

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Palbociklib Viatris 75 mg filmom obložene tablete
Palbociklib Viatris 100 mg filmom obložene tablete
Palbociklib Viatris 125 mg filmom obložene tablet

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Palbociklib Viatris 75 mg filmom obložene tablete
Jedna filmom obložena tableta sadrži 75 mg palbocikliba.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 60 mg laktoze (u obliku laktoze hidrata).

Palbociklib Viatris 100 mg filmom obložene tablete
Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg palbocikliba.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 80 mg laktoze (u obliku laktoze hidrata).

Palbociklib Viatris 125 mg filmom obložene tablete
Jedna filmom obložena tableta sadrži 125 mg palbocikliba.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 101 mg laktoze (u obliku laktoze hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Palbociklib Viatris 75 mg filmom obložene tablete
Ljubičasta, okrugla, bikonveksna, filmom obložena tableta s ukošenim rubom, promjera približno 9,6 mm, s utisnutom oznakom „V” na jednoj strani tablete i oznakom „PL1” na drugoj strani.

Palbociklib Viatris 100 mg filmom obložene tablete
Zelena, ovalna, bikonveksna, filmom obložena tableta s ukošenim rubom, dimenzija približno 14,4 mm x 7,4 mm, s utisnutom oznakom „V” na jednoj strani tablete i oznakom „PL2” na drugoj strani.

Palbociklib Viatris 125 mg filmom obložene tablete
Ljubičasta, ovalna, bikonveksna, filmom obložena tableta s ukošenim rubom, dimenzija približno 15,5 mm x 8,4 mm, s utisnutom oznakom „V” na jednoj strani tablete i oznakom „PL3” na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Palbociklib Viatris je indiciran za liječenje lokalno uznapredovalog ili metastatskog raka dojke pozitivnog na hormonski receptor (HR), negativnog na receptor ljudskog epidermalnog faktora rasta 2 (HER2):

- u kombinaciji s inhibitorom aromataze

- u kombinaciji s fulvestrantom u žena koje su primile prethodnu endokrinu terapiju (vidjeti dio 5.1)

U žena u pre- i perimenopauzi endokrinu terapiju je potrebno kombinirati s agonistom hormona koji oslobađa luteinizirajući hormon (engl. *luteinizing hormone-releasing*, LHRH).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Palbociklib Viatris treba započeti i nadzirati liječnik iskusan u primjeni lijekova protiv raka.

Doziranje

Preporučena doza je 125 mg palbocikliba jednom dnevno tijekom 21 uzastopnog dana nakon čega slijedi 7 dana bez terapije (raspored 3/1) kako bi se dovršio potpuni ciklus od 28 dana. Liječenje lijekom Palbociklib Viatris treba nastaviti sve dok bolesnica ostvaruje kliničku korist od terapije ili dok se ne pojavi neprihvatljiva toksičnost.

Prilikom istodobne primjene s palbociklibom, inhibitor aromataze potrebno je primjenjivati prema rasporedu doziranja navedenom u njegovom sažetku opisa svojstava lijeka. Liječenje žena u pre/perimenopauzi kombinacijom palbocikliba i inhibitora aromataze uvijek se mora kombinirati sa LHRH agonistom (vidjeti dio 4.4).

Kad se primjenjuje istodobno s palbociklibom, preporučena doza fulvestranta je 500 mg primijenjenog intramuskularno 1., 15., 29. dana i nakon toga jednom mjesečno. Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za fulvestrant.

Prije početka liječenja kombinacijom palbocikliba i fulvestranta, i tijekom njegovog trajanja, žene u pre/perimenopauzi je potrebno liječiti LHRH agonistima u skladu s lokalnom kliničkom praksom.

Bolesnice treba potaknuti da uzimaju svoju dozu u približno isto vrijeme svaki dan. Ako bolesnica povraća ili propusti dozu, dodatna doza ne smije se uzeti isti dan. Sljedeću propisanu dozu treba uzeti u uobičajeno vrijeme.

Prilagodbe doze

Prilagodba doze lijeka Palbociklib Viatris preporučuje se na temelju pojedinačne sigurnosti i podnošljivosti.

Liječenje nekih nuspojava može zahtijevati privremene prekide/odgode doze i/ili smanjenja doze ili trajni prekid prema rasporedima smanjenja doze koji su dani u Tablicama 1, 2 i 3 (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Tablica 1. Preporučene prilagodbe doze lijeka Palbociklib Viatris radi nuspojava

Razina doze	Doza
Preporučena doza	125 mg/dan
Prvo smanjenje doze	100 mg/dan
Drugo smanjenje doze	75 mg/dan*

* Ako je potrebno daljnje smanjenje doze ispod 75 mg/dan, potrebno je prekinuti liječenje.

Kompletnu krvnu sliku treba napraviti prije početka terapije lijekom Palbociklib Viatris i na početku svakog ciklusa, kao i 15. dana prva dva ciklusa, te prema kliničkoj potrebi.

U bolesnika koji u prvih 6 ciklusa razviju neutropeniju najviše 1. ili 2. stupnja, treba pratiti kompletну krvnu sliku za sljedeće cikluse svaka 3 mjeseca, prije početka ciklusa te prema kliničkoj potrebi.

Za primanje lijeka Palbociklib Viatris preporučuje se apsolutni broj neutrofila (ABN) $\geq 1000/\text{mm}^3$ i broj trombocita $\geq 50\,000/\text{mm}^3$.

Tablica 2. Prilagodba doze lijeka Palbociklib Viatris i zbrinjavanje – hematološke toksičnosti

CTCAE stupanj	Prilagodbe doze
Stupanj 1 ili 2	Nije potrebna prilagodba doze.
Stupanj 3 ^a	<p><u>1. dan ciklusa:</u> Prekinuti liječenje lijekom Palbociklib Viatris sve do oporavka na stupanj ≤ 2 i ponoviti kompletnu krvnu sliku unutar tjedan dana. Kad se oporavi na stupanj ≤ 2, započnite sa sljedećim ciklusom u <i>istoj dozi</i>.</p> <p><u>15. dan prva dva ciklusa:</u> Ako se 15. dana ustanovi stupanj 3, nastaviti liječenje lijekom Palbociklib Viatris pri <i>trenutnoj dozi</i> kako biste dovršili ciklus i ponoviti kompletnu krvnu sliku 22. dana. Ako se 22. dana ustanovi stupanj 4, vidjeti niže navedene smjernice o prilagodbi doze za stupanj 4.</p> <p>Razmotriti smanjenje doze u slučajevima produljenog (> 1 tjedan) oporavka od neutropenije stupnja 3 ili ponovne neutropenije stupnja 3 1. dana narednih ciklusa.</p>
Stupanj 3 ABN ^b (< 1000 do $500/\text{mm}^3$) + vrućica $\geq 38,5$ °C i/ili infekcija	<p>U bilo kojem trenutku: Prekinuti liječenje lijekom Palbociklib Viatris sve do oporavka na stupanj ≤ 2. Nastaviti pri sljedećoj nižoj dozi.</p>
Stupanj 4 ^a	<p>U bilo kojem trenutku: Prekinuti liječenje lijekom Palbociklib Viatris sve do oporavka na stupanj ≤ 2. Nastaviti pri sljedećoj nižoj dozi.</p>

Stupnjevanje prema CTCAE 4.0.

ABN = apsolutni broj neutrofila; CTCAE = Zajednički terminološki kriteriji za štetne događaje (engl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE); DGN = donja granica normale

^a Tablica vrijedi za svehematološke nuspojave osim za limfopeniju (osim ako nije povezana s kliničkim događajima, primjerice s oportunističkim infekcijama).

^b ABN: stupanj 1: $\text{ABN} < \text{DGN} - 1500/\text{mm}^3$; stupanj 2: $\text{ABN} 1000 - < 1500/\text{mm}^3$; stupanj 3: $\text{ABN} 500 - < 1000/\text{mm}^3$; stupanj 4: $\text{ABN} < 500/\text{mm}^3$.

Tablica 3. Prilagodba doze lijeka Palbociklib Viatris i zbrinjavanje – nehematološke toksičnosti

CTCAE stupanj	Prilagodbe doze
Stupanj 1 ili 2	Nije potrebna prilagodba doze.
Nehematološka toksičnost stupnja ≥ 3 (ako potraje unatoč liječenju)	<p>Prekinuti dok se simptomi ne povuku na: stupanj ≤ 1; stupanj ≤ 2 (ako se ne smatra sigurnosnim rizikom za bolesnicu) Nastaviti pri sljedećoj nižoj dozi.</p>

Stupnjevanje prema CTCAE 4.0.

CTCAE = Zajednički terminološki kriteriji za štetne događaje.

Primjenu lijeka Palbociklib Viatris potrebno je trajno prekinuti u bolesnika s teškom intersticijskom bolesti pluća (IBP) / pneumonitisom (vidjeti dio 4.4).

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze lijeka Palbociklib Viatris u bolesnicu u dobi ≥ 65 godina (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze lijeka Palbociklib Viatris u bolesnica s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadiji A i B). Za bolesnice s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C) preporučena doza lijeka Palbociklib Viatris je 75 mg jednom dnevno prema rasporedu 3/1 (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze lijeka Palbociklib Viatris u bolesnica s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina [engl. *creatinine clearance*, CrCl] \geq 15 ml/min). Nema dovoljno podataka u bolesnica kojima je potrebna hemodijaliza kako bi se osigurale bilo kakve preporuke za prilagodbu doze u ovoj populaciji bolesnika (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene lijeka Palbociklib Viatris u pedijatrijskoj populaciji za liječenje raka dojke. Nije dokazana djelotvornost lijeka Palbociklib Viatris u djece i adolescenata u dobi < 18 godina. Trenutno dostupni podaci prikazani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2.

Način primjene

Palbociklib Viatris je namijenjen za peroralnu primjenu. Tablete se mogu uzimati s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2). Palbociklib se ne smije uzimati s grejpom niti sokom od grejpa (vidjeti dio 4.5).

Tablete lijeka Palbociklib Viatris treba progutati cijele (ne smiju se žvakati, drobiti ili lomiti prije gutanja). Nijedna tableta se ne smije progutati ako je slomljena, napuknuta ili oštećena na neki drugi način.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Uporaba lijekova koji sadrže gospinu travu (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Žene u pre/perimenopauzi

Ablacija jajnika ili supresija LHRH agonistom je neophodna kada se ženama u pre/perimenopauzi primjenjuje palbociklib u kombinaciji s inhibitorom aromataze, zbog njihovog mehanizma djelovanja. Palbociklib u kombinaciji s fulvestrantom u pre/perimenopauzalnih žena je ispitan samo u kombinaciji s LHRH agonistom.

Teška visceralna bolest

Djelotvornost i sigurnost palbocikliba nisu ispitane u bolesnica s teškom visceralnom bolesti (vidjeti dio 5.1).

Hematološki poremećaji

Prekid doziranja, smanjenje doze ili odgoda početka ciklusa liječenja preporučuje se u bolesnica koje razvijaju neutropeniju stupnja 3 ili 4. Mora se provoditi odgovarajući režim praćenja (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Intersticijska bolest pluća / pneumonitis

Teška, za život opasna ili smrtonosna intersticijska bolest pluća (IBP) i/ili pneumonitis mogu se pojaviti u bolesnika liječenih palbociklibom kad se primjenjuje u kombinaciji s endokrinom terapijom.

U kliničkim je ispitivanjima (PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3) 1,4 % bolesnika liječenih palbociklibom imalo IBP/pneumonitis bilo kojeg stupnja; 0,1 % bolesnika imali su bolest stupnja 3, a slučajevi stupnja 4 kao ni slučajevi smrtnog ishoda nisu prijavljeni. Dodatni slučajevi IBP-a/pneumonitisa opaženi su nakon stavljanja lijeka u promet te su prijavljeni i smrtni ishodi (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike je potrebno pratiti zbog moguće pojave plućnih simptoma koji ukazuju na IBP/pneumonitis (npr. hipoksija, kašalj, dispneja). U bolesnika s novim ili pogoršanim respiratornim simptomima, u kojih se sumnja na pojavu IBP-a/pneumonitisa, primjenu palbocikliba treba odmah prekinuti te je potrebno procijeniti bolesnika. Primjenu palbocikliba treba trajno prekinuti u bolesnika s teškim IBP-om ili pneumonitisom (vidjeti dio 4.2).

Infekcije

S obzirom da palbociklib ima mijelosupresivna svojstva, može bolesnice učiniti sklonima infekcijama.

Veća je stopa infekcija prijavljena u bolesnicima liječenih palbociklibom u randomiziranim kliničkim ispitivanjima u usporedbi s bolesnicima liječenim u određenoj skupini s usporednim lijekom. Infekcije stupnja 3 i 4 dogodile su se u 5,6 % odnosno u 0,9 % bolesnicima liječenih palbociklibom u bilo kojoj kombinaciji (vidjeti dio 4.8).

Bolesnice treba pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma infekcije i liječiti na medicinski prikladan način (vidjeti dio 4.2).

Liječnici moraju informirati bolesnice da odmah prijave bilo kakve epizode vrućice.

Venska tromboembolija

Prijavljeni su događaji venske tromboembolije u bolesnicima liječenih palbociklibom (vidjeti dio 4.8). Bolesnice treba pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma duboke venske tromboze i plućne embolije te ih liječiti na medicinski prikladan način.

Oštećenje funkcije jetre

Palbociklib treba primijeniti s oprezom u bolesnicima s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre uz pažljivo praćenje znakova toksičnosti (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Palbociklib treba primijeniti s oprezom u bolesnicima s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega uz pažljivo praćenje znakova toksičnosti (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Istodobno liječenje inhibitorima ili induktorima CYP3A4

Snažni inhibitori CYP3A4 mogu uzrokovati povećanu toksičnost (vidjeti dio 4.5). Izbjegavajte istodobnu primjenu snažnih inhibitora CYP3A4 tijekom liječenja palbociklibom. Istodobna primjena smije se uzeti u obzir samo nakon pažljive procjene mogućih koristi i rizika. Ako je istodobna primjena sa snažnim inhibitorima CYP3A4 neizbježna, potrebno je smanjiti dozu palbocikliba na 75 mg jednom dnevno. Kad se prekine primjena snažnog inhibitora, dozu palbocikliba treba povećati (nakon perioda koji iznosi 3 – 5 poluvijekova inhibitora) na dozu koja je korištena prije početka liječenja snažnim inhibitorima CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena induktora CYP3A4 može uzrokovati smanjenu izloženost palbociklibu te posljedično i rizik za nedostatak djelotvornosti. Stoga istodobnu primjenu palbocikliba sa snažnim induktorima CYP3A4 treba izbjegavati. Nisu potrebne prilagodbe doze za istodobnu primjenu palbocikliba s umjerenim induktorima CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).

Žene u reproduktivnoj dobi ili njihovi partneri

Žene u reproduktivnoj dobi ili njihovi muški partneri moraju koristiti visoko učinkovitu metodu kontracepcije dok uzimaju palbociklib (vidjeti dio 4.6).

Laktoza

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnice s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjele uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Palbociklib se prvenstveno metabolizira putem CYP3A i sulfotransferaze (SULT) enzima SULT2A1. *In vivo* je palbociklib slabi, i o vremenu ovisni inhibitor CYP3.

Učinci drugih lijekova na farmakokinetiku palbocikliba

Učinak inhibitora CYP3A

Istodobna primjena višekratnih doza itrakonazola od 200 mg s jednokratnom dozom palbocikliba od 125 mg povećala je ukupnu izloženost palbociklibu (AUC_{inf}) i vršnu koncentraciju (C_{max}) palbocikliba za približno 87 %, odnosno 34 % u odnosu na jednokratnu dozu palbocikliba od 125 mg primijenjenu samu.

Istodobna primjena snažnih inhibitora CYP3A uključujući, ali ne ograničavajući se na: klaritromicin, indinavir, itrakonazol, ketokonazol, lopinavir/ritonavir, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, sakvinavir, telaprevir, telitromicin i vorikonazol te grejp i sok od grejpa je potrebno izbjegavati (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Nisu potrebne prilagodbe doze za blage i umjerene inhibitore CYP3A.

Učinak induktora CYP3A

Istodobna primjena višekratnih doza itrakonazola od 600 mg s jednokratnom dozom palbocikliba od 125 mg smanjila je AUC_{inf} i C_{max} palbocikliba za približno 85 %, odnosno 70 % u odnosu na jednokratnu dozu palbocikliba od 125 mg primijenjenu samu.

Istodobnu primjenu snažnih induktora CYP3A uključujući, ali ne ograničavajući se na: karbamazepin, enzalutamid, fenitoin, rifampicin i gospinu travu je potrebno izbjegavati (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Istodobna primjena višekratnih doza modafinila od 400 mg, umjerenog induktora CYP3A, s jednokratnom dozom palbocikliba od 125 mg smanjila je AUC_{inf} i C_{max} palbocikliba za 32 %, odnosno 11 % u usporedbi s jednokratnom dozom palbocikliba od 125 mg primijenjenog samog. Nisu potrebne prilagodbe doze za umjerene CYP3A induktore (vidjeti dio 4.4).

Učinak lijekova koji smanjuju kiselinu

Istodobna primjena višekratnih doza inhibitora protonske pumpe (IPP) rabeprazola s jednom tabletom palbocikliba od 125 mg u uvjetima natašte nije imala učinak na brzinu i mjeru apsorpcije palbocikliba u usporedbi s jednom tabletom palbocikliba od 125 mg kada se ista primjenjivala sama.

S obzirom na smanjeni učinak na želučani pH antagonista H₂-receptora i lokalnih antacida u usporedbi s inhibitorima protonske pumpe, ne očekuje se klinički značajan učinak antagonista H₂-receptora ili lokalnih antacida na izloženost palbociklibu.

Učinci palbocikliba na farmakokinetiku ostalih lijekova

Palbociklib je slabi, o vremenu ovisan inhibitor CYP3A nakon dnevne doze od 125 mg u stanju dinamičke ravnoteže. Istodobna primjena višekratnih doza palbocikliba s midazolamom povećala je

vrijednosti AUC_{inf} i C_{max} midazolama za 61 %, odnosno 37 % u usporedbi s primjenom samog midazolama.

Doza osjetljivih supstrata CYP3A s uskim terapijskim indeksom (primjerice, alfentanil, ciklosporin, dihidroergotamin, ergotamin, everolimus, fentanil, pimoziđ, kinidin, sirolimus i takrolimus) možda će se trebati smanjiti kada se primjenjuju istodobno s palbociklibom, jer palbociklib može povećati njihovu izloženost.

Lijek-lijek interakcije između palbocikliba i letrozola

Podaci iz procjene lijek-lijek interakcije koja je dio kliničkog ispitivanja u bolesnica s rakom dojke pokazali su da nema interakcija između palbocikliba i letrozola kada se dva lijeka primjenjuju istodobno.

Učinak tamoksifena na izlaganje palbociklibu

Podaci iz ispitivanja lijek-lijek interakcija u muških, zdravih ispitanika ukazuju da su izlaganja palbociklibu bila usporediva kada se jednokratna doza palbocikliba istodobno primijenila s višekratnim dozama tamoksifena i kada se palbociklib davao sam.

Lijek-lijek interakcije između palbocikliba i fulvestranta

Podaci iz kliničkog ispitivanja u bolesnica s rakom dojke pokazali su da nema klinički značajnih interakcija između palbocikliba i fulvestranta kada se dva lijeka primjenjuju istodobno.

Lijek-lijek interakcije između palbocikliba i oralnih kontraceptiva

Nisu provedena ispitivanja lijek-lijek interakcija između palbocikliba i oralnih kontraceptiva (vidjeti dio 4.6).

In vitro ispitivanja s transporterima

Na temelju *in vitro* podataka, predviđa se da će palbociklib inhibirati crijevni P-glikoprotein (P-gp) te transport posredovan proteinom rezistencije raka dojke (BCRP). Stoga, primjena palbocikliba s lijekovima koji su supstrati P-gp-a (primjerice, digoksin, dabigatran, kolhicin) ili BCRP-a (primjerice, pravastatin, rosuvastatin, fluvastatin, sulfasalazin) može povećati njihov terapijski učinak i nuspojave. Na temelju *in vitro* podataka, palbociklib može inhibirati unos organskog kationskog transportera OCT1 i potom može povećati izloženost lijekovima supstratima ovog transportera (primjerice metformina).

Lijek-lijek interakcije između palbocikliba i statina

Istodobna primjena palbocikliba sa statinima koji su supstrati enzima CYP3A4 i/ili BCRP-a može povećati rizik od pojave rabdomiolize zbog povećane koncentracije statina u plazmi. Nakon istodobne primjene palbocikliba sa simvastatinom ili atorvastatinom prijavljeni su slučajevi rabdomiolize, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi / kontracepcija u muškaraca i žena

Žene u reproduktivnoj dobi koje primaju ovaj lijek ili njihovi muški partneri, moraju koristiti odgovarajuće metode kontracepcije (primjerice, dvostruka mehanička kontracepcija) tijekom liječenja i još najmanje 3 tjedna nakon dovršetka liječenja za žene, odnosno još najmanje 14 tjedana za muškarce (vidjeti dio 4.5).

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni palbocikliba u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Ne preporučuje se koristiti palbociklib tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Nisu provedena ispitivanja u ljudi ili na životinjama kako bi se procijenio učinak palbocikliba na stvaranje mlijeka, njegovu prisutnost u mlijeku ili njegove učinke na dojeno dijete. Nije poznato izlučuje li se palbociklib u majčino mlijeko. Bolesnice koje primaju palbociklib ne smiju dojiti.

Plodnost

Nije bilo učinaka na ciklus estrusa (ženke štakora) ili parenje i plodnost u štakora (ženki ili mužjaka) u nekliničkim ispitivanjima reprodukcije. Međutim, nisu dobiveni klinički podaci o plodnosti u ljudi. Na temelju nalaza muških reproduktivnih organa (degeneracija seminifernih tubula u testisima, epididimalna hipospermija, manja pokretljivost spermija i gustoća te smanjeno izlučivanje prostate) u nekliničkim sigurnosnim ispitivanjima, muška plodnost može biti ugrožena liječenjem palbociklibom (vidjeti dio 5.3).

Stoga, muškarci mogu uzeti u obzir pohranjivanje sperme prije početka terapije palbociklibom.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Palbociklib malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, palbociklib može uzrokovati umor i bolesnice moraju biti oprezne kada upravljaju vozilima ili rade na strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Ukupni sigurnosni profil palbocikliba temelji se na objedinjenim podacima od 872 bolesnice s HR pozitivnim, HER2 negativnim, uznapredovalim ili metastatskim rakom dojke koje su primale palbociklib u kombinaciji s endokrinom terapijom (N = 527 u kombinaciji s letrozolom i N = 345 u kombinaciji s fulvestrantom) u randomiziranim kliničkim ispitivanjima.

Najčešće ($\geq 20\%$) nuspojave bilo kojeg stupnja prijavljene u bolesnicima koje su primale palbociklib u randomiziranim kliničkim ispitivanjima bile su neutropenija, infekcije, leukopenija, umor, mučnina, stomatitis, anemija, proljev, alopecija i trombocitopenija. Najčešće ($\geq 2\%$) nuspojave stupnja ≥ 3 palbocikliba bile su neutropenija, leukopenija, infekcije, anemija, povišena aspartat aminotransferaza (AST), umor i povišena alanin aminotransferaza (ALT).

Smanjenja ili prilagodbe doze zbog bilo koje nuspojave dogodile su se u 38,4 % bolesnicima koje su primale palbociklib u randomiziranim kliničkim ispitivanjima neovisno o kombinaciji.

Trajni prekid zbog bilo koje nuspojave dogodio se u 5,2 % bolesnicima koje su primale palbociklib u randomiziranim kliničkim ispitivanjima neovisno o kombinaciji.

Tablični popis nuspojava

U Tablici 4 prikazane su nuspojave iz objedinjenih podataka prikupljenih iz 3 randomizirana ispitivanja. Medijan trajanja liječenja palbociklibom za objedinjene podatke u vrijeme konačne analize ukupnog preživljenja iznosio je 14,8 mjeseci.

U Tablici 5 prikazana su odstupanja u laboratorijskim nalazima zabilježene u objedinjenim podacima prikupljenim iz 3 randomizirana ispitivanja.

Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i kategoriji učestalosti. Kategorije učestalosti definirane su kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$) i manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$). Unutar svake kategorije učestalosti nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 4. Nuspojave na temelju objedinjenih podataka iz 3 randomizirana ispitivanja (N = 872) i nakon stavljanja lijeka u promet

Klasifikacija organskih sustava Učestalost Preporučeni pojam ^a	Svi stupnjevi n (%)	Stupanj 3 n (%)	Stupanj 4 n (%)
Infekcije i infestacije <i>Vrlo često</i> Infekcije ^b	516 (59,2)	49 (5,6)	8 (0,9)
Poremećaji krvi i limfnog sustava <i>Vrlo često</i> Neutropenija ^c Leukopenija ^d Anemija ^e Trombocitopenija ^f	716 (82,1) 424 (48,6) 258 (29,6) 194 (22,2)	500 (57,3) 254 (29,1) 45 (5,2) 16 (1,8)	97 (11,1) 7 (0,8) 2 (0,2) 4 (0,5)
<i>Često</i> Febilna neutropenija	12 (1,4)	10 (1,1)	2 (0,2)
Poremećaji metabolizma i prehrane <i>Vrlo često</i> Smanjen apetit	152 (17,4)	8 (0,9)	0 (0,0)
Poremećaji živčanog sustava <i>Često</i> Disgeuzija	79 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Poremećaji oka <i>Često</i> Zamućen vid Pojačano suzenje Suhe oči	48 (5,5) 59 (6,8) 36 (4,1)	1 (0,1) 0 (0,0) 0 (0,0)	0 (0,0) 0 (0,0) 0 (0,0)
Krvožilni poremećaji <i>Često</i> Venska tromboembolija ^g	28 (3,2)	11 (1,3)	7 (0,8)
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja <i>Često</i> Epistaksa IBP/pneumonitis ⁱ	77 (8,8) 12 (1,4)	0 (0,0) 1 (0,1)	0 (0,0) 0 (0,0)
Poremećaji probavnog sustava <i>Vrlo često</i> Stomatitis ^g Mučnina Proljev Povraćanje	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)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva <i>Vrlo često</i> Osip ^h Alopecija Suha koža	158 (18,1) 234 (26,8) 93 (10,7)	7 (0,8) N/P 0 (0,0)	0 (0,0) N/P 0 (0,0)
<i>Često</i> Sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske	16 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Manje često</i> Kožni eritemski lupus Multiformni eritem	1 (0,1) 1 (0,1)	0 (0,0) 0 (0,0)	0 (0,0) 0 (0,0)

Klasifikacija organskih sustava Učestalost Preporučeni pojam ^a	Svi stupnjevi n (%)	Stupanj 3 n (%)	Stupanj 4 n (%)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene <i>Vrlo često</i>			
Umor	362 (41,5)	23 (2,6)	2 (0,2)
Astenija	118 (13,5)	14 (1,6)	1 (0,1)
Pireksija	115 (13,2)	1 (0,1)	0 (0,0)
Pretrage <i>Vrlo često</i>			
Povišen ALT	92 (10,6)	18 (2,1)	1 (0,1)
Povišen AST	99 (11,4)	25 (2,9)	0 (0,0)
<i>Često</i>			
Povišen kreatinin u krvi	57 (6,5)	3 (0,3)	2 (0,2)

ALT = alanin aminotransferaza; AST = aspartat aminotransferaza; IBP = intersticijska bolest pluća; N/n = broj bolesnika; N/P = nije primjenjivo.

- Preporučeni pojmovi su navedeni u skladu s MedDRA 17.1.
- Infekcije uključuju sve preporučene pojmove koji su dio Infekcija i infestacija u sklopu klasifikacije organskih sustava.
- Neutropenija uključuje sljedeće preporučene pojmove: neutropenija, smanjen broj neutrofila.
- Leukopenija uključuje sljedeće preporučene pojmove: leukopenija, smanjen broj leukocita.
- Anemija uključuje sljedeće preporučene pojmove: anemija, smanjen hemoglobin, smanjen hematokrit.
- Trombocitopenija uključuje sljedeće preporučene pojmove: trombocitopenija, smanjen broj trombocita.
- Stomatitis uključuje sljedeće preporučene pojmove: aftozni stomatitis, heilitis, glositis, glosodinijska, ulceracije usta, upala sluznice, bol u ustima, orofaringealna nelagodnost, orofaringealna bol, stomatitis.
- Osip uključuje sljedeće preporučene pojmove: osip, makulopapularni osip, pruritični osip, eritematozni osip, papularni osip, dermatitis, akneiformni dermatitis, toksična erupcija kože.
- IBP/pneumonitis uključuje sve prijavljene preporučene pojmove koji su obuhvaćeni Standardiziranim MedDRA upitom (engl. *Standardized MedDRA Query*) za intersticijsku bolest pluća (uži pojmovi).
- Venska tromboembolija uključuje sljedeće preporučene pojmove: plućna embolija, embolija, duboka venska tromboza, periferna embolija, tromboza.

Tablica 5. Odstupanja u laboratorijskim nalazima zabilježena u objedinjenim podacima prikupljenima iz 3 randomizirana ispitivanja (N = 872)

Odstupanja u laboratorijskim nalazima	Palbociklib u kombinaciji s letrozolom ili fulvestrantom			Skupine koje su primale usporedni lijek*		
	Svi stupnjevi %	Stupanj 3 %	Stupanj 4 %	Svi stupnjevi %	Stupanj 3 %	Stupanj 4 %
Smanjen broj leukocita	97,4	41,8	1,0	26,2	0,2	0,2
Smanjen broj neutrofila	95,6	57,5	11,7	17,0	0,9	0,6
Povišen kreatinin u krvi	95,5	1,6	0,3	86,8	0,0	0,0
Anemija	80,1	5,6	N/P	42,1	2,3	N/P
Smanjen broj trombocita	65,2	1,8	0,5	13,2	0,2	0,0
Povišen AST	55,5	3,9	0,0	43,3	2,1	0,0
Povišen ALT	46,1	2,5	0,1	33,2	0,4	0,0

AST = aspartat aminotransferaza; ALT = alanin aminotransferaza; N = broj bolesnika; N/P = nije primjenjivo. Napomena: laboratorijski rezultati stupnjevani su prema stupnjevima težine Zajedničkih terminoloških kriterija za štetne događaje Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE), verziji 4.0.

* letrozol ili fulvestrant

Opis odabranih nuspojava

Ukupno gledano, neutropenija bilo kojeg stupnja prijavljena je u 716 (82,1 %) bolesnica koje su primale palbociklib neovisno o kombinaciji, s tim da je neutropenija stupnja 3 prijavljena u 500 (57,3 %) bolesnica te neutropenija stupnja 4 prijavljena u 97 (11,1 %) bolesnica (vidjeti Tablicu 4).

Medijan vremena do prve epizode bilo kojeg stupnja neutropenije iznosio je 15 dana (12 – 700 dana) i medijan trajanja stupnja ≥ 3 neutropenije iznosio je 7 dana u 3 randomizirana klinička ispitivanja.

Febrilna neutropenija prijavljena je u 0,9 % bolesnica koje su primale palbociklib u kombinaciji s fulvestrantom te u 1,7 % bolesnica koje su primale palbociklib u kombinaciji s letrozolom.

Febrilna neutropenija je prijavljena u otprilike 2 % bolesnica izloženih palbociklibu u sklopu ukupnog kliničkog programa.

Pedijatrijska populacija

Primjena palbocikliba u kombinaciji s kemoterapijom ocijenjena je u 79 pedijatrijskih bolesnika sa solidnim tumorima, uključujući recidivirajući/refraktorni Ewingov sarkom (r/r EWS), u ispitivanju A5481092 (vidjeti dio 5.1). Sigurnosni profil palbocikliba zabilježen u navedenoj pedijatrijskoj populaciji podudara se s poznatim sigurnosnim profilom zabilježenim u odrasloj populaciji.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja palbociklibom mogu se javiti i gastrointestinalna (primjerice mučnina, povraćanje) i hematološka toksičnost (primjerice neutropenija) te se mora osigurati opća suportivna skrb.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, inhibitori protein kinaze, ATK oznaka: L01EF01.

Mehanizam djelovanja

Palbociklib je visoko selektivan, reverzibilni inhibitor o ciklinu ovisnih kinaza (engl. *cyclin-dependent kinases*, CDK) 4 i 6. Ciklin D1 i CDK4/6 silazni su tok višestrukog signalnog puta koji uzrokuje staničnu proliferaciju.

Farmakodinamički učinci

Putem inhibicije CDK4/6 palbociklib je smanjio staničnu proliferaciju blokadom progresije stanice iz G1 u S fazu staničnog ciklusa. Testiranje palbocikliba u panelu molekularno profiliranih linija stanica raka dojke otkrilo je visoku djelotvornost protiv luminalnog raka dojke, posebice kod ER-pozitivnog raka dojke. Kod testiranja stanične linije, gubitak retinoblastoma (Rb) se povezivao sa gubljenjem aktivnosti palbocikliba. Međutim, u daljnjem ispitivanju sa svježim tumorskim uzorcima, nije primijećena povezanost između ekspresije RB1 i tumorskog odgovora. Slično tome, nije primijećena

nikakva veza pri proučavanju odgovora na palbociklib u *in vivo* modelima s ksenograftovima dobivenim od bolesnica (engl. *patient-derived xenografts*, PDX modeli). Dostupni klinički podaci se nalaze u dijelu o kliničkoj djelotvornosti i sigurnosti (vidjeti dio 5.1).

Srčana elektrofiziologija

Učinak palbocikliba na QT interval korigiran za srčanu frekvenciju (QTc) procijenjen je na temelju vremenski uparenog (engl. *time-matched*) EKG-a kojim je procjenjivana promjena od početne vrijednosti i odgovarajućih farmakokinetičkih podataka u 77 bolesnica s uznapredovalim rakom dojke. Palbociklib nije produžio QTc interval ni do kakve klinički značajne mjere pri preporučenoj dozi od 125 mg na dan (raspored 3/1).

Klinička djelotvornost i sigurnost

Randomizirano ispitivanje faze 3 PALOMA-2: palbociklib u kombinaciji s letrozolom

Djelotvornost palbocikliba u kombinaciji s letrozolom naspram letrozola i placeba procijenjena je u međunarodnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom multicentričnom ispitivanju paralelnih skupina u žena s ER-pozitivnim, HER2-negativnim lokalno uznapredovalim rakom dojke koji nije bio pogodan za resekciju ili radioterapiju u svrhu postizanja izlječenja, ili s metastatskim rakom dojke, a koje nisu primile prethodno sistemsko liječenje za svoju uznapredovalu bolest.

Ukupno 666 žena u postmenopauzi je bilo randomizirano u omjeru 2:1 u skupinu palbociklib i letrozol ili u skupinu placebo i letrozol, i bile su stratificirane po sijelu bolesti (visceralne u odnosu na nevisceralne), intervalu bez bolesti od kraja (neo)adjuvantnog liječenja do ponovne pojave bolesti (*de novo* metastatski naspram ≤ 12 mjeseci naspram > 12 mjeseci), i po tipu prethodne (neo)adjuvantne antineoplastične terapije (prethodna hormonska terapija naspram one bez prethodne hormonske terapije). Bolesnice s uznapredovalom simptomatskom, visceralno raširenom bolešću koje su bile životno ugrožene komplikacijama u kratkom roku (uključujući bolesnice s opsežnim nekontroliranim izljevima (plućnim, perikardijalnim, peritonealnim), pulmonarnim limfangitisom i preko 50 % zahvaćenom jetrom), nisu bile pogodne za uključivanje u ispitivanje.

Bolesnice su nastavile primati dodijeljeno liječenje do objektivne progresije bolesti, simptomatskog pogoršanja, neprihvatljive toksičnosti, smrti ili povlačenja pristanka, što god se dogodilo prvo. Prelazak iz jedne skupine za liječenje u drugu nije bio dozvoljen.

Bolesnice su bile dobro uparene prema početnim vrijednostima demografskih i prognostičkih karakteristika između skupine koja je primala palbociklib i letrozol i skupine koja je primala placebo i letrozol. Medijan dobi bolesnica uključenih u ovo ispitivanje bio je 62 godine (raspon 28 – 89), 48,3 % bolesnica je primalo kemoterapiju, a 56,3 % je primalo hormonsku terapiju u sklopu (neo)adjuvantnog liječenja prije dijagnoze uznapredovalog raka dojke, dok 37,2 % bolesnica prethodno nije primilo nikakvu sistemsku terapiju u sklopu (neo)adjuvantnog liječenja. Većina bolesnica (97,4 %) je imala metastatsku bolest pri početnim vrijednostima, 23,6 % bolesnica je imalo samo metastaze na kostima, a 49,2 % bolesnica je imalo visceralne metastaze.

Primarna mjera ishoda ispitivanja bila je preživljenje bez progresije bolesti (engl. *Progression Free Survival*, PFS) procijenjeno u skladu s Kriterijima procjene odgovora kod solidnih tumora (engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, RECIST) v1.1. prema procjeni ispitivača. Sekundarne mjere ishoda djelotvornosti uključivale su objektivni odgovor (engl. *Objective Response*, OR), odgovor kliničke koristi (engl. *Clinical Benefit Response*, CBR), sigurnost i promjenu u kvaliteti života (engl. *Quality of Life*, QoL).

Na zaključni datum prikupljanja podataka, 26. veljače 2016., ispitivanje je ispunilo svoj primarni cilj u poboljšavanju PFS-a. Uočeni omjer hazarda (engl. *Hazard Ratio*, HR) iznosio je 0,576 (95 % CI: 0,463 – 0,718) u prilog palbocikliba i letrozola, s p-vrijednošću 1-stranog stratificiranog log-rank testa od $< 0,000001$. Ažurirana analiza primarnih i sekundarnih mjera ishoda provedena je nakon dodatnih

15 mjeseci praćenja (zaključni datum prikupljanja podataka bio je 31. svibnja 2017.). Opaženo je ukupno 405 PFS događaja; 245 događaja (55,2 %) u skupini koja je primala palbociklib i letrozol, odnosno 160 događaja (72,1 %) u skupini koja je primala usporedni lijek.

Tablica 6 prikazuje rezultate djelotvornosti temeljene na primarnoj i ažuriranoj analizi iz ispitivanja PALOMA-2 te procjeni ispitivača i neovisnoj procjeni podataka.

Tablica 6. PALOMA-2 (populacija predviđena za liječenje) - rezultati djelotvornosti temeljeni na primarnim i ažuriranim zaključnim datumima prikupljanja podataka

	Primarna analiza (zaključni datum 26. veljače 2016.)		Ažurirana analiza (zaključni datum 31. svibnja 2017.)	
	Palbociklib i letrozol (N = 444)	Placebo i letrozol (N = 222)	Palbociklib i letrozol (N = 444)	Placebo i letrozol (N = 222)
Preživljenje bez progresije bolesti prema procjeni ispitivača				
Broj događaja (%)	194 (43,7)	137 (61,7)	245 (55,2)	160 (72,1)
Medijan PFS-a [mjeseci (95 % CI)]	24,8 (22,1; NP)	14,5 (12,9; 17,1)	27,6 (22,4; 30,3)	14,5 (12,3; 17,1)
Omjer hazarda [(95 % CI) i p- vrijednost]	0,576 (0,463; 0,718), p < 0,000001		0,563 (0,461; 0,687), p < 0,000001	
Preživljenje bez progresije bolesti prema neovisnoj procjeni				
Broj događaja (%)	152 (34,2)	96 (43,2)	193 (43,5)	118 (53,2)
Medijan PFS-a [mjeseci (95 % CI)]	30,5 (27,4; NP)	19,3 (16,4; 30,6)	35,7 (27,7; 38,9)	19,5 (16,6; 26,6)
Omjer hazarda (95 % CI) i jednostrana p-vrijednost	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* mjerljiva bolest [% (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)

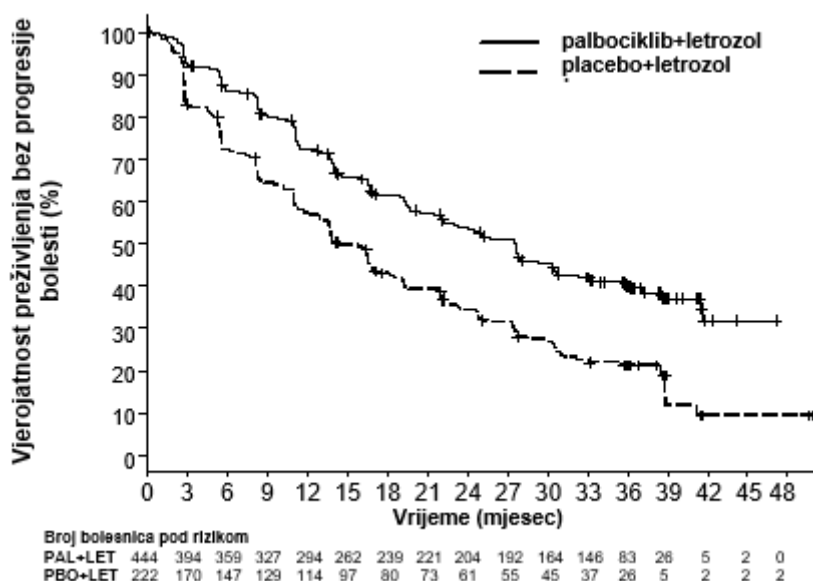
N = broj bolesnika; CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti; NP = nije procjenjivo;

OR = objektivni odgovor; CBR = odgovor kliničke koristi; PFS = preživljenje bez progresije bolesti

* Rezultati sekundarnih mjera ishoda temelje se na potvrđenim i nepotvrđenim odgovorima u skladu s kriterijima RECIST 1.1.

Kaplan-Meierove krivulje preživljenja bez progresije bolesti temeljene na ažuriranom zaključnom datumu prikupljanja podataka od 31. svibnja 2017. prikazane su u nastavku na slici 1.

Slika 1. Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bez progresije bolesti (procjena ispitivača, populacija predviđena za liječenje) – ispitivanje PALOMA-2 (31. svibnja 2017.)



PAL = palbociklib; LET = letrozol; PBO = placebo

Serijska prethodno određene podskupine PFS analiza provedena je na temelju prognostičkih čimbenika i početnih karakteristika kako bi se ispitalo internu konzistenciju terapijskog učinka. Smanjenje rizika od progresije bolesti ili smrti u korist skupine koja je primala palbociklib i letrozol uočeno je u svim pojedinačnim skupinama bolesnika definiranih faktorima stratifikacije i početnim karakteristikama u primarnoj i ažuriranoj analizi.

Na temelju zaključnog datuma prikupljanja podataka od 31. svibnja 2017. navedeno smanjenje rizika nastavilo se opažati u sljedećim podskupinama: (1) u bolesnika s visceralnim metastazama (HR od 0,62 [95 % CI: 0,47; 0,81], medijan preživljenja bez progresije bolesti [mPFS] 19,3 mjeseca naspram 12,3 mjeseca) ili bez visceralnih metastaza (HR od 0,50 [95 % CI: 0,37; 0,67], mPFS 35,9 mjeseci naspram 17,0 mjeseci) i (2) u bolesnika samo s koštanim metastazama (HR od 0,41 [95 % CI: 0,26; 0,63], mPFS 36,2 mjeseca naspram 11,2 mjeseca) ili bolesnika s metastazama koje nisu samo u kostima (HR od 0,62 [95 % CI: 0,50; 0,78], mPFS 24,2 mjeseca naspram 14,5 mjeseci). Slično tome, smanjenje rizika od progresije bolesti ili smrti u skupini koja je primala palbociklib i letrozol primijećeno je u 512 bolesnika čiji je tumor imunohistokemijskim testiranjem (IHC) bio pozitivan na Rb protein (HR od 0,543 [95 % CI: 0,433; 0,681], mPFS 27,4 mjeseca naspram 13,7 mjeseci). U 51 bolesnice IHC negativne na ekspresiju Rb razlika između terapijskih skupina nije bila statistički značajna (HR od 0,868 [95 % CI: 0,424; 1,777], mPFS 23,2 mjeseca naspram 18,5 mjeseci) za skupinu koja je primala palbociklib i letrozol u odnosu na skupinu koja je primala placebo i letrozol.

Dodatne mjere djelotvornosti (OR i vrijeme do odgovora [engl. *time to response*, TTR]) ocijenjene u podskupinama bolesnika sa ili bez visceralne bolesti te temeljene na ažuriranom zaključnom datumu prikupljanja podataka od 31. svibnja 2017. prikazane su u Tablici 7.

Tablica 7. Rezultati djelotvornosti u bolesnica s visceralnom ili bez visceralne bolesti iz ispitivanja PALOMA-2 (populacija predviđena za liječenje; zaključni datum prikupljanja podataka 31. svibnja 2017.)

	Visceralna bolest		Bez visceralne bolesti	
	Palbociklib i letrozol (N = 214)	Placebo i letrozol (N = 110)	Palbociklib i letrozol (N = 230)	Placebo i letrozol (N = 112)
OR [% (95 % CI)]	59,8 (52,9; 66,4)	46,4 (36,8; 56,1)	36,1 (29,9; 42,7)	31,3 (22,8; 40,7)
TTR, medijan [mjeseci (raspon)]	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 = broj bolesnika; CI = interval pouzdanosti; OR = objektivni odgovor temeljen na potvrđenim i nepotvrđenim odgovorima u skladu s kriterijima RECIST 1.1; TTR = vrijeme do prvog tumorskog odgovora.

U vrijeme ažuriranih analiza, medijan vremena od randomizacije do druge sljedeće terapije je bio 38,8 mjeseci u skupini na kombinaciji palbociklib i letrozol te 28,8 mjeseci u skupini na kombinaciji placebo i letrozol, HR 0,73 (95 % CI: 0,58; 0,91).

Rezultati konačne analize ukupnog preživljenja iz ispitivanja PALOMA-2 prikazani su u Tablici 8. Nakon medijana vremena praćenja od 90 mjeseci, konačni rezultati ukupnog preživljenja nisu bili statistički značajni. Kaplan-Meierova krivulja ukupnog preživljenja prikazana je na slici 2.

Tablica 8. PALOMA-2 (populacija predviđena za liječenje) – konačni rezultati ukupnog preživljenja

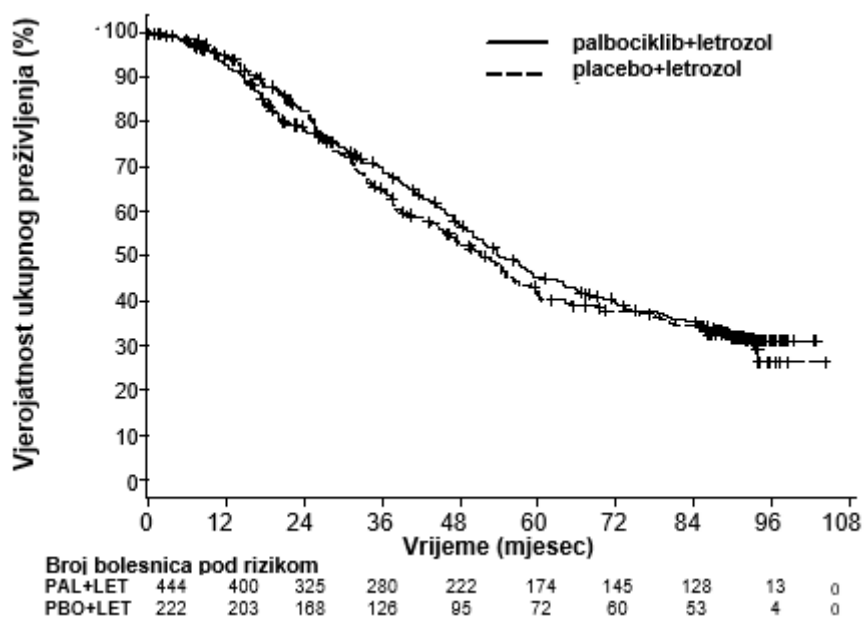
Konačno ukupno preživljenje (zaključni datum 15. studenog 2021.)		
	Palbociklib i letrozol (N = 444)	Placebo i letrozol (N = 222)
Broj događaja (%)	273 (61,5)	132 (59,5)
Broj preostalih praćenih ispitanika (%)	112 (25,2)	43 (19,4)
Medijan ukupnog preživljenja (mjeseci [95 % CI])	53,9 (49,8; 60,8)	51,2 (43,7; 58,9)
Omjer hazarda (95 % CI) i p-vrijednost [†]	0,956 (0,777; 1,177), p = 0,6755 ^{†*}	

CI = interval pouzdanosti.

* Nije statistički značajno.

[†] p-vrijednost dvostranog log-rang testa stratificiranog prema sijelu bolesti (visceralna naspram nevisceralne) po randomizaciji.

Slika 2. Kaplan-Meierova krivulja ukupnog preživljenja (populacija predviđena za liječenje) – ispitivanje PALOMA-2



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

Randomizirano ispitivanje faze 3 PALOMA-3: palbociklib u kombinaciji s fulvestrantom

Djelotvornost palbocikliba u kombinaciji s fulvestrantom u odnosu na fulvestrant i placebo procijenjena je u međunarodnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, multicentričnom ispitivanju paralelnih skupina provedenom na ženama s HR-pozitivnim, HER2-negativnim lokalno uznapredovalim rakom dojke koji nije pogodan za resekciju ili radioterapiju u svrhu postizanja izlječenja, ili s metastatskim rakom dojke neovisno o njihovom menopauzalnom statusu, čija je bolest napredovala nakon prethodne endokrine terapije tijekom neo(adjuvantnog) ili metastatskog liječenja.

Ukupno 521 pre/perimenopauzalna žena čija je bolest napredovala tijekom ili unutar 12 mjeseci od dovršetka adjuvantne endokrine terapije, ili tijekom ili unutar 1 mjesec od prethodne endokrine terapije za uznapredovalu bolest, bile su randomizirane u omjeru 2:1 na palbociklib i fulvestrant ili placebo i fulvestrant i stratificirane dokazanom osjetljivošću na prethodnu hormonsku terapiju, menopauzalni status pri ulasku u ispitivanje (pre/perimenopauzalnih) i prisutnost visceralnih metastaza. Pre/perimenopauzalne žene primale su LHRH agonist goserelin. Bolesnice s uznapredovalom/metastatskom, simptomatskom visceralno raširenom bolešću koje su bile životno ugrožene komplikacijama u kratkom roku (uključujući bolesnice sa velikim nekontroliranim izljevima (plućnim, perikardijalnim, peritonealnim), pulmonarnim limfangitisom i preko 50 % zahvaćenom jetrom), nisu bile pogodne za uključivanje u ispitivanje.

Bolesnice su nastavile primati dodijeljeno liječenje do objektivne progresije bolesti, simptomatskog pogoršavanja, neprihvatljive toksičnosti, smrti ili povlačenja pristanka, što god se dogodilo prvo. Prelazak iz jedne skupine za liječenje u drugu nije bio dozvoljen.

Bolesnice su bile dobro uparene prema početnim vrijednostima demografskih i prognostičkih karakteristika između skupine koja je primala palbociklib fulvestrant i skupine koja je primala placebo fulvestrant. Medijan dobi bolesnica uključenih u ovo ispitivanje bio je 57 godina (raspon 29 – 88). U svakoj skupini liječenja većina bolesnica bile su bjelkinje, imale su dokazanu osjetljivost na prethodnu hormonsku terapiju i bile su u postmenopauzi. Približno 20 % bolesnica bile su u pre/perimenopauzi. Sve bolesnice koje su prethodno primile sistemsku terapiju i većina bolesnica u svakoj skupini liječenja primile su prethodni režim kemoterapije za svoje primarne dijagnoze. Više od polovice (62 %) imalo je ECOG funkcionalni status 0, 60 % njih je imalo visceralne metastaze, a 60 % je primilo više od jednog prethodnog hormonalnog režima za svoju primarnu dijagnozu.

Primarna mjera ishoda ispitivanja bila je PFS procijenjen od strane ispitivača u skladu s RECIST 1.1. Suportivne analize PFS-a temeljile su se na neovisnoj središnjoj radiološkoj procjeni. Sekundarne mjere ishoda uključivale su OR, CBR (odgovor kliničke koristi), ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS), sigurnost i vrijeme do pogoršanja ishoda boli (engl. *time-to-deterioration*, TTD).

Ispitivanje je ispunilo svoju primarnu mjeru ishoda - produljenje PFS-a procijenjeno od strane ispitivača - pri interim analizama provedenim na 82 % planiranih PFS događaja; rezultati su se križali s prethodno specificiranom granicom djelotvornosti Haybittle-Peto ($\alpha = 0,00135$), dokazujući statistički značajno produljenje u PFS-u i klinički značajan učinak liječenja.

Novije ažuriranje podataka o djelotvornosti zabilježeno je u Tablici 9.

Nakon medijana praćenja koji je iznosio 45 mjeseci provedena je konačna analiza OS-a na temelju 310 događaja (60 % randomiziranih bolesnica). Zabilježena je razlika od 6,9 mjeseci u medijanu OS-a između skupine liječene palbociklibom i fulvestrantom te skupine liječene placebom i fulvestrantom. Ovaj rezultat nije bio statistički značajan pri prethodno određenoj razini značajnosti od 0,0235 (jednostrano). U skupini liječenoj placebom i fulvestrantom 15,5 % randomiziranih bolesnica primilo je palbociklib i druge inhibitore CDK-a kao naknadno liječenje nakon progresije.

Rezultati PFS-a prema procjeni ispitivača i konačni podaci OS-a dobiveni iz ispitivanja PALOMA-3 prikazani su u Tablici 9. Relevantne Kaplan-Meierove krivulje prikazane su na slici 3, odnosno slici 4.

Tablica 9. Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja PALOMA-3 (procjena ispitivača, populacija predviđena za liječenje)

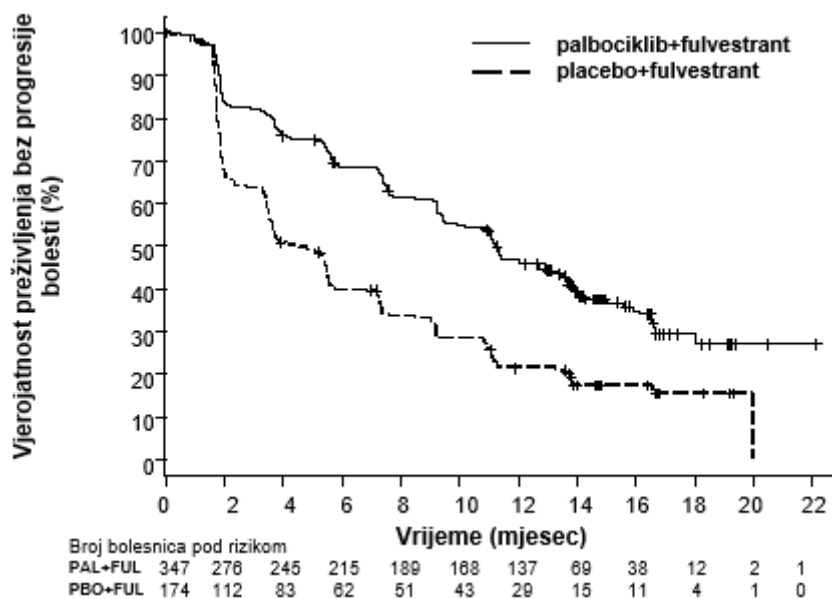
	Ažurirana analiza (zaključni datum 23. listopada 2015.)	
	Palbociklib i fulvestrant (N = 347)	Placebo i fulvestrant (N = 174)
Preživljenje bez progresije bolesti (PFS)		
Broj događaja (%)	200 (57,6)	133 (76,4)
Medijan [mjeseci] (95 % CI)	11,2 (9,5; 12,9)	4,6 (3,5; 5,6)
Omjer hazarda (95 % CI) i p-vrijednost	0,497 (0,398; 0,620), $p < 0,000001$	
Sekundarne mjere ishoda djelotvornosti		
OR [%] (95 % CI)	26,2 (21,7; 31,2)	13,8 (9,0; 19,8)
OR (mjerljiva bolest) [%] (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)
Konačno ukupno preživljenje (OS) (zaključni datum prikupljanja podataka 13. travnja 2018.)		
Broj događaja (%)	201 (57,9)	109 (62,6)
Medijan [mjeseci] (95 % CI)	34,9 (28,8; 40,0)	28,0 (23,6; 34,6)
Omjer hazarda (95 % CI) i p-vrijednost [†]	0,814 (0,644; 1,029) $p = 0,0429^{†*}$	

CBR = odgovor kliničke koristi; CI = interval pouzdanosti; N = broj bolesnika; OR = objektivni odgovor. Rezultati sekundarne mjere ishoda temelje se na potvrđenim i nepotvrđenim odgovorima u skladu s kriterijima RECIST 1.1.

* Nije statistički značajno.

[†] p-vrijednost jednostranog log-rang testa stratificiranog prema prisutnosti visceralnih metastaza i osjetljivosti na prethodnu endokrinu terapiju po randomizaciji.

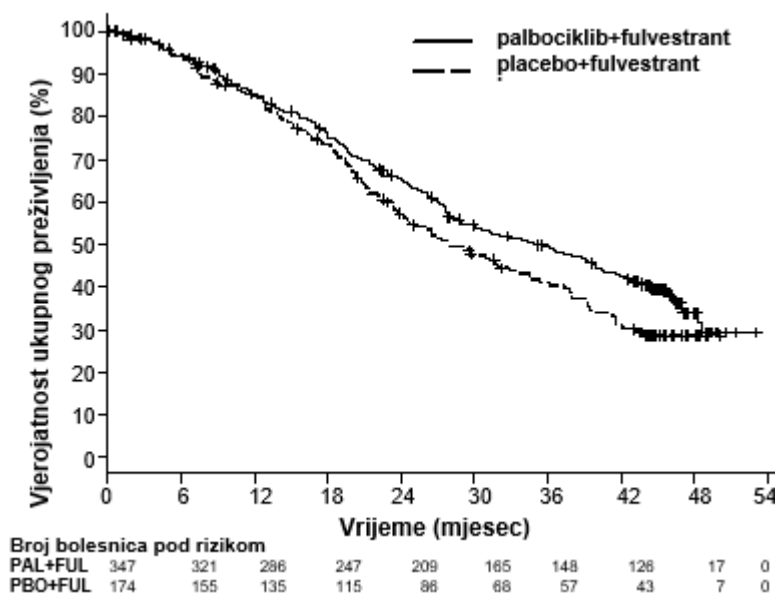
Slika 3. Kaplan-Meierova krivulja preživljenja (procjena ispitivača, populacija predviđena za liječenje) – ispitivanje - PALOMA-3 (zaključni datum prikupljanja podataka 23. listopada 2015.)



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

Smanjenje rizika od progresije bolesti ili smrti u skupini koja je primala palbociklib i fulvestrant uočeno je u svih pojedinačnih skupina bolesnica definiranih faktorima stratifikacije i početnim karakteristikama. To je bilo očito za žene u pre/perimenopauzi (HR od 0,46 [95 % CI: 0,28 – 0,75]), i žene u postmenopauzi (HR od 0,52 [95 % CI: 0,40 – 0,66]) i bolesnice s visceralnim mjestom metastatske bolesti (HR od 0,50 [95 % CI: 0,38 – 0,65]), i bez visceralnog sijela metastatske bolesti (HR od 0,48 [95 % CI: 0,33 – 0,71]). Korist je također uočena neovisno o linijama prethodne terapije u metastatskom okruženju gdje je 0 (HR od 0,59 [95 % CI: 0,37 – 0,93]), 1 (HR od 0,46 [95 % CI: 0,32 – 0,64]), 2 (HR od 0,48 [95 % CI: 0,30 – 0,76]), ili ≥ 3 linije (HR od 0,59 [95 % CI: 0,28 – 1,22]).

Slika 4. Kaplan-Meierova krivulja ukupnog preživljenja (populacija predviđena za liječenje) - ispitivanje PALOMA-3 (zaključni datum prikupljanja podataka 13. travnja 2018.)



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

Dodatne mjere djelotvornosti (OR i TTR) primijećene u podskupinama bolesnica sa ili bez visceralne bolesti prikazane su u Tablici 10.

Tablica 10. Rezultati djelotvornosti u bolesnica s visceralnom i bez visceralne bolesti iz PALOMA-3 ispitivanja (populacija predviđena za liječenje)

	Visceralna bolest		Bez visceralne bolesti	
	Palbociklib i fulvestrant (N = 206)	Placebo i fulvestrant (N = 105)	Palbociklib i fulvestrant (N = 141)	Placebo i fulvestrant (N = 69)
OR [% , (95% CI)]	35,0 (28,5; 41,9)	13,3 (7,5; 21,4)	13,5 (8,3; 20,2)	14,5 (7,2; 25,0)
TTR, medijan [mjeseci (raspon)]	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 = broj bolesnika; CI = interval pouzdanosti; OR = objektivni odgovor temeljen na potvrđenim i nepotvrđenim odgovorima u skladu s kriterijima RECIST 1.1.; TTR = vrijeme do prvog tumorskog odgovora

Simptomi koje su prijavile bolesnice procijenjeni su primjenom upitnika o kvaliteti (engl. *Quality of Life Questionnaire*, QOL)-C30 Europske organizacije za istraživanje i liječenje karcinoma (engl. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*, EORTC) i njegovog Modula za karcinom dojke (EORTC QLQ-BR23). Ukupno 335 bolesnica u skupini koja je primala palbociklib i fulvestrant te 166 bolesnica u skupini koja je primala samo fulvestrant popunila je upitnik na početku i prilikom barem jedne posjete nakon početka.

Vrijeme do pogoršanja bilo je prethodno specificirano kao vrijeme između početne vrijednosti i prve pojave porasta od ≥ 10 točaka od početne vrijednosti u ljestvicama simptoma boli. Dodavanje palbocikliba fulvestrantu rezultiralo je u koristi povezanoj sa simptomima značajno odgađajući vrijeme do pogoršanja simptoma boli u usporedbi s placebom i fulvestrantom (medijan 8,0 mjeseci naspram 2,8 mjeseci; HR = 0,64 [95 % CI 0,49; 0,85]; $p < 0,001$).

Pedijatrijska populacija

U dijelu otvorenog, randomiziranog ispitivanja faze 2 A5481092 uspoređivala se djelotvornost kombinacije palbocikliba s irinotekanom (IRN) i temozolomidom (TMZ) naspram IRN-a i TMZ-a primijenjenih samostalno kod liječenja pedijatrijskih bolesnika (od 2 do < 18 godina) i mlađih odraslih (od 18 do 20 godina) sa r/r EWS-om, za koje nije dostupna standardna terapija.

Provedena je prethodno određena interim analiza na temelju 33 preživljenja bez događaja (61,1 % od 54 ispitanika). Zabilježeni omjer hazarda za palbociklib + IRN + TMZ, u usporedbi sa samostalnom primjenom IRN-a + TMZ-a, iznosio je 2,03 (95 % CI: 0,902; 4,572; p-vrijednost jednostranog stratificiranog testa = 0,9621).

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja palbocikliba u svim podskupinama pedijatrijske populacije liječene zbog raka dojke (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika palbocikliba bila je procijenjena u bolesnika sa solidnim tumorima uključujući uznapredovali rak dojke u zdravih dobrovoljaca.

Apsorpcija

C_{max} palbocikliba općenito je opažen između 4 i 12 sati (vrijeme potrebno za postizanje maksimalne koncentracije [T_{max}]) nakon peroralne primjene tableta palbocikliba. Srednja vrijednost apsolutne bioraspoloživosti palbocikliba nakon peroralne doze od 125 mg je 46 %. U rasponu doziranja od 25 mg do 225 mg, površina ispod krivulje (engl. *area under the curve*, AUC) i C_{max} rastu proporcionalno s dozom općenito. Stanje dinamičke ravnoteže postignuto je unutar 8 dana nakon ponovljenog doziranja jednom dnevno. S ponovljenom primjenom jednom dnevno, palbociklib se nakuplja s medijanom omjera akumulacije od 2,4 (raspon 1,5 – 4,2).

Učinak hrane

AUC_{inf} i C_{max} palbocikliba porastao je za 22 % odnosno za 26 % kada su se tablete palbocikliba davale s visokokaloričnim jelom s visokim sadržajem masti (približno 800 do 1000 kalorija sa 150, 250 i 500 do 600 kalorija iz proteina, ugljikohidrata odnosno masnoće) i za 9 % odnosno 10 % kada su se tablete palbocikliba davale s jelom s umjerenim sadržajem masti i standardnom količinom kalorija (približno 500 do 700 kalorija sa 75 do 105, 250 do 350 i 175 do 245 kalorija iz proteina, ugljikohidrata odnosno masnoće), u usporedbi s tabletama palbocikliba koje se daju u uvjetima natašte preko noći. Na temelju tih rezultata tablete palbocikliba mogu se uzimati s hranom ili bez nje.

Distribucija

Vezanje palbocikliba na proteine ljudske plazme *in vitro* iznosilo je ~85 %, bez ovisnosti o koncentraciji. Srednja vrijednost nevezane frakcije (f_u) palbocikliba u ljudskoj plazmi *in vivo* postepeno se povećavala kako se funkcija jetre pogoršavala. Nije postojao očit trend u srednjoj vrijednosti f_u palbocikliba u ljudskoj plazmi *in vivo* kako se funkcija bubrega pogoršavala. *In vitro*, unos palbocikliba u ljudske hepatocite događa se većinom putem pasivne difuzije. Palbociklib nije supstrat OATP1B1 ili OATP1B3.

Biotransformacija

In vitro i *in vivo* ispitivanja ukazuju da palbociklib podliježe opsežnom jetrenom metabolizmu u ljudi. Nakon peroralne primjene jednokratne doze od 125 mg [^{14}C]palbocikliba ljudima, glavne primarne metaboličke putanje za palbociklib uključivale su oksidaciju i sulfonaciju s acetilacijom i glukoronidacijom kao doprinosom minornim putanjama. Palbociklib je bio glavni entitet dobiven iz cirkulirajućeg lijeka u plazmi.

Većina materijala izlučena je kao metaboliti. U fecesu, konjugat sulfamične kiseline palbocikliba bila je glavna komponenta povezana s lijekom i čini 25,8 % primijenjene doze. *In vitro* ispitivanja s ljudskim hepatocitima, frakcijama S9 i jetrenog citosola te rekombinantnim enzimima sulfotransferaze (SULT) pokazala su da su CYP3A i SULT2A1 uglavnom uključeni u metabolizam palbocikliba.

Eliminacija

Srednja vrijednost providnog, geometrijskog peroralnog klirensa (CL/F) palbocikliba iznosila je 63 l/sat, a srednja vrijednost poluživota u plazmi iznosila je 28,8 sati u bolesnica s uznapredovalim rakom dojke. U 6 zdravih muških ispitanika koji su primili jednokratnu peroralnu dozu [¹⁴C]palbocikliba, medijan od 92 % ukupne primijenjene radioaktivne doze vraćeno je u 15 dana; feces (74 % doze) je bio glavni put izlučivanja sa 17 % doze vraćene u urinu. Izlučivanje nepromijenjenog palbocikliba u fecesu i urinu iznosilo je 2 %, odnosno 7 % primijenjene doze.

In vitro, palbociklib nije inhibitor CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 i 2D6 i nije induktor CYP1A2, 2B6, 2C8 te 3A4 pri klinički značajnim koncentracijama.

In vitro procjene ukazuju da palbociklib ima niski potencijal inhibicije aktivnosti transportera organskog aniona (OAT)1, OAT3, transportera organskog kationa (OCT)2, polipeptida koji prenosi organski anion (OATP)1B1, OATP1B3 i pumpe za izbacivanje žučnih soli (engl. *bile salt export pump*, BSEP) pri klinički značajnim koncentracijama.

Posebne populacije

Dob, spol i tjelesna težina

Na temelju analize farmakokinetičke populacije u 183 bolesnika s rakom (50 muških i 133 ženskih bolesnika, u rasponu dobi od 22 do 89 godina i pri rasponu tjelesne težine od 38 do 123 kg), spol nije imao utjecaja na izlaganje palbociklibu te dob i tjelesna težina nisu imali klinički važan učinak na izlaganje palbociklibu.

Pedijatrijska populacija

Izloženost palbociklibu u djece, adolescenata i mlađih odraslih sa solidnim tumorima bila je slična u svim dobnim skupinama (≤ 6 godina, > 6 do < 12 godina, ≥ 12 do < 18 godina i ≥ 18 godina) u rasponu doza od 55 – 95 mg/m² (doziranje palbocikliba normalizirano prema tjelesnoj površini) primijenjenih peroralno jednom dnevno od 1. do 14. dana, nakon čega je slijedilo 7 dana pauze. Izloženost palbociklibu u stanju dinamičke ravnoteže pri dozi od 75 mg/m² primijenjenoj jednom dnevno u pedijatrijskoj populaciji bila je slična onoj zabilježenoj u odraslih ispitanika pri odobrenoj dozi od 125 mg primijenjenoj jednom dnevno (primijenjenoj od 1. do 21. dana, nakon čega je slijedilo 7 dana pauze).

Oštećenje funkcije jetre

Podaci dobiveni farmakokinetičkim ispitivanjem provedenim na ispitanicima s različitim stupnjevima funkcije jetre pokazuju da se izloženost nevezanom palbociklibu (nevezani AUC_{inf}) smanjila za 17 % u ispitanika s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij A) te povećala za 34 % odnosno 77 %, u ispitanika s umjerenim (Child Pugh stadij B) i teškim (Child-Pugh stadij C) oštećenjem funkcije jetre, u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom jetre. Vršna izloženost nevezanom palbociklibu (nevezani C_{max}) povećala se za 7 %, 38 % odnosno 72 % u slučaju blagog, umjerenog i teškog oštećenja funkcije jetre, u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom jetre. Nadalje, na temelju populacijske farmakokinetičke analize koja je uključivala 183 bolesnika s uznapredovalim rakom, gdje je 40 bolesnika imalo blago oštećenje funkcije jetre na temelju klasifikacije Nacionalnog instituta za rak (ukupni bilirubin \leq gornja granica normale (GGN) i aspartat aminotransferaza (AST) $>$ GGN ili ukupni bilirubin $> 1,0$ do $1,5 \times$ GGN i bilo koja vrijednost AST-a), blago oštećenje funkcije jetre nije imalo učinka na farmakokinetiku palbocikliba.

Oštećenje funkcije bubrega

Podaci dobiveni farmakokinetičkim ispitivanjem provedenim na ispitanicima s različitim stupnjevima funkcije bubrega pokazuju da se ukupna izloženost palbociklibu (AUC_{inf}) povećala za 39 %, 42 % odnosno 31 % kod ispitanika s blagim ($60 \text{ ml/min} \leq CrCl < 90 \text{ ml/min}$), umjerenim ($30 \text{ ml/min} \leq CrCl < 60 \text{ ml/min}$) i teškim ($CrCl < 30 \text{ ml/min}$) oštećenjem funkcije bubrega, u usporedbi s ispitanicima s normalnom ($CrCl \geq 90 \text{ ml/min}$) funkcijom bubrega. Vršna izloženost palbociklibu (C_{max}) povećala se za 17 %, 12 % odnosno 15 % u slučaju blagog, umjerenog i teškog oštećenja funkcije bubrega, u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom bubrega. Nadalje, na temelju populacijske farmakokinetičke analize koja je uključivala 183 bolesnika s uznapredovalim rakom gdje je 73 bolesnika imalo blago oštećenje funkcije bubrega i 29 bolesnika umjereno oštećenje funkcije bubrega, blago i umjereno oštećenje funkcije bubrega nije imalo učinka na farmakokinetiku palbocikliba. Farmakokinetika palbocikliba nije ispitivana u bolesnika kojima je potrebna hemodijaliza.

Etnička pripadnost

U farmakokinetičkom ispitivanju u zdravih dobrovoljaca vrijednosti AUC_{inf} i C_{max} palbocikliba bile su 30 % odnosno 35 % više u japanskih ispitanika u usporedbi s neazijskim ispitanicima nakon jednokratne peroralne doze. Međutim, ovaj nalaz se nije ponovio na dosljedan način u naknadnim ispitivanjima provedenim na japanskim ili azijskim bolesnicima s rakom dojke nakon višekratnog doziranja. Na temelju analize ukupnih podataka o farmakokinetici, sigurnosti primjene te djelotvornosti za sve azijske i neazijske populacije, smatra se da nije potrebna prilagodba doze za bolesnice azijske rase.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nalazi na primarnim ciljnim organima nakon jednokratne i/ili ponovljene doze uključivali su učinke na hematolimfopoetičke i muške reproduktivne organe u štakora i pasa te učinke na kosti i aktivan rast sjekutića samo u štakora. Te sustavne toksičnosti općenito se uočavaju pri klinički značajnim izloženostima na temelju AUC-a. Dokazano je djelomično do potpuno povlačenje učinaka na hematolimfopoetičke, muške reproduktivne organe i sjekutiće, dok se učinak na kosti zadržao nakon razdoblja od 12 tjedana nedoziranja. Pored toga, kardiovaskularni učinci (produljenje QT intervala [QTc], smanjena brzina srčanih otkucaja te povećani RR interval i sistolički krvni tlak) bili su telemetrijski zabilježeni kod pasa pri izloženosti ≥ 4 puta većoj od kliničke izloženosti u ljudi na temelju C_{max} .

Kancerogenost

Kancerogenost palbocikliba procjenjivala se u 6-mjesečnom ispitivanju na transgeničnim miševima i 2-godišnjem ispitivanju na štakorima. Palbociklib nije bio kancerogen u transgeničnih miševa u dozama do 60 mg/kg/dan (razina pri kojoj nije uočen učinak [engl. *no observed effect level*, NOEL] koja je približno 11 puta veća od kliničke izloženosti u ljudi na temelju AUC-a). Neoplastični nalaz u štakora povezan s palbociklibom uključivao je povećanu incidenciju tumora stanica mikroglije u središnjem živčanom sustavu mužjaka pri dozi od 30 mg/kg/dan; nije bilo neoplastičnih nalaza u ženki štakora pri bilo kojoj dozi do 200 mg/kg/dan. Razina pri kojoj nisu uočeni kancerogeni učinci povezani s palbociklibom iznosila je 10 mg/kg/dan (izloženost približno 2 puta veća od kliničke izloženosti u ljudi na temelju AUC-a) i 200 mg/kg/dan (izloženost približno 4 puta veća od kliničke izloženosti u ljudi na temelju AUC-a) u mužjaka, odnosno ženki. Nije poznata važnost neoplastičnog nalaza mužjaka štakora za ljude.

Genotoksičnost

Palbociklib nije bio mutagen u testu bakterijski reverzne mutacije (Ames) i nije inducirao strukturalne kromosomske aberacije u *in vitro* testu aberacije kromosoma ljudskih limfocita.

Palbociklib je inducirao mikrojezgre putem aneugenog mehanizma u stanicama jajnika kineskog hrčka *in vitro* i u koštanoj srži mužjaka štakora pri dozama od $\geq 100 \text{ mg/kg/dan}$. Izloženost životinja pri

razini pri kojoj nije uočen učinak za aneugenost bila je približno 7 puta veća od kliničke izloženosti u ljudi na temelju AUC-a.

Smanjenje plodnosti

Palbociklib nije utjecao na parenje ili plodnost u ženki štakora pri bilo kojoj ispitanoj dozi do 300 mg/kg/dan (izloženost približno 3 puta veća od kliničke izloženosti u ljudi na temelju AUC-a) te nisu uočeni štetni učinci kod ženskih reproduktivnih tkiva u ispitivanjima toksičnosti ponovljene doze do 300 mg/kg/dan kod štakora i 3 mg/kg/dan u pasa (izloženost približno 5 odnosno 3 puta veća od kliničke izloženosti u ljudi na temelju AUC-a).

Smatra se da palbociklib ima potencijal oštetiti reproduktivnu funkciju i smanjiti plodnost u muškaraca na temelju nekliničkih nalaza u štakora i pasa. Nalazi povezani s palbociklibom u testisima, epididimisu, prostati i sjemenoj vrećici uključivali su smanjenu težinu organa, atrofiju ili degeneraciju, hipospermiju, intratubularni stanični otpad, slabiju pokretljivost i manju gustoću spermija te smanjeno izlučivanje. Ti su nalazi uočeni kod štakora i/ili pasa pri izloženostima ≥ 9 puta većim ili subterapijskim u usporedbi s kliničkom izloženosti u ljudi na temelju AUC-a. Djelomična reverzibilnost učinaka na muški reproduktivni organ uočena je u štakora i pasa nakon razdoblja od 4 tjedna odnosno 12 tjedana nedoziranja. Usprkos ovim nalazima na muškim reproduktivnim organima, nije bilo učinaka na parenje ili plodnost kod mužjaka štakora pri projiciranim razinama izloženosti 13 puta većim od kliničke izloženosti u ljudi na temelju AUC-a.

Razvojna toksičnost

Palbociklib je reverzibilni inhibitor o ciklinu ovisne kinaze 4 i 6, a obje su uključene u reguliranje staničnog ciklusa. Stoga može predstavljati rizik od oštećenja fetusa ako se primjenjuje tijekom trudnoće. Palbociklib se pokazao fetotoksičnim kod gravidnih životinja. Povećana incidencija promjena u kosturu (povećana incidencija prisutnosti rebra u sedmom cervikalnom kralješku) pri ≥ 100 mg/kg/dan uočena je kod štakora. Uočeno je smanjenje tjelesne težine pri toksičnim dozama za majku od 300 mg/kg/dan u štakora (izloženost 3 puta veća od kliničke izloženosti u ljudi na temelju AUC-a) te pojačane incidencije promjena u kosturu, uključujući male falange u prednjem udu pri dozi toksičnoj za majku od 20 mg/kg/dan u kunića (izloženost 4 puta veća od kliničke izloženosti u ljudi na temelju AUC-a). Stvarna izloženost fetusa i prijenos kroz placentu nisu ispitivani.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

Celuloza, mikrokristalična

Laktoza hidrat

Krospovidon

Askorbatna kiselina

Silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

Magnezijev stearat

Film ovojnica

Palbociklib Viatris 75 mg

Hipromeloza (E464)

Titanijev dioksid (E171)

Triacetin (E1518)

Željezov oksid, crveni (E172)

Željezov oksid, crni (E172)

Palbociklib Viatris 100 mg

Hipromeloza (E464)

Titanijev dioksid (E171)

Triacetin (E 1518)

Boja Indigo carmine aluminum lake (E132)

Željezov oksid, žuti (E172)

Palbociklib Viatris 125 mg

Hipromeloza (E464)

Titanijev dioksid (E171)

Triacetin (E 1518)

Željezov oksid, crveni (E172)

Željezov oksid, crni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

18 mjeseci.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

OPA/Alu/PVC/Alu blister pakiranja koja sadrže 21 ili 63 filmom obložene tablete i kalendarski blisteri koji sadrže 21 filmom obloženu tabletu.

OPA/Alu/PVC/Alu blisteri s jediničnim dozama koji sadrže 21 × 1 ili 63 × 1 filmom obloženu tabletu.

Bijela neprozirna HDPE bočica s bijelim neprozirnim polipropilenskim navojnim čepom sigurnim za djecu, aluminijskom zaštitnom folijom i sredstvom za sušenje, koja sadrži 100 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Palbociklib Viatris 75 mg filmom obložene tablete

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

Palbociklib Viatris 100 mg filmom obložene tablete

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

Palbociklib Viatris 125 mg filmom obložene tablete

EU/1/26/2039/013
EU/1/26/2039/014
EU/1/26/2039/015
EU/1/26/2039/016
EU/1/26/2039/017
EU/1/26/2039/018

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: {DD mjesec GGGG}

Datum posljednje obnove odobrenja: {DD mjesec GGGG}

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Mylan Hungary Kft.

Mylan utca. 1, H-2900 Komárom, Mađarska

Mylan Germany GmbH,

Benzstrasse 1, Bad Homburg, 61352, Njemačka

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA – TABLETE OD 75 MG (BLISTERI I BOČICA)

1. NAZIV LIJEKA

Palbociklib Viatris 75 mg filmom obložene tablete
palbociklib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 75 mg palbocikliba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Vidjeti uputu o lijeku za više informacija.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

21 filmom obložena tableta
63 filmom obložene tablete
21×1 filmom obložena tableta
63×1 filmom obložena tableta
100 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/26/2039/001	21 tableta (blister)
EU/1/26/2039/002	63 tablete (blister)
EU/1/26/2039/003	21 tableta (blister s jediničnim dozama)
EU/1/26/2039/004	63 tablete (blister s jediničnim dozama)
EU/1/26/2039/005	21 tableta (kalendarski blister)
EU/1/26/2039/006	100 tableta (bočica)

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Palbociklib Viartis 75 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA BOČICE – TABLETE OD 75 MG (uz kutiju)

1. NAZIV LIJEKA

Palbociklib Viatrix 75 mg filmom obložene tablete
palbociklib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 75 mg palbocikliba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Vidjeti uputu o lijeku za više informacija.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta
100 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/26/2039/006 100 tableta (bočica)

13. BROJ SERIJE

Seriya

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER – TABLETE OD 75 MG

1. NAZIV LIJEKA

Palbociklib Viatris 75 mg tablete
palbociklib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Viatris Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Seriya

5. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER S JEDINIČNIM DOZAMA – TABLETE OD 75 MG

1. NAZIV LIJEKA

Palbociklib Viatris 75 mg tablete
palbociklib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Viatris Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Seriya

5. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

KALENDARSKI BLISTER – TABLETE OD 75 MG

1. NAZIV LIJEKA

Palbociklib Viatris 75 mg tablete
palbociklib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Viatris Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Serija

5. DRUGO

Pon, Uto, Sri, Čet, Pet, Sub, Ned

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA – TABLETE OD 100 MG (BLISTERI I BOČICA)

1. NAZIV LIJEKA

Palbociklib Viatris 100 mg filmom obložene tablete
palbociklib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 100 mg palbocikliba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Vidjeti uputu o lijeku za više informacija.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

21 filmom obložena tableta
63 filmom obložene tablete
21×1 filmom obložena tableta
63×1 filmom obložena tableta
100 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/26/2039/007	21 tableta (blister)
EU/1/26/2039/008	63 tablete (blister)
EU/1/26/2039/009	21 tableta (blister s jediničnim dozama)
EU/1/26/2039/010	63 tablete (blister s jediničnim dozama)
EU/1/26/2039/011	21 tableta (kalendarski blister)
EU/1/26/2039/012	100 tableta (bočica)

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Palbociklib Viartis 100 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA BOČICE – TABLETE OD 100 MG (uz kutiju)

1. NAZIV LIJEKA

Palbociklib Viatris 100 mg filmom obložene tablete
palbociklib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 100 mg palbocikliba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Vidjeti uputu o lijeku za više informacija.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta
100 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/26/2039/012 100 tableta (bočica)

13. BROJ SERIJE

Seriya

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER – TABLETE OD 100 MG

1. NAZIV LIJEKA

Palbociklib Viatris 100 mg tablete
palbociklib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Viatris Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Seriya

5. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER S JEDINIČNIM DOZAMA – TABLETE OD 100 MG

1. NAZIV LIJEKA

Palbociklib Viatris 100 mg tablete
palbociklib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Viatris Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Seriya

5. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

KALENDARSKI BLISTER – TABLETE OD 100 MG

1. NAZIV LIJEKA

Palbociklib Viatris 100 mg tablete
palbociklib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Viatris Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Seriya

5. DRUGO

Pon, Uto, Sri, Čet, Pet, Sub, Ned

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA – TABLETE OD 125 MG (BLISTERI I BOČICA)

1. NAZIV LIJEKA

Palbociklib Viatrix 125 mg filmom obložene tablete
palbociklib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 125 mg palbocikliba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Vidjeti uputu o lijeku za više informacija.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

21 filmom obložena tableta
63 filmom obložene tablete
21×1 filmom obložena tableta
63×1 filmom obložena tableta
100 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/26/2039/013	21 tableta (blister)
EU/1/26/2039/014	63 tablete (blister)
EU/1/26/2039/015	21 tableta (blister s jediničnim dozama)
EU/1/26/2039/016	63 tablete (blister s jediničnim dozama)
EU/1/26/2039/017	21 tableta (kalendarski blister)
EU/1/26/2039/018	100 tableta (bočica)

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Palbociklib Viartis 125 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA BOČICE – TABLETE OD 125 MG (uz kutiju)

1. NAZIV LIJEKA

Palbociklib Viatris 125 mg filmom obložene tablete
palbociklib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 125 mg palbocikliba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Vidjeti uputu o lijeku za više informacija.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta
100 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/26/2039/018 100 tableta (bočica)

13. BROJ SERIJE

Seriya

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER – TABLETE OD 125 MG

1. NAZIV LIJEKA

Palbociklib Viatris 125 mg tablete
palbociklib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Viatris Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Seriya

5. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER S JEDINIČNIM DOZAMA – TABLETE OD 125 MG

1. NAZIV LIJEKA

Palbociklib Viatris 125 mg tablete
palbociklib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Viatris Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Seriya

5. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

KALENDARSKI BLISTER – TABLETE OD 125 MG

1. NAZIV LIJEKA

Palbociklib Viatris 125 mg tablete
palbociklib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Viatris Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Seriya

5. DRUGO

Pon, Uto, Sri, Čet, Pet, Sub, Ned

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

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

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ili ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Palbociklib Viatris i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Palbociklib Viatris
3. Kako uzimati Palbociklib Viatris
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Palbociklib Viatris
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Palbociklib Viatris i za što se koristi

Palbociklib Viatris je lijek protiv raka koji sadrži djelatnu tvar palbociklib.

Palbociklib djeluje blokadom bjelančevina zvanih o ciklinu ovisne kinaze 4 i 6, koje reguliraju rast i diobu stanica. Blokada tih bjelančevina može usporiti rast stanica raka i odgoditi napredovanje Vašeg raka.

Palbociklib Viatris se koristi za liječenje bolesnika s određenim tipovima raka dojke (na hormonski receptor pozitivan, negativan na receptor humanog epidermalnog faktora rasta 2) koji su se proširili izvan prvotnog tumora i/ili na druge organe. Daje se skupa s inhibitorima aromataze ili fulvestrantom, koji se koriste kao hormonska terapija protiv raka.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Palbociklib Viatris

Nemojte uzimati Palbociklib Viatris

- ako ste alergični na palbociklib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- uzimanje preparata sa gospinom travom, biljnim lijekom koji se koristi za liječenje blage depresije i tjeskobe, potrebno je izbjegavati dok uzimate Palbociklib Viatris.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete Palbociklib Viatris.

Palbociklib Viatris može smanjiti broj Vaših bijelih krvnih stanica i oslabiti Vaš imunosti sustav. Stoga, možete biti pod većim rizikom od dobivanja infekcije dok uzimate Palbociklib Viatris.

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako iskusite znakove ili simptome infekcije, kao što su zimica ili vrućica.

Tijekom liječenja redovito će Vam se raditi krvne pretrage kako bi se provjerilo utječe li Palbociklib Viatris na Vaše krvne stanice (bijele krvne stanice, crvene krvne stanice i krvne pločice).

Palbociklib Viatris može uzrokovati stvaranje krvnih ugrušaka u venama. Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako primijetite znakove ili simptome krvnih ugrušaka u venama, kao što su bol ili ukočenost, oticanje i crvenilo zahvaćene noge (ili ruke), bol u prsnom košu, nedostatak zraka ili ošamućenost.

Palbociklib Viatris može uzrokovati tešku ili za život opasnu upalu pluća tijekom liječenja, koja može dovesti do smrti. Odmah obavijestite svog liječnika ako imate bilo kakve nove simptome ili ako su se simptomi pogoršali, uključujući:

- otežano disanje ili nedostatak zraka
- suhi kašalj
- bol u prsnom košu.

Djeca i adolescenti

Palbociklib Viatris se ne smije koristiti u djece ili adolescenata (mlađih od 18 godina).

Drugi lijekovi i Palbociklib Viatris

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Palbociklib Viatris može utjecati na način djelovanja nekih lijekova.

Osobito, sljedeći lijekovi mogu povećati rizik od nuspojava s lijekom Palbociklib Viatris:

- lopinavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, telaprevir i sakvinavir, koji se koriste za liječenje HIV infekcije (SIDA-e).
- antibiotici klaritromicin i telitromicin, koji se koriste za liječenje bakterijskih infekcija.
- vorikonazol, itrakonazol, ketokonazol i posakonazol, koji se koriste za liječenje gljivičnih infekcija.
- nefazodon, koji se koristi za liječenje depresije.

Sljedeći lijekovi mogu povećati rizik od nuspojava kada se daju skupa s lijekom Palbociklib Viatris:

- kinidin, koji se općenito koristi za liječenje problema sa srčanim ritmom.
- kolhicin, koji se koristi za liječenje gihta.
- pravastatin, simvastatin, atorvastatin, fluvastatin i rosuvastatin, koji se koriste za liječenje visokih razina kolesterola.
- sulfasalazin, koji se koristi za liječenje reumatoidnog artritisa.
- alfentanil, koji se koristi za anesteziju u kirurgiji; fentanil, koji se koristi prije samih postupaka kao sredstvo za olakšanje boli i kao anestetik.
- ciklosporin, everolimus, takrolimus, sirolimus, koji se koriste kod transplantacije organa kako bi se spriječilo njihovo odbacivanje.
- dihidroergotamin i ergotamin, koji se koriste za liječenje migrena.
- pimoqid, koji se koristi za liječenje shizofrenije i kronične psihoze.

Sljedeći lijekovi mogu smanjiti učinkovitost lijeka Palbociklib Viatris:

- karbamazepin i fenitoin, koji se koriste za prekid napadaja.
- enzalutamid, koji se koristi za liječenje raka prostate
- rifampicin, koji se koristi za liječenje tuberkuloze (TBC).
- gospina trava, biljni pripravak koji se koristi za liječenje blage depresije i tjeskobe.

Palbociklib Viatris s hranom i pićem

Tablete lijeka Palbociklib Viatris se mogu uzimati s hranom ili bez nje.

Izbjegavajte grejp i sok od grejpa dok uzimate lijek Palbociklib Viatris, jer može pojačati nuspojave lijeka Palbociklib Viatris.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ne smijete uzimati lijek Palbociklib Viatris ako ste trudni.

Morate izbjegavati trudnoću dok uzimate lijek Palbociklib Viatris.

Razgovarajte sa svojim liječnikom o kontracepciji ako postoji ikakva mogućnost da biste Vi ili Vaša partnerica mogli ostati trudni.

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Žene u reproduktivnoj dobi koje primaju ovaj lijek ili njihovi muški partneri moraju koristiti odgovarajuće metode kontracepcije (primjerice primjena dvostruke mehaničke kontracepcije, kao na primjer prezervativ i dijafragma). Ovu zaštitu je potrebno koristiti tijekom liječenja i još najmanje tri tjedna nakon završetka liječenja za žene i najmanje 14 tjedana nakon dovršetka liječenja za muškarce.

Dojenje

Ne smijete dojit dok uzimate lijek Palbociklib Viatris. Nije poznato izlučuje li se lijek Palbociklib Viatris u majčino mlijeko.

Plodnost

Palbociklib može smanjiti plodnost u muškaraca.

Stoga, muškarci trebaju razmisliti o pohrani sperme prije uzimanja lijeka Palbociklib Viatris.

Upravljanje vozilima i strojevima

Umor je vrlo česta nuspojava lijeka Palbociklib Viatris. Ako se osjećate neobično umorni, budite posebno oprezni kod upravljanja vozilima i rukovanja strojevima.

Palbociklib Viatris sadrži laktozu

Ovaj lijek sadrži laktozu (koja se nalazi u mlijeku ili mliječnim proizvodima). Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se svom liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

3. Kako uzimati Palbociklib Viatris

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza lijeka Palbociklib Viatris je 125 mg koja se uzima jednom dnevno tijekom 3 tjedna, nakon čega slijedi tjedan dana bez uzimanja lijeka Palbociklib Viatris. Vaš liječnik će Vam reći koliko tableta lijeka Palbociklib Viatris trebate uzeti.

Ako primijetite određene nuspojave dok uzimate Palbociklib Viatris (pogledajte dio 4 „Moguće nuspojave”), Vaš liječnik može smanjiti Vašu dozu ili prekinuti liječenje, bilo privremeno bilo trajno. Doza može biti smanjena na neku od raspoloživih jačina lijeka, tj. 100 mg ili 75 mg.

Uzmite Palbociklib Viatris jednom dnevno u približno isto vrijeme svaki dan, s hranom ili bez nje.

Progutajte cijelu tabletu s čašom vode. Nemojte žvakati ili drobiti tablete. Nemojte lomiti tablete prije gutanja. Nijedna tableta se ne smije progutati ako je slomljena, napuknuta ili oštećena na neki drugi način.

Ako uzmete više lijeka Palbociklib Viatris nego što ste trebali

Ako ste uzeli previše lijeka Palbociklib Viatris, odmah posjetite liječnika ili otiđite u bolnicu. Može Vam biti potrebno hitno liječenje.

Uzmite kutiju i ovu uputu tako da liječnik zna što uzimate.

Ako ste zaboravili uzeti Palbociklib Viatris

Ako propustite dozu ili povraćate, uzmite sljedeću dozu prema rasporedu. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljene tablete.

Ako prestanete uzimati Palbociklib Viatris

Nemojte prestati uzimati Palbociklib Viatris osim ako Vam liječnik to nije rekao.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Obratite se odmah liječniku ako imate ijedan od ovih simptoma:

- vrućicu, zimicu, slabost, nedostatak zraka, krvarenje ili lako nastajanje modrica što bi moglo biti znak ozbiljnih poremećaja krvi.
- otežano disanje, suhi kašalj ili bol u prsnom košu što bi moglo biti znak upale pluća.
- bolnu oteklu nogu, bol u prsnom košu, nedostatak zraka, ubrzano disanje ili ubrzane srčane otkucaje, jer to mogu biti znakovi krvnih ugrušaka u veni (koji se mogu javiti u do 1 na 10 osoba).

Druge nuspojave s lijekom Palbociklib Viatris mogu uključivati:

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- infekcije
- smanjenje broja bijelih krvnih stanica, crvenih krvnih stanica i krvnih pločica
- osjećaj umora
- smanjen apetit
- upala usta i usana (stomatitis), mučnina, povraćanje, proljev
- osip
- gubitak kose
- slabost
- vrućica
- odstupanja u rezultatima krvnih pretraga jetrene funkcije
- suha koža

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- vrućica s padom broja bijelih krvnih stanica (febrilna neutropenija)
- zamagljen vid, pojačano suzenje, suho oko
- promjena osjeta okusa (disgeuzija)
- krvarenje iz nosa

- crvenilo, bol, ljuštenje, oticanje i stvaranje mjehurića na dlanovima i/ili tabanima (sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske)
- odstupanja u rezultatima krvnih pretraga bubrežne funkcije (visoka razina kreatinina u krvi)

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- upala kože koja uzrokuje nastanak crvenih ljuskavih mrlja i koja se može pojaviti zajedno s bolovima u zglobovima i vrućicom (kožni eritemski lupus)
- kožna reakcija koja uzrokuje crvene točkice ili mrlje na koži koje mogu izgledati kao meta s tamnocrvenim središtem okruženim svjetlije crvenim prstenovima (multiformni eritem).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Palbociklib Viatris

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kutiji iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je pakiranje oštećeno ili da su prisutni znakovi neovlaštenog otvaranja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Palbociklib Viatris sadrži

- Djelatna tvar je palbociklib. Palbociklib Viatris filmom obložene tablete su dostupne u različitim jačinama:
 - Palbociklib Viatris 75 mg filmom obložene tablete: jedna tableta sadrži 75 mg palbocikliba.
 - Palbociklib Viatris 100 mg filmom obložene tablete: jedna tableta sadrži 100 mg palbocikliba.
 - Palbociklib Viatris 125 mg filmom obložene tablete: jedna tableta sadrži 125 mg palbocikliba.
- Drugi sastojci su:
 Jezgra tablete: mikrokristalična celuloza, laktoza hidrat, krospovidon, askorbatna kiselina, koloidni silicijev dioksid, bezvodni, magnezijev stearat (pogledajte dio 2 „Palbociklib Viatris sadrži laktozu”).

Film ovojnica:

Palbociklib Viatris 75 mg: hipromeloza (E464), titanijev dioksid (E171), triacetin (E 1518), željezov oksid, crveni (E172), željezov oksid, crni (E172).

Palbociklib Viatris 100 mg: hipromeloza (E464), titanijev dioksid (E171), triacetin (E 1518), boja Indigo carmine aluminum lake (E132), željezov oksid, žuti (E172).

Palbociklib Viatris 125 mg: hipromeloza (E464), titanijev dioksid (E171), triacetin (E 1518), željezov oksid, crveni (E172), željezov oksid, crni (E172).

Kako Palbociklib Viatris izgleda i sadržaj pakiranja

Palbociklib Viatris 75 mg filmom obložene tablete

Ljubičaste, okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete s ukošenim rubom, promjera približno 9,6 mm, s utisnutom oznakom „V” na jednoj strani tablete i oznakom „PL1” na drugoj strani.

Palbociklib Viatris 100 mg filmom obložene tablete

Zelene, ovalne, bikonveksne, filmom obložene tablete s ukošenim rubom, dimenzija približno 14,4 mm x 7,4 mm, s utisnutom oznakom „V” na jednoj strani tablete i oznakom „PL2” na drugoj strani.

Palbociklib Viatris 125 mg filmom obložene tablete

Ljubičaste, ovalne, bikonveksne, filmom obložene tablete s ukošenim rubom, dimenzija približno 15,5 mm x 8,4 mm, s utisnutom oznakom „V” na jednoj strani tablete i oznakom „PL3” na drugoj strani.

Sadržaj pakiranja

Palbociklib Viatris 75 mg, 100 mg i 125 mg tablete dostupne su u:

- OPA/Alu/PVC/Alu blister pakiranjima od 21 ili 63 tablete; OPA/Alu/PVC/Alu blisterima s jediničnim dozama od 21 × 1 ili 63 × 1 tableta i u kalendarskim blister pakiranjima od 21 tablete.
- bijeloj neprozirnoj HDPE bočici s bijelim neprozirnim polipropilenskim navojnim čepom sigurnim za djecu, aluminijskom zaštitnom folijom i sredstvom za sušenje, koja sadrži 100 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Viatriis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika

Viatriis CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Danmark*

Viatriis ApS

Tlf.: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatriis Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Eesti*

Viatriis OÜ

Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viatriis Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

España

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: + 34 900 102 712

France*

Viatriis Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatriis Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Viatriis Limited

Tel: +353 1 8711600

Ísland*

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Viatriis Italia S.r.l.

Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Lietuva*

Viatriis UAB

Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

Viatriis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Magyarország

Viatriis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge*

Viatriis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich*

Viatriis Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

Polska

Viatriis Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatriis d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatriis Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland*

Viatriis Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

Κύπρος
GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

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

Latvija*
Viatri SIA
Tel: +371 676 055 80

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>