

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Палбоциклиб Viatris 75 mg филмирани таблетки
Палбоциклиб Viatris 100 mg филмирани таблетки
Палбоциклиб Viatris 125 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Палбоциклиб Viatris 75 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 75 mg палбоциклиб (palbociclib).

Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 60 mg лактоза (като монохидрат).

Палбоциклиб Viatris 100 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg палбоциклиб (palbociclib).

Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 80 mg лактоза (като монохидрат).

Палбоциклиб Viatris 125 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 125 mg палбоциклиб (palbociclib).

Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 101 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Палбоциклиб 75 mg филмирани таблетки

Лилави, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки със скосен ръб, с диаметър приблизително 9,6 mm, с вдлъбнато релефно означение „V“ от едната страна на таблетката и „PL1“ от другата.

Палбоциклиб 100 mg филмирани таблетки

Зелени, овални, двойноизпъкнали филмирани таблетки със скосен ръб, с размери приблизително 14,4 mm x 7,4 mm, с вдлъбнато релефно означение „V“ от едната страна на таблетката и „PL2“ от другата.

Палбоциклиб 125 mg филмирани таблетки

Лилави, овални, двойноизпъкнали филмирани таблетки със скосен ръб, с размери приблизително 15,5 mm x 8,4 mm, с вдлъбнато релефно означение „V“ от едната страна и „PL3“ от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Палбоциклиб Viatris е показан за лечение на положителен за хормонален рецептор (HR), отрицателен за рецептор 2 на човешкия епидермален растежен фактор (HER2) локално авансирал или метастатичен рак на млечната жлеза:

- в комбинация с ароматазен инхибитор;
- в комбинация с фулвестрант при жени, които са получавали предходна ендокринна терапия (вж. точка 5.1).

При пре- или перименопаузални жени ендокринната терапия трябва да е комбинирана с агонист на лутеинизиращ хормон-освобождаващия хормон (LHRH).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Палбоциклиб Viatris трябва да се започне и наблюдава от лекар с опит в използването на противоракови лекарствени продукти.

Дозировка

Препоръчителната доза е 125 mg палбоциклиб веднъж дневно за 21 последователни дни, последвана от 7 дни без лечение (схема 3/1) за завършване на пълен цикъл от 28 дни. Лечението с Палбоциклиб Viatris трябва да продължи дотогава, докато пациентът има клинична полза или до появата на неприемлива токсичност.

Когато се прилага едновременно с палбоциклиб, ароматазният инхибитор трябва да се прилага според дозовата схема, посочена в кратката характеристика на продукта. Лечението на пре-/перименопаузални жени с комбинация от палбоциклиб и ароматазен инхибитор трябва винаги да се комбинира с агонист на LHRH (вж. точка 4.4).

Когато се прилага едновременно с палбоциклиб, препоръчителната доза фулвестрант е 500 mg, прилаган интрамускулно на дни 1, 15, 29 и веднъж месечно след това. Вижте кратката характеристика на продукта за фулвестрант. Преди започване на лечение с комбинация на палбоциклиб плюс фулвестрант, както и през целия период на лечението, пре-/перименопаузалните жени трябва да се лекуват с LHRH агонисти в съответствие с местната клинична практика.

Пациентите трябва да се насърчават да приемат дозата приблизително по същото време всеки ден. Ако пациентът повърне или пропусне доза, в този ден не трябва да се приема допълнителна доза. Следващата предписана доза трябва да се приеме по обичайното време.

Корекции на дозата

Препоръчва се промяна на дозата на Палбоциклиб Viatris въз основа на индивидуалната безопасност и поносимост.

Овладяването на някои нежелани реакции може да изисква временни прекъсвания/отлагания на приема, както и/или понижения на дозата или окончателно прекратяване съгласно схемите за понижаване на дозата, предоставени в таблици 1, 2 и 3 (вж. точки 4.4 и 4.8).

Таблица 1. Промени на препоръчителната доза Палбоциклиб Viatris при нежелани реакции

Дозово ниво	Доза
Препоръчителна доза	125 mg/ден
Първо понижаване на дозата	100 mg/ден
Второ понижаване на дозата	75 mg/ден*

* Ако е необходимо допълнително понижаване на дозата под 75 mg/ден, прекратете лечението.

Пълната кръвна картина трябва да се проследява преди да се започне лечението с Палбоциклиб Viatris, в началото на всеки цикъл, а също и на ден 15 от първите 2 цикъла, и както е клинично показано.

На пациентите, при които през първите 6 цикъла се наблюдава неутропения, която е най-много степен 1 или 2, пълната кръвна картина трябва да се проследява при следващите цикли на всеки 3 месеца, преди започване на цикъл, и както е клинично показано.

За прилагане на Палбоциклиб Viatris се препоръчва абсолютен брой на неутрофилите (АБН) $\geq 1\ 000/\text{mm}^3$ и брой на тромбоцитите $\geq 50\ 000/\text{mm}^3$.

Таблица 2. Промяна на дозата на Палбоциклиб Viatris и овладяване на хематологична токсичност

Степен по СТСАЕ	Промени на дозата
Степен 1 или 2	Не се изисква корекция на дозата.
Степен 3 ^a	<p><u>Ден 1 на цикъла:</u> Спиране на приема на Палбоциклиб Viatris до възстановяване до степен ≤ 2 и повторно проследяване на пълна кръвна картина в рамките на 1 седмица. При възстановяване до степен ≤ 2 следващият цикъл се започва със <i>същата доза</i>.</p> <p><u>Ден 15 на първите 2 цикъла:</u> При степен 3 на ден 15 приемът на Палбоциклиб Viatris се продължава с <i>настоящата доза</i> до завършване на цикъла и се повтаря пълната кръвна картина на ден 22. При степен 4 на ден 22 вижте указанията по-долу за промяна на дозата при степен 4.</p> <p>Обмисляне на понижаване на дозата в случай на продължително (> 1 седмица) възстановяване от неутропения степен 3 или рекурентна неутропения степен 3 на ден 1 от следващите цикли.</p>
Степен 3 АБН ^б ($< 1\ 000$ до $500/\text{mm}^3$) + треска $\geq 38,5$ °C и/или инфекция	<p>По всяко време: Спиране на приема на Палбоциклиб Viatris до възстановяване до степен ≤ 2. Възобновява се със следващата по-ниска доза.</p>
Степен 4 ^a	<p>По всяко време: Спиране на приема на Палбоциклиб Viatris до възстановяване до степен ≤ 2. Възобновява се със следващата по-ниска доза.</p>

Определянето на степените е в съответствие с СТСАЕ 4.0.

АБН = абсолютен брой на неутрофилите; СТСАЕ = Общи терминологични критерии за нежелани събития; LLN = долна граница на нормата

а. Таблицата се отнася за всички хематологични нежелани реакции с изключение на лимфопения (освен ако не е свързана с клинични събития, напр. опортюнистични инфекции).

б. АБН: степен 1: АБН $< \text{LLN} - 1\ 500/\text{mm}^3$; степен 2: АБН $1\ 000 - < 1\ 500/\text{mm}^3$;
степен 3: АБН $500 - < 1\ 000/\text{mm}^3$; степен 4: АБН $< 500/\text{mm}^3$.

Таблица 3. Промяна на дозата на Палбоциклиб Viatris и овладяване на нехематологична токсичност

Степен по СТСАЕ	Промени на дозата
Степен 1 или 2	Не се изисква корекция на дозата.
Степен ≥ 3 нехематологична токсичност (ако персистира въпреки лекарствено лечение)	Спиране на приема до подобрене на симптомите до: степен ≤ 1 ; степен ≤ 2 (ако не се счита за риск за безопасността на пациента); Възобновява се със следващата по-ниска доза.

Определянето на степените е в съответствие с СТСАЕ 4.0.

СТСАЕ = Общи терминологични критерии за нежелани събития.

Приемът на Палбоциклиб Viatris трябва да се прекрати окончателно при пациенти с тежка интерстициална белодробна болест (ИББ)/пневмонит (вж. точка 4.4).

Специални популации

Старческа възраст

Не е необходима корекция на дозата на Палбоциклиб Viatris при пациенти на възраст ≥ 65 години (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се изисква корекция на дозата на Палбоциклиб Viatris при пациенти с лека или умерена степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh клас А и В). При пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh клас С) препоръчителната доза на Палбоциклиб Viatris е 75 mg веднъж дневно по схема 3/1 (вж. точки 4.4 и 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходима корекция на дозата на Палбоциклиб Viatris при пациенти с лека, умерена или тежка степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс [CrCl] ≥ 15 ml/min). Няма достатъчно данни при пациентите, изискващи хемодиализа за предоставяне на каквито и да е препоръки относно корекция на дозата в тази популация пациенти (вж. точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Няма съответно приложение на Палбоциклиб Viatris в педиатричната популация за лечение на карцином на млечната жлеза. Ефикасността на Палбоциклиб Viatris при деца и юноши на възраст < 18 години не е доказана. Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2.

Начин на приложение

Палбоциклиб Viatris е предназначен за перорално приложение. Таблетките могат да се приемат със или без храна (вж. точка 5.2). Палбоциклиб не трябва да се приема с грейпфрут или сок от грейпфрут (вж. точка 4.5).

Таблетките Палбоциклиб Viatris трябва да се поглъщат цели (те не трябва да се дъвчат, разтрошават или разделят преди поглъщане). Таблетките не трябва да се поглъщат, ако са счупени, напукани или целостта им е нарушена по някакъв друг начин.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Употребата на препарати, съдържащи жълт кантарион (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пре-/перименопаузални жени

Овариалната аблация или супресия с LHRH агонист е задължителна, когато палбоциклиб се прилага при пре-/перименопаузални жени в комбинация с ароматазен инхибитор, поради механизма на действие на ароматазния инхибитор. Палбоциклиб в комбинация с фулвестрант при пре-/перименопаузални жени е проучен само в комбинация с LHRH агонист.

Критично висцерално заболяване

Ефикасността и безопасността на палбоциклиб не е проучена при пациенти с критично висцерално заболяване (вж. точка 5.1).

Хематологични нарушения

При пациентите, които развият неутропения степен 3 или 4, се препоръчва прекъсване на приема, намаление на дозата или отлагане на започването на циклите на лечение. Трябва да се приложи подходящо проследяване (вж. точки 4.2 и 4.8).

Интерстициална белодробна болест/пневмонит

Тежка, животозастрашаваща или летална ИББ и/или пневмонит могат да се появят при пациентите, лекувани с палбоциклиб, когато се приема в комбинация с ендокринна терапия.

В клиничните проучвания (PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3) 1,4% от лекуваните с палбоциклиб пациенти имат ИББ/пневмонит от някаква степен, 0,1% имат степен 3, но не се съобщава за степен 4 или летални случаи.

Наблюдавани са допълнителни случаи на ИББ/пневмонит в постмаркетингови условия, като се съобщава и за смъртни случаи (вж. точка 4.8).

Пациентите трябва да се наблюдават за белодробни симптоми, сочещи за ИББ/пневмонит (напр. хипоксия, кашлица, диспнея). При пациентите с нови или влошаващи се респираторни симптоми, и за които има съмнение за развитие на ИББ/пневмонит незабавно трябва да се спре палбоциклиб и да се извърши оценка на пациента. Палбоциклиб трябва да се прекрати окончателно при пациенти с тежка ИББ/пневмонит (вж. точка 4.2).

Инфекции

Тъй като палбоциклиб има миелосупресивни свойства, той може да предразположи пациентите към инфекции.

В рандомизирани клинични проучвания се съобщава за по-висока честота на инфекции при пациентите, лекувани с палбоциклиб, отколкото при пациентите от сравнителното рамо. Инфекции степен 3 и степен 4 се наблюдават съответно при 5,6% и 0,9% от пациентите, лекувани с палбоциклиб в каквато и да е комбинация (вж. точка 4.8).

Пациентите трябва да се проследяват за признаци и симптоми на инфекция и да се лекуват според ситуацията (вж. точка 4.2).

Лекарите трябва да инструктират пациентите да съобщават своевременно за всички епизоди на треска.

Венозна тромбоемболия

Съобщени са събития на венозна тромбоемболия при пациенти, лекувани с палбоциклиб (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на дълбока венозна тромбоза и белодробна емболия и да им се приложи необходимото лечение.

Чернодробно увреждане

Палбоциклиб трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с умерена или тежка степен на чернодробно увреждане и с внимателно проследяване за признаци на токсичност (вж. точки 4.2 и 5.2)

Бъбречно увреждане

Палбоциклиб трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с умерена или тежка степен на бъбречно увреждане и с внимателно проследяване за признаци на токсичност (вж. точки 4.2 и 5.2)

Съпътстващо лечение с инхибитори или индуктори на CYP3A4

Мощните инхибитори на CYP3A4 могат да доведат до повишена токсичност (вж. точка 4.5). Съпътстващото приложение на мощни CYP3A инхибитори по време на лечението с палбоциклиб трябва да се избягва. Съпътстващото приложение трябва да се обмисля само след внимателна оценка на потенциалните ползи и рискове. Ако едновременното прилагане с мощен инхибитор на CYP3A е неизбежно, намалете дозата на палбоциклиб до 75 mg веднъж дневно. Когато се преустанови приемът на мощния инхибитор, дозата на палбоциклиб трябва да се увеличи (след 3 – 5 полуживота на инхибитора) до дозата, използвана преди започване на приложението на мощния CYP3A инхибитор (вж. точка 4.5).

Съпътстващото приложение на CYP3A индуктори може да доведе до намалена експозиция на палбоциклиб и следователно до риск от липса на ефикасност. Поради това съпътстващото приложение на палбоциклиб с мощни CYP3A4 индуктори трябва да се избягва. При едновременното приложение на палбоциклиб с умерени CYP3A индуктори не са необходими корекции на дозата (вж. точка 4.5).

Жени с детероден потенциал или техните партньори

Жените с детероден потенциал или техните партньори от мъжки пол трябва да използват високоефективни методи на контрацепция, докато приемат палбоциклиб (вж. точка 4.6).

Лактоза

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Палбоциклиб се метаболизира основно чрез CYP3A и ензима сулфотрансфераза (SULT) SULT2A1.

In vivo палбоциклиб е слаб, зависим от времето инхибитор на CYP3A.

Ефекти на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на палбоциклиб

Ефект на CYP3A инхибитори

Съпътстващото приложение на многократни дози от 200 mg итраконазол с единична доза от 125 mg палбоциклиб увеличава общата експозиция (AUC_{inf}) и пиковата концентрация (C_{max}) на

палбоциклиб съответно с около 87% и 34% в сравнение с единична доза от 125 mg палбоциклиб, приложен самостоятелно.

Трябва да се избягва съпътстващото приложение на мощни СУР3А инхибитори, включително, но не само: кларитромицин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, лопинавир/ритонавир, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, саквинавир, телапревир, телитромицин, вориконазол и грейпфрут или сок от грейпфрут (вж. точки 4.2 и 4.4).

Не са необходими корекции на дозата за слаби и умерени СУР3А инхибитори.

Ефект на СУР3А индукторите

Съпътстващото приложение на многократни дози от 600 mg рифампин с единична доза от 125 mg палбоциклиб намалява AUC_{inf} и C_{max} на палбоциклиб съответно с 85% и 70% в сравнение с единична доза от 125 mg палбоциклиб, приложен самостоятелно.

Трябва да се избягва съпътстващото приложение на мощни СУР3А индуктори, включително, но не само: карбамазепин, ензалутамид, фенитоин, рифампин и жълт кантарион (вж. точки 4.3 и 4.4).

Съпътстващото приложение на многократни ежедневни дози от 400 mg модафинил – умерен СУР3А индуктор, с единична доза от 125 mg палбоциклиб намалява AUC_{inf} и C_{max} на палбоциклиб съответно с 32% и 11% в сравнение с единична доза 125 mg палбоциклиб, приложен самостоятелно. Не са необходими корекции на дозата за умерени СУР3А индуктори (вж. точка 4.4).

Ефект на средства, понижаващи киселинността

Съпътстващото приложение на многократни дози от ИПП рабепразол с единична доза от 125 mg палбоциклиб таблетка при прием на гладно не оказва влияние върху скоростта и степента на абсорбция на палбоциклиб в сравнение с единична доза от 125 mg палбоциклиб таблетка, приложена самостоятелно.

Поради понижения ефект на H₂-рецепторните антагонисти и локалните антиацидни средства върху стомашното рН в сравнение с ИПП, не се очаква клинично значим ефект на H₂-рецепторните антагонисти или локалните антиацидни средства върху експозицията на палбоциклиб.

Ефекти на палбоциклиб върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

Палбоциклиб е слаб, зависим от времето инхибитор на СУР3А след ежедневно прилагане на дози от 125 mg в стационарно състояние. Едновременното приложение на многократни дози палбоциклиб с мидазолам повишава стойностите на AUC_{inf} и C_{max} на мидазолам съответно с 61% и 37% в сравнение със самостоятелното приложение на мидазолам.

Може да е необходимо понижаване на дозата на чувствителни субстрати на СУР3А с тесен терапевтичен индекс (напр. алфентанил, циклоспорин, дихидроерготамин, ерготамин, еверолимус, фентанил, пимозид, хинидин, сиролимус и такролимус) при едновременно приложение с палбоциклиб, тъй като палбоциклиб може да увеличи тяхната експозиция.

Взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“ между палбоциклиб и летрозол

Данни от частта за оценка на взаимодействията от типа „лекарство-лекарство“ от клинично проучване при пациенти с рак на млечната жлеза показват, че няма лекарствено взаимодействие между палбоциклиб и летрозол, когато тези 2 лекарствени продукта се прилагат едновременно.

Ефект на тамоксифен върху експозицията на палбоциклиб

Данни от проучване на взаимодействията от типа „лекарство-лекарство“ при здрави доброволци от мъжки пол показват, че експозициите на палбоциклиб са сравними, когато единична доза палбоциклиб се прилага едновременно с многократни дози тамоксифен и когато палбоциклиб се прилага самостоятелно.

Взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“ между палбоциклиб и фулвестрант

Данни от клинично проучване при пациенти с рак на млечната жлеза показват, че няма клинично значимо лекарствено взаимодействие между палбоциклиб и фулвестрант, когато двата лекарствени продукта се прилагат едновременно.

Взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“ между палбоциклиб и перорални контрацептиви

Не са провеждани проучвания на взаимодействията от типа „лекарство-лекарство“ на палбоциклиб с перорални контрацептиви (вж. точка 4.6).

In vitro проучвания с транспортери

Въз основа на данни от *in vitro* проучвания се очаква палбоциклиб да инхибира чревния Р-гликопротеин (Р-gp) и транспорта, медиран от протеина на резистентност на рака на гърдата (BCRP). Поради това, приложението на палбоциклиб с лекарствени продукти, които са субстрати на Р-gp (напр. дигоксин, дабигатран, колхицин) или BCRP (напр. правастатин, розувастатин, флувастатин, сулфасалазин), може да повиши техния терапевтичен ефект и нежелани реакции. Въз основа на данни от *in vitro* проучвания, палбоциклиб може да инхибира транспортера на органични катиони OCT1 и след това може да увеличи експозицията на лекарствени продукти, които са субстрати на този транспортер (напр. метформин).

Взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“ между палбоциклиб и статини

Съпътстващото приложение на палбоциклиб със статини, които са субстрати на CYP3A4 и/или BCRP, може да увеличи риска от рабдомиолиза поради повишени плазмени концентрации на статина. Съобщава се за случаи на рабдомиолиза, включително случаи с летален изход, след съпътстващо приложение на палбоциклиб със симвастатин или аторвастатин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Жените с детероден потенциал, които получават този лекарствен продукт, или техните партньори от мъжки пол трябва да използват адекватни методи на контрацепция (напр. двойнобариерна контрацепция) по време на лечението и поне 3 седмици или 14 седмици след завършване на лечението, съответно за жените и мъжете (вж. точка 4.5).

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на палбоциклиб при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Палбоциклиб не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Кърмене

Не са провеждани проучвания при хора или животни за оценка на ефекта на палбоциклиб върху лактацията, неговото присъствие в кърмата или неговите ефекти върху кърмачето. Не е

известно дали палбоциклиб се екскретира в кърмата. Пациентките, получаващи палбоциклиб, не трябва да кърмят.

Фертилитет

Няма ефекти върху естралния цикъл (при женски плъхове) или чифтосването и фертилитета при плъхове (мъжки или женски) при неклинични репродуктивни проучвания. Липсват обаче клинични данни за фертилитета при хора. Въз основа на находките в мъжките репродуктивни органи (дегенерация на семенните каналчета в тестиса, епидидимална хипоспермия, по-ниска подвижност на сперматозоидите и плътност на спермата, както и намалена простатна секреция) при неклинични проучвания за безопасност, мъжкият фертилитет може да се наруши от лечението с палбоциклиб (вж. точка 5.3).

Поради това мъжете трябва да обмислят съхранение на сперма преди започване на лечение с палбоциклиб.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Палбоциклиб повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това палбоциклиб може да предизвика умора и пациентите трябва да обръщат внимание, когато шофират или работят с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Общият профил на безопасност на палбоциклиб е базиран на обобщени данни от 872 пациенти, които получават палбоциклиб в комбинация с ендокринна терапия (N = 527 в комбинация с летрозол и N = 345 в комбинация с фулвестрант) в рандомизирани клинични проучвания на HR-положителен, HER2-отрицателен авансирал или метастатичен рак на млечната жлеза.

Най-честите ($\geq 20\%$) нежелани реакции от каквато и да е степен, съобщени при пациентите, които получават палбоциклиб в рандомизирани клинични проучвания, са неутропения, инфекции, левкопения, умора, гадене, стоматит, анемия, диария, алоpecia и тромбоцитопения. Най-честите ($\geq 2\%$) нежелани реакции степен ≥ 3 на палбоциклиб са неутропения, левкопения, инфекции, анемия, повишение на аспартат аминотрансфераза (AST), умора и повишена аланин аминотрансфераза (ALT).

Понижения или промени на дозата поради нежелана реакция се наблюдават при 38,4% от пациентите, получаващи палбоциклиб в рандомизирани клинични проучвания, независимо от комбинацията.

Окончателно прекратяване поради нежелана реакция има при 5,2% от пациентите, получаващи палбоциклиб в рандомизирани клинични проучвания, независимо от комбинацията.

Табличен списък на нежеланите реакции

В таблица 4 са представени нежеланите реакции от обобщените данни от 3 рандомизирани проучвания. Средната продължителност на лечението с палбоциклиб от тези обобщени данни към момента на окончателния анализ на OS е 14,8 месеца.

В таблица 5 са представени лабораторните отклонения, наблюдавани в сборни данни от 3 рандомизирани проучвания.

Нежеланите реакции са изброени по системо-органен клас и категория по честота. Категориите по честота са дефинирани като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) и нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$). В рамките на всяко групиране по честота, нежеланите реакции са представени по ред на намаляваща сериозност.

Таблица 4. Нежелани реакции, базирани на обобщени данни от 3 рандомизирани проучвания (N = 872), и по време на постмаркетинговия опит

Системо-органен клас Честота Предпочитан термин ^а (ПТ)	Всички степени n (%)	Степен 3 n (%)	Степен 4 n (%)
Инфекции и инфестации <i>Много често</i> Инфекции ^б	516 (59,2)	49 (5,6)	8 (0,9)
Нарушения на кръвта и лимфната система <i>Много често</i> Неутропения ^в Левкопения ^г Анемия ^д Тромбоцитопения ^е <i>Често</i> Фебрилна неутропения	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)
Нарушения на метаболизма и храненето <i>Много често</i> Намален апетит	152 (17,4)	8 (0,9)	0 (0,0)
Нарушения на нервната система <i>Често</i> Дисгеузия	79 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Нарушения на очите <i>Често</i> Замъглено зрение Повишена лакримация „Сухо око“	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)
Съдови нарушения <i>Често</i> Венозна тромбоемболия ^и	28 (3,2)	11 (1,3)	7 (0,8)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения <i>Често</i> Епистаксис ИББ/пневмонит ^и	77 (8,8) 12 (1,4)	0 (0,0) 1 (0,1)	0 (0,0) 0 (0,0)
Стомашно-чревни нарушения <i>Много често</i> Стоматит ^ж Гадене Диария Повръщане	264 (30,3) 314 (36,0) 238 (27,3) 165 (18,9)	8 (0,9) 5 (0,6) 9 (1,0) 6 (0,7)	0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан <i>Много често</i> Обрив ^з Алопеция Суха кожа <i>Често</i> Синдром на палмарно-плантарна еритродисестезия <i>Нечесто</i> Кожен лупус еритематодес Еритема мултиформе	158 (18,1) 234 (26,8) 93 (10,7) 16 (1,8) 1 (0,1) 1 (0,1)	7 (0,8) Неприложимо 0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0)	0 (0,0) Неприложимо 0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение <i>Много често</i> Умора Астения Пирексия	362 (41,5) 118 (13,5) 115 (13,2)	23 (2,6) 14 (1,6) 1 (0,1)	2 (0,2) 1 (0,1) 0 (0,0)

Системо-органен клас Честота Предпочитан термин ^a (ПТ)	Всички степени n (%)	Степен 3 n (%)	Степен 4 n (%)
Изследвания			
<i>Много чести</i>			
Повишени стойности на ALT	92 (10,6)	18 (2,1)	1 (0,1)
Повишени стойности на AST	99 (11,4)	25 (2,9)	0 (0,0)
<i>Чести</i>			
Повишен креатинин в кръвта	57 (6,5)	3 (0,3)	2 (0,2)

ALT = аланин аминотрансфераза; AST = аспартат аминотрансфераза; ИББ = интерстициална белодробна болест; n = брой пациенти.

а. ПТ са изброени съгласно MedDRA 17.1.

б. „Инфекции“ включва всички ПТ, които са част от системо-органния клас „Инфекции и инфестации“.

в. „Неутропения“ включва следните ПТ: неутропения, на мален брой на неутрофилите.

г. „Левкопения“ включва следните ПТ: левкопения, на мален брой на левкоцитите.

д. „Анемия“ включва следните ПТ: анемия, понижен хемоглобин, понижен хематокрит.

е. „Тромбоцитопения“ включва следните ПТ: тромбоцитопения, на мален брой на тромбоцитите.

ж. „Стоматит“ включва следните ПТ: афтозен стоматит, хейлит, глосит, глосодиния, язви в устата, възпаление на лигавиците, болка в устата, орофарингеален дискомфорт, орофарингеална болка, стоматит.

з. „Обрив“ включва следните ПТ: обрив, макулопапулозен обрив, сърбящ обрив, еритематозен обрив, папулозен обрив, дерматит, акнеiformен дерматит, токсичен кожен обрив.

и. „ИББ/пневмонит“ включва всички съобщени ПТ, които са част от Стандартизираната заявка по MedDRA „интерстициална белодробна болест“ (гясна).

й. Венозна тромбоемболия включва следните ПТ: белодробна емболия, емболия, дълбока венозна тромбоза, периферна емболия, тромбоза.

Таблица 5. Лабораторни отклонения, наблюдавани в сборни данни от 3 рандомизирани проучвания (N = 872)

Лабораторни отклонения	Палбоциклиб плюс летрозол или фулвестрант			Сравнителни рамена*		
	Всички степени %	Степен 3 %	Степен 4 %	Всички степени %	Степен 3 %	Степен 4 %
Понижени WBC	97,4	41,8	1,0	26,2	0,2	0,2
Понижени неутрофили	95,6	57,5	11,7	17,0	0,9	0,6
Повишен креатинин в кръвта	95,5	1,6	0,3	86,8	0,0	0,0
Анемия	80,1	5,6	N/A	42,1	2,3	N/A
Понижени тромбоцити	65,2	1,8	0,5	13,2	0,2	0,0
Повишен AST	55,5	3,9	0,0	43,3	2,1	0,0
Повишен ALT	46,1	2,5	0,1	33,2	0,4	0,0

WBC = бели кръвни клетки; AST = аспартат аминотрансфераза; ALT = аланин аминотрансфераза; N = брой пациенти; N/A = неприложимо.

Забележка: степените за лабораторните резултати са определени съгласно степента на тежест по NCI CTCAE версия 4.0.

* летрозол или фулвестрант

Описание на избрани нежелани реакции

Като цяло за неутропения от каквато и да е степен се съобщава при 716 (82,1%) пациенти, получаващи палбоциклиб, независимо от комбинацията, като неутропения степен 3 се съобщава при 500 (57,3%) пациенти, а степен 4 – при 97 (11,1%) пациенти (вж. таблица 4).

Медианата на времето до първия епизод на неутропения от каквато и да е степен е 15 дни (12 – 700 дни), а медианата на продължителността на неутропения степен ≥ 3 е 7 дни в рамките на 3 рандомизирани клинични проучвания.

Фебрилна неутропения се съобщава при 0,9% от пациентите, получаващи палбоциклиб в комбинация с фулвестрант и при 1,7% от пациентите, получаващи палбоциклиб в комбинация с летрозол.

Фебрилна неутропения се съобщава при около 2% от пациентите с експозиция на палбоциклиб в цялата клинична програма.

Педиатрична популация

Палбоциклиб в комбинация с химиотерапия е оценен при 79 педиатрични пациенти със солидни тумори, включително рецидивирал и рефрактерен сарком на Ewing (Ewing sarcoma, EWS) в проучване A5481092 (вж. точка 5.1). Профилът на безопасност на палбоциклиб в тази педиатрична популация съответства на известния профил на безопасност в популацията на възрастните пациенти.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

4.9 Предозиране

В случай на предозиране на палбоциклиб могат да възникнат както стомашно-чревна (напр. гадене, повръщане), така и хематологична (напр. неутропения) токсичност и трябва да се предприемат общи поддържащи мерки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, протеинкиназни инхибитори, АТС код: L01EF01.

Механизъм на действие

Палбоциклиб е високо селективен, обратим инхибитор на циклин-зависими кинази (CDK) 4 и 6. Циклин D1 и CDK4/6 участват в множество сигнални пътища, водещи до клетъчна пролиферация.

Фармакодинамични ефекти

Чрез инхибиране на CDK4/6 палбоциклиб намалява клетъчната пролиферация посредством блокиране на прехода на клетката от фаза G1 към фаза S на клетъчния цикъл. Изпитването на палбоциклиб в панел от молекулярно профилирани клетъчни линии на рак на млечната жлеза показва висока активност срещу луминален рак на млечната жлеза, особено с положителен ER статус. При изпитваните клетъчни линии загубата на ретинобластомен протеин (Rb) е свързана със загуба на активност на палбоциклиб. Въпреки това, при проследяващо проучване с проби от свежа туморна тъкан, не е наблюдавана връзка между експресията на RB1 и туморния отговор. Също така не е наблюдавана връзка при проучване на отговора към палбоциклиб при *in vivo* модели с ксенографти, получени от пациенти (PDX модели). Наличните клинични данни са описани в раздела за клинична ефикасност и безопасност (вж. точка 5.1).

Сърдечна електрофизиология

Ефектът на палбоциклиб върху QT интервала, коригиран спрямо сърдечната честота (QTc), е оценен чрез съответстваща по време ЕКГ за оценяване на промяната от изходно ниво и

съответните фармакокинетични данни при 77 пациенти с авансирал рак на гърдата. Палбоциклиб не удължава QTc интервала до клинично значима степен при препоръчителната доза от 125 mg дневно (Схема 3/1).

Клинична ефикасност и безопасност

Рандомизирано проучване фаза 3 PALOMA-2: палбоциклиб в комбинация с летрозол

Ефикасността на палбоциклиб в комбинация с летрозол спрямо летрозол плюс плацебо е оценена в международно, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано, паралелногрупово, многоцентрово проучване, проведено при жени с ER-положителен, HER2-отрицателен локално авансирал рак на млечната жлеза, неподлежащ на резекция или лъчетерапия с лечебна цел, или метастатичен рак на млечната жлеза, които не са получавали предходно системно лечение за своето авансирало заболяване.

Общо 666 постменопаузални жени са рандомизирани в съотношение 2:1 на лечение с палбоциклиб плюс летрозол или на лечение с плацебо плюс летрозол и са стратифицирани по локализация на заболяването (висцерално спрямо невисцерално), интервал без заболяване от края на (нео)адювантно лечение до рецидив на заболяването (*de novo* метастатично спрямо ≤ 12 месеца спрямо > 12 месеца), както и по тип на предходни (нео)адювантни противоракови лечения (предходна хормонална терапия спрямо без предходна хормонална терапия). Пациентите с авансирало, симптоматично висцерално разпространение, изложени на риск от животозастрашаващи усложнения в краткосрочен план (включително пациенти с масивни неконтролирани изливи [плеврални, перикардиални, перитонеални], белодробни лимфангити и над 50% чернодробно засягане), не са отговаряли на условията за включване в проучването.

Пациентите продължават да получават определеното лечение до обективна прогресия на заболяването, влошаване на симптомите, неприемлива токсичност, смърт или оттегляне на съгласието, което възникне първо.

Не се допуска кръстосване между терапевтичните рамена.

Изходните демографски и прогностични характеристики на пациентите в рамото с палбоциклиб плюс летрозол и в рамото с плацебо плюс летрозол са сходни. Медианата на възрастта на пациентите, включени в това проучване, е 62 години (диапазон 28 – 89), като 48,3% от пациентите са получавали химиотерапия, 56,3% – антихормонална терапия в (нео)адювантни условия преди диагностицирането им с авансирал рак на млечната жлеза, а 37,2% от пациентите не са получавали предходна системна терапия в (нео)адювантни условия. По-голямата част от пациентите (97,4%) са с метастатично заболяване при включване в проучването, 23,6% от пациентите имат само костно заболяване, а 49,2% от пациентите имат висцерално заболяване.

Първичната крайна точка на проучването е преживяемост без прогресия (PFS) и е оценена съгласно Критериите за оценка на отговора при солидни тумори (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST) v1.1. според преценката на изследователя. Вторичните крайни точки за ефикасност включват обективен отговор (OR), отговор, свързан с клинична полза (CBR), безопасност и промяна в качеството на живот (QoL).

Към датата на заключване на данните 26 февруари 2016 г. проучването постига първичната цел – подобряване на PFS. Наблюдаваният коефициент на риск (HR) е 0,576 (95% доверителен интервал [CI]: 0,46 – 0,72) в полза на палбоциклиб плюс летрозол, с 1-странна р-стойност $< 0,000001$ от стратифициран логаритмично преобразуван рангов тест. Извършен е актуализиран анализ на първичните и вторичните крайни точки след допълнителни 15 месеца проследяване (дата на заключване на данните: 31 май 2017 г.). Наблюдавани са общо 405 PFS събития; съответно 245 събития (55,2%) в рамото с палбоциклиб плюс летрозол и 160 (72,1%) в сравнителното рамо.

В таблица 6 са представени резултатите за ефикасност въз основа на първичните и актуализираните анализи от проучването PALOMA-2, според оценката на изследователя и независим преглед.

Таблица 6. PALOMA-2 (intent to treat популация) – резултати за ефикасност, базирани на първичната и актуализираната дата на заключване

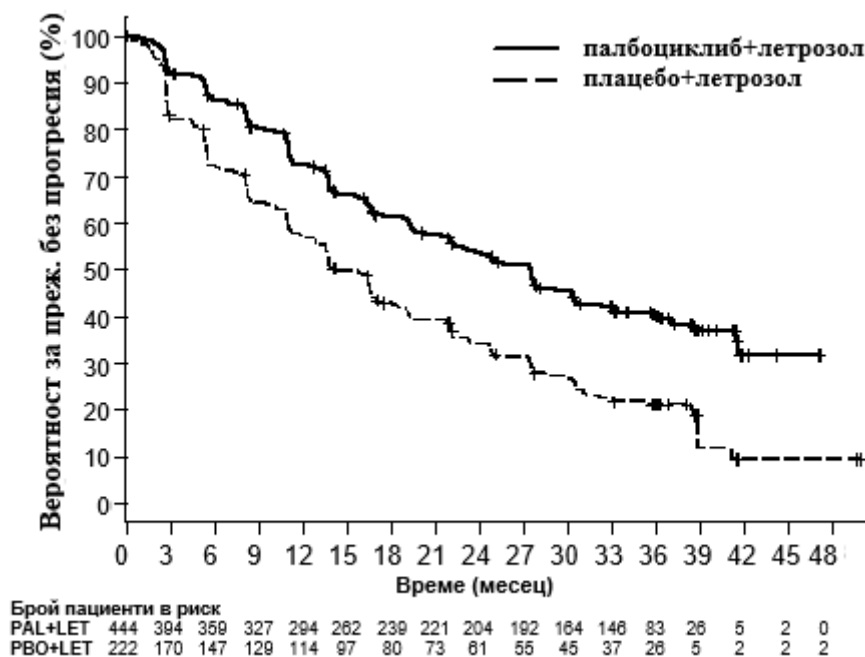
	Първичен анализ (дата на заключване 26 февруари 2016 г.)		Актуализиран анализ (дата на заключване 31 май 2017 г.)	
	Палбоциклиб плюс летрозол (N = 444)	Плацебо плюс летрозол (N = 222)	Палбоциклиб плюс летрозол (N = 444)	Плацебо плюс летрозол (N = 222)
Преживяемост без прогресия по оценка на изследователя				
Брой събития (%)	194 (43,7)	137 (61,7)	245 (55,2)	160 (72,1)
Медиана на PFS [месеци (95% CI)]	24,8 (22,1, NE)	14,5 (12,9, 17,1)	27,6 (22,4, 30,3)	14,5 (12,3, 17,1)
Коефициент на риск [(95% CI) и р- стойност]	0,576 (0,463, 0,718), p<0,000001		0,563 (0,461, 0,687), p<0,000001	
Преживяемост без прогресия по независим преглед				
Брой събития (%)	152 (34,2)	96 (43,2)	193 (43,5)	118 (53,2)
Медиана на PFS [месеци (95% CI)]	30,5 (27,4, NE)	19,3 (16,4, 30,6)	35,7 (27,7, 38,9)	19,5 (16,6, 26,6)
Коефициент на риск (95% CI) и 1-странна р- стойност	0,653 (0,505, 0,844), p=0,000532		0,611 (0,485, 0,769), p=0,000012	
OR* [% (95% CI)]	46,4 (41,7, 51,2)	38,3 (31,9, 45,0)	47,5 (42,8, 52,3)	38,7 (32,3, 45,5)
OR* измеримо заболяване [% (95% CI)]	60,7 (55,2, 65,9)	49,1 (41,4, 56,9)	62,4 (57,0, 67,6)	49,7 (42,0, 57,4)
CBR* [% (95% CI)]	85,8 (82,2, 88,9)	71,2 (64,7, 77,0)	85,6 (82,0, 88,7)	71,2 (64,7, 77,0)

N = брой пациенти; CI = доверителен интервал; NE = не може да бъде оценено; OR = обективен отговор; CBR = отговор, свързан с клинична полза; PFS = преживяемост без прогресия.

* Резултатите за вторичните крайни точки са базирани на потвърдени и непотвърдени отговори съгласно RECIST 1.1.

Кривите на Kaplan-Meier за PFS въз основа на актуализираната дата на заключване 31 май 2017 г. са представени на фигура 1 по-долу.

Фигура 1. Криви на Kaplan-Meier за преживяемост без прогресия (оценка на изследователя, ITT популация) – проучване PALOMA-2 (31 май 2017 г.)



PAL = палбоциклиб; LET = летрозол; PBO = плацебо

Серия от предварително определени подгрупови PFS анализи са извършени въз основа на прогностичните фактори и изходните характеристики с цел изследване на вътрешното съответствие на лечебния ефект. Наблюдавано е намаление на риска от прогресия на заболяването или смърт в полза на рамото с палбоциклиб плюс летрозол при всички отделни подгрупи пациенти, дефинирани по стратификационните фактори и изходните характеристики при първичния и актуализирания анализ.

Въз основа на данните от датата на заключване 31 май 2017 г. това намаляване на риска продължава да се наблюдава в следните подгрупи: (1) пациенти с висцерални метастази (HR 0,62 [95% CI: 0,47, 0,81], медиана на преживяемостта без прогресия [mPFS] 19,3 месеца спрямо 12,3 месеца) или без висцерални метастази (HR 0,50 [95% CI: 0,37, 0,67], mPFS 35,9 месеца спрямо 17,0 месеца) и (2) пациенти само с костно заболяване (HR 0,41 [95% CI: 0,26, 0,63], mPFS 36,2 месеца спрямо 11,2 месеца) или, които не са само с костно заболяване (HR 0,62 [95% CI: 0,50, 0,78], mPFS 24,2 месеца спрямо 14,5 месеца). Също така намаляване на риска от прогресия на заболяването или смърт в рамото на палбоциклиб плюс летрозол е наблюдавано при 512 пациенти, чийто тумор е положителен за експресия на Rb протеин, установена чрез имунохистохимия (ИНС) (HR 0,543 [95% CI: 0,433, 0,681], mPFS 27,4 месеца спрямо 13,7 месеца). При 51 пациенти, чийто тумори са отрицателни за експресия на Rb протеин, установено чрез ИНС, разликата в двете рамена не е статистически значима (HR 0,868 [95% CI: 0,424, 1,777], mPFS 23,2 спрямо 18,5 месеца) съответно за рамото на палбоциклиб плюс летрозол спрямо рамото на плацебо плюс летрозол.

Допълнителните показатели за ефикасност (OR и време до отговор [TTR]), оценени при подгрупите от пациенти със или без висцерално заболяване въз основа на актуализираната дата на заключване 31 май 2017 г., са показани в таблица 7.

Таблица 7. Резултати за ефикасност при пациенти с висцерално или невисцерално заболяване от проучването PALOMA-2 (intent to treat популация; дата на заключване 31 май 2017 г.)

	Висцерално заболяване		Невисцерално заболяване	
	Палбоциклиб плюс летрозол (N = 214)	Плацебо плюс летрозол (N = 110)	Палбоциклиб плюс летрозол (N = 230)	Плацебо плюс летрозол (N = 112)
OR [% (95% CI)]	59,8 (52,9, 66,4)	46,4 (36,8, 56,1)	36,1 (29,9, 42,7)	31,3 (22,8, 40,7)
TTR, медиана [месеци (диапазон)]	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 = брой пациенти; CI = доверителен интервал; OR = обективен отговор, базиран на потвърдени и непотвърдени отговори съгласно RECIST 1.1; TTR = време до първи туморен отговор.

Към момента на актуализираните анализи медианата на времето от рандомизацията до започване на второто последващо лечение е 38,8 месеца в рамото на палбоциклиб плюс летрозол и 28,8 месеца в рамото на плацебо плюс летрозол HR 0,73 (95% CI: 0,58, 0,91).

Резултатите от окончателния анализ на OS от проучването PALOMA-2 са представени в таблица 8. След проследяване с медиана 90 месеца окончателните резултати за OS не са статистически значими. Кривите на Kaplan-Meier за OS са показани на фигура 2.

Таблица 8. PALOMA-2 (intent to treat популация – окончателни резултати за общата преживяемост

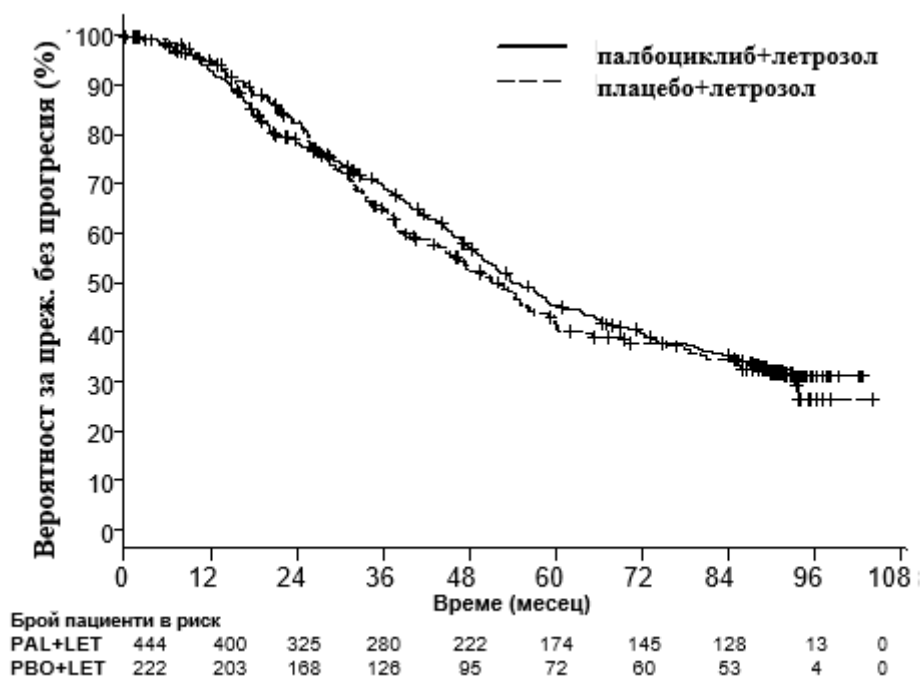
Крайна обща преживяемост (OS)(дата на заключване на данните 15 ноември 2021 г.)		
	Палбоциклиб плюс летрозол (N = 444)	Плацебо плюс летрозол (N = 222)
Брой събития (%)	273 (61,5)	132 (59,5)
Брой участници, оставащи в проследяването (%)	112 (25,2)	43 (19,4)
Медиана на OS (месеци [95% CI])	53,9 (49,8; 60,8)	51,2 (43,7; 58,9)
Коефициент на риск (95% CI) и p-стойност [†]	0,956 (0,777; 1,177), p = 0,6755 ^{†*}	

CI = доверителен интервал

* Не е статистически значим.

[†] 2-странна p-стойност от логаритмично преобразуван рангов тест, стратифициран по локализация на заболяването (висцерално спрямо невисцерално) според рандомизирането.

Фигура 2. Криви на Kaplan-Meier за общата преживяемост (intent to treat популация) - PALOMA-2



PAL = палбоциклиб; LET = летрозол; PBO = плацебо

Рандомизирано проучване фаза 3 PALOMA-3: палбоциклиб в комбинация с фулвестрант

Ефикасността на палбоциклиб в комбинация с фулвестрант спрямо фулвестрант плюс плацебо е оценена в международно, рандомизирано, двойносляпо, паралелно-групово, многоцентрово проучване, проведено при жени с HR-положителен, HER2-отрицателен локално авансирал рак на млечната жлеза, неподлежащ на резекция или лъчетерапия с лечебна цел или метастатичен рак на млечна жлеза, независимо от техния менопаузален статус, чието заболяване е прогресирало след предходна ендокринна терапия при (нео)адювантна терапия или метастатично заболяване.

Общо 521 пре-/пери- и постменопаузални жени, при които е настъпила прогресия по време на или в рамките на 12 месеца от завършването на адювантната ендокринна терапия или по време на или в рамките на 1 месец от предходна ендокринна терапия за авансирало заболяване, са рандомизирани в съотношение 2:1 на палбоциклиб плюс фулвестрант или плацебо плюс фулвестрант и са стратифицирани по документирана чувствителност към предходна хормонална терапия, менопаузален статус при включване в проучването (пре-/пери- спрямо постменопаузални) и наличие на висцерални метастази. Пре-/перименопаузалните жени получават LHRH агониста гозерелин. Пациенти с авансирало/метастатично заболяване, симптоматични, с висцерално разпространение, изложени на риск от животозастрашаващи усложнения в краткосрочен план (включително пациенти с масивни неконтролирани изливи [плеврални, перикардни, перитонеални], белодробни лимфангити и над 50% чернодробно засягане), не са отговаряли на условията за включване в проучването.

Пациентите продължават да получават определеното лечение до обективна прогресия на заболяването, влошаване на симптомите, неприемлива токсичност, смърт или оттегляне на съгласието, което възникне първо.

Не се допуска кръстосване между терапевтичните рамена.

Исходните демографски и прогностични характеристики на пациентите в рамото с палбоциклиб плюс фулвестрант и рамото с плацебо плюс фулвестрант са сходни. Медианата на възрастта на пациентите, включени в това проучване, е 57 години (диапазон 29 – 88). Във всяко

терапевтично рамо повечето от пациентите са от европейската раса, имат документирана чувствителност към предходна хормонална терапия и са постменопаузални. Приблизително 20% от пациентите са пре-/перименопаузални. Всички пациенти са получавали предходна системна терапия и повечето пациенти във всяко терапевтично рамо са получавали предходен химиотерапевтичен режим за своята основна диагноза. Повече от половината (62%) имат функционален статус 0 по скалата на Източната кооперативна група по онкология (ECOG), 60% имат висцерални метастази, а 60% са получавали повече от 1 предходен хормонален режим за своята основна диагноза.

Първичната крайна точка на проучването е оценена от изследователя PFS, съгласно RECIST 1.1. Поддържащите анализи на PFS са базирани на независима централна оценка на рентгеново изследване. Вторичните крайни точки включват OR, CBR, OS, безопасност и време до влошаване (TTD) при крайна точка болка.

Проучването постига първичната крайна точка за удължаване на оценена от изследователя PFS при междинния анализ, проведен при 82% от планираните PFS събития; резултатите преминават предварително определената граница на ефикасност на Haubittle-Peto ($\alpha = 0,00135$), демонстрирайки статистически значимо удължаване на PFS и клинично значим терапевтичен ефект.

По-актуални данни за ефикасност са представени в таблица 9.

След време на проследяване с медиана 45 месеца е извършен окончателен анализ на OS въз основа на 310 събития (60% от рандомизираните пациенти). Наблюдавана е разлика от 6,9 месеца в медианата на OS в рамото на палбоциклиб плюс фулвестрант в сравнение с рамото на плацебо плюс фулвестрант; този резултат не е статистически значим при предварително определеното ниво на значимост 0,0235 (1-странно). В рамото на плацебо плюс фулвестрант 15,5% от рандомизираните пациенти получават палбоциклиб и други инхибитори на CDK като последващи лечения след прогресия.

Резултатите от оценената от изследователя PFS и данните за крайната OS от проучването PALOMA-3 са представени в таблица 9. Съответните криви на Kaplan-Meier са показани на фигури 3 и 4.

Таблица 9. Резултати за ефикасност – PALOMA-3 (оценка на изследователя, intent to treat популация)

	Актуализиран анализ (дата на заключение 23 октомври 2015 г.)	
	Палбоциклиб плюс фулвестрант (N = 347)	Плацебо плюс фулвестрант (N = 174)
Преживяемост без прогресия (PFS)		
Брой събития (%)	200 (57,6%)	133 (76,4%)
Медиана [месеци (95% CI)]	11,2 (9,5, 12,9)	4,6 (3,5, 5,6)
Коефициент на риск (95% CI) и p-стойност	0,497 (0,398, 0,620), p < 0,000001	
Вторични крайни точки за ефикасност		
OR [%] (95% CI)	26,2 (21,7, 31,2)	13,8 (9,0, 19,8)
OR (измеримо заболяване) [%] (95% CI)	33,7 (28,1, 39,7)	17,4 (11,5, 24,8)
CBR [%] (95% CI)	68,0 (62,8, 72,9)	39,7 (32,3, 47,3)
Обща преживяемост (OS) от окончателния анализ (дата на заключение на данните 13 април 2018 г.)		
Брой събития (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Медиана [месеци (95% CI)]	34,9 (28,8, 40,0)	28,0 (23,6, 34,6)
Коефициент на риск (95% CI) и p-стойност [†]	0,814 (0,644, 1,029) p = 0,0429**	

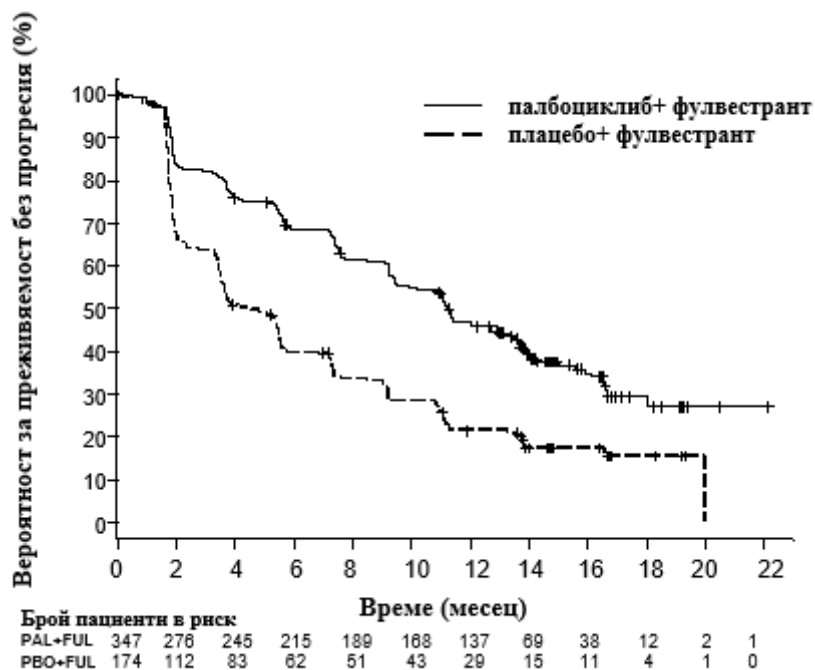
CBR = отговор, свързан с клинична полза; CI = доверителен интервал; N = брой пациенти; OR = обективен отговор.

Резултатите за вторичните крайни точки са базирани на потвърдени и непотвърдени отговори съгласно RECIST 1.1.

* Не е статистически значим.

† 1-странна р-стойност от логаритмично преобразуван рангов тест, стратифициран по наличие на висцерални метастази и чувствителност към предходна ендокринна терапия съгласно рандомизацията.

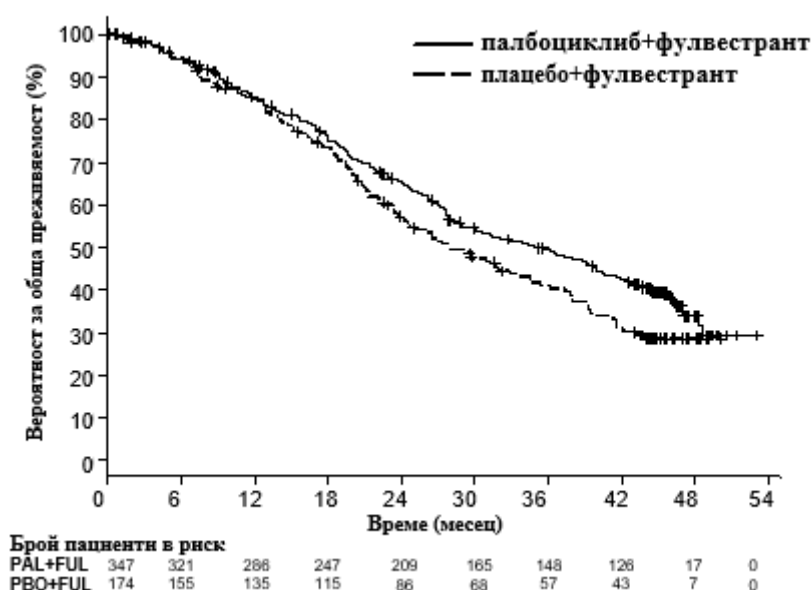
Фигура 3. Криви на Kaplan-Meier за преживяемост без прогресия (оценка на изследователя, intent to treat популация) – PALOMA-3 (дата на заключване на данните 23 октомври 2015 г.)



FUL = фулвестрант; PAL = палбоциклиб; PBO = плацебо.

Наблюдаван е намален риск от прогресия на заболяването или смърт в рамките с палбоциклиб плюс фулвестрант във всички отделни подгрупи пациенти, дефинирани по стратификационните фактори и изходните характеристики. Това е видно при пре-/перименопаузалните жени (HR 0,46 [95% CI: 0,28 – 0,75]) и постменопаузалните жени (HR 0,52 [95% CI: 0,40 – 0,66]) и пациентите с висцерални метастази (HR 0,50 [95% CI: 0,38 – 0,65]) и невисцерални метастази (HR 0,48 [95% CI: 0,33 – 0,71]). Полза е установена и независимо от линиите на предходна терапия в случай на метастази, независимо дали 0 (HR 0,59 [95% CI: 0,37 – 0,93]), 1 (HR 0,46 [95% CI: 0,32 – 0,64]), 2 (HR 0,48 [95% CI: 0,30 – 0,76]) или ≥ 3 линии (HR 0,59 [95% CI: 0,28 – 1,22]).

Фигура 4. Криви на Kaplan-Meier за общата преживяемост (intent to treat популация) – проучване PALOMA-3 (дата на заключение на данните 13 април 2018 г.)



FUL = фулвестрант; PAL = палбоциклиб; PBO = плацебо.

Допълнителните измерители за ефикасност (OR и TTR), оценени в подгрупите пациенти със или без висцерално заболяване, са показани в таблица 10.

Таблица 10. Резултати за ефикасност при висцерално и невисцерално заболяване от проучването PALOMA-3 (intent to treat популация)

	Висцерално заболяване		Невисцерално заболяване	
	Палбоциклиб плюс фулвестрант (N=206)	Плацебо плюс фулвестрант (N=105)	Палбоциклиб плюс фулвестрант (N=141)	Плацебо плюс фулвестрант (N=69)
OR [% , (95% CI)]	35,0 (28,5, 41,9)	13,3 (7,5, 21,4)	13,5 (8,3, 20,2)	14,5 (7,2, 25,0)
TTR, медиана [месеци (диапазон)]	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 = брой пациенти; CI = доверителен интервал; OR = обективен отговор, базиран на потвърдени и непотвърдени отговори съгласно RECIST 1.1; TTR = време до първи туморен отговор.

Съобщените от пациентите симптоми са оценени чрез използване на въпросника на Европейска организация за изследване и лечение на рака (European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC) за качество на живот (quality of life questionnaire, QLQ)-C30 и неговия модул за рак на млечната жлеза (Breast Cancer Module) (EORTC QLQ-BR23). Общо 335 пациенти в рамото с палбоциклиб плюс фулвестрант и 166 пациенти в рамото само с фулвестрант са попълнили въпросника на изходно ниво и при поне едно посещение след изходно ниво.

Времето до влошаване е предварително определено като времето между изходното ниво и първата проява на увеличение ≥ 10 точки спрямо изходното ниво в скоростите на симптома болка. Добавянето на палбоциклиб към фулвестрант води до полза по отношение на симптомите чрез значително удължаване на времето до влошаване на симптома болка в сравнение с плацебо плюс фулвестрант (медиана 8,0 месеца спрямо 2,8 месеца. HR 0,64 [95% CI 0,49, 0,85]; $p < 0,001$).

Педиатрична популация

В открита, рандомизирана част фаза 2 на проучването A5481092 се сравнява ефикасността на комбинация на палбоциклиб с иринотекан (IRN) и темозоломид (TMZ) спрямо IRN и TMZ самостоятелно за лечение на педиатрични пациенти (на възраст от 2 до < 18 години) и млади възрастни (на възраст от 18 до 20 години) с рецидивирал и рефрактерен сарком на Ewing, за който няма стандартна терапия.

Извършен е предварително определен междинен анализ въз основа на 33 събития на преживяемост без събития (EFS) (61,1% от 54 участници). Наблюдаваният HR за палбоциклиб + IRN + TMZ в сравнение с IRN + TMZ самостоятелно е 2,03 (95% CI: 0,902; 4,572; стратифицирана 1-странна p-стойност = 0,9621).

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с палбоциклиб във всички подгрупи на педиатричната популация при лечението на карцином на млечната жлеза (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на палбоциклиб е установена при пациенти със солидни тумори, включително авансирал рак на млечната жлеза, и при здрави доброволци.

Абсорбция

C_{max} на палбоциклиб по правило се наблюдава между 4 до 12 часа (време за достигане на максималната концентрация [T_{max}]) след перорално приложение на палбоциклиб таблетки. Средната абсолютна бионаличност на палбоциклиб, след прием на перорална доза от 125 mg, е 46%. В дозовия диапазон от 25 mg до 225 mg, по правило, площта под кривата концентрация – време (AUC) и C_{max} се увеличават пропорционално на дозата. Стационарно състояние се постига в рамките на 8 дни след многократно приложение веднъж дневно. При многократно приложение веднъж дневно палбоциклиб кумулира с медиана на индекс на кумулиране 2,4 (диапазон 1,5 – 4,2).

Ефект на храната

AUC_{inf} и C_{max} на палбоциклиб се повишават съответно с 22% и 26%, когато таблетките палбоциклиб се прилагат с храна с високо съдържание на мазнини и калории (приблизително 800 до 1 000 калории със 150, 250 и 500 до 600 калории от съответно протеини, въглехидрати и мазнини), и със съответно 9% и 10%, когато таблетките палбоциклиб се прилагат с храна с умерено съдържание на мазнини и стандартно количество калории (приблизително от 500 до 700 калории със съответно 75 до 105, 250 до 350, и 175 до 245 калории от протеини, въглехидрати и мазнини), в сравнение с таблетките палбоциклиб, прилагани сутрин на гладно. Въз основа на тези резултати таблетките палбоциклиб могат да се приемат със или без храна.

Разпределение

Свързването на палбоциклиб с човешките плазмени протеини *in vitro* е ~85%, независимо от концентрацията. Средната фракция на несвързания (f_u) палбоциклиб в човешка плазма *in vivo* се повишава постепенно при влошаване на чернодробната функция. Не се наблюдава ясна тенденция на средната f_u на палбоциклиб в човешка плазма *in vivo* при влошаване на бъбречната функция. *In vitro* поемането на палбоциклиб от човешките хепатоцити се осъществява основно чрез пасивна дифузия. Палбоциклиб не е субстрат на OATP1B1 или OATP1B3.

Биотрансформация

In vitro и *in vivo* проучванията показват, че палбоциклиб преминава екстензивен чернодробен метаболизъм при хора. След перорално приложение на единична доза от 125 mg [¹⁴C]палбоциклиб при хора основните първични метаболитни пътища на палбоциклиб включват окисление и сулфониране, а ацилиране и глюкурониране допринасят като вторични пътища. Палбоциклиб в непроменен вид е основното активно вещество, циркулиращо в плазмата.

По-голямата част от веществото се екскретира под формата на метаболити. Във фецеса конюгат на сулфаминова киселина с палбоциклиб е основният компонент, свързан с лекарството, представляващ 25,8% от приложената доза. *In vitro* проучванията с човешки хепатоцити, чернодробни цитозолни и S9 фракции и рекомбинантни сулфотрансферази (SULT), показват, че в метаболизма на палбоциклиб участват главно CYP3A и SULT2A1.

Елиминиране

Средногеометричният привиден перорален клирънс (CL/F) на палбоциклиб е 63 l/час, а средният плазмен елиминационен полуживот е 28,8 часа при пациенти с авансирал рак на млечната жлеза. При 6 здрави доброволци от мъжки пол, на които е приложена единична перорална доза [¹⁴C] палбоциклиб, общата приложена радиоактивна доза е възстановена с медиана 92% след 15 дни; фецесът (74% от дозата) е основният път на екскреция, а 17% от дозата се възстановяват в урината. Екскрецията на непроменен палбоциклиб във фецеса и урината е съответно 2% и 7% от приложената доза.

In vitro палбоциклиб не е инхибитор на CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 и 2D6 и не е индуктор на CYP1A2, 2B6, 2C8 и 3A4 при клинично значими концентрации.

In vitro оценките посочват, че палбоциклиб има нисък потенциал за инхибиране на активността на транспортера на органични аниони (OAT)1, OAT3, транспортера на органични катиони (OCT)2, полипептидите, транспортиращи органични аниони (OATP)1B1, OATP1B3 и експортната помпа за жлъчни соли (BSEP) при клинично значими концентрации.

Специални популации

Възраст, пол и телесно тегло

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ при 183 пациенти с рак (50 мъже и 133 жени на възраст от 22 до 89 години, с телесно тегло от 38 до 123 kg), полът не оказва влияние върху експозицията на палбоциклиб, а възрастта и телесното тегло нямат клинично значим ефект върху експозицията на палбоциклиб.

Педиатрична популация

Експозицията на палбоциклиб при деца, юноши и млади възрастни с рецидивирани/рефрактерни солидни тумори е сходна в рамките на възрастовите групи (на възраст ≤ 6 години, от > 6 до < 12 години, от ≥ 12 до < 18 години и ≥ 18 години) в дозовия диапазон от 55 – 95 mg/m² (BSA-нормализирано дозиране на палбоциклиб), прилаган перорално веднъж дневно в дните от 1 до 14, последвани от 7 дни без приложение. Експозицията на палбоциклиб в стационарно състояние при 75 mg/m² еднократна дневна доза в педиатричната популация е сходна с наблюдаваната при възрастни участници при одобрената еднократна дневна доза 125 mg (приложена в дните от 1 до ден 21, последвани от 7 дни без приложение).

Чернодробно увреждане

Данните от фармакокинетично проучване при участници с различни степени на чернодробна функция показват, че експозицията на несвързан палбоциклиб (AUC_{inf} на несвързан палбоциклиб) се понижава със 17% при участниците с лека степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh клас A) и се повишава със съответно 34% и 77% при участници с умерена (Child-Pugh клас B) и тежка (Child-Pugh клас C) степен на чернодробно увреждане в сравнение

с участниците с нормална чернодробна функция. Пиковата експозиция на несвързан палбоциклиб (C_{max} на несвързан палбоциклиб) се повишава със съответно 7%, 38% и 72% при лека, умерена и тежка степен на чернодробно увреждане в сравнение с участници с нормална чернодробна функция. Освен това, въз основа на популяционен фармакокинетичен анализ, който включва 183 пациенти с авансирал рак, като 40 пациенти са с лека степен на чернодробно увреждане съгласно класификацията на Националния институт по ракови заболявания (National Cancer Institute, NCI) (общ билирубин \leq горна граница на нормата (ULN) и аспартат аминотрансфераза (AST) $>$ ULN, или общ билирубин $>$ 1,0 до $1,5 \times$ ULN и каквато и да е стойност на AST) е установено, че леката степен на чернодробно увреждане не оказва влияние върху фармакокинетиката (ФК) на палбоциклиб.

Бъбречно увреждане

Данните от фармакокинетично проучване при участници с различни степени на бъбречна функция показват, че общата експозиция на палбоциклиб (AUC_{inf}) се повишава със съответно 39%, 42% и 31% при лека ($60 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 90 \text{ ml/min}$), умерена ($30 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$) и тежка ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) степен на бъбречно увреждане в сравнение с участници с нормална ($\text{CrCl} \geq 90 \text{ ml/min}$) бъбречна функция. Пиковата експозиция на палбоциклиб (C_{max}) се повишава със съответно 17%, 12% и 15% при лека, умерена и тежка степен на бъбречно увреждане в сравнение с участници с нормална бъбречна функция. Освен това, въз основа на популяционен фармакокинетичен анализ, който включва 183 пациенти с авансирал рак, като 73 пациенти имат лека степен на бъбречно увреждане и 29 пациенти имат умерена степен на бъбречно увреждане, леката и умерената степен на бъбречно увреждане не оказват влияние върху ФК на палбоциклиб. Фармакокинетиката на палбоциклиб не е проучена при пациенти, изискващи хемодиализа.

Етническа принадлежност

Във фармакокинетично проучване при здрави доброволци стойностите на AUC_{inf} и C_{max} на палбоциклиб са съответно 30% и 35% по-високи при доброволци от японски произход в сравнение с доброволци от неазиатски произход след еднократна перорална доза. Тази находка обаче не се възпроизвежда последователно в следващи проучвания при пациенти от японски или азиатски произход с рак на млечната жлеза след многократно прилагане. Въз основа на анализ на кумулативните фармакокинетични данни, данните за безопасност и ефикасност в популяциите от азиатски и неазиатски произход, не е необходимо коригиране на дозата за азиатската раса.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Находките в първичните таргетни органи след единична доза и/или при многократно прилагане включват хемо- и лимфопоеични ефекти и ефекти върху мъжките репродуктивни органи при плъхове и кучета, както и ефекти върху костите и активно растящите резци само при плъхове. Тези прояви на системна токсичност като цяло се наблюдават при клинично значими експозиции въз основа на AUC. Установена е частична до пълна обратимост на ефектите върху хемо- и лимфопоезата, мъжката репродуктивна система и резците, но не се наблюдава обратимост на ефекта върху костите след 12-седмичен период без прием. Освен това са установени сърдечносъдови ефекти (удължаване на QTc интервала, намалена сърдечна честота и повишен RR интервал и систолично кръвно налягане) при телеметрично изследване при кучета при ≥ 4 пъти клинична експозиция при хора, въз основа на C_{max} .

Канцерогенност

Палбоциклиб е оценен за канцерогенност в 6-месечно проучване при трансгенни мишки и в 2-годишно проучване при плъхове. Палбоциклиб е отрицателен за канцерогенност при трансгенни мишки при дози до 60 mg/kg/ден (ниво без наблюдаван ефект (No Observed Effect Level [NOEL]), което е приблизително 11 пъти клиничната експозиция при хора на базата на AUC). Свързаната с палбоциклиб неопластична находка при плъхове включва повишена честота на глиални тумори в централната нервна система при мъжки плъхове при 30 mg/kg/ден ; няма неопластични находки при женски плъхове при каквато и да е доза до 200 mg/kg/ден .

NOEL за свързаните с палбоциклиб канцерогенни ефекти е съответно 10 mg/kg/ден (приблизително 2 пъти клиничната експозиция при хора на базата на AUC) и 200 mg/kg/ден (приблизително 4 пъти клиничната експозиция при хора на базата на AUC) при мъжки и женски плъхове. Не е известно какво е значението на неопластичната находка при мъжки плъхове за хората.

Генотоксичност

Палбоциклиб не е мутагенен при бактериален тест за обратни мутации (Ames) и не индуцира структурни хромозомни аберации при *in vitro* тест за хромозомни аберации в човешки лимфоцити.

Палбоциклиб индуцира микроядра чрез анеугенен механизъм в овариални клетки на китайски хамстер *in vitro* и в костния мозък на мъжки плъхове при дози ≥ 100 mg/kg/ден. Експозицията при животни на ниво без наблюдавани ефекти на анеугенност е около 7 пъти клиничната експозиция при хора въз основа на AUC.

Нарушение на фертилитета

Палбоциклиб няма ефект върху чифтосването или фертилитета при женски плъхове при каквато и да е доза до 300 mg/kg/ден (приблизително 3 пъти клиничната експозиция при хора въз основа на AUC) и не се наблюдават нежелани ефекти върху женските репродуктивни тъкани в проучвания за токсичност при многократно прилагане с дози до 300 mg/kg/ден при плъхове и 3 mg/kg/ден при кучета (приблизително съответно 5 и 3 пъти клиничната експозиция при хора въз основа на AUC).

Счита се, че палбоциклиб има потенциал да нарушава репродуктивната функция и фертилитета при мъже въз основа на неклиничните находки при плъхове и кучета. Свързаните с палбоциклиб находки в тестисите, епидидима, простатата и семенните мехурчета включват намалено тегло на органа, атрофия или дегенерация, хипоспермия, интратубуларни остатъци от клетъчен разпад, по-ниска подвижност на сперматозоидите и плътност на спермата, както и намалена секреция. Тези находки се наблюдават при плъхове и/или кучета при експозиции съответно ≥ 9 пъти или субтерапевтични в сравнение с клиничната експозиция при хора въз основа на AUC. Частична обратимост на ефектите върху мъжките репродуктивни органи се наблюдава при плъхове и кучета след съответно 4- и 12-седмичен период без прием. Независимо от тези находки в мъжките репродуктивни органи няма ефекти върху чифтосването или фертилитета при мъжки плъхове при прогнозни нива на експозиция 13 пъти клиничната експозиция при хора въз основа на AUC.

Токсичност за развитието

Палбоциклиб е обратим инхибитор на циклин-зависимите кинази 4 и 6, които участват в регулирането на клетъчния цикъл. Поради това може да има риск от увреждане на фетуса, ако се използва по време на бременност.

Палбоциклиб е фетотоксичен при бременни животни. При плъхове се наблюдава увеличена честота на скелетна вариация (увеличена честота на наличие на ребро при седмия цервикален прешлен) при ≥ 100 mg/kg/ден. Наблюдава се намалено телесно тегло на фетусите при токсична за майката доза от 300 mg/kg/ден при плъхове (3 пъти клиничната експозиция при хора въз основа на AUC) и увеличена честота на скелетни вариации, включително малки фаланги на предните лапи при токсична за майката доза от 20 mg/kg/ден при зайци (4 пъти клиничната експозиция при хора въз основа на AUC). Действителната фетална експозиция и преминаването през плацентата не са изследвани.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза
Лактоза монохидрат
Кросповидон
Аскорбинова киселина
Силициев диоксид, колоиден безводен
Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Палбоциклиб Viatris 75 mg

Хипромелоза (E464)
Титанов диоксид (E171)
Триацетин (E 1518)
Железен оксид, червен (E172)
Железен оксид, черен (E172)

Палбоциклиб Viatris 100 mg

Хипромелоза (E464)
Титанов диоксид (E171)
Триацетин (E 1518)
Индигокармин алуминиев лак (E132)
Железен оксид, жълт (E172)

Палбоциклиб Viatris 125 mg

Хипромелоза (E464)
Титанов диоксид (E171)
Триацетин (E 1518)
Железен оксид, червен (E172)
Железен оксид, черен (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

18 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от OPA/Al/PVC/Al, съдържащи 21 или 63 филмирани таблетки и календарни блистери, съдържащи 21 филмирани таблетки.

Блистери с единични дози от OPA/Al/PVC/Al, съдържащи 21×1 или 63×1 филмирани таблетки.

Бяла непрозрачна бутилка от HDPE с бяла непрозрачна полипропиленова, защитена от деца капачка на винт, с алуминиево индукционно запечатване, със сушител, съдържаща 100 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Палбоциклиб Viatrix 75 mg филмирани таблетки

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

Палбоциклиб Viatrix 100 mg филмирани таблетки

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

Палбоциклиб Viatrix 125 филмирани таблетки

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. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: {ДД месец ГГГГ г.}
Дата на последно подновяване: {ДД месец ГГГГ г.}

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА ОПАКОВКА – 75 МГ ТАБЛЕТКИ (БЛИСТЕРИ И БУТИЛКА)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Палбоциклиб Viatris 75 mg филмирани таблетки
палбоциклиб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка таблетка съдържа 75 mg палбоциклиб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. **Вижте листовката за допълнителна информация.**

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

21 филмирани таблетки
63 филмирани таблетки
21×1 филмирани таблетки
63×1 филмирани таблетки
100 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/26/2039/001 21 таблетки (блистер)
EU/1/26/2039/002 63 таблетки (блистер)
EU/1/26/2039/003 21 таблетки (блистер с единични дози)
EU/1/26/2039/004 63 таблетки (блистер с единични дози)
EU/1/26/2039/005 21 таблетки (календарен блистер)
EU/1/26/2039/006 100 таблетки (бутилка)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Палбоциклиб Viartis 75 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКА – 75 MG ТАБЛЕТКИ (с картонена опаковка)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Палбоциклиб Viatris 75 mg филмирани таблетки
палбоциклиб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка таблетка съдържа 75 mg палбоциклиб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. **Вижте листовката за допълнителна информация.**

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирани таблетка
100 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/26/2039/006 100 таблетки (бутилка)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР - 75 MG ТАБЛЕТКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Палбоциклиб Viatris 75 mg таблетки
палбоциклиб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Viatris Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР С ЕДИНИЧНИ ДОЗИ - 75 MG ТАБЛЕТКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Палбоциклиб Viatris 75 mg таблетки
палбоциклиб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Viatris Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
КАЛЕНДАРЕН БЛИСТЕР - 75 MG ТАБЛЕТКИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Палбоциклиб Viatris 75 mg таблетки
палбоциклиб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Viatris Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

пн, вт, ср, чт, пт, сб, нд

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА ОПАКОВКА – 100 MG ТАБЛЕТКИ (БЛИСТЕРИ И БУТИЛКА)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Палбоциклиб Viatris 100 mg филмирани таблетки
палбоциклиб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 100 mg палбоциклиб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. **Вижте листовката за допълнителна информация.**

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

21 филмирани таблетки
63 филмирани таблетки
21×1 филмирани таблетки
63×1 филмирани таблетки
100 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/26/2039/007 21 таблетки (блистер)
EU/1/26/2039/008 63 таблетки (блистер)
EU/1/26/2039/009 21 таблетки (блистер с единични дози)
EU/1/26/2039/010 63 таблетки (блистер с единични дози)
EU/1/26/2039/011 21 таблетки (календарен блистер)
EU/1/26/2039/012 100 таблетки (бутилка)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Палбоциклиб Viartis 100 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКА - 100 MG ТАБЛЕТКИ (с картонена опаковка)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Палбоциклиб Viatris 100 mg филмирани таблетки
палбоциклиб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 100 mg палбоциклиб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. **Вижте листовката за допълнителна информация.**

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка
100 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/26/2039/012 100 таблетки (бутилка)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР - 100 MG ТАБЛЕТКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Палбоциклиб Viatris 100 mg таблетки
палбоциклиб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Viatris Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР С ЕДИНИЧНИ ДОЗИ - 100 MG ТАБЛЕТКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Палбоциклиб Viatris 100 mg таблетки
палбоциклиб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Viatris Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
КАЛЕНДАРЕН БЛИСТЕР - 100 MG ТАБЛЕТКИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Палбоциклиб Viatris 100 mg таблетки
палбоциклиб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Viatris Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

пн, вт, ср, чт, пт, сб, нд

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА ОПАКОВКА – 125 MG ТАБЛЕТКИ (БЛИСТЕРИ И БУТИЛКА)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Палбоциклиб Viatris 125 mg филмирани таблетки
палбоциклиб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 125 mg палбоциклиб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. **Вижте листовката за допълнителна информация.**

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

21 филмирани таблетки
63 филмирани таблетки
21×1 филмирани таблетки
63×1 филмирани таблетки
100 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/26/2039/013 21 таблетки (блистер)
EU/1/26/2039/014 63 таблетки (блистер)
EU/1/26/2039/015 21 таблетки (блистер с единични дози)
EU/1/26/2039/016 63 таблетки (блистер с единични дози)
EU/1/26/2039/017 21 таблетки (календарен блистер)
EU/1/26/2039/018 100 таблетки (бутилка)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Палбоциклиб Viartis 125 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКА - 125 MG ТАБЛЕТКИ (с картонена опаковка)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Палбоциклиб Viatris 125 mg филмирани таблетки
палбоциклиб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка таблетка съдържа 125 mg палбоциклиб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка
100 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/26/2039/018 100 таблетки (бутилка)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР – 125 MG ТАБЛЕТКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Палбоциклиб Viatris 125 mg таблетки
палбоциклиб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Viatris Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР С ЕДИНИЧНИ ДОЗИ – 125 MG ТАБЛЕТКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Палбоциклиб Viatris 125 mg таблетки
палбоциклиб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Viatris Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
КАЛЕНДАРЕН БЛИСТЕР - 125 MG ТАБЛЕТКИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Палбоциклиб Viatris 125 mg таблетки
палбоциклиб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Viatris Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

пн, вт, ср, чт, пт, сб, нд

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Палбоциклиб Viatris 75 mg филмирани таблетки
Палбоциклиб Viatris 100 mg филмирани таблетки
Палбоциклиб Viatris 125 mg филмирани таблетки
палбоциклиб (palbociclib)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Палбоциклиб Viatris и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Палбоциклиб Viatris
3. Как да приемате Палбоциклиб Viatris
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Палбоциклиб Viatris
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Палбоциклиб Viatris и за какво се използва

Палбоциклиб Viatris е противораково лекарство, което съдържа активното вещество палбоциклиб.

Палбоциклиб действа чрез блокиране на протеини, наречени циклин-зависими кинази 4 и 6, които регулират клетъчния растеж и делене. Блокирането на тези протеини може да забави растежа на раковите клетки и да отложи развитието на рака.

Палбоциклиб Viatris се използва за лечение на пациенти с определен вид рак на гърдата (положителен за хормонален рецептор, отрицателен за рецептор 2 на човешкия епидермален растежен фактор), който се е разпространил извън първоначалния тумор и/или в други органи. То се прилага заедно с ароматазни инхибитори или фулвестрант, които се използват като хормонални противоракови лечения.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Палбоциклиб Viatris

Не приемайте Палбоциклиб Viatris

- ако сте алергични към палбоциклиб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- Употребата на препарати, съдържащи жълт кантарион – билков продукт, използван за лечение на лека депресия и тревожност, трябва да се избягва, докато приемате Палбоциклиб Viatris.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Палбоциклиб Viatris.

Палбоциклиб Viatris може да намали броя на белите кръвни клетки и да отслаби Вашата имунна система. Поради това може да сте изложени на по-висок риск от развитие на инфекция, докато приемате Палбоциклиб Viatris.

Трябва да кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако получите признаци или симптоми на инфекция, като втрисане или треска.

Ще Ви бъдат правени редовни кръвни изследвания по време на лечението, за да се провери дали Палбоциклиб Viatris повлиява кръвните Ви клетки (бели кръвни клетки, червени кръвни клетки и тромбоцити).

Палбоциклиб Viatris може да предизвика образуване на кръвни съсиреци във вените. Кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако получите признаци или симптоми на кръвни съсиреци във вените, като болка или скованост, подуване и зачервяване на засегнатия крак (или ръка), болка в гърдите, задух или примаяване.

По време на лечението, Палбоциклиб Viatris може да предизвика тежко или животозастрашаващо възпаление на белите дробове, което да доведе до смърт. Незабавно кажете на Вашия медицински специалист, ако получите нови или влошаващи се симптоми, включително:

- затруднено дишане или задух
- суха кашлица
- болка в гърдите

Деца и юноши

Палбоциклиб Viatris не трябва да се използва при деца или юноши (на възраст под 18 години).

Други лекарства и Палбоциклиб Viatris

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Палбоциклиб Viatris може да окаже влияние върху действието на някои други лекарства.

По-конкретно следните лекарства могат да увеличат риска от нежелани реакции на Палбоциклиб Viatris:

- лопинавир, индинавир, нелфинавир, ритонавир, телапревир и саквинавир, използвани за лечение на ХИВ инфекция/СПИН;
- антибиотиците кларитромицин и телитромицин, използвани за лечение на бактериални инфекции;
- вориконазол, итраконазол, кетоконазол и позаконазол, използвани за лечение на гъбични инфекции;
- нефазодон, използван за лечение на депресия.

При следните лекарства рискът от нежелани реакции може да се увеличи, когато се прилагат с Палбоциклиб Viatris:

- хинидин, използван по принцип за лечение на проблеми със сърдечния ритъм;
- колхицин, използван за лечение на подагра;
- правастатин, симвастатин, аторвастатин, флувастатин и розувастатин, използвани за лечение на високи нива на холестерол;
- сулфасалазин, използван за лечение на ревматоиден артрит;

- алфентанил, използван за упойка при хирургични операции; фентанил, използван при подготвителните процедури като болкоуспокояващо средство, както и като упойка;
- циклоспорин, еверолимус, такролимус и сиролимус, използвани при трансплантирането на органи за предотвратяване на отхвърляне;
- дихидроерготамин и ерготамин, използвани за лечение на мигрена;
- пимозид, използван за лечение на шизофрения и хронична психоза.

Следните лекарства могат да намалят ефикасността на Палбоциклиб Viatris:

- карбамазепин и фенитоин, използвани за спиране на гърчове или припадъци;
- ензалутамид за лечение на рак на простатата;
- рифампицин, използван за лечение на туберкулоза (ТБ);
- жълт кантарион – билков продукт, използван за лечение на лека депресия и тревожност.

Палбоциклиб Viatris с храна и напитки

Палбоциклиб Viatris таблетки може да се приемат със или без храна.

Избягвайте грейпфрут и сок от грейпфрут, докато приемате Палбоциклиб Viatris, тъй като те могат да увеличат нежеланите реакции на Палбоциклиб Viatris.

Бременност, кърмене и фертилитет

Не приемайте Палбоциклиб Viatris, ако сте бременна.

Трябва да избягвате забременяване, докато приемате Палбоциклиб Viatris.

Обсъдете контрацепцията с Вашия лекар, ако има някаква вероятност Вие или, ако сте мъж, Вашата партньорка да забременеете.

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Жените с детероден потенциал, които получават този лекарствен продукт, или техните партньори от мъжки пол трябва да използват адекватни методи на контрацепция (напр. двойнобарьерна контрацепция, като презерватив и диафрагма). Тези методи трябва да бъдат използвани по време на лечението и поне 3 седмици след завършване на лечението при жени и съответно поне 14 седмици след завършване на лечението при мъже.

Кърмене

Не трябва да кърмите, докато приемате Палбоциклиб Viatris. Не е известно дали Палбоциклиб Viatris се екскретира в кърмата.

Фертилитет

Палбоциклиб може да намали фертилитета при мъже.

Поради това мъжете могат да обмислят съхраняване на сперма преди прием на Палбоциклиб Viatris

Шофиране и работа с машини

Умората е много честа нежелана реакция при Палбоциклиб Viatris. Ако почувствате необичайна умора, бъдете особено внимателни, когато шофирате или работите с машини.

Палбоциклиб Viatris съдържа лактоза

Това лекарство съдържа лактоза (намира се в млякото или млечните продукти). Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемете това лекарство.

3. Как да приемате Палбоциклиб Viatris

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза Палбоциклиб Viatris е 125 mg, приемана веднъж дневно за 3 седмици, последвано от 1 седмица без прием на Палбоциклиб Viatris. Вашият лекар ще Ви каже колко таблетки Палбоциклиб Viatris да приемате.

Ако получите определени нежелани реакции, докато приемате Палбоциклиб Viatris (вижте точка 4 „Възможни нежелани реакции“), Вашият лекар може да понижи дозата или да спре лечението временно, или постоянно. Дозата може да бъде понижена до някоя от другите налични видове таблетки от 100 mg или 75 mg.

Приемайте Палбоциклиб Viatris веднъж дневно приблизително по едно и също време всеки ден, със или без храна.

Поглъщайте таблетката цяла с чаша вода. Не дъвчете и не разтрошавайте таблетките. Не разделяйте таблетките преди поглъщане. Таблетката не трябва да се поглъща, ако е счупена, напукана или целостта е нарушена по някакъв друг начин.

Ако сте приели повече от необходимата доза Палбоциклиб Viatris

Ако сте приели твърде много Палбоциклиб Viatris, незабавно отидете на лекар или в болница. Може да е необходимо спешно лечение.

Вземете опаковката и тази листовка, за да знае лекарят какво сте приели.

Ако сте пропуснали да приемете Палбоциклиб Viatris

Ако сте пропуснали доза или повърнете, приемете следващата доза, както е планирано. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатите таблетки.

Ако сте спрели приема на Палбоциклиб Viatris

Не спирайте приема на Палбоциклиб Viatris, освен ако Вашият лекар не Ви е казал да направите това.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Незабавно се свържете с Вашия лекар, ако получите някои от тези симптоми:

- треска, втрисане, слабост, задух, кървене или лесно образуване на синини, които може да са признаци на сериозно нарушение на кръвта.

- затруднено дишане, суха кашлица или болка в гърдите, които може да са признаци на възпаление на белите дробове.
- болезнен подут крак, болка в гърдите, задух, учестено дишане или учестен пулс, тъй като те може да са признаци на кръвни съсиреци във вените (които могат да засегнат до 1 на 10 души).

Другите нежелани реакции на Палбоциклиб Viatris може да включват:

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 човека):

- Инфекции
- Намалване на белите кръвни клетки, червените кръвни клетки и тромбоцитите
- Чувство на умора
- Намален апетит
- Възпаление в устата и на устните (стоматит), гадене, повръщане, диария
- Обрив
- Косопад
- Слабост
- Треска
- Отклонения в кръвните показатели за чернодробната функция
- Суха кожа

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 човека):

- Треска с намаляване броя на белите кръвни клетки (фебрилна неутропения)
- Замъглено зрение, увеличено съзрзене, „сухо око“
- Промяна на вкуса (дисгеузия)
- Кървене от носа
- Зачервяване, болка, белене, подуване и мехури по дланите и/или ходилата (синдром на палмарно-плантарна еритродисестезия [PPES])
- Отклонение в резултата при кръвно изследване за бъбречната функция (високо ниво на креатинин в кръвта)

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 човека):

- Възпаление на кожата, предизвикващо червени, люспести петна, които е възможно да се появяват заедно с болка в ставите и треска (кожен лупус еритематодес [КЛЕ]).
- Кожна реакция, която се проявява с червени петна или обрив по кожата, които може да изглеждат като „мишена“ или „бивоолско око“, заобиколен от по-светли червени кръгове (мултиформен еритем).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Палбоциклиб Viatris

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера след „EXP“ и на картонената опаковка след „Годен до“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че опаковката е повредена или има признаци на отваряне.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Палбоциклиб Viatris

- Активно вещество: палбоциклиб. Палбоциклиб Viatris филмирани таблетки се предлагат с различно количество на активното вещество в дозова единица.
 - Палбоциклиб Viatris 75 mg филмирана таблетка: всяка таблетка съдържа 75 mg палбоциклиб.
 - Палбоциклиб Viatris 100 mg филмирана таблетка: всяка таблетка съдържа 100 mg палбоциклиб.
 - Палбоциклиб Viatris 125 mg филмирана таблетка: всяка таблетка съдържа 125 mg палбоциклиб.
- Други съставки:
Ядро на таблетката: микрокристална целулоза, лактоза монохидрат, кросповидон, аскорбинова киселина, колоиден безводен силициев диоксид, магнезиев стеарат (вижте точка 2, „Палбоциклиб Viatris съдържа лактоза“).

Филмово покритие:

Палбоциклиб Viatris 75 mg: хипромелоза (E464), титанов диоксид (E171), триацетин (E1518), червен жезелен оксид (E172), черен железен оксид (E172).

Палбоциклиб Viatris 100 mg: хипромелоза (E464), титанов диоксид (E171), триацетин (E1518), индигокармин алуминиев лак (E132), жълт железен оксид (E172).

Палбоциклиб Viatris 125 mg: хипромелоза (E464), титанов диоксид (E171), триацетин (E1518), червен железен оксид (E172), черен железен оксид (E172).

Как изглежда Палбоциклиб Viatris и какво съдържа опаковката

Палбоциклиб 75 mg филмирани таблетки

Лилави, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки със скосен ръб, с диаметър приблизително 9,6 mm, с вдлъбнато релефно означение „V“ от едната страна на таблетката и „PL1“ от другата.

Палбоциклиб 100 mg филмирани таблетки

Зелени, овални, двойноизпъкнали филмирани таблетки със скосен ръб, с размери приблизително 14,4 mm x 7,4 mm, с вдлъбнато релефно означение „V“ от едната страна на таблетката и „PL2“ от другата.

Палбоциклиб 125 mg филмирани таблетки

Лилави, овални, двойноизпъкнали филмирани таблетки със скосен ръб, с размери приблизително 15,5 mm x 8,4 mm, с вдлъбнато релефно означение „V“ от едната страна на таблетката и „PL3“ от другата.

Съдържание на опаковката

Палбоциклиб Viatris 75 mg, 100 mg и 125 mg се предлагат в:

- Блистери от OPA/Al/PVC/Al по 21 или 63 таблетки; блистери с единични дози от OPA/Al/PVC/Al по 21×1 или 63×1 таблетки и календарни блистери по 21 таблетки.

- Бяла непрозрачна бутилка от HDPE с бяла непрозрачна полипропиленова, защитена от деца капачка на винт, с алуминиево индукционно запечатване, със сушител, съдържаща 100 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Viatrix
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva*

Viatrix UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark*

Viatrix ApS
Tlf.: +45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

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

Eesti*

Viatrix OÜ
Tel: + 372 6363 052

Norge*

Viatrix AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatrix Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich*

Viatrix Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

España

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

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Latvija*

Viatriis SIA
Tel: +371 676 055 80

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

Sverige*

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.