leukopenia, zmniejszenie liczby leukocytów.

- ^e Niedokrwistość obejmuje następujące PT: niedokrwistość, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie hematokrytu.
- ^f Małopłytkowość obejmuje następujące PT: małopłytkowość, zmniejszenie liczby płytek krwi.
- ^g Zapalenie jamy ustnej obejmuje następujące PT: aftowe zapalenie jamy ustnej, zapalenie warg, zapalenie języka, glossodynia, owrzodzenia jamy ustnej, zapalenie błon śluzowych, ból w jamie ustnej, dyskomfort jamy ustnej i gardła, ból jamy ustnej i gardła, zapalenie jamy ustnej.
- ^h Wysypka obejmuje następujące PT: wysypka, wysypka grudkowo-plamista, swędząca wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka grudkowa, zapalenie skóry, wysypka trądzikopodobna, toksyczne wykwity skórne.
- ⁱ ILD/zapalenie płuc obejmuje wszystkie zgłoszone PT ujęte w wąskim zakresie znaczeniowym terminu standaryzowanego MedDRA „choroba śródmiąższowa płuc”.
- ^j Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa obejmuje następujące PT: zatorowość płucna, zatorowość, zakrzepica żył głębokich, zatorowość obwodowa, zakrzepica.

Tabela 5. Odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych stwierdzone w połączonych zbiorach danych pochodzących z 3 badań z randomizacją (N = 872)

Odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych	Palbocycylib plus letrozol albo fulwestrant			Grupy porównawcze*		
	Wszystkie stopnie nasilenia %	Stopień 3 %	Stopień 4 %	Wszystkie stopnie nasilenia %	Stopień 3 %	Stopień 4 %
Zmniejszenie liczby WBC	97,4	41,8	1,0	26,2	0,2	0,2
Zmniejszenie liczby neutrofilii	95,6	57,5	11,7	17,0	0,9	0,6
Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	95,5	1,6	0,3	86,8	0,0	0,0
Niedokrwistość	80,1	5,6	nd.	42,1	2,3	nd.
Zmniejszenie liczby płytek krwi	65,2	1,8	0,5	13,2	0,2	0,0
Zwiększona aktywność AspAT	55,5	3,9	0,0	43,3	2,1	0,0
Zwiększona aktywność AIAT	46,1	2,5	0,1	33,2	0,4	0,0

WBC = krwinki białe; AspAT = aminotransferaza asparaginianowa; AIAT = aminotransferaza alaninowa; N = liczba pacjentów; nd. = nie dotyczy.

Uwaga: Nasilenie odchylen w wynikach badań laboratoryjnych stopniowane jest według klasyfikacji NCI CTCAE wersja 4.0.

* letrozol lub fulwestrant

Opis wybranych działań niepożądanych

Ogółem, neutropenię dowolnego stopnia stwierdzono u 716 (82,1%) pacjentów otrzymujących palbocycylib, niezależnie od kombinacji produktów leczniczych. Neutropenię stopnia 3. odnotowano u 500 (57,3%) pacjentów, natomiast neutropenię stopnia 4. odnotowano u 97 (11,1%) pacjentów (patrz tabela 4).

Mediana czasu do wystąpienia pierwszego epizodu neutropenii dowolnego stopnia wynosiła 15 dni (12–700 dni), a mediana czasu trwania neutropenii stopnia ≥ 3 . wynosiła 7 dni we wszystkich 3 randomizowanych badaniach klinicznych.

Gorączkę neutropeniczną odnotowano u 0,9% pacjentów otrzymujących palbocycylib w skojarzeniu z fulwestrantem oraz u 1,7% pacjentów otrzymujących palbocycylib w skojarzeniu z letrozolem.

Neutropenię z gorączką odnotowano u około 2% pacjentów poddanych działaniu palbocycylibu, biorąc pod uwagę cały program badań klinicznych.

Dzieci i młodzież

Stosowanie palbocyklibu w skojarzeniu z chemioterapią oceniano w badaniu klinicznym A5481092, w którym wzięło udział 79 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży z litymi nowotworami złośliwymi, w tym z nawrotowym lub opornym na leczenie mięsakiem Ewinga (patrz punkt 5.1). Profil bezpieczeństwa palbocyklibu w tej populacji dzieci i młodzieży był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa w populacji osób dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania palbocyklibu mogą wystąpić zarówno objawy toksyczności ze strony przewodu pokarmowego (np. nudności, wymioty), jak i toksyczność hematologiczna (np. neutropenia). Należy wówczas zastosować u pacjenta ogólne leczenie wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: L01EF01.

Mechanizm działania

Palbocyklib jest wysoce selektywnym, odwracalnym inhibitorem kinaz zależnych od cyklin (CDK) 4 i 6. Cyklina D1 i CDK4/6 są aktywowane poprzez różnorodne szlaki sygnałowe, co w konsekwencji prowadzi do proliferacji komórek.

Działanie farmakodynamiczne

Poprzez hamowanie aktywności CDK4/6, palbocyklib zmniejsza proliferację komórek, blokując przejście cyklu komórkowego z fazy G1 do fazy S. Wyniki testów palbocyklibu w panelu molekularnie profilowanych linii komórkowych raka piersi wykazały wysoką aktywność wobec luminalnych nowotworów piersi, a zwłaszcza nowotworów piersi ER-dodatnich. W badanych liniach komórkowych utrata funkcji białka retinoblastomy (Rb) była związana z mniejszą aktywnością palbocyklibu. Jednak w badaniu obserwacyjnym ze świeżymi próbkami guza nie zaobserwowano związku między ekspresją RB1 a odpowiedzią na nowotwór. Podobnie nie zaobserwowano związku podczas badania odpowiedzi na palbocyklib w modelach *in vivo* z wykorzystaniem ksenograftów pobranych od pacjentów (modele PDX). Dostępne dane kliniczne zostały umieszczone w punkcie dotyczącym skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania (patrz punkt 5.1).

Elektrofizjologia serca

Wpływ palbocyklibu na odstęp QT skorygowany dla częstości rytmu serca (QTc) został oceniony na podstawie zsynchronizowanego zapisu EKG oceniającego zmianę od wartości początkowej oraz odpowiadających temu danych farmakokinetycznych zebranych od 77 pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi. Palbocyklib nie powodował klinicznie istotnego wydłużenia QTc w zalecanej dawce 125 mg na dobę (schemat 3/1).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Randomizowane badanie kliniczne III fazy PALOMA-2: palbocyklid w skojarzeniu z letrozolem

Skuteczność palbocyklidu w skojarzeniu z letrozolem w porównaniu do letrozolu w skojarzeniu z placebo oceniano w międzynarodowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo, wielośrodkowym badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych z udziałem kobiet z ER-dodatnim, HER2-ujemnym miejscowo zaawansowanym rakiem piersi niepodlegającym resekcji lub radioterapii z intencją wyleczenia albo rakiem piersi z przerzutami, które nie były wcześniej poddawane systemowemu leczeniu przeciwnowotworowemu z powodu choroby zaawansowanej.

Łącznie 666 kobiet w okresie pomenopauzalnym zostało losowo przydzielonych w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej palbocyklid w skojarzeniu z letrozolem lub do grupy otrzymującej placebo w skojarzeniu z letrozolem i poddanych stratyfikacji w zależności od miejsca występowania choroby (nowotwór z przerzutami do narządów trzewnych w porównaniu do nowotworu bez przerzutów do narządów trzewnych), okresu wolnego od choroby od zakończenia terapii (neo)adjuwantowej do nawrotu choroby (*de novo* z przerzutami w porównaniu do ≤ 12 miesięcy w porównaniu do >12 miesięcy) oraz w zależności od rodzaju wcześniej stosowanych (neo)adjuwantowych terapii przeciwnowotworowych (stosowana wcześniej hormonoterapia w porównaniu do niestosowanej wcześniej hormonoterapii). Pacjentki z zaawansowanym, objawowym rozsiewem do narządów trzewnych, które były narażone na wystąpienie w krótkim czasie powikłań zagrażających życiu (w tym pacjentki z rozległymi, niekontrolowanymi wysiękami [opłucnowym, osierdziowym, otrzewnowym], zapaleniem naczyń chłonnych płucnych i z ponad 50% zajęciem wątroby) nie zostały włączone do badania.

Pacjentki przez cały czas były poddawane ustalonemu leczeniu aż do wystąpienia obiektywnej progresji choroby, nasilenia objawów choroby, niedopuszczalnej toksyczności, zgonu lub wycofania zgody na udział w badaniu klinicznym, którekolwiek nastąpiło pierwsze. Zamiana między grupami leczenia nie była dozwolona.

Pacjentki z grup leczenia otrzymujących palbocyklid w skojarzeniu z letrozolem oraz placebo w skojarzeniu z letrozolem zostały bardzo dobrze dopasowane pod względem wyjściowych cech demograficznych i prognostycznych. Mediana wieku pacjentek uczestniczących w tym badaniu wynosiła 62 lata (zakres 28; 89); 48,3% pacjentek otrzymywało chemioterapię, 56,3% otrzymywało terapię antyhormonalną w leczeniu (neo)adjuwantowym przed rozpoznaniem u nich zaawansowanego raka piersi, natomiast 37,2 % pacjentek nie otrzymywało wcześniej systemowego leczenia (neo)adjuwantowego. U większości pacjentek (97,4%) stwierdzono przerzuty nowotworowe na początku badania, przy czym u 23,6% pacjentek stwierdzono przerzuty jedynie do kości, natomiast u 49,2% pacjentek wystąpiły przerzuty do narządów trzewnych.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS), oceniany przez badacza według kryteriów oceny odpowiedzi w guzach litych (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST) wersja 1.1. Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności uwzględniały obiektywną odpowiedź (OR), odsetek korzyści klinicznych (CBR), bezpieczeństwo oraz zmiany w jakości życia (QoL).

W dniu odcięcia danych, 26.02.2016, w badaniu zrealizowano podstawowy cel, jakim było wydłużenie PFS. Odnotowany współczynnik hazardu (HR) wyniósł 0,576 (95% przedział ufności [CI]: 0,46; 0,72) na korzyść palbocyklidu w skojarzeniu z letrozolem; jednostronna wartość $p < 0,000001$ w stratyfikowanym teście log-rank. Zaktualizowaną analizę pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych przeprowadzono po dodatkowych 15 miesiącach okresu kontrolnego (data odcięcia danych: 31.05.2017). Łącznie odnotowano 405 zdarzeń PFS, w tym 245 zdarzeń (55,2%) w grupie otrzymującej palbocyklid z letrozolem oraz 160 zdarzeń (72,1%) w grupie porównawczej.

W tabeli 6 przedstawiono wyniki oceny skuteczności oparte na pierwotnej i zaktualizowanej analizie danych z badania PALOMA-2 ocenianych przez badacza oraz niezależną komisję.

Tabela 6. PALOMA-2 (populacja pacjentek zakwalifikowanych do leczenia, ITT) – wyniki dotyczące skuteczności oparte na danych z dnia odcięcia do analizy pierwotnej oraz zaktualizowanej

	Analiza pierwotna (data odcięcia danych: 26.02.2016)		Analiza zaktualizowana (data odcięcia danych: 31.05.2017)	
	Palbocyklil plus letrozol (N = 444)	Placebo plus letrozol (N = 222)	Palbocyklil plus letrozol (N = 444)	Placebo plus letrozol (N = 222)
Czas przeżycia wolny od progresji choroby według oceny badacza				
Liczba zdarzeń (%)	194 (43,7)	137 (61,7)	245 (55,2)	160 (72,1)
Mediana PFS [miesiące (95% CI)]	24,8 (22,1; NE)	14,5 (12,9; 17,1)	27,6 (22,4; 30,3)	14,5 (12,3; 17,1)
Współczynnik hazardu [(95% CI) i wartość p]	0,576 (0,463; 0,718), p < 0,000001		0,563 (0,461; 0,687), p < 0,000001	
Czas przeżycia wolny od progresji choroby według niezależnej oceny				
Liczba zdarzeń (%)	152 (34,2)	96 (43,2)	193 (43,5)	118 (53,2)
Mediana PFS [miesiące (95% CI)]	30,5 (27,4; NE)	19,3 (16,4; 30,6)	35,7 (27,7; 38,9)	19,5 (16,6; 26,6)
Współczynnik hazardu (95% CI) i wartość p w teście jednostronnym	0,653 (0,505; 0,844), p = 0,000532		0,611 (0,485; 0,769), p = 0,000012	
OR* [% (95% CI)]	46,4 (41,7; 51,2)	38,3 (31,9; 45,0)	47,5 (42,8; 52,3)	38,7(32,3; 45,5)
OR* choroba mierzalna [% (95% CI)]	60,7 (55,2; 65,9)	49,1 (41,4; 56,9)	62,4 (57,0; 67,6)	49,7 (42,0; 57,4)
CBR* [% (95% CI)]	85,8 (82,2; 88,9)	71,2 (64,7; 77,0)	85,6 (82,0; 88,7)	71,2 (64,7; 77,0)

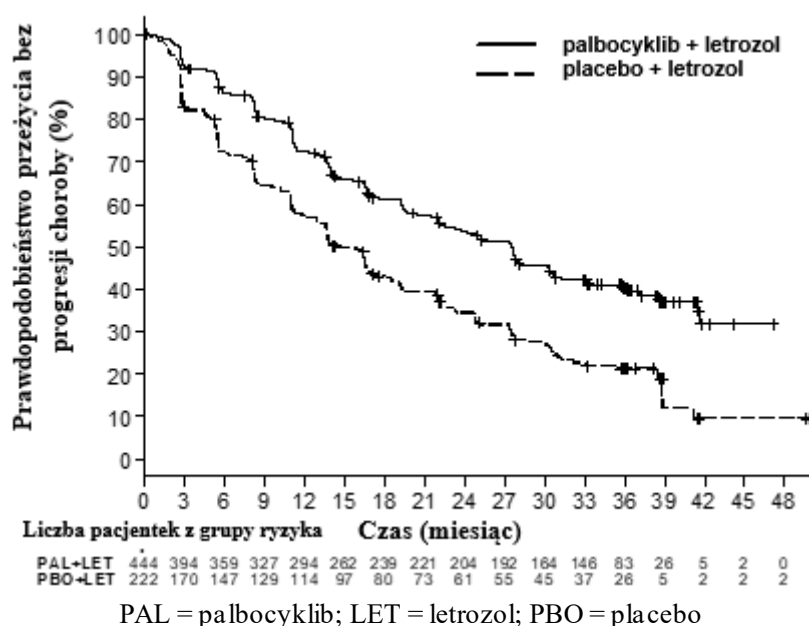
N = liczba pacjentek; CI = przedział ufności; NE = nie do oszacowania; OR = obiektywna odpowiedź;

CBR = odpowiedź korzystna klinicznie; PFS = czas przeżycia wolny od progresji choroby

* Wyniki dotyczące drugorzędowych punktów końcowych oparto na potwierdzonych i niepotwierdzonych odpowiedziach na leczenie ocenianych według kryteriów RECIST 1.1.

Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające PFS w oparciu o zaktualizowane dane z dnia odcięcia danych, 31.05.2017, przedstawiono na rysunku 1 poniżej.

Rysunek 1. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające przeżycie bez progresji choroby (ocena badacza, populacja ITT) – badanie PALOMA-2 (31.05.2017)



W celu sprawdzenia wewnętrznej spójności efektów leczenia przeprowadzono szereg analiz PFS we wcześniej zdefiniowanych, w oparciu o czynniki prognostyczne oraz charakterystykę wyjściową, podgrupach. Zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu na korzyść schematu leczenia opartego na skojarzeniu palbocyclybu z letrozolem obserwowano we wszystkich poszczególnych podgrupach zdefiniowanych za pomocą czynników stratyfikacji i charakterystyki wyjściowej zarówno w analizie pierwotnej, jak i zaktualizowanej.

Biorąc pod uwagę dane uzyskane w dniu odcięcia danych, 31.05.2017, zmniejszenie ryzyka w dalszym ciągu utrzymywało się w następujących podgrupach: (1) u pacjentek z przerzutami do narządów trzewnych [HR = 0,62 (95% CI: 0,47; 0,81), mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (mPFS) 19,3 wobec 12,3 miesiąca] lub bez przerzutów do narządów trzewnych [HR = 0,50 (95% CI: 0,37, 0,67), mPFS = 35,9 miesiąca wobec 17,0 miesięcy] oraz (2) u pacjentek z przerzutami jedynie do kości [HR = 0,41 (95% CI: 0,26; 0,63), mPFS = 36,2 miesiąca wobec 11,2 miesiąca] lub bez przerzutów jedynie do kości [HR 0,62 (95% CI: 0,50; 0,78), mPFS = 24,2 miesiąca wobec 14,5 miesiąca]. Podobnie zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu w grupie pacjentek otrzymujących palbocyclyb w skojarzeniu z letrozolem odnotowano u 512 pacjentek z rakiem wykazującym ekspresję białka Rb w badaniu immunohistochemicznym (IHC) [HR = 0,543 (95% CI: 0,433; 0,681), mPFS = 27,4 miesiąca wobec 13,7 miesiąca]. U 51 pacjentek z nowotworami niewykazującymi ekspresji białka Rb w badaniu IHC [HR = 0,868 (95% CI: 0,424; 1,777), mPFS = 23,2 miesiąca wobec 18,5 miesiąca), nie zaobserwowano różnicy między grupą otrzymującą palbocyclyb w skojarzeniu z letrozolem a grupą otrzymującą placebo w skojarzeniu z letrozolem.

Dodatkowe dane dotyczące skuteczności [OR i czas do uzyskania odpowiedzi (TTR)] ocenione w podgrupie pacjentek z lub bez przerzutów do narządów trzewnych w oparciu o zaktualizowane dane uzyskane w dniu odcięcia danych, 31.05.2017, zostały przedstawione w tabeli 7.

Tabela 7. Wyniki dotyczące skuteczności leczenia u pacjentek z przerzutami lub bez przerzutów do narządów trzewnych w badaniu PALOMA-2 (populacja ITT; data odcięcia danych: 31.05.2017)

	Choroba z przerzutami do narządów trzewnych		Choroba bez przerzutów do narządów trzewnych	
	Palbocyklib plus letrozol (N = 214)	Placebo plus letrozol (N = 110)	Palbocyklib plus letrozol (N = 230)	Placebo plus letrozol (N = 112)
OR [% (95% CI)]	59,8 (52,9; 66,4)	46,4 (36,8; 56,1)	36,1 (29,9; 42,7)	31,3 (22,8; 40,7)
TTR, mediana [miesiące (zakres)]	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 = liczba pacjentek; CI = przedział ufności; OR = obiektywna odpowiedź oparta na potwierdzonych i niepotwierdzonych odpowiedziach na leczenie ocenianych według kryteriów RECIST 1.1; TTR = czas do pierwszej odpowiedzi nowotworu

W trakcie przeprowadzania zaktualizowanych analiz, mediana czasu od momentu randomizacji do momentu zastosowania kolejnej terapii wynosiła 38,8 miesiąca w grupie otrzymującej palbocyklib w skojarzeniu z letrozolem oraz 28,8 miesiąca w grupie otrzymującej placebo w skojarzeniu z letrozolem, HR 0,73 (95% CI: 0,58, 0,91).

Wyniki końcowej analizy czasu całkowitego przeżycia (OS, ang. *overall survival*) uzyskane w badaniu PALOMA-2 przedstawiono w tabeli 8. Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 90 miesięcy wyniki końcowej analizy OS nie były istotne statystycznie. Krzywe Kaplana-Meiera obrazujące OS pokazano na rysunku 2.

Tabela 8. Badanie PALOMA-2 (populacja ITT) — wyniki końcowej analizy czasu całkowitego przeżycia

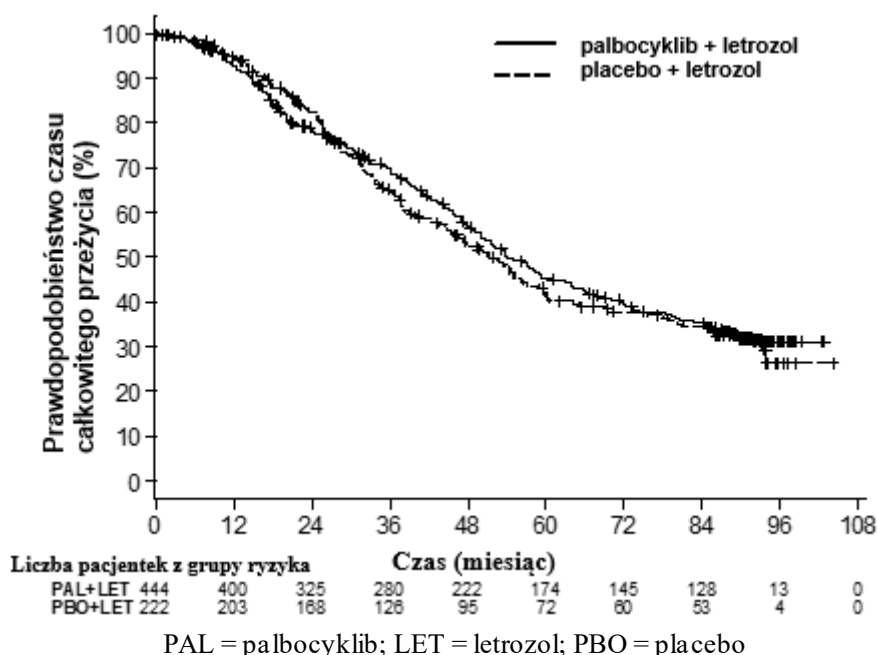
Końcowa analiza czasu całkowitego przeżycia (OS) (data odcięcia danych: 15.11.2021)		
	Palbocyklib plus letrozol (N = 444)	Placebo plus letrozol (N = 222)
Liczba zdarzeń (%)	273 (61,5)	132 (59,5)
Liczba pacjentów pozostających w okresie obserwacji (%)	112 (25,2)	43 (19,4)
Mediana OS (miesiące [95% CI])	53,9 (49,8; 60,8)	51,2 (43,7; 58,9)
Współczynnik hazardu (95% CI) i wartość p †	0,956 (0,777; 1,177), p = 0,6755†*	

CI = przedział ufności

* nieistotne statystycznie

† dwustronna wartość *p* wyznaczona na podstawie testu log-rank stratyfikowanego względem miejsca choroby (przerzuty do narządów trzewnych w porównaniu z brakiem przerzutów do narządów trzewnych) na randomizację

Rysunek 2. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające czas całkowitego przeżycia (populacja ITT) — badanie PALOMA 2



Randomizowane badanie kliniczne III fazy PALOMA-3: palbocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem

Skuteczność palbocyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem w porównaniu do fulwestrantu w skojarzeniu z placebo oceniano w międzynarodowym, randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych z udziałem kobiet z HR-dodatnim, HER2-ujemnym miejscowo zaawansowanym nowotworem piersi nie podlegającym resekcji lub radioterapii z intencją wyleczenia albo rakiem piersi z przerzutami, niezależnie od ich statusu menopauzalnego, u których progresja choroby nastąpiła po wcześniejszej hormonoterapii w ramach leczenia (neo)adjuwantowego lub leczenia choroby z przerzutami.

Ogółem 521 kobiet w okresie przed-, około- i pomenopauzalnym, u których progresja choroby nastąpiła w czasie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia adjuwantowej terapii hormonalnej lub w czasie bądź w ciągu 1 miesiąca od zakończenia wcześniejszej hormonoterapii w zaawansowanym stadium choroby, przydzielono losowo w stosunku 2:1 do grupy pacjentek otrzymujących palbocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem lub do grupy pacjentek otrzymujących placebo w skojarzeniu z fulwestrantem i poddano stratyfikacji w zależności od udokumentowanej wrażliwości na wcześniejszą terapię hormonalną, statusu menopauzalnego na wejściu do badania (okres przed- i okołomenopauzalny w porównaniu do okresu pomenopauzalnego) i obecności przerzutów do narządów trzewnych. Kobiety w wieku przed- i okołomenopauzalnym otrzymywały goserelinę, agonistę LHRH. Pacjentki z zaawansowanym, objawowym masywnym rozsiewem do narządów trzewnych, które były narażone w krótkim czasie na powikłania zagrażające życiu (w tym pacjentki z rozległymi, niekontrolowanymi wysiękami [opłucnowym, osierdziowym, otrzewnowym], zapaleniem naczyń chłonnych płucnych i z ponad 50% zajęciem wątroby) nie zostały włączone do badania.

Pacjentki przez cały czas były poddawane ustalonemu leczeniu aż do wystąpienia obiektywnej progresji choroby, nasilenia objawów choroby, niedopuszczalnej toksyczności, śmierci lub wycofania zgody na udział w badaniu klinicznym, którekolwiek nastąpiło pierwsze. Zmiany między grupami leczenia nie było dozwolone.

Pacjentki z grup otrzymujących palbocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem oraz placebo w skojarzeniu z fulwestrantem zostały bardzo dobrze dopasowane pod względem wyjściowych cech demograficznych i prognostycznych. Mediana wieku pacjentek włączonych do tego badania wynosiła

57 lat (zakres 29; 88). W każdej grupie leczenia większość pacjentek była rasy białej, wykazywała udokumentowaną wrażliwość na wcześniejszą terapię hormonalną i była po menopauzie. Około 20% pacjentek było w wieku przed- lub okołomenopauzalnym. U wszystkich pacjentek zastosowano wcześniejsze leczenie systemowe, a większość pacjentek w każdej grupie leczenia otrzymywała wcześniej chemioterapię z powodu pierwotnej diagnozy. U ponad połowy pacjentek (62%) stan wydolności fizycznej według klasyfikacji ECOG wynosił 0,60% i występowały przerzuty do narządów trzewnych. Wcześniej poddawanych więcej niż 1 schematowi leczenia hormonalnego z powodu pierwotnej diagnozy było 60% pacjentek.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był czas przeżycia bez progresji choroby według oceny badacza oszacowany na podstawie kryteriów RECIST 1.1. Wspomagające analizy PFS były oparte na niezależnej centralnej ocenie radiologicznej. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały OR, CBR, czas całkowitego przeżycia (OS), bezpieczeństwo oraz czas do pogorszenia (TTD) nasilenia bólu.

W badaniu zrealizowano pierwszorzędowy punkt końcowy, wydłużenie PFS ocenianego przez badacza podczas analizy okresowej przeprowadzanej po osiągnięciu 82% planowanych zdarzeń PFS; wyniki przekroczyły określoną wcześniej granicę skuteczności wyznaczoną metodą Haybittle-Peto ($\alpha = 0,00135$), wykazując statystycznie istotnie wydłużenie PFS oraz klinicznie istotny wpływ leczenia.

Bardziej szczegółowe informacje na temat danych dotyczących skuteczności przedstawiono w tabeli 9.

Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 45 miesięcy przeprowadzono końcową analizę OS na podstawie 310 zdarzeń (60% zrandomizowanych pacjentek). Zaobserwowano różnicę wynoszącą 6,9 miesiąca w medianie OS w grupie otrzymującej palbocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem w porównaniu z grupą otrzymującą placebo w skojarzeniu z fulwestrantem; wynik ten nie był istotny statystycznie przy z góry określonym poziomie istotności równym 0,0235 (jednostronnym). W grupie otrzymującej placebo w skojarzeniu z fulwestrantem 15,5% zrandomizowanych pacjentek otrzymywało palbocyklib i inne inhibitory CDK w ramach dalszego leczenia po wystąpieniu progresji choroby.

Wyniki PFS według oceny badacza oraz dane z końcowej analizy OS uzyskane w badaniu PALOMA-3 przedstawiono w tabeli 9. Odnośne wykresy Kaplana-Meiera przedstawiono odpowiednio na rysunkach 3 i 4.

Tabela 9. Wyniki dotyczące skuteczności – PALOMA-3 (ocena badacza, populacja pacjentek ITT)

	Zaktualizowana analiza (data odcięcia danych: 23.10.2015)	
	Palbocyklib plus fulwestrant (N = 347)	Placebo plus fulwestrant (N = 174)
Przeżycie bez progresji choroby (PFS)		
Liczba zdarzeń (%)	200 (57,6)	133 (76,4)
Mediana [miesiące (95% CI)]	11,2 (9,5; 12,9)	4,6 (3,5; 5,6)
Współczynnik hazardu (95% CI) i wartość p	0,497 (0,398; 0,620), p <0,000001	
Drugorzędowe punkty końcowe		
OR [% (95% CI)]	26,2 (21,7; 31,2)	13,8 (9,0; 19,8)
OR (choroba mierzalna) [% (95% CI)]	33,7 (28,1; 39,7)	17,4 (11,5; 24,8)
CBR [% (95% CI)]	68,0 (62,8; 72,9)	39,7 (32,3; 47,3)
Kończowa analiza czasu całkowitego przeżycia (OS) (data odcięcia danych: 13.04.2018)		
Liczba zdarzeń (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Mediana [miesiące (95% CI)]	34,9 (28,8; 40,0)	28,0 (23,6; 34,6)
Współczynnik hazardu (95% CI) i wartość p [†]	0,814 (0,644; 1,029) p = 0,0429 ^{†*}	

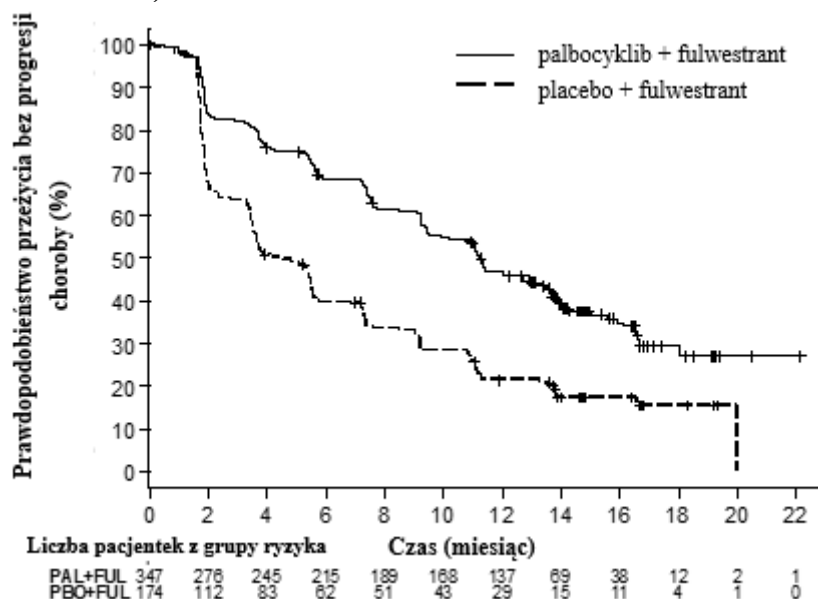
CBR = odsetek korzyści klinicznych; CI = przedział ufności; N = liczba pacjentek; OR = obiektywna odpowiedź.

Wyniki dotyczące drugorzędowych punktów końcowych oparto na potwierdzonych i niepotwierdzonych odpowiedziach na leczenie ocenianych według kryteriów RECIST 1.1.

* wartość nieistotna statystycznie

† wartość p w jednostronnym teście log-rank ze stratyfikacją ze względu na obecność przerzutów do narządów trzewnych oraz wrażliwość na wcześniejszą terapię hormonalną według randomizacji.

Rysunek 3. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające przeżycie bez progresji choroby (ocena badacza, populacja ITT) – badanie PALOMA-3 (data odcięcia danych: 23.10.2015)

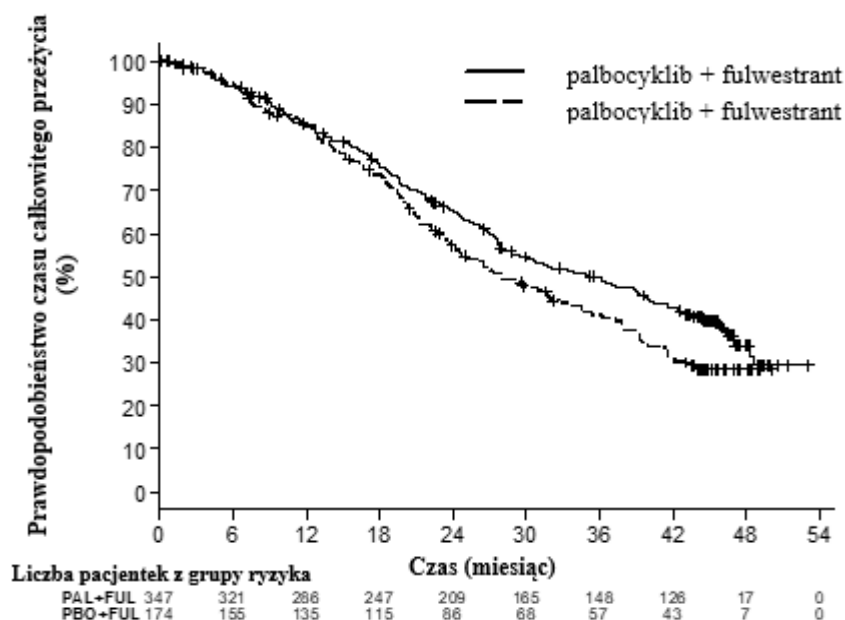


FUL = fulwestrant; PAL = palbocyclob; PBO = placebo

Zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu w grupie pacjentek otrzymujących palbocyclob w skojarzeniu z fulwestrantem obserwowano we wszystkich poszczególnych podgrupach pacjentek

zdefiniowanych za pomocą czynników stratyfikacji i charakterystyki wyjściowej. Taki efekt był wyraźnie zauważalny u kobiet w okresie przed- i okołomenopauzalnym (HR = 0,46 [95% CI: 0,28; 0,75]) i u kobiet w okresie pomenopauzalnym (HR = 0,52 [95% CI: 0,40; 0,66]), i u pacjentek z przerzutami do narządów trzewnych (HR = 0,50 [95% CI: 0,38; 0,65]) oraz u pacjentek bez przerzutów do narządów trzewnych (HR = 0,48 [95% CI: 0,33; 0,71]). Korzyści z leczenia odnotowano również niezależnie od wcześniej stosowanych rzutów leczenia w chorobie nowotworowej z przerzutami: 0 rzutów (HR = 0,59 [95% CI: 0,37; 0,93]), 1 rzut (HR = 0,46 [95% CI: 0,32; 0,64]), 2 rzuty (HR = 0,48 [95% CI: 0,30; 0,76]) lub 3 rzuty i więcej (HR = 0,59 [95% CI: 0,28; 1,22]).

Rysunek 4. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia (populacja ITT) – badanie PALOMA-3 (data odcięcia danych: 13.04.2018)



FUL = fulwestrant; PAL = palbocyclob; PBO = placebo

Dodatkowe wyniki analiz skuteczności leczenia (OR i TTR) oceniane w podgrupach pacjentek z przerzutami do narządów trzewnych lub bez przerzutów przedstawiono w tabeli 10.

Tabela 10. Wyniki dotyczące skuteczności leczenia w badaniu PALOMA-3 w chorobie z lub bez przerzutów do narządów trzewnych (populacja ITT)

	Choroba z przerzutami do narządów trzewnych		Choroba bez przerzutów do narządów trzewnych	
	Palbocyclob plus fulwestrant (N = 206)	Placebo plus fulwestrant (N = 105)	Palbocyclob plus fulwestrant (N = 141)	Placebo plus fulwestrant (N = 69)
OR [%; (95% CI)]	35,0 (28,5; 41,9)	13,3 (7,5; 21,4)	13,5 (8,3; 20,2)	14,5 (7,2; 25,0)
TTR, Mediana [miesiące (zakres)]	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 = liczba pacjentek; CI = przedział ufności; OR = obiektywna odpowiedź oparta na potwierdzonych i niepotwierdzonych odpowiedziach na leczenie ocenianych według kryteriów RECIST 1.1; TTR = czas do pierwszej odpowiedzi nowotworu.

Oceny objawów zgłaszanych przez pacjentki dokonywano na podstawie kwestionariusza jakości życia (QLQ)-C30 Europejskiej Organizacji na rzecz Badań i Leczenia Raka (ang. *European Organisation*

for Research and Treatment of Cancer, EORTC) i jego modułu dotyczącego raka piersi (EORTC QLQ-BR23). Łącznie 335 pacjentek z grupy przyjmującej palbocyklib w skojarzeniu z fulwestrantem oraz 166 pacjentek przyjmujących fulwestrant w monoterapii wypełniło kwestionariusz przed rozpoczęciem badania i podczas co najmniej jednej wizyty po rozpoczęciu badania.

Czas do pogorszenia nasilenia bólu zdefiniowano jako czas od rozpoczęcia badania do pierwszego pojawienia się ≥ 10 punktowego wzrostu w stosunku do wartości wyjściowej punktacji określającej nasilenie bólu. Dodanie palbocyklibu do fulwestrantu korzystnie wpłynęło na objawy choroby, istotnie opóźniając czas do wystąpienia nasilenia objawów bólowych w porównaniu z grupą otrzymującą placebo i fulwestrant (mediana 8,0 miesięcy w porównaniu do 2,8 miesięcy; HR = 0,64 [95% CI: 0,49; 0,85]; $p < 0,001$).

Dzieci i młodzież

W otwartej, randomizowanej części fazy II badania A5481092 porównywano skuteczność palbocyklibu w skojarzeniu z irynotekaniem (IRN) i temozolomidem (TMZ) ze skutecznością tylko IRN i TMZ, w leczeniu dzieci (w wieku od 2 do < 18 lat) i młodych osób dorosłych (w wieku od 18 do 20 lat) z nawrotowym lub opornym na leczenie mięśniakiem Ewinga, dla których nie ma dostępnych metod standardowego leczenia.

Zaplanowana wcześniej analiza pośrednia została przeprowadzona na podstawie 33 zdarzeń związanych z przeżyciem wolnym od zdarzeń (61,1% spośród 54 uczestników). Obserwowany współczynnik hazardu (HR) dla palbocyklibu + IRN + TMZ w porównaniu z samym IRN + TMZ wyniósł 2,03 (95% przedział ufności: 0,902–4,572; stratyfikowana jednostronna wartość $p = 0,9621$).

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań palbocyklibu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu raka piersi (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę palbocyklibu scharakteryzowano u pacjentów z guzami litymi, w tym z zaawansowanym rakiem piersi, jak również u zdrowych ochotników.

Wchłanianie

Maksymalne stężenie (C_{max}) palbocyklibu obserwuje się na ogół od 4 do 12 godzin (czas potrzebny do osiągnięcia stężenia maksymalnego [T_{max}]) po doustnym podaniu tabletek palbocyklibu. Średnia bezwzględna biodostępność palbocyklibu po podaniu doustnej dawki 125 mg wynosi 46%. Wartości pola pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (AUC) i C_{max} w zakresie dawek od 25 mg do 225 mg na ogół zwiększają się proporcjonalnie do dawki. Po wielokrotnym podaniu raz na dobę stan stacjonarny był osiągany w ciągu 8 dni. Po wielokrotnym podaniu raz na dobę mediana wskaźnika kumulacji palbocyklibu wynosi 2,4 (zakres 1,5; 4,2).

Wpływ pokarmu

Wartości AUC_{inf} oraz C_{max} palbocyklibu zwiększały się, odpowiednio, o 22% i 26% podczas podawania tabletek palbocyklibu z wysokotłuszczowym, wysokokalorycznym posiłkiem (zawierającym około 800 do 1 000 kalorii w tym, odpowiednio, 150, 250 oraz 500 do 600 kalorii pochodzących z białek, węglowodanów i tłuszczu) oraz, odpowiednio, o 9% i 10% podczas podawania tabletek palbocyklibu z posiłkiem o umiarkowanej zawartości tłuszczu i standardowej kaloryczności (zawierającym około 500 do 700 kalorii w tym, odpowiednio, 75 do 105, 250 do 350 oraz 175 do 245 kalorii pochodzących z białek, węglowodanów i tłuszczu) w porównaniu z podawaniem tabletek palbocyklibu na czczo. W oparciu o te wyniki tabletki palbocyklibu można przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia.

Dystrybucja

Wiązanie palbocyklibu z białkami osocza ludzkiego *in vitro* wynosiło ~85% i nie zależało od stężenia produktu leczniczego. Średnie stężenie frakcji niezwiązanej (f_u) palbocyklibu w osoczu ludzkim w warunkach *in vivo* stopniowo rosło wraz z pogarszaniem się czynności wątroby. Nie stwierdzono natomiast żadnego wyraźnego trendu odnośnie średniego stężenia f_u palbocyklibu w osoczu ludzkim w warunkach *in vivo* zależnego od pogarszającej się czynności nerek. W warunkach *in vitro* wychwyty palbocyklibu przez ludzkie hepatocyty występował głównie w wyniku biernej dyfuzji. Palbocyklib nie jest substratem OATP1B1 lub OATP1B3.

Metabolizm

Badania *in vitro* i *in vivo* wykazują, że u ludzi palbocyklib w znacznym stopniu jest metabolizowany w wątrobie. Po podaniu doustnym pojedynczej dawki 125 mg palbocyklibu znakowanego ^{14}C głównymi podstawowymi szlakami metabolicznymi palbocyklibu u ludzi były utlenianie i sulfonowanie, natomiast drobniejszymi szlakami były acylowanie i glukuronidacja. Palbocyklib był głównym krążącym w osoczu metabolitem pochodzącym z produktu leczniczego.

Większość materiału była wydalana w postaci metabolitów. W kale koniugat kwasu sulfaminowego z palbocyklibem stanowił główny składnik pochodzący z produktu leczniczego i odpowiadał 25,8% podanej dawki. W badaniach *in vitro* na ludzkich hepatocytach, frakcjach cytozolowych i S9 z wątroby oraz rekombinowanych sulfotransferazach (SULT) wykazano, że główną rolę w metabolizmie palbocyklibu odgrywiają CYP3A i SULT2A1.

Eliminacja

Średnia geometryczna pozornego klirensu po podaniu doustnym (CL/F) palbocyklibu wynosiła 63 l/h, natomiast średni okres półtrwania w fazie eliminacji w osoczu u pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi wynosił 28,8 godziny. Po podaniu doustnym pojedynczej dawki palbocyklibu znakowanego ^{14}C sześciu zdrowym mężczyznom, 92% (mediana) całkowitej podanej dawki znakowanej radioaktywnie odzyskano w ciągu 15 dni; główną drogą wydalania był kał (74% dawki), 17% dawki zostało wydalone z moczem. Około 2% i 7% podanej dawki palbocyklibu zostało wydalone w kale i mocz, odpowiednio, w postaci niezmiennych.

Palbocyklib nie jest inhibitorem CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, ani 2D6 w warunkach *in vitro* i nie jest induktorem CYP1A2, 2B6, 2C8 i 3A4 w stężeniach klinicznie istotnych.

W badaniach *in vitro* wykazano, że palbocyklib ma niski potencjał do hamowania aktywności nośnika anionów organicznych (OAT)1, OAT3, nośnika kationów organicznych (OCT)2, polipeptydu transportującego aniony organiczne (OATP)1B1, OATP1B3 oraz pompy eksportującej sole kwasów żółciowych (BSEP) w stężeniach istotnych klinicznie.

Szczególne populacje

Wiek, płeć i masa ciała

Opierając się na analizie właściwości farmakokinetycznych przeprowadzonej u 183 pacjentów z rakiem (50 mężczyzn i 133 kobiet w wieku od 22 do 89 lat i masie ciała w przedziale od 38 do 123 kg) stwierdzono, że płeć nie ma wpływu na ekspozycję na palbocyklib, oraz że wiek i masa ciała nie mają klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na palbocyklib.

Dzieci i młodzież

Ekspozycja na palbocyklib u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych z nawrotowymi lub opornymi litymi nowotworami złośliwymi była podobna w różnych grupach wiekowych (≤ 6 lat, > 6 do < 12 lat, ≥ 12 do < 18 lat oraz ≥ 18 lat) w zakresie dawek od 55 do 95 mg/m² (dawkowanie palbocyklibu znormalizowane według powierzchni ciała) podawanych doustnie raz na dobę od 1. do 14. dnia, po czym następowało 7 dni przerwy. Ekspozycja na palbocyklib w stanie stacjonarnym przy dawce 75 mg/m², podawanej raz na dobę w populacji dzieci i młodzieży, była podobna do tej obserwowanej

u dorosłych uczestników przy zatwierdzonej dawce 125 mg raz na dobę (podawanej od 1. do 21. dnia, po czym następowało 7 dni przerwy).

Zaburzenia czynności wątroby

Dane z badania farmakokinetycznego przeprowadzonego u osób z różnym stopniem wydolności wątroby wykazały, że poziom ekspozycji na niezwiązany palbocyklib (AUC_{inf} dla frakcji niezwiązanej) był o 17% mniejszy u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A wg klasyfikacji Childa-Pugha) oraz o 34% i 77% większy odpowiednio u pacjentów z umiarkowanymi (klasa B wg klasyfikacji Childa-Pugha) i ciężkimi (klasa C wg klasyfikacji Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z uczestnikami badania z prawidłową czynnością wątroby. Maksymalna ekspozycja na niezwiązaną frakcję palbocyklibu (C_{max} dla frakcji niezwiązanej) była u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby o odpowiednio 7%, 38% i 72% większa niż u uczestników badania z prawidłową czynnością wątroby. Ponadto na podstawie analizy farmakokinetyki w populacji, która obejmowała 183 pacjentów z zaawansowanym rakiem, przy czym u 40 pacjentów występowały łagodne zaburzenia czynności wątroby według klasyfikacji amerykańskiego Narodowego Instytutu Chorób Nowotworowych (NCI) [bilirubina całkowita \leq GGN (górną granicę normy) i aminotransferaza asparaginianowa (AspAT) $>$ GGN lub bilirubina całkowita $>$ 1,0 do 1,5 \times GGN i dowolna wartość AspAT], stwierdzono, że łagodne zaburzenia czynności wątroby nie mają wpływu na farmakokinetykę (PK) palbocyklibu.

Zaburzenia czynności nerek

Dane z badania farmakokinetycznego przeprowadzonego u osób z różnym stopniem wydolności nerek wykazały, że poziom ekspozycji na całkowity palbocyklib (AUC_{inf}) był o 39%, 42% i 31% większy u pacjentów z odpowiednio łagodnymi ($60 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 90 \text{ ml/min}$), umiarkowanymi ($30 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$) i ciężkimi ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z uczestnikami badania z prawidłową czynnością nerek ($\text{CrCl} \geq 90 \text{ ml/min}$). Maksymalna ekspozycja na palbocyklib (C_{max}) była u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek o odpowiednio 17%, 12% i 15% większa niż u uczestników badania z prawidłową czynnością nerek. Ponadto na podstawie analizy farmakokinetyki w populacji, która obejmowała 183 pacjentów z zaawansowanym rakiem, przy czym u 73 pacjentów występowały łagodne zaburzenia czynności nerek, a u 29 pacjentów — umiarkowane, stwierdzono, że łagodne i umiarkowane zaburzenia czynności nerek nie mają wpływu na PK palbocyklibu. Nie badano farmakokinetyki palbocyklibu u pacjentów wymagających hemodializy.

Pochodzenie etniczne

W badaniu farmakokinetycznym z udziałem zdrowych ochotników wykazano, że wartości AUC_{inf} i C_{max} palbocyklibu po podaniu doustnym dawki jednorazowej były odpowiednio 30% i 35% większe u osób pochodzenia japońskiego niż u osób pochodzenia nieazjatyckiego. Obserwacji tych nie udało się jednak konsekwentnie powtórzyć w następnych badaniach z udziałem chorych na raka piersi pochodzenia japońskiego lub azjatyckiego w przypadku podania wielokrotnego. W oparciu o analizę skumulowanych danych farmakokinetycznych, danych dotyczących bezpieczeństwa i danych dotyczących skuteczności w populacjach azjatyckich i nieazjatyckich można stwierdzić, że nie ma konieczności dostosowywania dawki ze względu na przynależność do rasy azjatyckiej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ustalenia dotyczące głównych narządów docelowych po podaniu jednokrotnym i (lub) wielokrotnym obejmowały wpływ na układ limfatyczny i krwiotwórczy oraz narządy rozrodcze u samców szczurów i psów, jak również wpływ na kości i aktywnie rosnące siekacze tylko u szczurów. Ogólnoustrojową toksyczność obserwowano na ogół w przypadku ekspozycji istotnych klinicznie, określonych na podstawie AUC. Po 12-tygodniowym okresie niepodawania stwierdzono częściową lub całkowitą odwracalność wpływu leczenia na układ limfatyczny i krwiotwórczy, układ rozrodczy samców oraz siekacze, natomiast nie zaobserwowano odwracalności wpływu na kości. Ponadto wpływ na układ krążenia (wydłużenie odstępu QTc, zmniejszenie czynności serca oraz zwiększenie odstępu RR i ciśnienia skurczowego) zaobserwowano u telemetrycznie monitorowanych psów po wartościach ≥ 4 razy przewyższających kliniczną ekspozycję u ludzi w oparciu o wartość C_{max} .

Działanie rakotwórcze

Palbocyklib oceniano w celu wykrycia działania rakotwórczego w 6-miesięcznym badaniu na myszach transgenicznych i w 2-letnim badaniu na szczurach. Palbocyklib nie wykazywał działania rakotwórczego u myszy transgenicznych w dawkach do 60 mg/kg mc./dobę [poziom niewywołujący dających się zaobserwować skutków działania (NOEL, ang. *no observed effect level*) około 11-krotnie większy od ekspozycji klinicznej u ludzi określonej na podstawie AUC]. Stwierdzone u szczurów zmiany nowotworowe związane ze stosowaniem palbocyklibu obejmowały zwiększoną częstość występowania nowotworów z komórek mikrogleju w ośrodkowym układzie nerwowym u samców szczura po dawce 30 mg/kg mc./dobę; u samic szczura nie stwierdzono natomiast żadnych zmian nowotworowych po dawkach do 200 mg/kg mc./dobę. Poziom NOEL dla działania rakotwórczego związanego ze stosowaniem palbocyklibu wyniósł u samców 10 mg/kg mc./dobę (około 2-krotność ekspozycji klinicznej u ludzi określonej na podstawie AUC) i 200 mg/kg mc./dobę u samic (około 4-krotność ekspozycji klinicznej u ludzi określonej na podstawie AUC). Znaczenie kliniczne zmian nowotworowych u samców szczura w odniesieniu do ludzi jest nieznane.

Genotoksyczność

Palbocyklib nie wykazywał działania mutagennego w teście odwrotnej mutacji u bakterii (test Ames) i nie powodował strukturalnych aberracji chromosomalnych w teście aberracji chromosomów ludzkich limfocytów w warunkach *in vitro*.

Palbocyklib powodował indukcję mikrojąder poprzez działanie aneugeniczne w komórkach jajnika chomika chińskiego w warunkach *in vitro* oraz w szpiku kostnym samców szczurów w dawkach ≥ 100 mg/kg mc./dobę. Stwierdzono, że ekspozycja zwierząt na poziomie, po którym nie obserwuje się działania aneugenicznego, około 7 razy przewyższała kliniczną ekspozycję u ludzi na podstawie AUC.

Zaburzenia płodności

Palbocyklib nie wpływał na kopulację i płodność samic szczurów w żadnej dawce testowanej, do 300 mg/kg mc./dobę (około 3 razy przewyższającej kliniczną ekspozycję u ludzi w oparciu o AUC). Nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych w tkance układu rozrodczego samic w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnych dawek do 300 mg/kg mc./dobę u szczurów i do 3 mg/kg mc./dobę u psów (odpowiednio, około 5 i 3 razy przewyższających kliniczną ekspozycję u ludzi w oparciu o AUC).

Na podstawie wyników badań nieklinicznych przeprowadzonych na szczurach i psach uważa się, że palbocyklib może potencjalnie upośledzać funkcje rozrodcze i płodność u mężczyzn. Stwierdzono, że stosowanie palbocyklibu wpływa na jądra, najądrza, prostatę i pęcherzyk nasienny, powodując między innymi zmniejszenie masy narządów, ich zanik lub degenerację, hipospermię, gromadzenie się resztek komórkowych wewnątrz kanalików, zmniejszenie ruchliwości i gęstości plemników oraz zmniejszenie wydzielania. Takie objawy obserwowano u szczurów i (lub) psów na poziomie subterapeutycznym lub ≥ 9 -krotnie przewyższającym ekspozycję kliniczną u ludzi na podstawie AUC. Częściową odwracalność wpływu na samcze narządy rozrodcze zaobserwowano u szczurów i psów po, odpowiednio, 4- i 12-tygodniowym okresie niepodawania produktu leczniczego.

Pomimo odnotowania powyższych działań niepożądanych na samcze narządy rozrodcze nie stwierdzono wpływu tego produktu leczniczego na kopulację lub płodność u samców szczurów przy założonych poziomach ekspozycji, 13 razy przewyższających ekspozycję kliniczną u ludzi na podstawie AUC.

Toksyczność rozwojowa

Palbocyklib jest odwracalnym inhibitorem kinaz zależnych od cyklin 4 i 6, które biorą udział w regulowaniu cyklu komórkowego. Stosowanie palbocyklibu w okresie ciąży może więc stwarzać ryzyko uszkodzenia płodu. Palbocyklib wykazywał działanie fetotoksyczne u ciężarnych zwierząt.

W przypadku podawania dawek ≥ 100 mg/kg mc./dobę u szczurów obserwowano zwiększoną częstość występowania zmian szkieletowych (zwiększoną częstość występowania żebra na siódmym kręgu szyjnym). Zmniejszoną masę ciała płodów zaobserwowano u szczurów po podaniu toksycznej dla matki dawki 300 mg/kg mc./dobę (przewyższającej 3-krotnie kliniczną ekspozycję u ludzi na podstawie AUC), natomiast zwiększoną częstość występowania zmian szkieletowych, w tym małych paliczków w kończynie przedniej, zaobserwowano u królików po podaniu toksycznej dla matki dawki 20 mg/kg mc./dobę (przewyższającej 4-krotnie kliniczną ekspozycję u ludzi w oparciu o AUC). Nie badano rzeczywistego narażenia płodu ani przenikania produktu leczniczego przez łożysko.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna
Krospowidon
Kwas askorbinowy
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka

Palbociclib Viatris 75 mg
Hypromeloza (E464)
Tytanu dwutlenek (E171)
Triacetyna (E 1518)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek czarny (E172)

Palbociclib Viatris 100 mg
Hypromeloza (E464)
Tytanu dwutlenek (E171)
Triacetyna (E 1518)
Indygokarmin (E132)
Żelaza tlenek żółty (E172)

Palbociclib Viatris 125 mg
Hypromeloza (E464)
Tytanu dwutlenek (E171)
Triacetyna (E 1518)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister OPA/Aluminium/PVC/Aluminium zawierający 21 lub 63 tabletki powlekane oraz blistry kalendarzowe zawierające 21 tabletek powlekanych.

Blistry jednodawkowe OPA/Aluminium/PVC/Aluminium zawierające 21 × 1 lub 63 × 1 tabletek powlekanych.

Biała, nieprzezroczysta butelka z HDPE z białą, nieprzezroczystą, zabezpieczającą przed otwarciem przez dzieci zakrętką polipropylenową, aluminiowym uszczelnieniem indukcyjnym ze środkiem pochłaniającym wilgoć, zawierająca 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Palbociclib Viatrix 75 mg tabletki powlekane

EU/1/26/2039/001
EU/1/26/2039/002
EU/1/26/2039/003
EU/1/26/2039/004
EU/1/26/2039/005
EU/1/26/2039/006

Palbociclib Viatrix 100 mg tabletki powlekane

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

Palbociclib Viatrix 125 mg tabletki powlekane

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

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: {DD miesiąc RRRR}

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: {DD miesiąc RRRR}

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE – TABLETKI 75 MG (BLISTRY I BUTELKA)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Palbociclib Viatris 75 mg tabletki powlekane
palbocyklib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletkę zawiera 75 mg palbocyklibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana

21 tabletek powlekanych
63 tabletki powlekane
21 × 1 tabletkę powlekana
63 × 1 tabletkę powlekana
100 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/26/2039/001	21 tabletek (blister)
EU/1/26/2039/002	63 tabletki (blister)
EU/1/26/2039/003	21 tabletek (blister jednodawkowy)
EU/1/26/2039/004	63 tabletki (blister jednodawkowy)
EU/1/26/2039/005	21 tabletek (blister kalendarzowy)
EU/1/26/2039/006	100 tabletek (butelka)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Palbociclib Viartis 75 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA BUTELKI – TABLETKI 75 MG (z tekturowym opakowaniem zewnętrznym)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Palbociclib Viatris 75 mg tabletki powlekane
palbocyklib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletkę zawiera 75 mg palbocyklibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana
100 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/26/2039/006 100 tabletek (butelka)

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A****17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D****18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER – TABLETKI 75 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Palbociclib Viatris 75 mg tabletki
palbocyklib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Viatris Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER JEDNODAWKOWY – TABLETKI 75 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Palbociclib Viatris 75 mg tabletki
palbocyklib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Viatris Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER KALENDARZOWY – TABLETKI 75 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Palbociclib Viatris 75 mg tabletki
palbocyklib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Viatris Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

pn., wt., śr., czw., pt., sob., ndz.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE – TABLETKI 100 MG (BLISTRY I BUTELKA)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Palbociclib Viatris 100 mg tabletki powlekane
palbocyklib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletkę zawiera 100 mg palbocyklibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana

21 tabletek powlekanych
63 tabletki powlekane
21 × 1 tabletkę powlekana
63 × 1 tabletkę powlekana
100 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/26/2039/007	21 tabletek (blister)
EU/1/26/2039/008	63 tabletki (blister)
EU/1/26/2039/009	21 tabletek (blister jednodawkowy)
EU/1/26/2039/010	63 tabletki (blister jednodawkowy)
EU/1/26/2039/011	21 tabletek (blister kalendarzowy)
EU/1/26/2039/012	100 tabletek (butelka)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Palbociclib Viartis 100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA BUTELKI – TABLETKI 100 MG (z tekturowym opakowaniem zewnętrznym)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Palbociclib Viatris 100 mg tabletki powlekane
palbocyklib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletkę zawiera 100 mg palbocyklibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana
100 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/26/2039/012 100 tabletek (butelka)

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A****17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D****18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER – TABLETKI 100 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Palbociclib Viatris 100 mg tabletki
palbocyklib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Viatris Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER JEDNODAWKOWY – TABLETKI 100 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Palbociclib Viatris 100 mg tabletki
palbocyklib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Viatris Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER KALENDARZOWY – TABLETKI 100 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Palbociclib Viatris 100 mg tabletki
palbocyklib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Viatris Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

pn., wt., śr., czw., pt., sob., ndz.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE – TABLETKI 125 MG (BLISTRY I BUTELKA)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Palbociclib Viatris 125 mg tabletki powlekane
palbocyklib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletkę zawiera 125 mg palbocyklibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana

21 tabletek powlekanych
63 tabletki powlekane
21 × 1 tabletkę powlekana
63 × 1 tabletkę powlekana
100 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/26/2039/013	21 tabletek (blister)
EU/1/26/2039/014	63 tabletki (blister)
EU/1/26/2039/015	21 tabletek (blister jednodawkowy)
EU/1/26/2039/016	63 tabletki (blister jednodawkowy)
EU/1/26/2039/017	21 tabletek (blister kalendarzowy)
EU/1/26/2039/018	100 tabletek (butelka)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Palbociclib Viartis 125 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA BUTELKI – TABLETKI 125 MG (z tekturowym opakowaniem zewnętrznym)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Palbociclib Viatris 125 mg tabletki powlekane
palbocyklib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletkę zawiera 125 mg palbocyklibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana
100 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/26/2039/018 100 tabletek (butelka)

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A****17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D****18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER – TABLETKI 125 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Palbociclib Viatris 125 mg tabletki
palbocyklib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Viatris Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER JEDNODAWKOWY – TABLETKI 125 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Palbociclib Viatris 125 mg tabletki
palbocyklib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Viatris Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER KALENDARZOWY – TABLETKI 125 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Palbociclib Viatris 125 mg tabletki
palbocyklib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Viatris Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

pn., wt., śr., czw., pt., sob., ndz.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Palbociclib Viatris 75 mg tabletki powlekane
Palbociclib Viatris 100 mg tabletki powlekane
Palbociclib Viatris 125 mg tabletki powlekane
palbocyklib

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Palbociclib Viatris i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Palbociclib Viatris
3. Jak przyjmować lek Palbociclib Viatris
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Palbociclib Viatris
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Palbociclib Viatris i w jakim celu się go stosuje

Palbociclib Viatris jest lekiem przeciwnowotworowym zawierającym substancję czynną palbocyklib.

Działanie palbocyklibu polega na blokowaniu białek nazywanych kinazami zależnymi od cyklin 4 i 6, które regulują wzrost i podział komórek. Blokowanie tych białek może spowolnić wzrost komórek nowotworowych i opóźnić postęp choroby nowotworowej.

Lek Palbociclib Viatris stosuje się w leczeniu pacjentów z niektórymi typami raka piersi (hormonozależnymi, bez ekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2), które rozprzestrzeniły się poza ognisko pierwotne i (lub) do innych narządów. Lek ten podawany jest wraz z inhibitorami aromatazy lub fulwestrantem, które są stosowane w hormonoterapii przeciwnowotworowej.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Palbociclib Viatris

Kiedy nie przyjmować leku Palbociclib Viatris

- jeśli pacjent ma uczulenie na palbocyklib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- w czasie przyjmowania leku Palbociclib Viatris należy unikać stosowania preparatów zawierających ziele dziurawca zwyczajnego — produktu ziołowego stosowanego w leczeniu łagodnej depresji i lęku.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Palbociclib Viatris należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Lek Palbociclib Viatris może zmniejszyć liczbę białych krwinek we krwi i osłabić układ odpornościowy. Dlatego podczas stosowania leku Palbociclib Viatris pacjenci mogą być bardziej podatni na zakażenia.

Należy poinformować lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę o wystąpieniu objawów zakażenia, takich jak dreszcze lub gorączka.

Podczas stosowania leku Palbociclib Viatris u pacjentów będą przeprowadzane regularne badania krwi, aby sprawdzić, czy lek ten wpływa na komórki krwi (krwinki białe, krwinki czerwone i płytki krwi).

Lek Palbociclib Viatris może powodować zakrzepy krwi w żyłach. Należy poinformować lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę o wystąpieniu objawów zakrzepów krwi w żyłach, jak ból lub sztywność, obrzęk i zaczerwienienie nogi (lub ręki), ból w klatce piersiowej, duszność lub zawroty głowy.

Lek Palbociclib Viatris może w trakcie leczenia powodować ciężkie lub zagrażające życiu zapalenie płuc, które może prowadzić do zgonu. Należy niezwłocznie zgłosić personelowi medycznemu, jeśli u pacjenta wystąpiły nowe lub uległy nasileniu istniejące objawy, w tym:

- trudności w oddychaniu lub duszność,
- suchy kaszel,
- ból w klatce piersiowej.

Dzieci i młodzież

Leku Palbociclib Viatris nie wolno stosować u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat).

Lek Palbociclib Viatris a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Palbociclib Viatris może mieć wpływ na działanie innych leków.

Następujące leki mogą w szczególności zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych podczas przyjmowania leku Palbociclib Viatris:

- lopinawir, indynawir, nelfinawir, rytonawir, telaprewir i sakwinawir stosowane w leczeniu zakażenia HIV lub choroby AIDS.
- antybiotyki klarytromycyna i telitromycyna stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych.
- worykonazol, itraconazol, ketokonazol i pozakonazol stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych.
- nefazodon stosowany w leczeniu depresji.

Następujące leki mogą zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w przypadku jednoczesnego podawania z lekiem Palbociclib Viatris:

- chinidyna stosowana w leczeniu zaburzeń rytmu serca.
- kolchicina stosowana w leczeniu dny moczanowej.
- prawastatyna, symwastatyna, atorwastatyna, fluwastatyna i rozuwastatyna stosowane w leczeniu wysokiego stężenia cholesterolu.
- sulfasalazyna stosowana w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów.
- alfentanyl stosowany jako środek znieczulający w chirurgii; fentanyl stosowany przed zabiegami przeciwbólowo oraz również jako środek znieczulający.
- cyklosporyna, ewerolimus, takrolimus i syrolimus stosowane podczas transplantacji narządów w celu zapobiegania odrzucenia przeszczepu.
- dihydroergotamina i ergotamina stosowane w leczeniu migreny.
- pimozyd stosowany w leczeniu schizofrenii i przewlekłej psychozy.

Następujące leki mogą zmniejszać skuteczność leku Palbociclib Viatris:

- karbamazepina i fenytoina stosowane do zatrzymywania ataków lub napadów drgawkowych.
- enzalutamid stosowany w leczeniu raka prostaty.
- ryfampicyna stosowana w leczeniu gruźlicy.
- ziele dziurawca zwyczajnego – lek ziołowy stosowany w leczeniu łagodnej depresji i lęku.

Stosowanie leku Palbociclib Viatris z jedzeniem i pićm

Tabletki Palbociclib Viatris można przyjmować wraz z pokarmem lub bez pokarmu.

Podczas stosowania leku Palbociclib Viatris należy unikać spożywania grejpfrutów i soku grejpfrutowego, ponieważ może to nasilić działania niepożądane tego leku.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Nie należy stosować leku Palbociclib Viatris u kobiet w ciąży.

Podczas stosowania leku Palbociclib Viatris należy unikać zajścia w ciążę.

Jeśli istnieje możliwość, że pacjentka lub partnerka pacjenta może zajść w ciążę, należy omówić z lekarzem sposoby antykoncepcji.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Kobiety w wieku rozrodczym, które przyjmują ten lek, lub ich partnerzy płci męskiej powinni stosować odpowiednie metody antykoncepcji (np. podwójne zabezpieczenie, takie jak prezerwatywa i krążek maciczny). Metody te należy stosować w trakcie leczenia i przez co najmniej 3 tygodnie (kobiety) lub 14 tygodni (mężczyźni) po jej zakończeniu.

Karmienie piersią

Pacjentki otrzymujące lek Palbociclib Viatris nie powinny karmić piersią. Nie wiadomo, czy lek Palbociclib Viatris przenika do mleka ludzkiego.

Płodność

Palbociclib może zmniejszać płodność u mężczyzn.

Z tego względu przed rozpoczęciem przyjmowania leku Palbociclib Viatris mężczyznom zaleca się rozważenie oddania i przechowywania nasienia.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Bardzo często występującym działaniem niepożądanym leku Palbociclib Viatris jest zmęczenie. Należy zachować szczególną ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn w przypadku uczucia wyjątkowego zmęczenia.

Palbociclib Viatris zawiera laktozę

Lek zawiera laktozę (znajdującą się w mleku i produktach mlecznych). Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

3. Jak przyjmować lek Palbociclib Viatris

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka leku Palbociclib Viatris to 125 mg podawane raz na dobę przez 3 tygodnie, po których następuje 1 tydzień przerwy bez przyjmowania leku Palbociclib Viatris. Lekarz poinformuje pacjenta, ile tabletek leku Palbociclib Viatris należy przyjąć.

Jeśli podczas stosowania leku Palbociclib Viatris u pacjenta wystąpią niektóre działania niepożądane (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”), lekarz może zmniejszyć dawkę leku, a nawet tymczasowo lub całkowicie przerwać leczenie. Dawka może być zmniejszona do innej dostępnej mocy leku: 100 mg lub 75 mg.

Lek Palbociclib Viatris należy przyjmować raz na dobę o tej samej porze, z pokarmem lub bez pokarmu.

Tabletki należy połykać w całości, popijając szklanką wody. Tabletek nie wolno żuć ani rozkruszać. Przed połknięciem nie wolno ich przełamywać. Nie należy przyjmować tabletki, jeśli jest pęknięta, rozkruszona lub została w jakikolwiek inny sposób uszkodzona.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Palbociclib Viatris

W przypadku przyjęcia za dużej dawki leku Palbociclib Viatris należy natychmiast zgłosić się do lekarza lub szpitala. Konieczna może być natychmiastowa pomoc medyczna.

Należy zabrać ze sobą tę ulotkę oraz opakowanie leku i pokazać lekarzowi udzielającemu pomocy.

Pominięcie przyjęcia leku Palbociclib Viatris

W razie pominięcia dawki leku lub wystąpienia wymiotów, kolejną dawkę leku należy przyjąć zgodnie z ustalonym schematem dawkowania. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej tabletki.

Przerwanie przyjmowania leku Palbociclib Viatris

Nie wolno przerywać przyjmowania leku Palbociclib Viatris, chyba że lekarz zaleci inaczej.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z następujących objawów należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem:

- gorączka, dreszcze, osłabienie, duszność, krwawienie lub łatwe powstawanie siniaków mogące być oznaką ciężkich zaburzeń krwi,
- trudności w oddychaniu, suchy kaszel lub ból w klatce piersiowej mogące być oznaką zapalenia płuc,
- bolesny obrzęk nogi, ból w klatce piersiowej, duszność, przyspieszony oddech lub przyspieszone bicie serca, ponieważ mogą to być objawy zakrzepów krwi w żyłach (które mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób).

Inne działania niepożądane związane z przyjmowaniem leku Palbociclib Viatris mogą obejmować:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

- Zakażenia
- Zmniejszenie liczby białych krwinek, czerwonych krwinek lub płytek krwi

- Uczucie zmęczenia
- Zmniejszenie apetytu
- Zapalenie jamy ustnej i warg, nudności, wymioty, biegunka
- Wysypka
- Wypadanie włosów
- Osłabienie
- Gorączka
- Nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych
- Suchość skóry

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 osoby na 10):

- Gorączka ze zmniejszeniem liczby białych krwinek we krwi (neutropenia z gorączką)
- Niewyraźne widzenie, zwiększone łzawienie, zespół suchego oka
- Zaburzenia smaku
- Krwawienie z nosa
- Zaczerwienienie, ból, łuszczenie się skóry, obrzęk i tworzenie się pęcherzy na dłoniach i (lub) podszwach stóp (zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej)
- Nieprawidłowy wynik badania krwi, świadczący o zaburzeniach czynności nerek (zwiększone stężenie kreatyniny we krwi)

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 osoby na 100):

- Stan zapalny skóry objawiający się czerwonymi, łuszczącymi się plamami, w przebiegu którego może wystąpić ból stawów i gorączka (toczeń rumieniowaty skórny).
- Reakcja skórna, powodująca czerwone plamy lub plamy na skórze, mogące wyglądać jak tarcza lub „tarcza strzelnicza” z ciemnoczerwonym środkiem otoczonym jaśniejszymi czerwonymi pierścieniami (rumień wielopostaciowy).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [Załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Palbociclib Viatrix

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze i pudełku po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się, że opakowanie jest uszkodzone lub widoczne są ślady otwierania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Palbociclib Viatris

- Substancją czynną leku jest palbocyklib. Lek Palbociclib Viatris tabletki powlekane dostępny jest w różnych dawkach:
 - Palbociclib Viatris 75 mg tabletki powlekane: każda tabletki zawiera 75 mg palbocyklibu.
 - Palbociclib Viatris 100 mg tabletki powlekane: każda tabletki zawiera 100 mg palbocyklibu.
 - Palbociclib Viatris 125 mg tabletki powlekane: każda tabletki zawiera 125 mg palbocyklibu.
- Pozostałe składniki to:
Rdzeń tabletki: celuloza mikrokrystaliczna, laktoza jednowodna, krospowidon, kwas askorbinowy, krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian (patrz punkt 2 „Palbociclib Viatris zawiera laktozę”).

Otoczka:

Palbociclib Viatris 75 mg: hypromeloza (E464), tytanu dwutlenek (E171), triacetyna (E1518), żelaza tlenek czerwony (E172), żelaza tlenek czarny (E172).

Palbociclib Viatris 100 mg: hypromeloza (E464), tytanu dwutlenek (E171), triacetyna (E1518), indygo karmin (E132), żelaza tlenek żółty (E172).

Palbociclib Viatris 125 mg: hypromeloza (E464), tytanu dwutlenek (E171), triacetyna (E1518), żelaza tlenek czerwony (E172), żelaza tlenek czarny (E172).

Jak wygląda lek Palbociclib Viatris i co zawiera opakowanie

Palbociclib Viatris 75 mg tabletki powlekane

Okrągłe, fioletowe tabletki powlekane, obustronnie wypukłe, ze ściętą krawędzią, o średnicy około 9,6 mm z wytłoczoną literą „V” z jednej strony tabletki i napisem „PL1” z drugiej.

Palbociclib Viatris 100 mg tabletki powlekane

Owalne, zielone tabletki powlekane, obustronnie wypukłe, ze ściętą krawędzią, o wymiarach około 14,4 mm x 7,4 mm z wytłoczoną literą „V” z jednej strony tabletki i napisem „PL2” z drugiej.

Palbociclib Viatris 125 mg tabletki powlekane

Owalne, fioletowe tabletki powlekane, obustronnie wypukłe, ze ściętą krawędzią, o wymiarach około 15,5 mm x 8,4 mm z wytłoczoną literą „V” z jednej strony tabletki i napisem „PL3” z drugiej.

Zawartość opakowania

Lek Palbociclib Viatris 75 mg, 100 mg i 125 mg jest dostępny w:

- Blistrach z OPA/Aluminium/PVC/Aluminium zawierających po 21 lub 63 tabletki; blistrach jednodawkowych OPA/Aluminium/PVC/Aluminium zawierających po 21 × 1 lub 63 × 1 tabletek oraz w blistrach kalendarzowych zawierających po 21 tabletek.
- Białej, nieprzezroczystej butelce z HDPE z białą, nieprzezroczystą, zabezpieczającą przed otwarciem przez dzieci zakrętką polipropylenową, aluminiowym uszczelnieniem indukcyjnym ze środkiem pochłaniającym wilgoć, zawierających po 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Viatri Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart

Dublin 15
Co. Dublin
Irlandia

Wytwórca

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Viatrix
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva*

Viatrix UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark*

Viatrix ApS
Tlf.: +45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

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

Eesti*

Viatrix OÜ
Tel: + 372 6363 052

Norge*

Viatrix AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatrix Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich*

Viatrix Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

España

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

Polska

Viatrix Healthcare Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

France*

Viatrix Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

Hrvatska

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

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Ireland

Viatriis Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland*

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Latvija*

Viatriis SIA
Tel: +371 676 055 80

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland*

Viatriis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige*

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.