

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Palbociclib Viatris 75 mg filmom obalené tablety
Palbociclib Viatris 100 mg filmom obalené tablety
Palbociclib Viatris 125 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Palbociclib Viatris 75 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 75 mg palbociklibu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 60 mg laktózy (ako monohydrát).

Palbociclib Viatris 100 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg palbociklibu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 80 mg laktózy (ako monohydrát).

Palbociclib Viatris 125 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 125 mg palbociklibu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 101 mg laktózy (ako monohydrát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Palbociclib Viatris 75 mg filmom obalené tablety

Fialová, filmom obalená, okrúhla, bikonvexná tableta so skosenými hranami a priemerom približne 9,6 mm s vyrazeným označením „V“ na jednej strane tablety a „PL1“ na druhej strane.

Palbociclib Viatris 100 mg filmom obalené tablety

Zelená, filmom obalená, oválna, bikonvexná tableta so skosenými hranami s rozmermi približne 14,4 mm × 7,4 mm s vyrazeným označením „V“ na jednej strane tablety a „PL2“ na druhej strane.

Palbociclib Viatris 125 mg filmom obalené tablety

Fialová, filmom obalená, oválna, bikonvexná tableta so skosenými hranami s rozmermi približne 15,5 mm × 8,4 mm s vyrazeným označením „V“ na jednej strane tablety a „PL3“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Palbociclib Viatris je určený na liečbu lokálne pokročilého alebo metastázujúceho karcinómu prsníka pozitívneho na hormonálne receptory (HR) a negatívneho na prítomnosť receptora pre ľudský epidermálny rastový faktor 2 (HER2):

- v kombinácii s inhibítorom aromatáz,
- v kombinácii s fulvestrantom u žien, ktoré predtým podstúpili endokrinnú liečbu (pozri časť 5.1).

U pre- alebo perimenopauzálnych žien sa musí endokrinná liečba kombinovať s agonistom hormónu uvoľňujúceho luteinizačný hormón (*luteinizing hormone-releasing hormone, LHRH*).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu s Palbociclibom Viatris musí začať a viesť lekár, ktorý má skúsenosti s podávaním protinádorových liekov.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 125 mg palbociklibu jedenkrát denne počas 21 po sebe nasledujúcich dní, po ktorých nasleduje 7 dní bez liečby (schéma 3/1), aby sa zavšíl úplný 28-dňový cyklus. Liečba pomocou Palbociclibu Viatris by mala pokračovať tak dlho, kým má pacient z liečby klinický prínos alebo kým nedôjde k neprijateľnej toxicite.

Pri súbežnom podávaní s palbociklibom musí byť inhibítor aromatáz podávaný podľa schémy dávkovania uvedenej v súhrne charakteristických vlastností lieku. Liečba pre/perimenopauzálnych žien kombináciou palbociklib plus inhibítor aromatáz sa vždy musí kombinovať s agonistom LHRH (pozri časť 4.4).

Pri súbežnom podávaní s palbociklibom je odporúčaná dávka fulvestrantu 500 mg podávaných intramuskulárne v 1., 15. a 29. deň a potom jedenkrát mesačne. Pozrite si súhrn charakteristických vlastností lieku fulvestrant. Pred začiatkom liečby kombináciou palbociklib plus fulvestrant a počas jej trvania musia byť pre/perimenopauzálné ženy liečené agonistom LHRH podľa miestnej klinickej praxe.

Pacientov je potrebné poučiť, aby užívali svoju dávku každý deň v približne rovnakom čase. Ak pacient vracia alebo vynechá dávku, v tento deň nesmie užiť dávku navyše. Nasledujúca predpísaná dávka by sa mala užiť v zvyčajnom čase.

Úpravy dávkovania

Úpravy dávkovania Palbociclibu Viatris sa odporúčajú podľa individuálnej bezpečnosti a znášanlivosti.

Manažment niektorých nežiaducich reakcií môže vyžadovať dočasné prerušenia/oneskorenia dávok a/alebo zníženia dávok či trvalé ukončenie liečby, ako uvádzajú schémy znižovania dávky v tabuľkách 1, 2 a 3 (pozri časti 4.4 a 4.8).

Tabuľka 1. Odporúčané úpravy dávok Palbociclibu Viatris s ohľadom na nežiaduce reakcie

Úroveň dávky	Dávka
Odporúčaná dávka	125 mg/deň
Prvé zníženie dávky	100 mg/deň
Druhé zníženie dávky	75 mg/deň*

*Ak je potrebné ďalšie zníženie dávky pod 75 mg/deň, ukončíte liečbu.

Celkový krvný obraz by sa mal sledovať pred začiatkom liečby Palbociclibom Viatris a na začiatku každého cyklu, ako aj 15. deň prvých 2 cyklov a podľa klinickej indikácie.

U pacientov, u ktorých sa vyskytne v prvých 6 cykloch neutropénia maximálne stupňa 1 alebo 2, sa má sledovať celkový krvný obraz pre nasledujúce cykly každé 3 mesiace, pred začiatkom cyklu a podľa klinickej indikácie.

Pre podanie Palbociclibu Viatris sa odporúčajú absolútne počty neutrofilov (*absolute neutrophil count, ANC*) $\geq 1\,000/\text{mm}^3$ a počty krvných doštičiek $\geq 50\,000/\text{mm}^3$.

Tabuľka 2. Úpravy dávok a manažment liečby Palbociclibom Viatris – hematologická toxicita

Stupeň podľa CTCAE	Úpravy dávok
Stupeň 1 alebo 2	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Stupeň 3 ^a	<p><u>1. deň cyklu:</u> Prerušite podávanie Palbociclibu Viatris do zlepšenia na stupeň ≤ 2 a zopakujte vyšetrenie celkového krvného obrazu v priebehu 1 týždňa. Pri zlepšení na stupeň ≤ 2 začnite ďalší cyklus s rovnakou dávkou.</p> <p><u>15. deň prvých 2 cyklov:</u> Pokiaľ je na 15. deň prítomný stupeň 3, pokračujte v podávaní Palbociclibu Viatris v súčasnej dávke do konca cyklu a zopakujte celkový krvný obraz na 22. deň. Pokiaľ je na 22. deň prítomný stupeň 4, pozrite si nižšie uvedené odporúčania pre úpravy dávok pre stupeň 4.</p> <p>Zvážte zníženie dávky v prípadoch predĺženého (> 1 týždeň) zotavovania z neutropénie stupňa 3 alebo recidívy neutropénie stupňa 3 v 1. deň nasledujúcich cyklov.</p>
ANC stupňa 3 ^b ($< 1\ 000$ až $500/\text{mm}^3$) + horúčka $\geq 38,5$ °C a/alebo infekcia	<p>Kedykoľvek: Prerušite podávanie Palbociclibu Viatris do zlepšenia na stupeň ≤ 2. Pokračujte v podávaní nasledujúcou nižšou dávkou.</p>
Stupeň 4 ^a	<p>Kedykoľvek: Prerušite podávanie Palbociclibu Viatris do zlepšenia na stupeň ≤ 2. Pokračujte v podávaní nasledujúcou nižšou dávkou.</p>

Stupne podľa CTCAE 4.0

ANC = absolútny počet neutrofilov; CTCAE = Všeobecné kritériá pre terminológiu nežiaducich udalostí; LLN = dolný limit normy

^a Tabuľka sa vzťahuje na všetky hematologické nežiaduce reakcie okrem lymfopénie (pokiaľ nie je spojená s klinickými udalosťami, napr. oportúnnymi infekciami).

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

Tabuľka 3. Úpravy dávok a manažment liečby Palbociclibom Viatris – nehematologická toxicita

Stupeň podľa CTCAE	Úpravy dávok
Stupeň 1 alebo 2	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Stupeň ≥ 3 nehematologickej toxicity (ak pretrváva napriek medicínskej liečbe)	<p>Prerušite podávanie, kým sa príznaky nezlepšia na:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stupeň ≤ 1; • stupeň ≤ 2 (ak sa nepredpokladá bezpečnostné riziko pre pacienta). <p>Pokračujte v podávaní nasledujúcou nižšou dávkou.</p>

Stupne podľa CTCAE 4.0

CTCAE = Všeobecné kritériá pre terminológiu nežiaducich udalostí

Liečba s Palbociclibom Viatris sa má natrvalo ukončiť u pacientov so závažným intersticiálnym ochorením pľúc (*interstitial lung disease*, *ILD*)/pneumonitídou (pozri časť 4.4).

Osobitné skupiny pacientov

Starší

U pacientov vo veku ≥ 65 rokov nie je potrebná žiadna úprava dávkovania Palbociclibu Viatris (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre A a B) nie je potrebná žiadna úprava dávkovania Palbociclibu Viatris. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre C) je odporúčané dávkovanie Palbociclibu Viatris 75 mg jedenkrát denne podľa schémy 3/1 (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek sa nevyžaduje žiadna úprava dávkovania Palbociclibu Viatris (klírens kreatinínu [CrCl] \geq 15 ml/min). Ohľadom pacientov vyžadujúcich hemodialýzu nie je dostupný dostatok údajov, aby bolo možné poskytnúť akékoľvek odporúčania na úpravu dávkovania v tejto skupine pacientov (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Použitie Palbociclibu Viatris na liečbu karcinómu prsníka sa netýka pediatrickej populácie. Účinnosť Palbociclibu Viatris u detí a dospievajúcich vo veku < 18 rokov nebola preukázaná. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v časti 4.8, 5.1 a 5.2.

Spôsob podávania

Palbociclib Viatris je na perorálne použitie. Tablety sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2). Palbociclib sa nesmie užívať s grapefruitom alebo grapefruitovým džúsom (pozri časť 4.5).

Tablety Palbociclibu Viatris sa musia prehĺtať celé (pred prehĺtnutím sa nesmú žuť, drviť alebo rozdeliť). Nesmie sa užiť žiadna tableta, ktorá je zlomená, prasknutá alebo inak porušená.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Podávanie prípravkov obsahujúcich ľubovník bodkovaný (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pre/perimenopauzálne ženy

Pri podávaní palbociclibu v kombinácii s inhibítorom aromatáz u pre/perimenopauzálnych žien je povinná ablácia vaječníkov alebo supresia agonistom LHRH kvôli mechanizmu účinku inhibítorov aromatáz. Palbociclib v kombinácii s fulvestrantom u pre/perimenopauzálnych žien sa študoval len v kombinácii s agonistom LHRH.

Kritické viscerálne postihnutie

Účinnosť a bezpečnosť palbociclibu sa neštudovala u pacientov s kritickým viscerálnym postihnutím (pozri časť 5.1).

Hematologické poruchy

U pacientov, u ktorých sa objaví neutropénia stupňa 3 alebo 4, sa odporúča prerušenie dávkovania, zníženie dávky alebo oneskorenie začiatku liečebného cyklu. Musia byť náležite sledovaní (pozri časti 4.2 a 4.8).

Intersticiálne ochorenie pľúc/pneumonitída

U pacientov liečených palbociclibom v kombinácii s endokrinnou terapiou môže dôjsť k závažnému, život ohrozujúcemu alebo smrteľnémuILD a/alebo pneumonitíde.

V rámci klinických skúšaní (PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3) boli u 1,4 % pacientov

liečených palbociklibom hlásené prípady ILD/pneumonitídy akéhokoľvek stupňa, u 0,1 % 3. stupňa a neboli hlásené žiadne prípady 4. stupňa ani žiadne smrteľné prípady.

Ďalšie prípady ILD/pneumonitídy boli pozorované po uvedení lieku na trh, pričom sa hlásili aj úmrtia (pozri časť 4.8).

Pacienti sa majú sledovať, či sa u nich neobjavujú pľúcne príznaky, ktoré by poukazovali na ILD/pneumonitídu (napr. hypoxia, kašeľ, dyspnoe). U pacientov, u ktorých sa objavia nové alebo u ktorých sa zhoršia respiračné príznaky a existuje podozrenie, že sa u nich vyvinula ILD/pneumonitída, sa má okamžite prerušiť liečba palbociklibom a pacient sa má vyšetriť. Liečba palbociklibom sa má natrvalo ukončiť u pacientov so závažným ILD alebo s pneumonitídou (pozri časť 4.2).

Infekcie

Keďže palbociklib má myelosupresívne vlastnosti, môže u pacientov vytvoriť predispozíciu k infekcii.

V randomizovaných klinických skúšaní bola u pacientov liečených palbociklibom v porovnaní s pacientmi liečenými v príslušnom porovnávacom ramene hlásená zvýšená frekvencia infekcií. Infekcie stupňa 3 a 4 sa objavili u 5,6 %, resp. 0,9 % pacientov liečených palbociklibom v akejkolvek kombinácii (pozri časť 4.8).

U pacientov je potrebné sledovať prejavy a príznaky infekcie a liečiť ich, ak to vyžaduje klinický stav (pozri časť 4.2).

Lekár by mal informovať pacientov o tom, aby ihneď hlásili akékoľvek horúčkové stavy.

Venóznym tromboembolizmus

U pacientov liečených palbociklibom boli hlásené venózne tromboembolické udalosti (pozri časť 4.8). U pacientov je potrebné sledovať prejavy a príznaky hlbokaj žilovej trombózy a pľúcnej embólie a liečiť ich, ak to vyžaduje klinický stav.

Porucha funkcie pečene

Palbociklib sa má podávať opatrne pacientom so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene, s dôsledným sledovaním prejavov toxicity (pozri časti 4.2 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Palbociklib sa má podávať opatrne pacientom so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek, s dôsledným sledovaním prejavov toxicity (pozri časti 4.2 a 5.2).

Súbežná liečba inhibítormi alebo induktormi CYP3A4

Silné inhibítory CYP3A4 môžu viesť k zvýšenej toxicite (pozri časť 4.5). Počas liečby palbociklibom sa treba vyhnúť súbežnému užívaniu silných inhibítorov CYP3A. Súbežné podávanie sa môže zväziť len po dôkladnom zhodnotení možných prínosov a rizík. Ak sa súbežnému podaniu inhibítora CYP3A nedá vyhnúť, znížte dávku palbociklibom na 75 mg jedenkrát denne. Keď sa ukončí podávanie silného inhibítora, má sa zvýšiť dávka palbociklibu (po 3 – 5 polčasoch rozpadu inhibítora) na dávku užívanú pred začiatkom podávania silného inhibítora CYP3A (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie induktorov CYP3A môže viesť k zníženej expozícii palbociklibu a následne k riziku zníženia účinnosti. Preto je potrebné vyhýbať sa súbežnému podávaniu palbociklibu so silnými induktormi CYP3A4. Pri súbežnom podávaní palbociklibu so stredne silnými induktormi CYP3A sa nevyžadujú žiadne úpravy dávkovania (pozri časť 4.5).

Ženy vo fertilnom veku alebo ich partneri

Ženy vo fertilnom veku alebo partneri žien vo fertilnom veku musia počas užívania palbociklibu používať vysokoúčinnú metódu antikoncepcie (pozri časť 4.6).

Laktóza

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Palbociklib sa primárne metabolizuje pomocou CYP3A a sulfotransferázovým (SULT) enzýmom SULT2A1.

In vivo je palbociklib slabým, od času závislým inhibítorom CYP3A.

Účinky iných liekov na farmakokinetiku palbociklibu

Účinok inhibítorov CYP3A

Súbežné podávanie viacerých 200 mg dávok itrakonazolu s jednou 125 mg dávkou palbociklibu zvýšilo celkovú expozíciu palbociklibu (AUC_{inf}) a maximálnu koncentráciu (C_{max}) o približne 87 %, resp. 34 %, v porovnaní s jednou 125 mg dávkou palbociklibu podanou samostatne.

Súbežnému užívaniu silných inhibítorov CYP3A vrátane, ale nie výlučne, klaritromycínu, indinaviru, itrakonazolu, ketokonazolu, lopinaviru/ritonaviru, nefazodónu, nelfinaviru, posakonazolu, sachinaviru, telapreviru, telitromycínu, vorikonazolu a grapefruitu alebo grapefruitovej šťavy sa má vyhnúť (pozri časti 4.2 a 4.4).

Pri slabých a stredne silných inhibítoroch CYP3A nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.

Účinok induktorov CYP3A

Súbežné podávanie viacerých 600 mg dávok rifampicínu s jednou 125 mg dávkou palbociklibu znížilo AUC_{inf} a C_{max} palbociklibu o približne 85 %, resp. 70 %, v porovnaní s jednou 125 mg dávkou palbociklibu podanou samostatne.

Súbežnému používaniu silných induktorov CYP3A vrátane, ale nie výlučne, karbamazepínu, enzalutamidu, fenytoínu, rifampicínu a ľubovníka bodkovaného sa má vyhnúť (pozri časti 4.3 a 4.4).

Súbežné podávanie viacerých 400 mg dávok modafinilu, stredne silného induktora CYP3A, s jednou 125 mg dávkou palbociklibu znížilo AUC_{inf} a C_{max} palbociklibu o približne 32 %, resp. 11 %, v porovnaní s jednou 125 mg dávkou palbociklibu podanou samostatne. Pri súbežnom podávaní so stredne silnými induktormi CYP3A sa nevyžadujú žiadne úpravy dávkovania (pozri časť 4.4).

Účinok látok redukujúcich kyseliny

Súbežné podávanie viacerých dávok inhibítora protónovej pumpy (PPI) rabeprazolu s jednou 125 mg tabletou palbociklibu nalačno nemalo žiadny vplyv na rýchlosť a rozsah absorpcie palbociklibu v porovnaní s jednou samostatne podanou 125 mg tabletou palbociklibu.

Vzhľadom na nižší účinok antagonistov H₂-receptora a lokálnych antacid na pH žalúdka v porovnaní s PPI sa neočakáva žiadny klinicky významný účinok antagonistov H₂-receptora alebo lokálnych antacid na expozíciu palbociklibu.

Účinok palbociklibu na farmakokinetiku iných liekov

Palbociklib v rovnovážnom stave pri dennom podávaní v dávke 125 mg je slabý, od času závislý inhibítor CYP3A. Súbežné podávanie viacerých dávok palbociklibu s midazolamom v porovnaní s podaním samotného midazolamu zvýšilo hodnoty AUC_{inf} a C_{max} midazolamu o 61 %, resp. 37 %.

Dávku citlivých substrátov CYP3A s úzkym terapeutickým indexom (napr. alfentanil, cyklosporín, dihydroergotamín, ergotamín, everolimus, fentanyl, pimozid, chinidín, sirolimus a takrolimus) môže byť potrebné pri súbežnom podávaní s palbociklibom znížiť, pretože palbociklib môže zvýšiť ich expozíciu.

Liekové interakcie medzi palbociklibom a letrozolom

Údaje z klinického skúšania, z časti hodnotiacej liekové interakcie u pacientov s karcinómom prsníka, ukázali, že medzi palbociklibom a letrozolom nedochádzalo pri ich súbežnom podávaní k žiadnym liekovým interakciám.

Účinok tamoxifénu na expozíciu palbociklibu

Údaje z klinického skúšania liekových interakcií u zdravých mužských účastníkov ukázali, že expozície palbociklibu boli porovnateľné pri podaní jednej dávky palbociklibu súbežne s viacerými dávkami tamoxifénu a podaní samostatnej dávky palbociklibu.

Liekové interakcie medzi palbociklibom a fulvestrantom

Údaje z klinického skúšania u pacientov s karcinómom prsníka ukázali, že pri súbežnom podávaní týchto 2 liekov nedochádzalo medzi palbociklibom a fulvestrantom k žiadnym klinicky významným liekovým interakciám.

Liekové interakcie medzi palbociklibom a perorálnou antikoncepciou

Neuskutočnili sa žiadne interakčné klinické skúšania palbociklibu s perorálnou antikoncepciou (pozri časť 4.6).

In vitro štúdie s prenášačmi

Na základe údajov *in vitro* sa predpokladá, že palbociklib inhibuje prenos sprostredkovaný črevným P-glykoproteínom (P-gp) a proteínom spôsobujúcim rezistenciu karcinómu prsníka (*breast cancer resistance protein*, BCRP). Preto môže podávanie palbociklibu s liekmi, ktoré sú substrátmi P-gp (napr. digoxín, dabigatrán, kolchicín) alebo BCRP (napr. pravastatín, rosuvastatín, fluvastatín, sulfasalazín), zvýšiť ich liečebný účinok a nežiaduce reakcie. Na základe *in vitro* údajov môže palbociklib inhibovať príjmový prenášač organických kationov OCT1 a potom môže zvýšiť expozíciu liekových substrátov tohto prenášača (napr. metformínu).

Liekové interakcie medzi palbociklibom a statínmi

Súbežné užívanie palbociklibu so statínmi, ktoré sú substrátmi CYP3A4 a/alebo BCRP, môže zvyšovať riziko rabdomyolýzy z dôvodu zvýšenej plazmatickej koncentrácie statínov. Po súbežnom podávaní palbociklibu so simvastatínom alebo atorvastatínom boli hlásené prípady rabdomyolýzy vrátane smrteľných prípadov.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a u žien

Ženy vo fertilnom veku, ktoré užívajú tento liek, alebo ich partneri mužského pohlavia musia používať adekvátne metódy antikoncepcie (napr. dvojbariérová antikoncepcia) počas liečby a po dokončení liečby u žien aspoň 3 týždne alebo u mužov 14 týždňov (pozri časť 4.5).

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití palbociklibu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Palbociklib sa neodporúča užívať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu.

Dojčenie

Nevykonali sa žiadne štúdie u ľudí ani zvierat, ktoré by hodnotili účinok palbociklibu na tvorbu mlieka, jeho prítomnosť v materskom mlieku alebo jeho účinky na dojčené dieťa. Nie je známe, či sa palbociklib vylučuje do ľudského mlieka. Pacientky užívajúce palbociklib by nemali dojčiť.

Fertilita

V predklinických reprodukčných štúdiách sa nepreukázali žiadne účinky na estrálny cyklus (samice potkana) ani na párenie či fertilitu u potkanov (samce aj samice). Neexistujú však klinické údaje o fertilitu u ľudí. Na základe nálezov na mužských reprodukčných orgánoch (degenerácia seminiformných tubulov v semenníkoch, epididymálna hypospermia, znížená pohyblivosť a hustota spermií a znížená sekrécia prostaty) v neklinických štúdiách bezpečnosti môže byť liečbou palbociklibom narušená mužská plodnosť (pozri časť 5.3).

Preto by mali muži pred začiatkom liečby palbociklibom zvážiť konzerváciu spermií.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Palbociklib má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Palbociklib však môže spôsobovať únavu a pacienti majú byť opatrní pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Celkový bezpečnostný profil palbociklibu vychádza zo súhrnných údajov od 872 pacientov, ktorí boli liečení palbociklibom v kombinácii s endokrinnou liečbou (N = 527 v kombinácii s letrozolom a N = 345 v kombinácii s fulvestrantom) v randomizovaných klinických skúšaniach u pacientov s HR-pozitívnym, HER2-negatívnym pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka.

Najčastejšie ($\geq 20\%$) nežiaduce reakcie akéhokoľvek stupňa hlásené u pacientov užívajúcich palbociklib v randomizovaných klinických skúšaniach boli neutropénia, infekcie, leukopénia, únava, nauzea, stomatitída, anémia, hnačka, alopecia a trombocytopenia. Najčastejšie ($\geq 2\%$) nežiaduce reakcie na palbociklib stupňa ≥ 3 boli neutropénia, leukopénia, infekcie, anémia, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (AST), únava a zvýšená hladina alanínaminotransferázy (ALT).

V randomizovaných klinických skúšaniach došlo u 38,4 % pacientov liečených palbociklibom bez ohľadu na kombináciu k zníženiu dávky alebo úprave dávky z dôvodu nežiaducej reakcie na liek.

V randomizovaných klinických skúšaniach došlo u 5,2 % pacientov liečených palbociklibom bez ohľadu na kombináciu k trvalému prerušeniu liečby z dôvodu nežiaducej reakcie na liek.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V tabuľke 4 sú uvedené nežiaduce reakcie zo súhrnného súboru údajov z 3 randomizovaných klinických skúšaní. Medián trvania liečby palbociklibom založený na súhrnnom súbore údajov v čase finálnej analýzy celkového prežívania (*overall survival*, OS) bol 14,8 mesiacov.

V tabuľke 5 sú uvedené laboratórne odchýlky pozorované v súhrnných súboroch údajov z 3 randomizovaných klinických skúšaní.

Nežiaduce reakcie sú uvedené v kategóriách podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. Kategórie frekvencií sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) a menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$). Pri každej skupine frekvencie sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 4. Nežiaduce reakcie založené na súhrnnom súbore údajov z 3 randomizovaných klinických skúšaní (N = 872) a na skúsenostiach po uvedení lieku na trh

Trieda orgánových systémov Frekvencia Preferovaný termín^a (PT)	Všetky stupne n (%)	Stupeň 3 n (%)	Stupeň 4 n (%)
Infekcie a nákazy <i>Veľmi časté</i> Infekcie ^b	516 (59,2)	49 (5,6)	8 (0,9)
Poruchy krvi a lymfatického systému <i>Veľmi časté</i> Neutropénia ^c Leukopénia ^d Anémia ^e Trombocytopénia ^f <i>Časté</i> Febrilná neutropénia	716 (82,1) 424 (48,6) 258 (29,6) 194 (22,2) 12 (1,4)	500 (57,3) 254 (29,1) 45 (5,2) 16 (1,8) 10 (1,1)	97 (11,1) 7 (0,8) 2 (0,2) 4 (0,5) 2 (0,2)
Poruchy metabolizmu a výživy <i>Veľmi časté</i> Znížená chuť do jedla	152 (17,4)	8 (0,9)	0 (0,0)
Poruchy nervového systému <i>Časté</i> Dysgeúzia	79 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Poruchy oka <i>Časté</i> Rozmazané videnie Zvýšené slzenie Suché oko	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)
Poruchy ciev <i>Časté</i> Venóznym tromboembolizmus ^j	28 (3,2)	11 (1,3)	7 (0,8)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína <i>Časté</i> Epistaxa ILD/pneumonitída ⁱ	77 (8,8) 12 (1,4)	0 (0,0) 1 (0,1)	0 (0,0) 0 (0,0)
Poruchy gastrointestinálneho traktu <i>Veľmi časté</i> Stomatitída ^g Nauzea Hnačka Vracanie	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)

Trieda orgánových systémov Frekvencia Preferovaný termín^a (PT)	Všetky stupne n (%)	Stupeň 3 n (%)	Stupeň 4 n (%)
Poruchy kože a podkožného tkaniva			
<i>Veľmi časté</i>			
Vyrážka ^h	158 (18,1)	7 (0,8)	0 (0,0)
Alopécia	234 (26,8)	N/A	N/A
Suchá koža	93 (10,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Časté</i>			
Syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie	16 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Menej časté</i>			
Kožný lupus erythematosus	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Multiformný erytém	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			
<i>Veľmi časté</i>			
Únava	362 (41,5)	23 (2,6)	2 (0,2)
Asténia	118 (13,5)	14 (1,6)	1 (0,1)
Pyrexia	115 (13,2)	1 (0,1)	0 (0,0)
Laboratórne a funkčné vyšetrenia			
<i>Veľmi časté</i>			
Zvýšená hladina ALT	92 (10,6)	18 (2,1)	1 (0,1)
Zvýšená hladina AST	99 (11,4)	25 (2,9)	0 (0,0)
<i>Časté</i>			
Zvýšená hladina kreatinínu v krvi	57 (6,5)	3 (0,3)	2 (0,2)

ALT = alanínaminotransferáza; AST = aspartátaminotransferáza; ILD = intersticiálne ochorenie pľúc; N/n = počet pacientov; N/A = neaplikovateľné

^a PT sú uvedené podľa MedDRA 17.1.

^b Infekcie zahŕňajú všetky preferované termíny, ktoré sú súčasťou triedy orgánových systémov Infekcie a nákazy.

^c Neutropénia zahŕňa nasledujúce preferované termíny: neutropénia, pokles počtu neutrofilov.

^d Leukopénia zahŕňa nasledujúce preferované termíny: leukopénia, pokles počtu bielych krviniek.

^e Anémia zahŕňa nasledujúce preferované termíny: anémia, znížená hladina hemoglobínu, znížený hematokrit.

^f Trombocytopénia zahŕňa nasledujúce preferované termíny: trombocytopénia, znížený počet krvných doštičiek.

^g Stomatitída zahŕňa nasledujúce preferované termíny: aftózna stomatitída, chelitída, glositída, glosodýnia, ulcerácia úst, zápal sliznice, bolesť v ústach, nepríjemný pocit v orofaryngu, bolesť v orofaryngu, stomatitída.

^h Vyrážka zahŕňa nasledujúce preferované termíny: vyrážka, makulo-papulárna vyrážka, žihľavka, erytémová vyrážka, papulárna vyrážka, dermatitída, akneiformná dermatitída, toxická kožná vyrážka.

ⁱ ILD/pneumonitída zahŕňa akékoľvek hlásené preferované termíny, ktoré sú súčasťou štandardizovaného vyhľadávania v MedDRA (SMQ - *Standardised MedDRA Query*) pre termín Intersticiálne ochorenie pľúc (úzke vyhľadávanie).

^j Venóznym tromboembolizmus zahŕňa nasledovné preferované termíny: pľúcna embólia, embólia, hlboká žilová trombóza, periférna embólia, trombóza.

Tabuľka 5. Laboratórne odchýlky pozorované v súhrnných súboroch údajov z 3 randomizovaných klinických skúšaní (N = 872)

Laboratórne odchýlky	Palbociklib plus letrozol alebo fulvestrant			Porovnávacie ramená *		
	Všetky stupne %	Stupeň 3 %	Stupeň 4 %	Všetky stupne %	Stupeň 3 %	Stupeň 4 %
Znížený počet WBC	97,4	41,8	1,0	26,2	0,2	0,2
Znížený počet neutrofilov	95,6	57,5	11,7	17,0	0,9	0,6
Zvýšená hladina kreatinínu v krvi	95,5	1,6	0,3	86,8	0,0	0,0
Anémia	80,1	5,6	N/A	42,1	2,3	N/A

Laboratórne odchýlky	Palbociklib plus letrozol alebo fulvestrant			Porovnávacie ramená *		
	Všetky stupne %	Stupeň 3 %	Stupeň 4 %	Všetky stupne %	Stupeň 3 %	Stupeň 4 %
Znížený počet trombocytov	65,2	1,8	0,5	13,2	0,2	0,0
Zvýšená hladina AST	55,5	3,9	0,0	43,3	2,1	0,0
Zvýšená hladina ALT	46,1	2,5	0,1	33,2	0,4	0,0

WBC = biele krvinky, *white blood cells*; AST = aspartátaminotransferáza; ALT = alanínaminotransferáza; N = počet pacientov; N/A = neaplikovateľné.

Poznámka: Laboratórne výsledky sú klasifikované podľa stupňa závažnosti NCI CTCAE, verzia 4.0.

* letrozol alebo fulvestrant

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Celkovo bola neutropénia ktoréhokoľvek stupňa hlásená u 716 (82,1 %) pacientov dostávajúcich palbociklib nezávisle od kombinácie, pričom neutropénia stupňa 3 bola hlásená u 500 (57,3 %) pacientov a neutropénia stupňa 4 bola hlásená u 97 (11,1 %) pacientov (pozri tabuľku 4).

V 3 randomizovaných klinických skúšaní medián doby do prvej epizódy neutropénie akéhokoľvek stupňa bol 15 dní (12 – 700 dní) a medián trvania neutropénie stupňa ≥ 3 bol 7 dní.

Febrilná neutropénia bola hlásená u 0,9 % pacientov užívajúcich palbociklib v kombinácii s fulvestrantom a u 1,7 % pacientov užívajúcich palbociklib v kombinácii s letrozolom.

Febrilná neutropénia bola hlásená u približne 2 % pacientov vystavených palbociklibu v celkovom klinickom programe.

Pediatrická populácia

Palbociklib, v kombinácii s chemoterapiou, sa hodnotil u 79 pediatrických pacientov so solídnymi nádormi vrátane r/r Ewingovho sarkómu (EWS) v klinickom skúšaní A5481092 (pozri časť 5.1). Bezpečnostný profil palbociklibu v tejto pediatrickej populácii bol konzistentný so známym bezpečnostným profilom v dospeljej populácii.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

V prípade predávkovania palbociklibom sa môže vyskytnúť gastrointestinálna (napr. nauzea, vracanie) aj hematologická (napr. neutropénia) toxicita, a môže byť potrebné poskytnúť všeobecnú podpornú starostlivosť.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká, inhibítory proteínkinázy, ATC kód: L01EF01.

Mechanizmus účinku

Palbociklib je vysoko selektívny reverzibilný inhibítor cyklín-dependentných kináz (CDK) 4 a 6. Cyklín D1 a CDK4/6 sú súčasťou viacerých signálnych dráh, ktoré vedú k proliferácii buniek.

Farmakodynamické účinky

Prostredníctvom inhibície CDK4/6 palbociklib redukuje bunkovú proliferáciu blokovaním postupu bunky z G1 fázy do S fázy bunkového cyklu. Testovanie palbociklibu na panele molekulárne profilovaných bunkových línií karcinómu prsníka odhalilo vysokú aktivitu proti luminálnemu karcinómu prsníka, najmä ER-pozitívnemu karcinómu prsníka. V testovaných bunkových líniách úbytok retinoblastómu (RB) bol spojený s úbytkom aktivity palbociklibu. V následnom klinickom skúšaní s novými nádorovými vzorkami sa však nepozoroval žiadny vzťah medzi expresiou RB1 a odpoveďou nádoru. Rovnako sa nepozoroval žiadny vzťah pri hodnotení odpovede na palbociklib v *in vivo* modeloch so xenograftmi získanými od pacientov (PDX modely). Dostupné klinické údaje sú uvedené v časti týkajúcej sa klinickej účinnosti a bezpečnosti (pozri časť 5.1).

Elektrofyziológia srdca

Účinok palbociklibu na QT interval korigovaný s ohľadom na interval srdcovej frekvencie (QTc) bol hodnotený s použitím časovo priradeného elektrokardiogramu (EKG) hodnotiaceho zmenu oproti počiatkovej hodnote a príslušné farmakokinetické údaje u 77 pacientov s pokročilým karcinómom prsníka. Palbociklib nepredlžoval nijak klinicky relevantne QTc pri podávaní odporúčanej dávky 125 mg denne (v schéme 3/1).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Randomizované klinické skúšanie PALOMA-2 vo fáze 3: palbociklib v kombinácii s letrozolom

Účinnosť palbociklibu v kombinácii s letrozolom oproti letrozolu plus placebo bola hodnotená v medzinárodnom randomizovanom, dvojito-zaslepenom, placebom kontrolovanom, multicentrickom klinickom skúšaní s paralelnými skupinami u žien s ER-pozitívnym, HER2-negatívnym lokálne pokročilým karcinómom prsníka nevhodným na resekciu alebo rádioterapiu s kuratívnym zámerom alebo metastatickým karcinómom prsníka, ktoré nepodstúpili predchádzajúcu systémovú liečbu ich pokročilého ochorenia.

Celkom 666 žien po menopauze bolo randomizovaných v pomere 2:1 do ramena palbociklib plus letrozol alebo placebo plus letrozol. Boli stratifikované podľa lokalizácie ochorenia (viscerálna oproti neviscerálnej), intervalu bez ochorenia od konca (neo)adjuvantnej liečby po recidívu ochorenia (*de novo* výskyt metastáz oproti ≤ 12 mesiacov oproti > 12 mesiacov) a podľa typu predchádzajúcej (neo)adjuvantnej protinádorovej liečby (predchádzajúca hormonálna liečba oproti žiadnej predchádzajúcej hormonálnej liečbe). Pacientky s pokročilým, symptomatickým, viscerálnym rozsevom metastáz, ktoré mali riziko život ohrožujúcich komplikácií v krátkej dobe (vrátane pacientok s masívnymi nekontrolovanými výpotkami [pleurálny, perikardiálny, peritoneálny], pľúcnou lymfangitídou a viac ako 50 % postihnutím pečene), neboli vhodné pre zaradenie do klinického skúšania.

Pacientky pokračovali v užívaní priradenej liečby, kým nedošlo k objektívnej progresii ochorenia, symptomatickému zhoršeniu, neprijateľnej toxicite, úmrtiu alebo zrušeniu súhlasu podľa toho, čo sa vyskytlo ako prvé.

Prestup z jedného liečebného ramena do druhého nebol povolený.

Rozloženie pacientok podľa vstupných demografických parametrov a prognostických charakteristík medzi ramenami palbociklib plus letrozol a placebo plus letrozol bolo vyvážené. Medián veku pacientok zaradených do tohto klinického skúšania bol 62 rokov (rozsah 28 – 89), 48,3 % pacientok dostávalo chemoterapiu a 56,3 % dostávalo antihormonálnu liečbu v rámci (neo)adjuvantnej liečby pred diagnostikovaním pokročilého karcinómu prsníka, pričom 37,2 % pacientok nedostalo žiadnu predchádzajúcu systémovú liečbu v (neo)adjuvantnom ponímaní.

Väčšina pacientok (97,4 %) mala metastatické ochorenie pri vstupe do klinického skúšania, 23,6 % pacientok malo len postihnutie kostí a 49,2 % pacientok malo viscerálne postihnutie.

Primárnym cieľovým ukazovateľom skúšania bolo prežívanie bez progresie (*progression-free survival*, PFS) podľa hodnotenia skúšajúceho lekára, hodnotené podľa kritérií RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) v1.1. Sekundárne ciele týkajúce sa účinnosti zahŕňali objektívnu odpoveď (*objective response*, OR), hodnotenie klinického prínosu (*clinical benefit rate*, CBR), bezpečnosť a zmenu kvality života (*quality of life*, QoL).

V deň ukončenia zberu údajov 26. februára 2016 klinické skúšanie splnilo svoj primárny cieľ týkajúci sa zlepšenia PFS. Pozorovaná miera rizika (*hazard ratio*, HR) bola 0,576 (95 % interval spoľahlivosti [*confidence interval*, CI]: 0,46; 0,72) v prospech palbociklibu s letrozolom, pričom podľa stratifikovaného log-rank testu bola 1-stranná p-hodnota < 0,000001. Aktualizovaná analýza primárnych a sekundárnych cieľových ukazovateľov bola uskutočnená po ďalších 15 mesiacoch sledovania (dátum ukončenia zberu údajov: 31. mája 2017). Celkovo bolo pozorovaných 405 PFS príhod, 245 príhod (55,2 %) v ramene palbociklib plus letrozol a 160 príhod v porovnávacom ramene (72,1 %).

V tabuľke 6 sú uvedené výsledky účinnosti z klinického skúšania PALOMA-2 pri primárnej a aktualizovanej analýze, ako boli vyhodnotené skúšajúcim lekárom a nezávislou kontrolou.

Tabuľka 6. PALOMA-2 (populácia „s úmyslom liečiť“ [*intent-to-treat*, ITT]) – Výsledky účinnosti založené na primárnych a aktualizovaných dátumoch ukončenia zberu údajov

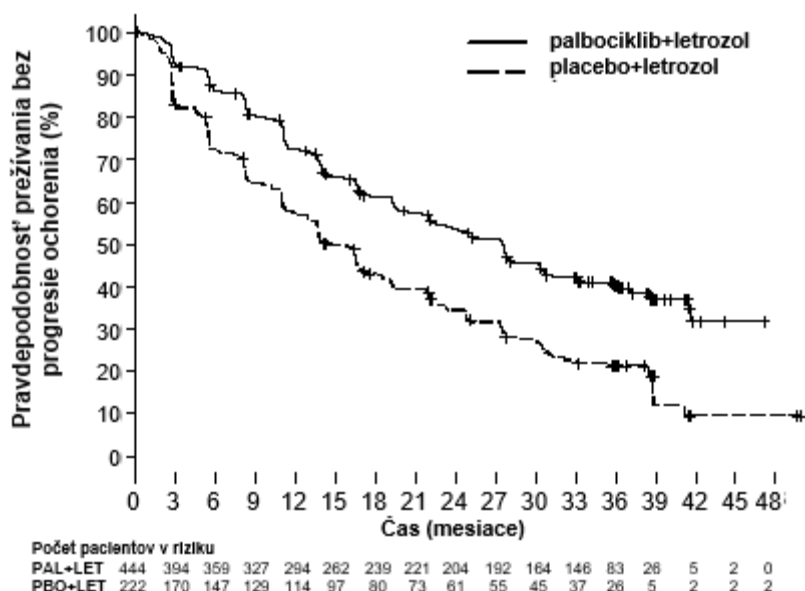
	Primárna analýza (ukončenie zberu údajov 26. februára 2016)		Aktualizovaná analýza (ukončenie zberu údajov 31. mája 2017)	
	Palbociklib plus letrozol (N = 444)	Placebo plus letrozol (N = 222)	Palbociklib plus letrozol (N = 444)	Placebo plus letrozol (N = 222)
Prežívanie bez progresie podľa hodnotenia skúšajúceho lekára				
Počet udalostí (%)	194 (43,7)	137 (61,7)	245 (55,2)	160 (72,1)
Medián PFS [mesiace (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)
Miera rizika [(95 % CI) a p-hodnota]	0,576 (0,463; 0,718); p < 0,000001		0,563 (0,461; 0,687); p < 0,000001	
Prežívanie bez progresie podľa nezávislého hodnotenia				
Počet udalostí (%)	152 (34,2)	96 (43,2)	193 (43,5)	118 (53,2)
Medián PFS [mesiace (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)
Miera rizika (95 % CI) a 1-stranná p-hodnota	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* merateľné ochorenie [% (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 = počet pacientov; CI = interval spoľahlivosti; NE = nie je možné určiť; OR = objektívna odpoveď; CBR = miera klinického prínosu; PFS = prežívanie bez progresie.

* Výsledky sekundárnych cieľových ukazovateľov sú založené na potvrdených a nepotvrdených odpovediach podľa RECIST 1.1.

Kaplanova-Meierova krivka pre PFS vychádzajúca z aktualizovaného dátumu ukončenia zberu údajov 31. mája 2017 je zobrazená nižšie na obrázku 1.

Obrázok 1. Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez progresie ochorenia (hodnotenie skúšajúcim lekárom, populácia „s úmyslom liečiť“) – klinické skúšanie PALOMA-2 (31. mája 2017)



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

Vykonal sa séria vopred špecifikovaných podskupinových analýz PFS na základe prognostických faktorov a vstupných charakteristík, aby sa skúmala vnútorná konzistencia liečebného účinku. Zníženie rizika progresie ochorenia alebo úmrtia v prospech ramena palbociklib plus letrozol bolo pozorované vo všetkých podskupinách pacientok definovaných stratifikačnými faktormi a vstupnými charakteristikami v primárnej a aktualizovanej analýze.

Na základe dátumu ukončenia zberu údajov 31. mája 2017 bolo toto zníženie rizika aj naďalej pozorované v nasledujúcich podskupinách: (1) u pacientok s viscerálnymi metastázami (HR 0,62 [95 % CI: 0,47; 0,81], medián prežívania bez progresie ochorenia [mPFS] 19,3 mesiacov oproti 12,3 mesiacom) alebo bez viscerálnych metastáz (HR 0,50 [95 % CI: 0,37; 0,67], mPFS 35,9 mesiacov oproti 17,0 mesiacom) a (2) u pacientok s iba kostným postihnutím (HR 0,41 [95 % CI: 0,26; 0,63], mPFS 36,2 mesiacov oproti 11,2 mesiacom) alebo s iným ako iba kostným postihnutím (HR 0,62 [95 % CI: 0,50; 0,78], mPFS 24,2 oproti 14,5 mesiacom). Podobne zníženie rizika progresie ochorenia alebo úmrtia v ramene palbociklib plus letrozol bolo pozorované u 512 pacientok, u ktorých bol tumor pozitívny na prítomnosť Rb proteínu pri imunohistochemickom testovaní (*immunohistochemistry*, IHC) (HR 0,543 [95 % CI: 0,433; 0,681], mPFS 27,4 mesiacov oproti 13,7 mesiacov). U 51 pacientok, ktorých tumory boli negatívne na prítomnosť Rb proteínu pri IHC, nebol rozdiel medzi liečebnými ramenami štatisticky významný (HR 0,868 [95 % CI: 0,424; 1,777], mPFS 23,2 mesiacov pre rameno palbociklib plus letrozol oproti 18,5 mesiacov pre rameno placebo plus letrozol.

Ďalšie merania účinnosti (OR a času do odpovede [TTR]) hodnotené v podskupinách pacientok s viscerálnym postihnutím alebo bez neho na základe aktualizovaného dátumu ukončenia zberu údajov 31. mája 2017 sú zobrazené v tabuľke 7.

Tabuľka 7. Výsledky účinnosti u pacientok s viscerálnym alebo neviscerálnym postihnutím z klinického skúšania PALOMA-2 (populácia „s úmyslom liečiť“ [ITT]; dátum ukončenia zberu údajov 31. mája 2017)

	Viscerálne postihnutie		Neviscerálne postihnutie	
	Palbociklib plus letrozol (N = 214)	Placebo plus letrozol (N = 110)	Palbociklib 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, Medián [mesiace (rozsah)]	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 = počet pacientov; CI = interval spoľahlivosti; OR = objektívna odpoveď založená na potvrdených a nepotvrdených odpovediach podľa RECIST 1.1; TTR = čas do prvej odpovede tumoru.

V čase aktualizácie analýz bol medián doby od randomizácie do druhej následnej liečby 38,8 mesiacov v ramene palbociklib + letrozol a 28,8 mesiaca v ramene placebo + letrozol, HR 0,73 (95 % CI: 0,58; 0,91).

Výsledky z finálnej analýzy celkového prežívania (OS) z klinického skúšania PALOMA-2 sú prezentované v tabuľke 8. Pri mediáne doby následného sledovania 90 mesiacov neboli finálne výsledky OS štatisticky významné. Kaplanova-Meierova krivka OS je znázornená na obrázku 2.

Tabuľka 8. PALOMA-2 (populácia „s úmyslom liečiť“) – finálne výsledky týkajúce sa celkového prežívania

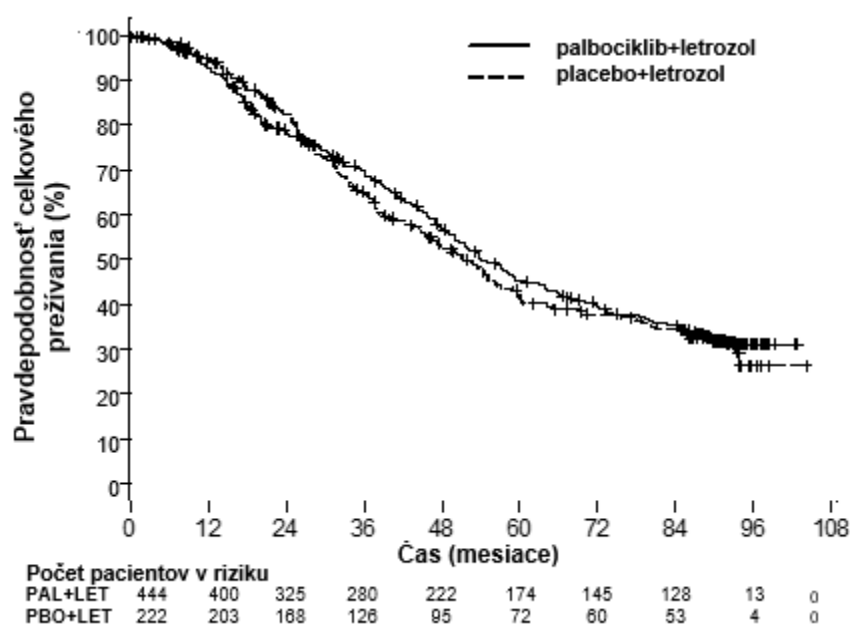
Finálne celkové prežitie (OS) (dátum ukončenia zberu údajov 15. novembra 2021)		
	Palbociklib plus letrozol (N = 444)	Placebo plus letrozol (N = 222)
Počet udalostí (%)	273 (61,5)	132 (59,5)
Počet účastníkov, ktorí sa ďalej sledovali (%)	112 (25,2)	43 (19,4)
Medián OS (mesiace [95 % CI])	53,9 (49,8; 60,8)	51,2 (43,7; 58,9)
Miera rizika (95 % CI) a p-hodnota [†]	0,956 (0,777; 1,177); p = 0,6755 ^{†*}	

CI = interval spoľahlivosti.

* Nie je štatisticky významné.

[†] 2-stranná p-hodnota z log-rank testu stratifikovaná podľa miesta ochorenia (viscerálne vs. neviscerálne) podľa randomizácie.

Obrázok 2. Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania (populácia „s úmyslom liečiť“) – PALOMA-2



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

Randomizované klinické skúšanie PALOMA-3 vo fáze 3: palbociclib v kombinácii s fulvestrantom

Účinnosť palbociclibu v kombinácii s fulvestrantom oproti fulvestrantu s placebom bola hodnotená v medzinárodnom, randomizovanom, dvojito-zaslepenom, multicentrickom klinickom skúšaní s paralelnými skupinami u žien s HR-pozitívnym, HER2-negatívnym lokálne pokročilým karcinómom prsníka nevhodným na resekciu alebo rádioterapiu s kuratívnym zámerom alebo metastatickým karcinómom prsníka, nezávisle od ich menopauzálného stavu, ktorých ochorenie progredovalo po predchádzajúcej endokrinnnej liečbe v (neo)adjuvantnom ponímaní alebo systémovej liečbe metastatického ochorenia.

Celkovo 521 pre/peri- a postmenopauzálnych žien, ktorých ochorenie progredovalo v priebehu 12 mesiacov od ukončenia adjuvantnej endokrinnnej liečby alebo počas nej, či v rámci 1 mesiaca po endokrinnnej liečbe pokročilého ochorenia, alebo počas nej, bolo randomizovaných v pomere 2 : 1 do ramien palbociclib plus fulvestrant alebo placebo plus fulvestrant a stratifikovaných podľa dokumentovanej citlivosti voči predchádzajúcej hormonálnej liečbe, menopauzálného stavu pri vstupe do skúšania (pre/peri-menopauzálna oproti po-menopauzálnym) a prítomnosti viscerálnych metastáz. Pre/perimenopauzálna ženy dostali agonistu LHRH, goserelín. Pacientky s pokročilým, symptomatickým, viscerálnym rozsevom metastáz, ktoré mali riziko život ohrozujúcich komplikácií v krátkej dobe (vrátane pacientok s masívnymi nekontrolovanými výpotkami [pleurálny, perikardiálny, peritoneálny], pľúcnou lymfangitídou a viac ako 50 % postihnutím pečene), neboli vhodné pre zaradenie do klinického skúšania.

Pacientky pokračovali v užívaní priradenej liečby, kým nedošlo k objektívnej progresii ochorenia, symptomatickému zhoršeniu, neprijateľnej toxicite, úmrtiu alebo zrušeniu súhlasu, podľa toho, čo sa vyskytlo ako prvé.

Prestup z jedného liečebného ramena na druhé nebol povolený.

Rozloženie pacientok podľa vstupných demografických parametrov a prognostických charakteristík do ramena palbociclib plus fulvestrant a ramena placebo plus fulvestrant bolo vyvážené. Medián veku pacientok zaradených do tohto skúšania bol 57 rokov (rozsah 29 - 88). V každom z ramien liečby bola

väčšina pacientok bielej rasy, s dokumentovanou citlivosťou na predchádzajúcu hormonálnu liečbu a po menopauze.

Približne 20 % pacientok bolo pre/perimenopauzálnych. Všetky pacientky dostali predchádzajúcu systémovú liečbu a väčšina pacientok v každom z liečebných ramien dostala predchádzajúcu chemoterapiu kvôli primárnej diagnóze. ECOG skóre PS = 0 mala viac ako polovica (62 %) pacientok, 60 % malo viscerálne metastázy a 60 % dostalo viac ako 1 predchádzajúcu hormonálnu liečbu kvôli ich primárnej diagnóze.

Primárnym cieľovým ukazovateľom klinického skúšania bolo skúšajúcim lekárom hodnotené PFS hodnotené podľa kritérií RECIST 1.1. Podporné PFS analýzy boli založené na nezávislej centrálnej rádiologickej kontrole. Sekundárne cieľové ukazovatele zahŕňali OR, CBR, OS, bezpečnosť a čas do zhoršenia bolesti ako sledovaného cieľového parametra (TTD).

Klinické skúšanie splnilo svoj primárny cieľový ukazovateľ, predĺženie PFS hodnotené skúšajúcim lekárom pri predbežnej analýze vykonanej pri 82 % plánovaných PFS udalostí; výsledky prekročili vopred špecifikovanú Haybittle-Petovu hranicu účinnosti ($\alpha = 0,00135$) dokazujúc tak štatisticky významné predĺženie PFS a klinicky významný účinok liečby.

Novšia aktualizácia údajov ohľadom účinnosti je uvedená v tabuľke 9.

Pri mediáne doby následného sledovania 45 mesiacov sa uskutočnila finálna analýza OS na základe 310 udalostí (60 % randomizovaných pacientov). Pozoroval sa 6,9-mesačný rozdiel v mediáne OS v ramene palbociklib plus fulvestrant v porovnaní s ramenom placebo plus fulvestrant. Tento výsledok nebol štatisticky signifikantný s ohľadom na vopred špecifikovanú úroveň signifikancie 0,0235 (1-stranná). V ramene placebo plus fulvestrant 15,5 % randomizovaných pacientov dostávalo palbociklib a iné inhibítory CDK ako následnú liečbu po progresii ochorenia.

V tabuľke 9 sú uvedené výsledky PFS hodnoteného skúšajúcim a finálne údaje OS z klinického skúšania PALOMA-3. Relevantné Kaplanove-Meierove krivky sú znázornené na obrázku 3 a 4 v uvedenom poradí.

Tabuľka 9. Výsledky účinnosti – klinické skúšanie PALOMA-3 (hodnotenie skúšajúcim lekárom, populácia „s úmyslom liečiť“ [intent-to-treat, ITT])

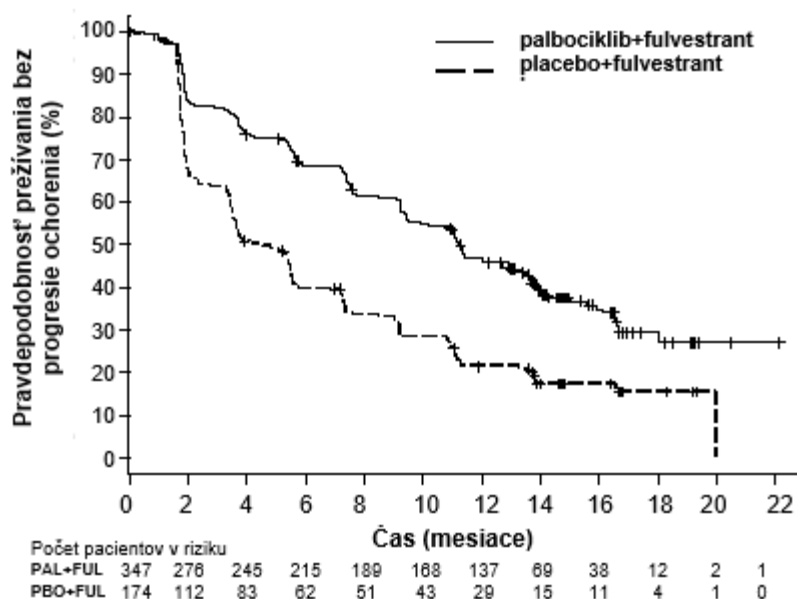
	Aktualizovaná analýza (ukončenie zberu údajov 23. októbra 2015)	
	Palbociklib plus fulvestrant (N = 347)	Placebo plus fulvestrant (N = 174)
Prežívanie bez progresie ochorenia (PFS)		
Počet udalostí (%)	200 (57,6)	133 (76,4)
Medián [mesiace (95 % CI)]	11,2 (9,5; 12,9)	4,6 (3,5; 5,6)
Miera rizika (95 % CI) a p-hodnota	0,497 (0,398; 0,620); $p < 0,000001$	
Sekundárne ciele účinnosti		
OR [% (95 % CI)]	26,2 (21,7; 31,2)	13,8 (9,0; 19,8)
OR (merateľné ochorenie) [% (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)
Finálne celkové prežívanie (OS) (dátum ukončenia zberu údajov: 13. apríla 2018)		
Počet udalostí (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Medián [mesiace (95 % CI)]	34,9 (28,8; 40,0)	28,0 (23,6; 34,6)
Miera rizika (95 % CI) a p-hodnota [†]	0,814 (0,644; 1,029) $p = 0,0429^{\dagger*}$	

CBR = miera klinickej odpovede; CI = interval spoľahlivosti; N = počet pacientov; OR = objektívna odpoveď. Výsledky sekundárnych cieľových ukazovateľov sú založené na potvrdených a nepotvrdených odpovediach podľa RECIST 1.1.

^{*} Štatisticky nesignifikantné.

[†] 1-stranná p-hodnota stratifikovaného log-rank testu podľa prítomnosti viscerálnych metastáz a citlivosti na predchádzajúcu endokrinnú terapiu na základe randomizácie.

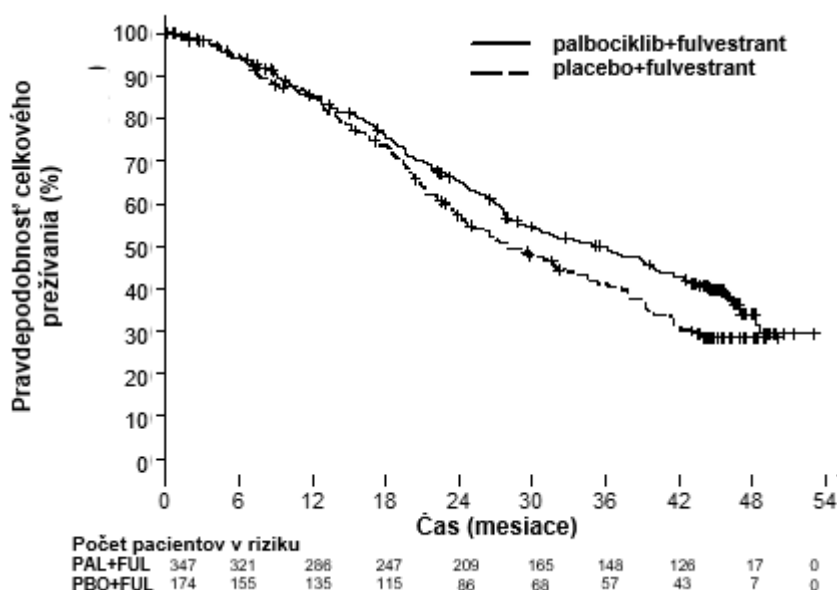
Obrázok 3. Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez progresie ochorenia (hodnotenie skúšajúcim lekárom, populácia „s úmyslom liečiť“) – klinické skúšanie PALOMA-3 (dátum ukončenia zberu údajov: 23. októbra 2015)



FUL = fulvestrant; PAL = palbociklib; PBO = placebo

Zníženie rizika progresie ochorenia alebo úmrtia v ramene palbociklib plus fulvestrant bolo pozorované vo všetkých podskupinách pacientok definovaných stratifikačnými faktormi a počiatočnými charakteristikami. Bolo to evidentné u pre/perimenopauzálnych žien (HR 0,46 [95 % CI: 0,28; 0,75]) a žien po menopauze (HR 0,52 [95 % CI: 0,40; 0,66]) a pacientok s viscerálnymi metastatickými ložiskami (HR 0,50 [95 % CI: 0,38; 0,65]) a pacientok s neviscerálnymi metastatickými ložiskami (HR 0,48 [95 % CI: 0,33; 0,71]). Prínos bol tiež pozorovaný nezávisle od počtu línií predchádzajúcej liečby pre metastatické ochorenie, či bol počet 0 (HR 0,59 [95 % CI: 0,37; 0,93]), 1 (HR 0,46 [95 % CI: 0,32; 0,64]), 2 (HR 0,48 [95 % CI: 0,30; 0,76]) alebo ≥ 3 línie (HR 0,59 [95 % CI: 0,28; 1,22]).

Obrázok 4. Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania (populácia „s úmyslom liečiť“) – klinické skúšanie PALOMA-3 (dátum ukončenia zberu údajov: 13. apríla 2018)



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

Ďalšie výsledky účinnosti (OR a TTR) v podskupinách pacientok s viscerálnym postihnutím alebo bez neho sú zobrazené v tabuľke 10.

Tabuľka 10. Výsledky účinnosti na viscerálne a neviscerálne postihnutie z klinického skúšania PALOMA 3 (populácia „s úmyslom liečiť“ [intent-to-treat, ITT])

	Viscerálne postihnutie		Neviscerálne postihnutie	
	Palbociklib plus fulvestrant (N = 206)	Placebo plus fulvestrant (N = 105)	Palbociklib plus fulvestrant (N = 141)	Placebo plus fulvestrant (N = 69)
OR [% , (95 % CI)]	35,0 (28,5; 41,9)	13,3 (7,5; 21,4)	13,5 (8,3; 20,2)	14,5 (7,2; 25,0)
TTR, Medián [mesiace (rozsah)]	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 = počet pacientov; CI = interval spoľahlivosti; OR = objektívna odpoveď založená na potvrdených a nepotvrdených odpovediach podľa RECIST 1.1; TTR = čas do prvej odpovede tumoru

Pacientkami hlásené príznaky boli hodnotené pomocou dotazníka kvality života (*quality of life questionnaire*, QLQ)-C30 Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny a jeho modulu rakoviny prsníka (EORTC QLQ-BR23). Celkom 335 pacientok v ramene palbociklib plus fulvestrant a 166 pacientok v ramene len s fulvestrantom vyplnilo dotazník pri vstupe do klinického skúšania a aspoň raz na ďalšej návšteve.

Čas do zhoršenia bol vopred špecifikovaný ako čas medzi vstupom do klinického skúšania a prvým výskytom ≥ 10 -bodového vzostupu oproti počiatkovej hodnote v skóre príznakov bolesti. Prídanie palbociklibu k fulvestrantu viedlo k prínosu, pokiaľ ide o príznaky, pretože významne znížilo čas do zhoršenia príznakov bolesti v porovnaní s ramenom placebo plus fulvestrant (medián 8,0 mesiacov oproti 2,8 mesiacov; HR = 0,64 [95 % CI: 0,49; 0,85]; $p < 0,001$).

Pediatrická populácia

Nezaslepená, randomizovaná časť klinického skúšania A5481092 fázy 2 porovnávala účinnosť kombinácie palbociklibu s irinotekanom (IRN) a temozolomidom (TMZ) oproti účinnosti len IRN

a TMZ v liečbe pediatrických pacientov (vo veku 2 až < 18 rokov) a mladých dospelých (vo veku 18 až 20 rokov) s r/r EWS, pre ktorých nie je dostupná žiadna štandardná liečba.

Vopred špecifikovaná predbežná analýza sa vykonávala na základe 33 udalostí prežívania bez udalosti (*event-free survival*, EFS) (61,1 % z 54 účastníkov). Pozorované HR pre palbociklib + IRN + TMZ v porovnaní len s IRN + TMZ bolo 2,03 (95 % CI: 0,902; 4,572, stratifikovaná 1-stranná p-hodnota = 0,9621).

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s palbociklibom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe karcinómu prsníka (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika palbociklibu bola charakterizovaná u pacientov so solídnymi nádormi vrátane pokročilého karcinómu prsníka a u zdravých dobrovoľníkov.

Absorpcia

C_{max} palbociklibu bola všeobecne pozorovaná medzi 4 až 12 hodinami (čas do dosiahnutia maximálnej koncentrácie [T_{max}]) po perorálnom podaní tabliet palbociklibu. Priemerná absolútna biologická dostupnosť palbociklibu po perorálnom podaní dávky 125 mg je 46 %. Vo všeobecnosti v rozsahu dávkovania 25 mg až 225 mg rastie plocha pod krivkou (AUC) a C_{max} úmerne s dávkou. Rovnovážny stav sa dosiahol v priebehu 8 dní po opakovanom podávaní jedenkrát denne. Pri opakovanom podávaní jedenkrát denne sa palbociklib akumuluje s priemernou mierou akumulácie 2,4 (rozsah 1,5 - 4,2).

Účinok jedla

V porovnaní s tabletami palbociklibu podávanými po nočnom hladovaní sa hodnoty AUC_{inf} a C_{max} palbociklibu zvýšili o 22 %, resp. 26 %, keď sa tablety palbociklibu podali s jedlom bohatým na tuky a kalórie (približne 800 až 1 000 kalórií, z toho 150 pochádzalo z bielkovín, 250 zo sacharidov a 500 až 600 z tukov), a o 9 %, resp. 10 %, keď sa tablety palbociklibu podali s jedlom so stredným obsahom tukov a bežným množstvom kalórií (približne 500 až 700 kalórií, z toho 75 až 105 pochádzalo z bielkovín, 250 až 350 zo sacharidov a 175 až 245 z tukov). Na základe týchto výsledkov možno tablety palbociklibu podávať s jedlom alebo bez jedla.

Distribúcia

Väzba palbociklibu na proteíny ľudskej plazmy *in vitro* bola ~ 85 % bez závislosti od koncentrácie. Priemerná frakcia neviazaného (f_u) palbociklibu v ľudskej plazme *in vivo* sa zvyšovala postupne so zhoršujúcou sa funkciou pečene. Nebol pozorovaný žiaden zjavný trend priemernej f_u palbociklibu v ľudskej plazme *in vivo* so zhoršujúcou sa funkciou obličiek. *In vitro* sa vychytávanie palbociklibu ľudskými hepatocytmi odohralo predovšetkým pasívnou difúziou. Palbociklib nie je substrátom OATP1B1 alebo OATP1B3.

Biotransformácia

In vitro a *in vivo* štúdie ukazujú, že palbociklib u ľudí podstupuje rozsiahly metabolizmus v pečeni. Po perorálnom podaní dávky 125 mg [^{14}C] palbociklibu ľuďom zahŕňali hlavné primárne metabolické dráhy palbociklibu oxidáciu a sulfonáciu, pričom acylácia a glukuronidácia prispievali ako vedľajšie dráhy. Palbociklib bol hlavnou od lieku odvodenou entitou cirkulujúcou v plazme.

Väčšina podanej dávky sa vylúčila vo forme metabolitov. V stolici bol hlavnou s liekom spojenou zložkou konjugát sulfámovej kyseliny s palbociklibom tvoriaci 25,8 % podanej dávky. *In vitro* štúdie s ľudskými hepatocytmi, pečevnými cytosólami a S9 frakciami a rekombinantnými

sulfotransferázami (SULT) ukázali, že predovšetkým CYP3A a SULT2A1 sú zahrnuté do metabolizmu palbociklibu.

Eliminácia

U pacientov s pokročilým karcinómom prsníka po perorálnom podaní bol geometrický priemer zjavného klírensu (CL/F) palbociklibu 63 l/h a priemer polčasu eliminácie z plazmy 28,8 hodín. U 6 zdravých mužských účastníkov, ktorým bola podaná jedna perorálna dávka [¹⁴C] palbociklibu, sa získal medián 92 % celkovej podanej rádioaktívnej dávky po 15 dňoch. Hlavnou vylučovacou cestou bola stolica (74 % dávky) a 17 % dávky sa získalo z moču. Vylučovanie nezmeneného palbociklibu v stolici a moči bolo 2 %, resp. 7 % podanej dávky.

In vitro palbociklib v klinicky relevantných koncentráciách neinhibuje CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 a 2D6, a neindukuje CYP1A2, 2B6, 2C8 a 3A4.

In vitro hodnotenia ukazujú, že palbociklib má v klinicky relevantných koncentráciách nízky potenciál inhibovať aktivitu prenášača organických aniónov (OAT)1, OAT3, prenášača organických kationov (OCT)2, polypeptidu prenášajúceho organické anióny (OATP)1B1, OATP1B3 a pumpy na export žľových solí (BSEP).

Osobitné skupiny pacientov

Vek, pohlavie a telesná hmotnosť

Na základe farmakokinetickej analýzy u 183 pacientov s rakovinou (50 mužov a 133 žien vo veku od 22 do 89 rokov, telesná hmotnosť od 38 do 123 kg), pohlavie nemá žiadny vplyv na expozíciu palbociklibu a vek a telesná hmotnosť nemajú žiadny klinicky významný účinok na expozíciu palbociklibu.

Pediatrická populácia

Expozícia palbociklibu u detí, dospievajúcich a mladých dospelých s r/r solídnymi nádormi bola podobná vo všetkých vekových skupinách (≤ 6 rokov, > 6 až < 12 rokov, ≥ 12 až < 18 rokov a ≥ 18 rokov) v dávkovom rozsahu 55 až 95 mg/m² (BSA-normalizované dávkovanie palbociklibu) podávaných perorálne jedenkrát denne v 1. až 14. deň, po ktorých nasledovala 7-dňová prestávka. Expozícia palbociklibu v rovnovážnom stave pri dávke 75 mg/m² jedenkrát denne bola v pediatrickej populácii podobná ako expozícia pozorovaná u dospelých účastníkov pri schválenej dávke 125 mg jedenkrát denne (podávanej v 1. až 21. deň, po ktorých nasledovala 7-dňová prestávka).

Porucha funkcie pečene

Údaje z farmakokinetických skúšaní u účastníkov s rôznymi stupňami funkcie pečene naznačujú, že v porovnaní s účastníkmi s normálnou funkciou pečene sa u účastníkov s miernou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre A) expozícia neviazanému palbociklibu (neviazané AUC_{inf}) znížila o 17 % a u účastníkov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre B) sa zvýšila o 34 % a závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre C) sa zvýšila o 77 %. Maximálna expozícia neviazanému palbociklibu (neviazaná C_{max}) sa zvýšila v porovnaní s účastníkmi s normálnou funkciou pečene pri miernej poruche funkcie pečene o 7 %, pri stredne závažnej o 38 % a pri závažnej o 72 %. Navyše na základe farmakokinetickej populačnej analýzy, ktorá zahŕňala 183 pacientov s pokročilou rakovinou, kde malo 40 pacientov miernu poruchu funkcie pečene podľa klasifikácie *National Cancer Institute* (NCI) (celkový bilirubín \leq horný limit normy (*upper limit of normal*, ULN) a hladina aspartátaminotransferázy (AST) $>$ ULN alebo celkový bilirubín $> 1,0 - 1,5 \times$ ULN a akákoľvek hladina AST), nemala mierna porucha funkcie pečene žiadny vplyv na farmakokinetiku (PK) palbociklibu.

Porucha funkcie obličiek

Údaje z farmakokinetických skúšaní u účastníkov s rôznymi stupňami funkcie obličiek naznačujú, že v porovnaní s účastníkmi s normálnou funkciou obličiek (CrCl ≥ 90 ml/min) sa pri miernej poruche funkcie obličiek (60 ml/min \leq CrCl < 90 ml/min) celková expozícia palbociklibu (AUC_{inf}) zvýšila o 39 %, pri stredne závažnej poruche funkcie obličiek (30 ml/min \leq CrCl < 60 ml/min) o 42 %

a pri závažnej poruche funkcie obličiek ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) o 31 %. Maximálna expozícia palbociklibu (C_{max}) sa v porovnaní s účastníkmi s normálnou funkciou obličiek zvýšila pri miernej poruche funkcie obličiek o 17 %, pri stredne závažnej o 12 % a pri závažnej o 15 %. Navyše na základe farmakokinetickej populačnej analýzy, ktorá zahŕňala 183 pacientov s pokročilou rakovinou, kde malo 73 pacientov miernu poruchu funkcie obličiek a 29 pacientov stredne závažnú poruchu funkcie obličiek, nemala mierna ani stredne závažná porucha funkcie obličiek žiadny vplyv na PK palbociklibu. Farmakokinetika palbociklibu sa neskúmala u pacientov vyžadujúcich hemodialýzu.

Etnická príslušnosť

Vo farmakokinetickom klinickom skúšaní na zdravých dobrovoľníkoch boli po jednej perorálnej dávke hodnoty AUC_{inf} a C_{max} palbociklibu o 30 % a 35 %, v tomto poradí, vyššie u japonských účastníkov v porovnaní s neázijskými účastníkmi. Avšak toto zistenie nebolo konzistentne reprodukovateľné po podaní viacerých dávok v nasledujúcich klinických skúšaníach u japonských alebo ázijských pacientov s karcinómom prsníka. Na základe analýzy údajov kumulatívnej farmakokinetiky, bezpečnosti a účinnosti v ázijských a neázijských populáciách nie sú u pacientov ázijskej rasy považované za potrebné žiadne úpravy dávkovania.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nález na primárnych cieľových orgánoch po jednorazovej dávke a/alebo opakovaných dávkach zahŕňali účinky na hematolymfopoézu a mužské pohlavné orgány u potkanov a psov, a účinky na kosti a aktívne rastúce hryzáky len u potkanov. Tieto systémové toxicity boli pozorované vo všeobecnosti pri klinicky relevantných expozíciách na základe AUC. Došlo k čiastočnej až úplnej reverzii účinkov na hematolymfopoézu, mužské pohlavné orgány a hryzáky, zatiaľ čo účinok na kosti sa nezvrátil po 12-týždňovom období bez podávania dávky. Okrem toho boli u diaľkovo monitorovaných psov pri dávke ≥ 4 -násobku klinickej expozície u ľudí na základe C_{max} pozorované kardiovaskulárne účinky (predĺženie QTc, znížená pulzová frekvencia, zvýšený RR interval a systolický krvný tlak).

Karcinogenita

Karcinogenita palbociklibu sa vyhodnocovala v 6-mesačnej štúdií na transgénnych myšiach a v 2-ročnej štúdií na potkanoch. Palbociklib bol negatívny z hľadiska karcinogenity u transgénnych myší v dávkach do 60 mg/kg/deň (úroveň bez pozorovaného účinku – „*No Observed Effect Level*“, [NOEL] predstavuje približne 11-násobok humánnej klinickej expozície na základe AUC). Neoplastické nálezy u potkanov súvisiace s palbociklibom zahŕňali zvýšený výskyt mikrogliálnych bunkových nádorov v centrálnom nervovom systéme samčiek pri dávke 30 mg/kg/deň. U samičiek potkanov sa nepozorovali žiadne neoplastické nálezy pri akejkoľvek dávke do 200 mg/kg/deň. NOEL pre karcinogénne účinky súvisiace s palbociklibom bol u samčiek 10 mg/kg/deň (približne 2-násobok humánnej klinickej expozície na základe AUC) a u samičiek 200 mg/kg/deň (približne 4-násobok humánnej klinickej expozície na základe AUC). Relevantnosť neoplastického nálezu u samčiek potkanov pre ľudí nie je známa.

Genotoxicita

Palbociklib nebol mutagénny v teste reverzných mutácií u baktérií (Amesov test) a neindukoval štruktúrne chromozómové aberácie v *in vitro* teste chromozómovej aberácie v ľudských lymfocytoch.

Palbociklib indukoval mikrojadrá pomocou aneugenického mechanizmu v ovariálnych bunkách čínskych škrečkov *in vitro* a v kostnej dreni samcov potkanov pri dávkach $\geq 100 \text{ mg/kg/deň}$. Expozícia zvierat pri hladine bez pozorovaného účinku pre aneugenicitu bola približne 7-násobná oproti klinickej expozícii ľudí na základe AUC.

Porucha plodnosti

Palbociklib neovplyvnil párenie ani plodnosť u samíc potkanov pri žiadnej z testovaných dávok do 300 mg/kg/deň (približne 3-násobok klinickej expozície u ľudí na základe AUC) a v samičích

reprodukčných tkanivách neboli pri štúdiách toxicity opakovanej dávky do 300 mg/kg/deň u potkanov a 3 mg/kg/deň u psov (približne 3-násobok, resp. 5-násobok klinickej expozície u ľudí na základe AUC) pozorované žiadne nežiaduce účinky.

Na základe neklinických nálezov u potkanov a psov sa pri palbociklibe uvažuje, že môže potenciálne poškodiť reprodukčné funkcie a plodnosť u mužov. S palbociklibom súvisiace nálezy v semenníkoch, nadsemenníkoch, prostate a semennom vačku zahŕňali zníženú hmotnosť orgánu, atrofiu alebo degeneráciu, hypospermiu, intratubulárne bunkové úlomky, zníženú pohyblivosť a hustotu spermií a zníženú sekréciu. Tieto nálezy boli pozorované u potkanov a/alebo psov pri expozíciách \geq 9-násobných, resp. subterapeutických oproti klinickým expozíciám u ľudí na základe AUC. Po 4-týždňovom, resp. 12-týždňovom období bez podania dávky bola pozorovaná čiastočná reverzibilita účinkov na mužské pohlavné orgány u potkanov a psov. Napriek týmto nálezom ohľadom mužských pohlavných orgánov sa nevyskytli žiadne účinky na párenie alebo plodnosť u samcov potkanov pri projektovaných expozíciách 13-násobne vyšších ako klinické expozície u ľudí na základe AUC.

Vývinová toxicita

Palbociclib je reverzibilný inhibítor cyklín-dependentných kináz 4 a 6, ktoré sú zahrnuté v regulácii bunkového cyklu. Preto môže existovať riziko poškodenia plodu pri užívaní v tehotenstve. Palbociclib mal u gravidných zvierat toxické účinky na plod. U potkanov bola pri dávke \geq 100 mg/kg/deň pozorovaná zvýšená frekvencia kostrových variácií (zvýšená frekvencia výskytu rebra na siedmom krčnom stavci). U potkanov boli pri maternálne toxickej dávke 300 mg/kg/deň (3-násobok klinickej expozície u ľudí na základe AUC) pozorované znížené telesné hmotnosti plodov a pri maternálne toxickej dávke 20 mg/kg/deň u králikov (4-násobok klinickej expozície u ľudí na základe AUC) bola zvýšená frekvencia kostrových variácií vrátane malých článkov prstov na prednej končatine. Reálna expozícia plodu a prenos cez placentu sa neskúmali.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah tablety

Mikrokryštalická celulóza
Laktóza, monohydrát
Krospovidón
Kyselina askorbová
Oxid kremičitý, koloidný, bezvodý
Stearát horečnatý

Filmový obal

Palbociclib Viatris 75 mg

Hypromelóza (E464)
Oxid titaničitý (E171)
Triacetín (E1518)
Červený oxid železitý (E172)
Čierny oxid železitý (E172)

Palbociclib Viatris 100 mg

Hypromelóza (E464)
Oxid titaničitý (E171)
Triacetín (E 1518)
Hlinitý lak indigokarmínu (E132)
Žltý oxid železa (E172)

Palbociclib Viatris 125 mg
Hypromelóza (E464)
Oxid titaničitý (E171)
Triacetín (E 1518)
Červený oxid železitý (E172)
Čierny oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

18 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

OPA/Al/PVC/Al blistre obsahujúce 21 alebo 63 filmom obalených tabliet a kalendárové blistre obsahujúce 21 filmom obalených tabliet.

OPA/Al/PVC/Al blistre s jednotlivými dávkami obsahujúce 21 × 1 alebo 63 × 1 filmom obalenú tabletu.

Biela nepriehľadná fľaša z HDPE s bielym nepriehľadným polypropylénovým detským bezpečnostným uzáverom so závitom, hliníkovým indukčným tesnením a vysúšadlom, obsahujúca 100 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Palbociclib Viatris 75 mg filmom obalené tablety
EU/1/26/2039/001
EU/1/26/2039/002
EU/1/26/2039/003
EU/1/26/2039/004
EU/1/26/2039/005

EU/1/26/2039/006

Palbociclib Viatris 100 mg filmom obalené tablety

EU/1/26/2039/007

EU/1/26/2039/008

EU/1/26/2039/009

EU/1/26/2039/010

EU/1/26/2039/011

EU/1/26/2039/012

Palbociclib Viatris 125 mg filmom obalené tablety

EU/1/26/2039/013

EU/1/26/2039/014

EU/1/26/2039/015

EU/1/26/2039/016

EU/1/26/2039/017

EU/1/26/2039/018

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: {DD. mesiac RRRR}

Dátum posledného predĺženia registrácie: {DD. mesiac RRRR}

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

Mylan Hungary Kft.

Mylan utca 1, H-2900 Komárom, Maďarsko

Mylan Germany GmbH,

Benzstrasse 1, Bad Homburg, 61352, Nemecko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠÍ OBAL – 75 MG TABLETY (BLISTRE A FLAŠA)****1. NÁZOV LIEKU**

Palbociclib Viatris 75 mg filmom obalené tablety
palbociklib

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje 75 mg palbociklibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. **Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

21 filmom obalených tabliet
63 filmom obalených tabliet
21 × 1 filmom obalená tableta
63 × 1 filmom obalená tableta
100 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Perorálne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/26/2039/001	21 tabliet (blister)
EU/1/26/2039/002	63 tabliet (blister)
EU/1/26/2039/003	21 tabliet (blister s jednotlivými dávkami)
EU/1/26/2039/004	63 tabliet (blister s jednotlivými dávkami)
EU/1/26/2039/005	21 tabliet (kalendárový blister)
EU/1/26/2039/006	100 tabliet (fľaša)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

palbociclib viatris 75 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ EUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK FEAŠE – 75 MG TABLETY (s vonkajším obalom)

1. NÁZOV LIEKU

Palbociclib Viatrix 75 mg filmom obalené tablety
palbociklib

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje 75 mg palbociklibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. **Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta
100 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Perorálne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/26/2039/006 100 tabliet (fľaša)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME****17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD****18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER – 75 MG TABLETY

1. NÁZOV LIEKU

Palbociclib Viatris 75 mg tablety
palbociklib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Viatris Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER S JEDNOTLIVÝMI DÁVKAMI – 75 MG TABLETY

1. NÁZOV LIEKU

Palbociclib Viatris 75 mg tablety
palbociklib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Viatris Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

KALENDÁROVÝ BLISTER – 75 MG TABLETY

1. NÁZOV LIEKU

Palbociclib Viatris 75 mg tablety
palbociklib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Viatris Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Po, Ut, St, Št, Pi, So, Ne

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL – 100 MG TABLETY (BLISTRE A FEAŠA)

1. NÁZOV LIEKU

Palbociclib Viatris 100 mg filmom obalené tablety
palbociklib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 100 mg palbociklibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

21 filmom obalených tabliet
63 filmom obalených tabliet
21 × 1 filmom obalená tableta
63 × 1 filmom obalená tableta
100 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA) PODÁVANIA

Perorálne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/26/2039/007	21 tabliet (blister)
EU/1/26/2039/008	63 tabliet (blister)
EU/1/26/2039/009	21 tabliet (blister s jednotlivými dávkami)
EU/1/26/2039/010	63 tabliet (blister s jednotlivými dávkami)
EU/1/26/2039/011	21 tabliet (kalendárový blister)
EU/1/26/2039/012	100 tabliet (fľaša)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

palbociclib viatris 100 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK FEAŠE – 100 MG TABLETY (s vonkajším obalom)

1. NÁZOV LIEKU

Palbociclib Viatrix 100 mg filmom obalené tablety
palbociklib

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje 100 mg palbociklibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. **Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta
100 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Perorálne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/26/2039/012 100 tabliet (fľaša)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME****17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD****18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER – 100 MG TABLETY

1. NÁZOV LIEKU

Palbociclib Viatris 100 mg tablety
palbociklib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Viatris Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER S JEDNOTLIVÝMI DÁVKAMI – 100 MG TABLETY

1. NÁZOV LIEKU

Palbociclib Viatrix 100 mg tablety
palbociklib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Viatrix Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

KALENDÁROVÝ BLISTER – 100 MG TABLETY

1. NÁZOV LIEKU

Palbociclib Viatris 100 mg tablety
palbociklib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Viatris Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Po, Ut, St, Št, Pi, So, Ne

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL – 125 MG TABLETY (BLISTRE A FEAŠA)

1. NÁZOV LIEKU

Palbociclib Viatrix 125 mg filmom obalené tablety
palbociklib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 125 mg palbociklibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. **Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

21 filmom obalených tabliet
63 filmom obalených tabliet
21 × 1 filmom obalená tableta
63 × 1 filmom obalená tableta
100 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/26/2039/013	21 tabliet (blister)
EU/1/26/2039/014	63 tabliet (blister)
EU/1/26/2039/015	21 tabliet (blister s jednotlivými dávkami)
EU/1/26/2039/016	63 tabliet (blister s jednotlivými dávkami)
EU/1/26/2039/017	21 tabliet (kalendárový blister)
EU/1/26/2039/018	100 tabliet (fľaša)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

palbociclib viatris 125 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ EUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK FEAŠE – 125 MG TABLETY (s vonkajším obalom)

1. NÁZOV LIEKU

Palbociclib Viatrix 125 mg filmom obalené tablety
palbociklib

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje 125 mg palbociklibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta
100 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Perorálne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/26/2039/018 100 tabliet (fľaša)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME****17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD****18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER – 125 MG TABLETY

1. NÁZOV LIEKU

Palbociclib Viatriis 125 mg tablety
palbociklib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Viatriis Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER S JEDNOTLIVÝMI DÁVKAMI – 125 MG TABLETY

1. NÁZOV LIEKU

Palbociclib Viatrix 125 mg tablety
palbociklib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Viatrix Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

KALENDÁROVÝ BLISTER – 125 MG TABLETY

1. NÁZOV LIEKU

Palbociclib Viatris 125 mg tablety
palbociklib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Viatris Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Po, Ut, St, Št, Pi, So, Ne

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Palbociclib Viatris 75 mg filmom obalené tablety Palbociclib Viatris 100 mg filmom obalené tablety Palbociclib Viatris 125 mg filmom obalené tablety palbociklib

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je Palbociclib Viatris a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Palbociclib Viatris
3. Ako užívať Palbociclib Viatris
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Palbociclib Viatris
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Palbociclib Viatris a na čo sa používa

Palbociclib Viatris je liek proti rakovine obsahujúci liečivo palbociklib.

Palbociklib funguje tak, že blokuje bielkoviny nazývané cyklín-dependentné kinázy 4 a 6, ktoré regulujú rast bunky a jej delenie. Blokovanie týchto bielkovín môže spomaliť rast rakovinových buniek a oneskoriť zhoršenie vášho ochorenia.

Palbociclib Viatris sa používa na liečbu pacientov s určitými typmi rakoviny prsníka (pozitívna na prítomnosť hormonálnych receptorov, negatívna na prítomnosť receptora pre ľudský epidermálny rastový faktor 2), ktoré sa rozšírili mimo pôvodného nádoru a/alebo do iných orgánov. Podáva sa spolu s inhibítormi aromatáz alebo fulvestrantom, ktoré sa používajú na hormonálnu liečbu rakoviny.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Palbociclib Viatris

Neužívajte Palbociclib Viatris

- ak ste alergický na palbociklib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- Počas užívania Palbociclibu Viatris sa treba vyhnúť prípravkom obsahujúcim ľubovník bodkovaný, rastlinný liek používaný na liečbu miernej depresie a úzkosti.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Palbociclib Viatris, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

Palbociclib Viatris môže znižovať počet vašich bielych krviniek a oslabovať váš imunitný systém. Preto u vás môže byť zvýšené riziko infekcie, kým užívate Palbociclib Viatris.

Ak sa u vás objavia akékoľvek prejavy alebo príznaky infekcie, ako zimnica alebo horúčka, povedzte o tom svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

Počas liečby budete podstupovať pravidelné krvné testy, aby sa skontrolovalo, či Palbociclib Viatris ovplyvňuje vaše krvné bunky (biele krvinky, červené krvinky a krvné doštičky).

Palbociclib Viatris môže spôsobiť krvné zrazeniny v žilách. Ak sa u vás objavia akékoľvek prejavy alebo príznaky krvných zrazenín v žilách, ako sú bolesť alebo stuhnutosť, opuch a začervenanie v postihnutej nohe (alebo ruke), bolesť na hrudníku, dýchavičnosť alebo mdloby, povedzte o tom svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

Palbociclib Viatris môže počas liečby spôsobiť závažný alebo život ohrozujúci zápal pľúc, ktorý môže viesť k úmrtiu. Okamžite kontaktujte svojho lekára, ak sa u vás objaví nový príznak alebo ak dôjde k zhoršeniu akéhokoľvek z nasledovných príznakov vrátane:

- ťažkosti s dýchaním alebo dýchavičnosť,
- suchý kašeľ,
- bolesť na hrudníku.

Deti a dospelí

Palbociclib Viatris nie je určený na používanie u detí a dospelých (do veku 18 rokov).

Iné lieky a Palbociclib Viatris

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Palbociclib Viatris môže ovplyvniť spôsob, ktorým fungujú niektoré iné lieky.

Najmä nasledujúce lieky môžu zvýšiť riziko vedľajších účinkov Palbociclibu Viatris:

- lopinavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, telaprevir, sachinavir používané na liečbu HIV infekcie/AIDS,
- klaritromycín a telitromycín – antibiotiká používané na liečbu bakteriálnych infekcií,
- vorikonazol, itrakonazol, ketokonazol a posakonazol používané na liečbu plesňových infekcií,
- nefazodón používaný na liečbu depresie.

Pri nasledujúcich liekoch hrozí pri užívaní s Palbociclibu Viatris zvýšené riziko vedľajších účinkov:

- chinidín bežne používaný na liečbu problémov so srdcovým rytmom,
- kolchicín používaný na liečbu dny,
- pravastatín, simvastatín, atorvastatín, fluvastatín a rosuvastatín používané na liečbu vysokých hladín cholesterolu,
- sulfasalazín používaný na liečbu reumatoidnej artritídy,
- alfentanil používaný na anestéziu pri operácii, fentanyl používaný počas prípravných postupov na úľavu od bolesti a tiež ako anestetikum,
- cyklosporín, everolimus, takrolimus a sirolimus používané pri transplantácii orgánov proti odmietnutiu,
- dihydroergotamín a ergotamín používané na liečbu migrény,
- pimozid používaný na liečbu schizofrénie a chronickej psychózy.

Nasledujúce lieky môžu znížiť účinok Palbociclibu Viatris:

- karbamazepín a fenytoín používané na zastavenie epileptických záchvatov alebo kŕčov,
- enzalutamid používaný na liečbu rakoviny prostaty,
- rifampicín používaný na liečbu tuberkulózy (TBC),
- ľubovník bodkovaný, bylina používaná na liečbu miernej depresie a úzkosti.

Palbociclib Viatris a jedlo a nápoje

Palbociclib Viatris tablety sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla.

Počas užívania Palbociclibu Viatris sa vyhnite grapefruitu a grapefruitovému džúsu, pretože môžu zhoršiť vedľajšie účinky Palbociclibu Viatris.

Tehotenstvo a dojčenie a plodnosť

Neužívajte Palbociclib Viatris, ak ste tehotná.

Počas užívania Palbociclibu Viatris by ste nemali otehotnieť.

Ak existuje nejaká šanca, že by ste mohli vy alebo vaša partnerka splodiť dieťa, poraďte sa so svojim lekárom ohľadom antikoncepcie.

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Ženy v plodnom veku, ktoré užívajú tento liek, alebo ich partneri mužského pohlavia musia používať adekvátne metódy antikoncepcie (napr. dvojbariérová antikoncepcia, ako je kondóm a diafragma). Tieto metódy sa musia používať počas liečby a po dokončení liečby u žien aspoň 3 týždne a u mužov aspoň 14 týždňov.

Dojčenie

Nemali by ste dojčiť počas užívania Palbociclibu Viatris. Nie je známe, či sa Palbociclib Viatris vylučuje do materského mlieka.

Plodnosť

Palbociclib môže znižovať plodnosť mužov.

Preto by muži mali zvážiť konzerváciu spermií pred začatím užívania Palbociclibu Viatris.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Veľmi častým vedľajším účinkom Palbociclibu Viatris je únava. Ak sa cítite neobvykle unavený, dávajte pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov obzvlášť pozor.

Palbociclib Viatris obsahuje laktózu

Tento liek obsahuje laktózu (nachádza sa v mlieku a mliečnych výrobkoch). Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

3. Ako užívať Palbociclib Viatris

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka je 125 mg Palbociclibu Viatris jedenkrát denne počas 3 týždňov s nasledujúcou 1-týždňovou prestávkou bez užívania Palbociclibu Viatris. Váš lekár vám povie, koľko tabliet Palbociclibu Viatris máte užiť.

Ak sa u vás počas užívania Palbociclibu Viatris objavia nejaké vedľajšie účinky (pozri časť 4 „Možné vedľajšie účinky“), váš lekár môže znížiť vašu dávku alebo zastaviť liečbu dočasne alebo natrvalo. Dávka môže byť znížená na ďalšie dostupné sily 100 mg alebo 75 mg.

Užívajte Palbociclib Viatris jedenkrát denne v približne rovnakom čase každý deň s jedlom alebo bez jedla.

Prehltajte tablety vcelku a zapite ich pohárom vody. Tablety nežujte ani nedrvte. Tablety pred prehltnutím nerozdeľujte. Nesmie sa užiť žiadna tableta, ktorá je zlomená, prasknutá alebo inak porušená.

Ak užijete viac Palbociclibu Viatris, ako máte

Ak užijete viac Palbociclibu Viatris, ako máte, ihneď vyhľadajte svojho lekára alebo choďte do nemocnice. Môže byť potrebné urgentné ošetrovanie.

Vezmite so sebou škatuľku a túto písomnú informáciu, aby lekár vedel, čo ste užili.

Ak zabudnete užiť Palbociclib Viatris

Ak zabudnete užiť dávku alebo vraciate, užite ďalšiu dávku podľa liečebného plánu. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechané tablety.

Ak prestanete užívať Palbociclib Viatris

Neprestávajte užívať Palbociclib Viatris, kým vám to nepovie lekár.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnik.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Ak máte niektorý z týchto príznakov, ihneď kontaktujte svojho lekára:

- horúčka, zimnica, slabosť, dýchavičnosť, krvácanie či náchylnosť na tvorbu modrín, ktoré môžu byť prejavom vážnej poruchy krvi.
- ťažkosti s dýchaním, suchý kašeľ alebo bolesť na hrudníku, ktoré môžu byť prejavom zápalu pľúc.
- bolestivý opuch nohy, bolesť na hrudníku, dýchavičnosť, zrýchlené dýchanie alebo rýchly tlkot srdca, pretože to môžu byť prejavy krvných zrazenín v žile (ktoré môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb).

Ostatné vedľajšie účinky Palbociclibu Viatris môžu zahŕňať:

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- Infekcie
- Zníženie počtu bielych krviniek, červených krviniek a krvných doštičiek
- Pocit únavy
- Znížená chuť do jedla
- Zápal úst a pier (stomatitída), nevoľnosť, vracanie, hnačka
- Vyrážka
- Vypadávanie vlasov
- Slabosť
- Horúčka
- Nezvyčajné výsledky pečeňových krvných testov
- Suchá koža

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- Horúčka s poklesom počtu bielych krviniek (febrilná neutropénia)
- Rozmazané videnie, zvýšené slzenie, suché oko
- Zmena chuti (dysgeúzia)
- Krvácanie z nosa
- Začervenanie, bolesť, odlupovanie, opuch a tvorba pľuzgierov na dlaniach a/alebo chodidlách (syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie [PPES])
- Nezvyčajný výsledok obličkového krvného testu (vysoká hladina kreatinínu v krvi)

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- Zápal kože, ktorý spôsobuje červené šupinaté škvrny a môže ho sprevádzať bolesť kĺbov a horúčka (kožný *lupus erythematosus* [CLE]).
- Kožná reakcia, ktorá spôsobuje červené škvrny alebo fľaky na koži, ktoré môžu vyzerat' ako terč alebo „stred terča“ s tmavočerveným stredom, okolo ktorého sa nachádzajú svetločervené kruhy (multiformný erytém).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Palbociclib Viatris

Tento liek uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistri a škatuľke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Neužívajte tento liek, ak spozorujete poškodenie obalu alebo známky manipulácie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Palbociclib Viatris obsahuje

- Liečivo je palbociclib. Palbociclib Viatris filmom obalené tablety sa dodávajú s rôznou silou:
 - Palbociclib Viatris 75 mg filmom obalené tablety: každá tableta obsahuje 75 mg palbociklibu.
 - Palbociclib Viatris 100 mg filmom obalené tablety: každá tableta obsahuje 100 mg palbociklibu.
 - Palbociclib Viatris 125 mg filmom obalené tablety: každá tableta obsahuje 125 mg palbociklibu.
- Ďalšie zložky sú:
Jadro tablety: mikrokryštalická celulóza, laktóza, monohydrát, krospovidón, kyselina askorbová, oxid kremičitý, koloidný, bezvodý, stearát horečnatý (pozri časť 2 „Palbociclib Viatris obsahuje laktózu“).

Filmový obal:

Palbociclib Viatris 75 mg: hypromelóza (E464), oxid titaničitý (E171), triacetín (E 1518), červený oxid železitý (E172), čierny oxid železitý (E172).

Palbociclib Viatris 100 mg: hypromelóza (E464), oxid titaničitý (E171), triacetín (E 1518), hlinitý lak indigokarmínu (E132), žltý oxid železitý (E172).

Palbociclib Viatris 125 mg: hypromelóza (E464), oxid titaničitý (E171), triacetín (E 1518), červený oxid železitý (E172), čierny oxid železitý (E172).

Ako vyzerá Palbociclib Viatris a obsah balenia

Palbociclib Viatris 75 mg tablety

Fialová, filmom obalená, okrúhla, obojstranne vypuklá tableta so skosenými hranami a priemerom približne 9,6 mm, s vyrazeným označením „V“ na jednej strane tablety a „PL1“ na druhej strane.

Palbociclib Viatris 100 mg tablety

Zelená, filmom obalená, oválna, obojstranne vypuklá tableta so skosenými hranami s rozmermi približne 14,4 mm × 7,4 mm, s vyrazeným označením „V“ na jednej strane tablety a „PL2“ na druhej strane.

Palbociclib Viatris 125 mg tablety

Fialová, filmom obalená, oválna, obojstranne vypuklá tableta so skosenými hranami s rozmermi približne 15,5 mm × 8,4 mm, s vyrazeným označením „V“ na jednej strane tablety a „PL3“ na druhej strane.

Obsah balenia:

Palbociclib Viatris 75 mg, 100 mg a 125 mg je dostupný v baleniach:

- OPA/Al/PVC/Al blistre obsahujúce 21 alebo 63 tabliet; OPA/Al/PVC/Al blistre s jednotlivými dávkami obsahujúce 21 × 1 alebo 63 × 1 tabletu a kalendárové blistre obsahujúce 21 tabliet.
- Biela nepriehľadná fľaša z HDPE s bielym nepriehľadným polypropylénovým detským bezpečnostným uzáverom so závitom, hliníkovým indukčným tesnením a vysúšadlom, obsahujúca 100 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Viatriis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika

Viatriis CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Danmark*

Viatriis ApS

Tlf.: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatriis Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Eesti*

Viatriis OÜ

Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viatriis Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

España

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: + 34 900 102 712

France*

Viatriis Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatriis Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Viatriis Limited

Tel: +353 1 8711600

Ísland*

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Viatriis Italia S.r.l.

Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Lietuva*

Viatriis UAB

Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

Viatriis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Magyarország

Viatriis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge*

Viatriis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich*

Viatriis Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

Polska

Viatriis Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatriis d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatriis Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland*

Viatriis Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

Κύπρος
GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

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

Latvija*
Viatris SIA
Tel: +371 676 055 80

Τάτο písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<https://www.ema.europa.eu>.