

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Palbociklib Viatris 75 mg filmsko obložene tablete
Palbociklib Viatris 100 mg filmsko obložene tablete
Palbociklib Viatris 125 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Palbociklib Viatris 75 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 75 mg palbocikliba.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 60 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Palbociklib Viatris 100 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg palbocikliba.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 80 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Palbociklib Viatris 125 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 125 mg palbocikliba.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 101 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Palbociklib Viatris 75 mg filmsko obložene tablete
Vijolična, filmsko obložena, okrogla, bikonveksna tableta z zaobljenim robom in premerom približno 9,6 mm ter z vtisnjeno oznako "V" na eni strani tablete in "PL1" na drugi strani.

Palbociklib Viatris 100 mg filmsko obložene tablete
Zelena, filmsko obložena, ovalna, bikonveksna tableta z zaobljenim robom in velikostjo približno 14,4 mm × 7,4 mm ter z vtisnjeno oznako "V" na eni strani tablete in "PL2" na drugi strani.

Palbociklib Viatris 125 mg filmsko obložene tablete
Vijolična, filmsko obložena, ovalna, bikonveksna tableta z zaobljenim robom in velikostjo približno 15,5 mm × 8,4 mm ter z vtisnjeno oznako "V" na eni strani tablete in "PL3" na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Palbociklib Viatris je indicirano za zdravljenje lokalno napredovalega ali metastatskega na hormonske receptorje (HR – *Hormone Receptors*) pozitivnega in na receptorje humanega epidermalnega rastnega faktorja 2 (HER2 – *Human Epidermal growth factor Receptor 2*) negativnega raka dojk.

- v kombinaciji z zaviralcem aromataze,

- v kombinaciji s fulvestrantom pri ženskah, ki so prejele predhodno endokrino zdravljenje (glejte poglavje 5.1).

Pri ženskah v pred- in perimenopavzi je treba endokrino zdravljenje kombinirati z agonistom gonadoliberina (LHRH – *Luteinizing Hormone-Releasing Hormone*).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Palbociklib Viatris mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje rakavih bolezni.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek palbocikliba je 125 mg enkrat na dan 21 zaporednih dni, čemur sledi 7 dni brez zdravljenja (shema 3/1) tako, da celotni cikel traja 28 dni. Zdravljenje z zdravilom Palbociklib Viatris je treba nadaljevati, dokler ima bolnik od zdravljenja klinično korist ali dokler se ne pojavi nesprejemljiva toksičnost.

Pri sočasnem dajanju s palbociklibom je treba zaviralec aromataze dajati v skladu s shemo odmerjanja, ki je navedena v Povzetku glavnih značilnosti zdravila. Zdravljenje žensk v pred- in perimenopavzi s kombinacijo palbocikliba in zaviralca aromataze je treba vedno kombinirati z agonistom LHRH (glejte poglavje 4.4).

Pri sočasnem dajanju s palbociklibom je priporočeni odmerek fulvestranta 500 mg intramuskularno 1., 15. in 29. dan ter nato enkrat na mesec. Prosimo, glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za fulvestrant. Pred začetkom zdravljenja s kombinacijo palbocikliba in fulvestranta in skozi celotno trajanje tega zdravljenja je treba ženske v pred-/perimenopavzi zdraviti z agonisti LHRH, skladno z lokalno klinično prakso.

Bolnike je treba spodbujati, da vzamejo svoj odmerek vsak dan ob približno istem času. Če bolnik bruha ali pozabi vzeti odmerek, na ta dan ne sme vzeti dodatnega odmerka. Naslednji predpisani odmerek mora vzeti ob običajnem času.

Prilagajanja odmerkov

Odmerek zdravila Palbociklib Viatris je priporočljivo prilagoditi glede na posameznikovo varnost in prenašanje.

Obvladovanje nekaterih neželenih učinkov lahko zahteva začasno prekinitev/odložitve odmerkov in/ali zmanjšanje odmerkov ali trajno prekinitev zdravljenja skladno s shemami zmanjševanja odmerkov, navedenimi v preglednicah 1, 2 in 3 (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Preglednica 1. Priporočene prilagoditve odmerkov zdravila Palbociklib Viatris zaradi neželenih učinkov

Raven odmerka	Odmerek
priporočeni odmerek	125 mg/dan
prvo zmanjšanje odmerka	100 mg/dan
drugo zmanjšanje odmerka	75 mg/dan*

* Če je potrebno nadaljnje zmanjšanje odmerka pod 75 mg/dan, zdravljenje prekinite.

Celotno krvno sliko je treba spremljati pred začetkom zdravljenja z zdravilom Palbociklib Viatris in na začetku vsakega cikla, kot tudi na 15. dan prvih 2 ciklov ter kot je klinično indicirano.

Pri bolnikih, pri katerih se v prvih 6 ciklih razvije nevtropenija stopnje največ 1 ali 2, je treba celotno krvno sliko v naslednjih ciklih spremljati vsake 3 mesece, pred začetkom cikla ter kot je klinično indicirano.

Za prejemanje zdravila Palbociklib Viatris je priporočeno absolutno število nevtrofilcev (ANC – *Absolute Neutrophil Counts*) $\geq 1000/\text{mm}^3$ in število trombocitov $\geq 50\,000/\text{mm}^3$.

Preglednica 2. Prilagajanje in uravnavanje odmerkov zdravila Palbociklib Viatriis – hematološka toksičnost

Stopnja po CTCAE	Prilagoditve odmerka
stopnja 1 ali 2	Prilagajanje odmerka ni potrebno.
stopnja 3 ^a	1. dan cikla: Prekinite zdravljenje z zdravilom Palbociklib Viatriis do izboljšanja na stopnjo ≤ 2 in v 1 tednu ponovite spremljanje celotne krvne slike. Ko pride do izboljšanja na stopnjo ≤ 2, začnite naslednji cikel z <i>enakim</i> odmerkom. 15. dan prvih 2 ciklov: V primeru stopnje 3 na 15. dan nadaljujte zdravljenje s <i>trenutnim</i> odmerkom zdravila Palbociklib Viatriis, da zaključite cikel, in na 22. dan ponovno preglejte celotno krvno sliko. V primeru stopnje 4 na 22. dan glejte spodnje smernice za prilagajanje odmerka pri stopnji 4. V primerih dolgotrajnega (> 1 teden) okrevanja od nevtropenije stopnje 3 ali ponovljene nevtropenije stopnje 3 v naslednjih ciklih razmislite o zmanjšanju odmerka na 1. dan cikla.
ANC stopnje 3 ^b (< 1000 do $500/\text{mm}^3$) + vročina $\geq 38,5$ °C in/ali okužba	Kadarkoli: Prekinite zdravljenje z zdravilom Palbociklib Viatriis do izboljšanja na stopnjo ≤ 2. Nadaljujte z naslednjim manjšim odmerkom.
stopnja 4 ^a	Kadarkoli: Prekinite zdravljenje z zdravilom Palbociklib Viatriis do izboljšanja na stopnjo ≤ 2. Nadaljujte z naslednjim manjšim odmerkom.

Stopnje po CTCAE 4.0.

ANC = absolutno število nevtrofilcev; CTCAE = merila NCI za poenoteno terminologijo neželenih dogodkov (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*); SMN = spodnja meja normalne vrednosti.

^a Preglednica velja za vse hematološke neželene učinke, z izjemo limfopenije (razen če je povezana s kliničnimi dogodki, npr. oportunističnimi okužbami).

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

Preglednica 3. Prilagajanje in uravnavanje odmerkov zdravila Palbociklib Viatriis – nehematološka toksičnost

Stopnja CTCAE	Prilagoditve odmerka
stopnja 1 ali 2	Prilagajanje odmerka ni potrebno.
nehematološka toksičnost stopnje ≥ 3 (če vztraja kljub medicinski oskrbi)	Prekinite zdravljenje, dokler simptomi ne izzvenijo do: stopnje ≤ 1; stopnje ≤ 2 (če ne predstavlja varnostnega tveganja za bolnika). Nadaljujte z naslednjim manjšim odmerkom.

Stopnje po CTCAE 4.0.

CTCAE = merila NCI za poenoteno terminologijo neželenih dogodkov (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*).

Pri bolnikih s hudo intersticijsko boleznijo pljuč (ILD – *Interstitial Lung Disease*)/pnevmonitisom je treba zdravljenje z zdravilom Palbociklib Viatriis trajno prekiniti (glejte poglavje 4.4).

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Pri bolnikih, starih ≥ 65 let, prilagajanje odmerka zdravila Palbociklib Viatriis ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter (razreda A in B po klasifikaciji Child-Pugh) prilagajanje odmerka zdravila Palbociklib Viatriis ni potrebno. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po klasifikaciji Child-Pugh) je priporočeni odmerek zdravila Palbociklib Viatriis 75 mg enkrat na dan po shemi 3/1 (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina [$\text{CrCl} - \text{Creatinine Clearance}$] ≥ 15 ml/min) prilagajanje odmerka zdravila Palbociklib Viatriis ni potrebno. Pri bolnikih, ki potrebujejo hemodializo, ni na voljo dovolj podatkov za kakršna koli priporočila glede prilagajanja odmerka pri tej skupini bolnikov (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Zdravilo Palbociklib Viatriis ni namenjeno za uporabo pri pediatrični populaciji za zdravljenje karcinoma dojke. Učinkovitost zdravila Palbociklib Viatriis pri otrocih in mladostnikih, starih < 18 let, ni bila dokazana. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2.

Način uporabe

Zdravilo Palbociklib Viatriis je za peroralno uporabo. Tablete se lahko jemlje s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2). Palbocikliba ne smemo jemati z grenivko ali grenivkinim sokom (glejte poglavje 4.5).

Tablete zdravila Palbociklib Viatriis je treba pogoltniti cele (pred zaužitjem jih ne smemo žvečiti, zdrobiti ali prepoloviti). Če je tableta zlomljena, zdrobljena ali kakor koli drugače poškodovana, se je ne sme zaužiti.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Uporaba pripravkov s šentjanževko (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ženske v pred- in perimenopavzi

Kadar palbociklib uporabljamo v kombinaciji z zaviralcem aromataze pri ženskah v pred- oziroma perimenopavzi, je zaradi mehanizma delovanja zaviralca aromataze obvezna ovarijska ablacija ali supresija z agonistom LHRH. Pri ženskah v pred- in perimenopavzi so sočasno jemanje palbocikliba in fulvestranta preučevali le v kombinaciji z agonistom LHRH.

Kritična visceralna bolezen

Varnosti in učinkovitosti palbocikliba pri bolnikih s kritično visceralno boleznijo niso preučevali (glejte poglavje 5.1).

Hematološke bolezni

Pri bolnikih, pri katerih se razvije nevtropenija stopnje 3 ali 4, je priporočljiva prekinitve odmerjanja, zmanjšanje odmerka ali odložitev začetka ciklov zdravljenja, bolnike pa je treba ustrezno spremljati (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Intersticijska bolezen pljuč/pnevmonitis

Pri bolnikih, ki se zdravijo s palbociklibom, se lahko pojavita huda, življenjsko ogrožajoča ali smrtna ILD in/ali pnevmonitis, kadar zdravilo jemljejo v kombinaciji z endokrinim zdravljenjem.

V kliničnih študijah (PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3) je imelo ILD/pnevmonitis katere koli stopnje 1,4 % bolnikov, ki so se zdravili s palbociklibom, ILD/pnevmonitis stopnje 3 je imelo 0,1 % bolnikov, o stopnji 4 ali smrtnih primerih pa niso poročali.

V obdobju trženja zdravila so opazili dodatne primere ILD/pnevmonitisa, pri čemer so poročali tudi o smrtnih primerih (glejte poglavje 4.8).

Bolnike je treba spremljati glede pljučnih simptomov, ki kažejo na ILD/pnevmonitis (npr. hipoksija, kašelj, dispneja). Pri bolnikih, pri katerih se pojavijo novi respiratorni simptomi ali se respiratorni simptomi poslabšajo in obstaja sum na pojav ILD/pnevmonitisa, je treba takoj prekiniti zdravljenje s palbociklibom in oceniti bolnika. Pri bolnikih s hudo ILD ali pnevmonitisom je treba zdravljenje s palbociklibom trajno prekiniti (glejte poglavje 4.2).

Okužbe

Ker ima palbociklib mielosupresivne lastnosti, lahko pri bolnikih poveča nagnjenost k okužbam.

V randomiziranih kliničnih študijah so pri bolnikih, zdravljenih s palbociklibom, pogosteje poročali o okužbah v primerjavi z bolniki, zdravljenimi v ustrezni primerjalni skupini. Okužbe stopnje 3 oz. 4 so se pojavile pri 5,6 % oziroma 0,9 % bolnikov, zdravljenih s palbociklibom v kateri koli kombinaciji (glejte poglavje 4.8).

Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov okužbe ter jih ustrezno zdraviti (glejte poglavje 4.2).

Zdravniki morajo bolnikom naročiti, naj takoj poročajo o vseh pojavih vročine.

Venska tromboembolija

Pri bolnikih, zdravljenih s palbociklibom, so poročali o venskih tromboemboličnih dogodkih (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov globoke venske tromboze in pljučne embolije ter jih ustrezno zdraviti.

Okvara jeter

Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter je treba palbociklib uporabljati previdno in skrbno spremljati znake toksičnosti (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro ledvic je treba palbociklib uporabljati previdno in skrbno spremljati znake toksičnosti (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Sočasno zdravljenje z zaviralci ali induktorji CYP3A4

Močni zaviralci CYP3A4 lahko povečajo toksičnost (glejte poglavje 4.5). Med zdravljenjem s palbociklibom se je treba izogibati sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A. Sočasna uporaba pride

v poštev šele po skrbni oceni morebitnih koristi in tveganj. Če se sočasni uporabi z močnim zaviralcem CYP3A4 ni mogoče izogniti, zmanjšajte odmerek palbocikliba na 75 mg enkrat na dan. Po ukinitvi močnega zaviralca je treba odmerek palbocikliba (po 3–5 razpolovnih časih zaviralca) povečati na odmerek, ki ste ga uporabljali pred uvedbo močnega zaviralca CYP3A (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba induktorjev CYP3A lahko zmanjša izpostavljenost palbociklibu in posledično ogrozi učinkovitost zdravila. Sočasni uporabi palbocikliba z močnimi induktorji CYP3A4 se je zato treba izogibati. Pri sočasni uporabi palbocikliba z zmernimi induktorji CYP3A prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 4.5).

Ženske v rodni dobi ali njihovi partnerji

Ženske v rodni dobi ali njihovi moški partnerji morajo med jemanjem palbocikliba uporabljati visoko učinkovito kontracepcijsko metodo (glejte poglavje 4.6).

Laktoza

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Palbociklib se v glavnem presnavlja preko CYP3A in encima iz skupine sulfottransferaz (SULT – *Sulfotransferase*) SULT2A1.

In vivo je palbociklib šibek, časovno odvisen zaviralec CYP3A.

Učinki drugih zdravil na farmakokinetiko palbocikliba

Učinek zaviralcev CYP3A

Sočasna uporaba večkratnih odmerkov 200 mg itrakonazola skupaj z enkratnim odmerkom 125 mg palbocikliba je povečala skupno izpostavljenost palbociklibu (AUC_{inf}) in največjo koncentracijo (C_{max}) za približno 87 % oziroma 34 % v primerjavi s samostojno uporabo enkratnega odmerka 125 mg palbocikliba.

Sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A, med drugim klaritromicina, indinavirja, itrakonazola, ketokonazola, lopinavirja/ritonavirja, nefazodona, nelfinavirja, posakonazola, sakvinavirja, telaprevirja, telitromicina, vorikonazola in grenivke ali grenivkinega soka, se je treba izogibati (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Pri blagih in zmernih zaviralcih CYP3A prilagajanje odmerkov ni potrebno.

Učinek induktorjev CYP3A

Sočasna uporaba večkratnih odmerkov 600 mg rifampicina skupaj z enkratnim odmerkom 125 mg palbocikliba je zmanjšala AUC_{inf} in C_{max} palbocikliba za 85 % oziroma 70 % v primerjavi s samostojno uporabo enkratnega odmerka 125 mg palbocikliba.

Sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A, med drugim karbamazepina, enzalutamida, fenitoina, rifampicina in šentjanževke, se je treba izogibati (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Sočasna uporaba večkratnih dnevnih odmerkov 400 mg modafinila, zmernega induktorja CYP3A, skupaj z enkratnim odmerkom 125 mg palbocikliba je zmanjšala AUC_{inf} in C_{max} palbocikliba za 32 % oziroma 11 % v primerjavi s samostojno uporabo enkratnega odmerka 125 mg palbocikliba. Pri zmernih induktorjih CYP3A prilagajanje odmerkov ni potrebno (glejte poglavje 4.4).

Učinek zdravil za zmanjševanje kisline

Sočasna uporaba večkratnih odmerkov zaviralca protonske črpalke (PPI – *Proton Pump Inhibitor*), rabeprazola, skupaj z enkratnim odmerkom 125 mg tablete palbocikliba na tešče ni imela učinka na stopnjo in obseg absorpcije palbocikliba v primerjavi s samostojno uporabo enkratnega odmerka 125 mg tablete palbocikliba.

Ob upoštevanju zmanjšane učinka antagonistov receptorjev H₂ in lokalnih antacidov na želodčni pH v primerjavi z zaviralci protonske črpalke ni pričakovati nobenega klinično pomembnega učinka antagonistov receptorjev H₂ ali lokalnih antacidov na izpostavljenost palbociklibu.

Učinki palbocikliba na farmakokinetiko drugih zdravil

Po dnevnem odmerjanju 125 mg je palbociklib v stanju dinamičnega ravnovesja šibek, časovno-odvisen zaviralec CYP3A. Sočasna uporaba večkratnih odmerkov palbocikliba z midazolamom je povečala vrednosti AUC_{inf} midazolama za 61 % in C_{max} za 37 % v primerjavi s samostojno uporabo midazolama.

Pri sočasni uporabi s palbociklibom bo morda treba zmanjšati odmerek občutljivih substratov CYP3A z ozkim terapevtskim indeksom (npr. alfentanil, ciklosporin, dihidroergotamin, ergotamin, everolimus, fentanil, pimizid, kinidin, sirolimus in takrolimus), saj palbociklib lahko poveča izpostavljenost tem zdravilom.

Medsebojna delovanja med palbociklibom in letrozolom

Podatki iz dela klinične študije z oceno medsebojnih delovanj vrste zdravilo-zdravilo (DDI – *Drug-Drug Interactions*) pri bolnikih z rakom dojk so pokazali, da med sočasno uporabo palbocikliba in letrozola ni bilo nobenega medsebojnega delovanja med tema zdraviloma.

Učinek tamoksifena na izpostavljenost palbociklibu

Podatki iz študije DDI pri zdravih moških preskušancih so pokazali primerljive izpostavljenosti palbociklibu pri sočasni uporabi enkratnega odmerka palbocikliba skupaj z večkratnimi odmerki tamoksifena, v primerjavi s samostojno uporabo palbocikliba.

Medsebojna delovanja med palbociklibom in fulvestrantom

Podatki iz klinične študije pri bolnikih z rakom dojk so pokazali, da med sočasno uporabo palbocikliba in fulvestranta ni bilo nobenega klinično pomembnega medsebojnega delovanja med tema zdraviloma.

Medsebojna delovanja med palbociklibom in peroralnimi kontraceptivi

Študij medsebojnega delovanja med palbociklibom in peroralnimi kontraceptivi niso izvedli (glejte poglavje 4.6).

Študije *in vitro* s prenašalci

Podatki *in vitro* kažejo, da palbociklib lahko zavira prenos, posredovan s P-glikoproteinom (P-gp) v prebavilih in beljakovino odpornosti pri raku dojk (BCRP – *Breast Cancer Resistance Protein*). Uporaba palbocikliba z zdravili, ki so substrati P-gp (npr. digoksin, dabigatran, kolhicin) ali BCRP (npr. pravastatin, rosuvastatin, fluvastatin, sulfasalazin), zato lahko poveča njihov terapevtski učinek in neželene učinke. Podatki *in vitro* kažejo, da palbociklib lahko zavira privzemni prenašalec organskih kationov OCT1 in nato lahko poveča izpostavljenost zdravilom, ki so substrati tega prenašalca (npr. metformin).

Medsebojna delovanja med palbociklibom in statini

Sočasna uporaba palbocikliba s statini, ki so substrati CYP3A4 in/ali BCRP, lahko poveča tveganje za rabdomiolizo zaradi povečane koncentracije statinov v plazmi. Po sočasni uporabi palbocikliba s simvastatinom ali atorvastatinom so poročali o primerih rabdomiolize, vključno s smrtnimi primeri.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Ženske v rodni dobi, ki prejemajo to zdravilo, ali njihovi moški partnerji morajo med zdravljenjem in vsaj 3 tedne (ženske) oziroma 14 tednov (moški) po koncu zdravljenja uporabljati ustrezne kontracepcijske metode (npr. dvojna mehanska kontracepcija) (glejte poglavje 4.5).

Nosečnost

Podatkov o uporabi palbocikliba pri nosečnicah ni oziroma jih je malo. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3). Palbocikliba ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

Dojenje

Študij pri ljudeh ali živalih za oceno učinka palbocikliba na nastajanje mleka, njegovo prisotnost v materinem mleku ali njegovih učinkov na dojenega otroka niso izvedli. Ni znano, ali se palbociklib izloča v materino mleko. Bolnice, ki prejemajo palbociklib, ne smejo dojiti.

Plodnost

Predklinične študije sposobnosti razmnoževanja na podganah niso pokazale nobenih učinkov na cikel estrusa (pri samicah podgan) ali parjenje in plodnost (pri samcih ali samicah). Vendar niso pridobili nobenih kliničnih podatkov o plodnosti pri ljudeh. Ugotovitve glede moških reprodukcijskih organov (degeneracija semenskih kanalov v modih, hipospermija epididimisa, manjša gibljivost in gostota semenčic ter zmanjšano izločanje prostate) v predkliničnih študijah varnosti kažejo, da zdravljenje s palbociklibom lahko ogrozi plodnost pri moških (glejte poglavje 5.3). Pred začetkom zdravljenja s palbociklibom naj moški zato razmislijo o hrambi sperme.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Palbociklib ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Palbociklib lahko povzroči utrujenost, zato morajo biti bolniki pri vožnji in upravljanju strojev previdni.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Celoten varnostni profil palbocikliba temelji na združenih podatkih 872 bolnikov, ki so prejemali palbociklib v kombinaciji z endokrinim zdravljenjem (n = 527 v kombinaciji z letrozolom in n = 345 v kombinaciji s fulvestrantom) v randomiziranih kliničnih študijah HR-pozitivnega, HER2-negativnega napredovalega ali metastatskega raka dojk.

Najpogostejši (≥ 20 %) neželeni učinki katere koli stopnje, o katerih so poročali v randomiziranih kliničnih študijah pri bolnikih, ki so prejemali palbociklib, so bili nevtropenija, okužbe, levkopenija, utrujenost, navzea, stomatitis, anemija, diareja, alopecija in trombocitopenija. Najpogostejši (≥ 2 %) neželeni učinki palbocikliba stopnje ≥ 3 so bili nevtropenija, levkopenija, okužbe, anemija, zvečane vrednosti aspartat aminotransferaze (AST), utrujenost in zvečane vrednosti alanin aminotransferaze (ALT).

V randomiziranih kliničnih študijah je do zmanjšanja ali prilagajanja odmerka zaradi katerega koli neželenega učinka prišlo pri 38,4 % bolnikov, ki so prejeli palbociklib, ne glede na kombinacijo.

V randomiziranih kliničnih študijah je do trajne prekinitve zdravljenja zaradi neželenega učinka prišlo pri 5,2 % bolnikov, ki so prejeli palbociklib, ne glede na kombinacijo.

Preglednica neželenih učinkov

Preglednica 4 navaja neželene učinke iz združene zbirke podatkov 3 randomiziranih študij. Mediani čas trajanja zdravljenja s palbociklibom za združene podatke v času končne analize celokupnega preživetja (OS – *Overall Survival*) je bil 14,8 meseca.

Preglednica 5 navaja laboratorijske nenormalnosti, opažene v združeni zbirki podatkov 3 randomiziranih študij.

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnosti neželenih učinkov so opredeljene na naslednji način: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) in občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). Znotraj posamezne skupine pogostnosti so neželeni učinki predstavljeni po padajoči resnosti.

Preglednica 4. Neželeni učinki, ki temeljijo na združeni zbirki podatkov iz 3 randomiziranih študij in po prihodu zdravila na trg (n = 872)

Organski sistem Pogostnost Priporočeni izraz^a (PT)	Vse stopnje n (%)	Stopnja 3 n (%)	Stopnja 4 n (%)
Infekcijske in parazitske bolezni <i>zelo pogosti</i> okužbe ^b	516 (59,2)	49 (5,6)	8 (0,9)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema <i>zelo pogosti</i> nevtropenija ^c levkopenija ^d anemija ^e trombocitopenija ^f <i>pogosti</i> febrilna nevtropenija	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)
Presnovne in prehranske motnje <i>zelo pogosti</i> pomanjkanje teka	152 (17,4)	8 (0,9)	0 (0,0)
Bolezni živčevja <i>pogosti</i> disgevizija	79 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Očesne bolezni <i>pogosti</i> zamegljen vid močnejše solzenje suhe oči	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)
Žilne bolezni <i>pogosti</i> venska tromboembolija ^g	28 (3,2)	11 (1,3)	7 (0,8)
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora <i>pogosti</i> epistaksa ILD/pnevmonitis ^h	77 (8,8) 12 (1,4)	0 (0,0) 1 (0,1)	0 (0,0) 0 (0,0)

Organski sistem Pogostnost Priporočeni izraz^a (PT)	Vse stopnje n (%)	Stopnja 3 n (%)	Stopnja 4 n (%)
Bolezni prebavil			
<i>zelo pogosti</i>			
stomatitis ^g	264 (30,3)	8 (0,9)	0 (0,0)
navzea	314 (36,0)	5 (0,6)	0 (0,0)
diareja	238 (27,3)	9 (1,0)	0 (0,0)
bruhanje	165 (18,9)	6 (0,7)	0 (0,0)
Bolezni kože in podkožja			
<i>zelo pogosti</i>			
izpuščaj ^h	158 (18,1)	7 (0,8)	0 (0,0)
alopecija	234 (26,8)	N/V	N/V
suha koža	93 (10,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>pogosti</i>			
sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske	16 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>občasni</i>			
kožni eritematozni lupus	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
multiformni eritem	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			
<i>zelo pogosti</i>			
utrujenost	362 (41,5)	23 (2,6)	2 (0,2)
astenija	118 (13,5)	14 (1,6)	1 (0,1)
pireksija	115 (13,2)	1 (0,1)	0 (0,0)
Preiskave			
<i>zelo pogosti</i>			
povečane vrednosti ALT	92 (10,6)	18 (2,1)	1 (0,1)
povečane vrednosti AST	99 (11,4)	25 (2,9)	0 (0,0)
<i>pogosti</i>			
povečane vrednosti kreatinina v krvi	57 (6,5)	3 (0,3)	2 (0,2)

ALT = alanin aminotransferaza; AST = aspartat aminotransferaza; ILD = intersticijska bolezen pljuč;

n = število bolnikov; N/V = ni na voljo.

^a Priporočeni izrazi (PT – *Preferred Terms*) so navedeni v skladu z MedDRA 17.1.

^b Okužbe vključujejo vse PT, ki so del organskega sistema "Infekcijske in parazitske bolezni".

^c Nevtropenija vključuje naslednje PT: nevtropenija, zmanjšanje števila nevtrofilcev.

^d Levkopenija vključuje naslednje PT: levkopenija, zmanjšanje števila belih krvnih celic.

^e Anemija vključuje naslednje PT: anemija, zmanjšanje vrednosti hemoglobina, zmanjšanje vrednosti hematokrita.

^f Trombocitopenija vključuje naslednje PT: trombocitopenija, zmanjšanje števila trombocitov.

^g Stomatitis vključuje naslednje PT: aftozni stomatitis, heilitis, glositis, glosodinija, razjede v ustih, vnetje sluznice, bolečine v ustih, nelagodje v ustih in žrelu, bolečine v ustih in žrelu, stomatitis.

^h Izpuščaj vključuje naslednje PT: izpuščaj, makulopapulozni izpuščaj, pruritični izpuščaj, eritemski izpuščaj, papulozni izpuščaj, dermatitis, akneiformni dermatitis, toksični kožni izpuščaj.

ⁱ ILD/pnevmonitis vključuje vse PT, o katerih so poročali in ki so del standardizirane MedDRA poizvedbe za intersticijsko bolezen pljuč (ozko iskanje).

^j Venska tromboembolija vključuje naslednje PT: pljučna embolija, embolija, globoka venska tromboza, periferna embolija, tromboza.

Preglednica 5. Laboratorijske nenormalnosti, opažene v združeni zbirki podatkov 3 randomiziranih študij (n = 872)

Laboratorijske nenormalnosti	Palbociklib in letrozol ali fulvestrant			Primerjalne skupine*		
	Vse stopnje %	Stopnja 3 %	Stopnja 4 %	Vse stopnje %	Stopnja 3 %	Stopnja 4 %
zmanjšanje števila BKC	97,4	41,8	1,0	26,2	0,2	0,2
zmanjšanje števila nevtrofilcev	95,6	57,5	11,7	17,0	0,9	0,6
povečane vrednosti kreatinina v krvi	95,5	1,6	0,3	86,8	0,0	0,0
anemija	80,1	5,6	N/V	42,1	2,3	N/V
zmanjšanje števila trombocitov	65,2	1,8	0,5	13,2	0,2	0,0
povečane vrednosti AST	55,5	3,9	0,0	43,3	2,1	0,0
povečane vrednosti ALT	46,1	2,5	0,1	33,2	0,4	0,0

BKC = bele krvne celice; AST = aspartat aminotransferaza; ALT = alanin aminotransferaza; n = število bolnikov; N/V = ni na voljo.

Opomba: Laboratorijski rezultati so razvrščeni glede na stopnjo resnosti v skladu z merili NCI za poenoteno terminologijo neželenih dogodkov (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*), različica 4.0.

* letrozol ali fulvestrant

Opis izbranih neželenih učinkov

Na splošno so o nevtropeniji katere koli stopnje poročali pri 716 (82,1 %) bolnikih, ki so prejeli palbociklib, ne glede na kombinacijo; od tega so o nevtropeniji stopnje 3 poročali pri 500 (57,3 %) bolnikih in o nevtropeniji stopnje 4 pri 97 (11,1 %) bolnikih (glejte preglednico 4).

V 3 randomiziranih kliničnih študijah je bil mediani čas do prve epizode nevtropenije katere koli stopnje 15 dni (12–700 dni), mediano trajanje nevtropenije stopnje ≥ 3 pa je bilo 7 dni.

O febrilni nevtropeniji so poročali pri 0,9 % bolnikov, ki so prejeli palbociklib v kombinaciji s fulvestrantom, in pri 1,7 % bolnikov, ki so prejeli palbociklib v kombinaciji z letrozolom.

V celotnem kliničnem programu so o febrilni nevtropeniji poročali pri približno 2 % bolnikov, ki so bili izpostavljeni palbociklibu.

Pediatrična populacija

Palbociklib v kombinaciji s kemoterapijo so ocenili pri 79 pediatričnih bolnikih s čvrstimi tumorji, vključno s ponovljenim/neodzivnim (r/r – *relapsed/refractory*) Ewingovim sarkomom (EWS) v študiji A5481092 (glejte poglavje 5.1). Varnostni profil palbocikliba pri tej pediatrični populaciji je bil konsistenten z znanim varnostnim profilom pri odrasli populaciji.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerjanja palbocikliba se lahko pojavita gastrointestinalna (npr. navzea, bruhanje) in hematološka (npr. nevtropenija) toksičnost in zagotoviti je treba splošno podporno oskrbo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), zaviralci protein kinaz; oznaka ATC: L01EF01.

Mehanizem delovanja

Palbociklib je visoko selektiven, reverzibilen zaviralec od ciklina odvisnih kinaz (CDK – *Cyclin-Dependent Kinase*) 4 in 6. Ciklin D1 in CDK4/6 delujejo navzdol po številnih signalnih poteh, ki povzročajo proliferacijo celic.

Farmakodinamični učinki

Z zaviranjem CDK4/6 je palbociklib zmanjšal proliferacijo celic tako, da je blokiral napredovanje celice iz faze G1 v fazo S celičnega cikla. Preskušanje palbocikliba v naboru molekularno profiliranih celičnih linij raka dojk je pokazalo visoko aktivnost proti luminalnim tipom raka dojk, zlasti raku dojk, pozitivnem na estrogenske receptorje (ER). V preskušanih celičnih linijah so izgubo retinoblastoma (Rb) povezali z izgubo aktivnosti palbocikliba. Vendar pa v nadaljevalni študiji s svežimi vzorci tumorja niso opazili povezave med ekspresijo RB1 in odzivom tumorja. Podobno niso opazili povezave ob preučevanju odziva na palbociklib v modelih *in vivo*, v katerih so uporabili heterologen presadek, pridobljen od bolnikov (modeli PDX). Razpoložljivi klinični podatki so prikazani v poglavju o klinični učinkovitosti in varnosti (glejte poglavje 5.1).

Elektrofiziologija srca

Učinek palbocikliba na srčni utrip korigiran interval QT (QTc) so ovrednotili s pomočjo ocene sprememb od izhodišča v časovno usklajenih elektrokardiogramih (EKG) in ustreznih farmakokinetičnih podatkov pri 77 bolnikih z napredujočim rakom dojk. Ob priporočenem odmerku 125 mg na dan (shema 3/1) palbociklib ni podaljšal intervala QTc v klinično pomembnem obsegu.

Klinična učinkovitost in varnost

Randomizirana študija 3. faze PALOMA-2: palbociklib v kombinaciji z letrozolom

Učinkovitost palbocikliba v kombinaciji z letrozolom v primerjavi z letrozolom in placebom so ocenjevali v mednarodni, randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani multicentrični študiji z vzporednima skupinama, opravljeni pri ženskah z ER-pozitivnim, HER2-negativnim lokalno napredujočim rakom dojk, ki ga ni moč zdraviti kirurško ali z obsevanjem, ali metastatskim rakom dojk, ki predhodno niso prejele nobenega sistemskega zdravljenja za svojo napredujočo bolezen.

Skupno 666 žensk v postmenopavzi so randomizirali v razmerju 2 : 1 v skupino s palbociklibom in letrozolom ali v skupino s placebom in letrozolom in jih stratificirali glede na mesto bolezni (visceralna v primerjavi z nevisceralno), interval brez bolezni od konca (neo)adjuvantnega zdravljenja do ponovitve bolezni (metastatska bolezen *de novo* v primerjavi z ≤ 12 meseci v primerjavi z > 12 meseci) in glede na vrsto predhodnega (neo)adjuvantnega zdravljenja raka (predhodno hormonsko zdravljenje v primerjavi z odsotnostjo predhodnega hormonskega zdravljenja). Bolnice z napredujočim simptomatskim, visceralno razširjenim rakom, pri katerih je obstajalo kratkoročno tveganje za življenjsko ogrožajoče zaplete (vključno z bolnicami z masivnimi neobvladanimi izlivmi [pleuralni, perikardni ali peritonealni], pljučnim limfangiitisom in več kot 50 % prizadetostjo jeter), niso bile primerne za vključitev v študijo.

Bolnice so prejemale dodeljeno zdravljenje do objektivnega napredovanja bolezni, poslabšanja simptomov, nesprejemljive toksičnosti, smrti ali preklica soglasja, karkoli je nastopilo prej.

Prehajanje med zdravljenima skupinama ni bilo dovoljeno.

Bolnice skupine s palbociklibom in letrozolom in skupine s placebom in letrozolom so bile precej enakovredne glede izhodiščnih demografskih podatkov in prognostičnih značilnosti. Mediana starost bolnic, vključenih v to študijo, je bila 62 let (razpon 28–89 let). Pred diagnozo napredovalega raka dojk je 48,3 % bolnic prejelo kemoterapijo, 56,3 % bolnic pa protihormonsko zdravljenje v okviru (neo)adjuvantnega zdravljenja, medtem ko 37,2 % bolnic ni prejelo nobenega sistemskega zdravljenja v okviru (neo)adjuvantnega zdravljenja.

Ob izhodišču je imela večina bolnic (97,4 %) metastatsko bolezen; 23,6 % bolnic je imelo bolezen samo v kosteh in 49,2 % jih je imelo visceralno bolezen.

Primarni opazovani dogodek študije je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS – *Progression-Free Survival*), ki ga je raziskovalec ocenjeval v skladu z merili RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*), različica 1.1. Sekundarni opazovani dogodki učinkovitosti so vključevali objektivni odziv (OR – *Objective Response*), odziv klinične koristi (CBR – *Clinical Benefit Response*), varnost in spremembo v kakovosti življenja (QoL – *Quality of Life*).

Na datum zaključka zajema podatkov, 26. februarja 2016, je študija dosegla svoj primarni cilj izboljšanja PFS. Opaženo razmerje ogroženosti (HR – *Hazard Ratio*) je bilo 0,576 (95-odstotni IZ: 0,46; 0,72) v korist palbociklibu in letrozolu, pri čemer je bila 1-stranska vrednost p stratificiranega log-rank testa < 0,000001. Po dodatnih 15 mesecih spremljanja (datum zaključka zajema podatkov: 31. maj 2017) so izvedli posodobljeno analizo primarnega in sekundarnih opazovanih dogodkov. Opazili so skupno 405 dogodkov PFS; 245 dogodkov (55,2 %) v skupini s palbociklibom in letrozolom ter 160 (72,1 %) v primerjalni skupini.

Preglednica 6 prikazuje rezultate učinkovitosti na podlagi ocene raziskovalca in neodvisnega pregleda, ki temeljijo na primarni in posodobljeni analizi iz študije PALOMA-2.

Preglednica 6. PALOMA-2 (populacija z namenom zdravljenja (Intent-To-Treat [ITT] population)) – Rezultati učinkovitosti, ki temeljijo na primarnem in posodobljenem datumu zaključka zajema podatkov

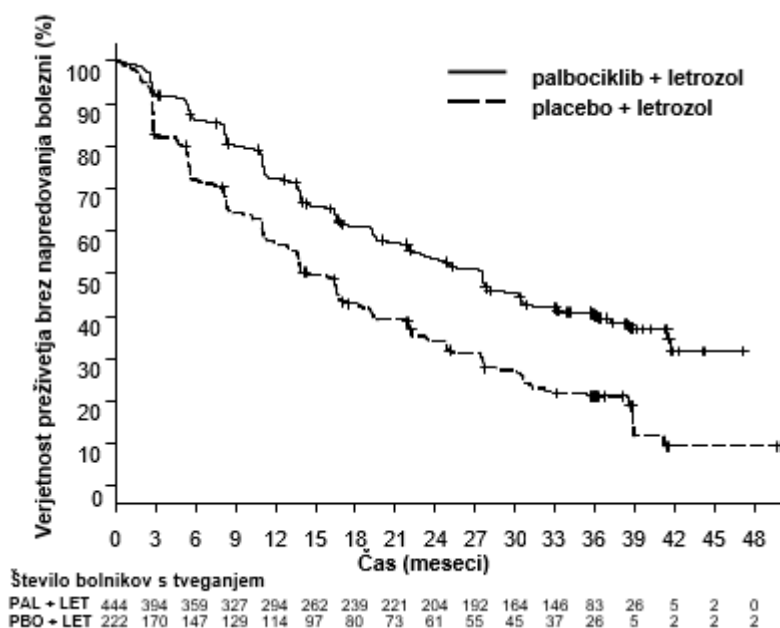
	Primarna analiza (datum zaključka 26. februar 2016)		Posodobljena analiza (datum zaključka 31. maj 2017)	
	Palbociklib in letrozol (n = 444)	Placebo in letrozol (n = 222)	Palbociklib in letrozol (n = 444)	Placebo in letrozol (n = 222)
Preživetje brez napredovanja bolezni po oceni raziskovalca				
število dogodkov (%)	194 (43,7)	137 (61,7)	245 (55,2)	160 (72,1)
mediano PFS [meseci (95-odstotni IZ)]	24,8 (22,1; NE)	14,5 (12,9; 17,1)	27,6 (22,4; 30,3)	14,5 (12,3; 17,1)
razmerje ogroženosti [(95-odstotni IZ) in vrednost p]	0,576 (0,463; 0,718), p < 0,000001		0,563 (0,461; 0,687), p < 0,000001	
Preživetje brez napredovanja bolezni po neodvisni oceni				
število dogodkov (%)	152 (34,2)	96 (43,2)	193 (43,5)	118 (53,2)
mediano PFS [meseci (95-odstotni IZ)]	30,5 (27,4; NE)	19,3 (16,4; 30,6)	35,7 (27,7; 38,9)	19,5 (16,6; 26,6)
razmerje ogroženosti (95-odstotni IZ) in 1-stranska vrednost p	0,653 (0,505; 0,844), p = 0,000532		0,611 (0,485; 0,769), p = 0,000012	
OR* [% (95-odstotni IZ)]	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* merljiva bolezen [% (95-odstotni IZ)]	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-odstotni IZ)]	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 = število bolnic; IZ = interval zaupanja; NE = ni mogoče oceniti; OR = objektivni odziv; CBR = odziv klinične koristi; PFS = preživetje brez napredovanja bolezni.

* Rezultati sekundarnih opazovanih dogodkov temeljijo na potrjenih in nepotrjenih odzivih v skladu z merili RECIST 1.1.

Na spodnji sliki 1 so prikazane Kaplan-Meierjeve krivulje za PFS, ki temeljijo na posodobljenem datumu zaključka zajema podatkov, 31. maju 2017.

Slika 1. Kaplan-Meierjev graf preživetja brez napredovanja bolezni (ocena raziskovalca, populacija z namenom zdravljenja) – študija PALOMA-2 (31. maj 2017)



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

Na osnovi prognostičnih dejavnikov in izhodiščnih značilnosti so opravili vrsto analiz PFS predhodno določenih podskupin za preučitev notranje konsistentnosti učinka zdravljenja. V primarni in posodobljeni analizi so v korist skupini s palbociklibom in letrozolom pri vsaki posamezni podskupini bolnic, opredeljeni glede na stratifikacijske dejavnike in izhodiščne značilnosti, opazili zmanjšanje tveganja za napredovanje bolezni ali smrt.

Na datum zaključka zajema podatkov 31. maja 2017 so to zmanjšanje tveganja še naprej opažali pri naslednjih podskupinah: (1) pri bolnicah z visceralnimi metastazami (HR 0,62 [95-odstotni IZ: 0,47; 0,81], mediano preživetje brez napredovanja bolezni [mPFS] 19,3 meseca v primerjavi z 12,3 meseca) ali brez visceralnih metastaz (HR 0,50 [95-odstotni IZ: 0,37; 0,67], mPFS 35,9 meseca v primerjavi s 17,0 meseca) in (2) pri bolnicah z boleznijo samo v kosteh (HR 0,41 [95-odstotni IZ: 0,26; 0,63], mPFS 36,2 meseca v primerjavi z 11,2 meseca) ali brez bolezni samo v kosteh (HR 0,62 [95-odstotni IZ: 0,50; 0,78], mPFS 24,2 meseca v primerjavi s 14,5 meseca). Podobno so zmanjšanje tveganja za napredovanje bolezni ali smrt v skupini s palbociklibom in letrozolom opazili pri 512 bolnicah, pri katerih so za tumor imunohistokemijsko (IHC) potrdili ekspresijo beljakovine Rb (HR 0,543 [95-odstotni IZ: 0,433; 0,681], mPFS 27,4 meseca v primerjavi s 13,7 meseca). Pri 51 bolnicah, pri katerih je bil IHC za ekspresijo beljakovine Rb negativen, razlika med zdravljenima skupinama, od katerih je ena prejela palbociklib in letrozol v primerjavi z drugo skupino, ki je prejela placebo in letrozol, ni bila statistično pomembna (HR 0,868 [95-odstotni IZ: 0,424; 1,777], mPFS 23,2 meseca v primerjavi z 18,5 meseca).

Dodatna merila učinkovitosti (OR in čas do odziva [TTR – *Time To Response*]) so ocenili pri podskupinah bolnic z visceralno boleznijo ali brez nje, rezultati, ki temeljijo na posodobljenem datumu zaključka zajema podatkov, 31. maju 2017, pa so prikazani v preglednici 7.

Preglednica 7. Rezultati učinkovitosti iz študije PALOMA-2 pri bolnicah z visceralno in nevisceralno boleznijo (populacija z namenom zdravljenja; datum zaključka zajema podatkov 31. maj 2017)

	Visceralna bolezen		Nevisceralna bolezen	
	Palbociklib in letrozol (n = 214)	Placebo in letrozol (n = 110)	Palbociklib in letrozol (n = 230)	Placebo in letrozol (n = 112)
OR [% (95-odstotni IZ)]	59,8 (52,9; 66,4)	46,4 (36,8; 56,1)	36,1 (29,9; 42,7)	31,3 (22,8; 40,7)
TTR, mediana [meseci (razpon)]	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 = število bolnic; IZ = interval zaupanja; OR = objektivni odziv na podlagi potrjenih in nepotrjenih odzivov v skladu z merili RECIST 1.1; TTR = čas do prvega odziva tumorja.

Ob času posodobljenih analiz je bil mediani čas od randomizacije do drugega naknadnega zdravljenja 38,8 meseca v skupini s palbociklibom in letrozolom in 28,8 meseca v skupini s placebom in letrozolom, HR 0,73 (95-odstotni IZ: 0,58; 0,91).

Rezultati končne analize OS iz študije PALOMA-2 so predstavljeni v preglednici 8. Rezultati končnega OS po medianem času spremljanja 90 mesecev niso bili statistično pomembni. Kaplan-Meierjev graf OS je prikazan na sliki 2.

Preglednica 8. PALOMA-2 (populacija z namenom zdravljenja) – Rezultati končnega celokupnega preživetja

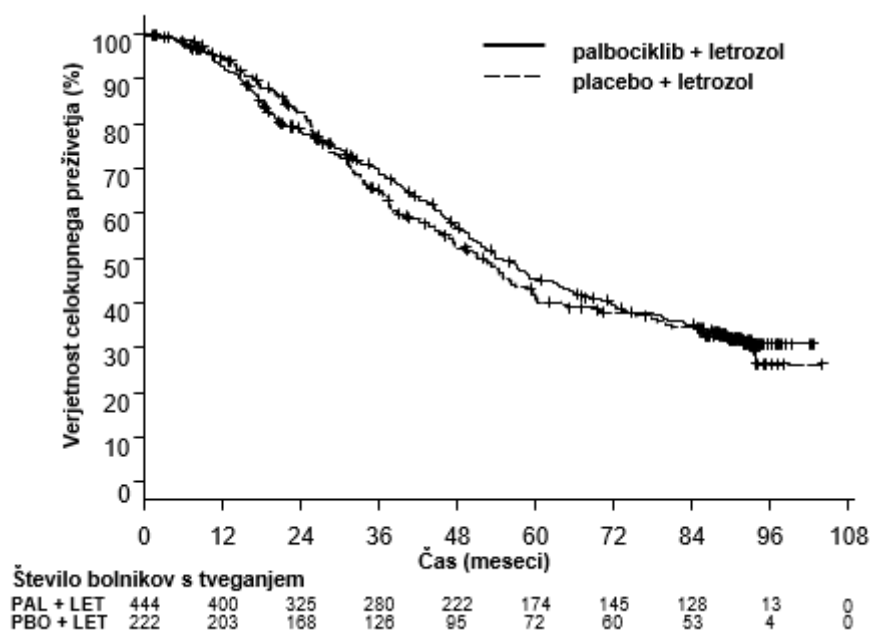
Končno celokupno preživetje (OS) (datum zaključka zajema podatkov 15. november 2021)		
	Palbociklib in letrozol (n = 444)	Placebo in letrozol (n = 222)
Število dogodkov (%)	273 (61,5)	132 (59,5)
Število preskušancev, pri katerih so nadaljevali spremljanje (%)	112 (25,2)	43 (19,4)
Mediano OS (meseci [95-odstotni IZ])	53,9 (49,8; 60,8)	51,2 (43,7; 58,9)
Razmerje ogroženosti (95-odstotni IZ) in vrednost p [†]	0,956 (0,777; 1,177), p = 0,6755 ^{†*}	

IZ = interval zaupanja.

* Ni statistično pomembno.

† 2-stranska vrednost p iz log-rank testa, ki so ga stratificirali glede na mesto bolezni (visceralna v primerjavi z nevisceralno) v skladu z randomizacijo.

Slika 2. Kaplan-Meierjev graf celokupnega preživetja (populacija z namenom zdravljenja) – PALOMA-2



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

Randomizirana študija 3. faze PALOMA-3: palbociklib v kombinaciji s fulvestrantom

Učinkovitost palbocikliba v kombinaciji s fulvestrantom v primerjavi s fulvestrantom in placebom so ocenjevali v mednarodni, randomizirani, dvojno slepi, multicentrični študiji z vzporednima skupinama, opravljenem pri ženskah s HR-pozitivnim, HER2-negativnim lokalno napredujočim rakom dojk, ki ga ni moč zdraviti kirurško ali z obsevanjem, ali metastatskim rakom dojk ne glede na njihov menopavzalni status, pri katerih je bolezen napredovala po predhodnem endokrinem zdravljenju v okviru (neo)adjuvantnega zdravljenja ali zdravljenja metastatske bolezni.

Skupno 521 žensk v pred-, peri- in postmenopavzi, ki so napredovale v 12 mesecih od zaključka adjuvantnega endokrinega zdravljenja ali v 1 mesecu po predhodnem endokrinem zdravljenju napredovale bolezni, so randomizirali v razmerju 2 : 1 v skupino s palbociklibom in fulvestrantom ali v skupino s placebom in fulvestrantom ter jih stratificirali glede na dokumentirano občutljivost na predhodno hormonsko zdravljenje, menopavzalni status ob vključitvi v študijo (pred-/peri- v primerjavi s postmenopavzalnim) in prisotnost visceralnih metastaz. Ženske v pred-/perimenopavzi so prejemale goserelin, agonist LHRH. Bolnice z napredujočim/metastatskim, simptomatskim, visceralno razširjenim rakom, pri katerih je obstajalo kratkoročno tveganje za življenjsko ogrožajoče zaplete (vključno z bolnicami z masivnimi neobvladanimi izlivi [plevralni, perikardni ali peritonealni], pljučnim limfangiitisom in več kot 50 % prizadetostjo jeter), niso bile primerne za vključitev v študijo.

Bolnice so prejemale dodeljeno zdravljenje do objektivnega napredovanja bolezni, poslabšanja simptomov, nesprejemljive toksičnosti, smrti ali preklica soglasja, karkoli je nastopilo prej. Prehajanje med zdravljenima skupinama ni bilo dovoljeno.

Bolnice skupine s palbociklibom in fulvestrantom in skupine s placebom in fulvestrantom so bile precej enakovredne glede izhodiščnih demografskih podatkov in prognostičnih značilnosti. Mediana starost bolnic, vključenih v to študijo, je bila 57 let (razpon 29, 88). V obeh zdravljenih skupinah je bila večina bolnic belopolnih, imele so dokumentirano občutljivost na predhodno hormonsko zdravljenje in so bile v postmenopavzalnem obdobju.

Približno 20 % bolnic je bilo v pred-/perimenopavzi. Vse bolnice so prejele predhodno sistemsko zdravljenje in večina bolnic v vsaki zdravljeni skupini je prejela predhodno kemoterapijo za svojo primarno diagnozo. Več kot polovica (62 %) je imela stanje zmogljivosti (PS – *Performance Status*)

po lestvici ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) 0,60 % jih je imelo visceralne metastaze in 60 % jih je predhodno prejelo več kot 1 shemo hormonskega zdravljenja za svojo primarno diagnozo.

Primarni opazovani dogodek študije je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS), ki ga je raziskovalec ocenjeval v skladu z merili RECIST 1.1. Podporne analize PFS so temeljile na neodvisnem osrednjem radiološkem pregledu. Sekundarni opazovani dogodki so vključevali OR, CBR, OS, varnost in opazovani dogodek čas do poslabšanja (TTD – *Time To Deterioration*) bolečine.

Študija je dosegla svoj primarni cilj izboljšanja PFS, ocenjenega s strani raziskovalca ob vmesni analizi, opravljeni za 82 % načrtovanih dogodkov PFS; rezultati so presegli vnaprej določeno mejo učinkovitosti Haybittle-Peto ($\alpha = 0,00135$), kar dokazuje statistično pomembno podaljšanje PFS in klinično pomemben učinek zdravljenja.

Preglednica 9 navaja posodobljene podatke o učinkovitosti.

Po medianem času spremljanja 45 mesecev so opravili končno analizo OS na podlagi 310 dogodkov (60 % randomiziranih bolnikov). V skupini s palbociklibom in fulvestrantom so v primerjavi s skupino s placebom in fulvestrantom opazili 6,9-mesečno razliko v medianem OS; ta rezultat pri vnaprej določeni stopnji pomembnosti 0,0235 (1-stranska) ni bil statistično pomemben. V skupini s placebom in fulvestrantom je 15,5 % randomiziranih bolnikov prejelo palbociklib in druge zaviralce CDK kot nadaljnje zdravljenje po napredovanju bolezni.

Rezultati PFS po oceni raziskovalca in končni podatki o OS iz študije PALOMA-3 so predstavljeni v preglednici 9. Ustrezni Kaplan-Meierjevi grafi so predstavljeni na sliki 3 oziroma 4.

Preglednica 9. Rezultati učinkovitosti – študija PALOMA-3 (ocena raziskovalca, populacija z namenom zdravljenja)

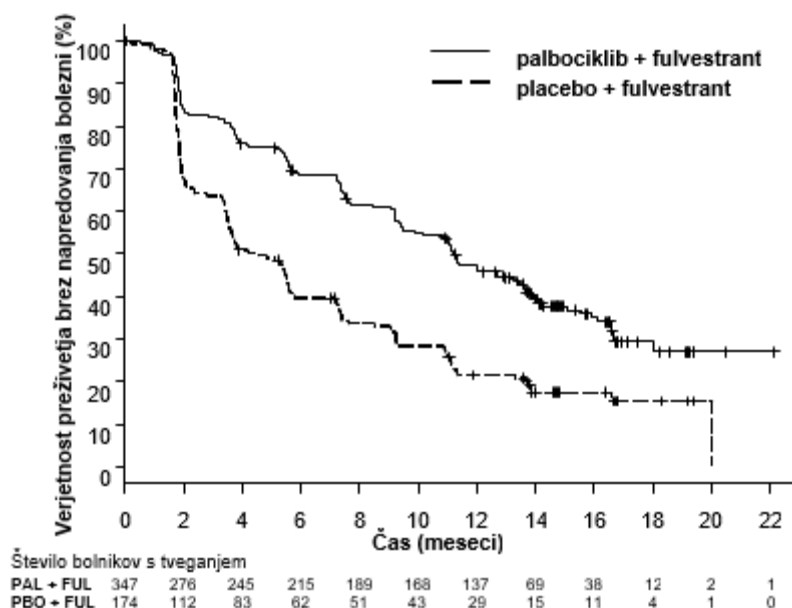
	Posodobljena analiza (datum zaključka zajema podatkov 23. oktober 2015)	
	Palbociklib in fulvestrant (n = 347)	Placebo in fulvestrant (n = 174)
Preživetje brez napredovanja bolezni (PFS)		
število dogodkov (%)	200 (57,6)	133 (76,4)
mediana [mesece (95-odstotni IZ)]	11,2 (9,5; 12,9)	4,6 (3,5; 5,6)
razmerje ogroženosti (95-odstotni IZ) in vrednost p	0,497 (0,398; 0,620), p < 0,000001	
Sekundarni opazovani dogodki učinkovitosti		
OR [% (95-odstotni IZ)]	26,2 (21,7; 31,2)	13,8 (9,0; 19,8)
OR (merljiva bolezen) [% (95-odstotni IZ)]	33,7 (28,1; 39,7)	17,4 (11,5; 24,8)
CBR [% (95-odstotni IZ)]	68,0 (62,8; 72,9)	39,7 (32,3; 47,3)
Končno celokupno preživetje (OS) (datum zaključka 13. april 2018)		
število dogodkov (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
mediana [mesece (95-odstotni IZ)]	34,9 (28,8; 40,0)	28,0 (23,6; 34,6)
razmerje ogroženosti (95-odstotni IZ) in vrednost p†	0,814 (0,644; 1,029) p = 0,0429†*	

CBR = odziv klinične koristi; IZ = interval zaupanja; n = število bolnic; OR = objektivni odziv. Rezultati sekundarnih opazovanih dogodkov temeljijo na potrjenih in nepotrjenih odzivih v skladu z merili RECIST 1.1.

* Ni statistično pomembno.

[†] 1-stranska vrednost p log-rank testa, ki so ga stratificirali glede na prisotnost visceralnih metastaz in občutljivost na predhodno endokrino zdravljenje v skladu z randomizacijo.

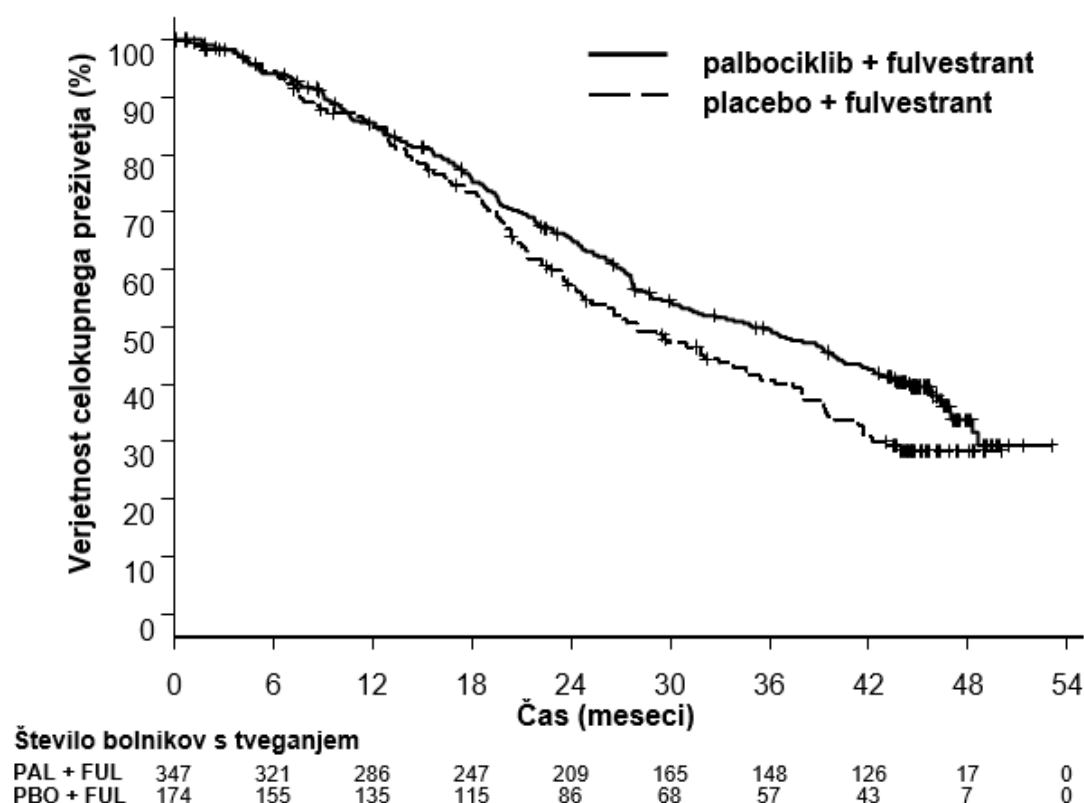
Slika 3. Kaplan-Meierjev graf preživetja brez napredovanja bolezni (ocena raziskovalca, populacija z namenom zdravljenja) – študija PALOMA-3 (datum zaključka zajema podatkov 23. oktober 2015)



FUL = fulvestrant; PAL = palbociklib; PBO = placebo

V skupini s palbociklibom in fulvestrantom so pri vsaki posamezni podskupini bolnic, opredeljeni glede na stratifikacijske dejavnike in izhodiščne značilnosti, opazili zmanjšanje tveganja za napredovanje bolezni ali smrt. To so opazili pri ženskah v pred-/perimenopavzi (HR 0,46 [95-odstotni IZ: 0,28; 0,75]) in ženskah v postmenopavzi (HR 0,52 [95-odstotni IZ: 0,40; 0,66]) ter pri bolnicah z metastatsko boleznijo na visceralnem mestu (HR 0,50 [95-odstotni IZ: 0,38; 0,65]) in metastatsko boleznijo na nevisceralnem mestu (HR 0,48 [95-odstotni IZ: 0,33; 0,71]). Opazili so tudi korist, ne glede na število linij predhodnega zdravljenja v okviru zdravljenja metastatske bolezni, bodisi 0 (HR 0,59 [95-odstotni IZ: 0,37; 0,93]), 1 (HR 0,46 [95-odstotni IZ: 0,32; 0,64]), 2 (HR 0,48 [95-odstotni IZ: 0,30; 0,76]) ali ≥ 3 linije (HR 0,59 [95-odstotni IZ: 0,28; 1,22]).

Slika 4. Kaplan-Meierjev graf celokupnega preživetja (populacija z namenom zdravljenja) – študija PALOMA-3 (datum zaključka zajema podatkov 13. april 2018)



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

Dodatna merila učinkovitosti (OR in TTR) so ocenili pri podskupinah bolnic z visceralno boleznijo ali brez nje, rezultati pa so prikazani v preglednici 10.

Preglednica 10. Rezultati učinkovitosti iz študije PALOMA-3 za visceralno in nevisceralno bolezen (populacija z namenom zdravljenja)

	Visceralna bolezen		Nevisceralna bolezen	
	Palbociklib in fulvestrant (n = 206)	Placebo in fulvestrant (n = 105)	Palbociklib in fulvestrant (n = 141)	Placebo in fulvestrant (n = 69)
OR [% (95-odstotni IZ)]	35,0 (28,5; 41,9)	13,3 (7,5; 21,4)	13,5 (8,3; 20,2)	14,5 (7,2; 25,0)
TTR, mediana [meseci (razpon)]	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 = število bolnic; IZ = interval zaupanja; OR = objektivni odziv na podlagi potrjenih in nepotrjenih odzivov v skladu z merili RECIST 1.1; TTR = čas do prvega odziva tumorja.

Simptome, o katerih so poročale bolnice, so ocenili z uporabo vprašalnika o kakovosti življenja (QLQ)-C30 Evropske organizacije za raziskave in zdravljenje raka (EORTC – *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) in njegovega modula za raka dojk (EORTC QLQ-BR23). Vprašalnik je ob izhodišču in vsaj 1 obisku po izhodišču izpolnilo skupno 335 bolnic iz skupine s palbociklibom in fulvestrantom in 166 bolnic iz skupine s samim fulvestrantom.

Čas do poslabšanja so vnaprej opredelili kot čas od izhodišča do prvega pojava povečanja rezultata simptomov bolečine za ≥ 10 točk od izhodiščne vrednosti. V primerjavi s placebom in fulvestrantom je dodajanje palbocikliba fulvestrantu povzročilo izboljšanje simptomov tako, da je pomembno podaljšalo čas do poslabšanja simptomov bolečine (mediana 8,0 meseca v primerjavi z 2,8 meseca, HR 0,64 [95-odstotni IZ: 0,49; 0,85]; $p < 0,001$).

Pediatrična populacija

V odprtem, randomiziranem delu študije 2. faze A5481092 so primerjali učinkovitost kombinacije palbocikliba z irinotekanom (IRN) in temozolomidom (TMZ) v primerjavi s samostojno uporabo IRN in TMZ pri zdravljenju pediatričnih bolnikov (starost od 2 do < 18 let) in mladih odraslih (starost od 18 do 20 let) z r/r EWS, pri katerih standardno zdravljenje ni bilo na voljo.

Vnaprej opredeljeno vmesno analizo so opravili na podlagi 33 dogodkov preživetja brez dogodkov (EFS – *Event-Free Survival*) (61,1 % od 54 udeležencev). Opaženo HR za palbociklib + IRN + TMZ v primerjavi s samostojno uporabo IRN + TMZ je bilo 2,03 (95-odstotni IZ: 0,902; 4,572; stratificirana 1-stranska vrednost $p = 0,9621$).

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij s palbociklibom za vse podskupine pediatrične populacije pri zdravljenju karcinoma dojke (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko palbocikliba so ugotavljali pri bolnikih s čvrstimi tumorji, vključno z napredovalim rakom dojke, ter pri zdravih prostovoljcih.

Absorpcija

Vrednost C_{max} palbocikliba so na splošno opažali med 4 do 12 urami (čas za doseg največje koncentracije [t_{max}]) po peroralnem dajanju tablet palbocikliba. Povprečna absolutna biološka uporabnost palbocikliba po peroralnem odmerku 125 mg je 46 %. Pri razponu odmerjanja od 25 mg do 225 mg vrednosti površine pod krivuljo (AUC) in C_{max} na splošno naraščata sorazmerno z odmerkom. Stanje dinamičnega ravnovesja so dosegli v 8 dneh po ponavljajočem se odmerjanju enkrat na dan. Pri ponavljajočem se odmerjanju enkrat na dan se palbociklib akumulira z medianim akumulacijskim razmerjem 2,4 (razpon 1,5–4,2).

Učinek hrane

V primerjavi s tabletami palbocikliba, danimi na tešče preko noči, sta se naslednji vrednosti za palbociklib povečali: AUC_{inf} za 22 % in C_{max} za 26 %, ko so tablete palbocikliba dali skupaj z obrokom z veliko vsebnostjo maščob in visoko kalorično vrednostjo (približno od 800 do 1000 kalorij, od tega 150 kalorij iz beljakovin, 250 kalorij iz ogljikovih hidratov in od 500 do 600 kalorij iz maščob), ter AUC_{inf} za 9 % in C_{max} za 10 %, ko so tablete palbocikliba dali skupaj z obrokom z zmerno vsebnostjo maščob in običajno kalorično vrednostjo (približno od 500 do 700 kalorij, od tega od 75 do 105 kalorij iz beljakovin, od 250 do 350 kalorij iz ogljikovih hidratov in od 175 do 245 kalorij iz maščob). Glede na te rezultate lahko tablete palbocikliba dajemo skupaj s hrano ali brez nje.

Porazdelitev

In vitro vezava palbocikliba na humane plazemske beljakovine je bila približno 85 %, neodvisno od koncentracije zdravila. Srednja vrednost nevezane frakcije (f_u) palbocikliba v človeški plazmi *in vivo* se je postopoma povečevala s slabšanjem delovanja jeter. Očitnega trenda gibanja srednje vrednosti f_u palbocikliba v človeški plazmi *in vivo*, povezanega s slabšanjem delovanja ledvic, niso opazili. Privzem palbocikliba v humane hepatocite se je *in vitro* zgodil predvsem preko pasivne difuzije. Palbociklib ni substrat OATP1B1 in OATP1B3.

Biotransformacija

Študije *in vitro* in *in vivo* kažejo, da je palbociklib pri ljudeh podvržen obsežni jetrni presnovi. Po peroralnem dajanju enkratnega odmerka 125 mg [^{14}C] palbocikliba ljudem so glavne primarne

presnovne poti za palbociklib vključevale oksidacijo in sulfonacijo, acilacija in glukoronidacija pa sta prispevali kot manj pomembni poti. Palbociklib je bil v plazmi poglavitna spojina, ki izhaja iz zdravila.

Učinkovina se je večinoma izločila v obliki presnovkov. V blatu je bil konjugat palbocikliba s sulfamidno kislino pomembna z zdravilom povezana komponenta, in je znašal 25,8 % danega odmerka. Študije *in vitro* na humanih hepatocitih, jetrnih citosolskih in S9 frakcijah in rekombinantnih encimih iz skupine sulfotransferaz (SULT) so pokazale, da sta v presnovo palbocikliba vključena predvsem encima CYP3A in SULT2A1.

Izločanje

Pri bolnikih z napredujočim rakom dojke je bil geometrični srednji navidezni peroralni očistek (CL/F) palbocikliba 63 l/h, srednji razpolovni čas izločanja iz plazme pa je bil 28,8 ure. Pri 6 zdravih moških preskušancih, ki so prejeli enkratni peroralni odmerek [^{14}C] palbocikliba, se je povprečno 92 % celotnega danega radioaktivnega odmerka izločilo v 15 dneh; glavna pot izločanja je bila z blatom (74 % odmerka), medtem ko se je z urinom izločilo 17 % odmerka. V blato in urin se je v obliki nespremenjenega palbocikliba izločilo 2 % oziroma 7 % danega odmerka.

In vitro, palbociklib v klinično pomembnih koncentracijah ni zaviralec CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 in 2D6, kot tudi ni induktor CYP1A2, 2B6, 2C8 in 3A4.

In vitro vrednotenja kažejo, da ima palbociklib v klinično pomembnih koncentracijah majhen potencial za zaviranje aktivnosti prenašalca organskih anionov (OAT)1, OAT3, prenašalca organskih kationov (OCT)2, polipeptidnega prenašalca organskih anionov (OATP)1B1, OATP1B3 in črpalke žolčnih soli (BSEP – *Bile Salt Export Pump*).

Posebne skupine bolnikov

Starost, spol in telesna masa

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize podatkov 183 bolnikov z rakom (50 moških in 133 ženskih bolnic, starih od 22 do 89 let in s telesno maso od 38 do 123 kg) spol ni imel nobenega učinka na izpostavljenost palbociklibu, starost in telesna masa pa nista imela klinično pomembnega učinka na izpostavljenost palbociklibu.

Pediatrična populacija

Izpostavljenost palbociklibu pri otrocih, mladostnikih in mladih odraslih z r/r čvrstimi tumorji je bila podobna med starostnimi skupinami (starost ≤ 6 let, starost od > 6 do < 12 let, starost od ≥ 12 do < 18 let in starost ≥ 18 let) pri odmerku velikosti 55–95 mg/m² (odmerjanje palbocikliba, normalizirano glede na telesno površino), ki so ga dajali peroralno enkrat na dan od 1. do 14. dne, čemur je sledil 7-dnevni premor. Izpostavljenost palbociklibu v stanju dinamičnega ravnovesja pri odmerku 75 mg/m² enkrat na dan pri pediatrični populaciji je bila podobna tisti, ki so jo opazili pri odraslih udeležencih pri odobrenem odmerku 125 mg enkrat na dan (ki so ga dajali od 1. do 21. dne, čemur je sledil 7-dnevni premor).

Okvara jeter

Podatki iz farmakokinetične študije pri preskušancih z različnimi stopnjami delovanja jeter kažejo, da se je izpostavljenost nevezanemu palbociklibu (nevezana AUC_{inf}) zmanjšala za 17 % pri preskušancih z blago (razred A po klasifikaciji Child-Pugh) okvaro jeter ter povečala za 34 % pri preskušancih z zmerno (razred B po klasifikaciji Child-Pugh) in za 77 % pri preskušancih s hudo (razred C po klasifikaciji Child-Pugh) okvaro jeter v primerjavi s preskušanci z normalnim delovanjem jeter. Največja izpostavljenost nevezanemu palbociklibu (nevezana C_{max}) se je povečala za 7 % pri blagi, 38 % pri zmerni in 72 % pri hudi okvari jeter v primerjavi s preskušanci z normalnim delovanjem jeter. Poleg tega, na podlagi populacijske farmakokinetične analize podatkov 183 bolnikov z napredujočim rakom, od katerih je 40 bolnikov imelo blago okvaro jeter po merilih Nacionalnega inštituta za rakava obolenja (NCI – *National Cancer Institute*) (skupni bilirubin $\leq$ zgornja meja normalnih vrednosti [ZMN] in vrednost aspartat aminotransferaze [AST] $>$ ZMN, ali skupni bilirubin

> 1,0 do $1,5 \times \text{ZMN}$ in katera koli vrednost AST), blaga okvara jeter ni imela nobenega učinka na farmakokinetiko palbocikliba.

Okvara ledvic

Podatki iz farmakokinetične študije pri preskušancih z različnimi stopnjami delovanja ledvic kažejo, da se je skupna izpostavljenost palbociklibu (AUC_{inf}) povečala za 39 % pri blagi ($60 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 90 \text{ ml/min}$), 42 % pri zmerni ($30 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$) in 31 % pri hudi ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) okvari ledvic v primerjavi s preskušanci z normalnim ($\text{CrCl} \geq 90 \text{ ml/min}$) delovanjem ledvic. Največja izpostavljenost palbociklibu (C_{max}) se je povečala za 17 % pri blagi, 12 % pri zmerni in 15 % pri hudi okvari ledvic v primerjavi s preskušanci z normalnim delovanjem ledvic. Poleg tega, na podlagi populacijske farmakokinetične analize podatkov 183 bolnikov z napredovalim rakom, od katerih je 73 bolnikov imelo blago okvaro ledvic, 29 bolnikov pa je imelo zmerno okvaro ledvic, blaga ali zmerna okvara ledvic ni imela nobenega učinka na farmakokinetiko palbocikliba. Farmakokinetike palbocikliba niso preučevali pri bolnikih, ki so potrebovali hemodializo.

Etnična pripadnost

V farmakokinetični študiji pri zdravih prostovoljcih so bile vrednosti AUC_{inf} in C_{max} palbocikliba pri japonskih preskušancih po enkratnem peroralnem odmerku 30 % oziroma 35 % večje v primerjavi z neazijskimi preskušanci. Vendar pa v kasnejših študijah pri japonskih ali azijskih bolnikih z rakom dojk te ugotovitve po večkratnem odmerjanju niso dosledno ponovili. Na podlagi analize združenih podatkov o farmakokinetiki, varnosti in učinkovitosti pri azijski in neazijski populaciji prilagajanje odmerka na podlagi azijske rasne pripadnosti ni potrebno.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri podganah in psih so ugotovitve glede primarnih ciljnih organov po enkratnem in/ali ponavljajočem se odmerjanju vključevale učinke na hematolimfopoetske in moške reprodukcijske organe, samo pri podganah pa učinke na kosti in aktivno rastoče sekalce. Te sistemske toksičnosti so na splošno opazali pri klinično pomembnih izpostavljenostih na osnovi vrednosti AUC. Po 12-tedenskem obdobju brez odmerjanja so ugotovili delni ali popolni preobrat učinkov na hematolimfopoetske in moške reprodukcijske organe ter sekalce, učinek na kosti pa ni bil reverzibilen. Poleg tega so na telemetrično obravnavanih psih pri ≥ 4 -kratniku klinične izpostavljenosti pri ljudeh na podlagi C_{max} , ugotovili srčno-žilne učinke (podaljšanje QTc, upočasnen srčni utrip ter podaljšan interval RR in povišan sistolični krvni tlak).

Kancerogenost

Kancerogenost palbocikliba so ocenjevali v 6-mesečni študiji na transgenih miših in v 2-letni študiji na podganah. Palbociklib pri transgenih miših v odmerkih do 60 mg/kg/dan ni bil kancerogen (raven brez opaznega učinka [NOEL – *No Observed Effect Level*] je bila približno 11-kratnik klinične izpostavljenosti pri ljudeh na osnovi vrednosti AUC). S palbociklibom povezan pojav neoplastičnih sprememb pri podganah je vključeval povečano incidenco tumorjev mikroglialnih celic v osrednjem živčevju pri samcih pri odmerku 30 mg/kg/dan; pri samicah podgan neoplastičnih sprememb niso ugotovili pri nobenem odmerku do 200 mg/kg/dan. Vrednost NOEL za s palbociklibom povezane kancerogene učinke je bila pri samcih 10 mg/kg/dan (približno 2-kratnik klinične izpostavljenosti pri ljudeh na osnovi vrednosti AUC), pri samicah pa 200 mg/kg/dan (približno 4-kratnik klinične izpostavljenosti pri ljudeh na osnovi vrednosti AUC). Pomen pojava neoplastičnih sprememb pri samcih podgan za človeka ni znan.

Genotoksičnost

Palbociklib ni deloval mutageno pri preskusu reverzne mutacije pri bakterijah (Amesov test) in ni sprožil strukturnih kromosomskih aberacij pri *in vitro* preskusu kromosomskih aberacij na humanih limfocitih.

Pri odmerkih $\geq 100 \text{ mg/kg/dan}$ je palbociklib izzval nastajanje mikrojedov preko anevgenega mehanizma v ovarijskih celicah kitajskega hrčka *in vitro* in v kostnem mozgu samcev podgan.

Izpostavljenost živali pri vrednosti koncentracije brez opaznega učinka za anevgenost je bila približno 7-krat večja od klinične izpostavljenosti pri ljudeh na osnovi vrednosti AUC.

Zmanjšanje plodnosti

Palbociklib ni vplival na parjenje ali plodnost samic podgan pri nobenem testiranem odmerku do 300 mg/kg/dan (približno 3-kratnik klinične izpostavljenosti pri ljudeh na osnovi vrednosti AUC) prav tako v študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov do 300 mg/kg/dan pri podganah in 3 mg/kg/dan pri psih (približno 5- oziroma 3-kratnik klinične izpostavljenosti pri ljudeh na osnovi vrednosti AUC) niso opazili nobenih neželenih učinkov na reproduktivna tkiva samic.

Na podlagi predkliničnih ugotovitev pri podganah in psih velja, da palbociklib potencialno lahko okvari sposobnost razmnoževanja in plodnost pri moških. S palbociklibom povezani učinki na moda, epididimis, prostato in semenjaka so vključevali zmanjšano maso organov, atrofijo ali degeneracijo, hipospermijo, intratubularni celični drobir, manjšo gibljivost in gostoto semenčic ter zmanjšano izločanje. Te učinke so opazili pri podganah in psih pri izpostavljenostih, ki so bile pri podganah za ≥ 9 -krat večje od klinične izpostavljenosti pri ljudeh na osnovi vrednosti AUC, in pri psih pri izpostavljenostih, manjših od terapevtskih. Pri podganah in psih so po 4- oziroma 12-tedenskem obdobju brez odmerjanja opazili delno reverzibilnost učinkov na reprodukcijske organe samcev. Kljub tem ugotovitvam glede reprodukcijskih organov samcev, ni bilo nobenih učinkov na parjenje ali plodnost pri samcih podgan pri načrtovanih ravneh izpostavljenosti, ki so ustrezale 13-kratniku klinične izpostavljenosti pri ljudeh na osnovi vrednosti AUC.

Razvojna toksičnost

Palbociklib je reverzibilni zaviralec od ciklina odvisnih kinaz 4 in 6, ki sodelujeta pri regulaciji celičnega cikla. Pri uporabi med nosečnostjo zato lahko obstaja tveganje za poškodbo ploda. Palbociklib je bil fetotoksičen pri brejih živalih. Pri podganah so pri odmerku ≥ 100 mg/kg/dan opazili povečano incidenco skeletnih sprememb (povečana incidenca prisotnosti rebra na sedmem vratnem vretencu). Pri podganah so pri odmerku 300 mg/kg/dan (3-kratnik klinične izpostavljenosti pri ljudeh na osnovi vrednosti AUC), ki je bil toksičen za samico mater, opazili zmanjšanje telesne mase ploda, pri kuncih pa so pri odmerku 20 mg/kg/dan (4-kratnik klinične izpostavljenosti pri ljudeh na osnovi vrednosti AUC), ki je bil toksičen za samico mater, opazili povečano incidenco skeletnih sprememb, vključno z majhnimi falangami sprednjih okončin. Dejanske izpostavljenosti ploda in prehajanja skozi placento niso ugotavljali.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

jedro tablete

mikrokristalna celuloza
laktoza monohidrat
krospovidon
askorbinska kislina
koloidni brezvodni silicijev dioksid
magnezijev stearat

filmska obloga

Palbociklib Viatris 75 mg
hipromeloza (E464)
titanov dioksid (E171)
triacetin (E 1518)
rdeči železov oksid (E172)
črni železov oksid (E172)

Palbociklib Viatris 100 mg

hipromeloza (E464)

titanov dioksid (E171)

triacetin (E 1518)

indigotin (E132)

rumeni železov oksid (E172)

Palbociklib Viatris 125 mg

hipromeloza (E464)

titanov dioksid (E171)

triacetin (E 1518)

rdeči železov oksid (E172)

črni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

18 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz OPA/Alu/PVC/Alu, ki vsebuje 21 ali 63 filmsko obloženih tablet in koledarski pretisni omoti, ki vsebujejo 21 filmsko obloženih tablet.

Deljivi pretisni omoti s posameznimi odmerki iz OPA/Alu/PVC/Alu, ki vsebujejo 21×1 ali 63×1 filmsko obloženo tableto.

Neprozorna bela plastenka iz HDPE z belo, neprozorno polipropilensko za otroke varno navojno zaporko in aluminijastim indukcijskim tesnilom s sušilnim sredstvom, ki vsebuje 100 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viatri Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Co. Dublin
Irska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Palbociklib Viatris 75 mg filmsko obložene tablete

EU/1/26/2039/001

EU/1/26/2039/002

EU/1/26/2039/003

EU/1/26/2039/004

EU/1/26/2039/005

EU/1/26/2039/006

Palbociklib Viatris 100 mg filmsko obložene tablete

EU/1/26/2039/007

EU/1/26/2039/008

EU/1/26/2039/009

EU/1/26/2039/010

EU/1/26/2039/011

EU/1/26/2039/012

Palbociklib Viatris 125 mg filmsko obložene tablete

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. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: {DD. mesec LLLL}

Datum zadnjega podaljšanja: {DD. mesec LLLL}

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA – 75 MG TABLETE (PRETISNI OMOTI IN PLASTENKA)****1. IME ZDRAVILA**

Palbociklib Viatris 75 mg filmsko obložene tablete
palbociklib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 75 mg palbocikliba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za več informacij in opozorilo glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

21 filmsko obloženih tablet
63 filmsko obloženih tablet
21 × 1 filmsko obložena tableta
63 × 1 filmsko obložena tableta
100 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/26/2039/001	21 tablet (pretisni omot)
EU/1/26/2039/002	63 tablet (pretisni omot)
EU/1/26/2039/003	21 tablet (deljiv pretisni omot s posameznimi odmerki)
EU/1/26/2039/004	63 tablet (deljiv pretisni omot s posameznimi odmerki)
EU/1/26/2039/005	21 tablet (koledarski pretisni omot)
EU/1/26/2039/006	100 tablet (plastenka)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Palbociklib Viartis 75 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA ZA PLASTENKO – 75 MG TABLETE (z zunanjo škatlo)****1. IME ZDRAVILA**

Palbociklib Viartis 75 mg filmsko obložene tablete
palbociklib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 75 mg palbocikliba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za več informacij in opozorilo glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta
100 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/26/2039/006 100 tablet (plastenka)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI****17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA****18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT – 75 MG TABLETE

1. IME ZDRAVILA

Palbociklib Viatris 75 mg tablete
palbociklib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viatris Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

DELJIV PRETISNI OMOT S POSAMEZNIMI ODMERKI – 75 MG TABLETE

1. IME ZDRAVILA

Palbociklib Viatris 75 mg tablete
palbociklib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viatris Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

KOLEDARSKI PRETISNI OMOT – 75 MG TABLETE

1. IME ZDRAVILA

Palbociklib Viatris 75 mg tablete
palbociklib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viatris Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

pon., tor., sre., čet., pet., sob., ned.

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA – 100 MG TABLETE (PRETISNI OMOTI IN PLASTENKA)****1. IME ZDRAVILA**

Palbociklib Viatris 100 mg filmsko obložene tablete
palbociklib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 100 mg palbocikliba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za več informacij in opozorilo glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

21 filmsko obloženih tablet
63 filmsko obloženih tablet
21 × 1 filmsko obložena tableta
63 × 1 filmsko obložena tableta
100 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/26/2039/007	21 tablet (pretisni omot)
EU/1/26/2039/008	63 tablet (pretisni omot)
EU/1/26/2039/009	21 tablet (deljiv pretisni omot s posameznimi odmerki)
EU/1/26/2039/010	63 tablet (deljiv pretisni omot s posameznimi odmerki)
EU/1/26/2039/011	21 tablet (koledarski pretisni omot)
EU/1/26/2039/012	100 tablet (plastenka)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Palbociklib Viartis 100 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA ZA PLASTENKO – 100 MG TABLETE (z zunanjo škatlo)****1. IME ZDRAVILA**

Palbociklib Viatris 100 mg filmsko obložene tablete
palbociklib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 100 mg palbocikliba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za več informacij in opozorilo glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta
100 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/26/2039/012 100 tablet (plastenka)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI****17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA****18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT – 100 MG TABLETE

1. IME ZDRAVILA

Palbociklib Viatris 100 mg tablete
palbociklib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viatris Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

DELJIV PRETISNI OMOT S POSAMEZNIMI ODMERKI – 100 MG TABLETE

1. IME ZDRAVILA

Palbociklib Viatris 100 mg tablete
palbociklib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viatris Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

KOLEDARSKI PRETISNI OMOT – 100 MG TABLETE

1. IME ZDRAVILA

Palbociklib Viatris 100 mg tablete
palbociklib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viatris Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

pon., tor., sre., čet., pet., sob., ned.

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA – 125 MG TABLETE (PRETISNI OMOTI IN PLASTENKA)****1. IME ZDRAVILA**

Palbociklib Viatris 125 mg filmsko obložene tablete
palbociklib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 125 mg palbocikliba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za več informacij in opozorilo glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

21 filmsko obloženih tablet
63 filmsko obloženih tablet
21 × 1 filmsko obložena tableta
63 × 1 filmsko obložena tableta
100 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/26/2039/013	21 tablet (pretisni omot)
EU/1/26/2039/014	63 tablet (pretisni omot)
EU/1/26/2039/015	21 tablet (deljiv pretisni omot s posameznimi odmerki)
EU/1/26/2039/016	63 tablet (deljiv pretisni omot s posameznimi odmerki)
EU/1/26/2039/017	21 tablet (koledarski pretisni omot)
EU/1/26/2039/018	100 tablet (plastenka)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Palbociklib Viartis 125 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA ZA PLASTENKO – 125 MG TABLETE (z zunanjo škatlo)****1. IME ZDRAVILA**

Palbociklib Viatris 125 mg filmsko obložene tablete
palbociklib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 125 mg palbocikliba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za več informacij in opozorilo glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta
100 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/26/2039/018 100 tablet (plastenka)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI****17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA****18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT – 125 MG TABLETE

1. IME ZDRAVILA

Palbociklib Viatris 125 mg tablete
palbociklib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viatris Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

DELJIV PRETISNI OMOT S POSAMEZNIMI ODMERKI – 125 MG TABLETE

1. IME ZDRAVILA

Palbociklib Viatris 125 mg tablete
palbociklib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viatris Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

KOLEDARSKI PRETISNI OMOT – 125 MG TABLETE

1. IME ZDRAVILA

Palbociklib Viatris 125 mg tablete
palbociklib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viatris Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

pon., tor., sre., čet., pet., sob., ned.

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Palbociklib Viatris 75 mg filmsko obložene tablete
Palbociklib Viatris 100 mg filmsko obložene tablete
Palbociklib Viatris 125 mg filmsko obložene tablete
palbociklib

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Palbociklib Viatris in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Palbociklib Viatris
3. Kako jemati zdravilo Palbociklib Viatris
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Palbociklib Viatris
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Palbociklib Viatris in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Palbociklib Viatris je zdravilo za zdravljenje rakavih bolezni, ki vsebuje učinkovino palbociklib.

Palbociklib deluje tako, da blokira beljakovini, imenovani od ciklina odvisna kinaza 4 in 6, ki uravnavata rast in delitev celic. Blokiranje teh beljakovin lahko upočasni rast rakavih celic in odloži napredovanje vašega raka.

Zdravilo Palbociklib Viatris se uporablja za zdravljenje bolnikov z določenimi vrstami raka dojke (pozitivnega na hormonske receptorje in negativnega na receptorje humanega epidermalnega rastnega faktorja 2), ki so se razširili izven prvotnega tumorja in/ali na druge organe. Dajemo ga skupaj z zaviralci aromataze ali fulvestrantom, ki se uporabljajo za hormonsko zdravljenje raka.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Palbociklib Viatris

Ne jemljite zdravila Palbociklib Viatris

- če ste alergični na palbociklib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- v času jemanja zdravila Palbociklib Viatris ne jemljite pripravkov, ki vsebujejo šentjanževko, zdravilo rastlinskega izvora, ki se uporablja za zdravljenje blage depresije in tesnobe.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Palbociklib Viatris se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Zdravilo Palbociklib Viatris lahko zmanjša število vaših belih krvnih celic in oslabi vaš imunski sistem. Zato ste med jemanjem zdravila Palbociklib Viatris lahko izpostavljeni povečanemu tveganju za okužbo.

Če opazite znake ali simptome okužbe, kot sta mrzlica ali vročina, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Med zdravljenjem boste imeli redne preiskave krvi za preverjanje, ali zdravilo Palbociklib Viatris vpliva na vaše krvne celice (bele krvne celice, rdeče krvne celice in krvne ploščice).

Zdravilo Palbociklib Viatris lahko povzroči krvne strdke v venah. Če opazite znake ali simptome krvnih strdkov v venah, kot so bolečina ali okorelost, otekanje in rdečina na prizadeti nogi (ali roki), bolečina v prsnem košu, kratka sapa ali omotica, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Zdravilo Palbociklib Viatris lahko med zdravljenjem povzroči hudo ali življenjsko ogrožajoče vnetje pljuč, ki lahko privede do smrti. Nemudoma obvestite zdravnika, če se pri vas pojavijo novi simptomi ali se vam simptomi poslabšajo, vključno z naslednjimi:

- oteženo dihanje ali kratka sapa,
- suh kašelj,
- bolečina v prsnem košu.

Otroci in mladostniki

Zdravila Palbociklib Viatris se ne sme uporabljati pri otrocih ali mladostnikih (starih manj kot 18 let).

Druga zdravila in zdravilo Palbociklib Viatris

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zdravilo Palbociklib Viatris lahko vpliva na delovanje nekaterih drugih zdravil.

Tveganje za pojav neželenih učinkov zdravila Palbociklib Viatris lahko še zlasti povečajo naslednja zdravila:

- lopinavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, telaprevir in sakvinavir, ki se uporabljajo za zdravljenje okužb z virusom HIV/AIDS-a,
- klaritromicin in telitromicin, antibiotika, ki se uporabljata za zdravljenje bakterijskih okužb,
- vorikonazol, itakonazol, ketokonazol in posakonazol, ki se uporabljajo za zdravljenje glivičnih okužb,
- nefazodon, ki se uporablja za zdravljenje depresije.

Pri naslednjih zdravilih lahko obstaja povečano tveganje za pojav neželenih učinkov, kadar jih jemljete skupaj z zdravilom Palbociklib Viatris:

- kinidin, ki se običajno uporablja za zdravljenje težav s srčnim ritmom,
- kolhicin, ki se uporablja za zdravljenje protina,
- pravastatin, simvastatin, atorvastatin, fluvastatin in rosuvastatin, ki se uporabljajo za zdravljenje zvišanih ravni holesterola v krvi,
- sulfasalazin, ki se uporablja za zdravljenje revmatoidnega artritisa,
- alfentanil, ki se uporablja za anestezijo in kirurške posege; fentanil, ki se uporablja v postopkih pred posegi kot zdravilo za blaženje bolečin in anestetik,
- ciklosporin, everolimus, takrolimus in sirolimus, ki se uporabljajo za preprečevanje zavrnitve organov po presaditvi,
- dihidroergotamin in ergotamin, ki se uporabljata za zdravljenje migrene,
- pimoqid, ki se uporablja za zdravljenje shizofrenije in kronične psihoze.

Naslednja zdravila lahko zmanjšajo učinkovitost zdravila Palbociklib Viatris:

- karbamazepin in fenitoin, ki se uporabljata za zdravljenje epileptičnih napadov ali krčev,
- enzalutamid, ki se uporablja za zdravljenje raka prostate,
- rifampicin, ki se uporablja za zdravljenje tuberkuloze,

- šentjanževka, zdravilo rastlinskega izvora, ki se uporablja za zdravljenje blage depresije in tesnobe.

Zdravilo Palbociklib Viatris skupaj s hrano in pijačo

Tablete zdravila Palbociklib Viatris lahko jemljete s hrano ali brez nje.

Med jemanjem zdravila Palbociklib Viatris se izogibajte grenivki in grenivkinemu soku, saj lahko okrepi neželene učinke zdravila Palbociklib Viatris.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Zdravila Palbociklib Viatris ne smete uporabljati, če ste noseči.

Med jemanjem zdravila Palbociklib Viatris ne smete zanositi.

Če obstaja možnost, da lahko zanosite ali lahko zanosi vaša partnerka, se posvetujte z zdravnikom glede kontracepcije.

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Ženske v rodni dobi, ki prejemajo to zdravilo, ali njihovi moški partnerji morajo uporabljati ustrezno kontracepcijsko metodo (npr. dvojna mehanska kontracepcija, kot je kondom in diafragma). Te metode je treba uporabljati med zdravljenjem in še najmanj 3 tedne po prenehanju zdravljenja za ženske in najmanj 14 tednov za moške.

Dojenje

Med zdravljenjem z zdravilom Palbociklib Viatris ne smete dojiti. Ni znano, ali se zdravilo Palbociklib Viatris izloča v materino mleko.

Plodnost

Palbociklib lahko poslabša plodnost pri moških.

Pred jemanjem zdravila Palbociklib Viatris morajo moški zato razmisliti o shranjevanju sperme.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Utrujenost je zelo pogost neželeni učinek zdravila Palbociklib Viatris. Če se počutite nenavadno utrujeni, bodite pri upravljanju vozil in strojev posebno previdni.

Zdravilo Palbociklib Viatris vsebuje laktozo

To zdravilo vsebuje laktozo (prisotna v mleku in mlečnih izdelkih). Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred jemanjem tega zdravila posvetujte z zdravnikom.

3. Kako jemati zdravilo Palbociklib Viatris

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek je 125 mg zdravila Palbociklib Viatris enkrat na dan 3 tedne, čemur sledi 1 teden brez jemanja tega zdravila. Zdravnik vam bo povedal, koliko tablet zdravila Palbociklib Viatris morate vzeti.

Če med jemanjem zdravila Palbociklib Viatris opazite določene neželene učinke (glejte poglavje 4, "Možni neželeni učinki"), vam bo zdravnik morda zmanjšal odmerek ali prekinil zdravljenje, bodisi začasno ali trajno. Odmerek vam bo lahko zmanjšal na drugi jakosti, ki sta na voljo, tj. 100 mg ali 75 mg.

Zdravilo Palbociklib Viatris vzemite enkrat na dan, vsak dan ob približno istem času, s hrano ali brez nje.

Tableto pogoltnite celo, s kozarcem vode. Tablet ne žvečite ali drobite. Tablet ne prepolovite, preden jih pogoltnete. Če je tableta zlomljena, zdrobljena ali kakorkoli drugače poškodovana, je ne smete zaužiti.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Palbociklib Viatris, kot bi smeli

Če ste vzeli preveč zdravila Palbociklib Viatris, nemudoma obiščite zdravnika ali pojdite v bolnišnico. Morda boste potrebovali nujno zdravljenje.

S seboj vzemite škatlo in to navodilo za uporabo, da bo zdravnik vedel, kaj ste vzeli.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Palbociklib Viatris

Če pozabite vzeti odmerek ali bruhate, vzemite naslednji odmerek ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Palbociklib Viatris

Zdravila Palbociklib Viatris ne prenehajte jemati, razen če vam tega ne naroči zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nemudoma obvestite zdravnika, če se vam pojavi kateri izmed naslednjih simptomov:

- vročina, mrzlica, oslabeledost, kratka sapa, krvavitev ali modrice, ki so lahko znaki resne bolezni krvi,
- oteženo dihanje, suh kašelj ali bolečina v prsnem košu, ki so lahko znak vnetja pljuč,
- boleča, otekla noga, bolečina v prsnem košu, kratka sapa, hitro dihanje ali hitro bitje srca, saj so to lahko znaki krvnih strdkov v veni (ki se lahko pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov).

Drugi neželeni učinki zdravila Palbociklib Viatris so lahko:

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- okužbe
- zmanjšanje števila belih krvnih celic, rdečih krvnih celic in krvnih ploščic
- občutek utrujenosti
- pomanjkanje teka
- vnetje ust in ustnic (stomatitis), občutek siljenja na bruhanje, bruhanje, driska
- izpuščaj
- izguba las in dlak
- oslabeledost
- vročina
- nenormalni izvidi krvnih preiskav delovanja jeter
- suha koža

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- vročina s spremljajočim zmanjšanjem števila belih krvnih celic (febrilna nevtropenija)
- zamegljen vid, močnejše solzenje, suhe oči
- sprememba okusa (disgeuzija)
- krvavitev iz nosu
- rdečina, bolečina, luščenje, otekanje in mehurji na dlaneh in/ali podplatih (sindrom palmarno plantarne eritrodizestezije)
- nenormalni izvidi krvnih preiskav delovanja ledvic (visoka raven kreatinina v krvi)

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- vnetje kože, ki povzroča nastajanje rdečih, luskastih zaplat in se lahko pojavlja skupaj z bolečinami v sklepih in vročino (kožni eritematozni lupus)
- kožna reakcija, ki povzroča rdeče lise ali zaplate na koži, katerih videz spominja na tarčo s temnordečim središčem, obdanim s svetlordečimi obroči (multiformni eritem)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Palbociklib Viatris

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu in škatli poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da je pakiranje poškodovano ali kaže znake odpiranja.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**Kaj vsebuje zdravilo Palbociklib Viatris**

- Učinkovina je palbociklib. Zdravilo Palbociklib Viatris filmsko obložene tablete je na voljo v različnih jakostih:
 - Palbociklib Viatris 75 mg filmsko obložene tablete: ena tableta vsebuje 75 mg palbocikliba.
 - Palbociklib Viatris 100 mg filmsko obložene tablete: ena tableta vsebuje 100 mg palbocikliba.
 - Palbociklib Viatris 125 mg filmsko obložene tablete: ena tableta vsebuje 125 mg palbocikliba.

- Druge sestavine zdravila so:
jedro tablete: mikrokristalna celuloza, laktoza monohidrat, krospovidon, askorbinska kislina, koloidni brezvodni silicijev dioksid, magnezijev stearat (glejte "Zdravilo Palbociklib Viatris vsebuje laktozo" v poglavju 2).

filmska obloga:

Palbociklib Viatris 75 mg: hipromeloza (E464), titanov dioksid (E171), triacetin (E 1518), rdeči železov oksid (E172), črni železov oksid (E172).

Palbociklib Viatris 100 mg: hipromeloza (E464), titanov dioksid (E171), triacetin (E 1518), indigotin (E132), rumeni železov oksid (E172).

Palbociklib Viatris 125 mg: hipromeloza (E464), titanov dioksid (E171), triacetin (E 1518), indigotin (E132), rdeči železov oksid (E172), črni železov oksid (E172).

Izgled zdravila Palbociklib Viatris in vsebina pakiranja

Palbociklib Viatris 75 mg filmsko obložene tablete

Vijolična, filmsko obložena, okrogla, bikonveksna tableta z zaobljenim robom in premerom približno 9,6 mm ter z vtisnjeno oznako "V" na eni strani tablete in "PL1" na drugi strani.

Palbociklib Viatris 100 mg filmsko obložene tablete

Zelena, filmsko obložena, ovalna, bikonveksna tableta z zaobljenim robom in velikostjo približno 14,4 mm × 7,4 mm ter z vtisnjeno oznako "V" na eni strani tablete in "PL2" na drugi strani.

Palbociklib Viatris 125 mg filmsko obložene tablete

Vijolična, filmsko obložena, ovalna, bikonveksna tableta z zaobljenim robom in velikostjo približno 15,5 mm × 8,4 mm ter z vtisnjeno oznako "V" na eni strani tablete in "PL3" na drugi strani.

Vsebina pakiranja

Zdravilo Palbociklib Viatris 75 mg, 100 mg in 125 mg je na voljo v naslednjih pakiranjih:

- pretisni omoti iz OPA/Alu/PVC/Alu, ki vsebujejo 21 ali 63 tablet; deljivi pretisni omoti s posameznimi odmerki iz OPA/Alu/PVC/Alu, ki vsebujejo 21 × 1 ali 63 × 1 tableto, in koledarski pretisni omoti, ki vsebujejo 21 tablet.
- neprozorna bela plastenka iz HDPE z belo, neprozorno polipropilensko za otroke varno navojno zaporko in aluminijastim indukcijskim tesnilom s sušilnim sredstvom, ki vsebuje 100 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.